



Gebelik ve HIV Enfeksiyonu Pregnancy and HIV Infection

Mete Sucu¹, Cihan Çetin¹, Mehmet Özsürmeli¹, Ghanim Khatib¹, Ceren Çetin²,
Cüneyt Evrûke¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The management of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection is progressing rapidly. In developed countries, the perinatal transmission rates have decreased from 20-30% to 1-2% with the use of antiretroviral therapy and cesarean section. Interventions for the prevention of prenatal transmission has made the prenatal care of pregnant patients with HIV infection more complex. Rapid development of standard care and continuing increase in the distribution of HIV infection has required clinicians taking care of pregnant to have current information. Therefore, in our review we aimed to summarize the prenatal course, treatment and preventive methods for perinatal transmission of HIV.

Key words: Pregnancy, HIV, antiretroviral agents.

ÖZ

Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonunun yönetimi hızlı şekilde değişim göstermeye devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki perinatal geçiş oranları, antiretroviral tedavi (ART) ve sezaryen doğumun planlanmasıyla %20-30'lardan, %1-2'lere kadar düşürülmüştür. Perinatal geçişin azaltılması için yapılan girişimler HIV ile enfekte kadınlar için uygulanan prenatal bakımı daha kompleks hale getirmiştir. Standart bakımın çok hızlı değişmesi ve HIV enfeksiyonu yaygınlığının giderek artması nedeniyle gebe takibi yapan klinisyenlerin bu konudaki güncel bilgilere sahip olması önemlidir. Bu nedenle makalemizde, HIV enfeksiyonunun prenatal dönemdeki seyri, tedavisi ve perinatal geçişin önlenmesi için alınacak tedbirleri özetlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Gebelik, HIV, antiretroviral ajanlar.



Giriş

Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)) ilk kez 1981'de tanımlanmıştır. 1983'te Human Immunodeficiency Virus (HIV) adı verilen bir retrovirus enfeksiyöz ajan olarak tespit edilmiştir. 2012 yılında tüm dünyada 35.3 milyon HIV/AIDS ile enfekte insan bulunduğu, bunların 2.3 milyonunun yeni HIV olgusu olduğu ve 1.6 milyon HIV ilişkili ölüm olduğu tahmin edilmektedir¹. Son iki onyılda perinatal yoldan geçmiş AIDS olgularının dramatik olarak azaldığı tahmin edilmektedir. Buna neden olan temel sebep prenatal HIV taramasının hayata geçirilmesi ve gebe kadınlara ve yenidoğanlarına antiretroviral tedavinin (ART) verilmesidir². Ek olarak yüksek etkinlikli antiretroviral tedavi-highly active antiretroviral therapy (HAART), kronik HIV enfeksiyonu ile hayatını devam ettiren insan sayısında artmaya neden olmuştur bu da HIV enfeksiyonu ve gebelik birlikteliğinde artış ile sonuçlanmıştır³. HIV ile enfekte gebe kadınlarda ART kombinasyonlarının kullanılması perinatal HIV geçiş oranlarının Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %15-30'dan %2'nin altına düşmesine neden olmuştur⁴.

HIV pozitif gebelerin tespit edilmesi ve perinatal geçişin azaltılması için uygun antiretroviral tedavi olanaklarının sağlanması ve gerekli önlemlerin alınması oldukça önemlidir. HIV enfeksiyonu yaygınlığı ülkemizde de artmaktadır bunun sonucu olarak da HIV enfekte gebe kadın sayısında da artış yaşanmaktadır. Gebe takibi yapan klinisyenlerin bu konudaki güncel bilgilere sahip olması önemlidir. Global bir sorun olan HIV enfeksiyonunun gebelikte seyri ve uygulanacak tedavi prensiplerinin bilinmesi ayrıca önem arz etmektedir. Uygun tedavi modaliteleri ve önlemler ile HIV hastalığı tedavisine gebelikte de devam edilebilmesi ve perinatal geçişin önlenmesi mümkündür. Bu yazıda HIV enfeksiyonunun prenatal dönemdeki seyri, tedavisi ve perinatal geçişin önlenmesi için alınacak tedbirlerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Etyopatogenez

