



Gebelik ve HIV

Dr. Asuman İnan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

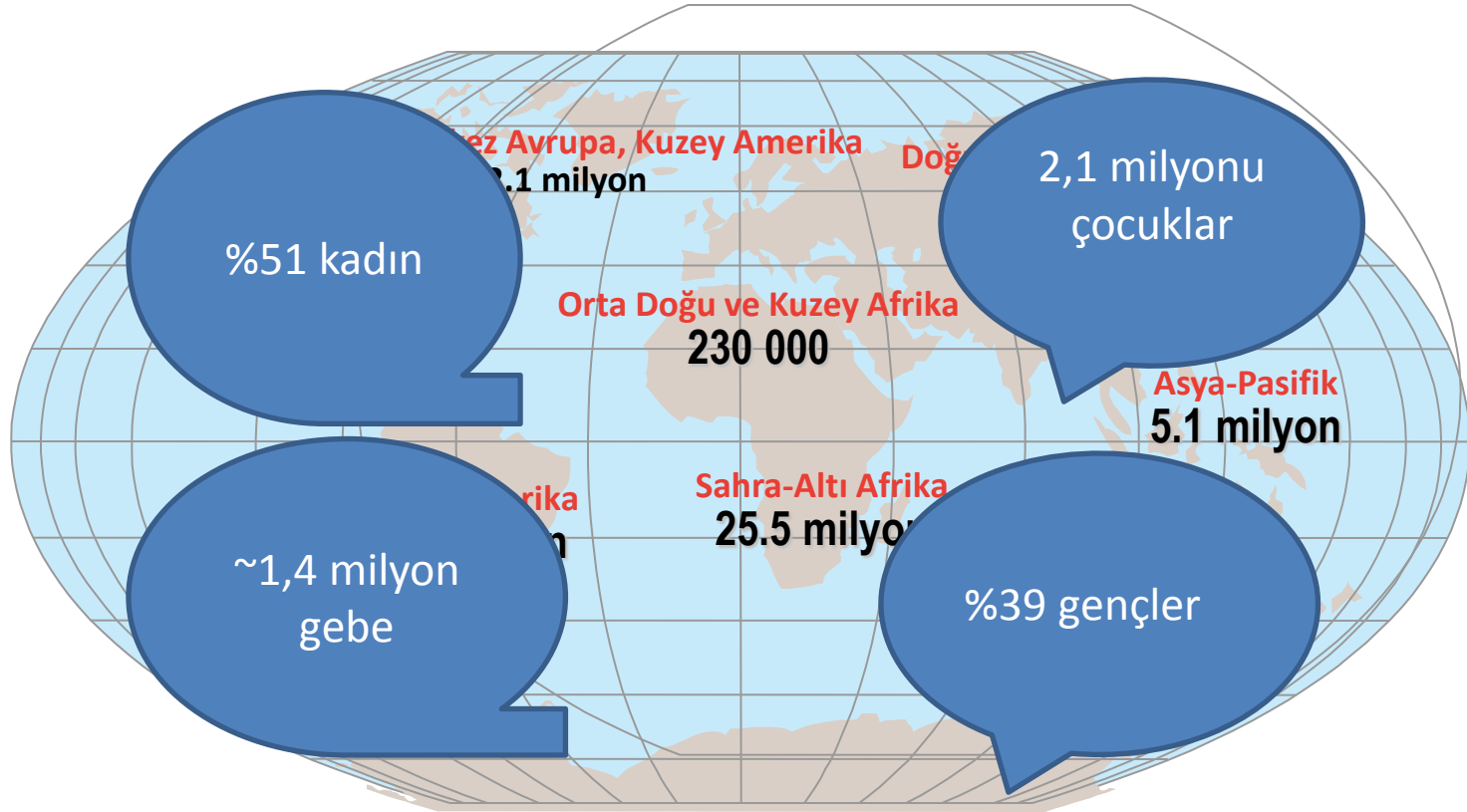
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

16 Aralık 2017, İstanbul

Sunum Planı

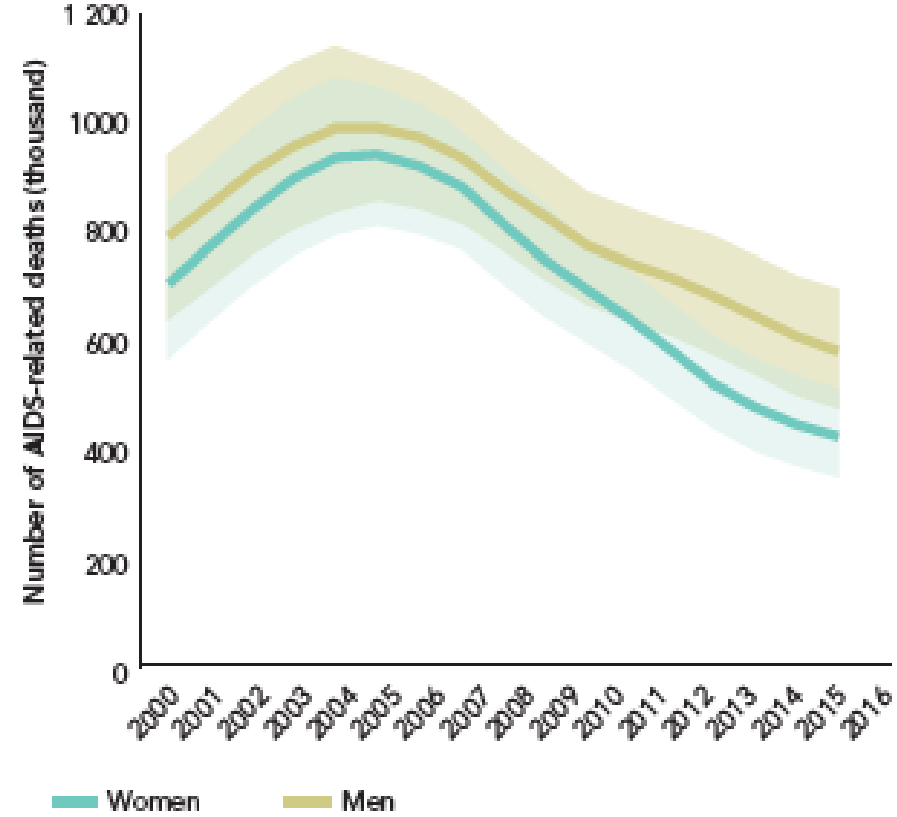
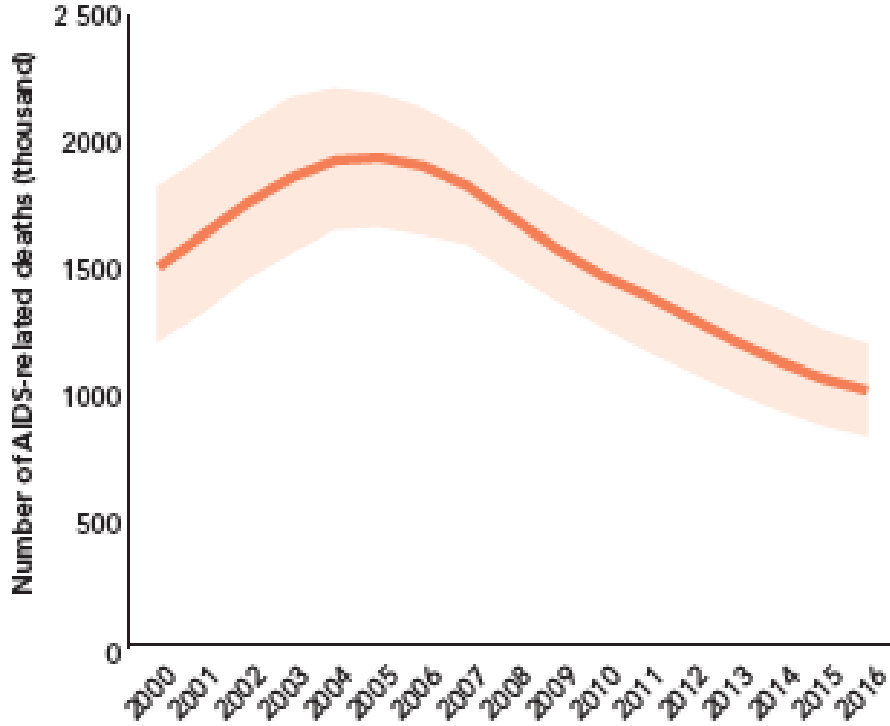
- ❑Epidemiyoloji
- ❑ HIV ve çocuk sahibi olma isteği
- ❑ HIV infeksiyonunda gebeliğin önemi
- ❑ Anneden bebeğe HIV bulaşı
- ❑Gebelerde izlem, farklı klinik senaryolara yaklaşım
- ❑ Gebelikte ARV ilaç kullanımı

HIV ile yaşıyan erişkin ve çocuklar, 2017



Toplam: 36.7 milyon (30.8 – 42.9milyon)

