

# Anneden Bebeğe HIV Geçişi: Sekiz Yıllık Deneyim

## Mother-to-Child Transmisson of HIV: An Eight-Year Experience

Murat SÜTÇÜ<sup>1</sup>, Hacer AKTÜRK<sup>1</sup>, Ayper SOMER<sup>1</sup>, Selda HANÇERLİ TÖRÜN<sup>1</sup>, Zeynep İNCE<sup>2</sup>, Asuman ÇOBAN<sup>2</sup>, Ali AĞAÇFIDAN<sup>3</sup>, Nuran SALMAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul.

<sup>1</sup> Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Infectious Diseases, Istanbul, Turkey.

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul.

<sup>2</sup> Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Istanbul, Turkey.

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, İstanbul.

<sup>3</sup> Istanbul University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Virology Unit, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 20.03.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 02.07.2015

### ÖZ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV)'nün anneden bebeğe perinatal geçişi, doğum öncesi, sırası ve sonrasında alınacak önlemler ile azaltılabilir. Türkiye'de HIV enfeksiyonu çok sık görülmemekle birlikte, olgu sayısı yıllar içinde giderek artmaktadır. Bu çalışmada, bir pediyatrik HIV merkezinde takip edilen HIV pozitif annelerin bebeklerinin değerlendirilmesi ve vertikal HIV geçişi ile enfekte olan bebeklerin tanımlanması amaçlanmıştır. Haziran 2007 ve Şubat 2015 arasında merkezimizde takip edilen, HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Annelerin HIV enfeksiyonuna ve hamilelik seyrine ait bilgiler, bulunabildiği kadarıyla tıbbi kayıtlara, aksi halde annelerin kendi ifadelerine dayandırılmıştır. Dış merkezlerde doğmuş bebeklerin doğum ve hemen sonrasında ait klinik ve laboratuvar bilgileri ilgili merkezlerden temin edilmiştir. HIV ile enfekte anneden doğan 32 bebek (18 kız, 14 erkek) birimimizce takip edilmiştir. HIV tanısı, annelerin 15'inde (%46.9) gebelikten önce, 10'unda (%31.3) gebelik sırasında, yedisinde (%21.8) ise doğum sırasında konulabilmiştir. Dokuz anne (%28.1) gebelik sırasında antiretroviral tedavi almamıştır. Olguların birimimize ortanca başvuru yaşı 13.5 gün olup, en erken bir günlük en geç ise 420 günlük (14 aylık) iken başvuru olmuştur. Üç olgu anne sütü almıştır. Dört bebek (%12.5) antiretroviral profilaksi almamıştır. Yaklaşık %60 olgu (n=19), 4-6 haftadan itibaren kotrimoksazol profilaksisi almıştır. İlk 48 saatte HIV viral yüküne bakılabilen 20 bebeğin biri hariç diğerleri negatif bulunmuştur. Toplamda iki olgu (%6.2) HIV ile enfekte olmuştur (viral yükleri sırasıyla; 89.500 ve 87.500 kopya/ml). Olgulardan biri vajinal yolla doğurtulmuş ve annesine HIV enfeksiyonu tanısı doğumda konulabilmiş, diğer olgu ise sezaryen ile doğmuş ve annesine doğumdan sadece 3 hafta önce tanı konulmuştur. Her iki anne de doğuma yüksek viral yük ile (sırasıyla; > 102.000 ve 67.000 kopya/ml) girmişlerdir. HIV ile enfekte olan olgulardan biri 4 aylık iken akciğer enfeksiyonu

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Hacer Aktürk, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Çapa 34093, İstanbul, **Tel (Phone):** +90 212 414 2000/32566, **E-posta (E-mail):** hacergunakturk@gmail.com

ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen perinatal HIV enfeksiyonu ve mortalite oranı yüksektir. Bunu yorumlarken olgu sayısının kısıtlılığını dikkate almak gerekir. Daha kesin rakamlar vermek için ülkemizde pediatrik HIV takibi yapan merkezlerin ortak olarak çalışması gerekmektedir. Yine de bulgularımız, gebelerin doğum öncesi takiplerindeki değerlendirme eksikliklerine dikkati çekmektedir. Özellikle, gebelikte HIV enfeksiyonu tanısının geç konulmaması ya da atlanmaması sağlanmalı ve HIV ile enfekte gebelerin takibi HIV konusunda uzman merkezlerce yapılmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** HIV; perinatal geçiş; gebelik; HIV ile temaslı bebek.

