

## Üç olgu nedeniyle perinatal HIV ve koruma

### Perinatal HIV and prophylaxis: case reports

Aslinur Özkaya Parlakay, Ateş Kara, Ali Bülent Cengiz, Melda Çelik, Mehmet Ceyhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Birimi, Ankara, Türkiye

#### Özet

Kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV), 1981 yılında salgının başlamasından bu yana tüm dünya genelinde yaklaşık olarak 60 milyon kişiyi enfekte etmiş, 25 milyon kişinin ölümüne neden olmuştur. Yaklaşık olarak 430 000 (240 000-610 000) çocuk 2008 yılında, HIV'li olarak doğmuş ve dolayısıyla 15 yaşın altındaki HIV ile enfekte çocuk sayısı 2,1 milyona (1,2 -2,9 milyon) yükselmiştir. Perinatal yolla yayılım çocukluk çağındaki AIDS olgularının %90'ından ve çocukluk çağındaki yeni AIDS olgularının neredeyse tamamından sorumludur. Bu olgu sunumunda HIV pozitif anneden doğan üç bebeğin klinik seyirleri özetlenerek perinatal HIV yayılımının seyri ile ilgili son literatür gelişmelerine değinilmiştir. (*Türk Ped Arş 2012; 47: 56-9*)

**Anahtar sözcükler:** AIDS, HIV, koruma

#### Summary

After the onset of epidemics in 1981, acquired immunodeficiency virus (HIV) has approximately infected 60 million people and caused death of 25 million people. In 2008, nearly 430 000 (240 000-610 000) children was born as infected with HIV and so the number of HIV infected children under 15 years of age was increased to 2.1 million (1.2 -2.9 million). Perinatal transmission is responsible for AIDS in 90% of children and nearly all new AIDS cases in children are caused by perinatal transmission. In this case report, clinical pictures of 3 babies born to HIV positive mothers are mentioned with the recent updates of literature concerning HIV. (*Türk Arch Ped 2012; 47: 56-9*)

**Key words:** AIDS, HIV, prophylaxis

#### Giriş

Kazanılmış immün yetersizlik virüsü (HIV) tüm dünya genelinde 33,4 milyon kişinin enfeksiyonundan sorumlu önemli bir sağlık sorunu nedenidir. En çok 15-39 yaş arasındaki erkeklerde saptanmakla birlikte genç hastalar tüm erişkin hastaların (15 yaş üstü hastaların) %40'ını oluşturmaktadır (1). Sahraaltı Afrika tüm HIV olgularının %67 ile en sık görüldüğü ve çocuk olguların da %91'inin saptandığı bölgedir (1). Bu bölgede 14 milyon çocuk HIV salgını nedeniyle yetim kalmıştır (1).

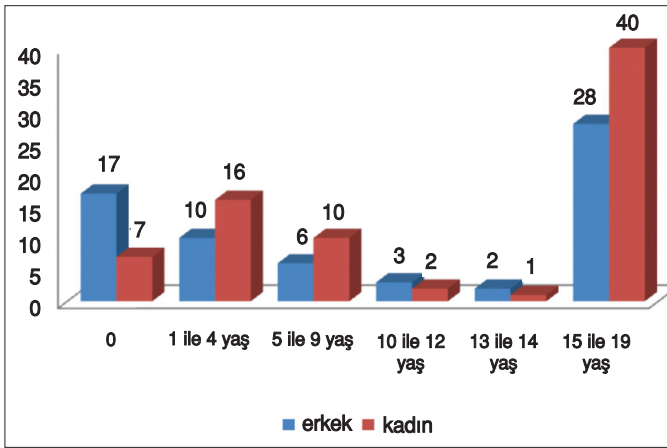
Türkiye HIV/AIDS için düşük sıklığı olan ülkeler arasında yer almaktadır. Ülkemizden bildirilen ilk olgu 1985'dedir ve 2009 Aralık'a kadar toplam bildirilen olgu sayısı 3898'e ulaşmıştır (2) (Şekil 1). Son üç yılda yıllık olgu sayısında artış gözlenmiştir (yıllık 300 olgu). Ülkemizin 2008 AIDS verilerine göre, anneden