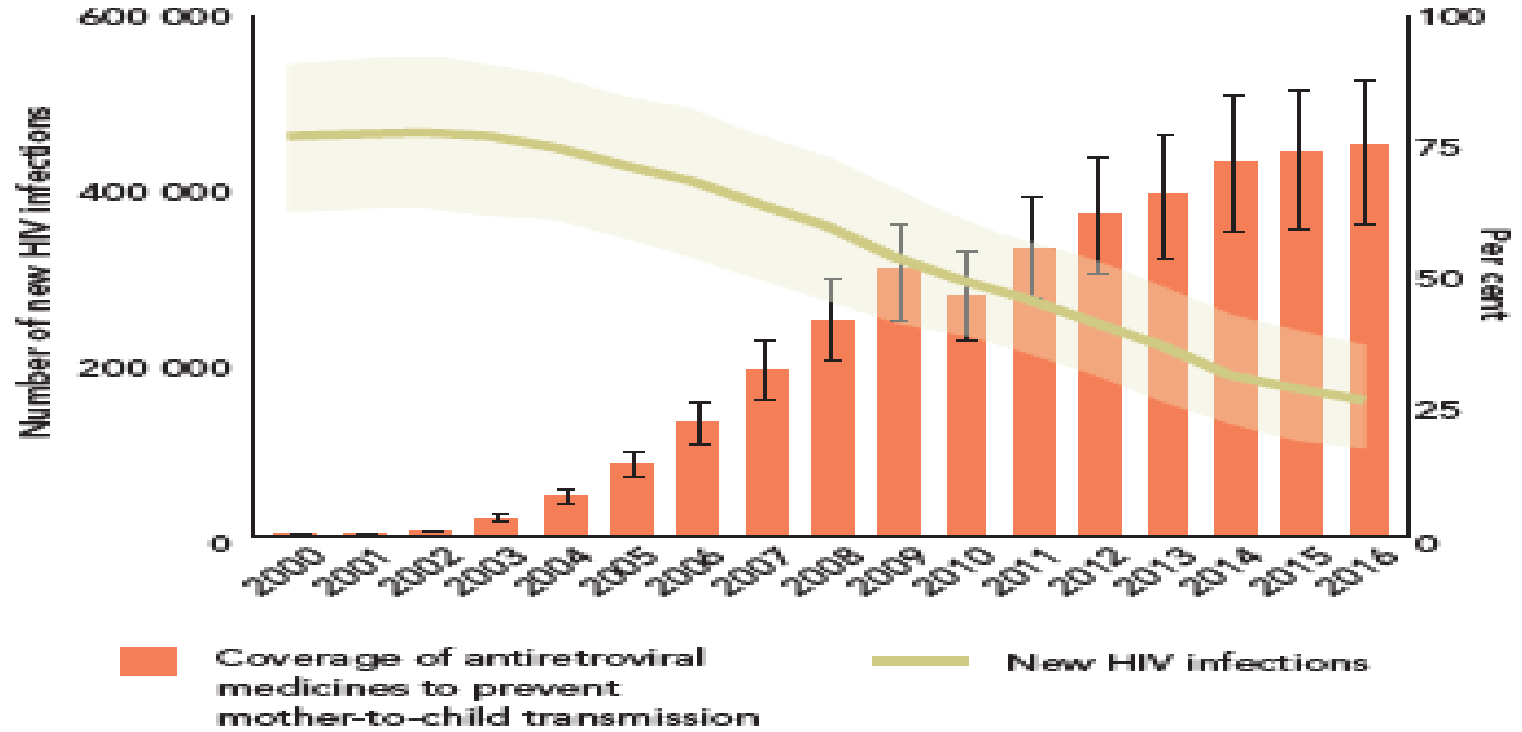
HIV Epidemiyoloji



ART sonrası ölüm oranı %48 düştü

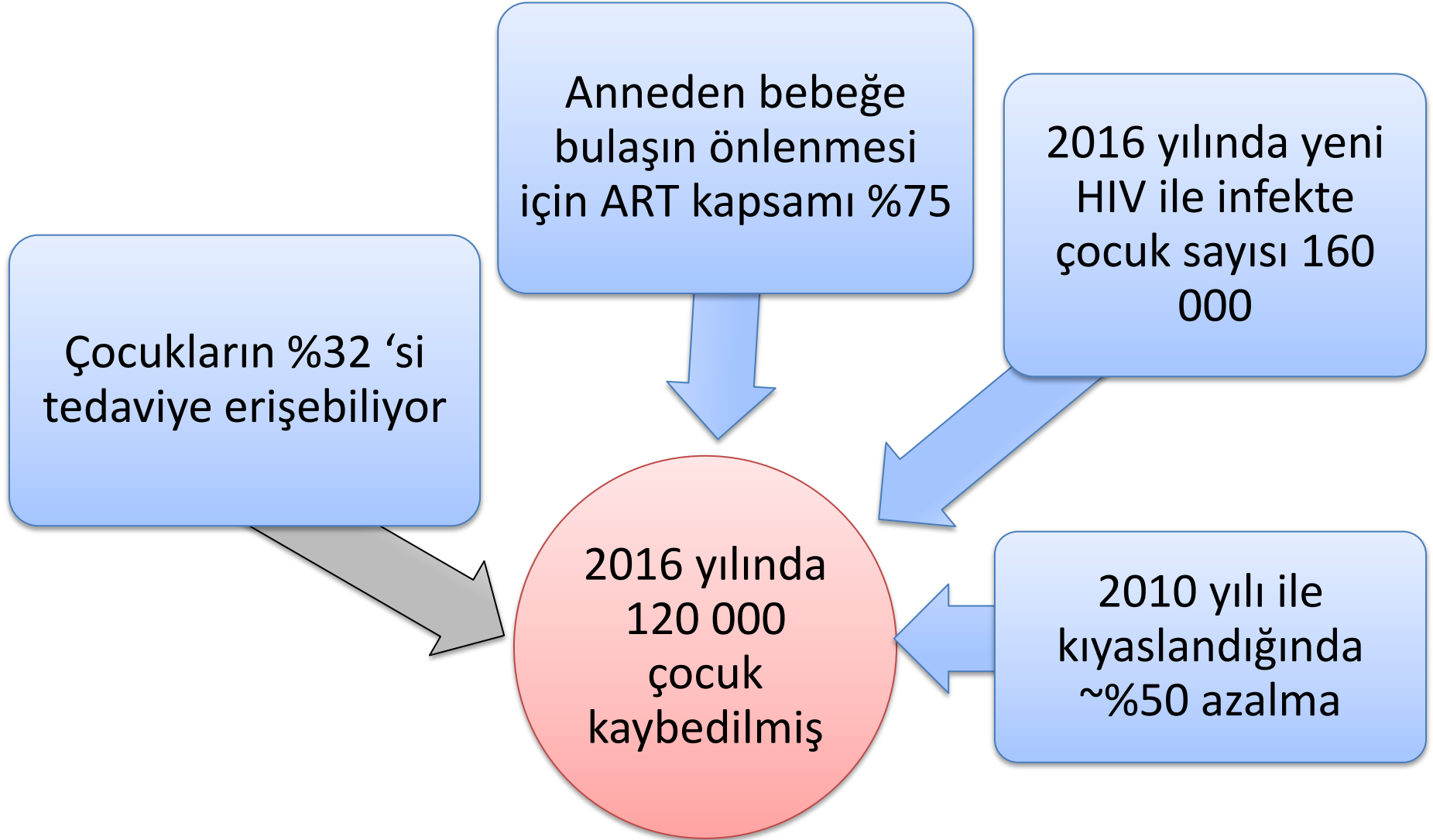
Olguların %51'i kadın, kadınlarda ölüm oranı daha hızlı düştü

HIV Epidemiyoloji



- Çocuklarda (0-14 yaş) yeni HIV enfeksiyonu, anneden bebeğe bulaşmayı önlemek için ART kapsayıcılık oranı (2000-2016)

Epidemiyoloji



TÜRKİYE'DE BİLDİRİLEN HIV/AIDS VAKALARININ CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

01 EKİM 1985 – 30 HAZİRAN 2016

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu,
Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı,
Zührevi Hastalıklar Birimi

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	42	25	67
1-4	30	30	60
5-9	17	9	26
10-14	16	11	27
15-19	161	81	242
20-24	1089	409	1498
25-29	1705	556	2261
30-34	1774	534	2308
35-39	1518	388	1906
40-44	1151	269	1420

Türkiye'de kadınların oranı ~ %25

Yaşa göre kadınlarda dağılımın en yüksek olduğu grup 25-35 yaş

65 yaş ve üstü	266	59	325
Bilinmeyen	149	65	211
TOPLAM	10 213	2 968	13 181

Bebek istiyorum!

- HIV ile infekte
 - Erkeklerin %58'i ve kadınların %70'inin primer bir partneri var
 - Çiftlerin %50'si serodiskordan
 - %20'si, HIV durumunu bilmedikleri partnerler ile birlikte oluyorlar
- ABD'de tahminen 140.000 serodiskordan heteroseksüel çift olduğu ve bunların yaklaşık yarısının çocuk istediği bilinmekte



Having a **NEGATIVE** family
can be the most **POSITIVE**
thing in your life.



Gebelik öncesi yaklaşım

- Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlarla çocuk planı konuşulmalı (AIII)
 - İlk vizitte istemiyor olabilir, gelecekte?
 - Erkek hastalarla?
-
- Planlanmamış gebelik olasılığını azaltmak için uygun ve etkili korunma yöntemleri hakkında bilgi edinmesi sağlanmalı (AII)
-
- HIV enfeksiyonu oral kontraseptif kullanımına engel bir durum değil (AII), ancak ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalı.





- Gebelik öncesi, güvenli cinsel ilişki hakkında, sigara alkol madde kullanımının bırakılması konularında bilgi verilmeli (AII)

Çocuk isteyen tüm çiftler

- Çiftlerin spesifik ihtiyaçlarına uygun yaklaşım açısından uzman konsültasyonu (AIII)
- Öncesinde genital enfeksiyonlar taramalı ve tedavi edilmelidir (AII)
- Öncesinde HIV ile enfekte partnerlerde maksimum viral baskılanma sağlanmalıdır (AII).

