

HIV Pozitif Çiftlerde Yardımcı Üreme Teknikleri

ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES IN HIV POSITIVE COUPLES: REVIEW

Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN,^a Dr. İkbal ÇEKMEN KAYGUSUZ,^a Dr. Aslıhan PEKEL^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bölümü, Tüp Bebek Merkezi, ANKARA

Özet

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile enfekte kişilerin dörtte üçü üreme çağına oldukları için bir çoğu gebe kalmayı arzu etmekte ve gebelik öncesi dönemde danışmanlık talep etmektedirler. Bugün artık kronik bir hastalık kabul edilen HIV ile enfekte kişiler Antiretroviral (ARV) tedaviler sayesinde normal bir yaşam beklentisi içindedirler. Yapılan çalışmalar gebeliğin HIV hastalığının ilerlemesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını göstermektedir. Etkin ARV ajanların sayesinde HIV-enfekte kadınların çocuk sahibi olmak isteme oranı artmaktadır. Reprodüktif danışmanlık ve tıbbi tedavi, hem cinsel hem de vertikal geçiş oranlarını çok önemli ölçüde azaltacaktır. HIV enfekte çiftler çocuk sahibi olmak istedikleri zaman fertil veya infertil olsunlar hepsine gebelik öncesi danışmanlık ve bazı testler gerekmektedir. Çiftin tam olarak bilgilendirilmesini sağlamak multidisipliner yaklaşım ile yoğun bir eğitim verilmesini gerektirir. Medikal tedavi için her çiftin durumu ayrı olarak değerlendirilmelidir. Genelde gebelik planlanmadan önce enfekte partner ARV ilaçlarla agresif olarak tedavi edilir ve eğer uygunsa ölçülemeyen HIV yoğunluğunu gösterebilmek için semen testleri yapılır.

HIV ile enfekte çiftlerin çoğunda olduğu gibi erkek enfekte, kadın HIV negatif ise sperm yıkama yöntemi ile gebelik elde edilir. Sperm yıkama ile hem HIV RNA hem de HIV DNA ölçülemez oranlara düşer. Kadının enfekte olduğu çiftlerde ise inseminasyon gerekir. Çiftin her ikisi de enfekte ise farklı viral suşlar olabileceği için sperm yıkama yapılır. HIV enfeksiyonunun anlamlı maternal morbidite ve mortalitesi nedeni ile HIV-enfekte kadınların tedavisi ve takibinden sorumlu hekimlerin en uygun tedavi ve bakımı sağlamları açısından bilgilerini sürekli güncelleştirmeleri gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: HIV; infertilite; inseminasyon; intrastoplazmik sperm injeksiyonu

Abstract

Three quarters of individuals infected with Human immunodeficiency virus (HIV) are in their reproductive years and almost all of these patients desire pregnancy and demand preconceptional counseling. HIV infection now is considered to be a chronic disease and with an antiretroviral therapy almost all of them expect normal life. The studies have shown that the pregnancy has no negative effect on the progression of the disease. By the effective ARV agents the rate of HIV infected women desiring to have a child are increasing. Reproductive counselling and medical treatment will reduce both sexual and vertical transmission rates. All couples who are effected by human immunodeficiency virus, whether fertile or infertile, who want to have genetically related offspring should be seen preconceptionally for counseling and testing. Intensive education involves a multidisciplinary approach to ensure that a couple is fully informed. Medical treatment is dependent on the unique circumstances of each couple. In general, the affected partner(s) should be treated aggressively with antiretrovirals and then serum; if applicable, semen testing is required to document undetectable concentrations of human immunodeficiency virus.

Most couples with HIV are formed by an infected man and an uninfected woman; in this setting, semen washing coupled with reproductive technology can be applied to eliminate the risk of sexual transmission of the virus. Semen washing is a processing method which reduces both HIV RNA and DNA to undetectable amounts. In couples in which only the woman is infected, self-insemination might be indicated. When both partners are carrying HIV, semen washing should be used in to prevent transmission of different viral strains. The physicians responsible from the follow up and treatment of HIV infected patients should update their knowledge.

Key Words: HIV; infertility; insemination; intracytoplasmic sperm injections,

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:117-125

Geliş Tarihi/Received: 09.11.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA
nilgunturhan2003@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

AIDS, “Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu” 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde ve Haiti’den gelen göçmenlerde ender rastlanan Pneumocystis carinii pnömönisi (PCP) ve Kaposi sarkomu (KS) olgula-

