

İKİ PERİNATAL HIV OLGUSU VE LİTERATÜRÜN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ TWO CASES OF PERINATAL HIV AND LITERATURE REVIEW

Fatma Hilal YILMAZ¹, Nazlı Dilay GÜLTEKİN¹, Saime SÜNDÜZ UYGUN², Hüseyin ALTUNHAN¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenidoğan Bölümü

ÖZ

Dünya genelinde hâlihazırda yaklaşık 37 milyon kişide bulunan kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV) giderek daha fazla sayıda insanı etkilemekte ve bu nedenle, önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Türkiye ise HIV'in az görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır. Çocukluk çağı HIV olgularının %90'ından perinatal yolla geçiş sorumludur ve antiretroviral profilaksi ile geçiş riski %1'in altına düşürülmüştür. HIV enfeksiyonunun mortalite ve morbiditesi düşünüldüğü vakit koruyucu tedavinin komplikasyonları göze alınabilir fakat olası toksisite yönünden hastaların yakın izlemi gerekmektedir. HIV olgularının engellenmesi büyük oranda perinatal sürecin doğru yönetimiyle mümkündür. Burada HIV pozitif annelerden doğmuş olan iki olgu incelenmiş ve literatür eşliğinde perinatal yönetim süreci gözden geçirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Fetomaternal enfeksiyon transmisyonu, İnsan immunoyetmezlik virüsü, Yenidoğan

ABSTRACT

Already existing in 37 million people worldwide, human immunodeficiency virus (HIV) tends to affect more people and, thus, it has become a significant health problem. Turkey is one of the countries where HIV infection is rarely seen. Transmission is vertical at %90 of HIV (+) infants and perinatal transmission of HIV has been reduced to less than 1% with the use of antiretroviral drugs. The risk of complications related with this prophylactic treatment might be accepted when relatively higher morbidity and mortality of HIV infection is considered. Meanwhile close follow-up of patients is required due to possible toxicity. The transmission of HIV into newborns can be prevented with appropriate management of the perinatal period. This report describes the perinatal management of two newborns that were delivered by HIV (+) mothers.

KEYWORDS: Fetomaternal infection transmission, human immunodeficiency virus, newborn

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 30.01.2018

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Fatma Hilal YILMAZ
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi , Yenidoğan Bölümü
f.h.yilmaz@hotmail.com

GİRİŞ

Dünya genelinde hâlihazırda yaklaşık 37 milyon kişide bulunan kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV) giderek daha fazla sayıda insanı etkilemekte ve bu nedenle, önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 44.000 yeni HIV vakasıyla karşılaşılırken, HIV sıklığının en yüksek olduğu (%67) bölge Afrika'dır (2,3). Türkiye ise HIV'in az görüldüğü ülkeler arasında yer almaktadır. Türkiye'de 1985-2015 yılları arasında toplamda 11307 HIV ile enfekte olgu bildirilmiştir (4). Virüs daha çok üreme çağındaki genç erişkin popülasyonu etkilemektedir. Çocukluk çağı HIV olgularının %90'ından perinatal yolla geçiş sorumludur fakat antenatal, intrapartum ve postnatal antiretroviral profilaksi kullanımı ile geçiş riski % 1'den daha düşük bir seviyeye düşürülmüştür (5). Türkiye'de HIV olguları, bulaşma yollarına göre incelendiğinde; 2013 yılı içinde %0.7 oranında (10 olgu) anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilmiştir. Ancak bu raporda, %51.6 oranında bilinmeyen bulaş yolu olduğundan göz önüne alındığında gerçek rakamları tam olarak yansıtmadığı söylenebilir (6). Burada HIV pozitif anne bebeği olan iki olgu vasıtasıyla perinatal dönemin yönetimi ve devamında koruyucu tedavi literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU 1

Otuzbeş yaşındaki HIV (+) annenin sebebi belirlenemeyen oligohidramniyosla komplike olan ilk gebeliğinden ilk yaşayan olarak sezaryenle gebeliğin 38. haftasında doğan erkek bebek ye-nidoğan ünitesine yatırıldı. Vücut ağırlığı 3230 gr(75-90p), boyu 48 cm (50-75p) ve baş çevresi 34 cm (50-75p) olan hastanın yapılan sistemik muayenesi normaldi. Hastanın annesinin doğumdan 3 hafta önce HIV tanısı aldığı ve bu nedenle tenofovir/emtrisitabin (2x300/200 mg), nevirapin (1x200 mg) ile antiretroviral tedavi başlandığı, doğum eylemi süresince de zidovudin ile koruma tedavisi verildiği öğrenildi. Annenin tedavi başlangıcında 785633 kopya/ml olan viral yükü doğum öncesi 1582 kopya/ml idi. Postnatal vücut banyosu yaptırılıp mama ile beslenmesi sağlanan hastaya zidovudin 4 mg/kg/doz günde 2 kez olmak üzere koruyucu tedavi başlandı. Hastanın anti-HIV pozitif olarak

değerlendirilmesi üzerine doğrulama testi gönderildi ve 0 kopya/ml bulundu. Çocuk enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından koruyucu tedavi başlandı.

