

Gebelikte HIV Enfeksiyonu ve Perinatal Geçişin Önlenmesi

HIV INFECTION DURING PREGNANCY AND PREVENTION OF PERINATAL TRANSMISSION

Fatih ŞENDAĞ*, Mustafa Coşan TEREK**, Niyazi AŞKAR***

* Yrd.Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

** Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,

*** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İZMİR

Özet

Human immunodeficiency virus (HIV) anneden çocuğa geçiş in utero, travay sırasında ya da doğumdan sonra anne sütü ile emzirme sonucu oluşabilir. İnfantların çoğu doğum sırasında enfekte olmaktadır. Vertikal geçişin en önemli prediktif faktörü maternal HIV plazma viral yüküdür. HIV enfeksiyonun gebelikte optimal yönetimi için annede hastalığın ilerleyişini önleyecek ve yenidoğana vertikal geçiş engelleyecek etkili antiretroviral tedavi gereklidir. Bu derlemede maternal HIV enfeksiyonun erken tanısının önemi, vertikal geçiş engelleyen antiretroviral tedaviler ve HIV'e karşı etkili ilaçların teratojenitesi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: HIV, gebelik, perinatal geçiş

T Klin Jinekolo Obst 2002, 12:288-292

Summary

Transmission of the human immunodeficiency virus (HIV) from mother to child can occur in utero, during labor or after delivery from breastfeeding. The majority of infants are infected during delivery. Maternal HIV plasma viral load at delivery is the most important predictor of vertical transmission. Optimal management of HIV infection in pregnancy requires maternal use of potent antiretroviral therapy to prevent disease progression in the mother and vertical transmission to the newborn. The present review discusses the importance of early identification of maternal HIV infection, antiretroviral regimens which prevent vertical transmission and teratogenicity of anti-HIV drugs.

Key words: HIV, pregnancy, perinatal transmission

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:288-292

Dünya Sağlık Örgütü 1995 verilerine göre tüm dünyada 10 milyon bebek human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte bulunmaktadır (1). Yalnız 1999 yılında perinatal bulaş ile 600.000 bebek HIV ile enfekte olmuştur (2). Perinatal HIV geçiş daha çok gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde gebelikte ve gebelik sonrasında nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) olan zidovudinin kullanılması ile 1994 yılından itibaren perinatal geçiş belirgin olarak azalmıştır. Perinatal geçişin önlenmesi için HIV enfeksiyonu tanısı gebelik sırasında konmalıdır.

Heteroseksüel yolla HIV bulaşının artması (3) yanında etkili antiretroviral tedavilerin 1990 yılından beri kullanılması ile HIV ile enfekte kadınların prevalansı artmıştır (4). HIV perinatal geçişinin önlenmesi ile ilgili ilk çalışma 1994 yılında yapılmıştır. 'Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 (PACTG 076)' çalışması protokolüne göre zidovudin monoterapisi (1) 14. gebelik haftasından sonra, (2) travay sırasında intravenöz infüzyon olarak ve (3) yenidoğanda 6 hafta profilaktik olarak kullanılmıştır. Zidovudin ile HIV geçiş çalışmaları grubunda (%8.3) plaseboya göre (%25.5) anlamlı düşük bulunmuştur (5).

Perinatal HIV Enfeksiyonu için Risk Faktörleri

HIV anneden bebeğe in utero, peripartum ya da anne sütü ile postpartum geçebilmektedir; ancak geçiş en çok (%50-%80) peripartum oluşmaktadır (6-8). İkinci trimester abortlarında kardiyak kanda HIV-1 RNA'nın araştırıldığı çalışmada HIV geçiş oranı %5 olarak bulunmuştur (9). Gebeliğin daha ileri evrelerinde kullanılan antiretroviral tedavi ile in utero geçiş önlenmemektedir. Gelişmiş olan ülkelerde antiretroviral tedavi kullanılmadığında perinatal HIV geçiş %14-26 olmakta, bu oran gelişmekte olan ülkelerde %21-43 olarak bulunmaktadır (5,10). Perinatal HIV geçişini etkileyen risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir (11).