rının saptanması ile tanımlanmıştır. HIV (Human immune deficiency virus) ile enfekte olguların 20.4 milyonu (%94) gelişmekte olan ülkelerdedir. Bu sayının %63'ü Sahraaltı Afrika'da, %23'ü Güney ve Güneydoğu Asya'da ve %6'sı Latin Amerika'dadır. Aralık 2005'deki UNAIDS'in raporuna göre dünyada 40 milyon HIV'li insan yaşıyor ve bunların 4.9 milyonu 2005 yılında teşhis edilmiştir.¹ Veriler, yeni enfekte olguların %10'unun 15 yaş altı ve %50'sinin ise 15-24 yaş arası gençler olduğunu bildirmektedir. Doğurganlık yaşlarında olan (15-44 yaş) etkilenmiş hasta grubunun fazla olması (%86) cinsel partnere ve bebeğe viral geçiş riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.^{2,3} Bugün olguların %50'sini kadınlar oluşturmaktadır ve çoğunluğu cinsel yolla enfekte olmuştur.⁴ Bu veriler göstermektedir ki epidemideki en önemli değişikliklerden biri hastalığın ilk görülme yaşının 20'den 15'e inmesidir. İkinci önemli değişiklik ise epideminin başlarında %20 olan enfekte kadın oranının %50'lere yükselmesidir. Epidemiyologlar kadın erkek oranındaki bu eşitleme eğiliminin geriye dönemeyeceğini tahmin etmektedirler.

Türkiye'de ilk AIDS olgusu 1985 yılında bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın 30 Eylül 1998 verilerine göre Türkiye'deki AIDS olgusu 273, taşıyıcı sayısı 550, toplam 829'dur. Cinsiyet dağılımına baktığımızda; erkek olgu sayısı 620 (%74.7) iken, kadın olgularının sayısı 209 (%25.3) dur. Dünyada olduğu gibi ülkemizde de cinsel olarak aktif dönem olan 25-34 yaş grubunda HIV enfeksiyonu daha fazla görülmektedir. Türkiye'de risk gruplarına göre AIDS olgu ve taşıyıcılarının dağılımına bakıldığında, en büyük grubu %46.4 ile heteroseksüeller oluşturmaktadır. İkinci sırada %27.7 ile nedeni bilinmeyen olgular gelmektedir ve bunu sırası ile %10.1 ile iv madde bağımlıları, %9.1 ile homoseksüel ve biseksüeller, %4.3 ile transfüzyon alanlar, %1.6 ile hemofili hastaları, %0.8 ile anneden bebeğe geçiş izlemektedir.

HIV enfeksiyonu bulaşması cinsel temas, enfekte kan veya kan ürünleriyle, ortak enjektör kullanımı ve anneden bebeğe vertikal geçiş yoluyla olur. Ancak bulaş şekli, enfeksiyonun ortaya

çıkış süresini etkileyen faktörlerden biridir. Enfeksiyonu kan yoluyla alanlarda virüs miktarı daha fazladır ve inkübasyon süresi daha kısadır (6-7 yıl). Bu süre cinsel temas yoluyla alanlarda 1-12 yıldır. Kan transfüzyonu ile bulaş 95/100, iğne batması ile 1/333, tedavi edilmemiş anneden bebeğe 1/5, perinatal zidovudine (ZDV) tedavisi ile anneden bebeğe 1/12.5, korunmasız ilişkide 1-3/1000 dir. Cinsel yol, HIV'in en önemli bulaşma yoludur. Her türlü cinsel temasla (homoseksüel, heteroseksüel, anal, oral, vajinal) bulaşmaktadır ve tek bir cinsel temas bulaş için yeterlidir. Ancak enfekte kişiyle cinsel temas sayısı arttıkça risk de artmaktadır.⁵

Üreme Sağlığı

Güçlü antiretroviral tedavilerinden önce, HIV enfekte kadının HIV enfekte çocuk doğurma riski %25 idi. Perinatal HIV transmisyonunu engellemek için klinisyenler HIV enfekte kadınlara bilateral tüp ligasyonu önermekte idiler.^{6,7} 1985 yılında CDC (Centers for Disease Control and Prevention) HIV enfekte kadınların, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olan kötü prognoz ve prenatal transmisyon riski yüzünden gebelik planlarını ertelemelerini istedi.^{2,8} 1987'de ACOG (the American College of Obstetrics and Gynecology) tarafından klinisyenlerden, HIV enfekte kadınların gebe kalmamaları hatta gebe kalanların da bu gebeliklerini sonlandırmaları konusunda telkin edilmeleri gerektiği ifade edilmekteydi.⁹ 1994 yılında Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, reproduktif yardım isteyen herkese HIV testi yapılması gerekliliğini ve sağlık kurumlarının HIV pozitif kişilerin infertilite tedavileri için yazılı kurallarının olması gerektiğini bildirdi.¹⁰ Çiftlere, enfekte sperm kullanmanın potansiyel sonuçlarını anlatmalarını ve donör sperm, evlat edinme ya da hiç çocuk sahibi olmama alternatifleri konularında öneriler sunmalarını istedi.

1996'da ARV tedavilerin (Highly Active Antiretroviral Therapy-HAART) başlaması ile, HIV seropozitif hastalar daha uzun ve sağlıklı yaşamaya başladılar.⁸ Birçok klinisyen bugün artık HIV enfeksiyonunu baş edilebilecek kronik bir hastalık olarak görmekte ve hastaları normal ya-

şamlarına devam edebilecekleri konusunda cesaretlendirmektedirler.¹¹ Vertikal ve eşe geçişin ARV tedavi sonucu azalması ile HIV pozitif çiftlerin çocuk sahibi olma istekleri ve hakları ve onlara bakım ve öneriler getirecek hekimlerin sağlanması konuları tartışılmaya başlandı.