## ABSTRACT

Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus (HIV) can be prevented by prenatal, perinatal and postnatal interventions. Although the incidence of HIV infection in Turkey is low, the number of cases are increasing in years. The aim of this study was to evaluate the characteristics of infants with HIV-positive mothers followed in a pediatric HIV center in Istanbul, Turkey and to describe the vertical transmission of HIV infection among the cases. Clinical and laboratory features of HIV-infected mothers and their exposed infants, followed in our department between June 2007 and February 2015 were retrieved from medical records retrospectively. The data about HIV infection and pregnancy course were confirmed with medical records when possible otherwise based on mothers' self-reports. Clinical and laboratory data about the birth and after birth of the babies in the other centers were obtained from the related centers. A total of 32 HIV-exposed infants (18 female, 14 male) were followed in eight years. HIV infection could be diagnosed in 15 (46.9%) mothers before pregnancy, in 10 (31.3%) during pregnancy and in seven (21.8%) during delivery. Nine of the mothers (28.1%) did not receive antiretroviral therapy during pregnancy. The median age for the patients at the admission were 13.5 days in which the earliest was a day and the latest was 420 (14 months) days. Three of the infants were fed with breast milk. Four infants (12.5%) did not receive antiretroviral prophylaxis. Cotrimoxazol prophylaxis were given approximately to 60% (n= 19) of the infants starting from 4-6 weeks. HIV viral load could be tested within the first 48 hours among 20 infants and except one, all was found as negative. A total of two infants (6.2%) were infected with HIV and their initial viral loads were 89.500 and 87.500 copies/ml, respectively. One of the infant was delivered vaginally and his mother's HIV status was detected during delivery. The mother of other infected infant was diagnosed only three weeks before birth and delivered with cesarean section. Both mothers had high viral loads just before delivery (> 102.000 and 67.000 copies/ml, respectively). One of the infants infected with HIV died in the 4<sup>th</sup> month due to pulmonary infection and sepsis. This study reveals a high rate of perinatally transmitted HIV infection and mortality. The limited number of cases involved in this one-center study should be taken into account while interpreting this result. All pediatric HIV centers in Turkey should work as partners for more precise national results. Nevertheless, our results draw attention to the lack of prenatal follow-up evaluation in women. In particular, the prompt diagnosis of HIV infection in pregnancy should be provided or not to be missed and follow-up of pregnant women with HIV should be carried out by specialist centers.

**Keywords:** HIV; perinatal transmission; pregnancy; HIV exposed infant.

## GİRİŞ

2013 yılı sonu itibariyle tüm dünyada 35 milyon kişi insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile birlikte yaşamaktadır<sup>1</sup>. Tüm dünya genelinde yapılan yoğun çalışmalar sonucunda, 2001 yılından beri yeni HIV enfeksiyonu oranı %38 oranında azalmış; çocuklar arasındaki yeni enfeksiyon oranı da %58 oranında azalma göstermiştir<sup>2</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2013 yılında, düşük ve orta gelirli ülkelerde HIV pozitif hamile

kadınların %67'si, bebeklerine HIV geçişini engellemek amacıyla tedavi almışlardır<sup>3</sup>. Bu veriler, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) epidemisini sonlandırmak ve bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarmak amacıyla yapılan mücadelede önemli gelişmeler sağlandığını göstermektedir.

Türkiye'de ilk olarak 1985 yılında AIDS olgusu görülmüş olup, 2014 yılı Haziran ayı itibarıyla toplam 8238 HIV/AIDS olgusu (7041 HIV pozitif; 1197 AIDS) bildirilmiştir<sup>4</sup>. Ülkemizde yıllar içinde HIV/AIDS olgu sayısının giderek artmakta olduğu görülmektedir. 2010 yılında 589 yeni olgu bildirilmişken, 3 yıl içinde bu rakam yaklaşık iki katına çıkarak 2013'te 1391 olmuştur<sup>4</sup>. Türkiye'deki HIV/AIDS olguları, bulaşma yollarına göre incelendiğinde; 2013 yılı içinde %0.7 oranında (10 olgu) anneden bebeğe geçiş olduğu bildirilmiştir. Ancak bu raporda, %51.6 oranında bilinmeyen bulaş yolu olduğu göz önüne alındığında gerçek rakamları tam olarak yansıtmadığı söylenebilir<sup>5</sup>.

HIV; gebelik süresince, doğum sırasında ve emzirme ile bebeğe geçebilmektedir. Herhangi bir önlem alınmadığında bu olasılık %25-35'tir<sup>6,7</sup>. Ancak, annenin gebeliği süresince antiretroviral tedavi alması ve hekim kontrolünde olması, doğumun 38. haftada sezaryen ile yapılması, bebeğe doğum sonrası antiretroviral profilaksi verilmesi ve anne sütü almaması şeklinde özetlenebilecek önlemlerle, anneden bebeğe geçiş oranı %2'nin altına kadar düşebilmektedir<sup>8</sup>. Literatürde, ulaşılabildiği kadarıyla, ülkemizde olgu sunumları dışında HIV pozitif anne ve bebekleri ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur. Bu konudaki veri eksikliğini gidermek amacıyla yapılan bu çalışmada, bir pediyatrik HIV merkezi olarak, yıllar içinde takip ettiğimiz olgular aracılığıyla perinatal HIV geçişinin özellikleri irdelenmiştir.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, pediyatrik HIV merkezimizde takip edilen HIV ile enfekte annelerden doğan bebekler retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular; anneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından takip edilen, hastanemizde doğan veya dış merkezlerde doğduktan sonra birimize sevk edilen bebeklerden oluşmaktaydı. Annelerin HIV enfeksiyonuna ve hamilelik seyrine ait bilgiler, bulunabildiği kadarıyla tıbbi kayıtlara, aksi halde annelerin kendi ifadelerine dayandırıldı. Dış merkezlerde doğmuş bebeklerin, doğum ve hemen sonrasına ait klinik bilgiler ilgili merkezlerden temin edildi.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile yapıldı (No: 2015/689) ve ailelerden bilgilendirilmiş onam alındı.

