

HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi

Sayın Editör,

Yalçın tarafından, dilimize uyarlanmış olan Dünya Sağlık Örgütü'nün HIV pozitif anne bebeklerinin beslenmesi ile ilgili; HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri başlıklı¹ yazıyı okuduk. Yazıya yönelik olarak çok temel itirazlarımız bulunduğunu üzülererek belirtmek isteriz. Öncelikle, yazıda mutlak ve vurgulanarak belirtilmesi gereken nokta, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerilerinin özellikle Afrika için yapılmış olması ve bu öneriler değerlendirilirken HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak ilk bir yaş ölümlerinin çok yüksek olduğu bölgede, anne sütü ile beslenme gerçekleşmez ise mortalitenin daha yüksek olması ki bu mortalitede HIV pozitifliğinin etkisi olmadan beslenme problemleri ve pnömoni ile ishahin ilk sırada yer aldığı enfeksiyonlar yer almaktadır.

Pediyatrik HIV izlemi yapan sağlık personeli tarafından bilinen en temel bilgilerden olduğu üzere, HIV pozitifliğinin yaşamın ilk aylarında progresyonunun yavaş gerçekleştiği ve komplikasyonlarının göreceli olarak yaşamın daha sonrasına kaldığıdır. Bu nedenle DSÖ önerilerinde, erken dönemde diğer nedenlerle kaybedilen vakaların sayısının azaltılabileceği bilgisi yer almaktadır.

Etkili antiretroviral tedaviye ulaşım güclüğü de bu bölgedeki (Afrika'da) temel sorunlardan birisi olduğu için gebelik dönemi yaklaşımları bu çerçevede yapılmaktadır.

Günümüzde virolojik, immünolojik ve klinik parametrelerden bağımsız olarak, tüm HIV ile enfekte gebelere kombine antiretroviral (ARV) rejimlerin uygulanması önerilmektedir (Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkeler tarafından yaygın olarak kullanılan kılavuz: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf> , Avrupa Pediyatrik HIV çalışma, önleme ve tedavi önerilerinde; www.pentatrials.org/ ve ayrıca ülkemiz ulusal yaklaşımı çerçevesinde 2011 yılında hazırlanan AÇSAP kılavuzunda da benzer şekildedir)^{2,3}. Yalçın'ın yazısında hastalık evresine göre yaklaşım modern önleme ve tedavi yaklaşımlarında tamamen terk edilmiştir. HIV ile enfekte gebelerin tedavisindeki amaç, anneye optimal tedavi olanağı sunmak ve son trimesterde, özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek ve bebeğe anneden HIV bulaşını önlemektir.

Unutulmamalıdır ki 2010 - 2015 Türkiye Ulusal Hedefi'de maternal geçişin sıfır olmasıdır.

Yalçın'ın yazısında yer alandan farklı olarak HIV pozitif annelerde tedavi gereksinimi olan ve olmayanlar olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir, ancak gebelik döneminde mutlak antiretroviral tedavi (ART) verilmesi önerilmektedir ve annenin tedavisi ve bebeğin HIV bulaşından korunması bu sınıflama esas alınarak belirlenmektedir (Tablo I ve II).

HIV pozitif, anneden bebeğe in- utero, doğum sırasında ya da doğum sonrası anne

Tablo I. Gebelerde antiretroviral tedavi veya profilaksi değerlendirimi.

Gebelik durumu	Tedavi/profilaksi
Kendi sağlığı için ART gereksinimi olan gebeler	Ömür boyu tedavi Tedavi almayan gebelerde: mümkün olan en kısa sürede ART başlanmalıdır (Acil tedavi gereken gebelere gebeliğin ilk üç ayında olursa bile tedavi başlanmalıdır*). Tedavi alanlarda: almakta olduğu tedavinin etkinliği değerlendirilmeli, ART sürdürülmelidir*.
Kendi sağlığı için tedavi gereksinimi olmayan gebeler	Gebelik boyunca profilaksi HIV RNA ve CD4 sayısına bakılmaksızın tüm gebelere ARV profilaksi (gebeliğin 14. haftasından sonra, 28. haftasından önce) başlanmalıdır.