HIV enfekte kişilerin %86'sı doğurganlık yaşındadır. Bu hastaların çocuk sahibi olma istekleri son yıllarda yapılan araştırma konularından biri olmuştur. Chen ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 1421 HIV enfekte yetişkin için bir anket hazırlanmış ve %28-29'u yaşamları boyunca bir gün çocuk sahibi olmak istediklerini söylemiştir.¹²

1991-1993 yıllarında PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trial Group) gebe kadına ve yeni doğan bebeğe 6 hafta boyunca zidovudine (ZDV) verilmesi ile anneden çocuğuna geçişin %25'ten %8'e düştüğünü, doğumun sezaryenle yapılması ve annenin bebeği emzirmemesinin ise riski yaklaşık %2'lere indirdiğini bildirdi.¹³ Yapılan son çalışmalarda HIV RNA seviyeleri < 1000 kopya/ml olan HIV pozitif anneden bebeğe geçiş oranlarının doğum şekli fark etmeden %1 ile %2 gibi değerlere düştüğü yani perinatal geçişin %99 engellenebildiği gösterilmiştir.^{6,14,15} Semprini ve ark. ARV tedavi ve elektif sezaryenin birlikte kullanımı ile bebeğe bulaşmada dramatik bir düşüş bildirdiler.⁴

Bu çalışmaların ışığında 2001 yılında CDC önceki tavsiyelerini değiştirdi ve HIV enfekte gebe kadınların bütün reproduktif seçenekler hakkında bilgi almaları gerektiğini, reproduktif danışmanlığın yönlendirici olmamasını ve hastanın kararını desteklemesini belirtti.¹⁶ Bugün ACOG, asiste reproduktif teknolojilerin HIV enfekte çiftlerin sadece seropozitivite durumları temeline mahkum edilmemesi gerektiğini bildirmiştir.¹⁷

Gilling ve Smith¹⁸ HIV enfekte kişilerin ART (Asiste Reproduktif Teknikler) tedavisine başvur-

masının en özgür hakları olduğunu, nasıl ki diyabet ya da konjenital kalp rahatsızlığı olan kişi, kendi yaşamını ya da doğacak bebeğin sağlığını etkileyebilecek riskler taşıdığı halde ART yardımı alabiliyorsa, HIV enfekte çiftlerin de bu yardımı alabilmesi gerektiğini bildirdiler. Bugün ACOG çiftlerin çocuk isteği başvurularının HIV serolojilerine dayanarak reddedilmemesini önermektedir.⁷ Bebeğe geçiş riski %50 olan hastalıklarda bile gebelerin danışmanlık alma ve kendi kararlarını uygulama hakları vardır. Reproduktif danışmanlık ve tedavi ile HIV (+) kadının HIV (-) eşine enfeksiyon geçiş riski ortadan kalkmakta, bebeğine geçiş riski 10 kat azalmaktadır. Bu oranlara baktığımızda HIV (+) çiftlerin çocuk sahibi olma haklarını red etme hakkımız var mıdır?

HIV (+) eşi olan sağlıklı bir bireyin enfeksiyondan korunarak gebelik elde etmesi bugün artık ART ile mümkün hale gelmiştir. Bu teknik; sperm yıkama, intrauterin inseminasyon ve ICSI'yi (İntrasitoplasmik sperm enjeksiyonu) içermektedir. Sperm örneğindeki HIV 1 Seviyesine göre kullanılacak ART tekniği değişmektedir (Tablo 1).¹⁹

Bugün HIV(+) bireylerin %50'si kadındır ve çoğu da cinsel olarak enfektedir. Bu kadınlarda HAART tedavisi cinsel ve vertikal enfeksiyon oranlarını düşürmektedir fakat maksimum koruma sperm yıkama ve elektif sezaryen ile sağlanmaktadır.⁴

ART'nin HIV serodiskordan çiftlerde etkinliğini, enfeksiyon riskini azaltabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. IVF özellikle ICSI, seropozitif erkeklerde sağlıklı çocuk sahibi olma açısından güvenli ve kısmen etkili bir yöntemdir. Ancak bu teknikler seropozitif kadınlarda daha az etkilidir.²⁰

HIV hastalığının evreleri ilerledikçe cinsel ilişki sıklığı azalmaktadır. WHO'ya göre, evre 1 de

Tablo 1. Sperm örneğindeki HIV-1 seviyesine göre belirlenen reproduktif tedavi.²⁰