## HIV ile Enfekte Annelerin Bebeklerine Geçişin Önlenmesi ve Bebeğin Doğum Sonrası Takibinde Merkezimizin Uygulamaları

Antiretroviral tedavi (ART) endikasyonu olmayan gebelere bile, profilaktik amaçlı üçlü tedavi kombinasyonları, yetişkin enfeksiyon hastalıkları birimi tarafından verilmektedir. HIV enfeksiyonu olan gebelerde doğum eylemi ve membran rüptürü gerçekleşmeden 38. haftada elektif sezaryen planlanmaktadır. Annenin HIV-RNA kopya sayısı > 400 kopya/ml ise veya bilinmiyorsa doğum sırasında anneye intravenöz olarak zidovudin 2 mg/kg iki saatte verilmekte ve doğum süresince 1 mg/kg devamlı infüzyon olarak verilmekte-

dir. Doğum sonrasında bebeğe gestasyonel haftasına göre değişen dozlarda olmak üzere oral zidovudin başlanmakta ve en az 6 hafta devam edilmektedir<sup>9</sup>.

Bebeklerin takibinde virolojik test olarak, hastanemiz mikrobiyoloji biriminde yapılmakta olan HIV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (COBAS AmpliPrep®/COBAS Taq-Man® HIV-1 Test 96 System; Roche Molecular Diagnostics, İsviçre) yöntemi kullanılmaktadır. Kitin dinamik ölçüm aralığı 20-10.000.000 kopya/ml arasındadır. HIV ile enfekte anneden doğan bebeklerden, doğumdan sonraki ilk 48 saat, 2-3. haftada, 1-2. ayda ve 4-6. ayda olmak üzere 4 kez HIV-RNA PCR testi istenmektedir. ART kesildikten 1 ay sonra da HIV-RNA testi tekrarlanmaktadır. Bir tanesi 1 aylıktan sonra bir tanesi de 4 aylıktan sonra yapılmış olan iki veya daha fazla virolojik testin negatif olarak sonuçlanması veya 6 aylıktan sonra yapılmış iki ayrı virolojik testin negatif sonuçlanması, HIV enfeksiyonunun dışlanmasını sağlamaktadır. Takipte kalan negatif virolojik testlere sahip olgularımızda 12-18. ayda anti-HIV antikorları bakılmaktadır. HIV-RNA testlerinden birinin pozitif çıkması, HIV enfeksiyonunun varlığını desteklemektedir. Pozitif çıkan ilk test en erken zamanda tekrarlanmakta, tekrarın da pozitif çıkması halinde olgu HIV ile enfekte olarak kabul edilmektedir.

HIV ile enfekte anneden doğan tüm bebeklere doğum sonrası 4-6 hafta civarında *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi için koruyucu tedavi olarak, CD4 T hücre sayılarına bakılmaksızın kotrimoksazol başlanmaktadır. İki kez HIV PCR analizi negatif sonuçlanan olgularda profilaksi kesilebilmektedir. HIV ile enfekte olan ya da durumu kesinleşmeyen olgularda profilaksi 2 yaşına kadar devam ettirilmekte, sonrasında CD4 T hücre sayısına göre karar verilmektedir.

## BULGULAR

Haziran 2007 ve Şubat 2015 tarihleri arasında HIV ile enfekte anneden doğan 32 bebek (18 kız, 14 erkek) birimizce takip edilmiştir. Toplamda 2 olgu (%6.2) HIV ile enfekte olmuştur.

### HIV ile Enfekte Anneler

HIV ile enfekte annelerin klinik ve laboratuvar bilgileri Tablo 1'de verilmiştir. Gebeliklerin çoğunun (%60) plansız olduğu ifade edilmiştir. Annelerin dörtte birinin yabancı uyruklu olduğu saptanmıştır. Sadece 4 olguda (%12.5) baba HIV negatif bulunmuştur. Annelerin yaklaşık yarısında (%46.9) HIV tanısı gebelikten önce konulabilmiştir. Yedi anne doğum sırasında, 10 anne ise gebelik sırasında tanı almıştır. Annelerin büyük bir çoğunluğunda sezaryen ile doğum tercih edilmiş olup 5 annede (%15.6) vajinal yolla doğum gerçekleşmiştir. Bu annelerin üçünde HIV enfeksiyonu tanısı doğum sırasında konmuş olup, doğum eylemi başladığından vajinal doğum gerçekleşmiştir. Diğer iki anne gebelik öncesinden beri HIV ile enfekte olarak bilinmelerine ve ART kullanmalarına karşın vajinal yolla doğurtulmuşlardır. Dokuz anne (%28.1) gebelik sırasında ART almamıştır. Bunların yedi tanesi doğum sırasında HIV ile enfekte olduğu anlaşılan annelerdir. Diğer iki annenin tanısı bilinmesine ve ilaç başlanmış olmasına karşın, düzensiz takip ve uyum sorunları nedeniyle ilaçlar kullanılmamıştır. Tedavi alan annelerin %40.6'sına antiretroviral tedavi