çocuğa bulaşma tüm bulaş şekillerinin %2,4-2,6'lık kısmını oluşturmaktadır (2). Ülkemizde 2006'da antiretroviral tedavi alan dört hamile varken, 2007'de dört olgu bildirilmiştir, doğan çocuklara ise seroloji sonuçları negatif saptanana kadar koruma tedavisi verilmiştir (3). 1 Ekim 1985-31 Aralık 2009 tarihleri arasında 33 erkek, 31 kız bebeğe olmak üzere toplam 64 bebeğe anneden HIV geçişi saptanmıştır (2). Hastanemizde son yıllarda izlemi yapılan üç HIV pozitif anneden doğan bebeğin izlemi gerçekleştirilmektedir. Bu yazıda HIV pozitif anne çocuğunun izlem ve koruyucu tedavisi olgu sunumlarıyla desteklenerek özetlenmeye çalışılmıştır.

#### Olgu 1

Yirmi üç yaşındaki HIV (+) annenin üçüncü gebeliğinden birinci yaşayan olarak 38 hafta üç günlük sezaryen ile 2 760

gram doğan bebeğin annesinin 22. gebelik haftası sırasında yapılan tetkilerinde HIV pozitifliğinin saptandığı, anneye Zidovudin (2x300 mg), Lamivudin (2x150 mg), Ritonavir (2x3 kapsül) başlandığı öğrenildi. Tedavi öncesi 6 600 kopya olan virüs yükü bir ay tedavi sonrası 13 600 kopya ve üç ay tedavi sonrası 539 kopya olmuştu. Anneye doğum eylemi sırasında da (doğumdan bir saat önce 2 mg/kg, doğum eylemi esnasında 1 mg/kg) zidovudin ile koruma tedavisi uygulanmıştı. Bebeğe koruma amaçlı doğumdan sekiz saat sonra ilk iki gün intravenöz, sonraki günler 4x 1,5 mg/kg/doz ağızdan zidovudin altı hafta süreyle, Pneumocystis carinii açısından trimetoprim doğan altı haftalıkken başlanıp iki hafta süreyle verildi. Bebeğin doğumda kordon kanında HIV antikor pozitif, HIV virüs yükü



Şekil 1. Türkiye'de yaş ve cinsiyete göre HIV (+) çocuk hasta dağılımı (1 Ekim 1985- 31 Aralık 2009)

negatif saptandı. İki aylıkken bakılan anti HIV antikor pozitif (18,7), HIV virüs yükü negatif olarak saptandı. Diğer tetkilerde immünoglobülinler normal, CD4/CD8 4,9, CD4 dağılımında sayısal artış, CD8 dağılımında azalma saptandı. Kazanılmış immün yetersizlik virüs yükü ile izlemi yapılan bebeğin altıncı ve dokuzuncu ay HIV virüs yükü negatifti, bebeğin dokuzuncu ayda HIV antikorunun negatifleştiği gözlemlendi.

## Olgu 2

Otuz iki yaşındaki HIV (+) annenin beşinci gebeliğinden ikinci yaşayan (15 yaşında HIV (-) kardeşi vardı) olarak 35 hafta altı günlük 2 250 gram sezaryen ile doğan kız bebeğin annesinin bir sene önce HIV ile enfekte olduğu, tüm gebelik süresince uygulanan zidovudin tedavisi ile virüs yükünün gebeliğin 23. haftasında 2 880 kopya/ml'den 27. haftada 83 kopyaya düştüğü ve 29. haftada negatifleştiği öğrenildi. Bebeğe koruma amaçlı doğum sonrası 2 mg/kg/doz günde dört kez zidovudin ve 2 mg/kg/doz günde iki kez lamivudin başlandı. Bebeğin doğum sonrası bakılan anti HIV antikor pozitif ve HIV virüs yükü negatif olarak saptandı. Bebek 15. günde, bir, üç ve altıncı aylarda HIV virüs yüküyle izlendi, HIV antikorunun altıncı ayda negatifleştiği saptandı.