Seminal plazmadaki HIV RNA (copies/ml)	Sperm örneğindeki proviral DNA ve HIV RNA düzeyi	Kullanılacak ART tekniği
<1000	Tespit edilemiyor	IUI, IVF ya da ICSI
1000-10000	Tespit edilemiyor	ICSI
>10 000		Hiçbirisi

gebe kalabilme olasılığı HIV seronegatiflere göre OR 0.58 iken, evre 2'de 0.47, evre 3'te 0.43 ve evre 4'te 0.14'tür. Bu oranlar CD4 hücre sayısı, serokonversiyondan sonra geçen süre ve AIDS öncesi süre için benzerdir. HIV enfeksiyonu erken evrelerinde fetal kayıp oranı artmakta (evre 1'de OR= 5.38) iken ileri evrelerde gebelik çok enderdir. Sonuç olarak en erken asemptomatik evreden başlayarak hem gebelik oranının azalması hem de fetal kaybın artması nedeni ile fertilité şansları azalmaktadır. Normalde çocuk sahibi olmak isteyen çiftlere 12 aya kadar herhangi bir infertilite araştırması yapılması önerilmez. Fakat bu durum HIV discordant çiftler için geçerli değildir. Çünkü her bir cinsel ilişki virüsün transmisyonu ile sonuçlanabilir. HIV'li çiftler için; genital enfeksiyon, seminal kalite, ovulatör kalite, tubal açıklık taraması, uygun reproduktif teknolojik teknik seçilmeden önce yapılmalıdır. İnfertil hastaya yaklaşım Tablo 2'de verilmiştir.

HIV (+) çiftlerde infertilite faktörlerinin prevalansında artış gözlenmektedir. Bu durum da fertilizasyon sürecini uzatmakta ve cinsel geçiş riskini arttırmaktadır. Şiddetli sperm bozukluğu ya da tubal hastalıklarda çiftler enfeksiyon riski ile karşı karşıya geldiklerinden gebelik şanslarını tamamen kaybetmektedirler. Bütün bu kanıtlar spontan gebelik oluşumu konusunda cesaret kırıcı olup bunun yerine sağlıklı partnerin enfeksiyon riskini en aza indirmek için medikal anlamda kontrollü gebelik amaçlanmaktadır.¹⁹ Viral geçiş riski, hastalığın evresi ve HIV pozitif eşin viral yükünün artması, HIV negatif eşin ülseratif genital enfeksi-

yonu olması, kadında cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü bulunması ve postkoital kanama varlığında belirgin olarak artmaktadır. Gebelik öncesi danışma ve değerlendirme yapılmadan HIV pozitif çift gebelik kalmayı denememelidir.^{8,11,21-23} Gebelik isteyen HIV pozitif çiftlere öneriler Tablo 3'de verilmiştir.

Kadın HIV Pozitif ve Erkek HIV Negatif İse;

Kadın HIV pozitif ve erkek HIV negatif ise erkek partnere virüs geçişi, kendi spermi ile hazırlanmış inseminasyon uygulanması ile engellenebilir.^{3,24} Ancak oluşan gebelik HIV pozitif kadın ve çocuk için bazı riskler taşıyabilir. Gebelik sırasındaki fırsatçı enfeksiyonlar hem anneyi, hem fetusu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca HIV pozitif bir kadın gebeliğin erken döneminde medikal tedaviye ihtiyaç duyabileceği için bu tedavinin yan etkilerinden fetus etkilenebilir. İleri yaş gebeliklerinde yapılan amniyosentez sırasında iğne fetusa amniyotik sac yolu ile viral geçiş riski taşır.

Erkek HIV Pozitif Kadın HIV Negatif İse;

Erkek HIV pozitif ve eşi HIV negatif ise korunmasız cinsel aktivite esnasında sperm aracılığıyla enfekte olmayan partnere HIV geçiş riski %0.1 dir.¹ Kondom kullanılması ile kadına virüs geçişi azalır fakat tamamen elimine olmaz. Semprini ve ark.²⁵ Zamanlanmış ilişki ile gebe kalmaya çalışan 92 HIV negatif kadın ve HIV pozitif erkekle serokonversiyon oranını %4.3 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki kadınlardan ikisinde gebelik esnasında, diğer ikisinde de postpartum

Tablo 2. İnfertil çiftlere yaklaşım.

Kadınlarda;

- Ovulatör fonksiyonlar test edilmeli
- Medikal geçmiş, pelvik inceleme, ultrasonik inceleme,
- Tubal zarar ya da endometriosis gibi pelvik infertilite faktörlerini araştırabilmek için histerosalpinografi ya da laparoskopi
- İnfertilite faktörü bulunmamışsa spontan ovulasyon ile inseminasyon önerilmelidir. (Kadını çeşitli risklere karşı korumak için) (%14 gebelik/siklus CREATE DATABASE)

Ovulasyon indüksiyonu ve inseminasyon;

- o Yetersiz ovulasyon
- o Tekrar eden başarısız spontan ovulasyon inseminasyonlarının olması
- o Planlı inseminasyon yapılması öneriliyor olması, ya da
- o Kadın yaşı > 35 ise önerilmektedir.

