



ویژه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز



مجموعه دستورالعمل‌های مراقبت و درمان HIV/AIDS

۲. دستورالعمل پیشگیری از انتقال HIV از

مادر به نوزاد

ویرایش چهارم - تابستان ۱۳۹۶

مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

چهارمین برنامه استراتژیک ملی کنترل عفونت ایدز وی‌ای در جمهوری اسلامی ایران
مجموعه دستورالعمل و اسنادزاد فعالیت‌های مرتبط با



زیرکمیته تخصصی مراقبت و درمان





شناسنامه کتاب در برنامه استراتژیک:

این رهنمود در راستای نیل به هدف ۲۶ از استراتژی یازدهم برنامه استراتژیک* تهیه شده و از زیر ساخت‌های لازم برای رسیدن به اهداف مراقبت و درمان استراتژی هفتم می‌باشد. مجموعه حاضر توسط گروه تخصصی مراقبت و درمان، با هدف تعیین استانداردهای مراقبت و درمان افراد مبتلا به HIV تهیه شده و در مرداد ماه ۱۳۹۶ توسط کمیته تخصصی مراقبت و درمان تایید و جهت بهره‌برداری در اختیار شبکه متخصصین و پزشکان درمانگر ایدز قرار گرفته است.

*S11026: بسته جامع دستورالعمل‌های خدمات مراقبت و درمان افراد مبتلا به اچ‌آی‌وی دو سال یک‌بار مورد بازبینی

قرار گیرد.



۳	تقدیر و تشکر
۴	پیش‌گفتار
۴	روش تدوین متن
۵	اختصارات
۶	اهداف آموزشی این رهنمود
۶	مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین
۷	مقدمه
۷	۱- مشاوره قبل از بارداری
۷	۲- روش‌های بارداری
۹	۳- مراقبت‌های دوران بارداری
۱۰	۴- درمان ضد رتروویروسی در مادران باردار
۱۳	۵- قطع درمان ضد رتروویروسی طی بارداری
۱۳	۶- پایش طی بارداری
۱۴	۷- روش زایمان
۱۵	۸- پیگیری و درمان بعد از زایمان در مادران
۱۵	۹- مشاوره برای شیردهی
۱۵	۱۰- درمان پیشگیرانه ضد رتروویروسی نوزاد
۱۷	جدول پیوست: ویژگی‌های داروهای ضد رتروویروسی
۱۹	منابع



تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه عزیزانی که در تهیه پیش نویس، تکمیل و تصویب متن حاضر همکاری داشته‌اند؛ شامل اعضا کمیته کشوری مراقبت و درمان HIV، گروه مشاورین و گروه نویسندگان مسئول بازبینی دستور العمل‌ها تشکر و قدردانی می‌گردد.

گروه نویسندگان مسئول بازبینی دستور العمل پیشگیری از انتقال مادر به نوزاد HIV به ترتیب حرف الفبا:

دکتر محبوبه حاج عبدالباقی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر سعید کلانتری فلوشیپ HIV و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

فهرست اعضا کمیته علمی مراقبت و درمان HIV به ترتیب حروف الفبا:

دکتر شهناز آرمین	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر محبوبه حاج عبدالباقی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر آذر حدادی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر مهرناز رسولی نژاد	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر شروین شکوهی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر پروین افسر کازرونی	رئیس اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر
دکتر کتایون طایری	فلوشیپ HIV، فو کال پوینت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان
دکتر پیام طبرسی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر لادن عباسیان	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر حمید عمادی کوچک	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر بهنام فرهودی	عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی - واحد علوم پزشکی تهران
دکتر رکسانا قناعی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر محمد مهدی گویا	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران - رئیس مرکز مدیریت بیماری‌ها
دکتر مینو محرز	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر مسعود مردانی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دکتر داود یادگاری نیا	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

گروه مشاورین به ترتیب حروف الفبا:

دکتر علی دهقان منشادی	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دکتر آناهیتا سنایی نسب	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شیراز
دکتر مهشید طالبی طاهر	عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران
دکتر ایلاذ علوی	متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری و فلوشیپ بیماری‌های عفونی در نقص ایمنی و پیوند
دکتر کیقباد قدیری	فو کال پوینت مراقبت و درمان HIV اطفال دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه
دکتر هنگامه نامداری تبار	کارشناس مسئول پایش و ارزشیابی اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر

ویراستار:

زهرا رجب پور کارشناس مراقبت و درمان اداره کنترل ایدز، مرکز مدیریت بیماری‌های واگیر



پیش گفتار:

در سال‌های اخیر تعداد زنان مبتلا به HIV در ایران رو به افزایش بوده و در حال حاضر بیش از ۱۶ درصد از افراد مبتلا به HIV در کشور را تشکیل می‌دهند. اکثر آنها جوان و در سنین باروری هستند و ممکن است باردار شوند و HIV را به فرزندان خود منتقل کنند. با افزایش تعداد زنانی که در سنین باروری به HIV مبتلا می‌شوند، در صورت عدم وجود اقدامات پیشگیرانه، بسیاری از کودکان آنها به این عفونت مبتلا خواهند شد. قبل از مصرف داروهای ضد رتروویروسی میزان انتقال HIV از مادر به فرزند حدود ۳۵ درصد در مادران شیرده و ۲۵ درصد در مادران غیرشیرده بوده است. اما ارائه خدمات پیشگیری از انتقال HIV از مادر به کودک این میزان را به شدت کاهش داده و به کمتر از ۵ و ۲ درصد به ترتیب در مادران شیرده و غیرشیرده می‌رساند. در حال حاضر توصیه می‌شود تمام مادران بارداری که تمایل به ادامه بارداری خود دارند، اقدامات پیشگیرانه لازم از جمله داروهای ضد رتروویروسی را دریافت دارند. وجود دستورالعمل‌های خدمات درمانی و مراقبتی یکی از ضروریات دستیابی به سطح کیفی مطلوب ارائه این خدمات است. هدف از تدوین این دستورالعمل که بخشی از مجموعه رهنمودهایی است که برای ارائه خدمات بالینی مراقبتی، درمانی، پیشگیری و حمایتی در سطح مراکز ارائه این خدمات به بیماران مبتلا به HIV تدوین شده است، دستیابی به این مهم است. هر دستورالعمل، حاصل ساعت‌ها تلاش تعداد زیادی از همکارانی است که در تهیه آنها مشارکت داشته‌اند. مرکز مدیریت بیماری‌ها وظیفه خود می‌داند که به کلیه ایشان سپاس فراوان خویش را اعلام نماید. امید است این دستورالعمل‌ها بتواند منجر به ارتقاء سطح خدمات شده و به کنترل همه‌گیری کمک کند.