## Olgu 3

Otuz dört yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü yaşayan olarak 37 hafta altı günlük, sezaryen ile 2 770 gram doğan kız bebeğin annesinin gebelik boyunca antiretroviral

Tablo 1. HIV'e maruz kalmış bebeklerde yaklaşım şeması (15)	Doğumda	14g	4hf	6hf	8hf	4ay	12-18ay
Öykü ve fizik muayene <sup>a</sup>	X		X				
Diğer enfeksiyonlar açısından değerlendirme	X						
ARV koruma tedavisi <sup>b</sup>	Doğumdan altı haftaya kadar						
Anne sütünü yasaklama	X						
Tam kan sayımı	X		X <sup>c</sup>		X <sup>c</sup>		
HIV-1 DNA veya RNA <sup>d</sup>	e	X <sup>f</sup>	X		g	X	
PCP koruma tedavisi <sup>h</sup>				X			
HIV antikor <sup>i</sup>							X

<sup>a</sup> Anne öyküsü detaylı olarak sorgulanmalıdır

<sup>b</sup> ARV (antiretroviral) koruma tedavisi doğumdan sonra ilk 12 saatte başlanmalıdır, zidovudin altı hafta devam edilmelidir

<sup>c</sup> 4 haftalıkken kontrol edilmeli, eğer dördüncü haftada düşük olarak saptanırsa sekizinci haftada tekrar edilmelidir

<sup>d</sup> Bütün HIV'e maruz kalmış bebeklerin viral tetkikleri 14-21 günlükken kontrol edilmeli, eğer sonuçlar negatirse bir-iki ve dört-altı aylıkken tekrarlanmalıdır. Pozitif saptanması halinde test hemen bir kez daha tekrarlanmalıdır

<sup>e</sup> HIV-1 DNA PCR veya RNA yaşının ilk günlerinde in utero enfeksiyonu gösterir, negatif gelmesi halinde test tekrarlanmalıdır

<sup>f</sup> HIV-1 RNA veya DNA doğumda kontrol edilmemişse iki haftalığa kadar beklenmesi duyarlılığı artacağından daha uygun olacaktır. 14 günlük ve dört haftalıkken bakılan negatif sonuçlar olasılıkla enfekte olmamış bebeği, bir ve dört aylıkken negatif sonuçlar kesinlikle enfekte olmamış bebeği göstermektedir

<sup>g</sup> HIV-1 RNA veya DNA sonuçları iki ve dört aylıkken negatirse sekiz haftalıkken kontrol gerekli değildir. Sekiz haftalıkken negatif sonuç olası enfekte olmamış bebeği göstermektedir

<sup>h</sup> HIV'ye maruz kalmış bebeklere dört-altı haftalıkken PCP koruma tedavisine başlanmalıdır (iki ve dört haftalıkken HIV-1 RNA veya DNA sonuçları negatif saptanırsa PCP profilaksisi başlanması gerekli değildir). Eğer bebek HIV pozitifse koruma tedavisine bir yaşına kadar devam edilmelidir

<sup>i</sup> 12-18 ayda HIV DNA'nın HIV (-) hastalarda negatifleşmesi beklenmektedir

tedavi almadığı, HIV pozitifliğinin 13 senedir bilinmesine rağmen son iki senedir kontrole gitmediği, bebeğin diğer iki kardeşinin gebeliği süresince annenin retroviral tedavi aldığı ve kardeşlerinin de koruyucu tedavi kullandığı öğrenildi. Hastaya altı hafta süreyle 2 mg/kg/doz günde dört kez zidovudin tedavisi verildi. Doğumda kordon kanında HIV virüs yükü negatif, HIV antikoru pozitif, birinci ve üçüncü ayda kontrolde görülen hastanın antikorunun üçüncü ayda negatifleştiği saptandı.

## Tartışma

Perinatal HIV bulaşında, gebelerin doğum şeklinin anneden bebeğe HIV geçişini engellemede etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Uygun koşullarda sezaryenle gerçekleştirilen doğumlarda HIV bulaştırıcılığının %50 oranında azaldığı, annenin doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğum sonrasında antiretroviral tedavi kullanmasıyla sezaryen doğumun HIV bulaştırıcılığını %80 oranında engellediği bildirilmiştir (4). Bizim olgularımızda da uygun koşullarda sezaryen tercih edilmiştir.

Annelerin HIV viral yükünün ise bulaştırıcılık üzerine etkisi olmadığı, ancak annelerin yüksek etkili antiretroviral tedavi almalarının bulaştırıcılığı belirgin ölçüde azalttığı saptanmıştır (5). İlk olgumuzda tedavi sonrası annenin viral yükü düşmüş, ikinci olgumuzun annesinin viral yükü negatifleşmiştir, ancak son olgumuz takipli olmadığından viral yük durumu bilinmemektedir.

