

Gebeliğe Hazırлік ve Gebe HIV-Pozitif Hastaya Yaklaşım

Prof. Dr. Dilara İnan

25.01.2025

KLİMİK Kursu, İstanbul



- Üreme çağındaki kadınlar gebelik planladıklarında ya da gebe kaldıklarında herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmakta
- Yapılacak uygun bir prekonsepsiyonel değerlendirme veya gebe kadının genel sağlık taramaları sırasında HIV testi önerisi de kadın hastalıkları ve doğum hekimi tarafından yapılmalıdır



DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ



A. BİRİNCİ İZLEM (İlk İzlem)

Gebeliğin ilk 14 haftası içerisinde yapınız ve izlem için 30 dakika zaman ayırınız.

14. gebelik haftasından sonraki gebe tespitleri;

Gebelik haftasına bakılmaksızın "İlk İzlem" olarak değerlendirilir.

İlk izlemde yapılması gereken tüm prosedürler uygulanır.

Ek olarak; gebelik haftasına uygun izlem prosedürleri de yerine getirilir.

4. LABORATUVAR TESTLERİ

4.1. Tam İdrar Tahlihi ve İdrar Kültürü

İdrar kültüründe asemptomatik bakteriyüri tespit edilirse tedavi başlanır.

4.2. Kan tetkiki:

- Tam kan sayımına bakınız. Mikrositer anemi mevcut ise (Hb < 11 gr/dL ve MCV (ortalama eritrosit hacmi) < 80 fL) demir tedavisi başlayınız. 2-4 hafta sonra kontrol ediniz. Hemoglobin yükselmez ise sevk ediniz. (Bakınız: *Gebelik ve Lohusalıkta Demir Desteği Akış Şeması, Sayfa:36*) Demir eksikliği olmayan gebede MCV<80 fL ise talasemi taramasına yönlendiriniz.
- Aşılannmış olsa dahi HBsAg bakınız. (Bakınız: *Gebe Takibinde Viral Hepatit B Yönetim Algoritması, Sayfa: 40*)
- Kan grubu tayini: Gebenin ve eşinin kan grubuna bakınız. Anne Rh (-), baba Rh (+) ise indirekt coombs testinin yapılmasını sağlayınız. İndirekt coombs testi sonucu (-) olanları 28. haftada tekrarlayınız, (+) olanları üst basamağa sevk ediniz.
- Sifiliz taraması yapınız.
- Gebenin bilgi ve onayı dahilinde HIV testi yapınız.
- TSH bakınız.

GEBELİKTE TSH DEĞERLENDİRMESİ

	TSH (Alt Sınır)	TSH (Üst Sınır)
1. TRİMESTR	0.1 mIU/L	2.5 mIU/L
2. TRİMESTR	0.2 mIU/L	3 mIU/L
3. TRİMESTR	0.3 mIU/L	3 mIU/L

HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelik

- Antenatal HIV durumunun bilinmesi aşağıdakileri sağlar:
 - HIV ile yaşayan kadının kendi sağlığı için uygun ART ve gerekliyse proflaksinin başlanması
 - Partnerine HIV bulaşma riskinin azalması
 - Perinatal HIV bulaşma riskinin azaltılması
 - HIV'in perinatal geçişini azaltmak için planlanmış sezaryen endikasyonları (ve olası faydaları) hakkında danışmanlık verilmesi
 - HIV ile yaşayan kadına emzirme ile HIV geçiş riski hakkında danışmanlık verilmesi
 - Hem HIV'e maruz kalmış bebeğin hem de partnerinin ve diğer çocuklarının erken tanısal değerlendirmesi

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- Gebelik isteyen tüm HIV ile yaşayan kadınlar ART almalıdırlar ve konsepsiyon öncesi viral yük saptama sınırının altında olmalıdır
- Doğurganlık çağındaki kadınlarda ART planlanırken etkinlik, HBV durumu, ilaçların potansiyel teratojenik etkisi, anneye ve fetusa olası yan etkileri değerlendirilmelidir

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- Gebelik düşünen kadına doğum defektlerinin önlenmesi amacıyla günlük 400 mcg folik asit alması önerilmelidir

HIV ile Yaşayan Çiftlerde Üreme Yöntemleri

- 35 yaşından genç kadınlarda 12 ay, 35 yaşından büyüklerde 6 ay içinde doğal yollardan gebe kalınmazsa, infertilite için araştırma yapılmalıdır
- HIV ve muhtemelen ARV ilaçların kullanımı daha yüksek prevalansta semen anormallikleri ile ilişkilendirilebilir
 - Düşük sperm sayısı, düşük hareketlilik, daha yüksek anormal form oranı ve düşük semen hacmi gibi
- HIV'le yaşayan kişilerde daha yüksek infertilite oranlarına ilişkin veriler nedeniyle erken değerlendirme gereklidir

Serodiskordan çiftlerde HIV ile yaşayan eşin virolojik olarak baskılanmış olduğu durumlar

- HIV ile yaşayan eşte sürekli viral baskılanmanın sağlandığı durumlarda kondomsuz cinsel temas HIV bulaşma riski olmadan gebe kalmaya izin verir
- Virolojik baskılanma: **Viral yükün en az 3 ay arayla alınan iki plazma örneğinde saptanabilir düzeyin altında olması**
- Bulaşma riskini azaltmak için kondomsuz temasın ovülasyona denk gelmesi gebe kalma olasılığını artırabilir
 - Ovülasyon kitleri ile takip