روش تدوین متن:

ویرایش اول این رهنمود در سال ۱۳۸۷، ویرایش دوم آن در سال ۱۳۸۹ و ویرایش سوم در سال ۱۳۹۳ منتشر شد. به منظور تهیه پروتکل فعلی، گروهی از اعضای کمیته علمی مراقبت و درمان HIV که عمدتاً نقش مستقیم در مراقبت و درمان مبتلایان به این بیماری دارند و در تدوین پروتکل قبلی نیز نقش داشتند، مسئولیت بازبینی متن را بعهده گرفتند. این گروه متن قبلی را مرور نمودند و با استفاده از آخرین پروتکل‌های درمانی مهم دنیا و مقالات کلیدی و در نظر گرفتن شرایط ایران، نسخه بازبینی شده را تهیه کردند. نسخه بازبینی شده در جلساتی با حضور سایر اعضای کمیته علمی و برخی از همکاران دخیل در مراقبت بیماران به بحث گذاشته شد و پس از چند بار مرور و دریافت نظرات مختلف، نسخه تکمیل شده آن در جلساتی با حضور فوکال پوینت‌های مراقبت و درمان سراسر کشور ارائه گردید. پس از آن با در نظر گرفتن پیشنهادهای مطرح شده در این جلسات نسخه نهایی آماده گردید.



اختصارات

3TC	Lamivudine
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanine Aminotransferase
AST	Asparate Aminotransferase
ARVs	Antiretroviral (medicines)
ART	Antiretroviral Therapy
AZT	Zidovudine (also known as ZDV)
BID	twice daily
BUN	Blood Urea Nitrogen
CD4	Cluster of Differentiation antigen 4
CK	Creatine Kinase
d4T	Stavudine
Ddi	Didanosine
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen
HBsAb	Hepatitis B Surface Antibody
HBV	Hepatitis B Virus
HCP	Health-care Personel or Provider
HCV	Hepatitis C Virus
HDL	High-density Lipoprotein
HIV	Human Immune Deficiency Virus
IDV	Indinavir
IgG	Immunoglobulin G
PEP	Post-exposure Prophylaxis
ILO	International Labour Organization
IDU	Injection Drug Use(r)
LFT	Liver Function Test(s)
LPV	Lopinavir
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NNRTI	Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI	Protease Inhibitor
PLHIV	People Living with HIV/AIDS
/r	low dose ritonavir (for boosted PI)
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofovir
TID	three times daily
WHO	World Health Organization
VL	Viral Load
ZDV	Zidovudine (also know as azidothymidine (AZT)



اهداف آموزشی این رهنمود:

هدف از ارائه این رهنمود آن است که خوانندگان بتوانند:

- ۱- زنان باردار مبتلا به HIV را شناسایی کنند.
- ۲- به منظور پیشگیری از انتقال HIV از مادر به کودک، به مادران باردار داروهای ضد رتروویروسی ارائه دهند.
- ۳- زمان شروع درمان ضد رتروویروسی در مادران بارداری که به آن نیاز دارند و یا برای پیشگیری از انتقال HIV به کودک باید آنرا دریافت نمایند، بشناسند و بتوانند آنرا شروع کنند.
- ۴- موثرترین و کم خطرترین رژیم درمانی ضد رتروویروسی قابل ارائه در کشور در دوره بارداری را بشناسند.
- ۵- پایش بیماران را به طور کامل انجام دهند.
- ۶- اهمیت عدم قطع درمان ضد رتروویروسی بعد از ختم بارداری را بشناسند.
- ۷- روش زایمان ایمن را به مادران باردار مبتلا به HIV پیشنهاد کنند.
- ۸- پایش اولیه بعد از زایمان در نوزاد مواجهه یافته با HIV را انجام دهند و درمان پیشگیرانه ضد رتروویروسی را به نوزاد ارائه دهند.