**Tablo 1. HIV ile Enfekte Annelerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (n= 32)**

	Sayı (%)
Gebelik yaşı (yıl)	
18-20	3 (9.4)
20-30	24 (75)
> 30	5 (15.6)
Planlı gebelik	13 (40.6)
Etnik köken	
Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı	24 (75)
Rus	2 (6.3)
Türki Cumhuriyetler	6 (18.7)
Babanın HIV durumu	
HIV pozitif	28 (87.5)
HIV negatif	4 (12.5)
HIV tanısının zamanı	
Gebelikten önce	15 (46.9)
Gebelik sırasında	10 (31.3)
Doğumda	7 (21.8)
Doğum şekli	
Vajinal	5 (15.6)
Sezaryen	27 (84.4)
Gebelik komplikasyonu	
Preeklampsi	4 (12.5)
Diabetes melitus	4 (12.5)
Erken membran rüptürü	5 (15.6)
Gebelik sırasında antiretroviral tedavi (ART)	
Yok	9 (28.1)
İkili tedavi	10 (31.2)
Üçlü tedavi	13 (40.6)
ART başlangıç zamanı	
Konsepsiyon öncesi	13 (40.6)
Birinci veya ikinci trimester (< 28 hafta)	9 (28.1)
Üçüncü trimester (≥ 28 hafta)	1 (3.1)
İntrapartum profilaksi	
Yok	7 (21.9)
İntravenöz zidovudin	25 (78.1)
Tanı sırasındaki HIV-1 RNA	
< 500 kopya/ml	4 (12.5)
≥ 500 kopya/ml	28 (87.5)
Doğuma en yakın dönemdeki HIV-1 RNA	
< 20 kopya/ml	25 (78.1)
≥ 20 kopya/ml	7 (21.9)
Doğuma en yakın dönemdeki CD4 sayısı	
< 200 hücre/mm <sup>3</sup>	11 (34.4)
≥ 200 hücre/mm <sup>3</sup>	21 (65.6)

konsepsiyon öncesi, %28.1'ine ilk iki trimesterde, %9.4'üne ise üçüncü trimesterde başlanmıştır. Gebelerin çoğuna (%78.1) intravenöz (IV) zidovudin ile intrapartum profilaksi verilmiştir. Annelerin %78'inde doğuma en yakın dönemde bakılan HIV viral yükü kontrol altında olup %65.6'sında da CD4 sayısı  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştır.

### **HIV ile Temaslı Bebekler**

HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo II'de sunulmuştur. Olguların kız/erkek oranı birbirine benzer bulunmuştur. Beş olgu preterm doğmuş, 4 olgu doğum sonrası gestasyonel yaşa göre küçük (small for gestational age, SGA) bulunmuş, 2 olgu ise mekonyum ile doğmuştur. Preterm doğan 5 olgu, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmıştır. Üç olgu anne sütü almış, diğerleri doğumdan itibaren formül mama ile beslenmişlerdir. Anne sütü veren annelerin ikisine doğum sırasında, birine ise gebelik öncesi HIV enfeksiyonu tanısı konmuştur. Üçü de gebelik süresince ART almamıştır. Anne sütü vermemeleri konusunda sağlık birimlerinin onlara bilgi verdiğini, ancak kendi kararlarını uyguladıklarını belirtmişlerdir. Bu olguların biri 5 günlük iken birimize başvurduğundan, sonrasında anne sütünün kesilmesi sağlanmıştır. Ancak diğer 2 olgu sırasıyla 7.5 ve 11.5 aylıkken birimize başvurduklarından, o tarihe kadar anne sütü almışlardır. Olguların birimize başvuru yaşları ortanca değeri 13.5 gün olup, en erken 1 günlük en geç ise 420 günlük (14 aylık) iken başvuru olmuştur. On beş olgu (%46.8) doğumdan itibaren, 10 olgu (%31.2) ise ilk 6 haftada birimizce takibe alınmıştır. Dört bebek antiretroviral profilaksi almamıştır. Bunların üçü sırasıyla 7.5 ay, 11.5 ay ve 14 aylık iken başvurduklarından viral yük sonuçları beklenmiş ve negatif çıkması nedeniyle de ilaç başlanmamıştır. Diğer bebeğe ise oral zidovudin başlanmasına rağmen aile ilacı kullanmamış ve sonrasında 9 aylıkken kontrole getirmişlerdir. Kalan bebeklerin büyük çoğunluğuna (%92.8) ilk 1 günde zidovudin ile antiretroviral profilaksi başlanmıştır. On dokuz olgu (%59.4), 4-6 haftadan itibaren kotrimoksazol profilaksisi almıştır. Yirmi bebeğin ilk 48 saatte HIV viral yüküne negatif bulunmuştur. On yedi olgunun 1 yaşından sonraki dönemde anti-HIV antikor bakılmış ve bir tanesi pozitif bulunmuştur. Olgular ortalama  $15.1 \pm 12.8$  ay (medyan: 12 ay, aralık:1-48 ay) süreyle takip edilmiştir.

### **HIV ile Enfekte Bebekler**

Takibimizdeki bebeklerin ikisi HIV ile enfekte olmuştur. Bu bebeklerin özellikleri ayrıntılı olarak aşağıda incelenmiştir.