Genital HIV-1 RNA Quantity Predicts Risk of Heterosexual HIV-1 Transmission

Jared M. Baeten, MD, PhD^{1,2,3}, Erin Kahle, MPH^{1,3}, Jairam R. Lingappa, MD, PhD^{1,2,4}, Robert W. Coombs, MD, PhD^{2,5}, Sinead Delany-Moretlwe, MD, PhD⁶, Edith Nakku-Joloba, MBChB, PhD⁷, Nelly R. Mugo, MBChB, MPH^{1,8}, Anna Wald, MD, MPH^{2,3,5,9}, Lawrence Corey, MD^{2,3,5,9}, Deborah Donnell, PhD^{1,10}, Mary S. Campbell, MD², James I. Mullins, PhD^{2,5}, and Connie Celum, MD, MPH^{1,2,3} for the Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team

Etkin ART → plazma viral yük azalır

→ genital sekresyondaki virüs konsantrasyonu azalır

Genital HIV-1 RNA her 1 log₁₀ artış ile eşler arası bulaş riski 1.7 kat artar

Maksimum virolojik baskılanma sağlansa bile genital traktüste virüs bulunabilir; heteroseksüel bulaş riskini tam elimine etmez

Sheth PM, *AIDS*. 2009; Cu-Uvin S, *AIDS*. 2010;; Politch JA, *AIDS*. 2012

Serodiskordan Çiftler

- Çift danışmanlık hizmeti almalı
- HIV infekte olan eş kombine ART almalı ve plazma viral yük saptanabilir düzeyin altına düşürülmelidir.
- HIV ile infekte olmayan bireye ek önlem olarak
 - TÖP (30 gün önce ve 30 gün sonra) önerilmelidir (özellikle HIV(+) partnerin viral yükü bilinmiyorsa veya saptanabilir düzeyde ise) (CIII).
 - (HIV infekte partner ART alıyor ve baskılanmış ise yararı?)



Temas Öncesi Proflaksi

Table 4. Clinical Trials of Pre-Exposure Prophylaxis

Trial	Study Population	Location	Intervention	Outcome	Comments
TDF2	1,219 sexually active adults; 55% male, 45% female; 94% unmarried; approximately 90% aged 21–29	Botswana	Daily oral TDF/FTC	63% protection	>30% did not complete study; cannot draw definitive conclusions for women and men separately.
PIP	4,758 heterosexual serodiscordant couples; 38% HIV-negative female, 68% HIV-negative male partner; 98% married; median age 33	Botswana, Kenya, Rwanda, South Africa, Tanzania, Uganda, Zambia	Daily oral TDF or TDF/FTC	67% protection with TDF alone; 75% protection with TDF/FTC	Discordant couples may be a distinct, unique population.
FEM-PrEP	1,951 heterosexual women aged 18–35 at high risk of infection	Kenya, South Africa, Tanzania	Daily oral TDF/FTC	Trial discontinued for futility in April 2011.	Adherence assessment with monthly clinical samples to measure drug concentration is pending.
VOICE MTN-003	5,029 heterosexual women aged 18–45 in high-prevalence areas	Uganda, South Africa, Zimbabwe	Daily oral TDF or daily oral TDF/FTC or daily topical TFV gel	No study drug significantly reduced the risk of HIV acquisition. Estimates of effectiveness were less than 0 for TDF and TDF/FTC daily oral dosing (negative 48.8% and negative 4.2% TDF/FTC respectively), and reduced risk of HIV infection of 14.7% for TDF gel.	Adherence to study drugs was low; TFV was detected in 30% of the oral TDF arm, 29% in the oral TDF/FTC arm, and 25% in the TDF gel arm.

Key to Acronyms: TDF = tenofovir disoproxil fumarate; TFV = tenofovir; FTC = emtricitabine

HIV-serodiscordant couples desiring a child: 'treatment as prevention,' preexposure prophylaxis, or medically assisted procreation?

Mabileau G¹, Schwarzing M², Flores J³, Patrat C⁴, Luton D⁵, Epelboin S⁶, Mandelbrot L⁷, Matheron S⁸, Yazdanpanah Y⁸.

Abstract

OBJECTIVE: We sought to assess the residual risk of HIV transmission, cost, and cost-effectiveness of various strategies that can help fertile HIV-uninfected female/HIV-1-infected male on combination antiretroviral therapy with plasma HIV RNA <50 copies/mL couples to have a child: (1) unprotected sexual intercourse (treatment as prevention); (2) treatment as prevention limited to fertile days (targeting fertile days); (3) treatment as prevention with preexposure prophylaxis (tenofovir/emtricitabine); (4) treatment as prevention and preexposure prophylaxis limited to fertile days; or (5) medically assisted procreation (MAP).

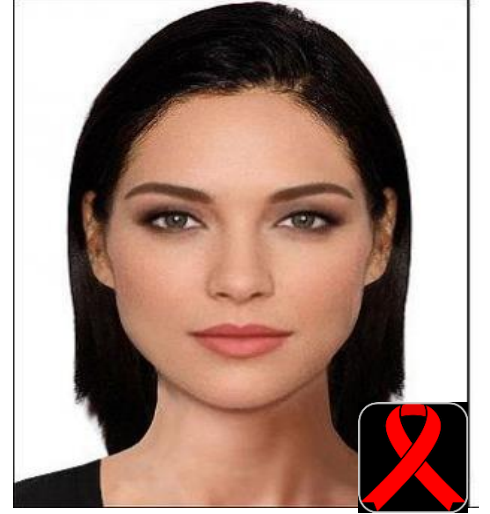
STUDY DESIGN: This was a model-based, cost-effectiveness analysis performed from a French societal perspective. Input parameters derived from international literature included: 85% probability of live births in different strategies, 0.0083%/mo HIV transmission risk with unprotected vaginal intercourse, 1% HIV mother-to-child transmission rate, and 4.4% birth defect risk related to combination antiretroviral therapy when the mother is infected at conception. Targeting fertile days and preexposure prophylaxis were estimated to decrease the risk of HIV transmission by 80% and 67%, respectively, and by 93.4% for preexposure prophylaxis limited to fertile days (the relative risk of transmission considering the combination of both strategies assuming to be $(1-80\%)*(1-67\%) = 16.6\%$ in basecase). Tenofovir/emtricitabine

- HIV bulaşı hedeflenmiş fertilizasyon günlerinde en az, sadece tedavi en fazla

€3,000,000/year saved. Results were robust to multiple sensitivity analyses.

CONCLUSION: Targeting fertile days is associated with a low risk of HIV transmission in fertile HIV-uninfected female/male with controlled HIV-1 infection couples. The risk is lower with preexposure prophylaxis limited to fertile days, or MAP, but these strategies are associated with unfavorable cost-effectiveness ratios under their current costs.

HIV infekte kadın

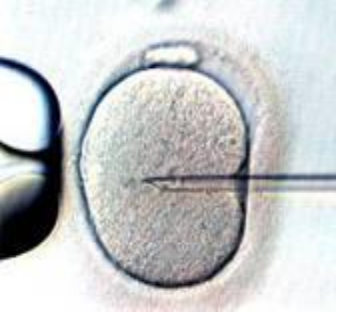


- Peri-ovulatuvar dönemde evde veya sağlık biriminde eřin spermiyle inseminasyon en güvenli yöntem (AIII)

HIV infekte erkek



- Donör spermi en güvenilir seçenek (AIII)
- Donör spermi tercih edilmiyorsa, sperm hazırlama teknikleri ile intrauterin inseminasyon ve İVF düşünülmelidir (AIII)
- Semen anomalileri HIV ile infekte erkeklerde daha sık görüldüğü için konsepsiyon öncesi semen analizi önerilir (AIII)



Sperm Yıkama

Sperm yıkama ve PCR (10 kp/ml) sonrası:

- Intrauterin inseminasyon
- In vitro fertilizasyon
- Intrasiitoplazmik sperm enjeksiyonu yapılabilir.

Bulaş riski teorik olarak var.

2003-2007 arası 1800 çifte, 4500 kez işlem uygulanmış. 500'den fazla çocuk sahibi olunmuş, hiçbirinde HIV serokonversiyonu yok.

(Bujan L, et al. AIDS 2007, 21:1909-14)

Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples

This version published: 2011; Review content assessed as up-to-date: October 02, 2010.

Plain language summary

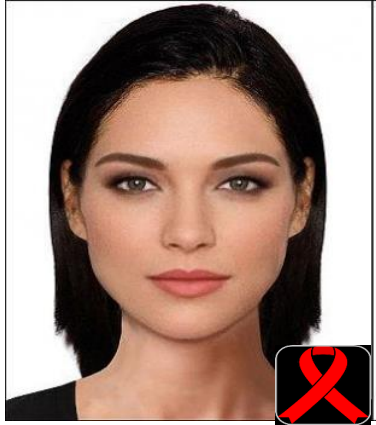
Sperm washing is a technique that concentrates and separates the seminal fluid from the sperm in HIV-positive males. HIV is known to reside in the semen of HIV-positive men. When a woman wants to get pregnant, she is artificially inseminated with the sperm after it is washed and becomes virus-free. Sperm washing is done with the help of a centrifuge. The centrifuge is a device that spins at a high speed to separate the sperm from the seminal fluid in a given sample of semen. The sperm is then purified in solution twice, in order to clean other unwanted substances in it, including the HIV. This technique was first introduced in 1992 in Milan, Italy by Augusto Enrico Semprini and colleagues, with the aim of helping HIV positive couples to conceive a healthy baby and to ensure that females do not acquire the disease from an HIV-positive male. Nowadays, many couples opt for sperm washing because it prevents the female partner from getting infected with HIV and enables the HIV positive male to propagate a healthy family. However, this process can be very lengthy and expensive. It is very helpful if both partners understand sperm washing to be a risk-reduction method and not a risk-free method as, technically, the virus could still be present in the washed sample at a titer below the detection limit of the HIV assay. There have been no reports of seroconversion in the female partner when semen has been correctly processed. Hence, the risks of not performing sperm washing need to be strongly discussed with sero-discordant

- Bu konudaki çalışmalar gözlemsel, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var

Authors' conclusions: Reports on the use of sperm washing to prevent HIV transmission, from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples, are currently limited to observational studies. No randomised controlled trial has assessed the benefit or risk of sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allow conception in sero-discordant couples. Thus, this systematic review identifies the need for a multicentre randomised controlled trial assessing the benefits and possible risks of sperm washing in preventing HIV transmission from HIV-infected men but allow conception in sero-discordant couples.