Tablo 3. Gebelik isteyen HIV (+) çiftler için öneriler.²¹

Serostatülerinin belirlenmesi
Güvenli cinsel temas uygulamaları
Prekonsepsiyonel danışma:
-Bebeğe ve partnere geçiş riski
-Enfekte partnerin veya partnerlerin şu anki ve gelecekteki sağlık durumu
-Pre- ve post gebelik döneminde HIV testleri
Aktif bir AIDS-tanımlayıcı hastalığın olmaması
CD4+ hücre sayısı > 350/μL ve HIV RNA seviyesi <50.000 kopya/ml
Antiretroviral tedavi alacak hastalara:
-HIV RNA seviyesi < 400 kopya/ml
-Teratojenik olmayan ilaç rejimi
-Uygun takip ile en az 1 yıllık tedavi (stabil viral yük ve CD4+ hücre sayısı)
Normal fiziksel muayene
Kadınlara;
-Vajinal Papanicolaou smear
-Servikal mukus kültürü
-Bakteriyel vajinozis taraması
-Uterus ve overlerin vajinal ultrasonu
-Sonohisterogram
-Bazal FSH < 15 mIU/ml ve E ₂ < 65 pg/ml (siklusun 3.günü)
Erkeklerle
-Semen analizi ve morfoloji değerlendirmesi
Kadın ve Erkeklerle
-Tam kan analizi
-Karaciğer paneli
-Hepatit virüs taraması
-Pelvik inceleme
-Aktif ya da akut cinsel yolla bulaşmış hastalıkların yokluğu
-Her iki partner için full cinsel sağlık taraması
- HIV
-Syphilis
-Gonorrhoea
-Chlamydia
-Trichomoniasis
Daha önce kontrol edilmedi ise:
-Tuberkulin deri testi
-Göğüs radiografisi
-İmmünizasyon taraması

dönemde antikör oluşumu gerçekleşmiştir. Bu dört kadınının eşlerinin kondom kullanımları düzensiz idi. HIV diskordant çiftlerde korunmasız ilişki ile negatif eşin ya da bebeğin enfekte olmama olasılığı olsa bile bu durum güvenli değildir ve tavsiye edilmemektedir.

Seminal sıvı ve semendeki lökositler virus taşıyabilir ancak spermatozoada CD4 reseptörü olmadığı için enfekte olmaz.⁴ Foliküler sıvı hücreleri ve oositlerde HIV reseptörü olmadığı için virus ile

enfekte olmazlar. Son dönemde yapılan çalışmalarda spesifik sperm yıkama yöntemleri ve yapılan testlerle anneye ve bebeğe HIV transmisyonu riski oldukça azalmıştır. Semprini ve ark.²⁶ 1998'de yaptıkları bir çalışmada, Density Gradient ve Swim-up tekniği kullanarak sperm hazırlamışlar ve daha sonra HIV pozitifliği PCR assayler ile test etmişlerdir. Bu assayler sonucunda HIV negatif örnekler inseminasyon için kullanılmıştır. Bu teknik ile test edilen örneklerin %1'i pozitif bulun-

muştur. Bu çalışmada 513 HIV negatif kadına yaklaşık 1600 inseminasyon uygulaması yapılmış, bunlardan 228'i gebe kalmıştır. Kadınların %97.5'i 3 ay, %92'si bir yıl boyunca takip edilmiş ve bütün anneler ve 3 aydan büyük tüm bebeklerin HIV negatif olduğu görülmüştür. Bugüne kadar yayınlanmış 3000 üzerindeki sperm yıkama ile kombine edilmiş IUI, IVF ve ICSI siklusları sonucundaki ne kadın partnerde ne de yenidoğanda serokonversiyon bildirilmemiştir.¹ Yine 1998 yılında Marina ve ark. aynı sperm hazırlama yöntemi ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir.²⁷

Bujan ve ark.²⁸ serodiskordant çiftlerde erkek HIV pozitif olduğu durumda inseminasyon ile 213 IUI siklusunda 37 gebelik elde etmişler, bunların 33'ü doğumla sonuçlanmış, 2'si devam etmekte imiş. Tedaviye alınan çiftlerin %50'si çocuk sahibi olurken kadınlardan hiçbiri enfekte olmamıştır. Çalışmaya alınan HIV (+) erkeklerin CD4 > 350 hücre/cm³ ve tespit edilemeyecek düzeyde viral yükü (ya da < 3.000 HIV-1 RNA kopya/ml) mevcut imiş.

Bu sonuçlar güven verici olsa da bu sperm hazırlama tekniğinin tamamen güvenli olduğunu gösteren daha çok çalışma ve veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Erkek eşin HIV pozitif olduğu durumda %100 güvenli bir yöntem istenirse donör spermi, evlat edinme ya da çocuk sahibi olmadan vazgeçmeleri önerilmelidir. Erkeğin HIV pozitif olduğu çiftler genetik olarak tamamen kendilerine ait çocuk sahibi olmak istediklerinde eşine ve bebeğe HIV transmisyonunu minimize etmek için olası riskleri azaltacak teknikler konusunda bilgilendirilmeli, sperm hazırlama yöntemleri arasından en etkin olanı seçilmelidir. ICSI olgu sayısı IUI ve IVF'e oranla az olmakla birlikte şu ana kadar ICSI sonrası enfeksiyon olgusu görülmemiştir. Yine de, akrozom dış membranına serbest virüsün yapışabilme olasılığı nedeni ile endikasyon olmadıkça ICSI tercih edilmemelidir. Eş en az 6 ay serokonversiyon testleri ile takip edilmelidir.^{4,20}