Vertikal HIV geçişinin en iyi göstergesi maternal plazma HIV viral yüküdür (6,12). Primer HIV enfeksiyonu geçiren gebelerde viral yük en yüksek düzeyde iken perinatal geçişte artış görülmektedir. Antiretroviral tedavi yokluğunda Garcia ve ark (13) perinatal geçiş HIV ile enfekte gebelerde ortalama viral yük <100.000 kopya/mL iken %21 ve >100.000 kopya/mL iken %63 olarak bildirmişlerdir. Zidovudin kullanımından bağımsız olarak viral yük <1000 kopya/mL ise HIV geçiş çok az olmakta ya da hiç izlenmemektedir (13). Maternal viral yükün çok az

Tablo 1. Perinatal HIV geçişini etkileyen risk faktörleri (11)

Antepartum	Maternal plasma HIV viral yükü, antiretroviral tedavi kullanımı, maternal CD4+ T lenfosit sayısı, vitamin A eksikliği, HIV koreseptör mutasyonu, malnutrisyon, sigara içimi, koryon villus biopsisi, amniosentez, gebelik öncesi anne kilosu
Intrapartum	Maternal servikovajinal HIV düzeyleri, doğum şekli, uzamış membran rüptürü, prematür doğum, fetal kafaderisine elektrod uygulanması, aktif genital ülser hastalığı, vajinal laserasyon, koryoamnionit, epizyotomi
Postpartum	Anne sütü ile beslenme, mastit

olduğu ya da saptanamadığı olgularda perinatal HIV geçişi izlenmiştir; ayrıca PACTG 076 verilerinin analizinde maternal viral yükün azaltılmasının zidovudin profilaksisinin etkisinin sadece bir kısmını oluşturduğu bulunmuştur (14). Maternal viral yük perinatal HIV geçişi için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte hangi olgularda HIV geçişinin olacağı konusunda prediktif bilgi vermez.

Membran rüptürünün dört saatten fazla olması, ablasyo plasenta, amniosentez, koryon villus biopsisi, fetal kafaderisi elektrodu kullanılması, epizyotomi, vajinal laserasyonlar, preterm doğum gibi obstetrik faktörlerin fetusun maternal kan ve sıvılara maruz kalışını arttıracığı için perinatal HIV geçişinde önemli faktörler olduğu gösterilmiştir (15). Koryoamnionit ya da genital ülserlerin varlığının peripartum HIV geçişi riskini daha da arttıracığı bildirilmiştir (16,17). Antiretroviral tedavinin servikovajinal lavaj sıvısında HIV RNA düzeylerini düşürdüğü ve vertikal HIV geçişini azalttığı gösterilmiştir (18).

Postpartum HIV geçişinden anne sütü ile beslenme sorumludur. Anne sütündeki HIV viral yükü plasma HIV viral yükü ile korrelasyon göstermektedir ve serokonversiyondan hemen sonra en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır. Anne sütüne bağlı HIV enfeksiyonlarının çoğu ilk altı haftada oluşmakta ve sonrasında risk azalmaktadır (19). Nduati ve ark (20) antiretroviral tedavi almayan annelerin infantlarında ilk 24 ay HIV-1 enfeksiyon ve mortalite oranını olguları anne sütü ile beslenen (n=197) ve mama ile beslenen (n=204) olmak üzere ikiye ayırarak karşılaştırmışlardır. Anne sütü ile beslenen 61 infant ve mama ile beslenen 31 infant HIV seropozitif olmuştur. Anne sütü ile beslenen infantlarda kümülatif HIV enfeksiyon riski anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve tüm riskin %50'den fazlası ilk altı haftada izlenmiştir. Anne sütü ile beslenmede HIV geçiş riski, düşük maternal CD4+ T lenfosit sayısı, mastit ve uzun süren emzirme varlığında artmaktadır (21). Anne sütünde bulunan HIV'a karşı gelişmiş antikorlar bebek için koruyucu olmamaktadır (22). Azalan CD4+ T lenfosit sayısı immun yetmezliğin kötüleştiğini ve perinatal HIV geçişinin arttığını göstermektedir (12). Ancak CD4+ T lenfosit sayısının azalması, viral yükün artmasına bağlı olduğu için perinatal HIV geçişinde bağımsız risk faktörü değildir (12).