Kazanılmış immün yetersizlik virüsü pozitif anneden bebeğe virüs geçişinin önemli bir yolu olan anne sütünden bulaşma oranının %16,2 civarında olduğu ve anne sütüyle olan bulaşın yaşamın hayatın erken dönemlerinde olduğu gösterilmiştir. Anne sütü yerine formüla kullanımının ise bulaşmayı %44 oranında engellediği ve bunun HIV pozitif anne bebeklerinin ömrünü uzatmada belirgin ölçüde etkili olduğu bildirilmiştir (6).

Perinatal HIV bulaşmasını azaltmak açısından zidovudin kullanımı 1994'de Amerika Sağlık Bakanlığı tarafından önerilmiştir (7). Bu önerilerin hayata geçirilmesiyle birlikte perinatal HIV bulaşması ve 1992'den bu yana kayıt altına alınmış çocuk AIDS olgularında %75 oranında azalma saptanmıştır (8). Anneden bebeğe HIV geçişini engellemede zidovudin kullanımının başlanma zamanının da bulaşmayı engelleme üzerinde etkinliği gösterilmiştir (9). Koruyucu tedavinin doğum öncesi dönemde başladığı takdirde bulaştırıcılığın %6,1, doğum esnasında başladığında %10, doğumdan sonra ilk 48 saatte başladığında %9,3, üçüncü günden sonra başladığı takdirde bulaştırıcılığın %18,4, koruyucu tedavinin başlanmaması halinde ise bulaştırıcılığın %26,6 olduğu bildirilmiştir (9). Bizim olgularımızın ikisinde zidovudin koruyucu tedavisi doğum öncesi dönemde başlanmış, ancak diğer gebe takipsiz olduğundan doğum öncesi tedavi verilememiştir.

Kazanılmış immün yetersizlik virüsü enfeksiyonuyla mücadelenin zorlukları nedeniyle HIV ile enfekte yenidoğana gerekli girişimlerin çocuk HIV enfeksiyonu konusunda uzman

kişiler tarafından yapılması gerekmektedir. Anneden psikososyal etmenlerle (maddi yetersizlik, madde bağımlılığı, depresyon gibi) ilgili ayrıntılı öykü alınmalıdır. Alınan öykünün yeterli olmaması halinde anneye gerekli serolojik testler yapılmalıdır.

Enzim ilişkili immünoabsorban test (ELISA) ve Western blot analiziyle plasentayı geçen immünglobulin G'nin 18 aylıktan küçük bebeklerde pozitif saptanması annede enfeksiyonu işaret etmekte ancak bebeğin enfeksiyonu konusunda bilgi vermemektedir. On sekiz aydan sonra HIV antikor testinin pozitif saptanması bebekte HIV enfeksiyonunu göstermektedir (10). Hipogamaglobülineminin olduğu nadir durumlarda testin yanlış negatifliği olabilmektedir (11).

Yenidoğanlarda HIV antikor ölçümü yeterli olmayabileceğinden HIV DNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ya da viral kültür gerekli olabilmektedir. Polimeraz zincir reaksiyonu ya da viral kültürle ölçüm doğumda ve bebek bir ya da iki aylık olduğunda tekrarlanmalı, ancak test için göbek kordon kanı kullanılmamalıdır. Eğer test sonucu pozitifse test sonucu hemen tekrar edilmelidir. Test sonuçlarının negatif gelmesi ve olgunun yakınması olması halinde PCR veya viral kültür bebek üç-dört aylıkken tekrar edilmelidir (bulgu gelişmesi halinde test sonuçları hemen tekrar edilmelidir). Polimeraz zincir reaksiyonu ya da viral kültürün çalışılmadığı durumlarda p24 antijeni çalışılabilir ancak testin duyarlılığı daha düşüktür. Dört aylıkken PCR ve viral kültür sonuçları negatif olan bebeklerin %95'den daha fazla oranlarda enfekte olmama olasılıkları bulunmaktadır (12).

Ancak bu hastalarda HIV antikorunun kaybolduğunun gösterilmesi açısından 12 ay ve sonrasında kadar izlenmeleri önerilmektedir. Kazanılmış immün virüsüne maruz kalmış bir bebeğin HIV ile enfekte olmamış kabul edilebilmesi için virolojik test sonuçlarının negatif, immünolojik test sonuçlarının normal ve bebek 12 aylık olduktan sonra iki veya daha fazla anti HIV antikor negatifliğinin bulunması gerekmektedir. Amerikan Çocuk HIV merkezi iki veya daha fazla anti HIV antikor negatifliği bulunmasına rağmen, 24 aylıkken anti HIV antikor kontrolü yapılmasını önermektedir (13).