Yapılan çalışmalarda HAART nin, tedavi gören hastaların semenlerindeki HIV RNA ve DNA varlığı üzerine etkisi incelenmiş, hastaların çoğunda kandaki viral yükün düşmesi ile semedeki

değerlerin düşüşünün paralellik gösterdiği görülmüştür. Erkek virüs yükü 1500 kopya/ml ise kadında serokonversiyon olmaz iken, 38000 kopya/ml ise tek ilişkide bulaşma riski 2.3/1000'dir. Fakat buna karşılık erkeklerin %4-10'unda, kadandaki viral değerleri düşük olsa da (50-100 kopya/ml) semedeki değerlerin oldukça yüksek olduğu görülmüştür.^{29,30} Yine Semprini ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmalarında, 350 kadına 1000 inseminasyon uygulamışlar ve elde edilen 200 gebeliğin hiçbirinde serokonversiyon olmadığını bildirmişlerdir.³¹

Her İki Eşin de HIV Pozitif Olduğunda İnfertilite Tedavisi;

Eşler arasındaki virus subtipleri farklı veya ilaç-dirençli olabileceği için sperm yıkama yöntemi ile tedavi gerekir.^{3,24} Gebe ve bebeğin karşılaşabileceği riskler konusunda aile bilgilendirilmelidir. Viral yük her iki eşte çok düşük seviyelere baskılanabilmişse HIV taşımayan bebek sahibi olabilirler. Proteaz inhibitörler ve diğer antiretroviral tedaviler HIV pozitif hastanın yaşamını uzatabilir ve sağlığını düzeltebilirler. Fakat buna rağmen normal ya da normale yakın bir yaşam süreceği kesin olarak bilinmemektedir. Çocuk büyümeden aileden birini ya da ikisini de kaybedebilir.

İntrauterin İnseminasyon Sonuçlarına Etki Eden Faktörler

Nicopoulos ve ark., HIV pozitif erkeklerde HIV'in sperm parametrelerine ve yıkama işleminden sonra intrauterin inseminasyon sonuçlarına etkisini inceledikleri çalışmalarında, 106 HIV (+) ve 234 HIV (-) erkekte alınan semen örneklerini değerlendirerek HIV'in semen parametrelerine etkisini araştırmışlardır.³² Yaş, stimülasyon protokolü, sperm parametreleri, HIV markerları ve antiretroviral tedavi kullanımı değerlendirmeleri yapılarak HIV (+) erkeklerdeki sperm yıkama/TUI sonuçları incelenmiştir. Sonuçlara bakıldığında ejakülüt hacmi, sperm konsantrasyonu, total sayı, progresif hareketlilik ve normal morfolojinin anlamlı derecede kontrol grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür (p< 0.05). CD4 sayısı ile sperm konsantrasyonu, total sayı, motilite, progresif motilite a+b ve yıkama sonrası konsantrasyon ara-

sında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunurken, yıkama öncesi ve yıkama sonrası örneklerin morfolojileri değerlendirildiğinde negatif korelasyon görülmüştür. Viral yük, hastalık süresi, anti-retroviral tedavi kullanımı ile sperm parametreleri arasında ise hiçbir korelasyon bulunamamıştır. IUI başarısını arttıran en önemli faktörün viral yükün <1000 kopya/ml olması ve anti-retroviral tedavi kullanımı olduğu ortaya çıkmıştır.

Pena ve ark., HIV 1 serodiskordant çiftlerde 113 siklusta IVF-ICSI uygulamalarının sonuçlarını ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmalarında, HIV 1 serodiskordant çiftlerin çocuk sahibi olmak istediklerinde, viral geçişi önlemek amacı ile IVF/ICSI ile yüksek oranda başarılı sonuçlar elde edildiğini ancak ART'deki ovaryan hipers-timulasyon (OHSS) ve çoğul gebelik riskinin bu grup için de geçerli olduğunu bildirdiler.³³ Bu çiftler için infertilite tedavisine başlanırken enfeksiyona karşı kadını korumak ve multifetal gebelik ve OHSS riskini çok iyi değerlendirmek ve tartışmak gerekir.

Diğer infertilite nedenleri ile inseminasyon ile gebelik şansı olmayan çiftlere IVF/ICSI önerilmektedir. IVF ile siklus başına daha yüksek gebelik oranları verilmektedir, ancak OHSS ve %20 çoğul gebelik riski taşımaktadır.

HIV diskordant çiftlerde IVF/ICSI tedavisi uygulanabilmesi için belirlenen kriterler Tablo 4'de özetlenmiştir. HIV diskordant çiftlerde (erkek HIV pozitif) yardımcı üreme uygulamalarında öncelikle çiftlere semen yoluyla taşınabilecek diğer enfeksiyon ajanları için tarama yapılmalıdır. Genital bölge enfeksiyonları elimine edilmelidir (enfeksiyon erkekteki HIV oluşumunu artırır, kadınlarda diğer enfeksiyon oluşumlarını kolaylaştırır).