مهمترین تغییرات این رهنمود نسبت به ویرایش پیشین:

۱. تغییرات اندیکاسیون‌های شروع درمان ضد رتروویروسی در مادران بارداری که خود به این درمان نیاز دارند (مطابق با رهنمود درمان ضد رتروویروسی در بزرگسالان)
۲. الزام انجام بار ویروسی در طول بارداری
۳. تغییرات در رژیم درمانی شامل رژیم ارجح یعنی تنوفویر + لامیوودین / امتریستاتین + افاویرنز
۴. افزودن جداول کاربردی برای بهبود کیفیت درمان مادران باردار



مقدمه:

همواره حفظ سلامت مادر باردار و تولد نوزاد سالم یکی از اهداف مهم بهداشتی در سراسر دنیا می باشد و در این میان مبتلایان به HIV نیز از این قاعده مستثنی نیستند. تمام زنانی که با HIV زندگی می کنند و تمایلی به بارداری ندارند باید تحت مراقبت های تنظیم خانواده و پیشنهاد روش های مختلف پیشگیری از بارداری قرار گیرند. این گروه زنان می توانند از انواع روش های ضد بارداری نظیر روش های هورمونی (قرص، برچسب، حلقه، تزریق، ایمپلنت) و IUD استفاده کنند. در استفاده از داروهای هورمونی فوق باید به تداخلات دارویی با داروهای ضد رتروویروسی که می تواند اثربخشی آنها را تحت تأثیر قرار داده و منجر به بارداری های ناخواسته شود، توجه کرد. این تداخلات در جدول پیوست آورده شده است.

پیشنهاد استفاده از قرص های اورژانس ضد بارداری (لوانورجسترو) نیز روش مناسبی دیگر در جلوگیری از وقوع بارداری های ناخواسته است.

بنابراین مراقبت های پیشگیری از انتقال HIV از مادر به نوزاد در مراحل مختلف باید مد نظر قرار گیرد که شامل پیشگیری از بروز بارداری های ناخواسته، انتخاب بهترین زمان برای بارداری، مراقبت و درمان مادر در دوران بارداری و مراقبت و درمان پیشگیرانه نوزاد متولد شده خواهد بود.

۱- مشاوره قبل از بارداری:

مبتلایان به HIV باید از مشاوره تنظیم خانواده و سایر خدمات مورد نیاز در این رابطه برخوردار گردند. در این مشاوره ها باید به موارد زیر توجه شود:

- انتخاب روش های مناسب و مؤثر پیشگیری از بارداری برای کاهش احتمال بارداری ناخواسته.
- ترویج تماس جنسی مطمئن و کم خطر شامل استفاده همیشگی از کاندوم.
- غربالگری شرکای جنسی از نظر عفونت های آمیزشی و درمان آن قبل از اقدام به بارداری.
- در همه زنان که قصد بارداری دارند و وضعیت هپاتیت B نامشخص دارند HBsAg, HBcAb, HBsAb چک شود.
- خطر انتقال از مادر به کودک و یا خطر انتقال بین زوج هایی که از نظر وضعیت اچ آی وی یکسان نیستند (couples sero-discordant) توسط بیمار درک شده باشد.
- ضرورت شروع درمان ضد رتروویروسی برای فرد مبتلا به HIV در زوج های sero-discordant
- تاثیرات حاملگی و بارداری بر روند بیماری و درمان
- موارد نیازمند سقط

۲- روش های بارداری

زوج هایی که مایل به بچه دار شدن هستند، باید از خطرات آن آگاه شوند و بدانند که اگرچه اقدامات



بسیار موثری برای کاهش انتقال اچ‌آی‌وی از مادر به کودک وجود دارد، ولی هیچ‌گاه نمی‌توان این خطر را به صفر رساند. چنانچه علی‌رغم مشاوره‌های انجام شده، زوج بر بارداری اصرار دارند، ترجیحاً به مراکز ارجاع شوند که در این مورد تجربه بیشتری وجود دارد یا پزشک درمانگر از مشاوره این مراکز استفاده نماید. اصول کلی که در این مورد باید در نظر گرفته شود، عبارتند از:

- حتماً قبل از اقدام به بارداری، زوج یا زوجین مبتلا به اچ‌آی‌وی (زن، مرد یا هر دو) باید درمان ضد رتروویروسی دریافت کند و ۴-۶ ماه پس از شروع درمان، بار ویروسی چک شود و درست پیش از اقدام به بارداری، بار ویروسی در او/آنان غیر قابل شناسایی باشد.
- وقتی زن مبتلا به HIV است و همسر وی به آن مبتلا نیست:
 - بهترین روش بچه دار شدن Intra uterine artificial insemination است.
- وقتی مرد مبتلا به HIV است و همسر وی به آن مبتلا نیست:
 - ایمن‌ترین روش، استفاده از اهدای اسپرم است.
 - اگر زوجین، اهدای اسپرم را نپذیرند، می‌توان از روش درمان مرد مبتلا و پیشگیری قبل از تماس در زن به شیوه زیر استفاده کرد:
 - قبل از اقدام با بارداری، مرد مبتلا به اچ‌آی‌وی، درمان ضد رتروویروسی دریافت کند و ۴-۶ ماه پس از شروع درمان بار ویروسی چک شود و درست پیش از اقدام به بارداری، بار ویروسی در وی غیر قابل شناسایی باشد.
 - داروی ضد رتروویروسی به عنوان پروفیلاکسی قبل از تماس در زن غیر آلوده به HIV از ۳ هفته قبل از بارداری تا ۳۰ روز بعد از آخرین تماس جنسی توصیه می‌شود. این روش برای کاهش خطر انتقال HIV در نظر گرفته شده است. در پروفیلاکسی قبل از تماس از تنوفویر/امتريستابین (Tenofovir + Emtricitabine) استفاده خواهد شد.
 - سه هفته پس از اتمام داروهای پیشگیری قبل از تماس در مادر باردار، تست HIV الیزای نسل چهارم برای انجام می‌شود و متعاقباً سه ماه بعد باید تکرار شود.
 - بطور کلی در مورد مادر باردار غیر مبتلا به HIV و در طول بارداری، مادر هر ۳ ماه باید از نظر احتمال ابتلا به HIV تست شود. در این شرایط ترجیحاً از تست الیزای نسل چهارم برای مادر استفاده شود.
 - قبل از شروع اقدامات برای بارداری، آنالیز اسپرم انجام شود تا طبیعی بودن اسپرم اطمینان حاصل گردد و همسر غیر مبتلا در معرض ریسک بیهوده در حالی که امکان بارداری وجود ندارد قرار نگیرد.
 - استفاده از روش شستشوی اسپرم نیز می‌تواند یک روش قابل قبول دیگر در این حالت باشد ولی با وجود درمان مؤثر فرد مبتلا و درمان پیشگیرانه قبل از تماس برای همسر، توصیه نمی‌شود.