*İlaçların teratojenite riskleri değerlendirilmeli, özellikle ilk trimesterde efavirenz kullanılmamalıdır.

Tablo II. Gebelerde önerilen tedaviler ve kullanılan ilaç kombinasyonları, doz ve yan etkileri

Önerilen kombinasyon	Doz	Yan Etkiler
İlk seçenek		
Zidovudin+ Lamivudin+ Lopinavir/ritonavir	Zidovudin 300mg x 2/gün Lamivudin 150 mg x 2/gün LPV/r 400/100mg.x 2 /gün (sadece 3. trimesterde x 3/gün, doğumdan 2 hafta sonra tekrar azaltılmalıdır, günde tek doz uygulama gebelerde önerilmez)	Lopinavir/ritonavir: Proteaz inhibitörleri hiperglisemi, diyabetes mellitus ve diyabetik ketoasidoza yol açarlar, ancak gebelikte yan etki riskinin artıp artmadığı kesin değildir.
Alternatif tedaviler		
Zidovudin+ Lamivudin+ Nevirapin #	AZT 300mg x 2/gün 3TC 150 mg x 2/gün NVP 200 mg x 2/gün (ilk 2 hafta 200 mg / gün)	Zidovudin: Anemi Nevirapin: Hepatotoksisite, hipersensitivite, (tedavinin ilk 12 haftasında yakın klinik izlem gerekir), ART alan ve tedavinin etkin olduğu belirlenen olgularda nevirapin tedavisine devam edilir.
Tenofovir+ Lamivudin veya Emtrisitabin+ Lopinavir/ ritonavir	TDF 300 mg/gün, 3TC 300 mg/gün veya FTC 200 mg/gün, LPV/r 400/100mg x 2 /gün (sadece 3. trimesterde x 3/gün, doğumdan 2 hafta sonra tekrar azaltılmalıdır, günde tek doz uygulama gebelerde önerilmez)	LPV/r: Tenofovir konsantrasyonunu arttırır, birlikte uygulandığında hasta tenofovirin yan etkileri (kemik ve renal toksikite) açısından dikkatle izlenmelidir.
Tenofovir+ Lamivudin veya Emtrisitabin+ Nevirapin #	TDF 300 mg/gün, 3TC 300 mg/gün veya FTC 200 mg/gün, NVP 200 mg x 2/gün	

#CD4+ hücre sayısı > 250/mm³ ise önerilmez.

sütü ile beslenme sonucu geçebilmektedir. Avrupa ülkelerinde %13, Amerika Birleşik Devletleri'nde %14-33, Afrika'da %60 ve üzerinde gözlenen perinatal bulaş, özellikle gelişmiş ülkelerde antiretroviral kullanımı, elektif sezaryen uygulamaları, bebeğin hazır mama ile beslenmesinin sağlanması ile %1-2'ye kadar inmiştir.

Anneden bebeğe bulaşın önlenmesi için gebelik saptandığında,

- ART kullanan gebelerde tedaviye devam edilmesi, ancak teratojenik ilaçların değiştirilmesi,
- ART endikasyonu olan ancak tedavi almayan gebelerde ART kombinasyon tedavisi başlanması,
- ART endikasyonu olmayan HIV ile enfekte

gebelere, profilaktik üçlü tedavi kombinasyonlarının kullanımı önerilmektedir. Doğum sonrası ART kesilecekse ve non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) gibi uzun yarı ömürlü ilaç kullanıldıysa, nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin (NNRTI), NNRTI kesildikten sonra en az yedi gün daha kullanılmasına dikkat edilmelidir.

- HIV enfeksiyonu olan ve HIV-RNA >1000 kopya olan gebelerde doğum eylemi ve membran rüptürü gerçekleşmeden önce 38. haftada elektif sezaryen planlanmalıdır.
- Anneye zidovudin 2 mg/kg, IV iki saatte verilmeli, 1 mg/kg devamlı infüzyon olarak doğuma kadar sürdürülmeli ve diğer ilaçlara oral olarak devam edilmelidir.
- Doğum sonrasında, bebeğe en kısa

Tablo III. HIV pozitif anne bebeklerinde profilaksi için kullanılan ilaçlar, doz ve yan etkileri.