Birinci olgu, 2 aylıkken birimize yönlendirilmiş olup, annesinin HIV enfeksiyonu dış merkezdeki doğumu sırasında saptanmıştır. Sonrasında, babasının da HIV pozitif olduğu anlaşılmıştır. Anne, gebeliği boyunca takipli olduğunu ifade etmiş, ancak gebelik dönemine ait serolojik tetkiklerine ulaşamamıştır. Olgu, 40. gestasyonel haftada vajinal yolla doğmuştur. Annenin tanı sırasında bakılan HIV viral yükü  $> 102.000$  kopya/ml, CD4 sayısı ise  $196$  hücre/mm<sup>3</sup>dür. Olgunun hiç anne sütü almadığı ve doğum sonrası ilk gün zidovudin ile profilaksi başlandığı öğrenilmiştir. Birimize başvurusuna kadar viral yük bakılmamış olan olgunun merkezimizde çalışılan PCR analizi sonucu HIV-1 RNA  $89.500$  kopya/ml bulunmuştur. Tekrarlanan analizin de benzer sonuçlanması üzerine olgu HIV

**Tablo II. HIV ile Teması Olan Bebeklerin Klinik ve Laboratuvar Özellikleri (n= 32)**

	Sayı (%)
Cinsiyet	
Kız	18 (56.3)
Erkek	14 (43.7)
Doğum yeri	
Kendi merkezimiz	22 (68.7)
Diğer hastaneler	10 (31.2)
Ev	0
Gestasyonel yaş	
Preterm (< 37 hafta)	5 (15.6)
Term (≥ 37 hafta)	27 (84.4)
Doğum kilosuna göre	
SGA	4 (12.5)
AGA	27 (84.4)
LGA	1 (3.1)
Postnatal YDYBÜ ihtiyacı	
Var	5 (15.6)
Yok	27 (84.4)
Anne sütü	
Evet	3 (9.4)
Hayır	29 (90.6)
ÇEH başvuru yaşı	
Doğumda	15 (46.8)
≤ 6 hafta	10 (31.3)
> 6 hafta	7 (21.9)
ARV profilaksisi	
Var	28 (87.5)
Yok	4 (12.5)
ARV profilaksi başlangıç zamanı	
İlk 1 gün	26 (92.8)
> 1.gün	2 (7.2)
Kotrimoksazol profilaksisi	
Evet	19 (59.4)
Hayır	13 (40.6)
HIV-RNA bakılma sayısı	
1	3 (9.3)
2	8 (25.0)
3	11 (34.3)
4	10 (31.2)
Anti-HIV (≥ 12 ay)	
Negatif	16 (50)
Pozitif	1 (3.1)
HIV son durum	
Enfekte	2 (6.7)
Enfekte değil	30 (90.3)
Mortalite	1 (3.1)

SGA: Gestasyonel yaşına göre küçük (small for gestational age); AGA: Gestasyonel yaşına uygun (appropriate for gestational age); LGA: Gestasyonel yaşına göre büyük (large for gestational age); YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi; ÇEH: Çocuk enfeksiyon hastalıkları, ARV: Antiretroviral.

ile enfekte olarak kabul edilip üçlü ART (zidovudin + lamivudin + lopinavir/ritonavir) başlanmıştır. CD4 T hücre sayısı  $2291/\text{mm}^3$  (%57) olarak bulunan olgu, takibinde herhangi bir klinik bulgu geliştirmemiştir. Tedavinin başlangıcından 2 ay sonra bakılan viral yükte önemli bir düşüş sağlandığı (2500 kopya/ml) görülmüştür. Sonrasında hastanın viral yükü, tespit edilemeyen sınırlara ( $< 20$  kopya/ml) inmiştir ve 3.5 yaşında halen bu şekilde devam etmektedir.

İkinci olgu, 3 günlükken birimize yönlendirilmiştir. Annenin HIV enfeksiyonu 36. haftada tespit edilmiştir. Gebelik başlangıcındaki serolojik testlerin varlığı ve sonuçları konusunda net bilgi alınamamıştır. Babanın anti-HIV testinin negatif olduğu saptanmıştır. Annenin tanı sırasındaki HIV viral yükü 120.000 kopya/ml olarak tespit edilmiştir. Bunun üzerine zidovudin + lopinavir/ritonavir başlanmıştır. Doğum öncesi tekrarlanan HIV-1 RNA PCR sonucu 67.000 kopya/ml olarak sonuçlanmıştır. Doğum 39. haftada sezaryen ile gerçekleştirilmiştir. Doğum sırasında IV zidovudin verilmiştir. Olgu SGA olarak doğmuş, ancak postnatal önemli bir sorun yaşanmamış ve ikinci günde taburcu edilmiştir. İki günlük iken bakılan HIV-1 RNA kopya sayısı 87.500 kopya/ml bulunmuştur. Total lenfosit sayısı  $2000/\mu\text{L}$ , CD4 T hücre sayısı ise  $1102/\text{mm}^3$  (%68) olarak saptanmıştır. Bunun üzerine, halihazırda zidovudin profilaksisi almakta olan olgunun tedavisi 18. günde zidovudin + lamivudin + lopinavir/ritonavir olarak değiştirilmiştir. Olgu 1.5 aylık olduğunda bakılan HIV viral yükü 70.400 kopya/ml olarak saptanmış ve düzenli izlemlerine devam edilmiştir. Olguya 4 aylıkken ateş, öksürük ve hırıltı nedeniyle başvurduğu dış merkezde oral antibiyotik başlanmıştır. Ancak evde durumunun giderek kötüleştiği ifade edilen olgu, aynı merkeze bir gün sonra eks duhul olarak getirilmiştir. Yapılan otopsi sonucunda, olgunun akciğer enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği ile kaybedildiği belirtilmiştir. Olgunun kanında HIV-RNA saptanmış, kan kültüründe ise *Klebsiella pneumoniae* ve *Salmonella* spp. üremiştir. Akciğer dokusunun aerop kültüründe *Streptococcus agalactiae* ve *Klebsiella* spp. üremesi, dalak dokusunda ise *Klebsiella pneumoniae* ve *Salmonella* spp. üremesi olduğu raporlanmıştır.

