

Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi

Murat SÜTÇÜ*, Ayper SOMER*

Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi

Türkiye'de insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonu çok sık görülmemesine karşın, vaka sayısı giderek artmaktadır. Çocuklarda HIV enfeksiyonunun en önemli bulaş perinatal geçiş yoluyla olmaktadır. Anneden bebeğe perinatal geçişi, doğum öncesi, sırası ve sonrasında alınacak önlemler ile azaltmak mümkündür. Bu önlemler gebelik boyunca antiretroviral tedavi alma, doğumun 38. haftada sezaryen ile yapılması, bebeğe doğum sonrası antiretroviral profilaksi verilmesi ve anne sütü almama şeklinde özetlenebilir. Perinatal HIV enfeksiyonu bulaş oranı hiç tedavi almayan annelerde %12-40 iken standart perinatal profilaksi ile %3'ten, tam viral baskılanma sağlandığında da %1'den daha az oranlara iner. Bu derlemede, bir pediyatrik HIV merkezindeki anneden bebeğe perinatal geçişi önleme stratejilerinden bahsedildi.

Anahtar kelimeler: HIV, perinatal geçiş, HIV ile temaslı bebek

Çocuk Dergisi 2014; 14(4):138-142

Prevention of Mother to Child Transmisson of HIV Infection

Despite the rare prevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in Turkey, the number of new cases are rising, year by year. The most common route for transmission of HIV infection to children is by perinatal way; thus it can be prevented by special methods if applied properly during peripartum and postnatal periods. Antiretroviral therapy (ART) during pregnancy, birth by elective cesarian section at 38. weeks of gestational age, ART applied to baby just after birth and cessation of breastfeeding are the most important strategies for prevention of mother to child transmission (PMTCT) of HIV infection. The risk for perinatal HIV transmission is 12-40% in untreated mothers whereas this ratio drops to 3% by standart perinatal prophylaxis and less than 1% in the case when total viral supression is enabled. This review is the suggested summary of PMTCT strategies in a pediatric HIV clinic.

Keywords: HIV, perinatal transmission, HIV exposed infant

J Child 2014; 14(4):138-142

GİRİŞ

Dünyada 2013 yılı sonu itibariyle 35 milyon kişi immün yetmezlik virusu (HIV) ile yaşamakta ve bu hastaların 1.4 milyonu gebe ve 3.3 milyonunun ise çocuk olduğu düşünülmektedir ⁽¹⁾. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre düşük ve orta gelirli ülkelerde HIV pozitif hamile kadınların %67'si antiretroviral tedavi almıştır. Bu çalışmalar sonucunda 2001 yılından beri yeni HIV enfeksiyonu oranı %38 oranında azalmış ve beraberinde çocuklar arasındaki yeni enfeksiyon oranı da %58 oranında azalma göstermiştir ⁽²⁾.

Türkiye'de ilk kazanılmış immün yetmezlik sendro-

mu (AIDS) vakası 1985 yılında görülmüş olup, 2014 yılı ortaları itibariyle toplam 8238 HIV/AIDS vakası (7041 HIV pozitif; 1197 AIDS) bildirilmiştir. 2010 yılında 589 yeni vaka bildirilmişken, 3 yıl içinde bu rakam yaklaşık iki katına çıkarak 2013'te 1391 olmuştur. Türkiye'deki vakaların, bulaşma yolları incelendiğinde, 2013 yılı içinde %0.7 oranında (10 vaka) anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilmiştir. Ancak bu raporda, %51.6 oranında bilinmeyen bulaş yolu oldukça manidardır ⁽³⁾.

HIV enfekte gebelere doğumda koruyucu önlemler uygulanmadığı zaman, bebeklere HIV geçişi %14-45 oranında gözlenmektedir ⁽⁴⁾. Ancak, gebelik boyunca antiretroviral tedavi alma ve hekim kontrolünde olma, doğumun 38. haftada sezaryen ile yapılması, bebeğe doğum sonrası antiretroviral profilaksi verilmesi ve anne sütü almama şeklinde özetlenebilecek önlemlerle, anneden bebeğe geçiş oranı büyük ölçüde önlenilmektedir ⁽⁵⁾.