Serodiskordan çiftler-Doğal yollarla gebelik

- Serodiskordan çiftlerde HIV pozitif olan partnerde viral baskılanma sağlanmamışsa veya viral baskılanma durumu bilinmiyorsa, öneriye rağmen doğal yolla gebelik isteniyorsa, HIV negatif partnere **temas öncesi proflaksi (TÖP)** verilebilir
 - TDF/FTC bu endikasyonda FDA tarafından onaylı
 - Türkiye'de geri ödemesi yok
- HIV'i olmayan eş, HIV'i olan eş viral baskılanmayı sağlamış olsa bile TÖP almayı seçebilir
- Fertilizasyon dönemi dışında kondomsuz temas sınırlandırılması yine de önerilmelidir

Serodiskordan çiftlerde güvenli konsepsiyon

- HIV ile yaşayan eş kadın ve VY kontrol altında değilse, periovulatuvar dönemde evde veya sağlık biriminde eşin spermiyle yapay inseminasyon en güvenli yöntem
- HIV ile yaşayan eş erkek ise, sperm hazırlama teknikleri ile intrauterin inseminasyon ve İVF günümüzde rutin olarak önerilmemekte
 - ART ve TÖP'nin etkinliğini göstermeden önceki çalışmalar

Her iki eşin HIV pozitif olduğu durumda konsepsiyon

- Her iki eş de HIV pozitif ise konsepsiyon öncesinde virüsün tam olarak baskılanması sağlanmalıdır
 - Ovülasyon döneminde kondomsuz cinsel ilişki önerilir
- Her iki eş de ART alıyor ve tam olarak baskılanmış ise HIV süperinfeksiyonu veya dirençli bir suş ile infeksiyon riski ihmal edilebilir düzeydedir

Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi

- ART perinatal geçiş riskini azaltmakta
- Antenatal ilaç kullanımı maternal kan ve genital sekresyonlarda viral yükü düşürür
 - Antiretroviral ilaçların kadın genital sistemine penetrasyonu ilaca göre değişiklik göstermekte
- Maternal viremi HIV bulaşı için tek risk faktörü olmadığı için, bebeği korumak adına diğer bir önemli mekanizma plasentayı geçebilen ve bebekte yeterli sistemik düzeye ulaşan antiretroviral ilaçların anneye gebelikte verilmesi aynı zamanda *bebeğin temas öncesi proflaksisini* de sağlar

Gebelikte ARV ilaçların kullanımı

- Mevcut veriler ideal olarak ART'nin başlatılması ve viral baskılamamanın gebe kalmadan önce sağlanması gerektiğini göstermekte
- Gebelikten önce başlanmadığında, ART gebe kişilerde mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır
- ART'nin derhal başlatılması, akut HIV enfeksiyonu olan veya yüksek bazal viral yükleri olan gebe kişilerde özellikle önemlidir

Gebelikte Antiretroviral İlaç Kullanımı

- Daha önce hiç ART almamış kadınlarda,
- Halen ART kullanan kadınlarda,
- Daha önce ART almış ama şu an almayan kadınlarda öneriler

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Viral yükü ne olursa olsun en az üçlü ilaç içeren **mümkün olan en kısa sürede** ART başlanmalı
 - Direnç sonuçları beklenmeden
- Mümkün olduğunda ART başlanması veya değişiklikler, bireylerin hamile kalmadan önce viral baskılamayı başarabilecekleri şekilde zamanlanmalıdır

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Gebelik sırasında ART kullanmayan HIV ile yaşayan kadınlarda yenidoğana kümülatif bulaşma riski %15-45'dir
- Yapılan kohort çalışmalarında perinatal HIV geçiş riskinin
 - ART'nin konsepsiyondan önce başladığı durumda %0'dan;
 - ART'nin birinci trimestirde başlanırsa %0,2
 - İkinci trimestirde başlanırsa %0,5
 - Üçüncü trimestirde başladığı durumlarda %0,9'a çıktığı saptanmıştır

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Prospektif çok merkezli Fransız Perinatal Kohortunda;
 - Konsepsiyon sırasında ART başlanan ancak doğuma yakın tespit edilebilir viral yüke sahip olan kadınlar arasında bulaşma riski %1,08 (95% güven aralığı [GA], 0,049-2,04),
 - Konsepsiyon sırasında ART başlanan ve doğuma yakın viral yükü tespit edilemez olan kadınlar arasında 5482 bebekte infeksiyon yok (95% GA, 0,00-0,07)

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Gebeye verdiğimiz ART, bebeğe verdiğimiz temas öncesi profilaksi anlamına gelmekte
 - Placentayı geçen antiretroviral ilaçlar fetusta viral replikasyonun etkin inhibisyonu için gerekli ilaç düzeyini sağlar
 - Bu, yoğun viral maruziyetin meydana gelebileceği doğum sürecinde özellikle önemlidir
- Bebeğe temas sonrası profilaksi
 - Doğum eylemi sırasında fetüs yoğun viral temasa maruz kalır
 - Bu nedenle bebekte temas sonrası profilaksi için antiretroviral ilaçlar doğumdan hemen sonra bebeğe verilmelidir