○ وقتی زن و مرد هر دو مبتلا به HIV باشند:

■ زن و مرد هر دو تحت درمان ضد رتروویروسی قرار گیرند و پس از غیر قابل شناسایی شدن ویروس در هر دو، برای باردار شدن فقط در زمان تخمک گذاری زن، از کاندوم استفاده نکنند.
مادر باید قبل از بارداری از تمام خدمات پیش از بارداری که در کشور توصیه می شود بهره مند گردد.
با توجه به موارد فوق، توصیه می شود که همه زنان باردار تشویق به انجام مشاوره و آزمایش HIV شوند. در صورت موافقت مادر، توجه به نکات زیر ضروری است:

- در اولین ویزیت مادر باردار آزمایش HIV انجام شود؛
 - تکرار آزمایش HIV در سه ماهه سوم (ترجیحاً زیر ۳۶ هفته) در زنان در معرض خطری که نتیجه آزمایش آنها در اوایل بارداری منفی بوده است توصیه می شود.
 - آزمایش سریع HIV برای غربالگری زنان که در زمان زایمان وضعیت HIV آنها نامعلوم است (جهت امکان ارائه پروفیلاکسی ضد رتروویروسی ضمن زایمان و تسریع در ارائه مراقبت های لازم به نوزاد شامل پروفیلاکسی ضد رتروویروسی)، توصیه می شود.
- لازم به ذکر است که تنها کیت هایی برای انجام تشخیص سریع توصیه می شود که قبلاً توسط آزمایشگاه مرجع سلامت تأیید شده و در حال حاضر توسط مرکز مدیریت بیماری ها (اداره کنترل ایدز) توزیع می شود. نتیجه مثبت آزمایش سریع HIV باید مطابق دستورالعمل کشوری تشخیص HIV تأیید شود اما اقدامات مربوط به پیشگیری انتقال از مادر به نوزاد با مثبت شدن آزمایش سریع، شروع می شود.
- در زنانی که پیش از شروع دردهای زایمان یا ضمن زایمان از نظر HIV آزمایش نشده باشند باید آزمایش سریع، بلافاصله پس از زایمان برای مادر یا نوزاد با مشاوره و رضایت مادر پیشنهاد شود. این امر امکان شروع پروفیلاکسی ضد رتروویروسی را بلافاصله بعد از وضع حمل برای نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به HIV فراهم می کند.

۳- مراقبت های دوران بارداری:

زنان باردار مبتلا به HIV باید از خدمات معمول دوره بارداری شامل مشاوره های لازم برخوردار شوند. باید به مشاوره های همراه با آزمایش توجه ویژه شود. نکات لازم در این مشاوره ها (میزان اطلاعات بیمار از HIV و چگونگی پیشگیری، توانایی برخورد با موقعیت جدید، وجود حمایت های لازم و ...) در نظر گرفته شود.

در مشاوره اختصاصی برای زنان باردار مبتلا به HIV باید به نکات ذیل پرداخت:

- ضرورت درمان ضد رتروویروسی و اهمیت پایبندی به درمان؛
- ضرورت ادامه درمان با داروهای ضد رتروویروسی تا آخر عمر
- خطرات احتمالی کاربرد داروهای ضد رتروویروسی طی بارداری،
- آموزش در مورد مراقبت های لازم برای نوزاد؛
- برقراری ارتباط مادر با سرویس های ارائه خدمات زایمان و مراقبت های نوزاد؛



- مشاوره‌های بهداشت روانی و خدمات درمانی سوء مصرف مواد،
- مشاوره ویژه برای ختم بارداری در موارد نیاز.

۴- درمان ضد تروویروسی در مادران باردار:

سناریوهای مختلفی در این مورد ممکن است اتفاق بیفتد که در زیر به آن اشاره می‌شود.

۴-۱. زنان باردار مبتلا به HIV که هرگز داروهای ضد تروویروسی دریافت نکرده‌اند:

زنان بارداری که با HIV زندگی می‌کنند باید تحت ارزیابی استاندارد بالینی ویرولوژیک و ایمونولوژیک قرار گیرند. آنها باید تحت مشاوره جهت شروع درمان قرار گیرند و اهمیت درمان برای سلامت مادر و پیشگیری از انتقال ویروس به جنین شرح داده شود. شروع ART در اولین فرصت پس از تشخیص HIV در زنان باردار توصیه می‌شود. انتخاب درمان بر اساس گایدلاین درمان بالغین خواهد بود اما با توجه به شرایط بارداری و تراژوژنسی داروها در بارداری، توصیه‌های لازم در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱: رژیم درمان ضد تروویروسی در مادر باردار

Preferred NRTI Regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tenofovir + Emtricitabine ➤ Tenofovir + Lamivudine ➤ Abacavir* + lamivudine
Alternative NRTI regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zidovudine+ lamivudine
for HIV/HBV coinfection Preferred Regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz ➤ Tenofovir + Lamivudine + Efavirenz

Preferred NNRTI Regimen
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Efavirenz**
Preferred PI Regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Atazanavir/ritonavir ➤ Darunavir/ritonavir
Alternative PI regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lopinavir/ritonavir

Preferred Integrase inhibitor Regimens
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Raltegravir



* در صورت استفاده از آباکاویر ترجیحا تست HLAB5701 برای بیمار انجام شود. در صورت در دسترس نبودن تست بدلیل احتمال وجود عوارض پوستی ناشی از حساسیت شدید به دارو، شروع آباکاویر با احتیاط و مانیتورینگ دقیق انجام شود. ترکیب آباکاویر + نویراپین توصیه نمی شود.