T lenfositlerini enfekte etmek için HIV yüzey glikopeptidi (gp160) hem CD4 antijeni hem de koreseptörü

ile etkileşmelidir. İki tip koreseptör bulunmaktadır: CCR5 (makrofaj tropik HIV'i bağlar) ve CXCR4 (T hücre tropik HIV'i bağlar). Homozigot CCR5 gen mutasyonu olan bireyler makrofaj tropik HIV'e karşı direnç kazanmaktadır. Homozigot CCR5 gen mutasyonunun vertikal HIV geçişindeki önemini araştırmak için 552 perinatal HIV'e maruz kalan bebekte yapılan çalışmada enfekte olmayan bebeklerin %1'inde homozigot CCR5 gen mutasyonu bulunmuş, fakat 151 HIV ile enfekte bebekte mutasyon saptanmamıştır (p<0.001) (23).

Vajinal doğum ile HIV bulaşı riskini önlemek için membran rüptüründen önce elektif sezaryen ile doğumun etkinliği araştırılmıştır (24,25). Uluslararası Perinatal HIV Grubu tarafından hazırlanan (24) metaanalizde 8000 HIV ile enfekte gebeyi içeren 15 prospektif kohort çalışma değerlendirilmiştir. HIV vertikal geçişinin membran rüptürü olmadan yapılan elektif sezaryen ile azaldığı gösterilmiştir. Elektif sezaryen olmayan ancak antiretroviral tedavi alan HIV ile enfekte gebelerde perinatal HIV geçişi %7.3 ve antiretroviral tedavi ile birlikte elektif sezaryenin uygulandığı HIV ile enfekte gebelerde perinatal HIV geçişi %2 olarak bulunmuştur. Maternal viral yük düşükse elektif sezaryen ile edinilen yarar azalmaktadır ve yeni antiretroviral ajanlar ile viral yük daha etkin olarak azaltılabilmektedir. Ayrıca HIV ile enfekte gebelerde sezaryen sonrası komplikasyon ve enfeksiyon daha sık görülmektedir (26).

Perinatal HIV Geçişinin Önlenmesinde Antiretroviral Tedavi

Perinatal HIV geçişinin önlenmesine ait prospektif çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir. PACTG 076 çalışmasında (5) zidovudinin antenatal uzun süre kullanımı, intrapartum ve postpartum verilmesi ile vertikal HIV geçişinde %68 oranında azalma oluşturulmuştur. PACTG 185 (27) çalışmasında 20-30. gebelik haftasında başlayarak HIV ile enfekte anneye zidovudin tedavisine ek olarak HIV'e özgü immunglobulin verilmesi ve doğumdan sonra bebeğe ilk 12 saat içinde HIV'e özgü immunglobulin yapılmasının perinatal HIV geçişini azaltıp azaltmayacağı araştırılmıştır. Çalışma sonucunda HIV'e özgü immunglobulin verilmesinin ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür.

Kısa süreli zidovudin tedavisinin kullanıldığı üç çalışmada (28-30) olgularda HIV geçiş riskinin en yüksek