OLGU 2

Otuz dokuz yaşındaki HIV (+) annenin ikinci gebeliğinden ilk yaşayan olarak sezaryen ile gebeliğin 35. haftasında doğan kız bebek ye-nidoğan ünitesine yatırıldı. Vücut ağırlığı 2240 gr (50-75p), boyu 48cm (75-90p), baş çevresi 32cm (50-75p) olarak ölçülen hastanın sistemik muayenesi normaldi. Annenin ilk gebeliğinin ilk trimester içinde düşükle sonuçlandığı öğrenildi. Annenin suyunun gelmesinden 16 saat sonra hastaneye başvurduğu öğrenildi. Annesinde yirmi saatlik erken membran rüptürü öyküsü olan hastaya erken neonatal sepsis (EMR) profilaksisi için antibiyoterapi başlandı. Annenin ilk gebeliğinden önce yaptırdığı testlerde HIV negatif olduğu fakat iki gebelik arasında geçirdiği trafik kazası sonrası masif kan transfüzyonu aldığı öğrenildi. Hastanın annesinin 2. trimester başında HIV tanısı aldığı, bu nedenle lopinavir+ritonavir (2x200 mg), emtrisitabin/tenofovir disoproksil (1x200/245mg) tedavisi başlandığı, tedaviye doğumdan 3 hafta önce raltegravir (2x400 mg) eklendiği ve doğum eylemi boyunca da zidovudin ile koruma tedavisi verildiği öğrenildi. Annenin viral yükünün tedavi başlangıcı ile birlikte 899979 kopya/ml'den doğum öncesi 1358 kopya/ml'ye düştüğü belirlendi. Postnatal vücut banyosu yaptırılıp mama ile beslenmesi sağlanan hastaya zidovudin 4mg/kg/doz günde iki kez olmak üzere ve nevirapin 3 doz halinde (birinci doz doğumdan sonra 48 saat içinde; ikinci doz, ilk dozdan 48 saat sonra ve üçüncü doz, ikinci dozdan 96 saat sonra) verildi. Bebek anti-HIV pozitif olarak değerlendirildi. Gönderilen doğrulama testi 0 kopya/ml bulundu. Hastanın dış merkez çocuk enfeksiyon hastalıklarının takibine girdiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Perinatal sürecin doğru yönetimi, son on yıl içinde pediyatrik HIV olgularının ortaya çıkmasını önemli ölçüde engellemiştir. Perinatal sürecin doğru yönetimi; gebe kadınların HIV bakımından değerlendirilmesini, gebelik süre-

since özellikle kombine antiretroviral tedavinin başlanmasını, HIV (+) annelerin sezaryen ile doğurtulmasını, yenidoğana koruyucu antiretroviral tedavi uygulanmasını ve anne sütü verilmemesini içermektedir (7). Prenatal antiretroviral tedavi, anneden bebeğe enfeksiyon geçiş oranını %1'in altına düşürmüştür. İlk kez 1994'te zidovudin kullanılarak başlayan antiretroviral tedavinin zaman içinde üçlü kombine ilaç tercihine evrildiği görülmektedir (8,9). Kombine antiretroviral tedavi alan hastalarla tek başına zidovudin verilen hastaları karşılaştıran geniş çaplı bir çalışmada, her iki protokol için anneden bebeğe geçiş oranı %2'nin altında tespit edilmiş olmakla birlikte kombine tedavide bu oran %0.5 ve tek başına zidovudin kullanımında %1.8 olarak bulunmuştur (10). Bu yazıda incelenen iki olgunu annesine de gebelikte tanı konulmuştu ve tanı ile birlikte prenatal dönemde kombine tedavi ve doğum eylemi boyunca zidovudin infüzyonu almışlardı. Olguların annelerine gebelik süresince verilen kombinasyon tedavilerinin içeriğindeki farklılığın sebebi hastaların ayrı merkezlerde takip edilmelerine ve sorumlu klinisyenlerin ilaç tercihlerindeki farklılığa bağlandı. Ancak, her iki bebeğin de doğrulama testlerinin 0 kopya/ml bulunması bize etkinlik açısından fark olmadığını düşündürdü. HIV (+) gebelerin sezaryenle doğurtulması, perinatal geçişi %2 oranında azaltır. Bu sebeple, bu yazıda tartışılan olgulara da sezaryenle doğum yaptırıldı (11). Son araştırmalara göre, bir yılda meydana gelen 260.000 yeni pediyatrik HIV vakasının yarısının emzirme ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Anne sütü yerine formüle mama ile beslemenin, virüsün bebeğe geçiş riskini %44 oranında engellediği bildirilmiştir (7). Bu nedenle, tanımlanan iki olgu, doğumdan itibaren formüle mama ile beslendi.