Partnerlerin ikisi de HIV-pozitif

- Bu çift, eğer çocuk sahibi olmak istemiyorsa, süperenfeksiyondan ve antiretroviral dirençli virüsün paylaşılmasından kaçınmak için kondom kullanmalı
- Eğer gebelik isteniyorsa: Viral yükün sptanamayacak düzeye düşürülmesi, ovulasyon belirleyici kitlerin kullanımı ve ayda bir kez korunmasız seks, kabul edilebilir bir yaklaşım



Doğal konsepsiyon ?

[J Acquir Immune Defic Syndr. 2006 Nov 1;43\(3\):324-6.](#)

Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy.

[Barreiro P¹](#), [del Romero J](#), [Leal M](#), [Hernando V](#), [Asencio R](#), [de Mendoza C](#), [Labarga P](#), [Núñez M](#), [Ramos JT](#), [González-Lahoz J](#), [Soriano V](#); [Spanish HIV-Discordant Study Group](#).

- Barreiro
 - 62 serodiskordan çift
 - ART alan ve VL < 500 kopya/ml olan HIV (+) partner
 - HIV bulaşı yok

Barreiro et al. (2007) Human Reproduction, 22 (9), 2353
Cohen, M. et al. (2011). NEJM 365: 493-505.

1. HIV + eş doktor kontrolünde düzenli ART tedavi kullanıyor olmalı
2. Plazma HIV-RNA >6 ay süreyle saptanamaz düzeyde olmalı
3. İki eşte de cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık olmamalı
→ cinsel yolla bulaş ihmal edilebilir

2008 Swiss Commission

HPTN 02



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.P.H., Theresa Gamble, Ph.D., Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.B., B.S., James G. Hakim, M.D., Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Pilotto, M.D., Sheela V. Godbole, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Kenneth H. Mayer, M.D., Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Ph.D., Estelle Piwowar-Manning, M.T., Leslie Cottle, B.S., Xinyi C. Zhang, Ph.D., Joseph Makhema, M.B., B.Ch., Lisa A. Mills, M.D., Ravindre Panchia, M.B., B.Ch., Sharlaa Faesen, M.B., B.Ch., Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindells, M.B., B.S., Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., B.S., Karin Nielsen-Saines, M.D., David D. Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., Sarah E. Hudelson, B.S., Andrew D. Redd, Ph.D., and Thomas R. Fleming, Ph.D., for the HPTN 052 Study Team*

N Engl J Med 2016; 375:830-839 | September 1, 2016 | DOI: 10.1056/NEJMoa1600693

- 1763 serodiskordan hasta, 886 erken ART; 877 geç ART
- Median izleme zamanı 5.5 yıl

Erken ART bulaşı %93 azaltıyor (hazard ratio, 0.07; 95% CI, 0.02 to 0.22)

Viral yükü kalıcı olarak baskılanan grupta indeks vaka ilişkili enfeksiyon saptanmadı

Partner Çalışması

Original Investigation

Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy

Alison J. Rodger, MD; Valentina Cambiano, PhD; Tina Bruun, RN; Pietro Vernazza, MD; Simon Collins; Jan van Lunzen, PhD; Giulio Maria Corbelli; Vicente Estrada, MD; Anna Maria Geretti, MD; Apostolos Beloukas, PhD; David Asboe, FRCP; Pompeyo Viciano, MD; Félix Gutiérrez, MD; Bonaventura Clotet, PhD; Christian Pradier, MD; Jan Gerstoft, MD; Rainer Weber, MD; Katarina Westling, MD; Gilles Wandeler, MD; Jan M. Prins, PhD; Armin Rieger, MD; Marcel Stoeckle, MD; Tim Kummerle, PhD; Teresa Bini, MD; Adriana Ammassari, MD; Richard Gilson, MD; Ivanka Krznaric, PhD; Matti Ristola, PhD; Robert Zangerle, MD; Pia Handberg, RN; Antonio Antela, PhD; Sris Allan, FRCP; Andrew N. Phillips, PhD; Jens Lundgren, MD; for the PARTNER Study Group

- 14 Avrupa Ülkesi
- 75 Klinik

- 1166 çift (340'ı MSM)
- HIV viral yük <200 k/ml, ART alıyor, kondom kullanmıyorlar

- ART alan, viral yükü negatif olan ve kondom kullanmayan serodiskordan heteroseksüel ve MSM çiftlerde median 1.3 yıl izlem sonunda HIV bulaşı saptanmamış

It is important to recognize that no single method (including treatment of the infected partner) is fully protective against transmission of HIV. Effective ART that decreases plasma viral load to undetectable levels is also associated with decreased concentration of virus in genital secretions. However, discordance between plasma and genital viral loads has been reported, and individuals with an undetectable plasma viral load may have detectable genital tract virus.⁷⁻⁹ In addition, antiretroviral (ARV) drugs vary in their ability to penetrate the genital tract.¹⁰ In a prospective study of 2,521 African HIV-infected serodiscordant couples, higher genital HIV RNA concentrations were associated with greater risk of heterosexual HIV-1 transmission and this effect was independent of plasma HIV concentrations.¹¹ Each log₁₀ increase in genital HIV-1 RNA levels increased the risk of female-to-male or male-to-female HIV transmission by 1.7-fold.¹¹ Hence, the use of ART reduces but does not completely eliminate the risk of HIV sexual transmission in couples who have decided to conceive through condomless intercourse.¹²

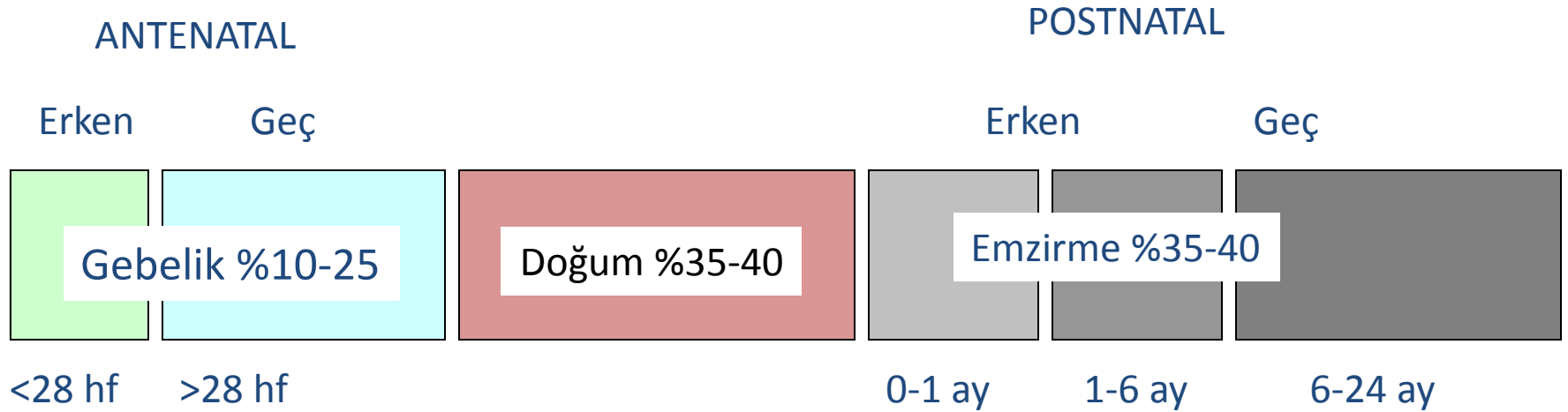
In addition to reducing the risk of HIV transmission between partners, starting ART before conception in HIV-infected women may also reduce the risk of perinatal transmission.¹³ Data suggest that early and sustained control of HIV viral replication may be associated with decreasing residual risk of perinatal transmission,^{14,15} but not complete elimination of the risk of perinatal transmission.¹⁵ In addition, reports are mixed on the possible effects of ART on prematurity and low birthweight, with some but not all data suggesting that such outcomes may be more frequent in women on ARV drugs at conception.¹⁶⁻¹⁸

The implications of initiating therapy before conception and the need for strict adherence to achieve plasma viral load below the limits of detection should be discussed with the couple. Consultation with an expert in HIV care is strongly recommended.

HIV RNA plazmada negatif iken, genital sekresyonlarda saptanabilir düzeyde olabilir.

ART korunmasız ilişkide riski tamamen elimine edemez.

Anneden bebeğe HIV bulaşı



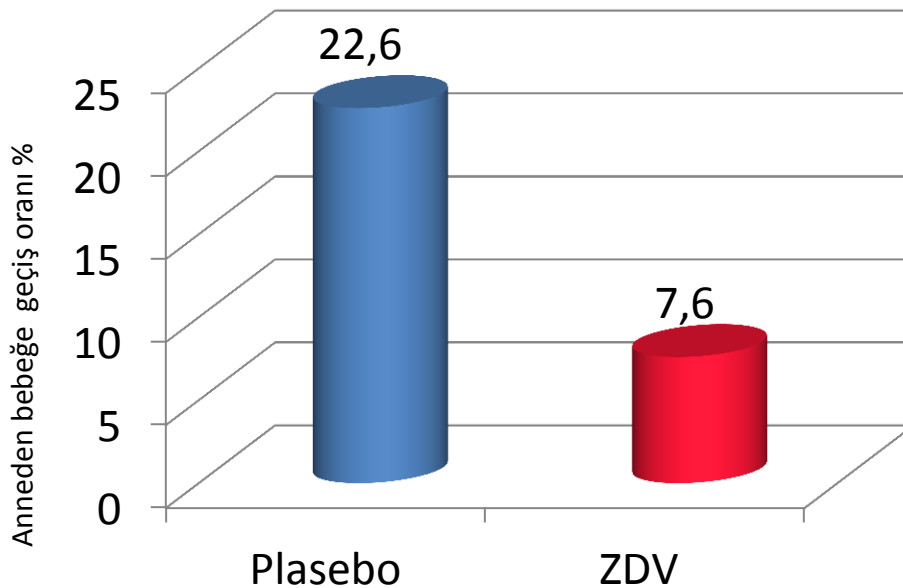
ART uygulanmayanlarda kümülatif bulaş riski %14-45