Gebelikte antiretroviral ilaçların seçimi

- Gebelikle ilişkili faktörler
 - Fetüs veya yenidoğanlar üzerinde olası kısa ve uzun vadeli olumsuz etkiler (teratojenite riski, erken doğum veya büyüme ve gelişme üzerindeki etkiler) ve bu riskler hakkında mevcut veri derecesi;
 - Gebelikte farmakokinetik (FK) değişiklikler;
 - Gebe kişilerde olası olumsuz etkiler
- Bireysel düzeydeki faktörler
 - Gebe olmayanlarla aynı (ilaç etkileşimleri, direnç testi sonuçları, eşlik eden hastalıklar, uyum vd)

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelikte Tercih Edilen Başlangıç Rejimleri

DHHS 2024

Tercih Edilen İki Omurga NRTI

Abakavir/Lamivudin

TDF/Emtrisitabin veya TDF/Lamivudin

TAF/Emtrisitabin veya TAF/Lamivudin

Tercih Edilen INSTI Rejimleri

Dolutegravir+ İki NRTI

Tercih Edilen PI Rejimleri

Darunavir/ritonavir günde iki doz + İki NRTI

Daha önce temas öncesi profilaksi (TÖP) olarak uzun etkili enjekte edilebilir kabotegravir (CAB-LA) kullanmış olanlarda DTG yerine

EACS 2024

İki NRTI + INSTI (Tercih Edilen)

TDF/Emtrisitabin veya TDF/Lamivudin veya TAF/Emtrisitabin

+ Dolutegravir

2 NRTI + PI

İki NRTI + Darunavir/ritonavir günde iki doz



Şubat 2024, Sürüm 3.0

Tablo 5.3. Gebelerde antiretroviral tedavi rejiminin seçimi

İlk seçenek rejimler

2 NRTI + INSTI

ABC/3TC/DTG veya ABC/ 3TC+DTG	<p>HLA-B*57:01 pozitif ise ABC kontrendikedir; negatif olsa da yine de aşırı duyarlılık riski açısından dikkat edilmelidir.</p> <p>ABC ve 3TC'nin plasentadan fetüse geçişi yüksektir.</p> <p>Diğer tüm antiretrovirallerle karşılaştırıldığında, gebeliğin erken döneminde DTG alan kadınlarda nöral tüp defektlerinde minimal düzeyde anlamlı olmayan bir artış olduğu gösterilmiştir. Ancak bu, DTG'nin erken gebelikte kullanılmasına engel bir durum değildir.</p> <p>Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, DTG emilimini en üst seviyeye çıkarmak için DTG kullanımından önceki ve sonraki 2 saat içinde bu preparatların kullanılmaması gerekir.</p> <p>DTG antasitlerden ve divalent katyonları olan ilaçlardan (Ca ++, Fe ++) 2 saat önce veya 6 saat sonra kullanılmalıdır.</p> <p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HbsAg negatif olmalıdır.</p>
TDF/3TC veya FTC + DTG TAF/FTC +DTG	<p>TDF renal toksisiteye neden olabileceğinden, gebe kadın yakından izlenmelidir.</p> <p>Bu kombinasyonun güvenliğini ve virolojik etkinliğini değerlendiren IMPACT 2010/VESTED randomize çalışmasına yalnızca gebeliğin 14-28 haftası arasındaki kadınlar dâhil edildiğinden, TAF/FTC gebeliğin ilk 14 haftasında önerilmez.</p> <p>Temas öncesi profilaksi için CAB kullanma öyküsü olmayanlarda tercih edilir.</p>
TDF/3TC veya TAF/FTC + RAL 400 mg X 2 /gün ¹	<p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez.</p> <p>Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında veri olmadığı için gebelerde bu ilacın kullanımı önerilmez.</p> <p>Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviyeye çıkarmak için RAL kullanımından 2 saat önce veya sonra bu preparatların kullanılmaması gerekir.</p>
2 NRTI + PI	
TDF/3TC veya FTC + DRV/r 600/100mg X 2/gün	<p>Yiyecekler ile beraber alınmalıdır.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez.</p> <p>İkinci ve üçüncü trimesterde plazma seviyeleri düştüğünden, gebelik sırasında DRV/r 800/100 mg qd önerilmez.</p> <p>PI'lerinin kullanılması halinde erken doğum riski olabilir.</p>

INSTI seçimi

- DTG ‘Tercih Edilen’ ve RAL ‘Alternatif’ INSTI’dir. Çünkü:
 - DTG; diğer ‘Tercih Edilen’ veya ‘Alternatif’ ajanlara kıyasla
 - Daha yüksek viral baskılama oranları,
 - Daha hızlı viral yük düşüşü oranları,
 - Daha fazla tolere edilebilirlik ve
 - İlaç direncine karşı daha yüksek bir genetik bariyer ile ilişkilidir
 - Tek doz kullanılır
- RAL; günde iki doz gerektirir ve ilaç direncinin gelişmesinde DTG'ye göre daha düşük bir bariyere sahiptir