AIDS etkeni olan ajanlar, retroviridae ailesinde yer alan ve RNA virüsleri olan HIV-1 ve HIV-2'dir. Tüm dünyada çoğu vakada etken HIV-1'dir. Bulaş şekli Hepatit B virüse benzerdir ve en sık geçiş şekli seksüel ilişkidir. HIV; kan, seminal sıvı, ejakülat öncesi sıvı, beyin-omurilik sıvısı, tükürük, gözyaşı ve annesütü gibi birçok vücut sıvısından izole edilebilmiştir⁵. Ek olarak HIV hem hücre ilişkili fraksiyonlar hem de serbest olarak bulunabilir. Virüsün replikasyonu ve konakçı genomuna entegrasyonu CD4 hücrelerinde progresif azalmaya yol açar ki bu da

fırsatçı enfeksiyon ve AIDS riskinde artış ile sonuçlanır. HIV; gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirme ile bebeğe geçebilmektedir. Herhangi bir önlem alınmadığında bu olasılık %25-35'tir^{6,7}. Ancak, annenin gebeliği süresince ART alması ve hekim kontrolünde olması, bebeğe doğum sonrası antiretroviral profilaksi verilmesi ve anne sütü almaması şeklinde özetlenebilecek önlemlerle, anneden bebeğe geçiş oranı %2'nin altına kadar düşebilmektedir^{8,9}.

Prenatal Laboratuvar Testleri

1. CD4 hücre sayımı: CD4 hücre sayımı gebelikte her vizitte veya en seyrek olarak 3 ayda bir yapılmalıdır. Kombine ART altında sıkı viral baskılanması olan ve CD4 sayımları fırsatçı enfeksiyon eşiğinin üzerinde olan hastalar için CD4 takibi 6 ayda bir yapılabilir^{10,11}. CD4 hücre yüzdesi fırsatçı enfeksiyonlar profilaksisine karar vermede ve ART'ye yanıtın izlenmesinde önemlidir. Pnömosistis, toksoplazmozis veya mycobacterium avium kompleks için profilaksiye başlama kriterleri CD4 hücre sayısı için gebe olmayan HIV enfekte hastalar ile aynıdır.
2. Viral yük ölçümü: Gebelik sırasında plazma HIV RNA ölçümü viral baskılanmanın gösterilebilmesi için sık olarak izlenmelidir. Gebe olmayan yetişkinlerde olduğu gibi tedaviye başladıktan sonra en az 2-4 haftada bir plazma viral yüküne bakılmalıdır. Başlangıç tedavisinden 16-24 hafta sonra komplet viral supresyon elde edilmektedir. Artmış perinatal geçiş riskiyle ilişkili olan artmış HIV RNA seviyeleri olan hastalarda daha yakın izlem yapılabilir. Neonatal HIV enfeksiyonu maternal HIV RNA düzeyleri <400 kopya/ml olduğunda %1 iken >100000 kopya/ml olduğunda ise %30'dan fazladır¹². 34-36. Haftalarda doğum şekli ve zamanını belirlemek için viral yük ölçülmelidir.¹⁰ Terme yakın hastada viral yük 1000 kopya/ml'den fazla ise perinatal geçişin azaltılması için 38. gestasyon haftasında planlı sezaryen uygulanmalıdır¹³.
3. İlaç direnç testi: HIV ilaç direnç testi ART rejimi başlanırken veya değiştirilirken HIV enfekte gebe kadınlara yapılmalıdır. Direnç testi yapılması için HIV RNA seviyelerinin eşik değeri 500-1000 kopya/ml'dir¹⁰. Direnç testi özellikle gebelikte geç tanı konmuş ve tedaviye geç başlanmış hastalar için önemlidir çünkü perinatal geçiş; antenatal uygulanan ART süresi ve doğumda viral supresyon seviyesi ile direkt ilişkilidir¹⁰.
4. ART toksisitesi takibi: ART ilişkili toksisite nedeniyle HIV enfekte tüm hastalar tam kan sayımı, kan üre azotu, kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ile takip edilmektedir.