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Murat Sütçü, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Çapa / İstanbul

e-posta: sutcu13@yahoo.com

Gelişmiş ülkelerdeki geniş kapsamlı topluluklarda enfeksiyon oranı %1.2 ile %1.4 arasında bildirilmiştir (6,7). Sosyoekonomik düzey azaldıkça bu oranın da arttığı görülmektedir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada %5.9, Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise %6.5 oranında bebeklerde HIV enfeksiyonu geliştiği rapor edilmiştir (8,9). Etiyopya gibi Afrika ülkelerinde ise HIV ile enfekte anne bebeklerinin neredeyse onda birinde HIV enfeksiyonu görülmektedir (10).

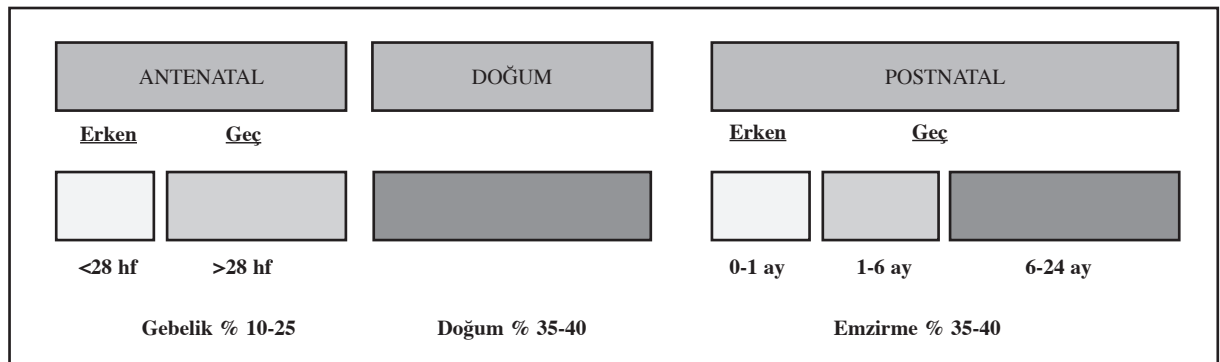
Anneden bebeğe geçişlerin; anne sütü almayan bir bebekte 1/3'ü perinatal dönemde, 2/3'ü doğum sırasında olduğu iddia edilmektedir. Perinatal geçişin en az %50'si doğumdan önceki gün gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 1).

HIV enfeksiyonu önemli bir kısmı gebeliğin son dönemlerinde ve doğum sırasında tespit edilebilmekte olup yüksek HIV viral yükü ile doğuma girilmektedir. Ayrıca doğumda tespit edilen vakalarda sezaryen planlanmadığından vajinal doğumların ve erken membran rüptürlerinin önüne geçilememektedir. Tüm bunlar bebeğe perinatal geçiş riskini artırmaktadır. Teksas'ta 2000-2007 yılları arasında yapılan bir çalışmada gebelerin %14.6'sına HIV tanısı doğum sırasında konulabilmiştir. Ülkemiz şartlarında bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (11). Plazma HIV RNA kopya sayısı veya CD4 T hücresi sayısına bakılmaksızın, HIV ile infekte gebe kadınların tümüne, perinatal geçişi önlemek için antepartum antiretroviral tedavi (ART) başlanmalıdır. Maternal HIV RNA yükü bulaşta en önemli faktörlerden olup HIV RNA viral yükü 100,000 kopya/mL üzerinde ise bulaş riski %30'un üzerin-