Tablo 2. Perinatal HIV geçişinin önlenmesindeki prospektif çalışmalar

Çalışma	Emzirme	Gruplar (n)	PG (%)	Antiretroviral tedavi
PACTG 076 (5)	hayır	A (205)	8.3	Antepartum: ZDV 100 mg Po günde 5 kez 14-34. haftadan başlayarak İntrapartum: ZDV 2 mg/kg IV yükleme dozu sonrası 1 mg/kg/saat infüzyon Postpartum: ZDV 2 mg/kg PO şurup yenidoğana ilk 6 hafta günde 4 doza bölünerek
		B (204)	25.5	Plasebo
Thai (28)	hayır	A (198)	9.4	Antepartum: ZDV 300 mg po günde iki kez 36. gebelik haftasında başlayarak İntrapartum: ZVD 300 mg po 3 saatte bir
		B (199)	18.9	Plasebo
Cote d'Ivoire (29)	evet	A (140)	15.7	Antepartum: ZDV 300 mg po günde iki kez 36. gebelik haftasında başlayarak İntrapartum: ZVD 300 mg po 3 saatte bir
		B (140)	24.9	Plasebo
DITRAME (30)	evet	A (203)	18.0	Antepartum: ZDV 300 mg po günde iki kez 36-38. gebelik haftasından başlayarak İntrapartum: Travay başlangıcında ZDV 600 mg po Postpartum: Sadece anneye ZDV 300 mg günde iki kez yedi gün süresince
		B (211)	27.5	Plasebo
PETRA (31)	evet	A (359)	8.6	A: Antepartum: ZDV 300 mg po ve 3TC 150 mg po günde iki kez 36. gebelik haftasından başlayarak
		B (343)	10.8	İntrapartum: ZDV 300 mg po 3 saatte bir ve 3TC 150 mg 12 saatte bir
		C (351)	17.7	Postpartum: ZDV 300 mg po ve 3TC 150 mg po günde iki kez anneye ve ZDV şurup 4 mg/kg ve 3TC süspansiyon 2 mg/kg 12 saatte bir yenidoğana yedi gün süreyle
		P	17.2	B: Antepartum: plasebo İntrapartum: PETRA A gibi fakat anneye ilk ZDV dozu 600 mg verilir Postpartum: PETRA A gibi
HIVNET (32)	evet	A (302)	25.1	C: Antepartum: Plasebo İntrapartum: PETRA B gibi Postpartum: Plasebo
		B (307)	13.1	İntrapartum: ZDV 600 mg po travay başlangıcında ve sonra travay süresince üç saatte bir po Postpartum: ZDV şurup 4 mg/kg yenidoğana günde iki kez yedi gün süreyle
				İntrapartum: NVP 200 mg po travay başlangıcında tek doz Postpartum: NVP süspansiyonu 2 mg/kg yenidoğana ilk 72 saat içinde

PACTG: Pediatric AIDS Clinical Trials Group, ZDV: Zidovudin, 3TC: Lamivudin, NVP: Nevirapin, po: per oral, PG: perinatal geçiş

olduğu geç üçüncü trimesterde ve intrapartum dönemde zidovudin tedavisi verilmiştir. Anne sütüyle emzirmenin olmadığı Thai çalışmasında (28) HIV geçişinde plaseboya oranla %50 azalma saptanmıştır. Anne sütüyle beslenmenin olduğu diğer iki Afrika çalışmasında (29,30) zidovudin kullanımı ile HIV perinatal geçişinde ortalama %38 azalma izlenmiştir. Her üç çalışmada (28-30) PACTG 076 (5) başarısına ulaşamamış görünmektedir.

PETRA çalışmasında (31) gebe kadınlarda HIV vertikal geçişinin önlenmesi için iki NRTI, zidovudin ve lamivudin kombinasyonu kullanılmıştır. Çalışma peripartum komponentleri içeren A, B ve C olmak üzere üç koldan yapılmıştır. Perinatal HIV geçişi en az tedavinin her üç komponentinin (geç prenatal, intrapartum ve kısa postpartum) uygulandığı A kolunda izlenmiştir. Sadece intrapartum tedavi (C kolu) plasebodan daha etkili bulunmuştur. PETRA çalışması (31) B kolundaki HIV geçişi benzer popülasyonda yapılan HIVNET çalışmasındaki (32) zidovudin monoterapisine göre perinatal geçişi %50 azaltmaktadır.

Ancak zidovudin ve lamivudin kombinasyonunun gebelikte kullanımı ile viral suşların %80'inde lamivudin'e karşı hızlı rezistans gelişimi izlenmiştir (33).

HIVNET çalışmasında (32) non-nükleosid HIV-1 revers transkriptaz inhibitörü olan nevirapin travayda tek doz anneye ve doğum sonrasında bebeğe tek doz verilmesi ile perinatal HIV geçişini azaltmada zidovudin'den %47 daha efektif bulunmuştur. Nevirapin'in vücuttan atılımı uzun sürmekte ve kandaki etkin düzeyini verildikten sonra bir hafta koruyabilmektedir. Tek doz olması tedavide hasta kompliansını arttırmaktadır. Nevirapin, zidovudin'in aksine aktif hale geçmek için intrasellüler fosforilasyona gerek duymamaktadır ve etkin antiretroviral aktivitesi verildikten hemen sonra başlamaktadır (32). Nevirapin'in dezavantajları prenatal dönemde anneye verildikten sonra fetal hepatik P450 indüksiyonu yapması ve doğumdan sonra bebeğe verilen nevirapin'in bebekte etkin kan düzeyine ulaşamamasıdır (34). Ayrıca HIV tek bir mutasyonla nevirapin'e karşı kolaylıkla rezistans geliştirebilmektedir.