	Süre, doz	Yan etkiler
AZT (Zidovudin)	>35 hafta: 2mg/kg x 4 oral, gebelik yaşı 30-35 hafta: 2 mg/kgx2 oral, bebek 2 haftalık olduğunda 2 mg/kg x 3 oral, gebelik yaşı <30 hafta 2 mg/kg x 2, bebek 4 haftalık olduğunda 2 mg/kg x 3 (IV uygulanacaksa doz 1.5 mg/kg) Doğumdan sonra, ilk 6-12 saat içinde başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.	Anemi, reversibl

sürede oral zidovudin başlanmalı ve altı hafta sürdürülmeli; anne bebeğini emzirmemelidir.

Özellikle, 2000'li yılların başında nevirapin ile ilgili olumlu çalışmalar olmasına rağmen, daha sonrasındaki çalışmalarda ek avantaj sağlamadığı için nevirapin bugün alternatif profilaksi seçenekleri arasında yer almakta ve HIV pozitif anne bebeği veya HIV pozitif gebelere öneriler arasında ilk tercih olmamaktadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Şubesi verilerine (kişisel iletişim) göre ülkemizde 01 Ekim 1985 – 31 Aralık 2010 arasında kaybedilenler dahil toplam 4525 HIV pozitif vaka bulunmaktadır, bu vakalar içerisinde de anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilen toplam 65 vaka ve toplam bulaş yolları arasında da oranı %1.44 olarak tespit edilmiş durumdadır (65 vaka içerisinde yaşamın ilk yılları içerisinde HIV pozitifliği tespit edilen ve anne HIV pozitifliği dışında risk faktörü olmayan vakalarda bu grup içerisinde yer aldığı akılda tutulmalıdır. Ülkemizde HIV pozitif anne bebeği sayısının 2010 yılında 5, 2011 yılında Ağustos ayı başına kadar toplam 4 olduğu tahmin edilmektedir. Sayılarımızın büyüklüğü ve ülkemizde ART ilaçlarının yaşamın her döneminde bedelsiz olarak temin edildiği, HIV pozitif anne bebeklerinin mamalarının da bedelsiz olarak diğer sağlık hizmetleri ile birlikte sunulduğu düşünüldüğünde, Yalçın'dan farklı olarak Türkiye'de HIV pozitif annelerin bebeklerini hiç bir şekilde anne sütü ile beslememeleri gerektiğini belirtmek isterim

KAYNAKLAR

1. Yalçın SS. HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 51 – 54.

2. 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 and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. May 24 2010; p.1-117. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. Vol.2010:DHSS 2010:117
3. www.saglik.gov.tr (erişim Ağustos 2011)

Prof. Dr. Ateş Kara
Dr. Eda Karadağ Öncel
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

Yazarın cevabı

Sayın Editör,

“HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri” başlıklı yazımda¹ DSÖ'nün 2010 yılında güncellenmiş emzirme önerileri ve emzirme döneminde uyulması gereken tedavi prensipleri 2010 yılı referansları esas alınarak özetlenmiştir.^{2,3} HIV enfekte annenin emzirilme protokolü vurgulanmıştır.¹

Öncel ve Kara'nın referans olarak verdikleri kaynakta (AIDSinfo web sitesi) önerilerin ABD için geçerli olduğu belirtilmiştir.⁴ AIDSinfo web sitesi, DSÖ'nün de vurguladığı gibi, diğer ülkelerin mevcut koşullarını (antiretroviral ilaçların varlığı, maliyeti, gebelerin uygun doğum koşullarına ulaşım durumları) göz önüne alarak emzirme konusunda karar verilmesini önermektedir.^{3,4} HIV pozitif annelerde emzirilmenin seçilme kararı makalede de belirtildiği gibi ülke politikası dikkate alınarak yerel sağlık otoriteleri tarafından verilir.^{1,3}