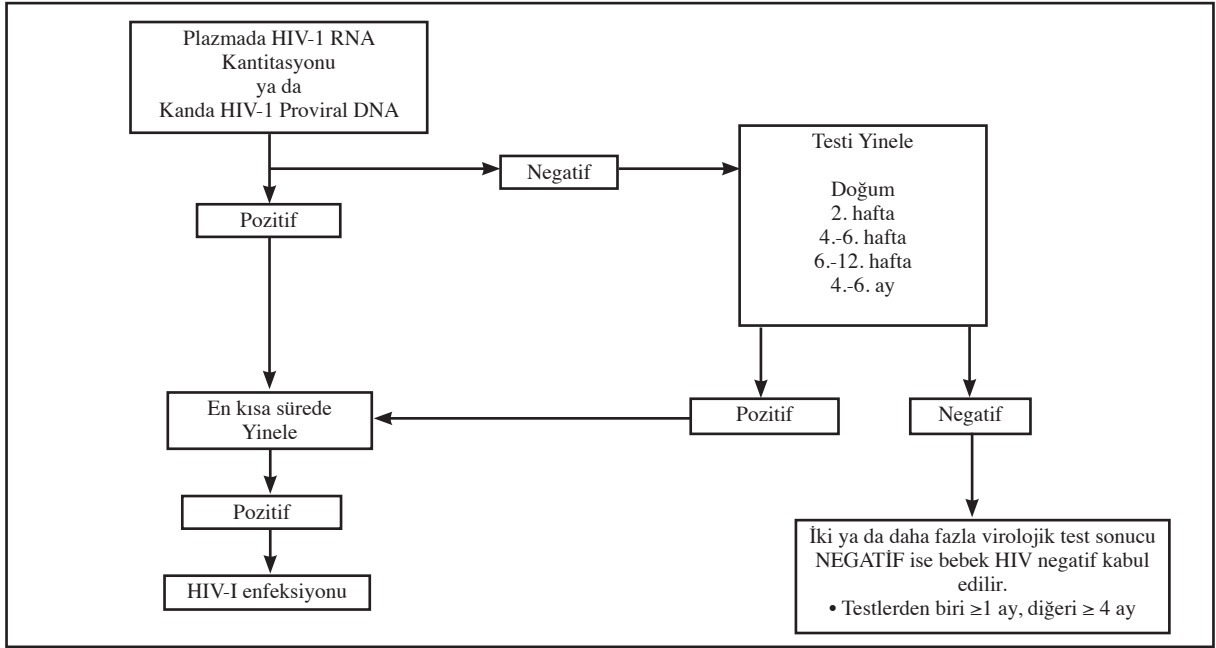
deyken buna karşın HIV RNA yükü < 400 kopya/mL ise risk %1'dir (12). Mümkün olabildiğince gebelik öncesi dönemde olmak üzere ART'nin erken başlanması ve bunun sonucunda olabildiğince erken dönemde, mümkünse gebelik boyunca HIV viral yükün tespit edilemeyen seviyelere çekilmesi, perinatal HIV geçişinin önlenmesinde önemli bir basamak olarak görülmektedir.

Doğum sırasında bebeğe bulaş; anne kanı ve servikal sekresyonların bebek tarafından emilmesi ve aspire edilmesi, plasentanın ayrılmasından sonra anne ve bebeğin kanının karışması ile gerçekleşmektedir. Membran rüptürü, akut koriyoamniyonit ve doğum sırasında yardımcı aletlerin kullanımı bulaş riskini arttırmaktadır. Bunun yanında erken doğum eyleminin intrapartum bulaşma riskini 3.7 kat arttırdığı bildirilmiştir (13). Erken membran rüptürü süresinin 4 saatin üzerine çıkması ile riskin %15'den %25'e çıktığı gösterilmiştir (14). Ek olarak plasental inflamasyon, koriyoamniyonit, eş zamanlı sifiliz olması riski artıran enfeksiyöz faktörlerdir (15). Elektif sezaryen ile 38. gestasyon haftasında doğum yapılmalıdır. Membranların girişimsel olarak yırtılması, fetal monitör için rutin fetal skalp elektrodlarının kullanımı ile forseps, vakum ve /veya epizyotomi uygulamasından kaçınılmalıdır. En erken sürede bebeğin göbek kordonu klamplenmelidir (16). Elektif sezaryen ile doğumun yapılması riski %50 azalttığı bildirilmiştir (17).