Tablo 3. HIV'e karşı kullanılan ajanlar ile yapılmış hayvan çalışmaları (40)

İlaç	FDA kategorisi	Hayvan Çalışmaları	
		Teratojenite	Karsinojenite
Zidovudin	C	İn vitro mutajenik	Rodentlerde noninvazif vajinal tümör
Didanosid	B	Negatif	Negatif
Zalcitabin	C	Rodentlerde hidrosefali	Rodentlerde timik lenfoma
Stavudin	C	Negatif	-
Lamivudin	C	Bazı hücre serilerinde mutajenik	Negatif
Abakavir	C	Anazarka, ratlarda iskelet malformasyonları	-
Nevirapin	C	negatif	-
Delavirdin	C	Rodentlerde ventriküler septal defekt	-
Efavirenz	C	Maymun çalışmalarında anensefali, anoftalmi, yarı damak	-
Sakuinavir	B	negatif	-
Indinavir	C	Ratlarda servikal kaburga, hiperbilirubinemi	Negatif
Ritonavir	B	Ratlarda kriptorşidizm	-
Nelfinavir	B	negatif	-
Amprenavir	C	Ratlarda ossifikasyon, timik anomali	-

Perinatal HIV geçişini önlemek için yapılan prospektif klinik çalışmalardan şu temel sonuçlara varılabilir:

1. Perinatal HIV geçişinin önlenmesinde antiretroviral tedavinin başarılı olabilmesi için tedavi travay başlangıcından önce ya da travay sırasında başlatılmalıdır.

2. Anne sütü ile beslenme postpartum HIV geçişini arttırmaktadır.

3. Kombine tedavi monoterapiden daha etkilidir.

Son çalışmalarda üzerinde durulan tedavi yüksek aktivitede antiretroviral tedavi ile perinatal HIV geçişinin önlenmesine yöneliktir. Yüksek aktivitede antiretroviral tedavi, HIV enfeksiyonu tedavisinde kombine anti-HIV ilaç kullanımını tarif etmektedir. Amaç en yüksek viral baskılanma, uzun süreli etkinlik ve ilaç direncinin önüne geçilmesidir. Yüksek aktivitede antiretroviral tedavinin kullanıldığı 200'den fazla gebeyi içeren çalışmalarda perinatal HIV geçişi %2 gibi oldukça düşük bir oranda bildirilmiştir (36-38).

HIV'e Karşı Kullanılan Ajanların Olası Fetal Etkileri

Fetusun antiretroviral ajanlara maruz kalması uzun dönemde ne gibi komplikasyonlara yol açacağı bilinmemektedir. Antiretroviral ajanlara maruz kalan fetus sonografi ile dikkatle izlenmelidir. Antiretroviral ajanlarla ilgili sınırlı sayıda hayvan çalışması spesifik teratojenite ya da karsinojenite hakkında net bilgi vermemektedir. Yüksek dozda zidovudin'e maruz kalan ratlarda noninvaziv vajinal tümörler izlenmiştir. Zalcitabin normal lenfosit fonksiyonunu inhibe etmekte ve rodentlerde timik lenfoma ve hidrosefali oluşturmaktadır (39). HIV'e karşı kullanılan ajanlar ile ilgili hayvan çalışmaları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Sonuç

HIV'e karşı kullanılan tedavi seçenekleri hızla değişmektedir. Gebelikte kombine tedavinin uygulanmasına ve

perinatal HIV geçişinin önlenmesine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Etkif anti-HIV ajanların varlığında HIV ile enfekte gebelere elektif sezaryen önerilmesi için elde yeterli veri bulunmamaktadır. En önemli nokta HIV ile enfekte gebenin erkenden tanınması ve perinatal HIV geçişini önleyici tedavilerin planlanması için yeterli zamana sahip olunmasıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The Current Global Situation of the HIV/AIDS Pandemic. WHO, Genova 1995
2. UNAIDS/WHO Report on the global HIV/AIDS epidemic, June, 2000
3. Centers for Disease Control and Prevention. Critical need to pay attention to HIV prevention for women: minority and young women bear greatest burden. CDC Update 1998:1-4
4. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998; 338:853-60.
5. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ 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.
6. Mofenson LM. Interaction between timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions Acta Paediatrica 1997; 421:1-9.
7. Bertolli J, StLouis ME, Simonds RJ, Nieburg P, Kamenga M, Brown C et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a Kinshasa, Zaire J Infect Dis 1996; 174:722-6.
8. Chouquet C, Burgard M, Richardson S, Rozioux C, Costagliola D. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method AIDS 1997; 11:1183-4.
9. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. AIDS 1999; 13:1927-31.
10. The Working Group on Mother-to-child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies J Acquir Immun Defic Syndr 1995; 8:506-10.