Bu kararda ülke ekonomisi, ücretsiz mama sağlanabilme durumu, ailenin temiz suya ulaşım durumu dikkate alınır. Ülkemizde ücretsiz mama ve ilaç desteğinin sağlanması ve anneden bebeğe geçiş oranının % 1.44 olması sevindirici bir durumdur. Bununla birlikte, ülkemizdeki doktorlarında emzirmenin hangi şartlarda ve hangi koruma oranı ile kullanılabileceğini tartışabilmelidir. Bebeğini emzirmek isteyen ve kararlı olan HIV pozitif bir annenin, olası geçiş oranını ve emzirme yöntemini öğrenip, kararını ona göre verme hakkı vardır. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics; Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) Güvenli Annelik ve Yenidoğan Sağlığı Komitesi ile IPA (International Pediatric Association, Uluslararası Pediatri Derneği) ve ICM (International Confederation of Midwives, Uluslararası Ebe Konfederasyonu) Haziran 2010'da HIVenfekte annenin emzirmesi ile ilgili bir rehber hazırlamıştır.⁵ Bu üç kurul, DSÖ'nün önerilerini onayladıklarını bildirmişlerdir. Annenin emzirme konusunda kararına insan hakları dikkate alınarak kanıta dayalı rehberler ile katkıda bulunulmasını önermektedir.⁵

Anneden bebeğe geçiş oranının emzirme ve profilaksi ile %25-40'dan % 5'in altına düşmesi çok önemli bir başarıdır. Shapiro ve arkadaşlarının⁶ yaptıkları çalışma bu konuda daha da umut vericidir. Çalışmada Bostvana'da HAART (yüksek aktiviteli ART) ile çok iyi bir viral baskılanma sağlandığı ve emziren bebeklerde anneden bebeğe geçişin altıncı ayda %1.1'e kadar azalabileceği görülmüştür.⁶ Bununla birlikte, makalede vaka büyüklüğü geçiş oranını saptamak için yeterli değildir. Bu konuda geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Anne sütünün eşsiz olduğu ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk sağlığını desteklediği bilinmektedir.^{2,7} Formula mama bir muadildir, taklittir. Bu nedenle, günümüzde anne sütünde HIV geçişini azaltabilecek diğer yöntemlerle (bakır oksit filtresi, ısı inaktivasyon uygulamaları) ilgili araştırmalar da sürmektedir.^{8,9}

DSÖ'nün hastalık düzeyine göre yaklaşım protokolü AIDSinfo web sitesine benzer olarak

- Kendi sağlığı için ART gereksinimi olan gebelere tedaviye devam,
- Gebenin kendi sağlığı için tedavi gereksinimi olmasa da profilaksi başlanması” gerekliliği

çermektedir. Bu durum makalede “Annenin kendi hastalık düzeyine göre antiretroviral tedaviye ihtiyacı olmasa da profilaksi önerilmektedir.” olarak vurgulanmıştır.¹⁻³

Son iki yıl içinde yayınlanan randomize klinik çalışmalarda ve bir sistematik derlemede emzirme döneminde bebeğe verilen profilakside nevirapin kullanılmasının anne sütü ile postnatal geçiş riskini azaltabileceği bildirilmiştir.^{2,3,10-13} DSÖ'nün özellikle düşük-orta gelirli ülkelerde nevirapin önermesinin nedeni bu çalışmalardır. Sistematik derlemelerden birinde, eğer bebeğin emzirmesi planlanıyor ise, ilk aylarda “sadece anne sütü (exclusive breastfeeding)” ile bebeğin antiretroviral profilaksinin beraber uygulanması sonucuna varılmıştır.¹¹ Bununla birlikte, bebek ya da anneye verilen postnatal ART'nin günümüzde anne sütü HIV geçişini tamamen ortadan kaldırmadığı hatta direnç sorunu da taşıdığı bilinmektedir.^{1-4,11,13} Bu durum ilk makalede de vurgulanmıştır.¹