İlaç bağımlılarında HIV ile birlikte genellikle HCV enfeksiyonu çok sık (%70) görülen bir durumdur. HCV RNA seminal plazmada bulunabilir ve semen yıkama tekniği efektif olarak HCV-RNA'yı seminal plazmadan elimine eder.³⁵ Garrido ve ark. HIV ve HCV birlikte enfekte erkeklerin sperm yıkama ve ICSI işlemleri ile ilgili 2 yıllık çalışma sonuçlarını değerlendirmişler ve sperm yıkama, PCR ve ICSI'nin, HIV ve HCV geçişini engelleyici ve gebelik oranlarını arttırıcı güvenli yöntemler

Tablo 4. HIV diskordant çiftlere IVF/ICSI tedavisi uygulanabilmesi için belirlenen kriterler.³⁴

- Erkek HIV seropozitif, kadın seronegatif
- CD4+ sayısı >200 hücre/mm ³ (erkek partner)
- Viral load < 20 000 kopya/ml (erkek partner)
- Aktif AIDS i tanımlayıcı hastalığını olmaması
- Enfeksiyon hastalıkları doktorunun rutin 3 aylık periyotlarla kontrolü altında olunması
- Erkeğin ve kadının normal fiziksel muayeneleri yapılmalı
- Kadın yaşı < 45
- Bazal (siklusun 3. günü) FSH <15 mIU/ml ve estradiol < 65 pg/ml
- Kadın ve erkek için aktif ya da akut yolla bulaşmış cinsel hastalığın olmaması

olduğunu bildirmişlerdir. Erkek HBV olduğu zaman tedavi öncesinde aşılama ile kadında yeterli antikor korunması sağlanmalıdır. HBV enfeksiyon yayılımı oldukça hızlı olduğu için semen yıkama tekniği ile ortamdaki elimine edilmesi hiç bir zaman denenmemiştir.³⁵

HIV RNA düzeyleri tespit edilemeyecek düzeyde düşük olan (< 50 kopya HIV RNA/ml) HIV pozitif erkek hasta grubuna sperm yıkama işlemi uygulandığında anneye ve bebeğe HIV geçiş riskini minimal seviyelere indirmek için saklanan sperm örneklerinde tespit edilebilecek düzeyde HIV bulunmaması gerekmektedir.³⁶ Yaklaşık 3-6 hafta boyunca birkaç kez sperm örnekleri toplanıp dondurularak saklanmalı ve tüm plazma, kan ve semen örnekleri PCR yöntemiyle incelenmeli, değerler tespit edilebilecek limitin altında ise saklanan semen örneklerinin kullanım için uygun olduğu düşünülmelidir. Ancak HAART'nin spermatozoanın genomuna etkisi hakkında henüz yeterli bilimiz yoktur. Merkezlerden gelen daha fazla veri ve gebelik sonuçlarına ihtiyacımız vardır.

HIV enfekte çiftler doktorlarından üremeleri konusunda yardım isteyebilirler. Doktorların serodiskordant veya serokonkordant çiftleri bu konularda bilgilendirmeleri ve bilinçlendirmeleri yanında HIV enfeksiyonunun anlamlı maternal morbidite ve mortalitesi olması nedeni ile HIV-enfekte kadınların tedavisi ve takibinden sorumlu hekimlerin de en uygun tedavi ve bakımı sağlama-

ları açısından bilgilerini sürekli güncelleştirmeleri gerekmektedir (Tablo 5).

Son 10 yılda HIV enfeksiyonunu kontrol etme yönünde ve anneden bebeğe vertikal geçişin önlenmesinde önemli gelişmelerin olması, enfekte bireyler için üreme sağlığı yaklaşımlarını değiştirdi. ARV tedavilerin etkinliğindeki artış, sperm yıkama, elektif sezaryen imkanlarının artması HIV'in cinsel yolla ve anneden bebeğe geçme olasılığını azalttı. Sonuç olarak, kronik bir hastalık olan HIV hakkındaki bilgilerimiz arttıkça, yeni tedavi seçenekleri ve test teknikleri geliştikçe, HIV pozitif çiftler gebe kalmayı arzu etmekte ve gebelik öncesi danışmanlık almayı talep etmektedirler.

HIV serodiskordant çiftler için yardımcı üreme teknikleri hem viral geçiş riskini kontrol eder hem de infertilite tedavisinde fayda sağlar. HIV pozitif erkeklerde temel infertilite nedeni virus ise yardımcı üreme teknikleri oldukça etkilidir. IUI, IVF, ICSI uygulamaları ile anneye ve bebeğe HIV transmisyonu riski oldukça azalmaktadır.

Tablo 5. HIV ile infekte çiftlerin gebe kalmak istemeleri konusunda etik öneriler.