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) HIV ile enfekte çocuklarda sıklıkla üç-altı ay civarında saptanmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu için koruyucu tedavinin HIV enfekte anneden doğan tüm bebeklere dört-altı hafta civarında başlanması CD4 sayımından bağımsız olarak önerilmektedir. İki kez viral kültür ya da PCR sonuçları negatif saptanan hastaların tedavisine son verilebilmektedir. Kazanılmış immün yetersizlik virüsü ile enfekte, ya da HIV enfeksiyon durumu kesinleşmeyen hastalarda PCP koruyucu tedavisine bir yaşına kadar devam edilmeli, bir yaşından sonra CD4 sayımına göre immünitesinin baskılanma durumu değerlendirilerek devam edilmeli ya da kesilmelidir.

Diğer fırsatçı enfeksiyonlardan korunmak için HIV ile enfekte hastaların ailelerine Cryptosporidium, Giardia, Toksoplazmosis ve Bartonellosisden korunmanın yollarının ayrıntılı bir şekilde açıklanması (pişmemiş etlerin tüketilmemesi,

içme suyu hijyenine dikkat edilmesi, hayvanlarla temasın kısıtlanması gibi) gerekmektedir. Mycobacterium avium-intracellulare kompleksi, Cryptococcus, Histoplasma, Coccidioides veya Sitomegalovirusten korunmak açısından tedavilerin başlanması hastanın durumuna göre planlanmalıdır.

Yenidoğan döneminde antiretroviral koruma tedavisi başlanan bebeklerin olası toksisiteler yönünden yakın izleminin yapılması gerekmektedir. Özellikle altı haftalık zidovudin tedavisinin bir komplikasyonu olan hafif, geçici anemiye yönelik olarak doğumda, bebek dört ve altı haftalıkken tam kan sayımı kontrolü yapılmalıdır. Altı yıllık izlemde zidovudin kısa dönem tedavisinin kadın ve bebeklerde güvenli olduğu bildirilmiştir (14), ancak uzun dönem sonuçlar için daha uzun süreli izleme gereksinim duyulmaktadır. Elimizdeki verilere göre HIV enfeksiyonunun öldürücü boyutu göz önüne alındığında koruyucu tedavisi olası nadir toksisitesi önemsiz kalmaktadır, ancak in utero antiretroviral tedavi ya da koruyucu tedavi alan olguların yine de yakın izlemi önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. UNAIDS 2009 AIDS epidemic update. [http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2009/20091124\\_FS\\_global\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/FactSheet/2009/20091124_FS_global_en.pdf).
2. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS verileri 2010. <http://pozitifyasam.org/assets/files/Aralik2010verileri.htm>
3. UNGRASS indicators country report. [http://data.unaids.org/pub/Report/2008/turkey\\_2008\\_country\\_progress\\_report\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2008/turkey_2008_country_progress_report_en.pdf)
4. Lindsay MK, Grant J, Peterson HB, Willis S, Nelson P, Klein L. The impact of knowledge of human immunodeficiency virus serostatus on contraceptive choice and repeat pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 675-9.
5. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al. Women and infants' transmission study. Group 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.
6. Nduati R, Mbori-Ngacha D, John G, et al. Breastfeeding in women with HIV. *JAMA* 2000;284: 956-7.
7. 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.
8. Mofenson LM. Technical report: perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. *Committee on Pediatric Aids. Pediatrics* 2000; 106: E88.
9. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339: 1409-14.
10. El-Sadr W, Oleske JM, Agins BD. Managing early HIV infection. *Agency for health care policy and research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1994;7: 1-37.
11. Borkowsky W, Krasinski K, Paul D, Moore T, Bebenroth D, Chandwani S. Human-immunodeficiency-virus infections in infants negative for anti-HIV by enzyme-linked immunoassay. *Lancet* 1987;1: 1168-71.
12. Hanson IC, Shearer WT. Diagnosis of HIV infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 266-71.
13. Working group on antiretroviral therapy: National pediatric HIV resource center. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12: 513-22.
14. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463-7.
15. Havens PL, Mofenson LM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009;123: 175-87.