Standart profilaksi, viral yükü düşük olan ve doğum öncesi antiretroviral tedavi alan HIV (+) anneden doğan bebeklere doğum sonrası altı hafta boyunca zidovudin verilmesidir. Viral yükün 1000 kopya/ml'den yüksek olduğu ve doğum öncesi antiretroviral tedavi almamış HIV (+) annelerden bebeklerde zidovudine ilave olarak yaşamın ilk haftası üç doz nevirapin uygulanması önerilir (11). Ek olarak, bulaş riskinin yüksek olduğu enfekte bebeklere doğum sonrası kombine antiretroviral tedavi verilerek latent

viral rezerv sınırlandırılabilir fakat bu yaklaşımın güvenilirliği ile ilgili veriler yeterli değildir. Mandelbrot ve arkadaşları, zidovudin+lamuvudin alan bebeklerle yalnızca zidovudin alan bebekleri karşılaştırmış; iki grup arasında yaşamın 1. ayında ortaya çıkan orta ya da ağır derecede anemi ve nötropeni sıklığı bakımından anlamlı fark bulamamıştır (12). Nielsen-Saines ve meslektaşları, zidovudin, zidovudin+nevirapin ve üçlü kombine tedavi (zidovudin+lamuvudin+nelfinavir) alan hastaları karşılaştırmış ve üçlü kombine alanlarda daha fazla nötropeni komplikasyonu geliştiğini saptamıştır (13).

Bu yazıda incelenen olgulardan birine doğum sonrası yalnızca zidovudin profilaksisi verilirken diğerine zidovudin+nevirapin tedavisi uygulandı. HIV enfeksiyonunun nispeten yüksek morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde koruyucu tedavinin komplikasyonları göze alınabilir ancak olası kimyasal toksisite yönünden hastalar yakın izlenmelidir. Dolayısıyla, iki olgu da nötropeni, anemi, hiperbilirubinemi ve karaciğer fonksiyon bozukluğu açısından takibe alınmıştır. Hastaların biri 4 ay diğeri 2 ay boyunca takip edilmiş; bu süre içinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.

Enzim ilişkili immünoabsorban test (ELISA) ve Western blot tekniğiyle, onsekiz aydan küçük bebeklerde, plasentadan geçen immünglobulin G belirlenmesi; annedeki enfeksiyonu göstermekle birlikte bebeğin enfeksiyonu hakkında kesin bilgi vermemektedir. Nitekim bu yazıda tanımlanan HIV (+) bebekte doğrulama testi olarak HIV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bakılmıştır ve her ml için kopya sayısı 0 bulunmuştur. On sekizinci aydan sonra bakılan HIV antikor testinin pozitif olması bebekteki HIV enfeksiyonunun daha kesin bir göstergesidir. Yenidoğanlarda HIV antikor ölçümü yeterli olmayabileceğinden HIV DNA PCR ya da viral kültür gerekebilir. Test sonucu pozitifse hemen tekrarlanmalı; test sonucu negatifse, üç veya dört ay sonra PCR veya viral kültür tekrar çalışılmalıdır (14).

Ülkemizde az görülen HIV enfeksiyonu göz önüne alındığında, bu iki olgu tanımlanarak pediyatrik HIV olgularının engellenmesinin büyük oranda perinatal sürecin doğru yönetimiyle

mümkün olduğu vurgulanmıştır. Yenidoğanlar da koruyucu tedavi planlanırken annenin viral yükü göz önünde bulundurulmalıdır ve ilaçların yan etkileri yakından takip edilmelidir.

Hastaların ailelerinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (2015) Media Centre. HIV/AIDS Fact Sheet No 360. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>. Accessed 25 April 2016

2. UNAIDS 2009 AIDS epidemic update. <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/epidemic/en/>

3. HIV Among Women. Fast Facts. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/women/>.

4. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV- Epidemiyoloji. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2016;9(1):6-11

5. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012; 26(6): 757–63.

6. Sütçü M, Aktürk H, Somer A, Hançerli Törün S, İnce Z, Çoban A, et al. Mother-to-child transmission of HIV: an eight-year experience. *Mikrobiyol Bul* 2015;49:542-53.

7. UNAIDS. 2013. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Geneva, Switzerland. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf

8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.

9. 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. Rockville, MD: AIDSinfo; 2016. (<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>)

10. M.G. Fowler, M. Qin, S.A. Fiscus et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016;375:1726-37

11. 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 2014 [cited 6 June 2014]. Available: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

12. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001; 285 (16): 2083–93.

13. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012; 366(25): 2368–79.

14. Hanson IC, Shearer WT. Diagnosis of HIV infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 266-71