- ✓ HIV infekte çiftler prekonsepsiyonel danışma ve gerekli testler yapılarak gebe kalmayı denemelidir.
- ✓ HIV infekte çiftlerin, gebeliğin getireceği riskler hakkında bilgilendirilmesi, eğitiminde ve gebeliğin takibinde multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Enfeksiyon hastalıkları uzmanı, maternal fetal tıp uzmanı, üreme endokrinoloğu, psikolog veya bir psikiyatristle birlikte hasta değerlendirilmeli ve tedavisi yürütülmelidir.
- ✓ Her iki eşte HIV enfekte ise çocuğun ileride öksüz kalma riskini azaltmak için enfeksiyon hastalıkları uzmanı uzun dönem prognoz hakkında en azından eşlerden birine bilgi vermelidir.
- ✓ Yazılı bilgilendirilmiş onam belgesi geliştirilmeli ve yasalarla desteklenmeli ve her iki eşin de imzası alınmalıdır. HIV enfekte çiftlerde üreme yardımı ile ilgili yasalar tam olarak açık olmadığı için doktorlar HIV enfekte hastaların tedavilerini reddedemezler.
- ✓ Doktorlar tüm HIV pozitif çiftlere üreme yardımı sunmak zorunda değildir. Sağlık ekibi bu uygulamanın tıbbi olarak aşırı risklere yol açtığını, yeterli bakım ve güvenliği sağlamada yetersiz kalındığını etik ve yasal olarak kanıtlanırsa yardımcı bırakabilirler.

KAYNAKLAR

1. Gilling-Smith C. Fertility management of HIV couples. *Current Obstetrics and Gynaecology* 2006;16:299-305.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Current trends recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:721-6.
3. The Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, ASRM, Birmingham, Alabama. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertility And Sterility* September 2004 (Vol.82, Issue, Supplement 1) 228-31.
4. Semprini AE, Vucetich A, Hollander L. Sperm washing, use of HAART and role of elective Caesarean section. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:465-70.
5. Şahin GÖ, Başaran NÇ, Ünal S. HIV Bulaş yolları ve Hızları. *Türk HIV/AIDS Dergisi Ocak-Şubat-Mart 2005*,5-12.
6. Minkoff H. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:797-810.
7. Drapkin-Lyerly A, Anderson J. Human immunodeficiency virus and assisted reproduction:reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertil Steril* 2001;75:843-58.
8. Al-Khan A, Colon J, Palta V, Bardeguet A. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type. *Clin Infect Dis* 2003;36:195-200.
9. Kass NE. Policy, ethics, and reproductive choice: pregnancy and child-bearing among HIV-infected women. *Acta Paediatr Suppl* 1994;400:95-8.
10. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Special considerations regarding human immunodeficiency virus and assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1994;62 (Suppl 1):85S.
11. Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:627-33.
12. Chen JL, Philips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Fam Plann Perspect* 2001;33:144-52,165.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
14. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:484-94.
15. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission:a randomized trial. *JAMA* 2002;288:189-98.

16. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR Recomm Rep* 2001;50(RR-19):1-57.
17. Al-Khan A, Colon J, Palta V, Bardeguet A. Assisted reproductive technology for men and women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2003;36:195-200.
18. Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE. HIV and infertility: time to treat. There's no justification for denying treatment to parents who are HIV positive. *BMJ* 2001;322:566-7.
19. Jeanine Ohl, Marialuisa Partisani, Christiane Wittmer, et al. Israel Nisand Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003;18:1244-9.
20. Semprini AE, Fiore S. HIV and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004;16:257-62.
21. Alice C, Thornton MD, Frank R, Pharm D, Jana D, Collins BS. Reproduction Decision Making for Couples Affected by HIV: A Review of the Literature Review - Reproduction Decision Making 2004;12.
22. Klein J, Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Understanding the motivations, concerns, and desires of human immunodeficiency virus 1-serodiscordant couples wishing to have children through assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 2003;101:987-94
23. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Available at: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/archive/PER_061603.pdf. Accessed April 26, 2004.
24. Williams CD, Finnerty JJ, Newberry YG, West RW, Thomas TS, Pinkerton JV. Reproduction in couples who are affected by human immunodeficiency virus: medical, ethical, and legal considerations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:333-41.
25. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-9.
26. Semprini AE, Levi-Setti P, Ravizza M, Pardi G. Assisted conception to reduce the risk of male-to-female sexual transfer of HIV in serodiscordant couples: an update (abstract). Presented at the 1998 Symposium on AIDS in Women, Sao Paulo, Brazil, September 14-15, 1998.
27. Marina S, Marina F, Alcolea R, et al. Human immunodeficiency virus type 1 -serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998;70:35-39.
28. Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, Lanusse-Crousse P, Morucci M, Daudin M. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child. *Fertil Steril* 2004;82:857-62.
29. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS* 2000;14:117-21.
30. Bujan L, Daudin M, Matsuda T, et al. Factors of intermittent HIV-1 excretion in semen and efficiency of sperm processing in obtaining spermatozoa without HIV-1 genomes. *AIDS* 2004;18:757-66.
31. Semprini AE, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling for HIV-discordant couples. *Lancet* 1997;349:1401-2.
32. Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 2004;19:2289-97.
33. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003;80:356-62.
34. Gilling-Smith C. Assisted reproduction in HIV-discordant couples. *AIDS Read* 2000;10:581-7.
35. Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2004;19:2581-6.
36. Baker HW, Mijch A, Garland S, et al. Use of assisted reproductive technology to reduce the risk of transmission of HIV in discordant couples wishing to have their own children where the male partner is seropositive with an undetectable viral load. *J Med Ethics* 2003;29:315-20.