5. Toksoplazma testleri: Toksoplazma seroprevalansı coğrafik bölgelere göre değiştiği için rutin gebelik takibinde toksoplazma taraması önerilmez ancak HIV enfekte gebe kadınlarda maternal toksoplazma serolojisinin bilinmesi önemlidir. CD4 seviyesi <100 hücre/mL olan Toksoplazma IgG (+) hastalara toksoplazma reaktivasyonundan korunmak için baskılama tedavisi uygulanmalıdır¹⁴. Trimetoprim-sülfametaksazol (TMP-SMX) toksoplazma baskılama tedavisinde kullanılacak ilk seçenektir¹⁴.
6. Viral hepatit taraması: HIV enfekte gebe kadınlar hepatit B ve hepatit C için taranmalıdır. Bu enfeksiyonlarla HIV birlikteliği, geçiş yolları benzer olduğu için sıktır. Hepatit B için antijen (yüzey antijeni: HbsAg) ve antikor (yüzey antijeni antikor: Anti-Hbs, kor antijeni antikor (Anti-Hb core) taraması yapılmalıdır. Hepatit B ile immünize olmamış hastalara rekombinant aşı takvimi uygulanmalıdır. Hepatit C için antikor taramasının yanında HCV RNA testi de istenmelidir. CD4 seviyesi <100 hücre/ml olan hastalarda antikor testi yanlış negatif çıkabilir^{15,16}.
7. Cinsel yolla bulaşan hastalık taraması: Cinsel yolla bulaşan hastalıkların birçoğu ölü doğum, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabileceği için HIV enfekte kadınlar bu hastalıklar için de taranmalıdır çünkü geçiş yolları HIV ile benzerdir. Maternal sifiliz enfeksiyonunun anneden bebeğe HIV geçişini artırdığını gösteren bir çalışma mevcuttur¹⁷.
8. Gestasyonel DİYABET TARAMASI: Gestasyonel diyabet için glukoz yükleme testi taraması diğer gebelerdeki gibi 24-28. gestasyon haftaları arasında yapılmalıdır. Ancak proteaz inhibitörü alan hastalarda testin daha erken haftalarda yapılması önerilmektedir¹⁸.
9. Tüberküloz testi: HIV tanısı konduktan sonra bütün hastalar latent tüberküloz için taranmalıdır. Kazanılmış HIV enfeksiyonu varlığında, önceden tüberküloz enfeksiyonu geçiren hastalar, aktif hastalık gelişimi için yüksek risk altındadırlar.
10. İmmünizasyon: Gebelikte rutin uygulamada önerilen aşılardan yetişkin tip tetanoz (Td veya TdaP) ve inaktive influenza aşılardır¹⁹. Bu aşılardan HIV enfekte hastalara da rutin kullanımda olduğu gibi uygulanabilir. HIV enfekte hastalara rutin uygulamaya ek olarak inaktive aşılardan pnömokok aşısı, hepatit A ve hepatit B aşılardan uygulanmalıdır¹⁹.
11. Antiretroviral tedavi: Gebelik esnasında antiretroviral tedavinin hedefi perinatal geçişin önlenmesi ve maternal HIV hastalığının tedavi edilmesidir. Perinatal geçişin önlenmesi

ve anne sağlığının temini için, CD4 hücre sayısına veya HIV RNA kopya sayısına bakılmaksızın, bütün HIV enfekte gebe kadınlara ART verilmesi önerilmektedir¹⁴.

Fırsatçı Enfeksiyonların Kemoprofilaksisi

Pnömosistis Carinii ve Toksoplazma

Pnömosistis carinii pnömonisi (PCP) ve toksoplazma reaktivasyonu için kemoprofilakside seçilecek ajan TMP-SMX'tir. İlk trimesterde sistemik kullanımın muhtemel teratojenik etkilerine yönelik kaygılar olsa da kemoprofilaksi için TMP-SMX kullanım yararlarının teorik riske ağır bastığı düşünölmektedir¹⁴. Bu konular hasta ile konuşulup tartışılmalıdır.