INSTI seçimi

- DTG'nin, hamileliğin ilerleyen dönemlerinde başvuran ARV kullanmamış hamile kadınlarda viral yükü hızla azalttığı gösterilmiştir; bu nedenle özellikle hamileliğin sonlarında başvuran hamile kişiler için faydalıdır (EACS 2024 RAL de öneriyor)
- Akut HIV'i olan gebe hastalar için tek tercih edilen INSTI DTG'dir
- PrEP için CAB'ye maruz kalma öyküsü olan kişilerde başlangıç tedavisinde DTG tercih edilmez
- Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden INSTI'nin bu preparatlarla kullanımında zamanlamanın önemli olduğu kadına anlatılmalıdır

Gebelikte Alternatif Başlangıç Rejimleri

DHHS 2024

Alternatif INSTI Rejimleri
BIC/TAF/FTC
Raltegravir+ Tercih Edilen İki NRTI
Alternatif PI Rejimleri
ATV/r + İki NRTI
DRV/r günde iki doz + Tercih Edilen İki NRTI
Alternatif İki Omurga NRTI Rejimleri
Zidovudin/Lamivudin
Alternatif NNRTI Rejimleri+ Omurga
Efavirenz + TDF/FTC veya TDF/3TC veya
Efavirenz + tercih edilen omurga rejimleri
Rilpivirin + TDF veya TAF/FTC veya
Rilpivirin + tercih edilen omurga rejimleri
RPV düzeyi 2-3. trimestirde düşebilir, yakın takip

EACS 2024

2 NRTI + INSTI
TDF/FTC veya TDF/3TC veya TAF/FTC + RAL (2x400 mg)
BIC/TAF/FTC
ABC/3TC/DTG
ABC/3TC + RAL (2x400 mg)
Alternatif PI Rejimleri
ABC/3TC + Darunavir/r (2x600/100 mg)
2 NRTI + NNRTI
Efavirenz + ABC/3TC
Efavirenz + TDF/FTC veya TDF/3TC veya TAF/FTC
Rilpivirin + TDF/FTC <veya TDF/3TC veya TAF/FTC
RPV düzeyi 2-3. trimestirde düşebilir, yakın takip



Şubat 2024, Sürüm 3.0

Alternatif rejimler

2 NRTI + INST

ABC/3TC + RAL 400 mg x2	<p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır.</p> <p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır.</p> <p>Tek doz RAL (1200 mg qd) kullanımı hakkında veri olmadığı için gebelerde bu ilacın kullanımı önerilmez.</p> <p>Prenatal dönemde kalsiyum, demir ve vitamin kullanımı söz konusu olabileceğinden, RAL emilimini en üst seviyeye çıkarmak için RAL kullanımından 2 saat önce veya sonra bu preparatların kullanılmaması gerekir.</p>
----------------------------	---

2 NRTI + NNRTI

ABC/3TC + EFV	<p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır.</p> <p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır.</p> <p>Viral yük <100.000 kopya/mL olmalıdır.</p> <p>Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir.</p>
TDF/3TC veya FTC + EFV TAF/FTC + EFV TDF/FTC/EFV	<p>Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce alınması önerilir.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez</p> <p>EFV, HIV-2 ve HIV-1 grup O suşlarına karşı aktif değildir</p> <p>Yan etkiler diğer rejimlere kıyasla daha fazladır. Baş dönmesi, halsizlik, hepatotoksisite, kâbus görme gibi toksisite belirtileri bunlardan başlıcalarıdır.</p> <p>Kişi depresyon ve intihar eğilimi açısından gözlenmelidir.</p> <p>EFV/TDF/FTC ile gözlenen doğum sonrası yan etkiler DTG/TAF/FTC kombinasyonunun yan etkilerine göre daha fazladır.</p>
TDF/3TC veya FTC + RPV TAF /FTC + RPV TDF/FTC/RPV TAF/FTC/RPV	<p>RVP kullanımı için CD4 sayısı >200 hücre/μL ve HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL olmalıdır</p> <p>İkinci ve üçüncü trimesterde RPV'ye maruz kalma oranı daha düşüktür; viral yük daha sık izlenmelidir.</p> <p>RPV, HIV-2'ye karşı aktif değildir.</p> <p>Gebelere mide bulantısı için sıklıkla reçete edilen anti-H2 veya proton pompası inhibitörleri ile beraber kullanılmamalıdır; kişiye potansiyel etkileşimler ve ilaçların zamanlaması hakkında bilgi verilmelidir.</p> <p>Yemekle birlikte alınmalıdır.</p> <p>Gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmez.</p>

2 NRTI + PI/r

ABC/3TC + DRV/r 600/100 mg X 2 gün	<p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HBsAg negatif olmalıdır.</p> <p>Bu kombinasyonu kullanacak kişi HLA-B*57:01 negatif olmalıdır.</p> <p>Yemekle birlikte alınmalıdır.</p>
---------------------------------------	--

Gebelikte Başlangıç Rejiminde Önermek İçin Yeterli Verisi Olmayan İlaçlar

Erişkinlerde kullanım onaylı ancak gebeliğe spesifik yeterli farmakokinetik ve güvenlik verisi eksik olan ilaçlar