ART + planlanmış sezaryen + emzirmenin önlenmesi:
bulaş riski %1-2'ye iner

ZDV-bulaş riskini azaltır

Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076



ZDV ile bulaş riski %66
azalmakta ($P = <0.001$)

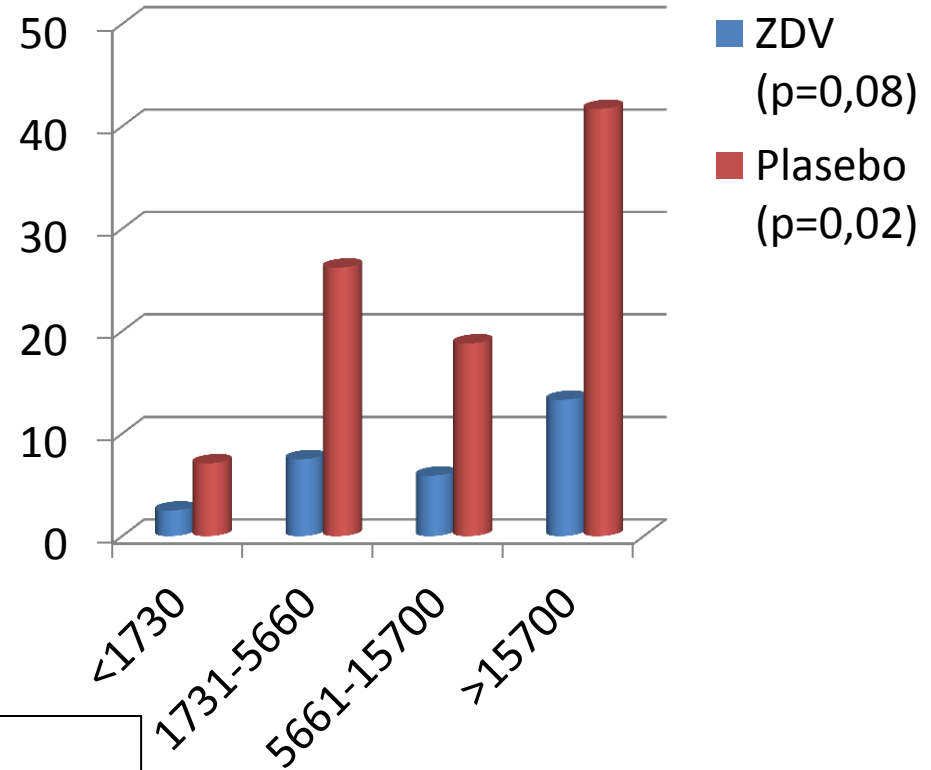
Sperling RS, *N Engl J Med.* 1996;335:1621-1629.

Gebelikte ARV ilaçların perinatal bulaşı önlemede etkisi

RKÇ, CD4>200, ART gerekmeyen
14-34 hf, 402 gebe

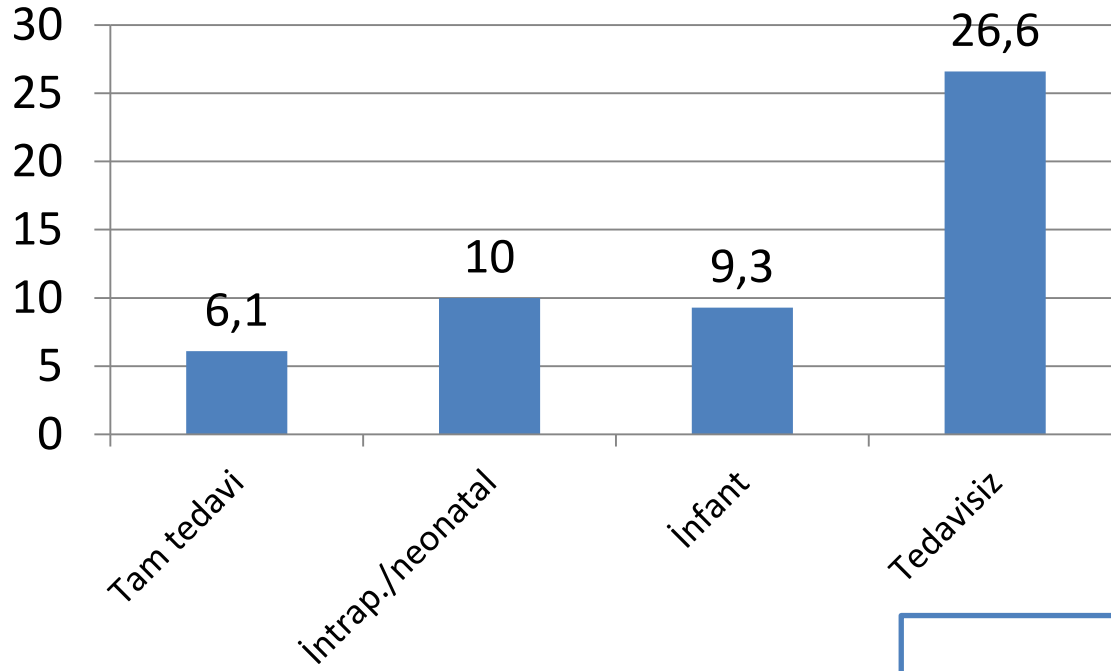
Anne HIV-RNA arttıkça bulaş artar.
Plazma HIV-RNA düşük de olsa bulaş var

HIV-1 bulaşını önlemek için
plazma HIV-1 RNA veya CD4 hücre
sayısından bağımsız olarak anneye
zidovudin tedavisi önerilir.



Sperling RS, NEJM 1996

ZDV-HIV Bulaşının azaltılması



Bulaş oranı:

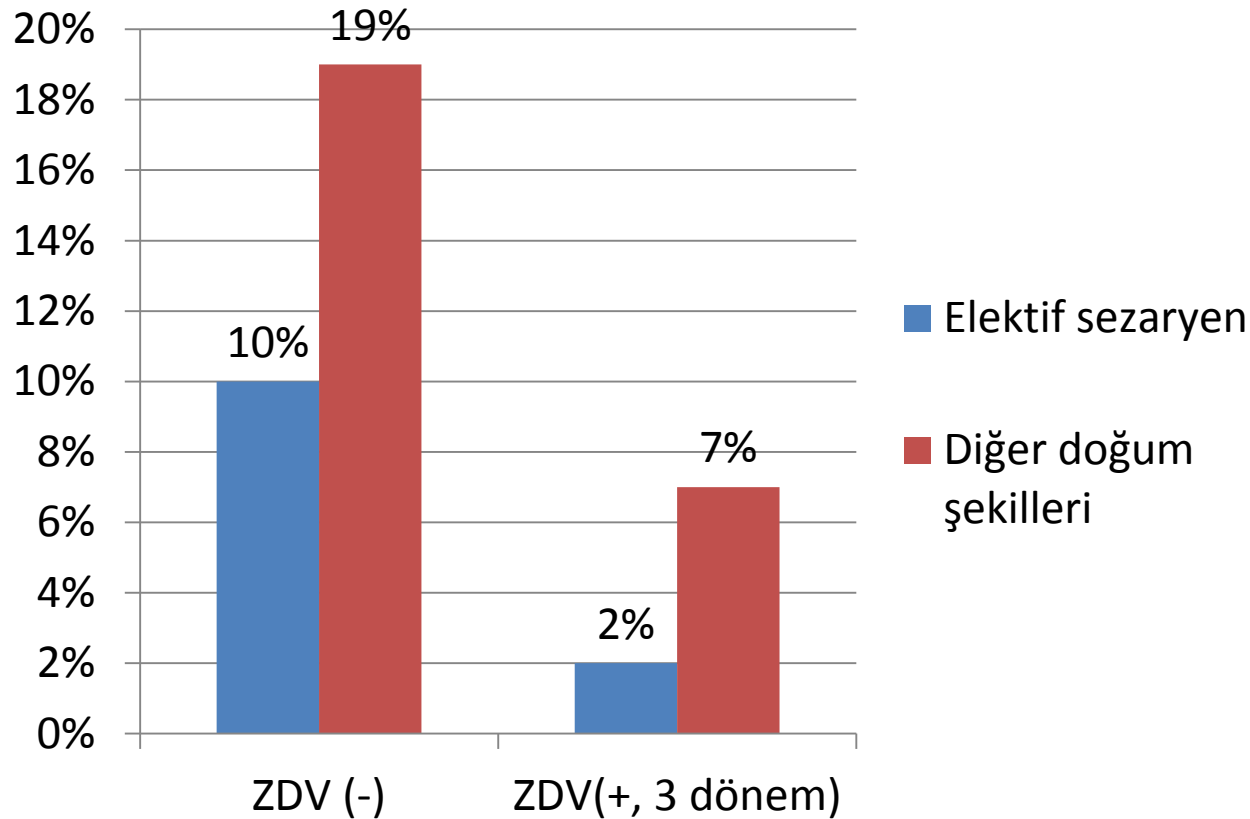
%6,1: prenatal+intrapartum+ infant ZDV,

%10: sadece intrapartum +infant ZDV

%9,3: ZDV infanta ilk 48 h başlanırsa (çoğu ilk 12 h)

Wade NA, *N Engl J Med.* 1999;339:1409-1414.