Endike olduğunda PCP ve toksoplazma reaktivasyonu korunması için gebelik haftasına bakılmaksızın TMP-SMX önerilmektedir. Eğer hasta TMP-SMX'in ilk trimesterdeki olası teratojenik etkileri nedeniyle tedaviyi reddederse, profilaksi alternatifi olarak oral atovaquone bu süreçte kullanılabilir ve tedaviye 2-3. trimesterde TMP-SMX ile devam edilir²⁰. TMP-SMX'e alerji veya intolerans durumunda PCP için dapson, toksoplazmozis için primetamin ve lökovorin kullanılır. HIV enfekte gebe kadınlarda PCP ve toksoplazma reaktivasyonu için kemoprofilaksiye başlama endikasyonları gebe olmayan HIV enfekte hastalarda olduğu gibidir.

Mycobacterium Avium Complex (MAC)

CD4 hücre sayısı <50 hücre/ml olan hastalar yaygın MAC enfeksiyonu riski altındadır. Gebelik esnasında kemoprofilaksi gebelik haftasına bakılmaksızın gebe olmayan yetişkinde olduğu gibidir. Haftalık 1200 mg azitromisin tedavisi önerilir. Gastrointestinal intoleransı olan hastalarda ise doz haftada 2 kez 600 mg olarak önerilmektedir. Hayvan çalışmalarında bulunan doğum defektleriyle ilişki nedeniyle gebe hastalara klaritromisin yerine azitromisin önerilir¹⁴.

Kandida

Kandida enfeksiyonları CD4 seviyeleri 200 hücre/ml altında olan hastalarda sıklıkla görülür. Enfeksiyonlar genelde orofaringeal kandidiazis ve vajinal kandidiazis şeklindedir. Gebe olmayan hastalara baskılayıcı tedavi için flukonazol önerilir. Gebe hastalara uzamış flukonazol kullanımı önerilmez ve topikal tedavi tercih edilir. Orofaringeal kandidiazis için topikal nistatin

solusyonu, vajinal kandidiazis için 7 gün topikal azol önerilir. Başarısızlık durumunda tek doz oral 150mg flukonazol eklenir.

Prenatal Fetal Değerlendirme

Ultrasonografi

Gestasyonel yaş tayini için yapılan ilk trimester ultrasonografisine ek olarak, ilk trimesterde antiretroviral tedavi alan hastalara 2. trimesterde ayrıntılı fetal ultrasonografi taraması önerilmektedir. Efavirenz ile tedavide artmış potansiyel nöral tüp defekti riski olmasına rağmen bu risk ilk 6 haftada maruziyet ile sınırlıdır, çünkü nöral tüp son adet tarihine göre 39-42. günler arasında kapanmaktadır^{21,22}.

İnvaziv Tanısal Prosedürler

Kombine antiretroviral tedavi ile viral süpresyonda olan hastalarda amniosentezin vertikal HIV geçişini artırmadığı düşünülmektedir fakat bu konudaki bilgi sınırlıdır. Herhangi bir invaziv prosedür uygulanması gerekliliği durumunda hasta etkin ART alıyor ve plazma viral yükü düşük seviyede olmalıdır. Viral süpresyonda olan hastalarda bu prosedürlerin güvenli olduğunu işaret eden kanıtlar birçok çalışma ile gösterilmiştir^{23,24}.