## TARTIŞMA

Tüm önlemler uygulandığında anneden bebeğe HIV geçişinin çok düşük oranlara indirgenmesi mümkündür<sup>8</sup>. Bu amaçla DSÖ tarafından yayımlanan, anneden bebeğe HIV geçişinin önlenmesi ile ilgili yapılması gerekenlerin listelendiği raporlar mevcuttur<sup>10</sup>. Bu hastalığın yüksek oranda görüldüğü ülkelerde konuyla ilgili politikalar ve takip organizasyonları geliştirilerek çocuklar üzerindeki bu tehlikenin azaltılmasına çalışılmaktadır. Ülkemizde ise HIV enfeksiyonu henüz düşük oranda görüldüğünden anneden bebeğe HIV geçişi konusu da hak ettiği ilgiyi görmemektedir. Bu konuda farkındalığın artırılması, alınması gereken önlemlerin duyurulması ve eğitim ile takip politikalarının geliştirilmesi gerekmektedir. İstanbul'da bir HIV referans merkezi olarak son sekiz yıllık dönemde takip ettiğimiz HIV ile enfekte annelerden doğan bebeklerin özelliklerini sunduğumuz bu çalışmanın da, bu amaca hizmet etmesi hedeflenmiştir.

Takip ettiğimiz HIV ile enfekte annelerin bebeklerinde, HIV ile enfekte olma oranı %6.2 (2/32) olarak bulunmuştur. Olgu sayısının azlığı nedeniyle bu rakamın gerçek oranı yan-



sıtma gücü azalmış olmakla beraber, gelişmiş ülkelerde hedeflenen anneden bebeğe HIV geçiş oranına göre (%0.5-2) yüksekliği dikkat çekicidir. İsviçre, İngiltere ve Fransa gibi ülkelerdeki geniş kapsamlı topluluklarda enfeksiyon oranı %1.2 ile %1.4 arasında bildirilmiştir<sup>11-13</sup>. Gelişmişlik ve refah düzeyi 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<sup>14,15</sup>. Etiyopya gibi Afrika ülkelerinde ise HIV ile enfekte anne bebeklerinin neredeyse onda birinde HIV enfeksiyonu görülmektedir<sup>16,17</sup>. Çalışmamızda bulunan %6.2 oranının da, Sağlık Bakanlığı'nın 2013 yılı için açıkladığı %0.7 oranının da ülke genelini yansıtmadığını ve anneden bebeğe perinatal HIV geçişinin ulusal düzeyde kayıt ve takibi konusunda daha ileri düzeyde çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki annelerin hepsi prenatal takipli olduklarını ifade etmelerine karşın, yaklaşık beşte birinin HIV enfeksiyonu ancak doğum sırasında tespit edilebilmiştir. Bu nedenle bu anneler gebelikte antiretroviral tedavi (ART) alamadıklarından, kontrol altında olmayan HIV viral yükü ile doğuma girmekte, sezaryen planlanmadığından vajinal doğumların ve erken membran rüptürlerinin önüne geçilememektedir. Tüm bunlar bebeğe perinatal geçiş riskini artırmaktadır. Teksas'ta 2000-2007 yıllarını kapsayan ve yeni yayınlanan bir çalışmada, bize göre daha az oranda da olsa gebelerin %14.6'sına HIV tanısı doğum sırasında konabilmiştir<sup>18</sup>. Bu çalışmada, kendi bölgelerinde ilk trimestere ilaveten üçüncü trimesterde de HIV serolojisi bakılmasının 2010'dan sonra mecburi hale getirildiği ve bu nedenle önceki yıllarda gebeliğin sonraki dönemlerinde edinilen enfeksiyonların atlanmış olabileceği belirtilmiştir<sup>18</sup>. Aynı çalışmada, HIV enfeksiyonunun doğum sırasında saptanması, gebelikte ART almamış olmak ve tespit edilebilir bir viral yük ile doğuma girmek, perinatal HIV geçiş riskini artıran faktörler olarak belirlenmiştir<sup>18</sup>. Fransa'da yapılan ve 1997-2004 yıllarını kapsayan bir başka çalışmada da, perinatal HIV geçişinin annenin viral yüküyle, kısa süreli ART almasıyla ve çok erken doğum yapılması ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur<sup>13</sup>. Çalışmamızda, HIV ile enfekte olan bebeklerin her ikisinin de annesinde doğum öncesi yüksek düzeyde viral yük saptanmıştır. Annelerden birinde tanı doğum sırasında, diğerinde ise doğumdan sadece 3 hafta önce tespit edilebilmiş ve başlanan ART süresi viral yükü kontrol altına almaya yetmemiştir. Ülkemizde de, HIV serolojisinin ulusal düzeyde tüm gebelik takibi yapılan merkezler tarafından ilk ve son trimester başlangıcında bakılmasının sağlanması, anneden bebeğe HIV geçişinin önlenmesinde önemli olabilir.