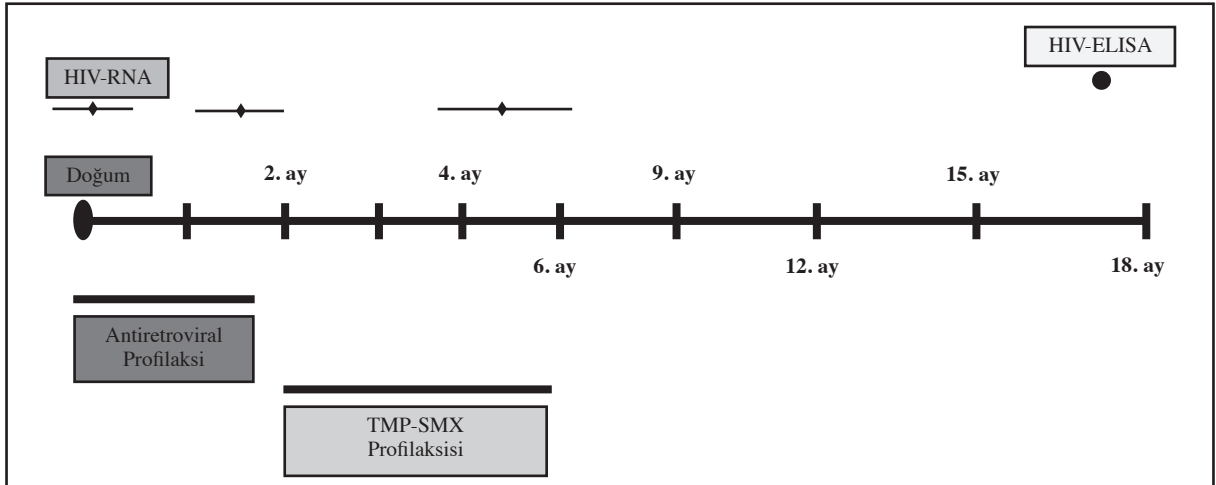
Doğumdan sonra HIV maruziyeti olan yenidoğanların erken dönem bakımında öncelikle standart önlemler uygulanmalıdır. Tüm yenidoğanlarda olduğu gibi doğumdan hemen sonra ısıtılmalıdır. Annenin sekresyonları, kanları ılık su ve sabun ile yıkanmalıdır.



Şekil 1. Anneden bebeğe HIV geçiş aşamaları.



Şekil 2. Süt çocuğunda HIV tanı algoritması.



Şekil 3. HIV pozitif Anne bebeği izlemi.

Şiddetle formüle ile beslenme önerilmekte ancak başka bir beslenme ürünü bulunamayan Afrika ülkelerinde anne sütü zorunlu olarak kullanılmaktadır. Anne sütü kullanılan bu bölgelerde annenin düşük CD4 sayısı ile yüksek viral yükü, uzun emzirme süresi, memede mastit olması mama kullanımı ile birlikte emzirme ve bebeğin oral kandidazisinin olması geçiş riskini arttırmaktadır. Kolostrum içerisinde viral yük çok yüksek olup ilk 2 gün en bulaştırıcı dönemdir. Anne sütü ile bulaşma; emzirme süresi uzadıkça 0-6 ayda %0.7/ay, 6-12 ayda %0.3/ay ve 12-18 ayda %0.2/ay olacak şekilde arttığı bildirilmiştir⁽¹⁸⁾.

Doğum sırasında anneye intravenöz yoldan ve devamında bebeğe oral yoldan profilaktik zidovudin kullanımının, anneden bebeğe HIV geçişini azalttığı kesin olarak gösterilmiştir ve önerilmektedir. Doğum sonrası ilk 6-12 saatte olmak üzere zidovudin başlanmakta ve en az 6 hafta devam edilmektedir. Yüksek riskli bebeklere ayrıca nevirapin ve/veya lamuvudin tedavisi de kullanılmaktadır (Tablo 1). Elektif sezaryan ile doğumda zidovudin infüzyonunun bulaş riskini %87 azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Tablo 1. Antiretroviral profilakside kullanılan ilaçlar ve dozları.

İlaç	Doz
Zidovudin	Term; 2 mg/kg/doz, 4 dozda oral, (1.5 mg/kg/doz iv) 30-35 GH; 2 mg/kg/doz, 2 dozda oral, (1.5 mg/kg/doz iv) 2 hafta sonra 3 doz < 30 GH; 2 mg/kg/doz, 2 dozda oral, (1.5 mg/kg/doz iv) 4 hafta sonra 3 doz
Nevirapin	2 mg/kg/doz oral, tek doz, ilk 3 gün
Lamuvudin	2 mg/kg/doz oral, iki doz, ilk 1 hafta

DSÖ rehberleri tüm HIV ile temas etmiş bebeklerin HIV enfeksiyonu kesin olarak dışlanıncaya kadar kotrimoksazol profilaksisi almasını önermektedir ⁽¹⁹⁾. Kotrimoksazol profilaksisinin HIV ile enfekte bebeklerdeki etkinliği çift kör plasebo kontrolü çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak HIV ile temas eden, ancak enfekte olmayan bebekler için kanıtlanmış bir yararı bildirilememiştir. Aksine, bazı çalışmalarda bu vakalarda artmış ishal riski gösterilmesi nedeniyle, HIV durumu ortaya çıkar çıkmaz kotrimoksazolün kesilmesi önerilmektedir ⁽²⁰⁾.