DOR	veya	Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
DOR/TDF/FTC		

Gebelikte Başlangıç Rejiminde Önermek İçin Yeterli Verisi Olmayan İlaçlar

- ARV deneyimi olmayan gebelerde ART'ye başlanması için iki ilaçlı ARV rejimleri veri eksikliği nedeniyle önerilmemektedir

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar

EVG/COBI/TDF/FTC	EVG/COBI'nin ve DRV/COBI'nin gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Hem EVG hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.
EVG/COBI/TAF/FTC	
DRV/COBI/TAF/FTC	
ATV/COBI veya DRV/COBI	Gebelikte kobisistat kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Hem ATV hem DRV hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü trimesterde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.
CAB + RPV uzun etkili enjektabl formülasyon	Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili yetersiz veri
FTR (fostemsavir)	Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
IBA	Gebelikte veri yok, IV uygulanır
<ul style="list-style-type: none">Bu ilaçları alırken gebe kalanlarda viral breakthrough endişesi nedeniyle daha sık viral yük takibiyle devam mı edileceği yoksa Tercih Edilen ARV rejimine mi geçilecek düşünülmelidir	

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar (bazıları gebelikte özel durumlar haricinde tavsiye edilmez)

Maravirok	Kullanım öncesi tropizm testi yapılmalıdır. Gebelikte kullanımıyla ilgili birkaç yayın mevcuttur. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Etravirin	ART-naiv kişilerde önerilmez. Gebelikte sınırlı veri
Fostemsavir	ART-naiv kişilerde önerilmez. Gebelikte sınırlı veri
Ibalizumab	ART-naiv kişilerde önerilmez. Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
Lenacapavir	ART-naiv kişilerde önerilmez. Gebelikte FK, toksisite ve etkinlikle ilgili sınırlı veri
Nevirapin	Yan etki fazlalığı, karmaşık doz ve düşük direnç bariyeri nedeniyle önerilmez.
T20	Gebelikte sınırlı veri
Lopinavir/ritonavir+ iki NRTI	Günde iki doz, 2. ve 3. trimesterde doz artımı

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar

Stavudin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Didanozin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Fosamprenavir	Gebelikte kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Indinavir/ritonavir	Nefrolitiazis ve maternal hiperbilirubinemi yapabilir
Nelfinavir	Düşük viral supresyon oranı nedeniyle önerilmez.
Sakunavir/ritonavir	Toksisite ve doz dezavantajları nedeniyle önerilmez. Gebelikte veriler sınırlıdır.
Tipranavir/ritonavir	ART-naiv kişilerde önerilmez.

Toksisite nedeniyle önerilmeyen ilaçları alırken gebe kalanlarda da bu ilaçlar kesilmelidir

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- Eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve viral replikasyon etkin bir şekilde baskılanıyorsa gebelikte güvenli olması şartıyla genellikle aynı ilaçlara devam edilir
- **Bazı ilaçlar değiştirilmeli**
 - **Gebelikte toksik olanlar** (stavudin, indinavir, didanozin, vd):
 - Kesilmeli ve uygun ilaçlara geçilmeli
 - **2. ve 3. trimesterde serum seviyesi düşük kalabilen ilaçlar** (COBI içeren rejimler, oral RPV, tek doz DRV/r)
 - Devam kararı alınırsa emilim optimize edilmeli, viral yük 1-2 ayda bir takip edilmeli
 - **Yeterli veri olmayanlar** (DOR, tek doz RAL, ikili rejimler, uzun etkili CAB/RPV)
 - Devam kararı alınırsa viral yük 1-2 ayda bir izlenmeli
- İlacın kesilmesi veya değiştirilmesi kararı iyi verilmeli. Neden?
 - Viral yükte artma (rebound)
 - İmmun durumda baskılanma ve hastalığın ilerlemesine neden olabilecek ve fetusa HIV geçiş riskini artıracaktır
- Gebelikte ART rejimi değiştirildiğinde daha sık virolojik takip yapılmalı (1-2 ayda)

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- Gebelikte oral iki ilaçlı rejimlerin başlangıç rejimi olmasına ilişkin hiçbir veri yoktur (örn., DTG + lamivudin ve DTG + rilpivirin)
- İkili tedavi (DTG/3TC veya DTG/RPV) alırken gebe kalarak gelir ve viral baskılamayı başarıyla sürdürürse, rejim **üçüncü bir ajan eklenmeden devam edilebilir**, ancak viral yükün daha sık (yani 1-2 ayda bir) izlenmesi önerilir.
- İkili rejimlerin her birinin bileşenleri gebelikte tercih edilen veya alternatif ARV ilaçları olarak önerilmekte

Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Halen Almayan Gebelerde Yaklaşım

- Sorun; direnç gelişme riski ve etkinlikte azalmayla
- Tedavi hikayesi ve var olan tüm direnç verilerine göre belirlenir
- Genel olarak ART önceki direnç testi sonuçlarına göre başlanmalı,
 - Gerekiyorsa yeni test sonuçlarına göre modifiye edilmeli
- Bu süreçte virolojik yükün dikkatli takibi gerekli

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- HIV RNA düzeyleri
 - Başlangıçta,
 - ART başlandıktan veya değiştirildikten 2-4 hafta sonra,
 - HIV RNA saptanamaz düzeye gelinceye dek ayda bir,
 - Sonra gebelik boyunca 2 ayda bir izlenmelidir
 - Ayrıca doğum şekline ve yenidoğana verilecek en uygun antiretroviral ilaçlara karar verilebilmesi için **34-36. haftalarda** da bakılmalıdır