11. McGowan JP, Shah SS. Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy JAC 2000; 46:657-8.
12. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team N Engl J Med 1999; 341:385-93.
13. Garcia PM, Kalish LA, PiH J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group N Engl J Med 1999; 341:394-402.
14. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group N Engl J Med 1996; 335:1621-9.
15. Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams EJ, Lambert G, Bamji M et al. Distinct risk factors for intrauterine and intra-partum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study J Infect Dis 1999; 179:52-8.
16. Van Dyke RB, Korber BT, Popek E, Macken C, Widmayer SM, Bardeguez A et al. The Ariel Project: a prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal therapy. J Infect Dis 1999; 179:319-28.
17. Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda J Acquir Immun Defic Syndr 1999; 22:379-85.
18. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. J Infect Dis 2000; 181:99-106.
19. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bultreys M et al. International multicenter pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Ghent International Working Group on Mother-to-child Transmission of HIV. Lancet 1998; 352:597-600.
20. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA 2000; 283:1167-74.
21. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtiamvalye L et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1999; 180:93-8.
22. Becquart P, Hocini H, Levy M, Sepou A, Kazatchkine MD, Belec L. Secretory anti-human immunodeficiency virus (HIV) antibodies in colostrum and breast milk are not a major determinant of the protection of early postnatal transmission of HIV. J Infect Dis 2000; 181:532-9.
23. Philpott S, Burger H, Charbonneau T. CCR5 genotype and resistance to vertical transmission of HIV-1. J Acquir Immun Defic Syndr 1999; 21:189-93.
24. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1999; 340:977-87.
25. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarian-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. Lancet 1999; 353:1035-9.
26. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M. The incidence of complications after caesarian section in 156 HIV-positive women. AIDS 1995;9:913-7.
27. Stiehm AE, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. J Infect Dis 1999; 175:567-75.
28. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative HIV Transmission Study Group. Lancet 1999; 353:773-80.
29. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Lancet 1999; 353:781-5.
30. Dabis F, Msellati P, Meda N, Wellfens-Ekra C, You B, Manigart O et al. Six-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfeed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRANE Study Group. Diminution de la Transmission Mere-Enfant Lancet 1999; 353:786-92.
31. Saba J. The results of the PETRA intervention trial to prevent perinatal transmission in sub-Saharan Africa. Presented at the sixth conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL 1999.
32. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intra-partum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. Lancet 1999; 354:795-802.
33. Clarke JR, Braganza R, Mirza A. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. J Med Virol 1999; 59:364-8.
34. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Sullivan J and the PACTG 250 Protocol Team. Pharmacokinetics of nevirapine in pregnant women and in their infants following in utero exposure. In program and abstracts of the seventh conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco, CA, 2000 page:209.
35. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA et al. Nevirapine resistance mutations of human immunodeficiency virus type 1 selected during therapy. J Virol 1994; 68:1660-6.
36. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Obstet Gynecol 1999; 94:641-6.
37. Morris A, Zorrilla C, Vajaranant M, Dobles A, Cu-uvin S, Jones T et al. A review of protease inhibitor use in 89 pregnancies. In program and abstracts of the sixth conference on retroviruses and opportunistic infections, Chicago, IL, 1999: page 197.
38. Shapiro D, Tuomala R, Samelson R, Burchett S, Ciupak G, McNamara J et al. Ante-partum antiretroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-infected women in 1998-1999. In program and abstracts of the seventh conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco, CA 2000: page 199.
39. Minkoff H, Augenbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1997; 176:478-89.
40. McGowan JP, Shah SS. Management of HIV infection during pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2000; 12:357-67.

Geliş Tarihi: 31.01.2001

Yazışma Adresi: Dr.Fatih ŞENDAĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
35100 Bornova, İZMİR
sendag@med.ege.edu.tr