Sütçocuklarında (18 ay altı) HIV tanısı virus ya da viral nükleik asid taranması esasına dayanır (HIV DNA, HIV RNA, ultrasensitiv p24 Ag) (Şekil 2). Antikorlar transplasental geçtiğinden enzim immunoassay (EIA) ve Western Blot testi, annenin serolojisini yansıtmaktadır. Bundan dolayı yenidoğan bebeklere doğumda, 6-8. hafta ve 4-6 ay HIV RNA bakılması önerilmekte iken 18 ayda HIV- ELİSA testi çalışılmalıdır (Şekil 3). Hastaların takibi boyunca sağlam çocuk izlemi yapılmalı, HIV enfeksiyonu dışlanmadan BCG aşısı yapılmamalıdır.

Sonuç olarak, pediyatrik HIV vakalarında maternal bulaş ön planda olup annelerin erken tanı ve tedavi alması, temaslı yenidoğanların erken tedavisi ve izlemi son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. HIV/ AIDS. Accessible at: <http://www.who.int/hiv/en/>
2. World Health Organization. HIV/AIDS. Data and Statistics. Available at: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
3. T.C. Sağlık Bakanlığı. HIV/AIDS verileri, Ekim 1985-Haziran 2014. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Birimi. Erişim: http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler_Haziran_2014.pdf.
4. World Health Organization, Unicef. Guidance on glo-

bal scale-up of the prevention of mother to child transmission of HIV: towards universal access for women, infants and young children and eliminating HIV and AIDS among children / Inter-Agency Task Team on Prevention of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and their Children. WHO, 2007, Switzerland. Accessible at: http://www.unicef.org/aids/files/PMTCT_enWEBNov26.pdf

5. Mofenson L, Taylor AW, Rogers M, et al. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection- United States, 1985-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55(21): 592-97.
6. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008;22(8): 973-81. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a>
7. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008;22(2):289-99. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e3282f3d63c>
8. Read JS, Samuel NM, Srijayanth P, et al. Infants of human immunodeficiency virus type 1-infected women in rural south India: feeding patterns and risk of mother-to-child transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):14-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181b20ffc>
9. Hoffman RM, Black V, Technau K, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy duration and regimen on risk for mother-to-child transmission of HIV in Johannesburg, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54(1):35-41. <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e3181cf9979>
10. Koye DN, Zeleke BM. Mother-to-child transmission of HIV and its predictors among HIV-exposed infants at a PMTCT clinic in northwest Ethiopia. *BMC Public Health* 2013;13:398. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-398>
11. Del Bianco G, Bell CS, Benjamins LJ, et al. Persistently high perinatal transmission of HIV: assessment of risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(6): e151-7. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.000000000000199>
12. Pinnetti C, Baroncelli S, Villani P, et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia

- mia at week 38 of pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):2050-52.
<http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq264>
13. **Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, et al.** Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. South African Vitamin A Study Group. *AIDS* 1999;13(12):1517-24.
<http://dx.doi.org/10.1097/00002030-199908200-00012>
 14. **Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al.** Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996;334(25):1617-23.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199606203342501>
 15. **Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, et al.** Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(3):262-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00042560-200203010-00006>
 16. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health&Human Services. Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV (PMTCT). Generic Training Package. WHO 2004. Accessible at: www.cdc.gov/globalaids/Resources/pmtct-care/docs/Complete_Presentation_Bklt.pdf
 17. **Menu E, Scarlatti G, Barré-Sinoussi F, et al.** Mother-to-child transmission of HIV: developing integration of healthcare programmes with clinical, social and basic research studies. Report of the International Workshop held at Chobe Marina Lodge, Kasane, Botswana, 21-25 January 2003. *Acta Paediatr* 2003;92(11):1343-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00507.x>
 18. **Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al.** Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis* 2003;187(5):741-7.
<http://dx.doi.org/10.1086/374273>
 19. UNAIDS, WHO, UNICEF. Joint WHO/UNAIDS/UNICEF statement on use of cotrimoxazole as prophylaxis in HIV exposed and HIV infected children. 22 November 2004, Geneva. Accessible at: <http://www.unaids.org/>
 20. Coutsoudis A, Kindra G, Esterhuizen T. Impact of cotrimoxazole prophylaxis on the health of breast-fed, HIV-exposed, HIV-negative infants in a resource-limited setting. *AIDS* 2011; 25(14):1797-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0b013e32834ad699>