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- CD4 sayısı
 - Başlangıçta,
 - Gebelik boyunca her 3-6 ayda bir bakılmalı
 - ≥ 2 yıl ART alan, virolojik baskılanma sağlanmış ve $CD4 > 300$ hücre/ mm^3 olan hastalarda tekrarlanmasına gerek yok
 - < 2 yıl ART alan, virolojik baskılanma sağlanmamış, uyum sorunu olan ve $CD4 < 300$ hücre/ mm^3 olan hastalarda her 3 ayda bir

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- HIV ilaç direnci testi
 - Tüm ART-naiv gebelerde ART başlanmadan önce istenmeli
 - ARV deneyimi olan hamile kadınlara ART başlamadan önce veya
 - Saptanabilir HIV RNA düzeyi olan gebelerde veya
 - Yeni hamile olan ve ARV Gebelik sırasında başlanan ART ile yeterli virolojik yanıt sağlanmadıysa ART modifiye edilmeden önce direnç testi istenmelidir
- Ancak bu durumların tümünde direnç testi sonucu beklenerek tedavi geciktirilmemeli
 - Direnç testi sonucuna göre gerekirse ART rejimi modifiye edilmelidir

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi



Şubat 2024, Sürüm 3.0

Tablo 5.4. HIV ile enfekte gebenin virolojik ve immünolojik parametrelerinin izlemi

İstenecek virolojik ve immünolojik parametre	HIV ile enfekte gebenin izlem periyotları
HIV RNA	İlk ziyarette; ART başladıktan (veya değiştirdikten) 2-4 hafta sonra; HIV RNA saptanabilir düzeyin altına ininceye kadar aylık Daha sonra gebelik boyunca en az 3 ayda bir ^a
CD4 T lenfosit yüzdesi ve sayısı	İlk antenatal başvuruda ve gebelik sırasında her 3 ile 6 ayda bir ^b
Direnç testi	ARV rejimlerine başlamadan ya da değiştirmeden önce ^c

^aHIV RNA düzeyleri doğumun şekli ve yenidoğanın optimal tedavisi ile ilgili kararları vermek için yaklaşık 34 ila 36 haftalık gebelikte değerlendirilmelidir.

^bKarma ART alan, viral yükü baskılanmış gebelerde eğer CD4 T lenfosit değeri fırsatçı enfeksiyon riski açısından eşik değerin üzerinde ise takip 6 ayda bir gerçekleştirilebilir.

^cTest yakın zamanda yapılmışsa tekrara gerek yoktur. HIV RNA seviyeleri direnç testi için eşik değerinin (500-1,000 kopya/mL) üzerinde olan, daha önce ART kullanmamış veya ART kullandığı halde suboptimal yanıt veren gebe kadınlarda HIV ilaç direnci testi yapılmalıdır. Ancak bu testin sonuçları beklenirken tedavi geciktirilmemelidir.

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- Standart glikoz tarama testi 24-28. gebelik haftasında yapılmalıdır
 - Bazı uzmanlar, gebelikten önce başlanmış PI içeren bir rejime devam eden gebelerde glikoz taramasının daha erken yapılmasını önermektedir
- Amniyosentez
 - Yalnızca etkin ART başlandıktan sonra, hatta ideal olarak HIV RNA saptanamaz olduktan sonra yapılmalıdır
 - Saptanabilir HIV RNA düzeyi olan kadınlarda amniyosentez yapılması için gerekirse uzman görüşü alınmalıdır

Doğum: 34-36. Haftalarda HIV-VL < 50 kopya/ml

- Aşağıdaki kriterlerin **TÜMÜNÜ** karşılayanlarda IV ZDV gerekli değildir:
 1. ART alıyor,
 2. Doğumdan önceki 4 hafta içinde HIV RNA <50 kopya/mL ve
 3. ART uyumu tam
- Doğum şekli:
 - Planlı sezaryen doğum yapılması, bu grupta perinatal bulaş oranının düşük olması nedeniyle önerilmemekte
 - Sezaryen için obstetrik endikasyon varsa standart zamanda gerçekleştirilmeli, doğum indüklenmemeli
 - Membran rüptürünün süresi perinatal bulaşma riskini artırmaz ve HIV bulaşmasını önlemek için sezaryen doğum endikasyonu oluşturmaz

Doğum: 34-36. Haftalarda HIV-VL > 50 kopya/ml

- Elektif sezaryen 38. haftada planlanması önerilir
- IV ZDV:
 - Travayda ve doğum sırasında:
 - 2 mg/kg yükleme dozunu takiben doğuma kadar 1 mg/kg/saat sürekli IV infüzyon
 - Planlanmış sezaryen doğum: ameliyattan 3 saat önce IV ZDV'ye başlanmalı
 - Planlanmamış sezaryen doğum: yükleme dozu vermeyi düşünün, ardından doğuma kadar devam edin