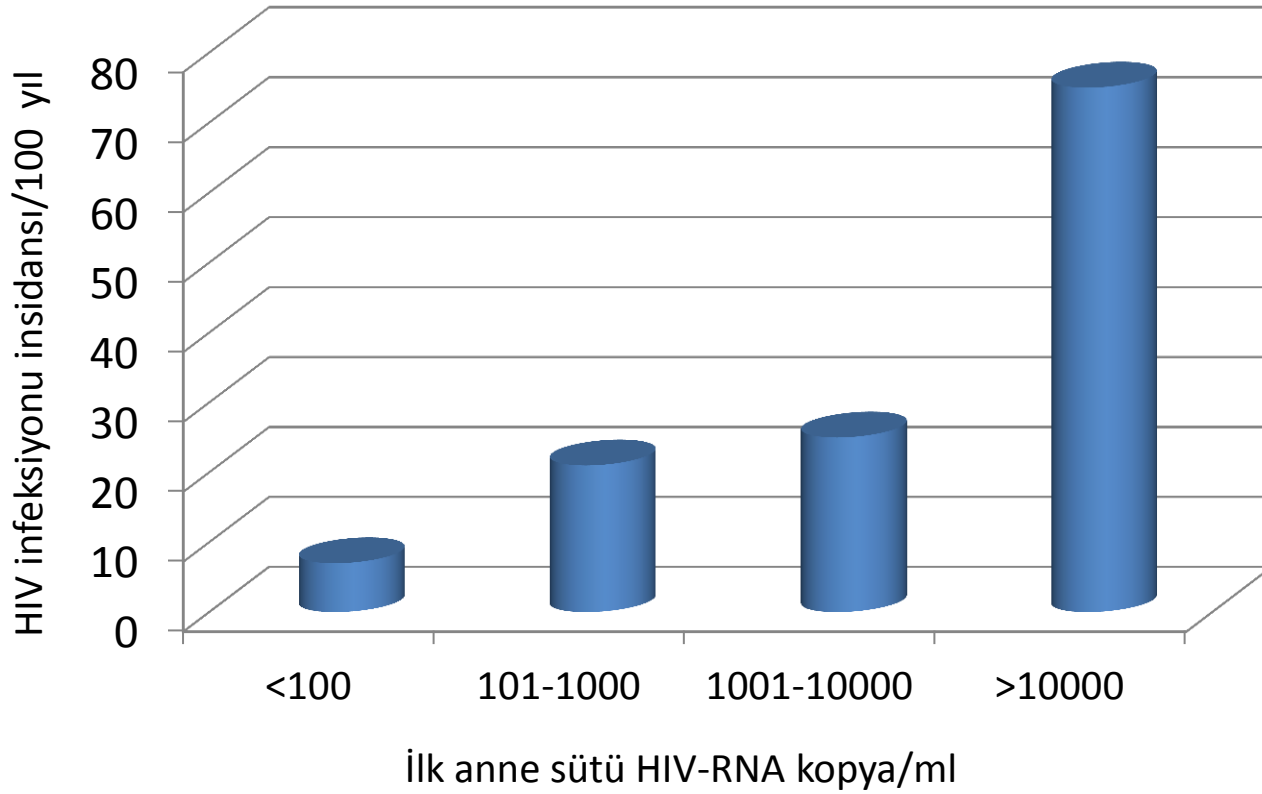
Doğum şeklinin perinatal bulaşı önlemede etkisi



15 kohort metaanalizi, 8533 kadın

- Sezaryen ile bulaş ~%50 azalmış
- Sezaryen → zidovudin kullanımı (+) vs (-): bulaş ~%87 azalmış

Perinatal bulařta emzirmenin rolü



Gebelik veya emzirme sırasında primer veya akut HIV infeksiyonu- bulaş riski

- Perinatal bulaş riski artar.

- Perinatal bulaş oranı gebelik sırasında HIV gelişen anneden doğan bebeklerde %22, öncesinde HIV ile infekte anneden doğan bebeklerde %1,8 (OR:15,1) infekte

- Riskli gebelerde 3. trimestirde HIV antikor testi tekrarlanmalıdır.

- Hamile ve emziren annelere kondom kullanımının önemi anlatılmalıdır.



Öykü ve fizik muayene

- Ayrıntılı bir öykü ve tam bir fizik muayene
- İlaç kullanımı, sigara,alkol,madde kullanımı
- Bağışıklık durumu
- Kronik hepatit bulguları
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
- Fırsatçı infeksiyonlar, tbc
- İleri HIV hastalığı bulguları



Gebe izlem

Hematokrit

- Maternal anemi:
- Gebeyi etkiler
- Anneden bebeğe HIV geçişini arttırır

CD4

- Gebelikte CD4 sayısı rölatif olarak düşük bulunabilir, CD4 % ile izlem uygundur
- Gebelikte CD4 ilk vizitte ve her 3 ayda 1

Viral yük

- İlk vizitte
- ART başlandığında,
- ART başlanması veya değiştirilmesinden 2-4 hafta sonra
- Viral supresyon sağlanana kadar ayda 1, sonra her 3 ayda 1
- Doğumun şekline ve zamanına karar vermek için 34-36. haftada

Direnç testi

- HIV-RNA düzeyi >500-1000 kopya/ml olan tüm gebelerde, ART başlanması veya değiştirilmesinden önce
- Viral yük supresyonu olmayanlarda veya rebound saptandığında

Gebe ve fetüs izlemi : Ultrason

- İlk trimestir: Gestasyonel yaşın doğrulanması
 - Gerekirse 38. haftada sezaryen ile doğumun zamanlanmasını ayarlamak için
- İkinci trimestir: ART alan kadında fetal anatominin değerlendirilmesi amacıyla

- Viral hepatit göstergeleri
 - HBsAg, antiHbcIgG, anti-HBs
 - Anti-HCV, CD4<100 k/ml ve risk varsa HCV-RNA
 - 10 çalışmanın meta-analizi: maternal HIV koinfeksiyonu HCV'nin vertikal geçişini arttırıyor(OR:1,9, %95CI, 1,4-2,7)

Polis CB, Clin Infect Dis 2007;44:1123.

- Tüberküloz testi:
HIV tanısı konulan her bireyde latent tbc araştırılmalıdır.
PPD IGRA'dan daha güvenilir

- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
 - Ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı
 - Maternal sifiliz, anneden bebeğe HIV geçişini arttırır.
Mwapasa V, AIDS 2006;20:1869
- Toksoplazma
 - HIV infekte kadınlarda toksoplazma serolojisine bakılmalıdır (ABD, Türkiye??)
 - Erken USG bulguları tanıda değerlidir
- Sitomegalovirüs:
 - HIV ile infekte kadınlarda CMV IgG pozitifliği > %90 : rutin seroloji önerilmez.

Gebelerde bağıışıklama

Gebelerde önerilen aşılar

Tetanoz, difteri, boğmaca, (Td, Tdab, her gebelikte, 27-36.hf arası)

İnfluenza
Her yıl

Gebelerde risk varlığında önerilen aşılar

Pnömonokok aşısı
Hepatit A ve B aşıları



Gebelerde Önerilen Aşılar

Td bağışıklaması tam olan gebelerde:
27-36. haftalar arasında bir doz Tdab önerilir

5-10 yıl içinde rapel yapılmamış ise 1 doz Tdab,
Tdab verilemiyorsa ve 10 yıl geçmiş ise Td
(2. veya 3. trimestirde)

Td hiç uygulanmamış veya tam değil ise
0.4.hf ve 6 ya da 12. ayda 3 doz Td Bunlardan
birinde Td yerine Tdab
(tercihen 20. gebelik haftası ile doğum arasında)



Gebelikte Aşılama-Hepatit B

Risk faktörleri

- Birden çok partner varlığı
- IV ilaç bağımlılığı
- Hepatit B'li hasta ile temas
- HBsAg + kan ile temas

Farklı bir şema

- <25 hafta, Hepatit B için yüksek risk taşıyan gebelerde
- 0.1.4. aylarda uygulandığında
- 3. dozdan sonra koruyuculuk %90, YE'de artış yok

Sheffield JS, Obstet Gynecol, 2011

korkma
korun



Gebelikte aşılama- Hepatit A

- Gebelerde akut hepatit A
 - Erken doğum
 - Mekonyum peritoniti
 - Fetal asit
 - Polihidroamnios

Elinav E, Gastroenterology, 2011
Barrs VA, UpToDate, 2013

- Gebede hepatit A aşısı risk faktörleri varlığında uygulanmalıdır.
- Koruyuculuk %85



Gebelikte aşılama- Pnömonokok, meningokok

- İnvaziv pnömonokal hastalık riski olan gebelere polisakkarid pnömonokok aşısı önerilir.
- YD invaziv infeksiyonlarında azalma sağladığı gösterilememiştir.

Chaithongwongwatthana S, Cochrane Database Syst Rev 2012



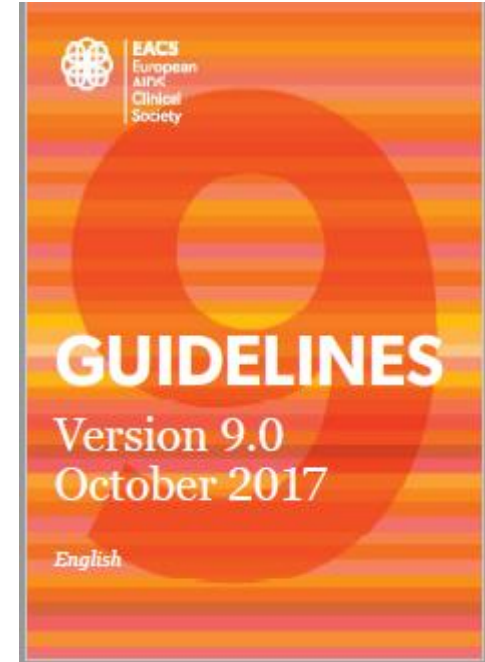
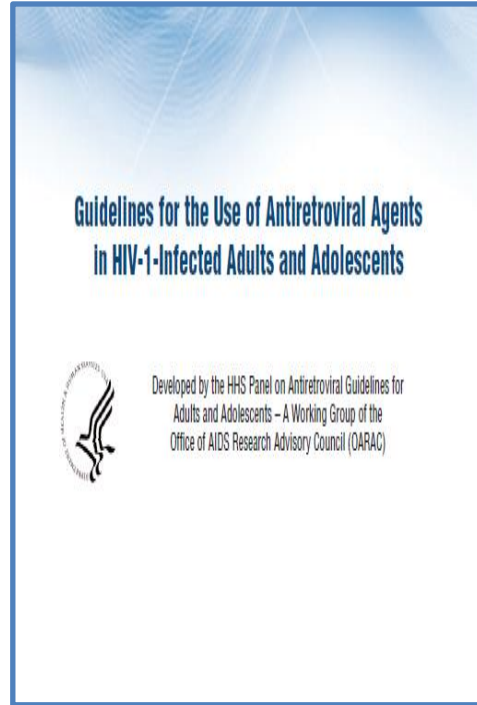
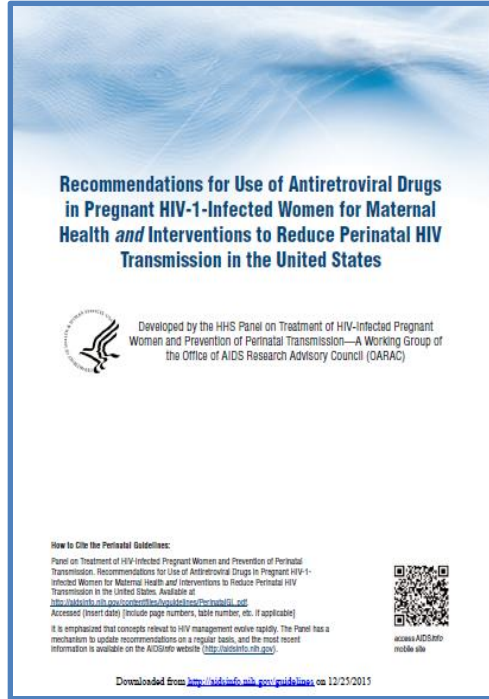
- Meningokok aşısı önerileri gebelikte değişmemektedir.