İntrapartum Yönetim

Doğum Şekli

ART alan ve plazma HIV RNA sayısı <1000 kopya/ml olan hastalarda intrapartum HIV geçiş insidansı doğum şekline veya membranların rüptür süresine bakmaksızın düşüktür^{25,26}. Bu hastalarda planlı sezaryen ile doğumun HIV geçiş insidansını daha da düşürdüğüne yönelik bilgiler net değildir^{27,28}. Ancak HIV RNA düzeyi >1000 ml/kopya olan hastalarda (geç gebelikte tanı konmuş, ART alamayan veya almayı reddeden) travay başlamadan planlı sezaryen yapılması anneden bebeğe HIV geçişini anlamlı derecede azaltmaktadır^{27,29}. Bu bulgular 15 prospektif kohort çalışmasının meta-analizi ile gösterilmiştir¹³. Gebelik sırasında antiretroviral tedavi alan sezaryen ile doğum yapan 857 hastada fetal geçiş 72 olgu (%8.4), normal doğum yapan 7676 hastada fetal geçiş 1280 vaka (%16.7) olarak bulunmuştur¹³. HIV RNA sayıları >1000 ml/kopya olan ve membran rüptürü olan hastalar rüptür süresi için karşılaştırılmış; fetal geçiş 4 saatten fazla membran rüptürü olanlarda %4.9, 4 saatten az membran rüptürü olanlarda %3.8 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır²⁷. Viral yükün 10.000 kopya/ml'nin üzerinde olması perinatal geçişi artıran bağımsız bir risk faktörüdür. Transplental HIV bulaşması gebeliğin erken döneminde meydana gelebilir ve virus istemli düşük örneklerinden bile belirlenebilir. Kourtis ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vertikal geçişin %20'sinin 36. haftadan önce, %50'sinin doğumdan günler önce ve %30'unun intrapartum meydana geldiğini hesaplamışlardır³⁰.

Obstetrik yönetim, fetüsün maternal sıvılar ve kan ile temasını en az seviyede tutmak üzerine kurulmalıdır. Ayrıca invaziv fetal monitörizasyondan ve iatrojenik membran rüptüründen kaçınılması önerilmektedir. 37 gestasyon haftasından önce membran rüptürü gerçekleşirse, doğum zamanını belirlemek için genel obstetrik uygulamalarda izlenen yönetim şekli uygulanır. Annede HIV enfeksiyonu olması yönetim şeklini değiştirmez. Uygun görülen durumlarda fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak için kortikosteroid uygulaması yapılabilir. Hızlı HIV testi ilk kez doğum eyleminde veya doğumda pozitif çıkarsa uygulanması gereken basamaklar tablo 1'de özetlenmiştir³¹.

Tablo 1. Doğum eylemindeki gebede hızlı HIV testi stratejisi

1. Hastaya HIV enfeksiyonu olabileceği ve bebeğinde etkilenmiş olabileceğini anlat.
2. Hızlı test sonuçlarının hazırlık amaçlı olduğunu ve yanlış pozitif sonuçlar çıkabileceğini anlat.
3. Pozitif hızlı test sonucunu doğrulamak için ikinci bir test uygulanacağını açıkla
4. Bebeğe geçiş riskini azaltmak için, doğrulama testinin sonucunu beklemeden hemen antiretroviral profilaksi başlanması önerilebilir.
5. Hasta doğum yaptıktan sonra, doğrulama testi testi sonucu çıkana kadar maternal antiretroviral tedaviyi kes.
6. Hastaya doğrulama testi sonucu çıkana kadar emzirmeyi ertelemesini tavsiye et, çünkü HIV ile enfekte ise emzirmemelidir.
7. Pozitif maternal test sonuçları hakkında pediatristleri bilgilendir ve uygun neonatal profilaksi başlanmasını sağla.

İntrapartum antiretroviral uygulaması

Hastalar travay esnasında, doğum sırasında veya planlı sezaryen esnasında mümkün olduğunca ART almaya devam etmelidir. İntrapartum intravenöz(iv) zidovudin tedavisine ise hastanın doğuma yakın zamandaki viral yükü değerlendirilerek karar verilmelidir. ART alan ve doğuma yakın dönemde HIV RNA seviyeleri<1000 kopya/ml olan hastalara perinatal geçişi azaltıcı etkisi olmadığı için intrapartum iv zidovudin tedavisi önerilmez^{32,33,34}. Tersine HIV RNA seviyeleri>1000 kopya/ml olan veya viral yük durumu bilinmeyen hastalara iv zidovudin

tedavisi önerilir³³. Planlı sezaryen olacak hastalara iv zidovudin 3 saat önceden başlanmalıdır. Travayda gelen hastalara ise vakit kaybetmeden iv zidovudin tedavisi verilmelidir.