** استفاده از افویرنز در ماه اول بارداری ممنوعیت دارد و در زنانی که در آینده نزدیک تصمیم به بارداری داشته باشند و یا از یک روش مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نکنند توصیه نمی شود.

نکات مهم:

- لوپیناویر/ریتوناویر: در تریمستر دوم و سوم 600/150 دو نوبت در روز است.
- آتازاناویر/ریتوناویر: دوز دارو در تریمستر دوم و سوم 400/100 یک نوبت در روز است.
- زیدوودین: خانم بارداری که اندیکاسیون درمان دارد ولی هموگلوبین کمتر از ۷ میلی گرم در دسی لیتر دارد، نباید ZDV دریافت نماید.
- افویرنز: تجویز افویرنز پس از هفته چهارم بارداری اشکالی ندارد ولی ترجیحا در سه ماهه اول بارداری بهتر است تجویز نشود.
- با توجه با عوارض نورال تیوب نوزادی ناشی از افویرنز در ماه اول، در صورتی که مادر تحت درمان با افویرنز بوده و تصمیم به بارداری داشته باشد باید در صورت امکان با تعیین سطح ویروس و در صورت لزوم تست مقاومت دارویی قبل از اقدام به بارداری افویرنز را تغییر داد. اگر مادر تحت درمان با افویرنز بوده و با بارداری مراجعه کرده باشد چون معمولا بیش از ۴ هفته از سن بارداری گذشته است، اغلب نیازی به تغییر افویرنز نیست.
- زنان باردار تحت درمان با رژیم های حاوی NVP که درمان آنها موفق بوده و رژیم درمانی را تحمل کرده اند، باید صرف نظر از تعداد CD4 به درمان ادامه دهند.
- برای خانم حامله با عفونت هم زمان سل، ابتدا درمان ضد سل شروع شود و درمان ضد ویروسی هر چه زودتر در طی ۸ هفته اول بعد از شروع درمان ضد سل و بر اساس تعداد سلولهای CD4 آغاز گردد. درمان باید با EFV باشد و اگر استفاده از EFV ممکن نباشد رژیم حاوی NVP یا ABC قابل قبول است.
- در عفونت حاد HIV در زنان باردار رژیم حاوی boosted PI در ترکیب با تنوفویر امتریستابین ارجح است.
- در صورتی که مادر در سه ماهه سوم بارداری تشخیص داده شده و قبل از آن داروی ضد رتروویروسی دریافت نکرده باشد، برای کاهش سریعتر بار ویروسی، ترجیحا از رژیم دارویی حاوی رالتگراویر استفاده شود

۴-۲ زنان باردار مبتلا به HIV که در حال حاضر در حال دریافت داروهای آنتی رتروویرال

هستند:



به طور کلی زنان باردار مبتلا به HIV که در حال دریافت داروهای آنتی‌رتروویرال بوده اند باید درمان خود را ادامه دهند، بخصوص در مواردی که دارو تحمل شده است و ویرال لود ساپرس است. در صورت عدم ساپرس ویرال لود استفاده از تست مقاومت جهت تعیین داروی مناسب پیشنهاد می‌شود.

۳-۴ زنان باردار مبتلا به HIV که قبلاً داروی ART استفاده کرده بودند اما در حال حاضر دارو دریافت نمی‌کنند:

تصمیم‌گیری در مورد انتخاب رژیم درمانی در این افراد باید بر اساس رژیم دارویی قبلی، تست مقاومت قبلی و مدت زمان گذشته از قطع داروها و بر اساس جدول انتخاب دارویی در بارداری انجام شود. انجام تست مقاومت در مواردی که کمتر از یک ماه از قطع داروها گذشته است می‌تواند به انتخاب رژیم مناسب کمک کند. در مواردی که بیش از یک ماه از قطع داروها گذشته باشد، به دلیل اهمیت درمان در بارداری و لزوم کنترل سریع بار ویروسی، ترجیحاً بهتر است که رژیم دارویی قبلی را مجدداً شروع نکنیم و از ترکیب دارویی جدیدی استفاده کنیم چرا که ممکن است درجاتی از مقاومت به رژیم دارویی قبلی وجود داشته باشد. حداقل یک ماه بعد تست مقاومت انجام خواهد شد. مشورت با فوکل پوینت HIV در این موارد توصیه می‌شود.

۴-۴ زنان بارداری که در زمان زایمان مراجعه کرده‌اند ولی سابقه آزمایش HIV ندارند:

در زنانی که وضعیت HIV آنها مشخص نیست، انجام آزمایش سریع اچ‌آی‌وی در زمان زایمان الزامی است. در صورت مثبت بودن آزمایش باید درمان ضد‌رتروویروسی برای وی، با رژیم مشابه مادران باردار مبتلا به HIV که زمان زایمان مراجعه کرده‌اند، شروع شود. همچنین بدون انتظار برای آماده شدن نتایج آزمایش‌های تأییدکننده، برای نوزاد نیز باید ZDV به صورتی که در قسمت مراقبت از نوزاد آمده، شروع شود. اگر متعاقباً جواب آزمایش HIV در مادر تأیید نشد، ZDV نوزاد قطع خواهد گردید.