Sahraaltı Afrika, Burundi, Kenya, Tanzanya, Moğolistan, Nepal, Pakistan, Kuzey Hindistan, Arjantin, Brezilya, Hac mevsiminde S. Arabistan'a

ACIP Recommended immunization schedule for adults.
Bridges JB, MMWR Surveillance Summ 2015; 62-69

Gebelikte antiretroviral ilaç kullanımı



Günümüzde ,virolojik immünolojik ve klinik parametrelerden bağımsız olarak tüm gebelere kombine ARV rejim önerilmektedir

Tedavi



- Amaç
 - anneye optimal tedavi olanağı sunmak,
 - 3. trimestirde, özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek
 - bebeğe anneden HIV bulaşmasını önlemektir.

Tedavi

- HIV ile enfekte gebelerde kendi sağlığı için tedaviye başlama kriterleri, diğer HIV pozitif bireylerdeki ile aynıdır.
- ART gereksinimi olan gebelerde HIV tedavisi, gebe olmayan olgularda olduğu gibi, en az üç ilacın kombinasyonu şeklinde düzenlenmelidir.
- Tedavi rejiminin seçimi,
 - direnç, yan etki profili,
 - ilaç etkileşimleri,
 - hasta uyumu,
 - maternal toksisite,
 - teratojenite göz önüne alınarak,
 - bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Tedavi

- Gebelikte fizyolojik deęişiklikler,
 - ilaçların emilimini, dağılımını, biyotransformasyon ve eliminasyonu etkilenir
 - uygulanan dozların değiştirilmesi gerekebilir
- Antiretroviral tedavinin gebeler ile fetus/yenidoęan üzerindeki kısa veya uzun dönemdeki etkileri önemlidir



Gebelikte kullanılabilecek ilaçlar

Antiretroviral	FDA gebelik kategorisi
NRTI	
Lamivudin (3TC)	C
Zidovudin (AZT; ZDV)	C
Tenofovir DF (TDF)	B
Emtrisitabin (FTC)	B
Abacavir (ABC) &	C
Didanozin (ddI)	B
Stavudin (d4T)	C
NNRTI	
Nevirapin (NVP)	B
Etravirin (ETR)	B
Rilpivirin (RPV)	B

& HLA-B*5701 bakılmalı ve pozitif olanlarda aşırı duyarlılık riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

CD4+ T hücresi sayısı > 250/mm³ ise önerilmez.

Gebelikte kullanılabilecek ilaçlar

ART	Gebelik kategorisi
Proteaz inhibitörleri	
Lopinavir+ ritonavir (LPV/r)	C
Atazanavir (ATV)	B
Ritonavir (RTV)	B
Sakinavir (SQV)	B
Darunavir (DRV)	C
İndinavir (IDV)	C
Fosamprenavir (f-APV)	B
Tipranavir (TPV)	C
Füzyon inhibitörü	
Enfuvirtid (T-20)	C
Reseptör antagonisti	
Maraviroc (MVC) *	B
İntegraz inhibitörü	
Raltegravir (RAL)	C
Elvitegravir	B
Cobistat	B

Tedavi- zamanlama- viral yük

378 gebeye ART uygulanmış, 292 (%77) gebede doğumda HIV-RNA <50 k/mL

ART öncesi viral yük ile viral supresyon süresi ilişkili ($p \leq 0.001$)

Bazal HIV-RNA	Sonuç
< 10,000 k/mL	26.3 haftaya kadar HAART başlandığında başarı etkilenmiyor.
10,000 k/mL	20,4 haftaya kadar HAART başlanmazsa başarı anlamlı olarak azalır. $p=0.011$
100,000 k/mL	Doğuma kadar viral baskılanma şansı %37'ye iner. HAART süresi ile ilişkilidir.

Tedavi zamanlama- viral yük

Fransa, perinatal kohort
(EPF,ANS CO1)

	Olgu % (n=19)	Kontrol % (n=60)	P
Gebelik olduğu sırada ARV alan	16	45	0.017
14. hf: VY <500	0	38.1	0.02
28. hf: VY <500	7.7	62.1	0.005
32. hf: VY <500	21.4	71.1	0.004

Bulaşı önlemede viral replikasyonun erken ve sürekli kontrolü önemli
Çok değişkenli analizde 30±4 haftalardaki viral yük bulaş ile ilişkili ($p<0.001$)

Tedavi

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Gebeliği saptandığında hiç ART almamış olan gebeler	*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değerlendirilmeli, direnç testi istenmelidir
	*Tedavi seçenekleri, riskleri ve yararları hasta ile birlikte tartışılmalıdır.
	*Mümkün olan en kısa sürede ART başlanmalıdır.
	*Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)
	*HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada elektif sezaryen planlanmalıdır.
	*Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede ART başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir

Anneye intrapartum IV ZDV: 2 mg/kg yükleme dozu 1 saat içinde
doğumdan 3 saat önce
1 mg/kg/saat doğum süresince

Bebek: ilk 6 saat içinde başlanmalı.

PO doz: 2 mg/kg 6 saat arayla veya 4 mg/kg 12 saat arayla

IV doz: 1.5 mg/kg 6 saat arayla

- ARV kombinasyon tedavisi alan ve doğuma yakın dönemde bakılan HIV-RNA <400 kopya/ml olan gebelere doğum sırasında İV ZDV gerekli değil
- HIV-RNA ≥ 400 kopya/ml olan veya viral yükü bilinmeyen gebelere doğum sırasında İV zidovudin uygulanmalı

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Gebelik tanısı alındığında ART kullanmakta olan gebeler	*Viremi baskılanmışsa ART aynı şekilde sürdürülmeli, annede KE olan ilaçlar (stavudin/didanozin kombinasyonu veya üçlü NRTI gibi) değiştirilmelidir.
	*Viral yük saptanabilir düzeyde ise direnç testleri yapılmalıdır.
	*Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)
	*HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır.
	*Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede ART başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Gebelikten önce ART almış ama gebelik saptandığında tedavi almayan gebeler	*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değerlendirilmeli, direnç testi yapılmalıdır.
	Ayrıntılı öykü alınmalıdır. Viral yük uygunsa direnç testi istenmeli, ancak sonucu beklenmeden tedavi başlanmalıdır.
	*Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)
	HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır. * Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.

THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY

Interim Report

1 JANUARY 1989 THROUGH 31 JANUARY 2013

(Issued: June 2013)

(Expiration: 6 months after issue)

First Trimester Exposure

Regimen	Defects/Live Births	Prevalence (95% Confidence Interval)
Lamivudine	135/4273	3.2% (2.6%, 3.7%)
Zidovudine	128/3932	3.3% (2.7%, 3.9%)
Ritonavir	47/2096	2.2% (1.6%, 3.0%)
Tenofovir	42/1800	2.3% (1.7%, 3.1%)
Emtricitabine	30/1230	2.4% (1.6%, 3.5%)
Nelfinavir	47/1210	3.9% (2.9%, 5.1%)
Lopinavir	24/1049	2.3% (1.5%, 3.4%)
Nevirapine	31/1049	3.0% (2.0%, 4.2%)
Abacavir	27/880	3.1% (2.0%, 4.4%)
Atazanavir sulfate	17/813	2.1% (1.2%, 3.3%)
Stavudine	21/803	2.6% (1.6%, 4.0%)
Efavirenz	18/735	2.4% (1.4%, 3.9%)
Didanosine	20/413	4.8% (3.0%, 7.4%)
Indinavir	7/288	2.4% (1.0%, 5.0%)

Doğum defekti

(100 canlı doğumda)

- CDC süveyans sistemi: 2.72
- 1. trimestir ARV ilaç: 2,9
- 2. veya 3. trimestir ARV ilaç: 2,8

ART ve doğum defektleri

Fransız ulusal prospektif kohort çalışması

- 13,124 in-utero ART kullanılmış olan canlı doğum

İlk trimestirde ilaç kullanımı ile defektler, AOR (%95 CI)	EFV (n = 372)	ZDV (n = 3267)
Toplam doğum defektleri	1.3 (0.9-1.9) $P = .31$	1.4 (1.1-1.8) $P = .002$
Spesifik organ sistem defektleri	3.2 (1.1-9.1) $P = .03$	2.5 (1.6-4.2) $P = .001$

EFV (n=4), Pachygyria (serebral hemisfer malformasyonu)
corpus callosum agenezisi, hidrosefali, serebral kist