Annelerinin doğuma en yakın dönemdeki viral yükü kontrol altında olmasına rağmen yine de HIV ile enfekte olan bebekler incelendiğinde, bu bebeklerin annelerinin viral yükünün enfekte olmayan bebeklerinkine göre daha geç dönemde azalmaya başladığı saptanmıştır<sup>19</sup>. Bu nedenle mümkünse 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. Bu konuda, erken ART başlamanın sağlayacağı fayda ve ilaçların anne ve bebek üzerindeki olası toksisiteleri arasında kar-zarar hesabı iyi yapılmalıdır. Annenin plazma viral yükünün yakın takibi, tedaviye ne zaman başlanacağı konusunda yardımcı olacaktır. İlaç tedavisine uyumun sağlanması,

atlanmaması gereken çok önemli bir husustur. Bunun için yakın bir prenatal takip programı gerekmektedir. Çalışmamızdaki gebelik öncesi tanı konan annelerin %86.6'sına ART başlanabilmiş ve gebelik boyunca sürdürülmüştür. Diğer iki annede ise çeşitli sebeplerle tedavi uyumu sağlanamamıştır. Bu iki annenin yanı sıra, doğumda tanı alabilen yedi anneyle birlikte toplam anne (%28.1) gebelikte ART almamış ve bir tanesinde (%11.1) bebeğe HIV geçişi olmuştur. Bu, düşürülmesi gereken yüksek bir orandır. İngiltere'de yapılan bir çalışmada gebelikte ART almayan annelerin oranı yaklaşık %3 olarak belirtilmiş ve bunların %9'unda bebeğe HIV geçişi (OR: 10.20; 95% CI: 5.33-19.53) olduğu saptanmıştır<sup>12</sup>.

HIV ile enfekte annelerden doğan bebekler, artmış mortalite riski ile karşı karşıyadırlar<sup>20,21</sup>. Haiti'de yapılan bir çalışmada, düşük doğum ağırlığı ve bebeğin HIV durumu yenidoğan mortalitesini artıran risk faktörleri olarak belirtilmiştir<sup>20</sup>. Her ne kadar bazı araştırmalar<sup>22</sup>, gebelikte HAART (Highly active antiretroviral treatment) uygulamasının daha basit rejimlere göre düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olduğunu belirtmiş olsa da, bu teoriyi doğrulamayan diğer çalışmalar<sup>20</sup> da mevcuttur. Bahsi geçen Haiti çalışmasında, HAART uygulaması sonrası yenidoğan mortalitesinin anlamlı ölçüde azaldığı (gebelere HAART uygulaması öncesi 100 canlı doğumda 23 iken; HAART sonrası 2005'de 100 canlı doğumda 7; p= 0.0001) gösterilmiştir. Çalışmamızda bir bebek (%3.1) kaybedilmiştir. Postnatal ikinci günde HIV-1 RNA PCR testinin pozitif olması nedeniyle büyük olasılıkla intrauterin HIV geçişi olduğu kabul edilen olgu, gestasyonel yaşına göre düşük doğum ağırlıklı olarak dünyaya gelmiştir. Dört aylık iken akciğer enfeksiyonu ve sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Annesi doğum öncesi sadece 3 hafta ART alabilmiştir.

Doğum sırasında anneye intravenöz yoldan ve devamında bebeğe 6 hafta boyunca oral yoldan profilaktik zidovudin kullanımının, anneden bebeğe HIV geçişini azalttığı kesin olarak gösterilmiştir ve önerilmektedir<sup>23,24</sup>. Yenidoğan profilaksisinde farklı ilaç ve/veya ilaç kombinasyonlarının uygulandığı çalışmalarda da, bebekte HIV enfeksiyonu görülme riskinin azaldığı rapor edilmiştir<sup>25</sup>. Merkezimizde doğum sonrası 6 hafta oral zidovudin uygulaması yapılmaktadır. Çalışmamızda dört olgu (%12.5) doğum sonrası zidovudin profilaksisi almamıştır. Bunlardan üçü daha önce de belirtildiği gibi geç başvurular olup, bir tanesinde ise aile kendi isteğiyle kullanmamıştır. Bir olgumuzda anemi gelişmesi nedeniyle, o zamana kadar bakılan HIV-1 RNA testleri de negatif olduğundan 4. haftada kesilmiştir.