۴-۵ درمان ضد‌رتروویروسی در حین زایمان در زنان مبتلا به HIV:

در صورتی که مادر درمان ضد‌رتروویروسی دریافت می‌کند، آن را در حین زایمان ادامه دهید. با هر رژیم درمانی، باید حین زایمان مادر زیدوودین تزریقی دریافت کند ولی البته در صورتی که بار ویروسی مادر زمان زایمان زیر ۱۰۰۰ باشد، نیاز به زیدوودین تزریقی زمان ندارد. بنابراین در صورت داشتن بار ویروسی کمتر از 1000 copies/ml پس از هفته ۳۶ بارداری، می‌توان زایمان واژینال برای بیمار انجام داد و سزارین الزامی نیست. زیدوودین را به صورت زیر تجویز کنید:

- انفوزیون مداوم ZDV: از ۳ ساعت قبل از شروع سزارین باید انفوزیون زیدوودین آغاز شود.
- ۲ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن مادر طی یک ساعت اول انفوزیون شده و متعاقباً ادامه آن بصورت انفوزیون مداوم زیدوودین به میزان ۱ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن مادر در ساعت تا زمان زایمان ادامه یابد



- در صورتی که مادر باردار برای پیشگیری از انتقال مراقبتی دریافت نکرده باشد ZDV تزریقی طی زایمان داده شود.

۵- قطع درمان ضد رتروویروسی طی بارداری:

بدیهی است که عامل اصلی موفقیت درمان ضد رتروویروسی در تداوم آن می باشد و هرگز نباید قطع شود ولی گاهی ممکن است شرایطی ایجاد شود که مجبور به قطع درمان در طول بارداری شویم. در صورتی که قرار است به هر دلیل درمان ضد رتروویروسی به صورت اختیاری قطع شود و بیمار در حال مصرف یک داروی NNRTI باشد باید توجه شود که ابتدا NNRTI قطع شود و داروهای دیگر ضد رتروویروسی به مدت حداقل هفت روز ادامه داشته باشند.

در صورتی که درمان ضد رتروویروسی به طور ناگهانی به دلیل سمیت شدید یا تهدید کننده حیات یا استفراغ غیر قابل کنترل ناشی از بارداری قطع شود کلیه داروها باید به طور همزمان قطع و مجدداً هم زمان شروع شوند. در صورت قطع NVP و در شرایطی که شروع مجدد آن بیش از یک هفته طول بکشد، باید مجدداً دوز NVP طی دوره دو هفته ای به حد معمول افزایش یابد.

۶- پایش طی بارداری:

زنان باردار مبتلا به HIV باید مطابق سایر زنان باردار از بسته خدمات مراقبت دوران بارداری مطابق دستور العمل کشوری برخوردار شوند. در این زنان علاوه بر بسته خدمات معمول، موارد زیر نیز توصیه می شود:

- پایش بالینی برای عوارض داروهای ضد رتروویروسی طی بارداری باید براساس آگاهی از عوارض جانبی داروهای مصرفی زن باردار باشد.
- بررسی روتین هماتولوژیک برای زنان تحت درمان زیدوودین توصیه می شود.
- ترجیحاً برای تمام زنان باردار در اولین ویزیت بارداری، بار ویروسی چک شود.
- در صورت امکان اندازه گیری بار ویروسی در ابتدای سه ماهه سوم بارداری نیز انجام شود. اگر علی رغم گذشتن زمان کافی (۶ ماه) از درمان، بار ویروسی بالای 1000 باشد، لازم است آزمایش مقاومت انجام شود (به دستور العمل درمان مراجعه کنید). در صورت گذشتن زمان کمتر از ۶ ماه باید با توجه به بار ویروسی اولیه و میزان کاهش ویرال لود تصمیم گیری شود^۱
- کنترل روتین (ماهانه) عملکرد کلیوی در دریافت کنندگان تنوفویر توصیه می شود.
- در سه ماهه اول و دوم پایش عملکرد کبدی (هر سه ماه) در بیماران دریافت کننده ضد رتروویروسی ضروری است. زنان باردار به طور طبیعی سطح آنزیم بالاتری نسبت به زنان غیر باردار دارند

^۱: کاهش ۳ برابر یا $0.5 \log$ در بار ویروسی پس از یک ماه درمان ضد رتروویروسی نشانه پاسخ قابل قبول به درمان می باشد.



- در زنان باردار تحت درمان با داروهای NRTI باید آنزیمهای کبدی و الکترولیت‌ها در سه ماهه سوم بارداری، ماهانه بررسی شوند و هر گونه علائم جدید به دقت ارزیابی شود.
- تعداد سلول CD4 باید در اولین ویزیت و سپس حداقل هر ۳ ماه یک بار طی بارداری کنترل شود. در صورتی که بار ویروسی غیر قابل شناسایی باشد می‌توان CD4 را هر ۶ ماه چک نمود.
- سونوگرافی در سه ماهه اول برای تعیین سن جنسی و برنامه ریزی زمان احتمالی سزارین، توصیه می‌شود. برای زنانی که در سه ماهه اول بارداری تحت درمان با داروهای ضد رتروویروسی ترکیبی قرار گرفته‌اند، ارزیابی آناتومی جنین با سونوگرافی در سه ماهه دوم توصیه می‌گردد. (به ویژه اگر رژیم حاوی EFV باشد)
- طی بارداری در هفته ۲۸-۲۴ باید غربالگری گلوکز، با آزمایش استاندارد و تست تحمل گلوکز با ۵۰ گرم گلوکز در یک ساعت انجام گیرد.
- اگر انجام آمینوسنتز اندیکاسیون دارد، لازم است حداقل ۳ هفته پس از شروع یکی از رژیم‌های درمانی ضد رتروویروسی باشد. در صورت امکان انجام بار ویروسی، ایده‌آل است که سطح ویروس قابل شناسایی نباشد.