DHHS: Doğum şekli ve IV ZDV önerileri

HIV RNA at Time of Delivery Assessed at 36 Weeks Gestation or within 4 Weeks of Delivery				
	<50 copies/mL and on ART with No Concerns About Adherence ^a	≥50 to <1,000 copies/mL	>1,000 copies/mL	Unknown HIV RNA ART Adherence Concerns ^a Not Receiving ART HIV Diagnosis in Labor
Intrapartum ART	Pregnant people should take their prescribed ART on schedule during labor and before scheduled cesarean delivery (CIII). In general, ARV regimens are initiated postpartum for people diagnosed with HIV during labor.			
Intrapartum IV ZDV	Not required (BII)	Not required but may be considered (CII); many experts recommend.	Yes, recommended (AI) ^b IV ZDV: 1-hour loading dose at 2 mg/kg followed by a continuous ZDV infusion of 1 mg/kg for 2 hours (at least 3 hours total) (AI)	
Mode of Delivery	Normal vaginal delivery ^c (AI)	Normal vaginal delivery ^c (AI)	Scheduled cesarean delivery at 38 weeks gestation ^d (AI)	Individualized care, see footnote ^d

IV ZDV uygulaması



Şubat 2024, Sürüm 3.0

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) perinatal bulaşın azaltılması konulu rehberinde, doğum sırasında HIV RNA düzeyi >1000 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda intravenöz ZDV kullanılmasına gerek olduğunu belirtmiştir. HIV RNA düzeyleri 50 kopya/mL ile 1.000 kopya/mL arasında olan kişilere IV ZDV uygulamasının perinatal HIV bulaşmasına karşı herhangi bir ek koruma sağlayıp sağlamadığını belirlemek için veriler yetersiz olmakla birlikte, **bu kılavuzda, EACS kılavuzundaki öneriye benzer şekilde, HIV RNA düzeyi >50 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen kadınlarda doğum sırasında ZDV uygulanması önerilmektedir.**

Doğum sırasında HIV teşhisi konan kadınlar:

- Mümkünse sezaryen yapılmalı
- IV ZDV:
 - Travayda ve doğum sırasında:
 - 2 mg/kg yükleme dozunu takiben doğuma kadar 1 mg/kg/saat sürekli IV infüzyon
 - Yükleme dozu verildikten sonra doğuma geçilmesi önerilir

Emzirme – DHSS önerileri

- Gebelik ve emzirme döneminde tam baskılayıcı ART, **emzirme yoluyla bulaşma riskini %1'in altına düşürür, ancak sıfıra indirmez**
- Sürekli olarak saptanamayan viral yük ile ART kullanan ve emzirmeyi seçen HIV'li bireyler bu kararda desteklenmelidir
- Emzirme kararı verilirse annenin viral yükü her 1-2 ayda bir izlenmeli
- Annenin viral yükü tespit edilebilir hale gelirse;
 - Farklı yaklaşımlar önerilmekte
 - Emzirmeyi durdurmak/sağıp ani ısıtmak/anne sütünü sağıp atmak vd
- Bebeğin ilk 6 ayında sadece emzirme önerilir
 - Ardından istenirse emzirmeye devam ederek tamamlayıcı gıdaların verilmesi önerilir
 - Bazı kişiler 6 aydan daha kısa bir süre emzirmeyi tercih edebilir

Emzirme – EACS önerileri

8. Breastfeeding

- Breastfeeding is not recommended routinely
- In situations where there is persistently undetectable maternal HIV viral load and very low risk of transmission, breastfeeding may be facilitated by joint decision making and with appropriate close monitoring of mother and infant. Please see the section on [General Principles of Postnatal Prophylaxis and Infant Feeding](#) for details

- **Emzirme rutin olarak önerilmez**
- Annede HIV viral yükünün sürekli olarak saptanamadığı ve bulaşma riskinin çok düşük olduğu durumlarda, emzirme ortak karar alma ve anne ile bebeğin uygun yakın takibiyle kolaylaştırılabilir

Emzirme

Postnatal Prophylaxis and Infant Feeding

- Bebek beslenmesi konusunda paylaşımlı karar alınmalı
 - Emzirme sırasında düşük ancak sıfır olmayan bulaşma riskiyle ilgili erişilebilir, net bilgiler, ideal olarak doğumdan çok önce tüm hamile kadınlara sağlanmalıdır
- Belirli kriterler karşılanırsa ekip destekli emzirme seçeneği sağlanmalıdır:
 - Optimum maternal ART uyumu, baskılanmış viral yük, düzenli ekip desteğinin mevcudiyeti ve düzenli viral yük izlemi
- Ülkelerin çoğunda, emzirilen bebekler için bebeğe olağan süreli proflaksi önerilir
 - Bazı ülkelerde proflaksi süresi emzirme süresine kadar uzatılır
- Desteklenen emzirme dönemi boyunca ve özellikle tespit edilebilir maternal VL, mastitis veya diğer araya giren hastalıklar (anne veya bebek) gibi komplikasyonların olduğu zamanlarda ekip desteğine kolay erişim sağlanmalıdır

Postnatal Prophylaxis and Infant Feeding

Emzirme

- Annenin viral yükü düzenli (1-2 aylık) izlenmelidir
- Anne viral yükü emzirme sırasında tespit edilirse,
 - Alternatif beslenme seçenekleri kullanılmalı, emzirmeye ara verilmeli veya durdurulmalı ve bebek için maruziyet sonrası profilaksi düşünülmelidir
- Bebeklerde HIV RNA testi emzirme döneminde düzenli olarak yapılmalı
 - Emzirmenin kesilmesinden 2-4 hafta sonra yapılmalı ve ardından düzenli takip edilmeli