Yenidoğan Profilaksisi

HIV enfekte annelerden doğan tüm yenidoğanlara doğum sonrası antiretroviral profilaksi verilmesi önerilmektedir¹⁰. 6 hafta oral zidovudin tedavisi önerilen rejimdir. İdeali doz ayarlaması yapıp 6-12 saatler arasında tedaviye başlanmasıdır. Annenin hastalık ve tedavi durumuna göre yenidoğan profilaksisinde ek antiretroviraller eklenebilir. Antepartum ART almayan , doğumda viral süpresyonda olmayan veya HIV durumu bilinmeyen annelerden doğan infantlara zidovudine ek nevirapin veya nelfinavir ve lamuvudin tedavilerinin eklenmesinin antepartum geçişi daha da azalttığı gösterilmiştir³⁵.

Emzirme

HIV enfekte kadınların doğumdan sonra emzirmeleri önerilmez. HIV enfeksiyonunun anne sütü ile geçiş riski vardır. Her ne kadar antiretroviral tedavi postnatal geçişi azaltsa da tamamen engellememektedir³⁶.

Antiretroviral İlaçlar

Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI)

Tercih edilen temel NRTI kombinasyonları aşağıdaki gibidir.

1. Zidovudin/Lamuvudin (ZDV/3TC): Geniş güvenlik aralığı olması ve gebelerde uzun yıllardır kullanılması nedeniyle NRTI rejimlerinde ilk basamakta tercih edilen ilaç zidovudindir. Zidovudinün güvenli kullanımı ve perinatal geçişi azaltmadaki etkinliği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir³⁷. Zidovudin plasentayı hızlıca geçer ve fetüste koruyucu serum seviyelerine ulaşır³⁸. Anemi, ilaç direnci ve toksisite öyküsü varsa zidovudin tedavisinden kaçınılmalıdır. Güvenli kullanım profili nedeniyle zidovudin ile kombinasyonda tercih edilen ilaç lamuvudin'dir^{39,22}.
2. Tenofovir/Emtrisitabin (TDF/FTC): Bu kombinasyonlar zidovudin içeren kombinasyonlara göre daha az yan etkiye sahiptir. Bu kombinasyon genelde Hepatit B enfeksiyonunun eşlik ettiği hastalarda tercih edilir. Tenofovir renal toksisitesi nedeniyle renal yetmezliği olan hastalarda çok dikkatli ve doz ayarlaması yapılarak kullanılmalıdır. Bazı çalışmalar

tenofovirin fetüsün kemik dansitesi ve fetal gelişim üzerine negatif etkilerini işaret etmektedir^{40,41}.

3. Abakavir/Lamuvudin (ABC/3TC): Bu kombinasyon günde bir kez verilebilir ve renal hasarı olan hastalarda da kullanılabilir. Zidovudin içeren rejimlere göre daha az yan etkiye sahiptir. Ancak hipersensitivite riskinden dolayı sadece HLA-B5701 testi negatif olan hastalarda kullanılabilir.
4. Proteaz inhibitörleri(PI): Gebelikte proteaz inhibitörleri kullanımı ile gestasyonel diabetarasındaki ilişki net olarak gösterilememiştir. Fakat proteaz inhibitörlerinin glukoz intoleransı için risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir. Bu sebeple proteaz inhibitörü kullanan hastalara glukoz yükleme testinin daha erken yapılması önerilmektedir.¹⁸ Tercih edilen temel PI kombinasyonları aşağıdaki gibidir³².
5. Ritonavir-kuvvetlendirilmiş atanazavir: Bu kombinasyon günde bir kez verilir ve gebelikte oluşan farmakokinetik değişikliklerden dolayı 2. ve 3. trimesterde doz ayarlaması gerekmektedir. Bu rejimde gastrointestinal yan etkiler görülebilir ancak ilk trimesterde doz artırılması gerekmediğinden erken gebelikte bulantı kusması olan kadınlarda tercih edilebilir.
6. Ritonavir-kuvvetlendirilmiş darunavir: Bu kombinasyon 600 mg darunavir ve 100 mg ritonavir içerir ve günde 2 kez verilir. Darunavir'in plazma konsantrasyon 3. trimesterde azaldığı için doz ayarlaması gerekmektedir.