عفونت همزمان HIV/HBV در زنان حامله:

همه زنان باردار باید در طی حاملگی از نظر هپاتیت C و B اسکرین شوند مگر این که مورد شناخته شده عفونت با این ویروس‌ها بوده باشند. زن بارداری که در اسکرین از نظر هپاتیت B منفی بوده است باید واکسن هپاتیت B دریافت کند.

همه زنان HIV/HBV باید درمان انتی رتروویرال دریافت کنند و این درمان باید شامل تنوفویر و لامیوودین یا امتریستابین باشد. اگر به علتی داروهای ART موثر بر HBV قطع شود باید آنزیم‌های کبدی هر ۶ هفته تا سه ماه چک شود و سپس هر سه تا ۶ ماه چک شود تا زمانی که مجدد داروها شروع شود. تا ۱۲ ساعت بعد از تولد نوزاد متولد شده از مادر HBV مثبت باید ایمونوگلوبولین هپاتیت B و اولین دوز واکسن را دریافت کند.

ارزیابی هپاتیت C در طی بارداری مشکل است زیرا تقریباً هیچ کدام از داروهای هپاتیت C برای مصرف در بارداری تایید نشده‌اند و ریباورین ممنوع است. نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت C باید از نظر انتی بادی هپاتیت C در ۱۸ ماهگی ارزیابی شوند. در صورت مثبت شدن تست باید با روش مولکولی تایید شود. در صورتی که نیاز به تشخیص سریع تر باشد می‌توان از طریق HCV RNA در دو ماهگی اقدام نمود.

۷- روش زایمان:

- توصیه می‌گردد کلیه زنان باردار مبتلا به HIV در هفته ۳۸ حاملگی به صورت الکتیو سزارین شوند.
- در موارد سزارین الکتیو درمان زیدوودین و ریدی باید حداقل ۳ ساعت قبل از جراحی شروع شود.
- در صورت زایمان طبیعی:



- از پاره کردن مصنوعی غشاها باید پرهیز شود.
- استفاده روتین از الکتروودهای مجامه برای مونیتورینگ جنین ممنوع است.
- فقط در مواقع ضروری از فورسپس، واکيوم یا اپیزیوتومی استفاده شود.
- در موارد آتونی رحمی همزمان با مهارکننده های پروتئاز یا افویرنز از مترژین استفاده نشود یا در صورت ضرورت، حداقل دوز تجویز شود.

۸- پیگیری و درمان بعد از زایمان در مادران:

درمان ضد رتروویروسی پس از زایمان نیز تا پایان عمر ادامه خواهد داشت و به هیچ وجه نباید قطع شود. دوره بلافاصله بعد از زایمان، چالش های منحصر به فردی برای پابندی به درمان، در مادر ایجاد می نماید. خدمات حمایتی مناسب باید قبل از ترخیص از بیمارستان، شروع شود. زنانی که آزمایش سریع آنتی بادی HIV در آنها طی دوره زایمانی مثبت است، باید به طور کامل از نظارتاید عفونت HIV، ارزیابی کامل سلامت بالینی، مشاوره HIV و ارزیابی نیاز به درمان ضد رتروویروسی پیگیری شوند.

مشاوره پیشگیری از بارداری یکی از جنبه های مهم مراقبت بعد از بارداری است. با این که کاندوم در همه موارد برای پیشگیری از انتقال STD/ HIV توصیه می شود، ولی میزان بارداری ناخواسته با استفاده از کاندوم به تنهایی، زیاد است و بیمار باید در باره استفاده از سایر روش های پیشگیری از بارداری در کنار کاندوم مشاوره شود.

دوره پس از زایمان فرصتی برای بررسی و بهینه سازی سلامت زنان نیز می باشد: خدماتی نظیر غربالگری سرطان دهانه رحم، ایمن سازی روتین، بررسی سلامت روانی، ارزیابی علایم افسردگی پس از زایمان و درمان اعتیاد به مواد مخدر بر حسب لزوم توصیه می شود.

۹- مشاوره برای شیردهی

با توجه به توانایی کشور جهت تامین شیر جایگزین، زنان مبتلا به HIV به هیچ وجه نباید به نوزاد خود شیر بدهند به مادر نوزاد تاکید شود که خطر ابتلای نوزاد به HIV با شیردهی متناوب (گاهی شیر مادر و گاهی شیر خشک) بیشتر خواهد بود. شیر خشک (فرمولا) باید برای طول مدت ۲۴-۱۸ ماه برای شیرخوار تأمین شود. همواره توصیه می شود که برای تأمین سلامت شیرخوار، به موقع غذای مناسب برای وی شروع شود.

۱۰- درمان پیشگیرانه ضد رتروویروسی نوزاد:

رژیم کمپروویلاکسی با زیدوودین (ZDV) به مدت ۴-۶ هفته برای همه نوزادان مواجهه یافته با HIV ضروری است. ZDV باید در صورت امکان در کمترین فاصله زمانی از تولد و ترجیحاً طی ۶ تا ۱۲ ساعت بعد از زایمان با در نظر گرفتن توصیه های زیر شروع شود:

- چنانچه مادر در زمان بارداری HAART دریافت کرده باشد، و پابندی وی به درمان کاملاً ثابت شده



باشد و آزمایش ویرال لود وی منفی باشد برای نوزاد ترم ZDV به تنهایی به مدت ۴ هفته کافی است. اگرچه برای نوزادان کمتر از ۳۵ هفته طول درمان پیشگیری بمدت ۶ هفته توصیه می‌شود. میزان ZDV مطابق با توصیه زیر است:

≥35 weeks' gestation at birth: 4 mg/kg/dose PO twice daily

≥30 to <35 weeks' gestation at birth: 2 mg/kg/dose PO every 12 hours, advanced to 3 mg/kg/dose PO every 12 hours at age 15 days

<30 weeks' gestation at birth: 2 mg/kg body weight/dose PO every 12 hours, advanced to 3 mg/kg/dose PO every 12 hours after age 4 weeks

• چنانچه مادر در زمان بارداری HAART دریافت نکرده باشد یا پایبندی کامل وی به درمان ثابت نشده باشد و آزمایش ویرال لود وی منفی نباشد و یا بارویروسی پس از هفته ۳۶ بارداری چک نشده باشد، ZDV به مدت ۶ هفته به علاوه نویراپین در سه دوز مجزا در بدو تولد، ۴۸ ساعت بعد از دوز اول و ۹۶ ساعت بعد از دوز دوم به نوزاد خورانده می‌شود. دوز نویراپین مطابق با توصیه زیر است:

وزن موقع تولد ۲ - ۱/۵ کیلوگرم: 8 mg/dose PO

وزن موقع تولد بیش از ۲ کیلوگرم: 12 mg/dose PO

اگر اختلالات هماتولوژیک در کودکان تحت درمان پروویلاکسی زیدوودین رخ دهد، باید در باره ادامه پروویلاکسی ضد رتروویروسی در شیرخوار بر حسب مورد تصمیم‌گیری شود.



جدول پیوست: ویژگی‌های داروهای ضدتروویروسی

Table 2. Drug Interactions between Antiretroviral Agents and Hormonal Contraceptives

ARV Drug	Effect of contraceptive drug levels and contraceptive Effect on ART and HIV	Dosing Recommendation for COC/P/R	Dosing Recommendation POPS	Dosing Recommendation for DMPAa	Dosing Recommendation for Etonogestrel Implants
EFV	<p>COC:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on EE concentrations ↓ active metabolites of norgestimate LN AUC ↓ 83%; norelgestromin AUC ↓ 64% •Etonogestrel (in COC) C24 ↓ 61% <p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on DMPA levels <p>Etonogestrel Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Etonogestrel AUC ↓ 63% <p>LN Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •LN AUC ↓ 47% •LN (emergency contraception) AUC ↓ 58% <p>Changes in ARV Levels and/or Effects on HIV:</p> <p>COC:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on EFV concentrations •EFV C12 ↓ 22%; was under therapeutic threshold in 3/16 subjects <p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on HIV disease progression •No effect on EFV concentrations <p>LN Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on HIV disease progression 	Consider an alternative method or a reliable method of barrier contraception in addition to this method.	Consider an alternative method (or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.	No additional contraceptive protection is needed.	Consider an alternative method (or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.
NVP	<p>EE AUC ↓ 29% EE AUC no change NE AUC ↓ 18% Etonogestrel (in COC) AUC decreased 22%</p> <p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No significant change <p>LN Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •LN AUC ↑ 35% <p>Changes in ARV Levels and/or Effects on HIV</p> <p>COC:</p> <ul style="list-style-type: none"> •NVP no significant effect 	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.



ARV Drug	Effect of contraceptive drug levels and contraceptive Effect on ART and HIV	Dosing Recommendation for COC/P/R	Dosing Recommendation POPS	Dosing Recommendation for DMPAa	Dosing Recommendation for Etonogestrel Implants
	<p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on HIV disease progression <p>LN Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on HIV disease progression 				
ATV/r	<p>EE AUC ↓ 16% Norgestimate AUC ↑ 85% POP:</p> <ul style="list-style-type: none"> •NE AUC ↑ 50% 	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.	No additional contraceptive protection is needed.	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.
DRV/r	<p>EE AUC ↓ 44% NE AUC ↓ 14%</p>	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.	No additional contraceptive protection is needed.	Can consider an alternative method)or a reliable method of barrier contraception) in addition to this method.
LPV/r	<p>EE AUC ↓ 55% NE AUC ↓ 17% Patch:</p> <ul style="list-style-type: none"> •EE AUC ↓ 45% •Norelgestromin AUC ↑ 83% <p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •DMPA AUC ↑ 46% <p>Etonogestrel Implant:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Etonogestrel AUC ↑ 52% <p>Changes in ARV Levels and/or Effects on HIV</p> <p>Patch:</p> <ul style="list-style-type: none"> •LPV/r level ↓ 19% <p>DMPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No effect on HIV disease progression •LPV/r no change 	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.
RAL	<p>COC:</p> <ul style="list-style-type: none"> •EE no change •Norgestimate AUC ↑ 14% 	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.
DTG	<p>COC:</p> <ul style="list-style-type: none"> •No significant effect on norgestimate or EE •DTG AUC no change 	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.	No additional contraceptive protection is needed.



AUC = area under the curve; CHC = combination hormonal contraceptives; Cmin= minimum plasma concentration; COC/P/R =combined oral contraceptives/patch/ring; LN =levonorgestrel; P = progestin; POP = progesterone-only oral contraceptive pills; e = estrogen; EE = ethinyl estradiol; DMPA = depot medroxyprogesterone acetate

منابع:

1. 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, AIDSinfo 2014
2. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: Recommendations for a public health approach 2013 revision. World Health Organization
3. ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING PREGNANT WOMEN AND PREVENTING HIV INFECTION IN INFANTS. Recommendations for a public health approach, 2010 version, Geneva.
4. Eramova I, Matic S, and Munz M. Prevention of HIV Transmission from HIV Mothers to their Infants Clinical Protocol for the WHO European Region. World Health Organization 2006, Denmark.
5. Clinical Manual for Management of the HIV-Infected Adult. AETC National Resource Center University of Medicine and Dentistry of New Jersey, 2014, USA.