Postnatal Prophylaxis and Infant Feeding

Emzirme

- Anne kanında viral yük saptanamayan emzirme döneminde HIV bulaşma riski çok düşüktür, **ancak sıfır değildir** ve emzirmenin uzun sürmesiyle de devam eder, **bu nedenle mümkün olduğunca kısa süreli emzirme teşvik edilmelidir**
- Sadece emzirme en düşük risk olarak kabul edilir, ancak annede baskılanmış viral yük durumunda ara sıra formül süt kullanılabilir (örneğin mastitis dönemlerinde).
 - Özellikle 6 aylıktan küçük bebeklerde karma beslenme (yani emzirme ve katı gıdalar) potansiyel olarak HIV bulaşma riskini artırır ve bundan kaçınılmalıdır

Vaka 1: Daha önce hiç ART almamış, gebelik sırasında HIV saptanan kadın hasta

- 34 y, Güney Afrika kökenli bir kadın
- Başvuru sırasında 6 aylık gebe
- Gebelik takibi sırasında yapılan testlerde HIV saptanmış
- Hastada ilk HIV Ab pozitifliği: 27.7.2022
- Hastadan doğrulama testi gönderilme tarihi: 12.8.2022
- Bize başvuru tarihi: 31.8.2022
- İlk pozitiflikten 36 gün sonra başvurmuş

İlk ne yaparsınız?

- Tedaviyi planladım
 - TDF/FTC + DTG
- IV zidovudin ve ZDV süsp için de reçete hazırladım
- Rutinlerini istedim

Takip

- 2 hafta sonra geldi, 26 haftalık gebe
- HIV RNA: 1 240 000 kopya/ml
- CD4: 102 (%8)
- PCP proflaksisi??

	24 haftalık	26 haftalık		33 haftalık	35 hafta, 3 günlük
	31.8.2022	14.9.2022	28.9.2022	2.11.2022	16.11.2022
Hb	11,8	11,4	11,2	11,7	11,3
Lenfosit sayısı	1280	1780	1810	1560	1530
ALT	11		14	10	
AST	14			15	
Kr/GFR	0,5/122		0,6/117	0,7/115	
CD4 sayısı (%)	102 (8)	160 (9)	181 (10)	187 (12)	198 (13)
HIV RNA (kopya/ml)	1 240 000	4250	748	304	136

- 5 Aralık 2022 doğum yaptı
- Doğum şekli: Sezaryen
- IV ZDV verildi
- Çocuk Enfeksiyon Bölümü bebeğe proflaksi başladı
- Bebek doğumda negatif, takiplerde de negatif

- Mart 2023'te maliyet etkin olduğu için Biktarvy'e geçildi
- 9.5.2023'te HIV RNA: 48 kopya/ml

- Gebede tanı konur konmaz ART başlanmalı
 - Direnç testi, doğrulama testi vb beklenmemeli
- Özellikle 2. veya 3. trimesterde başvuran gebelerde bir an önce ART başlanmalı

Vaka 2: Travayda HIV saptanan kadın

- 26 y, 39 haftalık gebe, makat prezente
- 24 Ekim 2022'de doğum için başvurduğu hastanede HIV saptanması üzerine fakültemiz KHD bölümüne sevk edilmiş
- Hasta yatırılmış
- HIV nedeniyle bizden konsültasyon istenmiş, o sırada hasta tedavi red belgesi imzalayıp hastaneden ayrılmış

- 26 Ekim 2022'de karın ağrısı ile acil servise başvurdu
- Uterus rüptürü ön tanısı ile hasta doğrudan ameliyathaneye alınarak acil sezaryene alınmış
- Bu sırada bizden konsültasyon istendi
 - Hastanın 10 dk içinde sezaryene alınacağı bilgisi verildi
- IV ZDV verilemedi
- Ameliyat notu: Uterusta ileri derecede dehisense
- Doğum sonrası serviste değerlendirildi

- Postop FM doğal
- Postop Hb 9,1, Lenfosit: 860 (iki gün nceki 550)
- Gerekli tetkikler alınıp direnç testi gönderildikten sonra hastane eczanesinde Biktarvy olduğu için başlanması önerildi
- Emzirmemesi nerildi
- Bebeğe ocuk Enfeksiyon ZDV başladı

- E nabız tarandığında 31 Mart 2022 HIV pozitif (2020'de negatif)
- Hastanın HIV pozitifliği daha önce Aile Hekimliği tarafından saptanmış, hastanın mutlaka Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne başvurması önerilmiş, hasta red etmiş
- Eşi anamnez vermeyi ve tetkik yaptırmayı reddetti, HIV durumu bilinmiyor

- 27.10.2022
 - HIV RNA: 47500 kopya/ml, CD4: 312 (%30)
- 16.11.2022
 - HIV RNA: 228 kopya/ml, CD4: 364 (%24)
- Bebek HIV pozitif, Çocuk Enfeksiyon Hast.da takip ediliyor
- Takiplerine Alanya'da devam etmek istedi