Non-Nükleozidreverstranskriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

Tercih edilen temel NNRTI kombinasyonları aşağıdaki gibidir³².

1. Efavirenz: Bu ajan günde bir kez verilir. Tenofovir ve lamuvudine ile kombinasyon şeklinde de uygulanabilir. Ayrıca metadon ile ilaç etkileşimi de mevcuttur. Efavirenz ; nöral tüp defekti, fasiyal yarıklanma ve anoftalmi gibi problemlere yol açabildiğinden, fetal organogenezin gerçekleştiği ilk sekiz gestasyon haftası içinde kullanımı önerilmemektedir^{42,22}. Efavirenz kullanan kadınların postpartum kontrasepsiyonu sağlanmalıdır.

İntegraz İnhibitörleri

Tercih edilen integras inhibitörleri aşağıdaki gibidir³².

1. Raltegravir: Bu ilacın gebelikte kullanımıyla ilgili bilgi kısıtlıdır fakat gün geçtikçe artmaktadır ve elde edilen bulgular güven vericidir^{43,44}. Raltegravir diğer ilaçlara karşı gelişen toksisite durumunda iyi bir alternatiftir. Ayrıca viral yükü hızla düşürür ve geç gebelikte başvuran hastalarda kullanım için uygundur^{44,45,46}.

Sonuç

Gebe kadınlara HIV tarama testleri yapılması önerilmektedir. HIV pozitif saptanan gebelere tedavinin planlanması ve hastalık seyrinin öngörülmesi için tam kan sayımı ve biyokimyasal testlerin yanında CD4 hücre sayımı ve HIV RNA kopya sayısı ölçümü yapılmalıdır. Enfekte hastalara kadın hastalıkları ve doğum, enfeksiyon hastalıkları ve pediatri uzmanlarının işbirliği içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım gösterilmeli, ayrıntılı fizik muayene yapılmalı, antiretroviral tedavi programı çıkarılmalı ve fırsatçı enfeksiyonlar için tedbirler alınıp uygun profilaktik tedaviler başlanmalıdır. Gebelik esnasında antiretroviral tedavinin hedefi perinatal geçişin önlenmesi ve maternal HIV hastalığının tedavi edilmesidir. Perinatal geçişin önlenmesi ve anne sağlığının temini için, CD4 hücre sayısına veya HIV RNA kopya sayısına bakılmaksızın, bütün HIV enfekte gebe kadınlara ART verilmesi önerilmektedir. ART alan ve plazma HIV RNA sayısı <1000 kopya/ml olan hastalarda intrapartum HIV geçiş insidansı düşüktür. Bu hastalarda planlı sezaryen ile doğumun HIV geçiş insidansını daha da düşürdüğüne yönelik bilgiler net değildir. Ancak HIV RNA sayıları >1000 ml/kopya olan hastalarda travay başlamadan 38. haftada planlı sezaryen yapılması anneden bebeğe HIV geçişini anlamlı derecede azaltmaktadır. Intrapartum iv zidovudin tedavisine ve doğum şekline hastanın doğuma yakın zamandaki viral yükü değerlendirilerek karar verilmelidir. HIV enfekte annelerden doğan bütün infantlara antiretroviral profilaksi verilmesi önerilmektedir. HIV enfekte annelerin emzirmesi önerilmemektedir. Uygun tedavi modaliteleri ve önlemler ile HIV hastalığı tedavisine gebelikte de devam edilebilmesi ve perinatal geçişin önlenmesi mümkündür.

Kaynaklar

1. WHO. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva, Who, 2013
2. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS. AIDS. 2012;26:1205-13.
3. Fenton KA. Changing epidemiology of HIV/AIDS in the United States: implications for enhancing and promoting HIV testing strategies. Clin Infect Dis. 2007;45:213-20.

4. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August , 2014. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (erişim tarihi:Şubat 2016)
5. Hare B. Clinical overview of HIV disease: introduction and history. <http://www.hivinsite.ucsf.edu>. (erişim tarihi:Şubat 016)
6. WHO. UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic, 2010. Geneva. Accessible at: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.
7. World Health Organization, Unicef. Guidance on global scale-up of the prevention of mother to child transmission of HIV: towards universal access for women, infants and young children and eliminating HIV and AIDS among children / Inter-Agency Task Team on Prevention of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and their Children. WHO, 2007, Switzerland. http://www.unicef.org/aids/files/PMTCT_enWEBNov26.pdf. (erişim tarihi:Şubat 2016).
8. Mofenson L, Taylor AW, Rogers M. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection- United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55:592-7.
9. Sütçü M, Aktürk H, Somer A, Törün SH, İnce Z, Çoban A et al. Aneden bebeğe HIV geçişi: sekiz yıllık deneyim. *Mikrobiyol Bul*. 2015;49:542-53.
10. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission; 2014. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/> (erişim tarihi: Şubat 2016).
11. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, Gordin FM, Benator DA, Labriola AM. Is frequent CD4+ T-lymphocyte count monitoring necessary for persons with counts ≥ 300 cells/ μ L and HIV-1 suppression? *Clin Infect Dis*. 2013;56:1340-3.
12. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson CI, Pitt J, Diaz C. 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;29:484-94.
13. The International Perinatal HIV Group .The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med*. 1999;340:977-87.
14. The National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults

- and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention.2015 http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf (erişim tarihi:Şubat 2016).
15. Bonacini M, Lin HJ, Hollinger FB. Effect of coexisting HIV-1 infection on the diagnosis and evaluation of hepatitis C virus. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:340-4.
 16. Thio CL, Nolt KR, Astemborski J, Vlahov D, Nelson KE, Thomas DL. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *J Clin Microbiol.* 2000;38:575-7.
 17. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, Wilson PE, Milner D, Molyneux ME. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS.* 2006;20:1869-77.
 18. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:449-73.
 19. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:817-40.
 20. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66:512-21.
 21. Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei G. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials.* 2010;11:303-11.
 22. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2015. www.APRegistry.com (erişim tarihi:Şubat 2016).
 23. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140:212-7.
 24. Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108:137-41.
 25. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:458-65.
 26. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS.* 2008;22:973-81.

27. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ . Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:482.e1-5.
28. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:335.e1-12.
29. European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet.* 1999;353:1035-9.
30. Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK . Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *JAMA.* 2001;285:709-12
31. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 635. Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1544-7.
32. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. August 06, 2015. <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal-guidelines/0/> (erişim tarihi: Şubat 2016).
33. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis.* 2013;57:903-14.
34. Wong VV. Is peripartum zidovudine absolutely necessary for patients with a viral load less than 1,000 copies/ml? *J Obstet Gynaecol.* 2011;31:740-2.
35. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012;366:2368-79.
36. John-Stewart GC. When is replacement feeding safe for infants of HIV-infected women? *PLoS Med.* 2007;4:e30.
37. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;331:1173-80.
38. Moodley D, Pillay K, Naidoo K, Moodley J, Johnson MA, Moore KH et al. Pharmacokinetics of zidovudine and lamivudine in neonates following coadministration of oral doses every 12 hours. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:732-41.
39. Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.*

- 2002;359:1178-86.
40. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26:1151-9.
 41. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:996-1003.
 42. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2014;28:123-31.
 43. Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS*. 2011;22:358-60.
 44. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Weizsäcker K et al. Raltegravir in HIV-1-infected pregnant women: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61:809-16.
 45. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, Sharland M, Holt DW, Cormack I et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS*. 2010;24:2416-8.
 46. Westling K, Pettersson K, Kaldma A, Navér L. Rapid decline in HIV viral load when introducing raltegravir-containing antiretroviral treatment late in pregnancy. *AIDS Patient Care STDS*. 2012;26:714-7.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Mete Sucu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
Adana
e-mail: metesucu@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received: 23.02.2016**Kabul tarihi/Accepted:** 04.04.2016