- EFV : ilk trimestir: nörolojik defektler için (tüp defekti değil) yüksek riskli, fakat toplam doğum defektleri için yüksek riskli değil
- ZDV: ilk trimestir: hem kardiyak defektler hem toplam doğum defektleri için yüksek riskli

Tsepamo: Gebelikte ilk basamak tedavide DTG vs EFV: Doğum sonuçları

- Prospektif kohort çalışma, Botswana 'da 5438 HIV-infekte kadın
- Gebelikte ilk tedavi olarak EFV/FTC/TDF vs DTG/FTC/TDF

Olumsuz doğum sonuçları, n (%)	DTG (n = 845)	EFV (n = 4593)	aRR* (95% CI)
Tümü	291 (34.4)	1606 (35.0)	1.0 (0.9-1.1)
▪ Ciddi	92 (10.9)	519 (11.3)	1.0 (0.8-1.2)
Ölü doğum	18 (2.1)	105 (2.3)	0.9 (0.6-1.5)
Neonatal ölüm(< 28 d)	11 (1.3)	60 (1.3)	1.0 (0.5-1.9)
Preterm doğum(< 37 hf)	149 (17.8)	844 (18.5)	1.0 (0.8-1.1)
▪ İleri preterm (< 32 hf)	35 (4.2)	160 (3.5)	1.2 (0.8-1.7)
Düşük doğum ağırlığı	156 (18.7)	838 (18.5)	1.0 (0.9-1.2)

- 1. trimesterde ART kullanımı az (DTG, n = 116; EFV, n = 396)
- EFV grubunda sadece 1 major konjenital anomali (iskelet displazisi)
- Araştırmacılar ilk basamak tedavi olarak olumsuz doğum sonuçlarının DTG ve EFV ile benzer olduğu sonucuna varmışlar

* DTG vs EFV

Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy

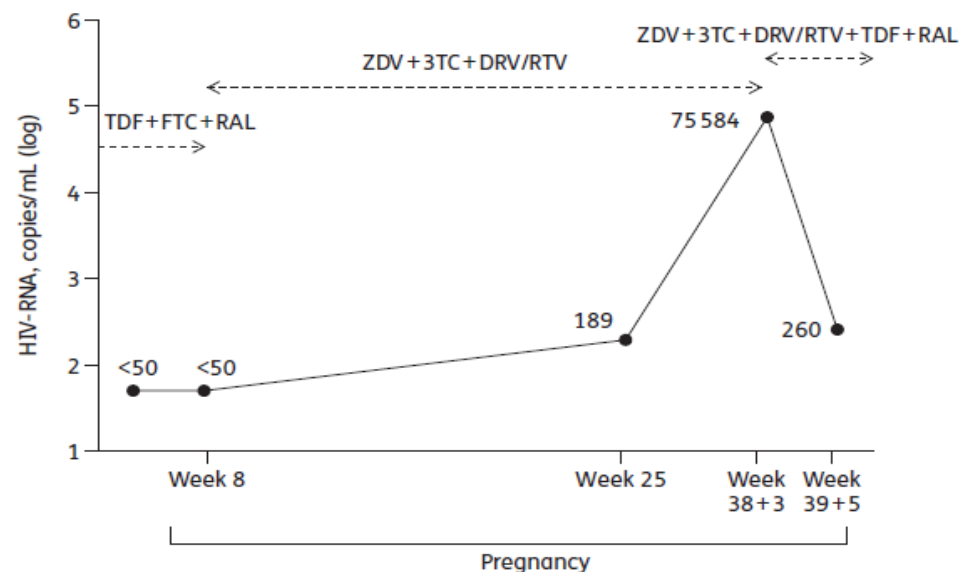


Figure 1. HIV-RNA viral load, antiretroviral treatment and resistance during pregnancy. TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine; RAL, raltegravir; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; DRV/RTV, darunavir/ritonavir.

Carmela Pinnetti^{1*}, Silvia Baroncelli², Paola Villani³,
Massimo Fantoni¹, Valerio Tozzi⁴, Andrea De Luca^{1,5},
Roberto Cauda¹, Gianfranco Anzidei⁴, Maria Cusato³,
Mario Regazzi³, Marco Floridia² and Enrica Tamburrini¹

DHHS 2017 Gebelikte ART:Tercih edilen

- 2 NRTI omurga
 - ABC/3TC
 - ABC HLA-B*5701 negatif ise kullanılabilir
 - ABC/3TC + ARZ/r veya EFV HIV/RNA>100.000 kopya/ml ise önerilmez
 - TDF/FTC veya TDF/3TC
-
- PI
 - ATV/r + tercih edilen 2 NRTI
 - Neonatal bilirubin takibi önerilir
 - Proton pompa inh. ile uygulanmamalı, H2 reseptör blokeri ile doz arası verilmeli
 - DRV/r + tercih edilen 2 NRTI
 - Gebelikte kullanımı ile ilgili veriler artıyor, günde 2 doz kullanılmalı
 - LPV/r'den daha iyi tolere edilir



DHHS Gebelikte ART:Tercih edilen

➤ İntegraz İnhibitörü

- **RAL** + tercih edilen 2 NRTI
 - FK veri mevcut ve gebelikte deneyim artıyor
 - Viral yükü hızla düşürür, günde 2 doz gereklidir
 - Özellikle PI ile kullanımında ilaç etkileşimi olmaması avantaj

DHSS Gebelik ART: Alternatif

- 2 NRTI omurga
 - ZDV/3TC
 - En fazla deneyim
 - Günde iki kez kullanımı ve hematolojik toksisite dezavantajları
-
- PI
 - LPV/r + 2 tercih edilen NRTI
 - Gebelikte çok fazla deneyim ve belirlenmiş FK
 - Bulantı, günde iki kez kullanımı , 3. trimestirde doz arttırılması gereği dezavantajları

DHHS Gebelik ART: Alternatif

- **İntegraz İnhibitörü**
- **DTG** + tercih edilen 2 NRTI
 - FK veriler sadece abstrakt bilgisi.
 - Gebelikte deneyim artıyor
 - PI ile etkileşim olmaması avantaj
 - Kalsiyum ve demirle alınırsa zamanlamaya dikkat
- **NNRTI**
- **EFV** + tercih edilen 2 NRTI
 - Primat çalışmalarında doğum defektlerinde artış, insan çalışmaları doğrulamadı, gebelikte yoğun deneyim
 - Yan etkiler tercih edilen ilaçlara göre fazla
 - Depresyon taramaları önerilir
- **RPV** + tercih edilen 2 NRTI veya RPV/TDF/FTC
 - HIVRNA>100.000 kopya/ml veya CD4<200 h/ mm³
 - PPI ile kullanılmaz
 - Gebelikte FK verileri var fakat kullanımı sınırlı.

DHSS GEBELİK ART : Önerilmeyenler

- **EVG/COBI/TDF/FTC**
 - EVG/COBI, gebelikte kullanımı sınırlı
 - 2. ve 3. trimestirde yetersiz düzey, viral alevlenme bildirilmiş
 - Kalsiyum ve demirle alımında zamanlama önemli
- **EVG/COBI/TAF/FTC**
- **ABC/3TC/ZDV**
 - Virolojik etkinliği az
- **COBI**
 - Gebelikte kullanım verileri az

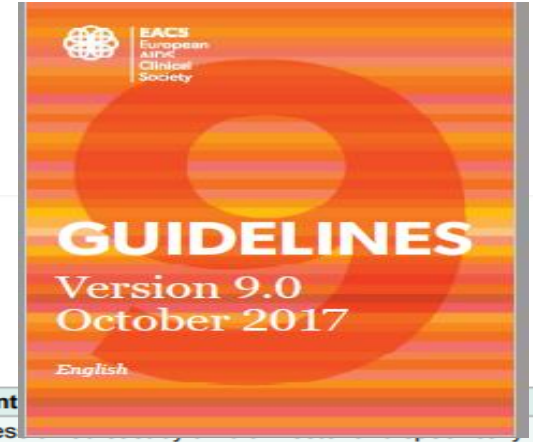
- d4T
- ddI
- FPV

- IDV/r
- MVC
- NFV

- RTV
- SQV/r
- ETR

- NVP
- T20
- TPV/r

EASC 2017 TEDAVİ ÖNERİLERİ



Treatment of HIV-positive Pregnant Women

Pregnant women should be monitored every month and as close as possible to the predicted delivery date

Criteria for starting ART in pregnant women (see different scenarios)	Same as for non-pregnant
Objective of treatment in pregnant women	Full plasma HIV-VL suppression at time of delivery. In such instance, risk of transmission is 0 to < 0.5% to non-pregnant women, i.e. before starting ART and in case of
☐ Gebe olmayanlarla aynı	
☐ DTG, RAL, RPV veya DRV/r kullanmakta ise devam edilir. Eğer ELV/c kullanılmakta ise ilaç düzeyleri ve viral yükün yakın takip edilmesi gerektiği konusunda bilgilendirme yapılmalı	s taking some contraindicated regimen during T, triple NRTI combinations) s taking some contraindicated regimen during T, triple NRTI combinations) n as possible is highly recommended ly and consider INSTI as the preferred choice to decline and to ensure the HIV-VL is undetectable by esting and consider changing to or adding INSTI if obtain rapid HIV-VL decline or DRV/r: could be continued. Women on EVG/c at more monitoring of HIV-VL and drug levels may pregnancy /r ative for pregnant persons needing to start ntinued if already started before pregnancy , but continuation is possible if started before n TAF and COBI in pregnancy: not recommended in combinations pies/mL at week 34-36 pies/mL at week 34-36 astfeeding. In case a woman insists on mmend follow-up with increased clinical and
☐ PI içeren rejim kullanılacaksa; ATV/r tercih edilmeli	
☐ EFV gebelikte alternatif seçenek,	
☐ Gebe kalmadan önce başlanmış ise devam edilebilir	
☐ NVP tercih edilmez ancak başlanmış ise devam edilebilir	
☐ TAF ve COBI ile deneyim sınırlı bu nedenle önerilmez	



Teşekkür ederim