DSÖ rehberleri tüm HIV ile temas etmiş bebeklerin HIV enfeksiyonu kesin olarak dışlanıncaya kadar kotrimoksazol profilaksisi almasını önermektedir<sup>26</sup>. Kotrimoksazol profilaksisinin HIV ile enfekte bebeklerdeki etkinliği çift kör plasebo kontrolü çalışmalarla gösterilmiştir<sup>27</sup>. Ancak HIV ile temas eden ancak enfekte olmayan bebekler için kanıtlanmış bir faydası bildirilmemiştir. Aksine, bazı çalışmalarda bu olgularda artmış ishal riski gösterilmesi nedeniyle, HIV durumu ortaya çıkar çıkmaz kotrimoksazolün kesilmesi önerilmektedir<sup>28,29</sup>. Çalışmamızda olguların 13'ü (%40.6) kotrimoksazol profilaksisi almamıştır. Bunların arasında birimize 7.5 aylık ve sonrasında başvurup CD4 düzeyleri normal olduğu için HIV-RNA sonuçları beklenerek tarafımızdan profilaksi başlanmamış olan olgular bulunmakla birlikte, çoğunluğunu, uyum sorunları olan ve ilk testler negatif çıktığı için kotrimoksazol kullanmayan aileler oluşturmaktadır.

Bildiğimiz kadarıyla, bu rapor, Türkiye’de HIV ile enfekte annelerden bebeğe perinatal HIV geçişini irdeleyen ilk çalışmadır. Perinatal HIV geçişi %6.7 oranında, mortalite ise %3.1 oranında saptanmıştır. Ancak, tek merkez olarak olgu sayımızın azlığı, çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı unsurudur. Daha geniş kapsamlı ve daha kesin rakamlar vermek için ulusal çapta pediyatrik HIV merkezlerinin ortak çalışmasına gereksinim vardır. Doğum öncesi takiplerde, HIV enfeksiyonunun birinci ve üçüncü trimester başında değerlendirilmesi göz ardı edilmemeli, bu konuda ülke çapında gebelik takibi yapılan her merkezde uygulanması zorunlu kurallar yerleştirilmelidir. HIV ile enfekte gebeler, konusunda uzman merkezlere yönlendirilmeli, viral yükleri ve tedaviye uyumları çok yakından takip edilmelidir. Doğum sırasında ve sonrasında yapılacaklar konusunda ayrıntılı bilgilendirme ve sevk zincirlerinin oluşturulması sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. HIV/ AIDS. Accessible at: <http://www.who.int/hiv/en/>
2. UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. December 2014, Geneva. Accessible at: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2702\\_GARPR2015guidelines\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf)
3. World Health Organization. HIV/AIDS. Data and Statistics. Available at: <http://www.who.int/hiv/data/en/>
4. 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](http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler_Haziran_2014.pdf).
5. Tümer A. HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM). Erişim: [http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid\\_web\\_09.pdf](http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/Epid_web_09.pdf)
6. UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic, 2010. Geneva. Accessible at: [http://www.unaids.org/globalreport/Global\\_report.htm](http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm)
7. World Health Organization, Unicef. Guidance on global 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](http://www.unicef.org/aids/files/PMTCT_enWEBNov26.pdf)
8. 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): 592-7.
9. Buzgan T, Torunoğlu MA, Gökengin D (eds). Gebelerde HIV enfeksiyonunun tedavisi ve anneden bebeğe bulaşın önlenmesi, s: 73-8. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi. 2013, Ankara.
10. 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](http://www.cdc.gov/globalaids/Resources/pmtct-care/docs/Complete_Presentation_Bklt.pdf)
11. Fernández-Ibieta M, Ramos Amador JT, Guillén Martín S, et al. Why are HIV-infected infants still being born in Spain? *An Pediatr (Barc)* 2007; 67(2): 109-15.
12. 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.
13. 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.
14. Read JS, Samuel NM, Sriyanth 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.

15. 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.
16. 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.
17. Derebe G, Biadgilign S, Trivelli M, et al. Determinant and outcome of early diagnosis of HIV infection among HIV-exposed infants in southwest Ethiopia. *BMC Res Notes* 2014; 7:309.
18. 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.
19. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50(4): 585-96.
20. Noel F, Mehta S, Zhu Y, et al. Improving outcomes in infants of HIV-infected women in a developing country setting. *PLoS One* 2008; 3(11): e3723.
21. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364(9441): 1236-43.
22. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med* 2007; 4(8): e257.
23. 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(18): 1173-80.
24. Chappell CA, Cohn SE. Prevention of perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(4): 529-47.
25. Berhan Z, Abebe F, Gedefaw M, Tesfa M, Assefa M, Tafere Y. Risk of HIV and associated factors among infants born to HIV positive women in Amhara region, Ethiopia: a facility based retrospective study. *BMC Res Notes* 2014; 7: 876.
26. 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/sites/default/files/web\\_story/ps\\_cotrimoxazole\\_22nov04\\_en\\_2.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/web_story/ps_cotrimoxazole_22nov04_en_2.pdf)
27. Chintu C, Bhat GJ, Walker AS, et al. Co-trimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9448): 1865-71.
28. Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, Coovadia HM, Pembrey L, Newell ML. Routinely available cotrimoxazole prophylaxis and occurrence of respiratory and diarrhoeal morbidity in infants born to HIV-infected mothers in South Africa. *S Afr Med J* 2005; 95(5): 339-45.
29. 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.