Ülkelerde ekonomik durumlarına göre sağlık politikaları üretilirken, güncel ve kanıta dayalı bilgiler de sağlık personeline aktarılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yalçın SS. HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 51-54.
2. WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2010
3. WHO, UNAIDS, UNFPA, UNICEF. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva: WHO, 2010.
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. May 24, 2010; pp 1-117. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
5. FIGO Committee for Safe Motherhood and Newborn Health. IPA, ICM, and FIGO joint statement on breastfeeding, including breastfeeding by HIV-infected mothers. Int J Gynaecol Obstet 2011; 114: 89-90.
6. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. N Engl J Med 2010; 362: 2282-2294.
7. Kindra G, Coutsooudis A, Esposito F, Esterhuizen T. Breastfeeding in HIV exposed infants significantly improves child health: a prospective study. Matern Child Health J 2011; Apr 20. [Epub ahead of print]

8. Borkow G, Covington CY, Gautam B, et al. Prevention of human immunodeficiency virus breastmilk transmission with copper oxide: proof-of-concept study. *Breastfeed Med* 2011; 6: 165-170.
9. Israel-Ballard K, Donovan R, Chantry C, et al. Flash-heat inactivation of HIV-1 in human milk: a potential method to reduce postnatal transmission in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 318-323.
10. Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2010; 362: 2271-2281.
11. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; (1) : CD006734.
12. Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania: the Mitra Plus study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52: 406-416.
13. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (7):CD003510.

Prof. Dr. S. Songül Yalçın
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Sosyal Pediatri Ünitesi

Okuyucunun cevabı

Sayın Editör,

Sayın tarafından, dilimize uyarlanmış olan DSÖ'nün HIV pozitif anne bebeklerinin beslenmesi ile ilgili; HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri başlıklı¹ yazısını okuduktan sonra yazmış olduğumuz görüşlerimize yönelik cevabını okudum. Yazıya yönelik olarak çok temel itirazlarım bulunduğunu üzülerek belirtmiş ve öncelikle, yazıda mutlak ve vurgulanarak belirtilmesi gereken noktanın, DSÖ'nün önerilerinin özellikle Afrika için yapılmış olması ve bu öneriler değerlendirilirken HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak ilk bir yaş ölümlerinin çok yüksek olduğu bölgede, anne sütü ile beslenmenin bu ölümleri önlemek açısından önem taşıdığına belirtilmesi idi. Ülkemiz için bu açıdan bakıldığında bu önerilerin uygulanmasının annenin HAART tedavisi almasında bile potansiyel riskleri ile tartışmalı olduğuna dikkat çekmek istedik.

DSÖ önerilerinin gerekçesine bakılacak olursa, Afrika ülkelerinde, 10.000 HIV pozitif kadının HAART tedavisi (eğer CD4 sayısı \leq 350) veya CD4 sayısı $>$ 350 ise nevirapin profilaksisi kullanması koşulu ile anne sütü verdiğinde maliyetinin 522.542 ABD Doları olduğu, ancak eğer, CD4 sayısı \leq 350 iken maternal HAART veya annenin CD4 sayısı $>$ 350 ise sadece takip edilerek mama ile beslenmesi durumunda ise 10.000 kadının maliyetinin 2.063.100 Amerikan Doları olduğu bununda açlık ile boğuşan bu ülkeler tarafından karşılanamayacak bir maliyet olduğu belirtilmektedir.² Maliyetin karşılanamayacağı düşüncesi ile o ülkelere özgü yapılmış önerilerin ülkemiz için hem vaka sayısının çok az olduğu, hem de ülkemizin ekonomik koşulları ve bu durumda aileye yük getirmeden karşılanmasının da ülkemizde mümkün olduğu düşünüldüğünde amacın sıfır risk olması hepimiz tarafından kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yalçın SS. HIV pozitif anne bebeğinin beslenmesi, 2010 DSÖ önerileri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 51-54.
2. Summary of evidence for the revised WHO principles and recommendations on HIV and infant feeding. Geneva: World Health Organization, 2010.

Prof. Dr. Ateş Kara
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi