

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU TANILI ANNEDEN DOĞAN
SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NÖROGELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selin VAROL ÜNAL

Danışman: Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

İSTANBUL-2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



EDİNSEL İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU TANILI ANNEDEN DOĞAN
SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NÖROGELİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Selin VAROL ÜNAL

Danışman: Prof. Dr. Selda HANÇERLİ TÖRÜN

İSTANBUL-2022

Önsöz

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle beni aydınlatan, tez sürecinde hoşgörölü ve güler yüzlü duruşuyla bana her zaman yol gösteren, öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr.Selda Hançerli Törün 'e

Uzmanlık eğitimim süresince birikimlerini bizlerden esirgemeyen ve bugüne gelmemde büyük emekleri olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 'nın tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarım, hemşire, sekreter ve personele,

Uzmanlık eğitim yoluna birlikte çıktığım, gecemizi gündüzümüze katarak çalıştığımız bu dört yılda birçok anı biriktirdiğim, iyi günde ve kötü günde desteklerini her zaman arkamda hissettiğim canım eşkıdemlerim Meryem Özçelik, Yasemin Tepe, Kemale Alakbarova, Aslı Dudaklı, Mustafa Nalbant, Simge Kılıçoğlu, Halil Ömer Safi, Serkan Arslan ve Nergis Akay'a,

Asistanlık sürecinin bana kattığı, birlikte güllüp birlikte üzüldüğüm canım arkadaşım Bahar Akpınar'a,

Beni önce iyi bir insan olmam için yetiştiren, tüm imkanlarıyla beni bugünlere getiren, tarifsiz sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiğim kıymetlilerim; annem, babam ve kardeşime,

Üzerimde büyük emeği olan ve başarıma her zaman inanan canım babaannem ve dedeme,

Her zaman yanımda olan, meslektaşım, yol arkadaşım, eşim, her şeyim Aydın'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SIK KULLANILAN KISALTMALAR

AGA = Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (appropriate for gestational age)

SGA= Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük (small for gestational age)

LGA= Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla (large for gestational age)

UNAIDS= Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

CDC= ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)

ART= Antiretroviral tedavi

GH= Gestasyonel hafta

HIV= İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)

AIDS= Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

NAT= Nükleik asit testi

HAART= Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (highly active antiretroviral therapy)

FDA= Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)

WHO= Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

PI= Proteaz inhibitörü

NRTI= Nükleozid ters transkriptaz inhibitörü

NNRTI= Nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü

INI= İntegraz inhibitörü

LPV/r= Lopinavir/ritonavir

AZT= Zidovudin

ABC= Abakavir

3TC= Lamivudine

DTG= Dolutegravir

TDF= Tenofovir Disoproksil Fumarat

FTC= Emtrisitabin

EFV= Efavirenz

RAL= Raltegravir

IV= İntravenöz

HEU= HIV teması olup enfekte olmayan (HIV exposed but uninfected-HEU)

HUU= HIV teması ve enfeksiyonu olmayan (HIV unexposed and uninfected-HUU)

TMP-SMX= Trimetoprim-sulfametaksazol



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-3.1. 2019 yılında yaşa göre HIV ile yeni enfekte olan kişi sayısı, toplam enfekte ve HIV ilişkili ölüm sayıları

Şekil-6.1. HIV enfekte annelerin gebeliklerinde antiretroviral tedavi kullanımı

Şekil-6.2. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan gruptaki annelerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması ($p=0,5$)

Şekil-6.3. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların anne sütü alımının değerlendirilmesi



TABLO LİSTESİ

Tablo-3.1. Türkiye’de bildirilen HIV/AIDS vakalarının yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo-3.2. Anneden bebeğe HIV geçişinde risk faktörleri

Tablo-3.3. HIV enfeksiyonlu çocuklarda WHO klinik sınıflaması

Tablo-3.4. HIV enfeksiyonunun yaşa uygun CD 4 T lenfosit sayısı ve yüzdelere göre immünolojik sınıflandırılması

Tablo-3.5. Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu (AIDS)- tanımlayıcı durumlar

Tablo-3.6. Yenidoğanda HIV enfeksiyonu riskine göre önerilen tedavi yaklaşımları

Tablo-6.1. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo-6.2. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun anne baba eğitim düzeyleri ve meslek durumları

Tablo-6.3. HIV enfekte annelerin antenatal antiretroviral kullanımı ve gebelik HIV kopya sayısına göre gruplandırılması

Tablo-6.4. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların doğum şekli ve gestasyon haftalarının değerlendirilmesi

Tablo-6.5. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların doğum ölçüleri ve gruplandırılması

Tablo-6.6. HIV temaslı enfekte olmayan grupta profilaktik ilaç uygulamalarının değerlendirilmesi

Tablo-6.7. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişiminin değerlendirildiği Bayley III testi skorları

Tablo-6.8. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun Bayley III birleşik skorlarına göre gruplandırılması

Tablo-6.9. HIV temaslı enfekte olmayan grupta antenatal antiretroviral kullanımının Bayley III skorlarına etkisi

Tablo-6.10. HIV temaslı enfekte olmayan grupta maruz kalınan antenatal antiretroviral rejiminin Bayley III skorlarına etkisi

Tablo-6.11. HIV temaslı enfekte olmayan grupta antenatal HIV kopya sayısının Bayley III skorlarına etkisi

Tablo-6.12. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin anne eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (ilkokul+ortaokul)

Tablo-6.13. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin anne eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (lise+üniversite)

Tablo-6.14. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin baba eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (ilkokul+ortaokul)

Tablo-6.15. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin baba eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (lise+üniversite)

İÇİNDEKİLER

| | | |
|----------|--------------------------------------------------|----------|
| 1 | TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER | 1 |
| 1.1 | Türkçe Özet | 1 |
| 1.2 | İngilizce Özet | 2 |
| 2 | GİRİŞ..... | 3 |
| 3 | GENEL BİLGİLER | 5 |
| 3.1 | HIV/AIDS TARİHÇESİ..... | 5 |
| 3.2 | DÜNYADA HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ..... | 5 |
| 3.3 | TÜRKİYE'DE HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ | 6 |
| 3.4 | BULAŞ YOLLARI..... | 8 |
| 3.5 | HIV/AIDS PATOGENEZİ..... | 10 |
| 3.6 | HIV/AIDS KLİNİK ÖZELLİKLERİ | 11 |
| 3.7 | TANI | 15 |
| 3.8 | TEDAVİ..... | 16 |
| 3.8.1 | Kombinasyon tedavisi..... | 16 |
| 3.8.2 | Tedavi Uyumu | 18 |
| 3.8.3 | Tedavinin Başlanması | 18 |
| 3.8.4 | Tedavi İzlem ve Değişimi | 19 |
| 3.8.5 | Tedavi Direnci | 20 |
| 3.8.6 | Destekleyici Bakım..... | 21 |
| 3.9 | PROGNOZ | 22 |
| 3.10 | ÖNLEME..... | 23 |
| 3.11 | HIV ENFEKSİYONU OLAN ANNE BEBEĞİNE YAKLAŞIM..... | 24 |
| 3.11.1 | Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tanısı..... | 24 |
| 3.11.2 | Gebelerde HIV Enfeksiyonunun Tedavisi | 24 |
| 3.11.3 | Gebelik Sırasında Anne ve Fetüsün İzlemi..... | 26 |
| 3.11.4 | Perinatal HIV MARUZİYETİNDE BEBEK İZLEMİ | 27 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.11.5 Neonatal HIV Temasının Postnatal Dönem Yönetimi..... | 30 |
| 3.11.6 HIV Pozitif Anne Bebeğinin Beslenmesi | 31 |
| 3.11.7 HIV Pozitif Anne Bebeğinin Uzun Dönem İzlemi | 32 |
| 3.11.8 Potansiyel İmmün Disfonksiyon ve İnfeksiyöz Morbidite | 33 |
| 3.11.9 Büyüme ve Metabolik Süreçler Üzerindeki Potansiyel Yan Etkiler | 33 |
| 3.11.10 Potansiyel Nörogelişimsel Etkilenim..... | 34 |
| 3.11.11 Potansiyel Mitokondriyal Toksikite | 35 |
| 3.12 BAYLEY III GELİŞİM TESTİ..... | 35 |
| 4 AMAÇLAR..... | 37 |
| 5 GEREÇ VE YÖNTEM | 37 |
| 5.1 Hasta Grupları | 37 |
| 5.2 Veri Toplama..... | 40 |
| 5.3 İstatistiksel Analiz..... | 40 |
| 6 BULGULAR | 41 |
| 6.1 ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ..... | 41 |
| 6.1.1 Demografik Özellikler | 41 |
| 6.1.2 Antenatal Dönem Özellikleri | 44 |
| 6.1.3 Perinatal ve Postnatal Dönem Özellikleri | 46 |
| 6.1.4 Bayley III Sonuçlarının Değerlendirilmesi | 50 |
| 7 TARTIŞMA | 63 |
| 8 SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 72 |
| 9 EKLER..... | 73 |
| 10 KAYNAKLAR..... | 74 |

1 TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZETLER

1.1 Türkçe Özet

Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu Tanılı Anneden Doğan Sağlıklı Çocuklarda Nörogelişimin Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda HIV enfekte anneden doğan ve izleminde sağlıklı kalan çocukların nörogelişimlerinin değerlendirilmesi, HIV teması olmayan çocuklara göre farklılık olup olmadığının görülmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı Polikliğinden HIV enfekte anneden doğup enfekte olmayan (HEU), Ocak 2018 ve Ekim 2021 tarihleri arasında 1-42 ay yaş aralığından 28 hasta dahil edilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Polikliniği'nde Ocak 2018 ve Ekim 2021 tarihleri arasında takip edilen, HIV teması olmayan (HUU), 1-42 ay yaş aralığında 27 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Grupların nörogelişimsel açıdan değerlendirilmesi yapılmış ve kesitsel olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik bulguları, prenatal/perinatal/postnatal dönem özellikleri, Bayley III test sonuçları karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmada 1-42 ay aralığında 28 HEU ve 27 HUU çocuk değerlendirildi. Cinsiyet dağılımı (erkek %57,1 - %51,9), ortalama yaş (24 ay – 22 ay), ortalama doğum haftası (37 – 38 gestasyonel hafta) ve ortalama doğum kilosu (2920 – 3022 gr), preterm doğum oranı (%14,3 - %11,1) benzer bulundu. HEU gruptaki hastaların %85,7'sinde antenatal antiretroviral maruziyeti mevcuttu. HIV temaslı hastaların neredeyse tamamı anne sütü almamış (%96,4) iken teması olmayan grubun hepsi anne sütü almıştı. İki grup arasında anne-baba eğitim düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmaktaydı. Nörogelişimsel olarak her iki grubun ortalama olarak bilişsel, dil ve motor alanda hafif-orta düzeyde geriliği olduğu görüldü. Dil alanındaki gerilik HEU ve HUU gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ($p=0,01$). Özellikle ifade edici dil alanında HEU hastalar HUU'a göre anlamlı ölçüde daha geri bulundu ($p<0,01$). Motor ve bilişsel alanda iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızda HEU hastaların, HUU'a göre nörogelişimsel olarak dil alanında geride olduğu; özellikle ifade edici dil alanında istatistiksel anlamlı düşük puanlar aldığı görüldü. Konuyla ilgili net bir görüş bulunmamakla birlikte verilerimiz literatür ile uyumludur. Risk faktörleri ve ileri dönem nörogelişimsel etkileri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

1.2 İngilizce Özet

Evaluation of Neurodevelopment in Healthy Children Born to Mothers with Acquired Immunodeficiency Syndrome

Aim: In our study, it was aimed to evaluate the neurodevelopment of children born to HIV-infected mothers and remain healthy during follow-up, and to see whether there is a difference compared to children who were not exposed to HIV.

Methods: Between January 2018 and October 2021, 28 patients aged 1-42 months, born to an HIV-infected mother and uninfected (HEU), from Istanbul University Istanbul Medical Faculty Pediatric Infectious Diseases Clinic were included in the study. 27 patients aged 1-42 months, who were not exposed to HIV (HUU), followed up in the Social Pediatrics Clinic of Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine between January 2018 and October 2021, were considered as the control group. Neurodevelopmental evaluation of the groups was made and analyzed cross-sectionally. Demographic characteristics, anthropometric findings, prenatal/perinatal/postnatal period characteristics, Bayley III test results of the patients were compared.

Results: In the study, 28 HEU and 27 HUU children between 1-42 months were evaluated. Gender distribution (male 57.1% - 51.9%), mean age (24 months - 22 months), mean week of birth (37 - 38 weeks of gestation), mean birth weight (2920 - 3022 g), preterm birth rate (14.3% - 11.1%) were similar between the groups. Antenatal antiretroviral exposure was present in 85.7% of the patients in the HEU group. While almost all of the HIV-exposed patients did not receive breast milk (96.4%), all of the non-contact group received breast milk. There was a significant difference between the two groups in terms of education levels of parents. Neurodevelopmentally, it was observed that both groups had mild to moderate retardation in cognitive, language and motor areas on average. There was a statistically significant difference between the HEU and HUU groups for language retardation ($p=0.01$). Especially in expressive language, HEU patients were found to be significantly lower than HUU ($p<0.01$). There was no significant difference between the two groups in motor and cognitive domains.

Conclusion: In our study, patients with HEU were neurodevelopmentally retarded in language compared to HUU; it was observed that the patients had statistically significant low scores, especially in the expressive language domain. Although there is no clear opinion on the subject, our data are compatible with the literature. More studies are needed for risk factors and long-term neurodevelopmental effects.

2 GİRİŞ

HIV enfeksiyonu tüm dünyada erişkin ve çocukları etkilemekte ve giderek sıklığı artmaktadır. HIV enfeksiyonunun tanısı, bulaş yolları, tedavisi ve komplikasyonlarıyla ilgili birçok çalışma ve bilgi birikimi bulunmaktadır.

HIV enfeksiyonu vücutta immun baskılanma yaratarak çeşitli sekonder enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlar. Aynı zamanda virüsün kendisi enfeksiyon haricinde onkolojik tablolara da yol açar. Bütün bunlarla birlikte, HIV'in çocuklarda nörogelişimsel olarak gecikmeye sebep olduğu bilinmektedir [1].

HIV enfeksiyonu kan ve kan ürünleri ile, cinsel yol ile ve anneden bebeğe geçiş şeklinde bulaşır.

Günümüzde HIV enfeksiyonu olan gebelerde enfeksiyonu kontrol altında tutmak mümkündür. Doğum öncesi, doğum sırası ve sonrasında alınan önlemlerle çocuğun enfeksiyondan korunması sağlanabilir. Gebelik esnasında antiretroviral tedavi ile enfeksiyonu kontrol altında tutmak, sezaryen ile doğumu sağlamak, doğum sırasında ve sonrasında bebeğe profilaktik olarak antiretroviral tedavi başlamak, anne sütünden bebeği sakınmak bu önlemler arasında yer almaktadır. Bu önlemlerle bulaş %1-2 oranına kadar düşürülmektedir [2].

HIV enfeksiyonlu anneden doğan ancak enfekte olmayan çocukların nörogelişimiyle ilgili bilgiler ise kısıtlı ve tartışmalıdır. Annenin gebelik esnasında aldığı antiretroviral tedaviler, virüse maruziyet ve ek risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda çocuk enfekte olmasa dahi nörogelişimsel olarak etkilenebileceği düşünülmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda çocuklar nörogelişim testleriyle değerlendirilmiş olup kognitif, motor ve dil gelişiminde çeşitli derecelerde gecikme saptanmıştır [3]. Bazı çalışmalarda ise anlamlı derecede sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında nörogelişimsel gerilik görülmemiştir [4]. Özellikle dünyada HIV enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü bölgelerde bu konuyla ilgili yapılan yayınlarda farklı sonuçların elde edilmiş olması konuyla ilgili ortak bir kanının henüz olmadığı görülmektedir.

Nörogelişimin değerlendirilmesi için birçok teknik bulunmaktadır. Çalışmamızda uluslararası yaygın olarak kullanılan Bayley III Gelişim Ölçeği uygulanmıştır [5, 6]. Bu nörogelişimsel değerlendirme çocukları kognitif, alıcı dil, ifade edici dil, ince motor ve kaba motor olarak beş ana grupta inceler. Her yaş grubu uygun basamaklarla değerlendirilir ve buna göre bir skorlama yapılır.

HIV teması olup enfekte olmayan çocuklara bakım veren kişi veya kişilerin sosyoekonomik durumu da nörögelişimi önemli olarak etkilemekle birlikte, hastalık ve tedavilerden bağımsız olarak değerlendirilmesi gerekli bir konudur.

Tüm bu etkenler göz önünde bulundurulduğunda klinik olarak farklı sonuçlar elde edilebilmekte ve belirsizliğe yol açmaktadır.

Çalışmamızın amacı, kliniğimizde takip ettiğimiz HIV enfekte anneden doğan ve izleminde sağlıklı kalan çocukların nörögelişimini değerlendirmek, HIV teması olmayan sağlıklı çocuklarla kıyaslamak ve literatüre katkıda bulunmaktır.



3 GENEL BİLGİLER

3.1 HIV/AIDS TARİHÇESİ

“AIDS” (Acquired Immune Deficiency Syndrome, Akkiz/Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu) , ilk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) genç homoseksüel erkeklerde giderek artan fırsatçı enfeksiyonlar ve nadir maligniteler araştırılırken tanımlandı [7]. Lentivirüs ailesinden olan “Human Immunodeficiency Virus Type 1” (HIV-1) etken olarak gösterildi. Sonradan Afrikan primatlarda da aynı etken izole edildi. Sahra altı Afrika ülkeleri başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelerin gençlerinde morbidite ve mortalite oranları yüksek hastalık tablosuna neden olmuştur. 1983 yılında ilk pediatrik vakalar bildirilmiş [8] ve 1987 yılında Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından emzirmenin anneden bebeğe hastalık geçişine sebep olabileceği ortaya konmuştur [9]. Tedavide proteaz inhibitörleri kullanılmaya başlanarak “yüksek düzeyde aktif antiretroviral tedavi” (highly active antiretroviral treatment, HAART) temelleri 1995 yılında atılmıştır [10]. Hastalığın tanı testleriyle erken farkedilebilmesi, hastalığın tanınması, korunma yöntemlerinin belirlenmesi, antiretroviral tedavideki gelişmeler, medikal tedavinin hastalar tarafından temin edilebilir hale gelmesi ve tüm dünyada gelişen sosyal farkındalık sayesinde HIV’e bağlı ölümler 2013 yılında %30 oranıyla gerilemiştir [11], ancak günümüzde henüz bir tedavisi veya aşısı bulunamamıştır.

3.2 DÜNYADA HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ

2021 UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) verilerine göre 2020 yılında dünya üzerinde 37,7 milyon kişi HIV ile enfektedir. Bunun 1,5 milyon kısmını 0-14 yaş grubu oluşturmaktadır. 2020 yılında 1,5 milyon yeni olgu bildirilmiştir. AIDS ilişkili ölüm sayısı 2020 yılında 680.000 iken; hastalığı ilk çıktığı dönemden itibaren kaydedilen toplam vaka sayısı 79,3 milyon, ölüm sayısı 36,3 milyon olmuştur. Haziran 2021 verilerine göre 28,2 milyon kişi antiretroviral tedaviye ulaşım sağlamaktadır. Antiretroviral tedaviye ulaşım sayesinde yeni vaka sayısı, en yüksek oranın görüldüğü 1997 senesine göre %52 azalmıştır [12].

Şekil-3.1. 2019 yılında yaşa göre HIV ile yeni enfekte olan kişi sayısı, toplam enfekte ve HIV ilişkili ölüm sayıları [12]

| | 2000 | 2005 | 2010 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020/ *june2021 |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| People living with HIV | 25.5 million [20.5 million– 30.7 million] | 28.6 million [23.0 million– 34.3 million] | 31.1 million [25.0 million– 37.3 million] | 34.6 million [27.7 million– 41.4 million] | 35.3 million [28.3 million– 42.2 million] | 35.9 million [28.8 million– 43.0 million] | 36.6 million [29.3 million– 43.8 million] | 37.2 million [29.8 million– 44.5 million] | 37.7 million [30.2 million– 45.1 million] |
| New HIV infections (total) | 2.9 million [2.0 million– 3.9 million] | 2.4 million [1.7million– 3.4 million] | 2.1 million [1.5 million– 2.9 million] | 1.8 million [1.3 million– 2.4 million] | 1.7 million [1.2 million– 2.4 million] | 1.7 million [1.2 million– 2.3 million] | 1.6 million [1.1 million– 2.2 million] | 1.5 million [1.1 million– 2.1 million] | 1.5 million [1.0 million– 2.0 million] |
| New HIV infections (aged 15+ years) | 2.3 million [1.6 million– 3.2 million] | 2.0 million [1.4 million– 2.7 million] | 1.8 million [1.3 million– 2.5 million] | 1.6 million [1.1 million– 2.2 million] | 1.5 million [1.1 million– 2.1 million] | 1.5 million [1.0 million– 2.1 million] | 1.4 million [1.0 million– 2.0 million] | 1.4 million [960 000– 1.9 million] | 1.3 million [910 000– 1.8 million] |
| New HIV infections (aged 0–14 years) | 520 000 [340 000– 820 000] | 480 000 [310 000– 750 000] | 320 000 [210 000– 510 000] | 190 000 [130 000– 300 000] | 190 000 [120 000– 290 000] | 180 000 [120 000– 280 000] | 170 000 [110 000– 260 000] | 160 000 [100 000– 250 000] | 150 000 [100 000– 240 000] |
| AIDS-related deaths | 1.5 million [1.1 million– 2.2 million] | 1.9 million [1.3 million– 2.7 million] | 1.3 million [910 000– 1.9 million] | 900 000 [640 000– 1.3 million] | 850 000 [600 000– 1.2 million] | 800 000 [570 000– 1.2 million] | 750 000 [530 000– 1.1 million] | 720 000 [510 000– 1.1 million] | 680 000 [480 000– 1.0 million] |
| People accessing antiretroviral therapy | 560 000 [560 000– 560 000] | 2.0 million [2.0 million– 2.0 million] | 7.8 million [6.9 million– 7.9 million] | 17.1 million [14.6 million– 17.3 million] | 19.3 million [16.6 million– 19.5 million] | 21.5 million [19.6 million– 21.7 million] | 23.1 million [21.9 million– 23.4 million] | 25.5 million [24.5 million– 25.7 million] | 27.5 million [26.5 million– 27.7 million] / *28.2 million |
| HIV resources available** | US\$ 5.1 billion | US\$ 9.3 billion | US\$ 16.6 billion | US\$ 20.3 billion | US\$ 20.7 billion | US\$ 22.3 billion | US\$ 22.0 billion | US\$ 21.6 billion | US\$ 21.5 billion |

3.3 TÜRKİYE’DE HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ

Tüm dünyada AIDS vakaları hızla artarken Türkiye’de de bu hastalık baş göstermiştir. Ülkemizde ilk vaka 1985 yılında tespit edilmiş ve zamanla vaka sayıları artış göstermiştir. Bildirimi zorunlu hastalıklar arasında yer almaktadır ve ilk vakadan itibaren sürveyansı sürdürülmektedir. Kişilerin ayrımcılık ve damgalanmaya maruz kalmalarını önlemek için HIV enfeksiyonunun bildiriminde hastaların güvenliği ve kişi haklarına zarar verilmemesi esas olarak çalışılmaktadır [13]. 1991 yılına kadar her yıl 30’lu rakamlar görülmekle birlikte, 2000’li yıllardan itibaren 200, 350, 750, 1000’li, 2017’li yıllardan itibaren 3000 üzerinde vaka bildirimiştir. Ülkemizde Kasım 2021 T.C Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Birimi’nin verilerine göre 29.284 HIV/AIDS vakası vardır. Vakaların % 81,2’si erkek, % 18,8’i kadın olup % 16’sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. En fazla görüldüğü yaş grubu 25-29 ve 30-34 yaş

grubudur. 2021 yılındaki HIV enfekte vaka sayısı toplam 2021 olup; ilk 1 yaşta 6 vaka, 1-4 yaşta 2 vaka, 10-14 yaşta 2 vaka, 15-19 yaşta ise 52 vaka bildirilmiştir [14].

Tablo-3.1. Türkiye’de bildirilen HIV/AIDS vakalarının yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı, 15 Kasım 2021 [14]

| YAŞ GRUBU | ERKEK | KADIN | TOPLAM VAKA |
|------------------|--------------|--------------|--------------------|
| 0 | 68 | 43 | 111 |
| 1-4 | 38 | 32 | 70 |
| 5-9 | 22 | 12 | 34 |
| 10-14 | 21 | 13 | 34 |
| 15-19 | 611 | 153 | 764 |
| 20-24 | 3239 | 650 | 3889 |
| 25-29 | 4347 | 980 | 5327 |
| 30-34 | 3921 | 989 | 4910 |
| 35-39 | 3338 | 833 | 4171 |
| 40-44 | 2348 | 601 | 2949 |
| 45-49 | 1983 | 416 | 2399 |
| 50-54 | 1501 | 299 | 1800 |
| 55-59 | 989 | 232 | 1221 |
| 60-64 | 593 | 115 | 708 |
| 65 üstü | 604 | 122 | 726 |
| Bilinmeyen | 116 | 55 | 171 |
| TOPLAM | 23739 | 5545 | 29284 |

3.4 BULAŞ YOLLARI

HIV bulaşı temel olarak cinsel temas, parenteral kan ürünleri ile maruziyet ve anneden çocuğa vertikal aktarım ile olmaktadır. Çocuklarda %90-95 oranında anneden vertikal yolla bulaş görülür [15]. Steril olmayan enjeksiyonlar, steril olmayan kan ürünlerinin kullanımını %5 oranında nadir sebepler arasındadır.

Anneden çocuğa vertikal bulaş; doğumdan önce (intrauterin), doğum sırasında (intrapartum) veya doğumdan sonra (emzirme yoluyla) olmaktadır. Herhangi bir korunma önlemi alınmadan (antiretroviral tedavi, sezaryen doğum gibi) yapılan doğumlarda HIV geçişi Afrika'daki kadınlarda %25-45 iken, gelişmiş ülkelerde %10-30 oranında değişmektedir [15].

İntrauterin bulaş, antiretroviral tedavi almayan annelerde %5-10 oranında görülmektedir [16]. Maternal yüksek viral yük ve plasental inflamasyon temel risk faktörüdür. Fetusa geçiş en erken 8. gestasyonel haftada (GH) gösterilmekte ancak bulaşın çoğunlukla 3. trimesterde olduğu düşünülmektedir [17]. İntrauterin geçişin diğer bulaş yollarına göre daha az görülmesinde plasentanın immünolojik bir bariyer olması rol oynamaktadır [18]. Ancak annenin viral yükünün yüksek olması, koenfeksiyonların bulunması (plazmodium, mikobakterium tuberculosis, sitomegalovirüs gibi) veya koryoamniyonit halinde plasentanın koruyucu görevi geride kalmaktadır [19]. Enfekte yenidoğanların %30-40'ının intrauterin enfekte olduğu kabul görmektedir, çünkü ilk haftalarında laboratuvar bulgusu (pozitif viral kültür veya PCR) mevcuttur.

İntrapartum bulaş, antiretroviral tedavi almayan annelerde %10-20 oranında görülmektedir. Enfekte yenidoğanların %60-70'inin bu yolla enfekte olduğu düşünülmektedir. Bu yenidoğanlarda testler ilk bir haftada negatif olmaktadır, sonradan pozitifleşmesiyle intrauterin bulaştan ayırt edilmektedir. Vajinal doğum esnasında doğum kanalında kalış süresinde uzama, servikovajinal sekresyonlara maruz kalma, membran rüptür süresinin 4 saatin üzerinde olması, prematür doğum eylemi (37 gestasyonel haftanın altında), düşük doğum ağırlığı (2500 gram altı) ve annenin yüksek viral yükünün olması intrapartum bulaşın temel sebeplerini oluşturmaktadır. Ayrıca amniyosentez, fetal skalp monitorizasyonu, doğum esnasında invazif işlemlerde bulunulması ve epizyotomi maternal enfekte kan bulaş riskini artırmaktadır [15]. Sezaryen doğum intrapartum bulaşta koruyucu bir faktördür, ancak annenin risk faktörleri değerlendirilerek doğum şekline karar verilmelidir. Yapılan son çalışmalarda annenin antiretroviral tedavi (ART) altında olması ve viral yükünün düşük olması halinde (400

kopya/mL altında), sezaryen doğumun vajinal doğuma üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [20, 21].

Emzirme nedeniyle bulaş, antiretroviral tedavi almayan annelerde %5-15 oranında görülmektedir [17]. Gelişmiş toplumlarda HIV enfekte annelerin emzirmemesi, formül süt ile beslenme önerilmektedir. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kaynaklara ulaşımı zor olan gelişmemiş ülkelerde anne sütü alımını önermektedir. Sahra Altı Afrika ülkeleri gibi su kaynaklarından fakir ülkelerde beslenme yetersizliğinin sebep olacağı mortalite ve morbidite göz önüne alındığında ilk altı ay sadece anne sütü kullanımı, sonrasında ise tamamlayıcı beslenme eklenerek emzirme süresinin 12-24 aya tamamlanabileceği belirtilmektedir [22]. Annenin ART altında olmaması ve yüksek viral yüke sahip olması emzirme esnasında bulaş riskini artırmaktadır. Emzirme şekli yine bulaşta etkili bir faktördür. İlk altı ay sadece anne sütü ile beslenmede bulaş riski karışık beslenmeye (anne sütü ve formül süt/tamamlayıcı beslenme) göre daha düşük bulunmuştur [23].

Tablo-3.2. Anneden bebeğe HIV geçişinde risk faktörleri [24]

| Bilinen risk faktörleri | Anlamlı ancak kesin kanıt düzeyi olmayan risk faktörleri | Kısıtlı kanıt düzeyi olan risk faktörleri |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Yüksek maternal viral yük Maternal ileri HIV hastalığı Düşük CD4 sayısı veya yüzdesi Vajinal doğum >4 saat membran rüptür süresi Prematür doğum (<37 hafta) Antiretroviral profilaksi kullanılmaması <u>Emzirme ilişkili geçiş:</u> Anne sütü viral yükü Mastit (subklinik dahil) Çatlak veya kanamış meme ucu Göğüs apsesi Emzirme süresi</p> | <p>Konak genetik faktörleri İnfantların immatür immün sistemleri Viral genotip ve/veya fenotip Artmış viral genetik çeşitliliği Maternal nötralize antikorlar Gebelikte yasadışı ilaç kullanımı Korumasız cinsel ilişki sıklığı Gebelikte multiple seks partneri Maternal beslenme durumu Gebelikte anemi Sigara kullanımı Koryoamniyonit Plasenta dekolmanı Cinsel yolla geçen hastalıklar (örn.;sifiliz) Fetal skalp elektrot kullanımı Epizyotomi ve vajinal yırtılma</p> | <p>Annede primer HIV enfeksiyonu HIV enfekte kardeş öyküsü İleri anne yaşı Primiparite Gebelikte alkol kullanımı Düşük öyküsü Doğum eylemi süresi Düşük Apgar skoru Düşük gastrik asit sekresyonu Neonatal gastrointestinal kanal immatüritesi Bebek cinsiyeti Doğum mevsimi Plasental <i>P.falciparum</i> enfeksiyonu Maternal A vitamin eksikliği</p> |

3.5 HIV/AIDS PATOGENEZİ

HIV enfeksiyonu immun sistemin çoğunu etkilemekte olup immun homeostazı bozmaktadır. HIV, başlıca CD4 reseptörü taşıyan T lenfositleri, monositleri ve makrofajları hedef alır. CCR5 ve CXCR4 kemokin reseptörleri HIV füzyonu ve hücre içine girişi için gerekli olan ko-reseptörlerdir [25]. Dalak, lenf nodları, karaciğer ve kemik iliğindeki monosit ve makrofajlar, lenfoid germinal merkezde ve lamina propriada bulunan dentritik hücreler HIV tarafından enfekte edilmektedir. Mikroglia, astrositler, oligodendroglialar, enterositler, renal tübül hücreleri de etkilenmekte olup, HIV ilişkili hastalık tablolarına yol açmaktadır [26].

Virüs CCR5 veya CXCR4 reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. Bununla birlikte hızlı bir HIV replikasyonu başlar, inflamatuvar sitokinler üretilir ve akut hastalık tablosu ortaya çıkar. Sistemik lenforetiküler enfeksiyon ile özellikle mukozalar başta olmak üzere CD4 T hücrelerinde kayıp meydana gelir. HIV replikasyonu belli bir eşiğe ulaştığında “mononükleoz benzeri sistemik hastalık” ortaya çıkar. Ateş, döküntü, lenfadenopati, artralji, barsaktaki CD4 T hücre kaybına bağlı diare görülebilir [27]. Doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtlarıyla virüs yükü azalır, hastalar CD4 hücrelerinde hafif bir azalmanın olduğu klinik latent evreye girerler.

Virüs, epitoplardaki hızlı mutasyon yeteneği sayesinde kendisini öldürmeye programlı HIV spesifik CD8 hücrelerinden kaçış sağlar. Nötralize antikorlar, virüsle karşılaştıktan yaklaşık 3 ay sonra oluşmaya başlar [28]. Bu antikorlarda da virüste olduğu gibi yüksek somatik mutasyonlar oluşarak virüse karşı adaptasyon sağlanmaktadır. Virüs yükünde azalma sağlayarak CD4 T lenfositlerde yıkımı yavaşlatır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler de virüs kontrolünde önemli bir doğal bağışıklık elemanıdır. Ancak virüsün kaçış mekanizması karşısında immun yanıt yeterli değişimi gösteremediği için yetersiz kalmaktadır.

Tedavi görmeyen hastalar, uzun bir klinik latent fazdan sonra kandaki HIV yükünü artırması ve CD4 T hücrelerindeki progresif kayıp nedeniyle AIDS (akiz immun yetmezlik sendromu) tablosuna ilerler.

3.6 HIV/AIDS KLİNİK ÖZELLİKLERİ

HIV enfeksiyonunun klinik bulguları bebekler, çocuklar ve ergenler arasında geniş ölçüde değişmektedir. Yenidoğanlarda hayatın ilk aylarında semptom görülmeyebilir. Tedavi almamış çocuklarda başlangıç semptomları tekrarlayan bakteriyemiler, fırsatçı enfeksiyonlarda artış, oral kandidiyazis, kronik ishal, yaygın lenfadenopati, hepatomegali, splenogemali, büyüme geriliği, algıda ve global gelişimde gecikme şeklinde olabilir. İlerleyen dönemde ise kardiyomyopati, santral sinir sistemi hasarları, hepatit, pulmoner hastalıklar, kanserler gibi multisistemik komplikasyonlar ile karşılaşılabilir [29].

Pediyatrik hastalığı kategorize etmek için klinik tablo ve immünolojik bozulma olmak üzere iki ana parametre kullanılır.

Klinik sınıflama için Dünya Sağlık Örgütü tarafından oluşturulan ve 2007 yılında güncellenen sınıflama sistemi kullanılmaktadır [30]. Bu sınıflamada hastalık dört aşamada incelenmiştir (Tablo-3.3). Bu klinik sınıflama sayesinde HIV teması olup laboratuvar tetkikleri tamamlanmayan hastalarda olası klinik evre saptanarak tedavide gecikmenin önüne geçilmektedir. Evre 1'de asemptomatik klinik veya süregelen jeneralize lenfadenopati mevcuttur. Evre 2'de açıklanamayan persiste hepatomegali, yaygın viral enfeksiyonlar, tekrarlayan oral ülserler, çeşitli cilt lezyonları (papüller pruritik erüpsiyon, tırnak mantarı, angular şelit gibi) ve kronik üst solunum yolu enfeksiyonları (otitis media, sinüzit, tonsilit gibi) görülür. Evre 3 ise açıklanamayan kronik ishal, ateş, kronik oral kandidiyazis, oral saçlı lökoplaki, pulmoner tüberküloz, rekürren bakteriyel pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni, açıklanamayan anemi, nötropeni ve trombositopeni ile karakterizedir. Evre 4'te tedaviye yanıtız ağır malnütrisyon, Pneumocystis pnömonisi, kronik Herpes simplex enfeksiyonları, özofageal kandidiyazis, ekstrapulmoner tüberküloz, Kaposi sarkomu, sitomegalovirüs enfeksiyonu, santral sinir sistemi toksoplazmoz, dissemine mikobakteriyel enfeksiyonlar gibi ileri ağır klinik tablolar görülmektedir.

İmmunolojik sınıflama, ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tarafından 2014 yılında güncellenmiştir [31]. Hastaların CD4 T lenfosit sayısı baz alınarak sınıflama yapılmıştır. Hastalar yaşlarına göre 1 yaş altı, 1-5 yaş aralığı ve 6 yaş üstü şeklinde üç gruba ayrılır. CD4 T lenfosit sayısı veya yüzdesine göre hastalık 3 evreye ayrılır (Tablo- 3.4). Yaşa göre CD4 sayısının belirlenmesi ve buna göre değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle yaşa uygun CD4 sayısının tespit edilemediği 6 ay altındaki çocuklarda sınıflama için CD4 yüzdesi kullanılmaktadır. Fırsatçı hastalık tablosunun

linik bulgularının (Tablo-3.5) görüldüğü vakalar AIDS olarak kabul edilir ve CD4 sayısına bakılmaksızın evre 3 olarak değerlendirilir.

Tablo-3.3. HIV enfeksiyonlu çocuklarda WHO klinik sınıflaması [30]

Klinik Evre 1:

Asemptomatik
Persiste eden generalize lenfadenopati

Klinik Evre 2:

Açıklanamayan kalıcı hepatosplenomegali
Tekrarlayan veya kronik üst solunum yolu enfeksiyonları
Herpes zoster
Gingival eritem
Tekrarlayan oral ülser
Papüller pruritik erüpsiyon
Fungal tırnak enfeksiyonları
Yaygın molluscum contagiosum
Yaygın HPV (*Human Papilloma Virus*) enfeksiyonu
Açıklanamayan persiste eden parotis büyümesi

Klinik Evre 3:

Açıklanamayan anemi (<8 g/dL), nötropeni (<1.000/mm³), veya trombositopeni (<100.000/mm³)
Persiste eden oral kandidiazis (yaşamın ilk 6 haftasından sonra)
Açıklanamayan orta dereceli malnutrisyon
Açıklanamayan persiste eden ishal (14 günden uzun)
1 aydan uzun süren devamlı ateş
Oral tüylü lökoplaki
Pulmoner tüberküloz veya lenf nodu tüberkülozu
Ciddi, tekrarlayan bakteriyel pnömoni
Akut nekrotizan ülseratif gingivit veya periodontit
Semptomatik lenfoid interstisyel pnömoni
Kronik HIV ilişkili akciğer hastalığı

Klinik Evre 4:

Açıklanamayan ciddi malnutrisyon ve tükenme sendromu

Pneumocystis pnömonisi

Tekrarlayan şiddetli bakteriyel enfeksiyonlar (ampiyem, piyomyozit, kemik veya eklem enfeksiyonu, menenjit)

Kronik *Herpes simplex virus* (HSV) enfeksiyonu (orolabial veya kutanöz 1 aydan uzun süreli, veya herhangi bir yerde viseral)

Ösofageal kandidiazis (veya trakea, bronş, akciğerde kandidiazis)

Ekstrapulmoner tüberküloz

Kaposi sarkomu

Sitomegalovirus enfeksiyonu (1 aydan büyük çocuklarda retinit veya diğer organlarda CMV enfeksiyonu)

Santral sinir sistemi toksoplazmozisi (yenidoğan dönemi sonrasında)

HIV ensefalopatisi

Ekstrapulmoner kriptokokkoz (menenjit dahil)

Dissemine non tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

Kronik kriptokokkoz (diyare ile)

Kronik isosporiazis,

Dissemine endemik mantar enfeksiyonları (ekstrapulmoner histoplazmozis, kokkoidomikozis, penisiliozis)

Serebral veya B hücreli non Hodgkin lenfoma

HIV ilişkili nefropati veya kardiyomyopati

Tablo-3.4. HIV enfeksiyonunun yaşa uygun CD 4 T lenfosit sayısı ve yüzdelere göre immünolojik sınıflandırılması (CDC 2014) [31]

| İmmun Sınıflama | < 12 Ay | | 1-5 Yaş | | 6-12 Yaş | |
|-----------------------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|------------------------|----------------------|
| | CD4 ⁺ (/µL) | CD4 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (/µL) | CD4 ⁺ (%) | CD4 ⁺ (/µL) | CD4 ⁺ (%) |
| Kategori 1: Supresyon yok | ≥ 1.500 | ≥ 34 | ≥ 1.000 | ≥ 30 | ≥ 500 | ≥ 26 |
| Kategori 2: Orta supresyon | 750-1.499 | 26-33 | 500-999 | 22-29 | 200-499 | 14-25 |
| Kategori 3: Ağır supresyon (AIDS) | < 750 | < 26 | < 500 | < 22 | < 200 | < 14 |

Tablo-3.5. Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)- tanımlayıcı durumlar [31]

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bakteriyel enfeksiyonlar, multiple veya tekrarlayan* |
| Bronşiyal, trakeal veya pulmoner kandidiazis |
| Özofageal kandidiazis |
| İnvazif servikal kanser ¶ |
| Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiomikozis |
| Ekstrapulmoner kriptokokoz |
| Kriptosporidiozis, kronik intestinal (1 aydan uzun süren) |
| Sitomegalovirüs hastalığı (karaciğer,dalak ve nodal tutulum hariç), başlangıç yaşı 1 ay üzeri |
| Sitomegalovirüs retinitis (görme kaybının eşlik ettiği) |
| Ensefalopati, HIV ilişkili ^Δ |
| Herpes simplex – Kronik ülserler (1 aydan uzun süren) veya bronşit, pnömoni veya özofajit (başlangıç yaşı 1 ay üzeri) |
| Dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis |
| İzosporiazis, kronik intestinal (1 aydan uzun süren) |
| Kaposi sarkomu |
| Lenfoma, Burkitt (veya benzer formlar) |
| Lenfoma, immünoblastik (veya benzer formlar) |
| Beynin primer lenfoması |
| <i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>Mycobacterium kansasii</i> , dissemine veya ekstrapulmoner |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> klinikler , pulmoner ¶, dissemine veya ekstrapulmoner |
| <i>Mycobacterium</i> , diğer suşlar, dissemine veya ekstrapulmoner |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi |
| Tekrarlayan pnömoni ¶ |
| Progresif multifokal lökoensefalopati |
| <i>Salmonella</i> sepsisi, tekrarlayan |
| Beyin toksoplazmozu, başlangıç yaşı 1 ay üzeri |
| HIV ilişkili tükenme sendromu ^Δ |

AIDS: akkiz/edinsel immün yetmezlik sendromu

* <6 yaş çocuklar

¶ ≥6 yaş çocuk ve adolesanlar

3.7 TANI

HIV enfeksiyonu hayatın ilk yılında tedavi edilmediği takdirde mortal seyrettiği için erken tanı ve tedavi esastır [32, 33]. Doğumda nükleik asit testinin (NAT) uygulanması, HIV teması olan bebeklerde erken tanı ile enfeksiyon kontrolünü sağlamaktadır.

Çocuklarda kesin tanı nükleik asit testlerinin kullanıldığı virolojik testler ile konulmaktadır. Doğum sonrası bakılan testte HIV saptanması, bebeğin prenatal dönemde enfekte olduğunu düşündürür. Bu durumda tedavi almayan bebeklerde hastalık ilk aylarda çok hızlı ilerler [34]. Peripartum enfekte olan bebeklerde doğum sonrası bakılan nükleik asit testi birkaç haftaya kadar negatif kalabilir. Annenin ART kullanması veya bebeğin postnatal dönemde aldığı profilaktik tedavi NAT'ta yalancı negatifliklere yol açabilir. Bu nedenle HIV teması olan bebeklerde tek test ile tanı söz konusu değildir.

Virolojik değerlendirmeler (HIV RNA veya HIV DNA nükleik asit testleri) perinatal veya postnatal HIV maruziyeti olan 18 ay altındaki çocuklarda tanı için kullanılmaktadır. Serolojik testlerde HIV antijeni/antikoru değerlendirilir. Plasentadan anneye ait HIV antikorları geçebileceği için postnatal dönemde tanı amacıyla serolojik testler kullanılmamalıdır [35, 36]. Serolojik testler kullanımı, perinatal teması olan çocuklarda 18-24 aylar arasında rezidüel maternal antikorlar bulunabileceği için 24. aydan sonra önerilmektedir.

Doğumdan sonraki dönemde potansiyel HIV maruziyeti olan (perinatal maruziyeti olmayan) çocukların tanısında 18 ay altında HIV RNA/DNA NAT, 18 ay üstünde ise HIV antijen/antikor testleri kullanılabilir.

Virolojik tanı testleri; 14-21. günlerde, 1-2. aylarda ve 4-6. aylarda önerilmektedir. Perinatal HIV enfeksiyonu açısından yüksek risk bulunan bebeklerde (prenatal destek almayan, antepartum ART almayan veya sadece intrapartum ART alan, gebelikte veya doğumda HIV tanısı alan, 50 kopya/mL üstünde maternal viral yük saptanan) doğumda ve ART kesildikten sonra 2-6. haftalarda tanı testleri uygulanmalıdır [37]. Pozitif sonuçlar en kısa sürede kontrol test ile doğrulanmalıdır [38].

Kesin dışlama kriterleri ise şu şekildedir:

- Anne sütü almayan bebeklerde en az iki tane negatif virolojik test bulunması ve testlerden birinin 1. aydan diğerinin 4. aydan sonra yapılmış olması veya 6. Aydan sonra ayrı zamanlarda yapılmış iki negatif HIV antikor testinin olması [39]

Dışlama kriterlerini karşılayan ve anne sütü almayan bebeklerde ek tetkike gerek yoktur.

3.8 TEDAVİ

Günümüzde kullanılan tedaviler virüsün tamamen vücuttan silinmesini sağlayamamakta ancak virüsü baskılayarak hastalık tablosunu kontrol altına alabilmektedir. Pediatrik HIV hastalarında viral yük, CD4 lenfosit sayısı ve klinik duruma göre antiretroviral tedavi kararı verilir. Antiretroviral tedaviyi belirlerken bazı temel prensipler göz önüne alınır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir:

- Aralıksız HIV replikasyonu bağışıklık sistemini baskılar ve AIDS hastalık tablosunun gelişimine neden olur.
- Hastalık tablosunun ağırlaşmasında viral yük önemli bir faktör iken, fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonlar için CD4 T lenfosit düşüklüğü anlamlı bir risk faktörüdür.
- Yüksek aktiviteli antiretroviral tedavi (HAART) en az üç ilaçtan oluşmalıdır. Viral yükü saptanamayacak düzeye düşüren kombinasyon tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaktadır.
- Viral baskılanmanın devamlılığı için ilaç direnci açısından hasta değerlendirilmeli ve uygun ajanlar kullanılmalıdır.
- Tedaviye uyum, başarının en önemli belirleyicisidir.

3.8.1 Kombinasyon Tedavisi

Günümüzde Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylı 25 antiretroviral ilaç ve tedavi etkinliğini artırmak için kullanılan 2 farmakokinetik güçlendirici bulunmaktadır. Bunların 23 tanesi pediatrik yaş grubunda kullanıma uygundur [40].

Dünya Sağlık Örgütü'nün uluslararası rehberine göre HIV enfekte çocukların tedavisi; proteaz inhibitörü (PI), nükleozid ters transkriptaz inhibitörü (NRTI), nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü (NNRTI) veya integras inhibitörlerinden (INI) herhangi birini içeren en az üç ilaç kombinasyonundan oluşmalıdır [41].

Antiretroviral ajanlar; CD4 T lenfositlere viral penetrasyonu engellemek, HIV ters transkriptaz/proteaz enzimlerini inhibe etmek veya virüsün konak DNA'ya entegrasyonunu engellemek üzere çalışırlar [42].

Ters transkriptaz inhibitörleri nükleozid analogu ve nükleozid olmayanlar olarak ikiye ayrılır. NRTI'ların yapısı DNA yapıtaşlarına benzerdir. DNA zincirine entegre olarak zincir terminatörü olarak davranır, nükleozidlerin birleşmesine engeller ve viral DNA replikasyonunu baskılar [43, 44]. Pediatrik HIV hastalarında antiretroviral tedavide ilk tercih edilen gruptur. Zidovudin, tenofovir, lamivudin, didanozin, stavudin, abakavir ve emtrisitabin bu gruptaki 7 ilaçtır. Nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri , ters transkriptaz enzimine bağlanarak enzim aktivitesini azaltır. NRTI'ler ile farklı çalışma mekanizmasına sahip olduğu için birbirleriyle yarışmazlar ve kombinasyonda kullanılabilirler. Efavirenz, atrevirin ve nevirapin bu grupta bulunur. Uzun yarılanma ömürleri nedeniyle daha az kullanılır. Dislipidemi ve yağ yeniden dağılımı PI'lerine göre daha nadir görülür. Ancak tek bir viral mutasyon bile yüksek doz ilaç direnci ve çapraz direnç gelişimine sıklıkla neden olabilmektedir.

Proteaz inhibitörleri , proteaz enzim aktivitesini baskılayarak viral replikasyon için gerekli olan proteinlerin üretilmesini engeller. PI kullanımında dahi HIV proviral genomları üretilebilir ancak bu virionlar yeni hücreleri enfekte edemezler [40]. Lopinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir, fosamprenavir, atazavir, darunavir, indinavir ve sakunavir çocuklarda kullanımı uygun olan PI ilaçlardandır. Ritonavir daha çok farmakokinetik güçlendirici olarak kullanılmaktadır. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) kombinasyonu viral aktivite üzerinde güçlü etkili ve düşük toksisitelidir [45]. İlaç dirençlerinde tercih edilebilen bir seçenektir.

Füzyon inhibitörleri, HIV zarf proteinlerinin CD4 hücre membranıyla birleşmesini engelleyerek virüsün hücre girişini bloke eder. Enfuvirtid ve maravirok bu gruptaki ilaçlardır. Enfuvirtid viral transmembran proteini olan gp41'e bağlanarak virüs füzyonunu, maravirok ise CD4 T lenfositleri üzerindeki CCR5 ko-reseptörlerine bağlanarak virüsün hücre girişini inhibe eder.

İntegraz inhibitörleri, viral genomdan konak hücre genomuna DNA transferi yapan integras enzimi üzerinden etki eder. Dolutegravir ve raltegravir bu grupta yer alır. Raltegravir yenidoğan döneminde kullanımı onaylanan tek integras inhibitörüdür [46]. Çoklu ilaç direnci olan çocuklarda efektif viral replikasyon kontrolü ve CD4 sayısında düzelme sağladığı görülmüştür [47]. NNRTI direnci veya lopinavir/ritonavir kullanılmayan durumlarda ilk basamak tedavi olarak düşünülebilir [46].

Kombinasyon tedavilerinde iki NRTI ajana ek olarak bir proteaz inhibitörü veya bir integras inhibitörü veya bir NNRTI ajan kullanımı viral replikasyonu baskılamakta başarılıdır. WHO tarafından önerilen ilk basamak antiretroviral kombinasyonları; yenidoğanlar için Zidovudin(AZT)/Abacavir(ABC)+Lamivudine(3TC)+Raltegravir, çocuklar için Abacavir(ABC)+Lamivudine(3TC)+Dolutegravir(DTG), adolesanlar için Tenofovir Disoprosil Fumarat(TDF)+Lamivudine(3TC)/Emtrisitabin(FTC) şeklindedir. Kombinasyon tedavilerinde integras inhibitörleri yerine NNRTI'ler (nevirapin) veya proteaz inhibitörleri (Lopinavir/ritonavir) kullanılabilir [48].

Kombinasyon tedavilerinde toksisite oranı artmakta olup ilaçlar arası etkileşimler dikkate alınmalıdır. Proteaz inhibitörü ilaçların birçoğu sitokrom P450 sistemini indükler veya inhibe eder. Bu sebeple sedatif olmayan antihistaminikler, psikotropikler, vazokonstriktörler, antimikrobakteriyaller, kardiyovasküler ve analjezik ajanlarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

3.8.2 Tedavi Uyumu

Tedaviye uyum; viral supresyon, HIV bulaşı, hastalık progresyonu ve mortalite için majör faktördür [49].

İlaçların bir bakım veren tarafından veriliyor olması, bakım verenin değişme ihtimali veya gerekli özeni göstermeme riski nedeniyle uyum açısından bir risk faktörüdür. Çocuklar için ilaç formlarının sınırlı olması, kötü tat, hapların yutulamayacak büyüklükte olması ve ilaç alım sıklığının fazla olması uyumu zorlaştırmaktadır [50].

İlaç dozlarının atlanması, karışık çoklu ilaç tedavileri, sağlık hizmetlerine ulaşım zorluğu, hastalığı inkar etme, depresyon, anksiyete gibi faktörler de adolesanlarda tedavi uyumunu bozan risk faktörlerindedir.

Antiviral tedavinin başarısı için ilaca uyumun viral replikasyonu baskıladığıyla ilgili detaylı bilgilendirilme hastaya ve bakım verenlerine aktarılmalıdır. Gerektiğinde sık poliklinik kontrolü, hatırlatıcı araçlar(alarm, takvim gibi) ve davranış terapileri düşünülmelidir [51].

3.8.3 Tedavinin Başlanması

HIV enfeksiyonuyla doğan çocuklar, herhangi bir tedavi almadığı durumda iki yaşında %52 mortalite riski altındadır [33]. Erken tanı için yapılan testler ile süt çocuklarında HIV

enfeksiyonu tespit edilebilme oranı artmıştır. Ancak HIV ile yaşayan çocukların ancak %53'ü hala antiretroviral tedavi kapsamında değildir [52].

Dünya Sağlık Örgütü 2015 önerisi, HIV enfekte tüm çocukların ART alması yönündedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile hastalığın klinik evresine ve CD4 hücre sayımına bakılmaksızın tüm hastalara tedavi başlanması önerilmektedir [53]. Beş yaş altındaki tüm çocuklara yüksek risk grubunda olmaları ve hızlı progresyon riski nedeniyle öncelik tanınmalı ve ileri evre hastalık tablosu olabileceği göz önünde bulundurularak tedavi oluşturulmalıdır [48]. Yenidoğanlarda ilk 7 gün içinde başlanan tedavi, 8-28 günler arasında başlanan tedaviye göre viral replikasyonu baskılamada daha başarılı bulunmuştur [54].

3.8.4 Tedavi İzlemi ve Değişimi

Çocuklarda uyumdan emin olmak ve olası yan etkiler bakımından kontrol etmek amacıyla tedavi başlangıcından sonra 1-2 hafta içinde kontrol gerekir. Virolojik ve immünolojik değerlendirmenin yanı sıra klinik değerlendirme de yapılmalıdır. ART başladıktan 4-8 hafta sonra başlangıç virolojik yanıt (viral yükte en az 5 kat azalma) elde edilmelidir. Tedaviye en yüksek yanıt 12-16. haftalarda, hatta çok küçük çocuklarda 24. haftada görülmektedir. Bu sebeple HIV RNA düzeyleri dördüncü haftada ve 3-4 ay sonra ölçülmelidir. Optimum yanıt oluştuktan sonra virolojik değerlendirme 3-6 ay aralıkla yapılabilir. CD4 T lenfositleri tedaviye daha yavaş yanıt verdiği için daha az sıklıkla takip edilmelidir.

Potansiyel toksisite, ilk 8-12 hafta boyunca takip edilmelidir. Klinik veya laboratuvar olarak herhangi bir toksisite bulgusu görülmezse 3-4 ayda bir kontrol uygundur. Potansiyel toksisitenin izlenmesi, alınan ilaçlara göre düzenlenmelidir. Bu toksisiteler arasında; hematolojik komplikasyonlar (örn. zidovudin), aşırı duyarlılık döküntüsü (örn. efavirenz), lipodistrofi (örn. NRTI'larda görülen vücut yağının yeniden dağılımı, proteaz inhibitörleri), hiperlipidemi (kolesterol ve trigliserit konsantrasyonlarının yükselmesi), hiperglisemi ve insülin direnci (örn. proteaz inhibitörleri), şiddetli laktik asidoza yol açan mitokondriyal toksisite (örn. stavudin, didanozin), elektrokardiyogram anormallikleri (örn. atazanavir, lopinavir), anormal kemik mineral metabolizması (örn. tenofovir disoproksil fumarat) ve steatoz ile şiddetli hepatomegaliyi içeren hepatik toksisite bulunmaktadır [55-58].

Kullanılan tedavinin etkisiz olduğu veya direnç geliştiği durumlarda ilaç değişikliği düşünülmelidir. Tedavi değerlendirilmesi klinik, immünolojik ve virolojik göstergelerle yapılmalıdır:

- Klinik başarısızlık çocuklarda ileri veya ağır immünyetmezlik (WHO klinik evre 3 veya 4) olmasıdır. ART başladıktan sonra gelişebilen immün yeniden şekillendirme inflamatuvar sendromu (IRIS) ayrı tutulmalıdır.
- İmmünolojik başarısızlık 5 yaş altında CD4 sayısının devamlı 200 hücre/mm³ altında, 5 yaş üstünde CD4 sayısının devamlı 100 hücre/mm³ altında olmasıdır. Koenfeksiyonlar ve yeni geçirilmiş enfeksiyonlara bağlı CD4 düşüşü ayrı tutulmalıdır.

Güncel klinik ve immünolojik başarısızlık kriterleri düşük sensitivite ve yüksek prediktif değere sahiptir. Günümüzde immünolojik başarısızlık için önerilen veya kabul görmüş alternatif bir tanımlama bulunmamaktadır.

- Virolojik başarısızlık 3 ay ara ile ölçülen viral yükün 1000 kopya/mL üstünde olmasıdır. Hasta ART 6 aydır kullanıyor olmalıdır. Kişinin viral yükü 50-1000 kopya arasında ise aynı rejim ile devam edilir ve 3 ay sonra kontrol bakılır. İkinci kez bakılan viral yük tekrar 50-1000 kopya arasında gelirse ve hasta NNRTI temelli bir ART alıyorsa tedavi değişimi düşünülmelidir [48].

3.8.5 Tedavi Direnci

Direnç gelişimi, viral yükün fazla olması ve mevcut ART seçeneklerinin sınırlı olması nedeniyle çocuklarda yetişkinlere göre daha siktir. Bu etkenler viral faktörler (HIV subgrubu, replikasyon kapasitesi, polimorfizm), ilaç ilişkili faktörler (ilacın gücü, farmakokinetik, etkileşim, tolerans, genetik bariyer) ve tedavi programına ait faktörler (ART uyumu, ilaç temininin devamlılığı) şeklinde sıralanabilir. İlaç direnci tedavi sırasında veya tedavi öncesinde gelişmiş olabilir. Antiretroviral tedavilerle virolojik başarısızlık yaşanmış vakaların %70'inde tedavi başlangıcında ilaç direnci bulunmazken sonrasında geliştiği görülmüştür [59, 60].

Viral yükün <40 kopya / mL'ye düşürülememesi de direnç geliştirme riskini artırır. Viral yükün baskılanamaması majör risk faktör olması nedeniyle HIV virolojik değerlendirme ve izlemine dikkat edilmelidir. ART direncinden şüphelenildiği takdirde ilaç direnç testleri yapılmalı ve rejim değişikliği düşünülmelidir.

Özellikle son yıllarda NNRTI kullanımının yerini integriz inhibitörlerine bırakmasıyla yüksek oranda görülen ilaç direncinin azalması beklenmektedir [61].

3.8.6 Destekleyici Bakım

Antiretroviral tedaviyle birlikte sağlanan destekleyici bakım, HIV enfekte çocuklarda hayat kalitesi ve sağkalımı artırmaktadır.

Beslenme durumunun takibi genel iyilik hali açısından önemlidir. Ağırlı ağız içi lezyonlar ve diş çürükleri yemeyi zorlaştırabilir. Bu sebeple düzenli olarak diş hekimi kontrolü önerilmelidir. Fiziksel, mesleki ve konuşma terapisinin sağlanması, gelişimin düzenli olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Annesinde HIV enfeksiyonu bulunan bebeklere, doğum sonrası bulaşın önlenmesi için 4-6 hafta boyunca zidovudin profilaksisi başlanmalıdır. Zidovudine bağlı toksisitenin takibi için 4. haftada tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılır. Eğer çocuğun nükleik asit testlerinde üç adet negatif sonuç varsa 6. haftada zidovudin kesilip profilaktik trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMZ) başlanır. Çocuğun HIV enfekte saptanması halinde ise referans laboratuvar değerlendirilmesi (CD4 sayısı, HIV RNA, tam kan sayımı, biyokimyasal testler) yapılır ve antiretroviral tedavi başlanır.

HIV bulaşı olan veya enfeksiyon saptanan tüm çocuklara standart aşı uygulaması yapılır. Canlı oral polio aşısı enfekte çocuklara uygulanmamalıdır. HIV'li anneden doğan bebeklerde AIDS bulguları yoksa veya CD4 oranı $<15\%$ değilse rotavirüs aşısı yapılabilir [62]. HIV enfeksiyonu olan bebeklerde dissemine hastalık riski yüksek olduğu için BCG aşısı yapılmamalıdır. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşuları canlı aşılardır. Ciddi immünsüpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda aşılama önerilmemektedir. Ciddi immünsüpresyonu bulunmayan hastalarda (en az 6 ay boyunca CD4 oranı $\geq 15\%$ üstünde veya 1 yaş altı CD4 sayısı >750 hücre/mm³, 1-5 yaş >500 hücre/mm³, 5 yaş üstünde >200 hücre/mm³) hastalarda uygulanabilir [63, 64]. Aşılanan HIV ile enfekte çocuklarda önceki aşılar her zaman koruma sağlamayabilir. Aşı ile oluşan titrelerin dayanıklılığı genellikle uzun değildir. Özellikle CD4 hücre sayısı düşük olduğu dönemde yapılırsa, CD4 sayısı arttığında yeniden aşılama gerekebilir. HIV'li çocuklara dört değerlikli konjuge meningokok aşısı önerilir. Özellikle ergenlerde Tdap (Tetanoz/difteri/aselüler boğmaca) ve HPV (Human Papilloma Virüs) aşısı önemlidir.

Profilaktik tedaviler, HIV enfekte çocuklarda eşlik edebilecek enfeksiyonların kontrolünü sağlar ve uzun dönem sağkalımı artırır. HIV ile enfekte olduğu kanıtlanan 4-6 hafta ile 1 yaş arasındaki tüm bebekler, CD4 sayısı veya yüzdesine bakılmaksızın *P. jiroveci* pnömonisini önlemek için profilaksi almalıdır. HIV enfekte anneden doğan bebekler, enfekte

olmadıkları kanıtlanana kadar aynı şekilde profilaksi almalıdır. HIV ile enfekte çocuk 1 yaşından büyükse, profilaksi CD4 lenfosit sayısına göre verilmelidir; 1-5 yaş arası çocuklar için CD4 hücre oranı < % 15, mutlak CD4 sayısı < 500 hücre/μL, 6 yaşın üzerindeki çocuklar için CD4 hücre oranı < % 15, mutlak CD4 sayısı < 200 hücre/μL ise profilaksi verilmelidir. En iyi profilaktik rejim, haftada 3 gün verilen TMP-SMZ'dir (150 mg/m²/gün veya 5-10 mg/kg/g, TMP'e göre) [65].

MAC'a karşı profilaksi, ileri derecede immünoşüpresyonu olan HIV ile enfekte çocuklara önerilmektedir (1 yaşından küçük çocuklarda CD4 lenfosit sayısı < 750 hücre/μL, 1-2 yaş arası çocuklarda < 500 hücre/μL, 2-5 yaş arası çocuklarda 75 hücre/μL ve > 6 yaş çocuklarda < 50 hücre/μL). Tercih edilen ilaçlar, azitromisin [haftada bir 20 mg/kg (maksimum: 1.200 mg) oral yoldan veya günde bir kez 5 mg/kg (maksimum: 250 mg) ağızdan] veya klaritromisindir (7,5 mg/kg, oral).

Yetişkin verilerine göre, hastalar *Pneumocystis* pnömonisi veya yaygın MAC gibi fırsatçı enfeksiyonlar geçirmiş olsalar bile, ART ile sürekli (>6 ay süreli) immün yeniden yapılanma sağlanmışsa, çoğu fırsatçı enfeksiyona karşı birincil profilaksi kesilebilir [66, 67].

HIV ile enfekte çocuklar, tüberküloz (TB) için daha yüksek risk altındadır ve bu nedenle yılda en az bir kez tüberkülin deri testi veya interferon gama salınım testi yapılmalıdır. 5 mm ve üzeri PPD için pozitif kabul edilmelidir. Çocuk, tüberkülozlu kişilerle yakın temas halinde yaşıyorsa daha sık test edilmelidir.

3.9 PROGNOZ

Çocuklarda HIV enfeksiyonunun patogenezinin aydınlatılması ve etkili antiretroviral tedavilerin bulunması hastalığı prognozunu büyük ölçüde değiştirmiştir. Erken tanı ve tedavi seçeneklerinin ulaşılabilir olduğu ortamlarda hastalık tablosunun AIDS'e ilerlemesi yavaşlamıştır. HAART ortaya çıktığından beri perinatal olarak enfekte çocuklarda ölüm oranları % 90'dan fazla azalmıştır. Viral yükte kısmi azalma bile, çocuklarda hem immünolojik hem de klinik faydalara neden olabilir. Genel olarak, en iyi prognostik faktörler, plazma viral yükünün sürekli baskılanması ve CD4 T lenfosit sayısının normal aralıklarda olmasıdır [68]. Prognozu daha doğru bir şekilde tanımlamak için, her iki göstergenin de (CD4 lenfosit yüzdesi ve plazma viral yükü) kullanılması gerekir.

Fırsatçı enfeksiyonlar (örneğin, *Pneumocystis pnömoni*, *Mycobacterium avium kompleksi*), ensefalopati veya tükenmişlik sendromu olan çocuklar, en kötü prognoza sahiptir. TMP-SMZ profilaksisi almayan çocuklarda mortalite riski daha yüksek bulunmuştur. Persistan ateş ve/veya oral pamukçuk, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar (menenjit, pnömoni, sepsis), hepatit, persistan anemi (<8 g / dL) ve / veya trombositopeni (<100,000 / μ L) de kötü prognozu göstermektedir. Lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali, lenfoid interstisyel pnömoni ve parotit, hastalığın daha yavaş ilerlemesi ve daha iyi bir prognoz ile ilişkilidir. Sürekli virolojik baskılama ve korunmuş immün fonksiyon ile yaşam beklentisi oldukça iyidir.

3.10 ÖNLEME

HIV enfeksiyonu bulunan gebelerde antiretroviral tedavi perinatal geçiş riskini azaltmaktadır. Antenatal tedavi kullanımı maternal kan ve genital sekresyonlardaki viral yükü düşürür. Maternal viremi bebeğe HIV geçişi için tek risk faktörü olmadığından, bebeği korumak için plasentayı geçebilen ve bebekte etkin sistemik düzeye ulaşan antiretroviral ilaçlar anneye doğum sırasında verilebilir. Bebeğe postnatal dönemde başlanacak profilaksinin doğum anındaki temasla ilişkili bulaşa da koruma sağladığı düşünülmektedir. Doğum anında veya postnatal dönemde bebeğe verilen temas öncesi ve sonrası profilaksi perinatal geçiş riskini azaltmaktadır. Bu nedenle perinatal HIV geçişini önlemek için aşağıdakilerin uygulanması önerilir:

- Gebelik öncesi anneye antiretroviral tedavinin başlanmış olması
- Doğum öncesi plazma virüs yükünün baskılandığının gösterilmesi
- Sezaryen ile doğum (son maternal virüs yüküne göre gerekiyor ise)
- Viral yükü baskılanamayan gebeler için almakta olduğu tedaviye ek olarak doğum sırasında intravenöz zidovudin uygulanması
- Bebeğe doğduğunda antiretroviral profilaksi başlanması

Etkin antiretroviral tedavi altında dahi emziren annelerden bebeklerine HIV bulaş riski bulunmaktadır. Postnatal geçişin önlenmesi için su ve beslenme kaynakları kısıtlı olmayan ülkelerde HIV enfekte annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir [64].

3.11 HIV ENFEKSİYONU OLAN ANNE BEBEĞİNE YAKLAŞIM

3.11.1 Gebelerde HIV Enfeksiyonun Tanısı

HIV enfeksiyonu gebelikten önce veya gebelik esnasında mümkün olan en erken dönemde belirlenmelidir. Tüm gebelere HIV testi yapılması önerilmelidir. HIV açısından yüksek risk taşıyan kadınlar (damar içi enjeksiyon, damar içi enjeksiyon yapan partner, gebeliği esnasında birden fazla partneri olanlar, gebeliğinde yeni bir cinsel yolla bulaşan hastalık tanısı alanlar) veya akut retroviral semptomları olan gebelerde üçüncü trimesterde testin tekrarlanması önerilmektedir.

Anetenatal dönemde HIV testinin yapılması :

- HIV enfeksiyonu saptanan gebelerde uygun antiretroviral tedavi ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaksi uygulanmasına
- Tedavi başlanan gebelerde hem hastalık kontrolünün sağlanmasına hem de fetüse ve partnere geçiş riskinin azaltılmasına [69]
- HIV pozitif gebelere perinatal geçişle ilgili bilgi verilerek doğum şeklinin belirlenmesine [70]
- Emzirme ile ilgili öneriler sunulmasına [71]
- Temaslı yenidoğanların erken dönemde test edilmesine ve gerekli ise uygun antiretroviral tedavinin gecikmeden başlanmasına olanak verir [72].

Doğumda HIV durumu bilinmeyen gebeler, doğum esnasında veya sonrasında en kısa süre içinde değerlendirilmelidir [73]. Eğer prenatal veya doğum esnasında maternal HIV testi yapılamıyorsa yenidoğanlar perinatal bulaş açısından test edilmelidir.

3.11.2 Gebelerde HIV Enfeksiyonun Tedavisi

Tüm HIV pozitif gebelere, viral yükleri veya CD4 sayısından bağımsız olarak erken dönemde antiretroviral tedavi başlamalıdır. Tedavi sayesinde HIV hastalık progresyonu yavaşlar, fırsatçı enfeksiyon riskinin önüne geçilerek maternal morbidite ve mortalite azalır.

Antiretroviral tedavi, tüm gebelerde HIV RNA düzeyi ve CD4 sayısından bağımsız olarak perinatal enfeksiyon geçişini azaltır [74]. Antenatal ART, maternal kan ve genital sekresyonlardaki viral yükü düşürür.

Genel olarak gebelikte ART kullanım önerileri gebe olmayan kadınlarla benzerdir. Ancak bazı spesifik ilaçlar veya kısıtlı tecrübe edilen yeni ilaçların kullanımı gebelik döneminde modifiye edilebilir. Tedavi başlanırken hastaya detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Hastalığın riskleri, ART'nin perinatal geçişe olumlu etkileri, hastalığın baskılanmasında tedavinin rolü, ilaç uyumu olmaması halinde tedaviye direnç gelişebileceği, kullanılan ilaçların gebeye ve fetüse olan potansiyel yan etkileri anlatılmalıdır [69].

Tedavi almayan gebelerde, başlangıç öncesi HIV RNA düzeyi bakılmalıdır. HIV RNA düzeyi 500-1000 kopya/mL aralığında ise ilaç direnç testleri tedavi başlanmadan önce gönderilmelidir. Test sonuçları gelmesi beklenmeden erken dönemde tedavi başlanmalı, sonuçlara göre gerekiyorsa değiştirilmelidir.

Transplasental geçişi olan antiretroviral ilaçlar, yenidoğanların temas öncesi profilaksi mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle genelde tercih edilen ART seçiminde yüksek plasental geçişi olan ajanlar tercih edilmelidir [75].

Kullanılan Antiretroviral İlaçlar ve Yan Etkileri

Tedavi seçimi hasta düzeyinde kişiselleştirilmelidir. Gebenin HIV bulaşının zamanı belirlenmeli, gebelik öncesi dönemde var olan enfeksiyon durumunda ART kullanımını sorgulanmalıdır. Daha önce hiç ART almamış kadınlarda (ART-Naiv), halen ART kullananlarda ve daha önce ART almış ancak gebelik sırasında almayan kadınlar ayrı gruplarda incelenmektedir. Daha önceden tedavi kullananlarda ilaç direnci, ilaç yan etkileri ve etkileşimleri göz önüne alınmalıdır. İlaçların farmakokinetik özellikleri, toksisite profilleri, kullanım kolaylığı, olası maternal ve fetal yan etkileri de tedavi seçiminde değerlendirilmelidir.

HIV enfeksiyonu olan gebelerde ART rejiminin en az üç ilaçtan oluşması önerilmektedir [76]. Daha önce ART almamış kadınlarda önerilen rejimde iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü ve bir integras inhibitörü veya ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörü bulunmaktadır.

Daha önceden ART alan gebelerde viral baskılanma başarılı ise (50 kopya/mL altında) tedavilerine devam edilmesi önerilmektedir. Gebelik öncesinde alınan tedavide fetüste toksisiteye neden olabilecek ajanların (örn; stavudin, didanozin) değiştirilmesi gerekmektedir.

Perinatal HIV geçiş riski ART'nin konsepsiyondan önce başladığı durumda %0.2 iken; ART'nin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde başladığı durumlarda sırasıyla %0.4, %0.9, %2.2'ye yükseldiği saptanmıştır [77].

Önerilen ikili NRTI rejiminde “abakavir(ABC)+lamivudin(3TC)” veya “tenofovir disoproksil fumarat(TDF)+emtirisitabin(FTC)/lamivudin” veya “tenofovir alafenamid(TAF)+FTC/3TC” şeklindedir.

Proteaz inhibitörleri ritonavir ile güçlendirilmiş olarak kullanılmaktadır. “atazanavir+ritonavir (ATV/r)” veya “darunavir+ritonavir (DRV/r)” tercih edilen ilaçlardır. İntegraz inhibitörü olarak dolutegravir (DTG) veya raltegravir (RAL) kullanılır.

Alternatif tedavi seçeneklerinden “zidovudin(ZDV)+lamivudin” kombinasyonu gebe olmayan erişkinlerde başlangıç seçeneklerinden olmamakla gebelerde sık tercih edilen ve deneyimin fazla olduğu bir NRTI rejimidir. Bir diğer alternatif seçenek ise NNRTI rejimleridir. Bu rejimde “efavirenz(EFV)+TDF+FTC” veya “EFV+TDF+3TC” kombinasyonlar tercih edilmektedir.

HIV enfeksiyonu, gebelerde ART kullanımından bağımsız olarak artmış yenidoğan yan etkilerine sahiptir. Erken doğum eylemi (37. GH öncesinde), çok erken doğum eylemi (32. GH öncesinde), düşük doğum ağırlığı (DDA)(2500 gr altı), gebelik yaşına göre küçük bebek (small for gestational age-SGA)(doğum ağırlığı haftasına göre 10 persantil altında) ve ölü doğum görülebilir.

Gebelik öncesi veya ilk trimesterde maternal ART kullanımını erken doğum eylemi riskini artırabilmektedir. Özellikle lopinavir+ritonavir içerikli güçlendirilmiş proteaz inhibitörlerinde bu riskin arttığı görülmüştür [78]. Ayrıca ART maruziyeti olan yenidoğanlarda DDA veya SGA riski artmıştır [79]. Nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri ile kombine proteaz inhibitör rejiminde artmış DDA doğum riski tespit edilmiştir [80]. Ölü doğum nadir görülen bir komplikasyondur, hatta ART ilişkisiyle ilgili veriler kısıtlıdır. Yapılan bir çok çalışmalar göstermiştir ki ART maruziyetinin artmış fetal doğum kusurlarıyla ilişkisi yoktur [81, 82].

3.11.3 Gebelik Sırasında Anne ve Fetüsün İzlemi

Intrapartum Antiretroviral Tedavi ve Profilaksi

Günümüzde CD4 sayısından ve HIV-RNA düzeyinden bağımsız olarak tüm gebe kadınlara ART önerilmektedir. Doğuma yakın HIV-RNA düzeyi 1000 kopya/mL üzerinde olan

gebelerde ve HIV-RNA düzeyi bilinmeyen HIV ile yaşayan kadınlara antepartum ART rejiminden bağımsız olarak intravenöz (IV) zidovudin verilmelidir.

Gebeliğin geç döneminde veya doğuma yakın zamanda HIV-RNA düzeyi 50-999 kopya/mL olan ve ART alan gebelere de yine IV zidovudin uygulanması yapılabilir. Ancak zidovudinin bu gruptaki gebelerde perinatal geçişte ek bir koruma sağladığına dair kanıtlar yetersizdir.

Gebeliğin geç döneminde HIV-RNA kopya sayısı 50 kopya/mL altında olan ve gebeliği süresince düzenli olarak ART almış kadınlara doğum esnasında IV zidovudin önerilmemektedir [76].

Doğum Şekli ve Perinatal Geçiş

Doğuma yakın HIV-RNA düzeyi >1000 kopya/mL olan veya HIV RNA düzeyi bilinmeyen tüm gebelere antepartum ART kullanımından bağımsız olarak perinatal geçişi azaltmak için 38. GH'da sezaryen önerilmektedir [83].

İngiliz HIV Birliği (British HIV Association, BHIVA) kılavuzuna göre doğuma yakın HIV RNA düzeyi ≤ 400 kopya/ml olan gebelerde perinatal geçiş oranı düşük olduğu için rutin olarak sezaryen önerilmemektedir. 36. GH'da viral yükü <50 kopya/mL olan kadınlarda obstetrik bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum, ≥ 400 kopya/ml olan kadınlarda sezaryen planlanmasını önermektedir. Kadının 36. haftada viral yükü 50-399 kopya/ml ise viral yükün yanı sıra tedavinin süresi, uyum, obstetrik faktörler ve hastanın da görüşü alınarak sezaryen düşünülebilir [84].

3.11.4 Perinatal HIV Maruziyetinde Bebek İzlemi

Perinatal olarak HIV maruziyeti olduğu düşünülen tüm yenidoğanlar postpartum dönemde antiretroviral tedavi almalıdır. Yenidoğana HIV geçişini belirleyen en önemli faktör annenin doğum öncesi ve sırasında ART alıp almadığı ve viral yüküdür. Anne ART almamışsa, yeterli virolojik baskılanma sağlanmamışsa, özellikle gebeliğin sonlarında maternal yük yüksekse bulaş riski artmaktadır. Ayrıca doğum şekli, gestasyonel yaş ve annenin sağlık durumu da bulaş riskini değiştirmektedir.

Yenidoğan ART rejimlerinde uygulanacak doz bebeğin gestasyonel yaşına uyumlu olmalıdır, tedavi mümkünse postpartum 6 saat içinde başlanmalıdır.

Yenidoğanda ART rejimi kararında anneye ve bebeğe ait faktörler göz önüne alınarak perinatal geçiş riski değerlendirilir. Bu durumda tedavi üç grupta incelenebilir :

- Antiretroviral profilaksi: Yenidoğanda doğrulanmamış HIV enfeksiyonu durumunda HIV bulaş riskini azaltmak için antiretroviral ilaç verilmesi.
- Empirik HIV tedavisi: HIV bulaşma riski yüksek olan yenidoğana üçlü antiretroviral ilaç verilmesidir.
- HIV tedavisi: Doğrulanmış HIV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda ömür boyu sürecek üçlü antiretroviral ilaç verilmesidir.

Gebeliği boyunca antiretroviral tedavi almış ve gebeliğin son döneminde viral baskılanması sağlanmış (HIV RNA düzeyi <50 kopya/mL) anneden doğan bebeklerde 4 haftalık zidovudin profilaksi rejimi kullanılabilir [84].

Antepartum dönemde ART almamış veya sadece intrapartum dönemde ART almış veya antepartum ART kullanıp viral baskılanma sağlanamamış veya gebeliği esnasında akut HIV enfeksiyonu kliniği yaşamış annelerde perinatal geçiş riskinin yüksek olduğu kabul edilir ve bu durumda yenidoğanlara empirik HIV tedavisi başlanır [85]. Empirik HIV tedavisinde “zidovudin+lamivudin+nevirapin” veya “zidovudin+lamivudin+raltegravir” 6 hafta süreyle kullanılır.

Yenidoğanda HIV NAT testi pozitif saptandığı zaman HIV’in doğrulanması için tekrar edilmelidir. İkinci HIV NAT test sonucu beklenirken yenidoğana üçlü ART başlanılmasında gecikilmemelidir. Nevirapin hariç tüm antiretroviral ilaçların tedavi ve profilaksi dozu aynıdır.

Doğum esnasında HIV olduğu öğrenilen annelere ve yenidoğanlarına hızlı test yapılmalıdır. Test pozitif ise yenidoğana vakit kaybetmeden empirik HIV tedavisi başlanmalıdır. Tanıyı destekleyecek detaylı değerlendirme testleri de uygulanmalı ancak tedavinin başlanması bu test sonuçları beklenmemelidir.

Postnatal dönemde öğrenilen HIV pozitif durumda emzirme ile geçiş açısından bebek değerlendirilmelidir. Annenin akut veya kronik HIV tablosunda olup olmadığı geçiş açısından önemlidir. Annenin akut enfeksiyon geçirdiği durumda düşük CD4 T lenfosit sayısı ve yüksek maternal yük göz önünde bulundurulduğunda emzirme ile bulaş riskinin daha yüksek olduğu kabul edilmektedir [86]. Yenidoğanın HIV durumu netleşene kadar empirik tedavi alması önerilmektedir. Eğer bebeğin ilk testi negatif ise tedavinin süresiyle ilgili kesin bir veri yoktur. Ancak güncel öneri ve yaklaşımlarla 28 günlük tedavi uygun görünmektedir [87].

Enfeksiyon durumu belli olmayan vakalarda emzirmeye ara verilmelidir. Maternal HIV test sonuçları netleşene kadar süt sağılıp saklanabilir, negatif test sonucu sonrası emzirmeye devam edilebilir. Ancak HIV pozitif sonuçlarda anne sütü ile beslenme bulaş açısından önerilmemektedir [71].

Tablo-3.6. Yenidoğanda HIV enfeksiyonu riskine göre önerilen tedavi yaklaşımları[64]

| Kategori | Tanımı | Yenidoğana Önerilen ART |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perinatal HIV Geçiş Riski Düşük Olan Durumlar | Gebeliği boyunca uygun ART alan ve doğuma yakın kalıcı viral baskılanması olan, ilaca uyum problemi olmayan anneler | 4 hafta zidovudin |
| Perinatal HIV Geçiş Riski Yüksek Olan Durumlar | -Gebeliği veya doğum sırasında hiç antiretroviral ilaç almamış anneler -Sadece doğum sırasında antiretroviral ilaç almış olan anneler -Gebeliği veya doğum sırasında antiretroviral ilaç almış ancak doğum sırasında saptanabilir viral yükü olan anneler, özellikle doğum vajinalse -Gebeliği veya emzirme sırasında akut veya primer HIV enfeksiyonu olan anneler | Profilaksi için antiretroviral ilaç kombinasyonu önerilir. 6 hafta zidovudin ve 3 doz nevirapin (profilaksi dozunda, ilk doz doğumdan sonra 48 saat içinde, ilk dozdan 48 saat sonra ve ikinci dozdan 96 saat sonra) veya Zidovudin, lamivudin ve nevirapinden oluşan empirik HIV tedavisi (tedavi dozunda)* |
| Yenidoğanın HIV Maruziyeti Olduğu Kabul Edilen Durumlar | Doğumda veya doğum sonrası yapılan test pozitifliği saptanan HIV durumu bilinmeyen anneler veya doğum sonrası pozitif HIV antikör testi olan yenidoğanlar | Yukarıdaki gibi (perinatal HIV geçiş riski yüksek olan durumlardaki gibi) Annenin HIV'i olmadığını gösteren testler sonuçlanınca tedavi hemen kesilmelidir. |
| Doğrulanmış HIV Enfekte Yenidoğan** | Yenidoğanda doğrulanmış pozitif HIV virolojik testi/NAT | Tedavi dozunda üçlü antiretroviral tedavi rejimi başlanır. |

*Empirik HIV tedavisinin süresi tam olarak bilinmemektedir. Pek çok uzman kombinasyon tedavisinin 6 hafta verilmesini önermekte, diğerleri ise yenidoğanın HIV testleri negatif sonuçlanınca nevirapin ve/veya lamivudinin kesilmesini, zidovudine 6 hafta devam edilmesini tavsiye etmektedir.

** Doğrulama HIV NAT test sonucu beklenirken yenidoğana ART başlanılmasında gecikilmemelidir.

Not: Antiretroviral ilaçlar doğuma en yakın sürede tercihen 6-12 saat içinde başlanmalıdır.

Kısa Dönem Antiretroviral İlaç Güvenilirliği

Zidovudin profilaksisi esnasında ciddi bir toksisite izlenmemektedir. En sık görülen yan etkisi geçici hematolojik (en sık anemi) toksisitedir. Zidovudin+lamivudin kullanımında tek başına zidovudin kullanımına göre daha fazla anemi ve nötropeni geliştiği görülmüştür [88]. Nevirapin nadir olmakla birlikte kronik kullanımda döküntü ve ciddi hepatotoksisite görülmektedir. Profilaktik kullanımında ise böyle bir toksisite izlenmemiştir. Raltegravir kullanan yenidoğanlarda hiperbilirubinemi görülmektedir [89]. Raltegravir yüksek kan düzeyinde konjuge olmayan bilirubin ile yarışarak albümine bağlanmasını engeller ve bilirubin ilişkili nörolojik disfonksiyon riskini artırabilir.

3.11.5 Neonatal HIV Temasının Postnatal Dönem Yönetimi

Doğum sonrasında temaslı yenidoğanlar detaylı olarak muayene edilmeli ve maternal öykü iyi alınmalıdır. Tüm temaslı yenidoğanlar mümkün olan en kısa zamanda (tercihen ilk 6 saat) uygun antiretroviral tedavilerini almalıdır.

Anne karnında maruz kalınan ART veya postnatal profilakside verilen ilaçlar toksisite açısından değerlendirilmelidir. Bazal tam kan sayımı ve biyokimyasal testler yapılmalıdır. Hematolojik problemleri saptanan yenidoğanlarda duruma göre tedavi değişimi veya kesimi yapılabilir.

Bebeğin doğum haftası, aldığı tedavi içeriği (profilaksi veya empirik tedavi), bazal hematolojik değerleri ve klinik gidişatına göre kontrol tetkikleri planlanır.

Zidovudin ve lamivudin içeren rejimlerde tedavi başlangıcından 4 hafta sonra hemoglobin ve nötrofil kontrolü yapılmalıdır [90].

Virolojik testler, HIV enfeksiyonun tanısı için 18 aya kadar aralıklı olarak yapılmalı ve değerlendirilmelidir.

HIV pozitif anneden doğan ve HIV tanısı dışlanamamış tüm yenidoğanlara 4-6 haftalık olduklarında *Pneumocystis jirovecii pneumonia* için profilaksi başlanır [91].

3.11.6 HIV Pozitif Anne Bebeğinin Beslenmesi

Etkin antiretroviral tedavi altında bile emziren annelerden bebeklerine HIV bulaş riski mevcuttur. HIV ile yaşayan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

Maternal ART kullanımını ve yenidoğan profilaksisinin olmadığı durumda, emzirme ile HIV geçiş riski 2 sene içinde %15-20 arasında değişmektedir [92]. Çalışmalarda gösterilmiştir ki maternal ART kullanımının olduğu ve yenidoğan HIV profilaksisinin emzirme boyunca uygulandığı durumlarda geçiş riski azalmakta ancak sıfırlanmamaktadır [93]. Bu çalışmaların çoğunda kadınlar sadece 6 ay süre ile ART almış ve annenin viral yüküne dair bilgiler kısıtlıdır.

Kaynakları sınırlı bölgelerde anne sütüne eş değer uygun beslenme sağlanamadığı durumlarda antiretroviral tedavi altında anne sütünün devamı önerilebilir. Botswana’da yapılan bir çalışmada ART altındaki 500 kadından emzirme esnasında bebeğe HIV geçişi 2 vakada görülmüştür. Bu çalışmada maternal plasma ve anne sütü HIV RNA düzeyleri postpartum 1-3. aylarda <50 kopya/mL olarak saptanmıştır [94]. Sahra altı ülkeleri ve Hindistan’dan 14 merkezin dahil edildiği klinik çalışmada CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olan ve ART kullanan 2400 kadın incelenmiş, bebeklere de nevirapin içeren ART profilaksisi verilmiştir. İki tedaviye de emzirme süresince veya postpartum 18 aya kadar devam edilmiştir. Bebeğe HIV geçiş oranı 6 ayda %0.3, 12 ayda %0.6 olarak saptanmıştır [95].

Düşük gelirli ülkelerde emzirmenin devam ettiği durumlarda ilk 6 ay sadece anne sütü verildiğinde karma beslenmeye (anne sütü ile birlikte sıvı veya katı gıdaların verilmesi, formül mama dahil) göre bebeğe HIV geçişinin daha düşük olduğu görülmüştür [23]. Altı aydan sonra tamamlayıcı beslenmeye geçişte anne sütü tedrici olarak azaltılarak kesilmelidir.

Anne sütü ile HIV geçiş riskini artıran faktörler annenin ART almaması ve saptanabilir viral yükü olması, ilerlemiş maternal HIV hastalığı, uzun süreli emzirme, meme ve meme başı enfeksiyonu/inflamasyonu, bebeğin ağızda veya barsaklarında enfeksiyon, katı besinlerin 2 aydan önce bebeğe verilmesi olarak sıralanabilir.

Emzirme önerilmemesine rağmen anneler sosyal baskı, yaşadığı topluluk, gelenekler, damgalanma korkusu nedeniyle emzirmeyi tercih edebilir. Bu durumlarda annelere HIV geçiş riskinin devam ettiği anlatılmalıdır. Antiretroviral ilaçlarını alması, viral kontrolün sağlanması ve devamlılığının gerektiği belirtilmelidir. Anne ve bebekte her ay, ilaveten emzirme kesildikten 4-6 hafta, 3 ve 6 ay sonra bebekte HIV-RNA kontrolü yapılmalıdır [96]. Memede mastit ve enfeksiyon durumunda, bebekte ishal olduğunda emzirmeye ara verilmesi gerektiğinin altı çizilmelidir [97]. Emzirmeye ilk 6 ay devam ettikten sonra ek gıdalara geçilmesi tavsiye

edilmelidir. Bu önerilere uymayan annelere emzirmenin kesilmesi gerektiği tekrar vurgulanmalıdır.

Katı gıdaların HIV enfekte anne tarafından ağızda yumuşatılması ve çiğnenmesinin bebeğe HIV geçiş riskini artırdığı ve yapılmaması gerektiği anneye anlatılmalıdır [98].

Annenin HIV enfekte olduğu ve emzirmenin kesildiği durumlarda bebekler ilk altı ay ticari formül mamalarla beslenmelidir. Evde hayvan sütleri ile hazırlanan mamalar önerilmemektedir. Altı aydan sonra formül mamalar ile birlikte yaşına uygun tamamlayıcı beslenmeye geçilmesi önerilir. Formül mama ile beslenmede anne veya bakım verenin dikkat etmesi gerekenler:

- Bebeğin normal büyüme ve gelişmesini sağlayacak yeterli formül mamanın belirlenmesi
- Mamayı hazırlarken hijyen koşullarına uyması, ishal ve malnütrisyon riskine dikkat etmesi
- İlk altı ayda bebeğe sadece formül mama verilmesini sağlaması
- Ailenin tüm bu uygulamalarda destek olması

3.11.7 HIV Pozitif Anne Bebeğinin Uzun Dönem İzlemi

Antenatal dönemde fetüsün maruz kaldığı antiretroviral tedavilerin uzun dönemde çocuk sağlığı açısından risklerinin değerlendirilmesi için izlem ve çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara HIV pozitif anneden doğan ve HIV enfeksiyonu olmayan çocuklar dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlarda antenatal HIV veya ART maruziyetinin immün sistem, büyüme, kardiyometabolik sağlık, nörogelişim, mitokondriyal fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu görülmüştür. Ancak etyolojide maruz kalınan HIV veya ART ayırımı tam olarak yapılamamıştır. Perinatal dönemdeki maruziyet ve alınan profilaktik tedaviler de kaydedilmeli, uzun dönemde çocuğun gelişiminde beklenmeyen bir bulguya rastlandığında olası yan etkiler açısından değerlendirilmelidir [99-101].

Morbidite ve Mortalite Riskindeki Potansiyel Artış

Genel olarak mortalite ve morbidite riski HIV teması olup enfekte olmayan çocuklarda (HIV exposed but uninfected-HEU) , HIV teması ve enfeksiyonu olmayan (HIV unexposed and uninfected-HUU) çocuklara göre artmıştır. Bu fark özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde daha

fazla görülmektedir [102]. Botswana’da yapılan bir çalışmada HEU ve HUU çocukların 24 aylık izlemi sonucunda mortalite ve morbiditenin HEU grupta daha yüksek olduğu görülmüştür, en güçlü etken olarak HEU durumunun kendisi ve formül süt ile beslenme saptanmıştır[103]. Yine başka bir metaanalizde tüm nedenlere bağlı mortalite oranı HEU grupta HHU’a göre daha yüksek saptanmıştır [104]. Bu sonuçları desteklemek ve HEU çocuklarda invazif enfeksiyonlara yatkınlığın altındaki immünolojik temeli aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [105].

3.11.8 Potansiyel İmmün Disfonksiyon ve İnfeksiyöz Morbidite

Antenatal dönemde antiretroviral tedavi veya HIV maruziyeti olup enfekte olmayan çocuklarda immün sistemin uzun dönem etkilenimi belirsizdir. Son zamanlarda yapılmış bir metaanaliz çalışmasında HEU grubunda HUU’ya göre ilk 6 ayda diyare riskinde %50, pnömoni riskinde %70 artış bulunmuştur [106]. Bununla birlikte Güney Afrika’da son dönemde yapılan çalışmalarda 3 ila 5 yaş arasında enfeksiyöz morbiditede artış olmadığı ortaya konmuştur [107]. Fransız Perinatal Kohort Grubu’nun (The French Perinatal Cohort Group) gözlemlerine göre doğuma yakın dönemde düşük CD4 T lenfosit sayısına sahip anneden doğan HEU bebeklerde kapsüllü organizmalara bağlı ciddi bakteriyel enfeksiyon riski artmıştır [108]. Amerika’da ilk 2 yaşta enfeksiyon ilişkili hastane yatış oranı HEU grubunda HUU’a göre daha yüksek bulunmakta, bu farklılıkta RSV ve parainfluenza potansiyel rol oynamaktadır [109, 110]. Güney Afrika’da yapılan çalışmalarda HEU grubunda ilk 6 ayda alt solunum yolu enfeksiyonu ve diyare daha sıktır, 1-12 ay arasında enfeksiyon ilişkili hastane yatış oranı daha yüksektir [111, 112].

İmmunolojik açıdan değerlendirildiğinde, HEU çocuklarda maternal yüksek viral yüke (1000 kopya/mL üzeri) maruz kalanların CD4 sayıları, düşük viral yüke (50 kopya/mL altı) maruz kalanlara göre daha az olduğu saptanmıştır[113]. İntrauterin dönemde HIV maruziyetinin HEU çocuklarda CD4 ve CD8 hücre ilişkili immün sistem cevapta düzensizliklere sebep olabileceği, bunun sonun sonucunda T hücre disfonksiyonu ve bozulmuş aşı yanıtlarının görülebileceği düşünülmektedir [114].

3.11.9 Büyüme ve Metabolik Süreçler Üzerindeki Potansiyel Yan Etkiler

Antenatal dönemde HIV veya antiretroviral maruziyetinin çocukların büyüme ve gelişimi üzerindeki etkileri düşük ve yüksek gelirli ülkelerde değişiklik göstermektedir.

Nijerya’da yapılan bir çalışmada HEU grubundaki çocukların büyüme ve gelişmelerinin HUU grubuna göre riskli olduğu bildirilmiştir. Güney Afrika, Malavi ve Uganda’daki çalışmalarda HEU grubunda yaşa göre kilo ve yaşa göre boy skorlarının düşük olduğu, aynı zamanda patolojik boy kısalığı ve tartı (yaşa göre boy veya kilo z skorunun < -2 olması) oranının yüksek olduğu görülmüştür [115, 116]. Etiyopya’da yapılan bir çalışmada HEU çocuklar incelenmiş, gebeliğin başından beri maternal ART maruziyeti olanlarda patolojik kısa boy oranı daha yüksek görülmüştür [117]. Bu değişikliklerin büyüme hormon aksındaki bozulmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Danimarka’da yapılan kapsamlı bir çalışmada ise postnatal büyüme ve gelişme 5 yıl boyunca incelenmiş; HEU ve HUU grubundaki ilk 2 haftadaki yaşa göre ağırlık skoru veya ilk 6 aydaki yaşa göre boy skorunda anlamlı fark izlenmemiştir [118].

Bunlara ek olarak PHACS SMARTT (The Surveillance Monitoring for ART Toxicities cohort of the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study) çalışmasında HEU çocukların kiloları genel pediatrik popülasyona göre ortalamanın üstünde bulunmuştur [119]. Gelişmiş ülkelerde görülen bu pozitif ilişki, uzun dönemde oluşabilecek kardiyometabolik olaylara zemin hazırlayabilir. Obez ve HEU öyküsü olan adolesanlarda sistolik ve diyastolik hipertansiyon riski genel pediatrik obez popülasyonuna göre daha yüksek bulunmuştur [120].

3.11.10 Potansiyel Nörogelişimsel Etkilenim

Nörogelişim üzerine yapılan çalışmalarda maternal HIV/ART maruziyetinin olumsuz etkisi üzerine ortak bir sonuca varılamamıştır. Çalışma grubunun heterojenitesi ve çalışmaların farklı şekillerde ele alınması çelişkili sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Birçok çalışmada HEU ve HUU grubundaki çocuklar arasında erken dönemde nörogelişimsel fark izlenmemiştir [121-125]. Aksine bazı çalışmalarda ise HEU öyküsü olan çocuklarda nörogelişimin daha zayıf olduğu görülmüştür [122, 123, 125-129].

Bazı araştırmalarda maternal faktörlerin veya intrauterin ART maruziyetinin nörogelişim üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bir çalışmada gebelikte maternal viremi halinin, bir diğerinde ise intrauterin efavirenz maruziyetinin nörogelişimde gecikmeye neden olabileceği vurgulansa da [130] çalışmaların çoğunda maternal ART kullanımı ve nörogelişim arasında ilişki kurulmamıştır.

İntrauterin dönemdeki efavirenz maruziyetinin artmış mikrosefali riski ile ilişkisi PHACS SMARTT çalışmasında ortaya konmuştur. Mikrosefali ve HEU maruziyeti olan

çocuklar 1 ila 5 yaş arasında izlendiğinde, HEU öyküsü olup mikrosefalisi olmayan gruba göre nörogelişimsel gecikme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak günümüzde intrauterin ART maruziyeti ve zayıf nörogelişim ilişkisini ortaya koyan bir kanıt yoktur [76].

3.11.11 Potansiyel Mitokondriyal Toksikite

Nükleozid ters transkriptaz inhibitörü ilaçlar, mitokondriyal gamma DNA polimeraz afinitesi nedeniyle belli düzeyde mitokondriyal disfonksiyona yol açabilir. Bu afinite mitokondriyal replikasyona engel olarak mitokondriyal DNA depleksiyonuna ve disfonksiyonuna neden olur.

Saptanan mitokondriyal anormalliklerin klinik durum ile ilişkisi belirsizdir. Fransız Perinatal Kohort Grubu'nun çalışmasına göre intrauterin dönemde ART maruziyeti olan çocuklarda mitokondriyal disfonksiyona bağlı olabilecek klinik bulguların (nöbetler, kognitif ve motor gecikme, anormal nörogörüntüler, hiperlaktemi, kardiyak disfonksiyon) oranı artmıştır. Daha sonradan Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda ise bu bulguları destekleyen veriler elde edilmemiştir [76].

Nörolojik bulguları olan ve etyolojisi belirlenemeyen HEU çocuklarda ART maruziyetine bağlı mitokondriyal disfonksiyon akla gelmelidir.

3.12 BAYLEY III GELİŞİM TESTİ

Bayley III, bebekler ve çocuklarda gelişim fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygulanan enstrümental bir testtir. Gelişim basamaklarında geriliğin tespiti ve çocukların spesifik alanlardaki zayıf veya güçlü yönlerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Test 1-42 ay yaş aralığındaki çocuklar için uygundur [131].

Bayley III testi global gelişimin yeterliliğini değerlendirmektedir. Bilişsel, dil ve motor alanlar davranışsal değerlendirme yoluyla yürütülürken, sosyal-duygusal ve uyumsal davranışlar ebeveyn raporu aracılığıyla değerlendirilir. Davranışsal değerlendirme oyunlar aracılığıyla yapılır. Bebeklerde değerlendirme 1 saati bulurken, oyun çağı ve okul öncesi dönem çocuklarında 1,5 saati bulabilir. Her alanın tamamlanması yaklaşık yarım saati bulabilir. Öncelikle basit görevlerle başlar ve giderek zorluğu artırılır. Çocuğun beklenen kapasitesini aştığı noktada ise sonlandırılır [132].

Bilişsel alan değerlendirilirken, parçaları yap-boz tablosuna yerleştirme veya oyuncaklarla temsili bir oyun oluşturma şeklinde oyunlar oynanır. Örneğin, bir kırmızı bloğu sabun gibi kullanıp oyuncak bebeği yıkamak gibi.

Alıcı dil değerlendirilirken, çocuğa kitaptan resimler gösterilerek ayakkabı veya top gibi nesnelere ayırt etmesi istenir.

İfade edici dil değerlendirilirken, uygulamacı çocuğun ses çıkarmasını, jest ve mimiklerini, kelime dağarcığını (cisimleri veya resimleri isimlendirmek gibi), çoğul ve fiil kelime kullanımını gözlemler.

İnce motor hareketler değerlendirilirken, çocuktan kumbaraya bozuk para koyma, oyuncak blokları üst üste yerleştirme veta makas kullanma gibi görevleri taklit etmeleri istenir.

Kaba motor hareketler değerlendirilirken, uygulayıcı koşma, merdivenlerden inme/çıkma veya topa vurma gibi hareketleri gösterir ve çocuğun taklit etmesi beklenir.

Bayley III uygulayıcıları gelişimsel değerlendirme ve yorumlama konusunda eğitim almalı ve deneyim sahibi olmalıdır. Eğitim, kılavuz aracılığıyla verilir. Klinik psikologlar, mesleki terapistler, fizyoterapistler, konuşma ve dil terapistleri, pediatrişter ve neonatologlar tarafından uygulanabilir.

Test değerlendirilirken her alan için hesaplanan puanlara bakılır. Kognitif, dil ve motor alanlar için birleşik skorlar kullanılır [133]:

- 85-100 puan: normal gelişim fonksiyonu
- <85: hafif gelişim kusuru/ gelişimde gecikme riski, çocuk takibe alınarak aileye gelişimi iyileştirecek önerilerde bulunulur.
- <70: orta/ağır gelişim kusuru, erken müdahale gerektirir.

4 AMAÇLAR

Çalışmamızda HIV enfekte anneden doğan ve izleminde sağlıklı kalan çocukların nörogelişimlerinin değerlendirilmesi, HIV teması olmayan çocuklara göre farklılık olup olmadığının görülmesi amaçlanmıştır.

5 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı Polikliğinden HIV enfekte anneden doğup enfekte olmayan, Ocak 2018 ve Ekim 2021 tarihleri arasında 1-42 ay yaş aralığından 28 hasta dahil edilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Polikliniği'nde Ocak 2018 ve Ekim 2021 tarihleri arasında takip edilen, HIV teması olmayan, 1-42 ay yaş aralığında 27 hasta kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Grupların nörogelişimsel açıdan değerlendirilmesi yapılmış ve kesitsel olarak incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, antropometrik bulguları, prenatal/perinatal/postnatal dönem özellikleri, Bayley III test sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24/09/2021 tarihindeki toplantısında 17 sayılı karar ile onaylandı.

5.1 Hasta Grupları

Çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

HIV teması olup enfekte olmayan grubun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- HIV enfeksiyonu olan anneden doğmak
- Doğum sonrası izleminde HIV enfeksiyonuna yakalanmamış olmak
- Yaş grubunun 1-42 ay arasında olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1 aydan küçük, 42 aydan büyük olmak
- Takibinde HIV enfeksiyonuna yakalanmış olmak
- Nörogelişimi etkileyecek başka bir hastalığa sahip olmak

HIV teması olmayan grubun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- HIV temasının olmaması
- Yaş grubunun 1-42 ay arasında olması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1 aydan küçük, 42 aydan büyük olmak
- Nörogelişimi etkileyecek başka bir hastalığa sahip olmak

Hastalar HIV teması olup enfekte olmayan çocuklar (HIV exposed but uninfected-HEU) ve HIV teması ve enfeksiyonu olmayan (HIV unexposed and uninfected-HUU) olarak ikiye ayrıldı. Bulgularda incelenirken HEU hastalar “Grup 1”, HUU hastalar “Grup 2” olarak tanımlandı.

Demografik özellikler, antenatal/perinatal/postnatal özellikleri, Bayley III test sonuçları incelendi. Her iki grup yaş, cinsiyet, doğum haftası, doğum antropometrik bulguları, anne-baba eğitim ve meslek durumları, hastalara ve gebelik süreçlerine ait komplikasyonlar, anne sütü maruziyeti ve nörogelişimleri açısından değerlendirildi. HIV teması olup enfekte olmayan grupta ek olarak annenin gebelikte antiretroviral kullanımı, gebelik süresindeki HIV kopya sayısı, perinatal dönemde zidovudin profilaksisi, postnatal dönemde bebeğin antiretroviral profilaksi kullanımı incelendi.

HIV teması olan bebekler en az iki HIV RNA test negatifliği görüldüğü takdirde dahil edildi.

Demografik özelliklerde yaş, cinsiyet, anne-baba eğitimi incelendi. Yaş grupları 0-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay, 36-42 ay olarak dört grupta incelendi. Anne-baba eğitimi ilkökul, ortaokul, lise, üniversite olarak dört grupta incelendi. Meslek durumları aktif olarak herhangi bir işte çalışmalarına göre değerlendirildi.

Antenatal dönemde HIV enfekte annelerin antiretroviral tedavi kullanma durumu, kullanılan antiretroviral tedavinin şekli, annenin HIV kopya sayısı ve gebelik komplikasyonları açısından gruplar incelenmiştir. Antiretroviral tedavi rejimi iki gruba ayrılmıştır. 1 numaralı rejimde raltegravir,tenofovir+emtrisitabin olarak iki NRTI+integraz inhibitörü kombinasyonu bulunmaktadır. 2 numaralı rejimde ise tenofovir+emtrisitabin,ritonavir+lopinavir olarak iki NRTI+proteaz inhibitörü kombinasyonu bulunmaktadır.

Perinatal dönemde doğum şekli, doğum haftası, doğum kilo/boy/baş çevresi her iki grupta incelenmiştir. Doğum esnasında bebeğe HIV geçişini önlemek için anneye uygulanan intravenöz zidovudin uygulaması açısından HIV temaslı enfekte olmayan hasta grubu incelenmiştir. Doğum şekli normal spontan yol (NSD) ve sezaryen (C/S) olarak iki gruba ayrıldı. Doğum haftası 37. GH altında olanlar preterm, 37. GH ve üzerinde olanlar ise term olarak tanımlandı.

Hastaların doğum kilosu, boyu ve baş çevreleri persantil eğrileri kullanılarak değerlendirildi. Persantil eğrilerine göre doğum kilosu 10 persantil altında kalanlar doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük (SGA), 10-90 persantil arasındakiler doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (AGA), 90 persantil üzerinde olanlar ise doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla (LGA) olarak kabul edildi [134]. Yine persantil eğrilerine göre baş çevresi 10 persantil altında kalanlar mikrosefali, 10-90 persantil normosefalik, 90 persantil üzerinde olanlar makrosefalik olarak kabul edildi.

Postnatal dönem özelliklerinde HIV temaslı enfekte olmayan hastaların doğum sonrası profilaktik antiretroviral tedavi kullanımları ve anne sütü maruziyeti incelenmiştir. Postnatal dönemde HIV geçişinden korunması için bebeklere zidovudin profilaksisi uygulaması yapılmaktadır. Perinatal HIV geçiş riski yüksek olan durumlarda ise nevirapin+zidovudin olarak ikili profilaksi uygulanmaktadır. Bebekte HIV bulunmadığı kesinleştirildiğinde ise profilaksi kesilmektedir. Bu açıdan zidovudin veya nevirapin+zidovudin kullanımına göre iki grupta incelendi.

Hastaların nörogelişimsel değerlendirilmesi Bayley III testi ile yapıldı. Bilişsel, dil ve motor fonksiyonlar olmak üzere üç ana bölümde incelendi. Dil, alıcı ve ifade edici dil olarak iki gruba ayrıldı. Motor fonksiyonlar, ince ve kaba motor olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bilişsel, dil ve motor fonksiyonlar değerlendirilirken birleşik skorlar kullanıldı. Birleşik puanı 85 ve üzeri olanlar normal gelişimi, 70-85 olanlar hafif/orta gelişim geriliğini, 70 ve altında kalanlar ise ağır gelişim geriliğini gösterdiği kabul edildi [133]. Gruplar incelenirken birleşik skor dağılımları ve ortalama birleşik puanlarından yararlandı.

Alıcı ve ifade edici dil ile ince ve kaba motor fonksiyonlar değerlendirilirken ölçek skorlar kullanıldı. Gruplar incelenirken ortalama ölçek puanlarından yararlandı.

5.2 Veri Toplama

Çalışmaya katılma kriterlerine uygun hastalar belirlendi. Hasta çalışma ile ilgili bilgilendirdi. Yazılı onam alınarak demografik veriler, antenatal/perinatal/postnatal dönem özelliklerine dair detaylar hasta yakını anamnezi ve poliklinik dosyalarından toplandı. Bayley III testi deneyimli ve sertifikalı bir çocuk gelişim uzmanı tarafından, uygun ortamda ailelerin eşliğinde yapıldı. Test öncesinde aileler bilgilendirildi, onamları alındı.

Bu hastalara ait doğum tarihi, yaş, cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftası, doğum kilosu, doğum boyu, doğum baş çevresi, hastaya ait ek hastalıklar, HIV temaslı hastaya verilen profilaktik tedavi ve süresi, anne sütü maruziyeti, annenin eğitim durumu, ailenin sosyoekonomik durumu, annenin gebelikte tedavi uygulama durumu, annenin gebelikteki HIV kopya sayısı, gebelik komplikasyonları ve hastaların Bayley III skorları hasta yakını anamnezi ve dosyalardan incelenerek izlem formlarına kaydedildi (Ek-1).

5.3 İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler, nitel değişkenler için sayı ve yüzde ile, nicel değişkenler için ortalama, standart sapma (SD), medyan, minimum ve maksimum ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki kıyaslama Ki-Kare testi veya Fisher's Exact Test ile test edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk Testi ile irdelenmiş ve iki grubun karşılaştırmalarında değişkenler normal dağıldığında Independent Samples T Test ile, normal dağılmadığında Mann-Whitney U Test kullanılmıştır. Bahsi geçen analizler için Statistical Package for the Social Science programı (SPSS-22) kullanılarak, güven aralığı %95 düzeyinde tutularak analiz sonuçları $p < 0,05$ düzeyi ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

6 BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı Polikliniğinden HIV tanılı anneden doğan ve HIV enfekte olmayan, 1-42 ay arası 28 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Polikliniğinde takip edilen HIV teması olmayan, 1-42 ay arası 27 hasta dahil edildi.

6.1 ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

Çalışma grubu temel olarak HIV teması olup enfekte olmayan (grup 1) ve HIV teması olmayan (grup 2) olmak üzere 2 grupta incelenmiştir.

6.1.1 Demografik Özellikler

Hasta gruplarının cinsiyet dağılımı incelenmiştir (Tablo-6.1). Grup 1’de hastaların %42,9’u kız (n=12), %57,1’i erkektir (n=16). Grup 2’de hastaların %48,1’i kız (n=13), %51,9’u erkektir (n=14). İki grup arasında cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur (p=0,9).

Hasta gruplarının yaş dağılımı incelenmiştir (Tablo-6.1). Her iki gruptaki hastaların yaş aralığı 1-42 ay arasında değişmektedir. Grup 1’deki hastaların ortalama yaşı 24 aydır (min 2,5 ay- max 41 ay). Grup 1’de hastaların %17,8’i 0-12 ay (n=5), %28,6’sı 12-24 ay (n=8), %28,6’sı 24-36 ay (n=8), %25’i ise 36-42 ay (n=7) aralığındadır. Grup 2’deki hastaların ortalama yaşı 22 aydır (min 5 ay- max 42 ay). Grup 2’de hastaların %18,5’i 0-12 ay (n=5), %33,3’ü 12-24 ay (n=9), %22,2’si 24-36 ay (n=6), %26’sı ise 36-42 ay (n=7) aralığındadır. İki grup arasında yaş ortalaması ve yaş dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,43 , p=0,95).

Tablo-6.1. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun yaş ve cinsiyet dağılımı

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Yaş Grupları (n,%) | | | |
| 0-12 ay | 5 (%17,8) | 5 (%18,5) | P= 0,95 ^a |
| 12-24 ay | 8 (%28,6) | 9 (%33,3) | |
| 24-36 ay | 8 (%28,6) | 6 (%22,2) | |
| 36-42 ay | 7 (%25) | 7 (%26) | |
| Yaş ortalaması (ay) ± SD [median (min-max)] | 24 ± 12 [25,7 (2,5-41)] | 22 ± 11,6 [18 (5-42)] | P= 0,43 ^b |
| Cinsiyet (n,%) | | | |
| Kız | 12 (%42,9) | 13 (%48,1) | P= 0,9 ^a |
| Erkek | 16 (%57,1) | 14 (%51,9) | |

SD: standart deviasyon, P^a: p değeri Ki-kare testi ile hesaplandı, P^b: p değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı

Hasta gruplarında anne babaların eğitim durumları ve aktif bir işte çalışıp çalışmadıkları değerlendirilmiştir (Tablo-6.2). Grup 1'deki annelerin %39,3'ü (n=11) ilkökul mezunu, %32,1'i (n=9) ortaokul mezunu, %25'i (n=7) lise mezunu, %3,6'sı (n=1) üniversite mezunudur. Grup 2'deki annelerin %14,8'i (n=4) ilkökul mezunu, %18,5'i (n=5) ortaokul mezunu, %18,5'i (n=5) lise mezunu, %48,2'si (n=13) üniversite mezunudur. İki grup arasında anne eğitim düzeyleri açısından **istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,002)**.

Grup 1'deki annelerin %14,3'ü (n=4) aktif olarak çalışmakta iken, %85,7'si (n=24) herhangi bir işte çalışmamaktadır. Grup 2'de ise annelerin %51,9'u (n=14) aktif olarak çalışırken, %48,1'i (n=13) çalışmamaktadır. İki grup arasında anne iş durumu açısından **istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p=0,007)**.

Babaların eğitim düzeyleri incelendiğinde Grup 1'de %32,1'i (n=9) ilkökul mezunu, %32,1'i (n=9) ortaokul mezunu, %28,6'sı (n=8) lise mezunu, %7,2'si (n=2) ise üniversite mezunudur. Grup 2'de ise babaların %11,1'i (n=3) ilkökul mezunu, %11,1'i (n=3) ortaokul

mezunu, %25,9'u (n=7) lise mezunu, %51,9'u (n=14) üniversite mezunudur. İki grup arasında baba eğitim düzeyi açısından **istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,02)**.

Grup 1'deki babaların %100'ü (n=28) aktif olarak bir işte çalışmaktadır. Grup 2'deki babaların yine %100'ü (n=27) aktif olarak bir işte çalışmaktadır. İki grup baba iş durumu açısından benzer özellikler göstermektedir.

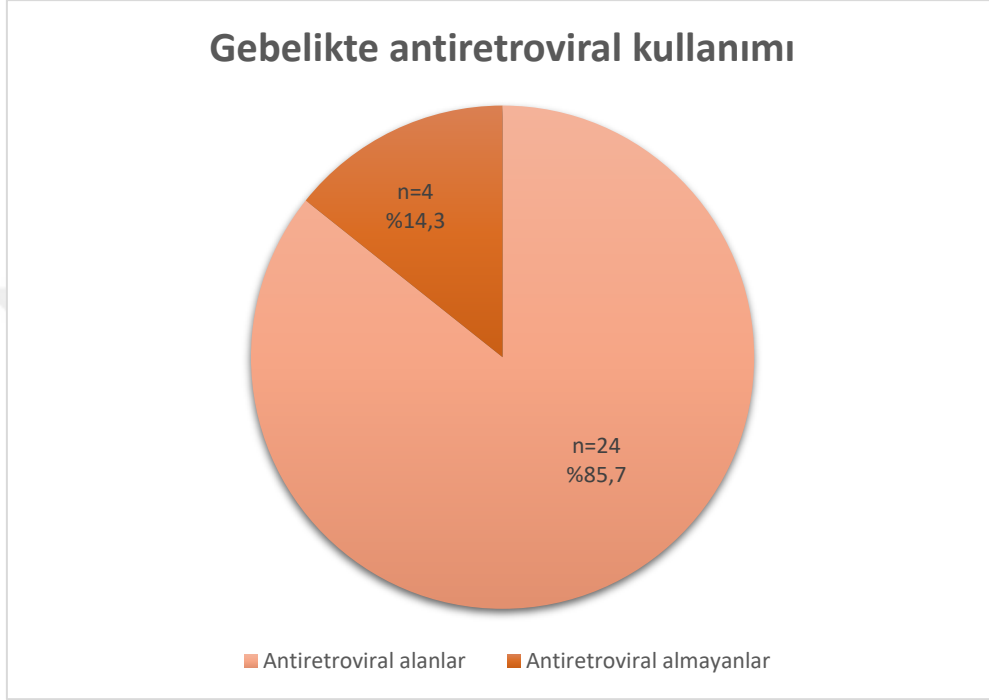
Tablo-6.2. HIV teması enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun anne baba eğitim düzeyleri ve meslek durumları

| | HIV teması enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|---------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Anne eğitim düzeyi (n,%) | | | |
| İlkokul | 11 (%39,3) | 4 (%14,8) | P= 0,002 |
| Ortaokul | 9 (%32,1) | 5 (%18,5) | |
| Lise | 7 (%25) | 5 (%18,5) | |
| Üniversite | 1 (%3,6) | 13 (%48,2) | |
| Anne meslek durumu (n,%) | | | |
| Çalışıyor | 4 (%14,3) | 14 (%51,9) | P= 0,007 |
| Çalışmıyor | 24 (%85,7) | 13 (%48,1) | |
| Baba eğitim düzeyi (n,%) | | | |
| İlkokul | 9 (%32,1) | 3 (%11,1) | P= 0,002 |
| Ortaokul | 9 (%32,1) | 3 (%11,1) | |
| Lise | 8 (%28,6) | 7 (%25,9) | |
| Üniversite | 2 (%7,2) | 14 (%51,9) | |
| Baba meslek durumu (n,%) | | | |
| Çalışıyor | 28 (%100) | 27 (%100) | |
| Çalışmıyor | 0 (%0) | 0 (%0) | |

P değerleri hesaplanırken Ki-kare testinden yararlanıldı

6.1.2 Antenatal Dönem Özellikleri

Grup 1'deki annelerin %85,7'sinin (n=24) gebelikte antiretroviral tedavi kullandığı, %14,3'ünün (n=4) ise kullanmadığı görülmüştür. Grup 2'de annelerin hiçbiri gebeliği süresince antiretroviral tedavi almamıştır (Şekil-6.1).



Şekil-6.1. HIV enfekte annelerin gebeliklerinde antiretroviral tedavi kullanımı

Grup 1'deki annelerin %14,2'si (n=4) gebeliğinde herhangi bir antiretroviral tedavi almamışken, %67,9'u (n=19) 1 numaralı rejimi, %17,9'u (n=5) ise 2 numaralı rejimi kullanmıştır (Tablo-6.3).

Grup 1'deki annelerin %21,4'ünde (n=6) gebelikte HIV kopya sayısı tespit edilebilir düzeyde iken %78,6'sında (n=22) HIV kopyası tespit edilmemiştir (Tablo-6.3).

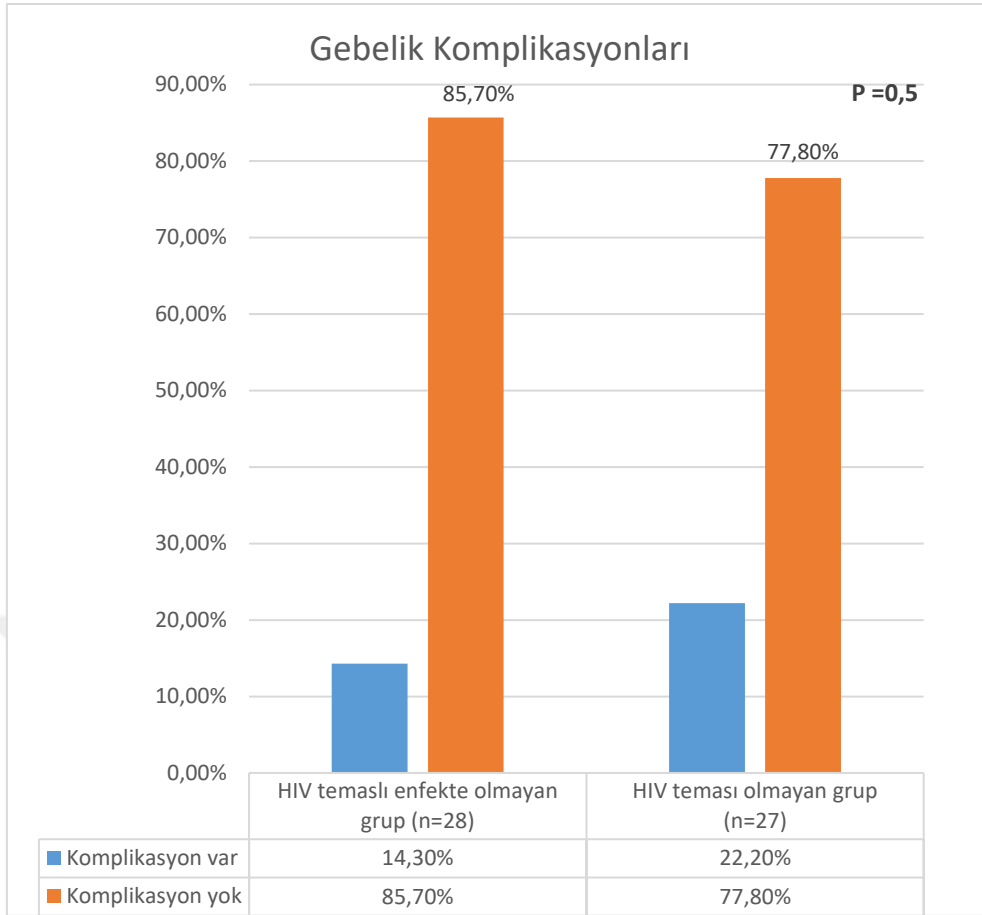
Tablo-6.3. HIV enfekte annelerin antenatal antiretroviral kullanımı ve gebelik HIV kopya sayısına göre gruplandırılması

| HIV temaslı enfekte olmayan gruptaki anneler | |
|-----------------------------------------------------|------------|
| <i>(n=28)</i> | |
| Antiretroviral tedavi (n,%) | |
| Kullanmıyor | 4 (%14,2) |
| Rejim 1* | 19 (%67,9) |
| Rejim 2** | 5 (%17,9) |
| HIV kopya sayısı (n,%) | |
| Saptandı | 6 (%21,4) |
| Saptanmadı | 22 (%78,6) |

* *Rejim 1: raltegravir,tenofovir+emtrisitabin (iki NRTI+integraz inhibitörü)*

** *Rejim 2: tenofovir+emtrisitabin,ritonavir+lopinavir (iki NRTI+proteaz inhibitörü)*

Gebelik komplikasyonları açısından Grup 1'deki annelerin %85,7'sinde (n=24) komplikasyon izlenmezken, %14,3'ünde (n=4) gebelik komplikasyonu görülmüştür. Komplikasyon izlenen dört hastada da erken doğum olduğu görülmüştür. Grup 2'de annelerin %77,8'inde (n=21) komplikasyon izlenmemişken, %22,2'sinde (n=6) gebelik komplikasyonu görülmüştür (Şekil-6.2). Grup 2'deki gebelik komplikasyonları incelendiğinde 3 annede erken membran rüptürü olduğu, 1 annede oligohidroamniyos geliştiği, 1 annede kanama öyküsü olduğu ve 1 doğumda ise mekonyum aspirasyonu olduğu görülmüştür. İki grup gebelik komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,5).



Şekil-6.2. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan gruptaki annelerin gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılması (p=0,5)

6.1.3 Perinatal ve Postnatal Dönem Özellikleri

Grup 1'deki hastaların %75'i sezaryen (C/S) yöntemiyle (n=21), %25'i ise normal spontan yol (NSD) ile (n=7) doğurtulmuştur. Grup 2'deki hastaların %70,4'ü C/S yöntemiyle (n=19), %29,6'sı ise NSD ile (n=8) doğurtulmuştur. İki grup arasında doğum şekli açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (p=0,93) (Tablo-6.4).

Grup 1'deki hastaların ortalama doğum haftası 37. GH'dır (min 28, max 40). Grup 2'deki hastaların ortalama doğum haftası 38. GH'dır (min 36, max 41). Grup 1'deki hastaların %85,7'si term (n=24) iken %14,3'ü pretermdir (n=4). Grup 2'deki hastaların %88,9'u term (n=24) iken %11,1'i pretermdir (n=3). İki grup arasında ortalama doğum haftası ve matürite dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla p=0,14 , p=1) (Tablo-6.4).

Tablo-6.4. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların doğum şekli ve gestasyon haftalarının değerlendirilmesi

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Doğum şekli (n,%) | | | |
| Normal spontan yol | 7 (%25) | 8 (%29,6) | P= 0,93 ^a |
| Sezaryen | 21 (%75) | 19 (%70,4) | |
| Doğum haftası | 37 ± 3 | 38 ± 1,2 | P= 0,14 ^b |
| Ortalama ± SD | [38 (28-40)] | [39 (36-41)] | |
| [median (min-max)] | | | |
| Doğum haftasına göre gruplandırma (n,%) | | | |
| Term | 24 (%85,7) | 24 (%88,9) | P= 1 ^a |
| Preterm | 4 (%14,3) | 3 (%11,1) | |

SD: standart deviasyon, P^a: p değeri Ki-kare testi ile hesaplandı, P^b: p değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı

Grup 1'deki hastaların ortalama doğum ağırlığı 2.924 gr (min 1040 gr- max 4245 gr), doğum boyu 48 cm (min 35 cm- max 54 cm), doğum baş çevresi 33,8 cm'dir (min 25 cm- max 36 cm). Doğum ağırlıklarına bakıldığında hastaların %10,7'si SGA (n=3), %78,6'sı AGA (n=22), %10,7'si LGA (n=3) olarak görüldü. Doğum baş çevrelerine bakıldığında hastaların %3,6'sı mikrosefalik (n=1), %96,4'ü normosefaliktir (n=27). Makrosefalik hasta bulunmamaktadır (Tablo-6.5).

Grup 2'deki hastaların ortalama doğum ağırlığı 3.222 gr (min 2500 gr-max 3970 gr), doğum boyu 48,5 cm (min 37 cm- max 52 cm), doğum baş çevresi 34,7 cm'dir (min 32 cm- max 38cm). Doğum ağırlıklarına bakıldığında hastaların % 3,7'si SGA (n=1), %88,9'u AGA (n=24), %7,4'ü LGA (n=2) olarak görüldü. Doğum baş çevrelerine bakıldığında hastaların %7,4'ü mikrosefalik (n=2), %85,2'si normosefalik (n=23), %7,4'ü makrosefalik (n=2) olarak değerlendirildi. Ortalama doğum kilosu, boyu ve baş çevresi açısından iki grup benzer özelliklerde bulunmuştur (sırasıyla p=0,25 , p=0,84 , p=0,79)(Tablo-6.5).

Tablo-6.5. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların doğum ölçüleri ve gruplandırılması

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Doğum kilosu (gr) Ortalama ± SD [median (min-max)] | 2.924 ± 789 [3170 (1040-4245)] | 3.222 ± 358 [3200 (2500-3970)] | P= 0,25 ^a |
| Doğum kilosuna göre gruplandırma(n,%) | | | |
| SGA | 3 (%10,7) | 1 (%3,7) | |
| AGA | 22 (%78,6) | 24 (%88,9) | |
| LGA | 3 (%10,7) | 2 (%7,4) | |
| Doğum boyu (cm) Ortalama ± SD [median (min-max)] | 48 ± 4,5 [49 (35-54)] | 48,5 ± 2,9 [49 (37-52)] | P=0,84 ^a |
| Doğum baş çevresi (cm) Ortalama ± SD [median (min-max)] | 33,8 ± 2,9 [35 (25-36)] | 34,7 ± 1,3 [34,5 (32-38)] | P= 0,79 ^a |
| Doğum baş çevresine göre gruplandırma (n,%) | | | |
| Mikrosefali | 1 (%3,6) | 2 (%7,4) | |
| Normosefali | 27 (%96,4) | 23 (%85,2) | |
| Makrosefali | 0 (%0) | 2 (%7,4) | |

SD: standart deviasyon, ,P^a: p değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı

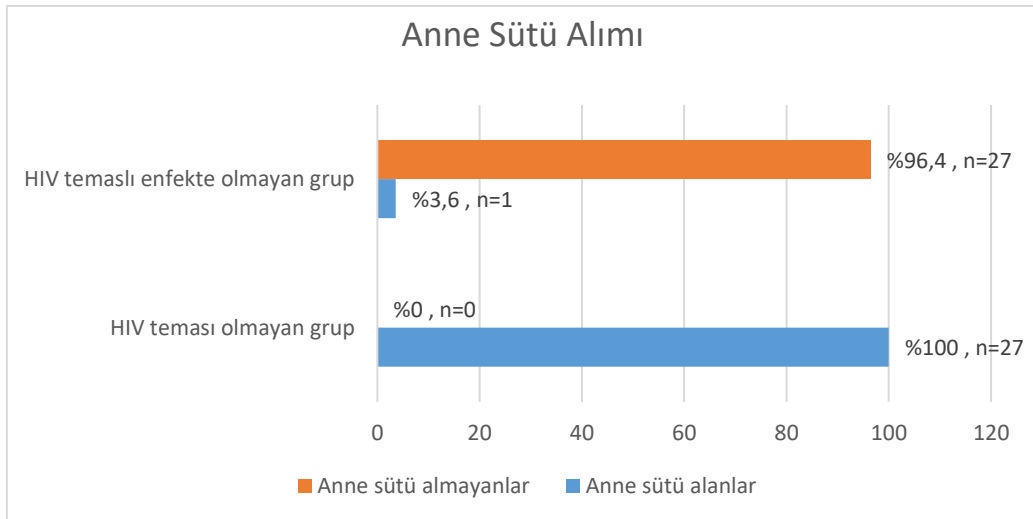
Doğum esnasında anneye intravenöz zidovudin uygulaması için Grup 1 incelendi. Hastaların % 82,1'inde (n=23) perinatal dönemde anneye intravenöz zidovudin uygulaması yapılmışken %17,9'unda (n=5) yapılmamıştır (Tablo-6.6).

Postnatal zidovudin ve nevirapin profilaksisi açısından Grup 1 incelendi. Hastaların %100'ünün (n=28) zidovudin profilaksisi kullandığı görüldü. Nevirapin profilaksisi ise %10,7 hastada (n=3) uygulanmışken, %89,3 hastada (n=25) yapılmamıştır (Tablo-6.6). Nevirapin profilaksisi alan üç hasta incelendiğinde, ikisinde antenatal dönemde ART kullanımına rağmen annede HIV kopya sayısının tespit edilebilir düzeyde olduğu görüldü. Diğer hastanın ise annesinin HIV pozitifliği doğum esnasında tespit edilmiş olup ART altında bir gebelik öyküsü bulunmamaktaydı.

Tablo-6.6. HIV temaslı enfekte olmayan grupta profilaktik ilaç uygulamalarının değerlendirilmesi

| HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|
| Perinatal maternal zidovudin uygulaması (n,%) | |
| Var | 23 (%82,1) |
| Yok | 5 (%17,9) |
| Postnatal profilaktik zidovudin (tekli) uygulaması (n,%) | |
| Var | 28 (%100) |
| Yok | 0 (%0) |
| Postnatal profilaktik zidovudin + nevirapin (ikili) uygulaması (n,%) | |
| Var | 3 (%10,7) |
| Yok | 25 (%89,3) |

Grup 1'e bakıldığında %96,4 hastanın (n=27) anne sütü almadığı, %3,6 hastanın ise (n=1) anne sütü aldığı görülmektedir. Anne sütü almış olan hasta incelendiğinde, annenin HIV pozitifliğinin perinatal dönemde öğrenildiği ve bu nedenle anne sütü maruziyetinin olduğu görülmüştür. Grup 2'de ise hastaların %100'ü (n=27) anne sütü almıştır (Şekil-6.3).



Şekil-6.3. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grupların anne sütü alımının değerlendirilmesi

6.1.4 Bayley III Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Bayley III bilişsel birleşik skorlar incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama bilişsel birleşik puanı 78,5'dir (min 55-max 105). Hastaların %39,2'si (n=11) 85 ve üzeri puan, %42,9'u (n=12) 70-85 puan, %17,9'u (n=5) 70 ve altında puan almıştır. Grup 2'deki hastaların ortalama bilişsel birleşik puanı 79,6'dır (min 65-max 95). Grup 2'deki hastaların %40,7'si (n=11) 85 ve üzeri puan, %51,9'u (n=14) 70-85 puan, %7,4'ü (n=2) 70 ve altında puan almıştır. İki grup arasında Bayley III ortalama bilişsel birleşik skorlar açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,69). Aynı şekilde iki grup arasında Bayley III bilişsel birleşik skor dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,48) (Tablo-6.7, Tablo-6.8).

Bayley III dil birleşik skorlar incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama dil birleşik puanı 72,9'dur (min 50-max 89). Hastaların %17,9'u (n=5) 85 ve üzeri puan, %42,9'u (n=12) 70-85 puan, %39,2'i (n=11) 70 ve altında puan almıştır. Grup 2'deki hastaların ortalama dil birleşik puanı 83'tür (min 65-max 94). Grup 2'deki hastaların %51,9'u (n=14) 85 ve üzeri puan, %40,7'si (n=11) 70-85 puan, %7,4'ü (n=2) 70 ve altında puan almıştır. İki grup arasında Bayley III ortalama dil birleşik skorlar açısından **istatistiksel anlamlı fark görülmüştür (p=0,001)**. Aynı şekilde iki grup arasında Bayley III dil birleşik skor dağılımı açısından **istatistiksel anlamlı fark görülmüştür (p=0,005)** (Tablo-6.7, Tablo-6.8).

Bayley III motor birleşik skorlar incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama motor birleşik puanı 78,8'dir (min 58-max 121). Hastaların %28,6'sı (n=8) 85 ve üzeri puan, %46,4'ü (n=13) 70-85 puan, %25'i (n=7) 70 ve altında puan almıştır. Grup 2'deki hastaların ortalama motor birleşik puanı 79,8'dir (min 64-max 88). Grup 2'deki hastaların %33,3'ü (n=9) 85 ve üzeri puan, %63'ü (n=17) 70-85 puan, %3,7'si (n=1) 70 ve altında puan almıştır. İki grup arasında Bayley III ortalama motor birleşik skorlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,47). Yine iki grup arasında Bayley III motor birleşik skor dağılımı açısından **istatistiksel anlamlı fark görülmemekle birlikte p değeri dikkat çekmektedir (p=0,06)** (Tablo-6.7, Tablo-6.8).

Bayley III alıcı dil ölçek skorları incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama puanı 5,3'tür (min 1-max 11). Grup 2'deki hastaların ortalama alıcı dil ölçek puanı 6,2'dir (min 2-max 9). İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,27) (Tablo-6.7).

Bayley III ifade edici dil ölçek skorları incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama ifade edici dil ölçek puanı 5,3'dir (min 1-max 8). Grup 2'deki hastaların ortalama ifade edici dil

ölçek puanı 7,8'dir (min 5- max 10). İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo-6.7).

Bayley III ince motor ölçek skorları incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama puanı 6,9'dur (min 3-max 13). Grup 2'deki ortalama ince motor ölçek puanı 6,7'dir (min 3- max 10). İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,68$) (Tablo-6.7).

Bayley III kaba motor ölçek skorları incelendiğinde, Grup 1'deki hastaların ortalama puanı 5,9'dur (min 1-max 14). Grup 2'deki ortalama kaba motor ölçek puanı 6,5'tir (min 3- max 10). İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,38$) (Tablo-6.7).

Tablo-6.7. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişiminin değerlendirildiği Bayley III testi skorları

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Bayley III birleşik skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Bilişsel | 78,5 ± 11,7 [80 (55-105)] | 79,6 ± 7,4 [80 (65-95)] | P=0,69 ^a |
| Dil | 72,9 ± 11,9 [77 (50-89)] | 83 ± 7,6 [86 (65-94)] | P=0,01^b |
| Motor | 78,8 ± 13 [79 (58-121)] | 79,8 ± 6,2 [79 (64-88)] | P=0,47 ^b |
| Bayley III ölçek skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Alıcı dil | 5,3 ± 2,6 [6,5 (1-11)] | 6,2 ± 1,8 [6 (2-9)] | P=0,27 ^b |
| İfade edici dil | 5,3 ± 2,3 [6 (1-8)] | 7,8 ± 1,3 [8 (5-10)] | P<0,01^b |
| İnce motor | 6,9 ± 2,2 [7 (3-13)] | 6,7 ± 1,8 [7 (3-10)] | P=0,68 ^a |
| Kaba motor | 5,9 ± 2,8 [6 (1-14)] | 6,5 ± 1,7 [7 (3-10)] | P=0,38 ^a |

SD: standart deviasyon, P^a: p değeri T test ile hesaplandı, P^b: p değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı

Tablo-6.8. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun Bayley III birleşik skorlarına göre gruplandırılması

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=28) | HIV teması olmayan grup (n=27) | P değeri |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Bayley III bilişsel birleşik skorlar (n,%) | | | |
| Normal gelişim: 85 ve üzeri puan | 11 (%39,2) | 11 (%40,7) | P= 0,48 |
| Hafif/orta gelişim geriliği: 70-85 puan | 12 (%42,9) | 14 (%51,9) | |
| Ağır gelişim geriliği: 70 ve altında puan | 5 (%17,9) | 2 (%7,4) | |
| Bayley III dil birleşik skorlar (n,%) | | | |
| Normal gelişim: 85 ve üzeri puan | 5 (%17,9) | 14 (%51,9) | P= 0,005 |
| Hafif/orta gelişim geriliği: 70-85 puan | 12 (%42,9) | 11 (%40,7) | |
| Ağır gelişim geriliği: 70 ve altında puan | 11 (%39,2) | 2 (%7,4) | |
| Bayley III motor birleşik skorlar (n,%) | | | |
| Normal gelişim: 85 ve üzeri puan | 8 (%28,6) | 9 (%33,3) | P= 0,06 |
| Hafif/orta gelişim geriliği: 70-85 puan | 13 (%46,4) | 17 (%63) | |
| Ağır gelişim geriliği: 70 ve altında puan | 7 (%25) | 1 (%3,7) | |

P değerleri hesaplanırken Ki-kare testinden yararlanıldı

Risk faktörlerine göre grup içi ve gruplar arası Bayley III skorları karşılaştırıldı. HIV temaslı enfekte olmayan grupta antenatal ART maruziyeti olanlar (n=24) ve olmayanlar (n=4) nörogelişimsel olarak Bayley III skorları ile değerlendirildi. Antenatal ART maruziyeti olanların ortalama birleşik skorları; bilişselde 79,1 (min 55-max 105), dilde 71,7 (min 50- max 89), motor alanda 79,2 (min 58- max 121) idi. Antenatal ART maruziyeti olmayanların ortalama birleşik skorları; bilişselde 75 (min 55- max 85), dilde 80 (min 59- max 89), motor alanda 76 (min 67- max 88) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0,61, p=0,12, p=0,69) (Tablo- 6.9.).

Antenatal ART maruziyeti olanların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,2 (min 1- max 11), ifade edici dilde 5 (min 1-max 8), ince motorda 7,1 (min 3-max 13), kaba motorda 5,9 (min 1- max 14) idi. Antenatal ART maruziyeti olmayanların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 6 (min 2- max 8), ifade edici dilde 7 (min 4-max 8), ince motorda 6 (min 3-max 8), kaba motorda 6 (min 4- max 8) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında **ifade edici dil alanında p değerinin 0,06 olması dikkat çekici olsa da**, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,48, p=0,06, p=0,35, p=0,89) (Tablo- 6.9.). **Bu analizde gruptaki kişi sayılarının yetersizliği nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı belirtilmelidir.**

Tablo-6.9. HIV temaslı enfekte olmayan grupta antenatal antiretroviral kullanımının Bayley III skorlarına etkisi

| | Antenatal ART maruziyeti olanlar (n=24) | Antenatal ART maruziyeti olmayanlar (n=4) | P değeri |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|
| Bayley III birleşik skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Bilişsel | 79,1 ± 11,4 [80 (55-105)] | 75 ± 14,1 [80 (55-85)] | P=0,61 |
| Dil | 71,7 ± 11,4 [74 (50-89)] | 80 ± 14,2 [86 (59-89)] | P=0,12 |
| Motor | 79,2 ± 13,6 [79 (58-121)] | 76 ± 9,4 [74,5 (67-88)] | P=0,69 |
| Bayley III ölçek skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Alıcı dil | 5,2 ± 2,6 [6 (1-11)] | 6 ± 2,8 [7 (2-8)] | P=0,48 |
| İfade edici dil | 5 ± 2,2 [6 (1-8)] | 7 ± 2 [8 (4-8)] | P=0,06 |
| İnce motor | 7,1 ± 2,2 [7 (3-13)] | 6 ± 2,1 [6,5 (3-8)] | P=0,35 |
| Kaba motor | 5,9 ± 2,9 [6 (1-14)] | 6 ± 1,6 [6 (4-8)] | P=0,89 |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

Antenatal ART alanlarda Rejim 1 (n=5) ve Rejim 2 (n=19) kullanan hastalar nörogelişimsel olarak Bayley III skorları ile değerlendirildi. Rejim 1 kullananların ortalama birleşik skorları; bilişselde 83 (min 75-max 90), dilde 70 (min 56- max 79), motor alanda 83,8 (min 61- max 121) idi. Rejim 2 kullananların ortalama birleşik skorları; bilişselde 78 (min 55- max 105), dilde 72 (min 59- max 89), motor alanda 78 (min 58- max 100) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,38$, $p=0,72$, $p=0,83$) (Tablo-6.10.).

Rejim 1 kullananların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,2 (min 2- max 7), ifade edici dilde 4,6 (min 2-max 6), ince motorda 8,4 (min 5-max 13), kaba motorda 6,2 (min 1- max 14) idi. Rejim 2 kullananların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,2 (min 1- max 11), ifade edici dilde 5,1 (min 1-max 8), ince motorda 6,8 (min 3-max 9), kaba motorda 5,9 (min 1- max 11) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,88$, $p=0,36$, $p=0,25$, $p=0,77$) (Tablo-6.10.). **Bu analizde gruptaki kişi sayılarının yetersizliği nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı belirtilmelidir.**

Tablo-6.10. HIV temaslı enfekte olmayan grupta maruz kalınan antenatal antiretroviral rejiminin Bayley III skorlarına etkisi

| | Rejim 1 kullananlar (n=5) | Rejim 2 kullananlar (n=19) | P değeri |
|-----------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------|
| Bayley III birleşik skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Bilişsel | 83 ± 6,7 [80 (75-90)] | 78 ± 12,4 [80 (55-105)] | P=0,38 |
| Dil | 70 ± 11,4 [77 (56-79)] | 72 ± 11,6 [86 (59-89)] | P=0,72 |
| Motor | 83,8 ± 23 [79 (61-121)] | 78 ± 10,6 [79 (58-100)] | P=0,83 |
| Bayley III ölçek skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Alıcı dil | 5,2 ± 2,5 [7 (2-7)] | 5,2 ± 2,8 [5 (1-11)] | P=0,88 |
| İfade edici dil | 4,6 ± 1,6 [5 (2-6)] | 5,1 ± 2,4 [6 (1-8)] | P=0,36 |
| İnce motor | 8,4 ± 3,1 [9 (5-13)] | 6,8 ± 1,9 [7 (3-9)] | P=0,29 |
| Kaba motor | 6,2 ± 4,8 [5 (1-14)] | 5,9 ± 2,4 [6 (1-11)] | P=0,77 |

*Rejim 1:raltegravir,tenofovir+emtrisitabin (iki NRTI+integraz inhibitörü)

**Rejim 2:tenofovir+emtrisitabin,ritonavir+lopinavir (iki NRTI+proteaz inhibitörü)

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

HIV temaslı enfekte olmayan grup, antenatal maternal HIV kopyası pozitif (n=6) ve negatif (n=22) olmasına göre iki gruba ayrıldı ve nörogelişimsel olarak Bayley III skorları ile değerlendirildi. HIV kopyası pozitif olanların ortalama birleşik skorları; bilişselde 77,5 (min 55- max 90), dilde 77,3 (min 59- max 99), motor alanda 78 (min 67- max 88) idi. HIV kopyası negatif olanların ortalama birleşik skorları; bilişselde 78,8 (min 55- max 105), dilde 71,7 (min 50- max 89), motor alanda 79 (min 58- max 121) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla p=0,88, p=0,22, p=0,86) (Tablo-6.11.).

HIV kopyası pozitif olanların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,8 (min 2- max 8), ifade edici dilde 6,3 (min 4-max 8), ince motorda 6,3 (min 3-max 8), kaba motorda 6,3 (min 4-

max 8) idi. HIV kopyası negatif olanların ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,2 (min 1- max 11), ifade edici dilde 5 (min 1-max 8), ince motorda 7,1 (min 3-max 13), kaba motorda 5,8 (min 1- max 14) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,55, p=0,21, p=0,39, p=0,49) (Tablo-6.11.). **Bu analizde gruptaki kişi sayılarının yetersizliği nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı belirtilmelidir.**

Tablo-6.11. HIV temaslı enfekte olmayan grupta antenatal HIV kopya sayısının Bayley III skorlarına etkisi

| | HIV kopya sayısı pozitif olanlar (n=6) | HIV kopya sayısı negatif olanlar (n=22) | P değeri |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|
| Bayley III birleşik skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Bilişsel | 77,5 ± 12,5 [80 (55-90)] | 78,8 ± 11,7 [80 (55-105)] | P=0,88 |
| Dil | 77,3 ± 12,6 [81 (59-89)] | 71,7 ± 11,7 [74 (50-89)] | P=0,22 |
| Motor | 78 ± 7,9 [80 (67-88)] | 79 ± 14,2 [77,5 (58-121)] | P=0,86 |
| Bayley III ölçek skorlar | | | |
| Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| Alıcı dil | 5,8 ± 2,4 [6,5 (2-8)] | 5,2 ± 2,7 [6 (1-11)] | P=0,55 |
| İfade edici dil | 6,3 ± 1,9 [7 (4-8)] | 5 ± 2,3 [6 (1-8)] | P=0,21 |
| İnce motor | 6,3 ± 1,7 [7 (3-8)] | 7,1 ± 2,3 [7,5 (3-13)] | P=0,39 |
| Kaba motor | 6,3 ± 1,3 [6,5 (4-8)] | 5,8 ± 3 [5,5 (1-14)] | P=0,49 |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

Gruplar anne ve baba eğitim düzeyine göre ilkokul+ortaokul ve lise+üniversite olarak sınıflandırıldı. Anne eğitim düzeyi ilkokul+ortaokul olan Grup 1’de 20, Grup 2’de 9 hasta bulunmaktaydı. Grup 1’in ortalama birleşik skorları; bilişselde 79,2 (min 55-max 90), dilde 75,5 (min 50- max 89), motor alanda 79,9 (min 61- max 121) idi. Grup 2’nin ortalama birleşik skorları; bilişselde 77,7 (min 65- max 85), dilde 82,4 (min 65- max 94), motor alanda 77,3 (min 70- max 88) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,68$, $p=0,17$, $p=0,44$) (Tablo-6.12.).

Anne eğitim düzeyi ilkokul+ortaokul olanlarda Grup 1’in ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,6 (min 2- max 8), ifade edici dilde 5,9 (min 1-max 8), ince motorda 7,2 (min 3-max 13), kaba motorda 6 (min 1- max 14) idi. Grup 2’nin ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 6 (min 2- max 9), ifade edici dilde 7,9 (min 6-max 9), ince motorda 6,5 (min 4-max 9), kaba motorda 5,9 (min 4- max 8) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında **ifade edici dil alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,96$, $p<0,01$, $p=0,41$, $p=0,84$) (Tablo-6.12.).

Tablo-6.12. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin anne eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (ilkokul+ortaokul)

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=20) | HIV teması olmayan grup (n=9) | P değeri | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------|
| Anne eğitimi ilkokul+ortaokul olanlar | Bayley III birleşik skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Bilişsel</i> | 79,2 ± 9 [80 (55-90)] | 77,7 ± 8,7 [80 (65-85)] | P=0,68 |
| | <i>Dil</i> | 75,5 ± 12,1 [79 (50-89)] | 82,4 ± 8,2 [83 (65-94)] | P=0,17 |
| | <i>Motor</i> | 79,9 ± 12,8 [79 (61-121)] | 77,3 ± 5 [76 (70-88)] | P=0,44 |
| | Bayley III ölçek skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Alıcı dil</i> | 5,6 ± 2,3 [7 (2-8)] | 6 ± 1,9 [6 (2-9)] | P=0,96 |
| | <i>İfade edici dil</i> | 5,9 ± 2 [6,5 (1-8)] | 7,9 ± 1 [8 (6-9)] | P<0,01 |
| | <i>İnce motor</i> | 7,2 ± 1,9 [7 (3-13)] | 6,5 ± 1,6 [7 (4-9)] | P=0,41 |
| <i>Kaba motor</i> | 6 ± 2,8 [6 (1-14)] | 5,9 ± 1,2 [6 (4-8)] | P=0,84 | |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

Anne eğitim düzeyi lise+üniversite olan Grup 1’de 8, Grup 2’de 18 hasta bulunmaktaydı. Grup 1’in ortalama birleşik skorları; bilişselde 76,8 (min 55-max 105), dilde 66,3 (min 56- max 79), motor alanda 76 (min 58- max 100) idi. Grup 2’nin ortalama birleşik skorları; bilişselde 80,5 (min 70- max 95), dilde 83,3 (min 68- max 91), motor alanda 81 (min 64- max 88) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında **dil alanında anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda saptanmamıştır (sırasıyla p=0,73, **p<0,01**, p=0,2) (Tablo-6.13.).

Anne eğitim düzeyi lise+üniversite olanlarda Grup 1’in ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 4,6 (min 1- max 11), ifade edici dilde 3,8 (min 1-max 7), ince motorda 6,2 (min 3-max 9),

kaba motorda 5,7 (min 3- max 11) idi. Grup 2'nin ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 6,4 (min 2- max 9), ifade edici dilde 7,7 (min 5-max 10), ince motorda 6,8 (min 3-max 10), kaba motorda 6,8 (min 3- max 10) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında **ifade edici dil alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,1$, $p<0,01$, $p=0,78$, $p=0,2$) (Tablo-6.13.).

Tablo-6.13. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin anne eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (lise+üniversite)

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=8) | HIV teması olmayan grup (n=18) | P değeri | |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Anne eğitimi lise+üniversite olanlar | Bayley III birleşik skorlar | | | |
| | Ortalama \pm SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Bilişsel</i> | 76,8 \pm 17,3 [80 (55-105)] | 80,5 \pm 6,8 [80 (70-95)] | P=0,73 |
| | <i>Dil</i> | 66,3 \pm 9 [66 (56-79)] | 83,3 \pm 7,5 [86 (68-91)] | P<0,01 |
| | <i>Motor</i> | 76 \pm 13,9 [74,5 (58-100)] | 81 \pm 6,5 [82 (64-88)] | P=0,2 |
| | Bayley III ölçek skorlar | | | |
| | Ortalama \pm SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Alıcı dil</i> | 4,6 \pm 3,4 [3,5 (1-11)] | 6,4 \pm 1,7 [6,5 (2-9)] | P=0,1 |
| | <i>İfade edici dil</i> | 3,8 \pm 2,3 [3,5 (1-7)] | 7,7 \pm 1,4 [8 (5-10)] | P<0,01 |
| | <i>İnce motor</i> | 6,2 \pm 2,7 [6,5 (3-9)] | 6,8 \pm 1,9 [7 (3-10)] | P=0,78 |
| <i>Kaba motor</i> | 5,7 \pm 2,8 [5 (3-11)] | 6,8 \pm 1,8 [7 (3-10)] | P=0,2 | |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

Baba eğitim düzeyi ilkokul+ortaokul olan Grup 1’de 18, Grup 2’de 6 hasta bulunmaktaydı. Grup 1’in ortalama birleşik skorları; bilişselde 76,9 (min 55-max 90), dilde 72,7 (min 50- max 89), motor alanda 78,5 (min 61- max 121) idi. Grup 2’nin ortalama birleşik skorları; bilişselde 76,6 (min 65- max 85), dilde 84,6 (min 77- max 94), motor alanda 78,5 (min 76- max 85) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında **dil alanında anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,94$, $p=0,03$, $p=1$) (Tablo-6.14.).

Baba eğitim düzeyi ilkokul+ortaokul olanlarda Grup 1’in ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,2 (min 2- max 8), ifade edici dilde 5,4 (min 1-max 8), ince motorda 7,2 (min 5-max 9), kaba motorda 5,6 (min 1- max 14) idi. Grup 2’nin ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 7 (min 5- max 9), ifade edici dilde 7,6 (min 7-max 9), ince motorda 7 (min 5-max 9), kaba motorda 5,8 (min 4- max 7) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında **ifade edici dil alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,1$, $p=0,01$, $p=0,84$, $p=0,68$) (Tablo-6.14.).

Tablo-6.14. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin baba eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (ilkokul+ortaokul)

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=18) | HIV teması olmayan grup (n=6) | P değeri | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Baba eğitimi ilkokul+ortaokul olanlar | Bayley III birleşik skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Bilişsel</i> | 76,9 ± 9,5 [80 (55-90)] | 76,6 ± 9,3 [80 (65-85)] | P=0,94 |
| | <i>Dil</i> | 72,7 ± 11,6 [74 (50-89)] | 84,6 ± 6,3 [84,5 (77-94)] | P=0,03 |
| | <i>Motor</i> | 78,5 ± 13,7 [79 (61-121)] | 78,5 ± 3,5 [77,5 (76-85)] | P=1 |
| | Bayley III ölçek skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Alıcı dil</i> | 5,2 ± 2,3 [5,5 (2-8)] | 7 ± 1,5 [7 (5-9)] | P=0,1 |
| | <i>İfade edici dil</i> | 5,4 ± 2,1 [6 (1-8)] | 7,6 ± 0,8 [7,5 (7-9)] | P=0,01 |
| | <i>İnce motor</i> | 7,2 ± 2,2 [7 (5-9)] | 7 ± 1,4 [7 (5-9)] | P=0,84 |
| <i>Kaba motor</i> | 5,6 ± 2,9 [5 (1-14)] | 5,8 ± 1,1 [6 (4-7)] | P=0,68 | |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

Baba eğitim düzeyi lise+üniversite olan Grup 1’de 10, Grup 2’de 21 hasta bulunmaktaydı. Grup 1’in ortalama birleşik skorları; bilişselde 81,5 (min 55-max 105), dilde 73,2 (min 56- max 89), motor alanda 79,3 (min 58- max 100) idi. Grup 2’nin ortalama birleşik skorları; bilişselde 80,5 (min 70- max 95), dilde 82,6 (min 65- max 91), motor alanda 80 (min 64- max 88) idi. Her iki grup bu üç alanda kıyaslandığında **dil alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda saptanmamıştır (sırasıyla p=0,41, **p=0,04**, p=0,81) (Tablo-6.15.).

Baba eğitim düzeyi lise+üniversite olanlarda Grup 1'in ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 5,6 (min 1- max 11), ifade edici dilde 5,2 (min 1-max 8), ince motorda 6,5 (min 3-max 9), kaba motorda 6,6 (min 3- max 11) idi. Grup 2'nin ortalama ölçek skorları; alıcı dilde 6,1 (min 2- max 9), ifade edici dilde 7,8 (min 5-max 10), ince motorda 6,6 (min 3-max 10), kaba motorda 6,7 (min 3- max 10) idi. Her iki grup bu dört alanda kıyaslandığında **ifade edici dil alanında istatistiksel anlamlı fark saptanmış**, diğer alanlarda saptanmamıştır (sırasıyla p=0,98, **p<0,01**, p=0,91, p=0,78) (Tablo-6.15.).

Tablo-6.15. HIV temaslı enfekte olmayan grup ile HIV teması olmayan grubun nörogelişimlerinin baba eğitim düzeyine göre karşılaştırılması (lise+üniversite)

| | HIV temaslı enfekte olmayan grup (n=10) | | HIV teması olmayan grup (n=21) | P değeri |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Baba eğitimi lise+üniversite olanlar | Bayley III birleşik skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Bilişsel</i> | 81,5 ± 14,9 [85 (55-105)] | 80,5 ± 6,8 [80 (70-95)] | P=0,41 |
| | <i>Dil</i> | 73,2 ± 13 [78 (56-89)] | 82,6 ± 8 [86 (65-91)] | P=0,04 |
| | <i>Motor</i> | 79,3 ± 12,3 [77,5 (58-100)] | 80 ± 6,8 [80 (64-88)] | P=0,81 |
| | Bayley III ölçek skorlar | | | |
| | Ortalama ± SD [median (min-max)] | | | |
| | <i>Alıcı dil</i> | 5,6 ± 3,3 [7 (1-11)] | 6,1 ± 1,8 [6 (2-9)] | P=0,98 |
| | <i>İfade edici dil</i> | 5,2 ± 2,6 [6 (1-8)] | 7,8 ± 1,4 [8 (5-10)] | P<0,01 |
| | <i>İnce motor</i> | 6,5 ± 2,2 [7 (3-9)] | 6,6 ± 1,9 [7 (3-10)] | P=0,91 |
| <i>Kaba motor</i> | 6,6 ± 2,4 [6,5 (3-11)] | 6,7 ± 1,8 [7 (3-10)] | P=0,78 | |

SD: standart deviasyon, P değeri Mann Whitney U testi ile hesaplandı.

7 TARTIŞMA

Tüm dünyada HIV enfeksiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Günümüzde HIV enfeksiyonunun kesin bir tedavisi olmamakla birlikte hastalığı kontrol altına alarak morbidite ve mortaliteyi azaltan yöntemler bulunmaktadır. Hastalığın daha iyi anlaşılması ve tanınmasıyla birlikte korunma ve bulaşı önleme şekilleri de gelişmiştir. Bu durum ise yeni bir çalışma grubunu doğurmuştur: HIV pozitif anneden doğan ve enfekte olmayan çocuklar.

HIV teması olan ve enfekte olmayan çocuklar sağlıklı olarak kabul edilseler de; anne karnında HIV ile karşılaşmış olmaları, annenin kullandığı antiretroviral tedavilerin antenatal etkileri, anne sütünden uzak tutulmaları, postnatal dönemde kullanılan koruyucu antiretroviral tedavilerin bu çocukların nörogelişimlerine etkileri merak konusudur.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Polikliniği'nde izlenen HIV pozitif anneden doğan ve enfekte olmayan 28 çocuğu ve kontrol grubu olarak da Sosyal Pediatri Polikliniği'nden HIV teması olmayan 27 çocuğu inceledik.

Chaudhury ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı çalışmada bir Güney Afrika ülkesi olan Botswana'daki HIV temaslı çocukların nörogelişimleri incelenmiş, çalışmaya HIV temaslı enfekte olmayan 313 çocuk ve HIV teması olmayan 357 çocuk dahil edilmiştir [4]. Springer ve arkadaşlarının 2018 yılında Cape Town'da yaptığı çalışmada HIV teması olup enfekte olmayan 58 hasta, HIV teması olmayan 38 hasta değerlendirmeye alınmıştır [135]. Le Roux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HEU grupta 215, HUU grupta 306 hasta değerlendirilmiştir [136]. Bu yayın da Cape Town merkezli bir çalışmadır. HIV enfeksiyonunun yoğun görüldüğü Güney Afrika ülkelerinde doğru orantılı olarak HIV temaslı bebek sayısı da fazla olduğu için yapılan çalışmalarda büyük hasta gruplarına yer verilmiştir. Güney Afrika ülkelerinde 2021 yılında total HIV enfekte hasta sayısı 7.500.000 iken bunların 270.000'i 15 yaş altındaki çocuklar oluşturmaktadır [137]. Ülkemizde ise 1985 yılından bugüne olan toplan HIV pozitif hasta sayısı 30.293'tür, bunların sadece 255 tanesini 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır [14]. Bu fark sebebiyle çalışma grubumuz yayınlanan çalışmalara göre daha küçüktür.

Çalışmamızda HIV teması olup enfekte olmayan gruptaki (HEU) hastaların %42,9'unu kızlar, %57,1'ini ise erkekler; HIV teması ve enfeksiyonu olmayan (HUU) hastaların ise %48,1'ini kızlar, %57,1'ini erkekler oluşturmaktadır. İki grup karşılaştırıldığında cinsiyet açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.

Le Roux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HEU gruptaki hastaların %47'sini kız, %53'ünü erkekler oluştururken; HUU gruptaki hastaların %55'ini kız, %45'ini erkekler

oluşturmaktaydı [136]. Springer ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki hastaların % 40,6'sının kız, %59,4'ünün erkek; kontrol grubundaki HUU hastaların %51,8'inin kız, %48,2'sinin ise erkek olduğu görülmüştür [123]. İncelenen çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi HEU ve HUU gruplarındaki cinsiyet dağılımlarının orantılı olduğu izlendi.

Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların yaş aralığı 1-42 ay arasında değişmektedir. HEU gruptaki hastaların ortalama yaşı 24 ay iken, HUU gruptaki hastaların ortalama yaşı 21,9 aydır. Yaş grupları 1-12 ay, 12-24 ay, 24-36 ay ve 36-42 ay olarak dörde ayrılmıştır. Çalışmamızdaki yaş dağılımı ve ortalama yaşlar açısından HEU ve HUU gruplar arasında fark görülmemiş olması hastaların homojen dağılmış olduğunu göstermektedir.

Chaudhury ve ark.larının yaptığı çalışmada değerlendirmeye alınan tüm hastalar 24 aylık idi [4]. Springer ve arkadaşlarının 2017 yılındaki çalışmasına dahil edilen hastalar 12 aylık idi [135]. Yine Springer ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan çalışmasında hastaların yaşları 24-36 ay arasında değişmekteydi; ortalama yaş HEU grupta 36 ay iken HUU grupta 35 ay olarak görüldü [123]. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı yaşlarda hasta bulunmasına rağmen, ortalama yaş açısından HEU ve HUU gruplar arasında fark görülmemiştir. Struyf ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada Malawi'deki HIV pozitif, HIV temaslı ve HIV teması olmayan 8-78 hafta yaş aralığındaki çocuklar incelenmiş, HEU grupta medyan yaş 11,3 hafta iken HUU grupta 10,8 hafta olarak görülmüştür [138]. Bu çalışma da farklı yaş gruplarındaki hastalar dahil edilerek yapılmıştır.

Çocuğun büyüdüğü çevre ve bulunduğu ailenin sosyodemografik yapısı nörogelişim üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Çocukların en çok temas ettiği bireylerin eğitim düzeylerinin iyi olması gelişimi olumlu yönde etkilenmektedir. Aynı şekilde evdeki bireylerin meslek sahibi olması, ev bütçesi ve refahının daha iyi olmasını sağlamaktadır. Sosyoekonomik dezavantajlar, eğitim olanaklarının azalmasına ve nörogelişimsel değerlendirmede düşük performansa yol açabilir [139, 140]. Bu nedenle çalışmamızda anne baba eğitim düzeylerini ve çalışma durumlarını inceledik. Anne eğitim düzeylerine bakıldığında HEU grupta en az lise eğitimi almış olanlar %7,2 iken HUU grupta bu oran %66,6'yı bulmaktadır. Anne çalışma durumları incelendiğinde HEU gruptaki annelerin %14,3'ü çalışırken, HUU gruptaki annelerin %51,9'u çalışmaktaydı. Baba eğitim düzeylerine bakıldığında HEU grupta en az lise eğitimi almış olanlar %35,7 iken HUU grupta bu oran %77,8 idi. Her iki grupta da babaların hepsi herhangi bir işte çalışır durumdaydı.

Çalışma gruplarımız arasında anne baba eğitim düzeyleri ve anne çalışma durumu açısından anlamlı fark görülmüştür (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,007$, $p=0,002$). Bu nedenle aynı eğitim düzeyinde alt gruplar oluşturularak Bayley III skorları tekrar karşılaştırılmıştır. Eğitim düzeyi ilkokul+ortaokul olan annelerin çocukları incelendiğinde ifade edici dil alanında HEU ve HUU grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,01$). Anne eğitim düzeyi lise+üniversite olanlarda HEU ve HUU grup arasında hem dil birleşik skorlarında hem de ifade edici dil ölçek skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,01$, $p<0,01$). Aynı durum baba eğitimi ilkokul+ortaokul ve lise+üniversite şeklinde gruplandırıldığında da saptanmıştır. Eğitim düzeyi bağımsız bir risk faktörü haline geldiğinde de dil alanının HEU çocuklarda daha fazla etkilendiği görülmüştür.

Wu ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU gruptaki anne baba eğitim düzeyinin HUU'a göre önemli ölçüde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada düşük eğitim düzeyi olan annelerin HEU çocukları, Bayley III motor alan gelişiminde ortalamanın altında kalma riski saptanmıştır [141]. Struyf ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU ve HUU gruplarda anne eğitimi ve sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu görülmüştür [138]. McHenry ve ark.larının yaptığı çalışmada HUU gruptaki annelerin eğitim düzeylerinin anlamlı ölçüde daha iyi olduğu saptanmıştır [142]. Bu çalışmada sosyoekonomik düzeyin yüksek olmasının ince ve kaba motor hareketlerde daha düşük skorlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, yüksek sosyoekonomik durumdaki ailelerde çocukların ev içi ekran maruziyetinin daha sık olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Anneden bebeğe HIV geçişinin önlenmesi için annenin antenatal dönemde antiretroviral tedavi alması önerilmektedir. Antiretroviral olarak kombine ilaç tedavileri tercih edilmektedir. Bebeğe HIV bulaşını engelliyor olmalarının yanında, bu ilaçlara intrauterin maruziyetin nörogelişim üzerine etkilerine dair kesin veriler bulunmamaktadır [125, 143]. Çalışmamızdaki HEU gruptaki annelerin %85,7'si gebeliğinde antiretroviral tedavi almıştır. Annelerin tedavilerinde üçlü kombine ilaç rejimlerinin kullanıldığı görülmüştür. Tedavi rejimlerinde iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü ile birlikte integras inhibitörü veya proteaz inhibitörleri bulunmaktadır. HEU gruptaki annelerin %67,9'u tenofovir+emtrisitabin ve raltegravir kombinasyonunu, %17,9'unun ise tenofovir+emtrisitabin ve ritonavir+lopinavir kombinasyonunu kullanmaktadır. Çalışmamızda HEU grupta antiretroviral maruziyeti olan ve olmayanlar arasında nörogelişimsel açıdan fark bulunmamıştır. Ancak ifade edici dil alanındaki fark istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekicidir ($p=0,06$). Yine antiretroviral maruziyeti olan hastalar karşılaştırıldığında farklı rejim kullanımının Bayley III skorlarını

etkilemediği görülmüştür. Ancak bu analizde gruptaki kişi sayılarının yetersizliği nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı belirtilmelidir.

Chaudhury ve ark.larının Botswana'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki anneler incelendiğinde %0,3'ünün ART tedavi almadığı, %63,5'inin zidovudin tekli tedavi aldığı, %36,2'sinin ise üçlü ART aldığı görülmüştür [4]. Tüm bulgulara bakıldığında intrauterin HIV ve ART temasının nörogelişimi etkilemediği ortaya konmuştur. Sirois ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU gruptaki annelerin %83'ü kombine ART kullanmıştır; ART kullananların %79'u proteaz inhibitörü içeren rejim, %5'i NNRTI içeren rejim, %14'ü tekli NRTI rejimi almıştır [144]. Bu çalışmada ART kullanımının veya ART rejiminin nörogelişim üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur. Ngoma ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU gruptaki anneler ikili ART (zidovudin ve lopinavir+ritonavir) kullanmıştır, bu çalışmada da antenatal ART maruziyetinin kognitif ve dil gelişimini etkilemediği ortaya konmuştur [145].

Antenatal dönemdeki HIV temasının nörogelişim üzerindeki olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir [146]. Çalışmamızda HEU gruptaki 28 anneden 6'sında (%21,4) gebelik süresince tespit edilebilir düzeyde HIV kopyası saptanmıştır. Bu annelerden bir tanesinde kopya sayısı 252 kopya/mL (<400 kopya/mL), bir tanesinde 2758 kopya/mL (>1000 kopya/mL) olarak saptanmış; kalan dört annenin verilerine ulaşılamamıştır. Antenatal HIV kopya sayısı pozitif saptanan hastaların Bayley III ortalama birleşik skorlarına bakıldığında; bilişsel ortalama puan 77,5, dil ortalama puanı 77,3, motor ortalama puan 78 olarak hesaplanmıştır. Antenatal HIV kopya sayısı pozitif ve negatif olanlar kıyaslandığında Bayley III skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu analizde gruptaki kişi sayılarının yetersizliği nedeniyle sonuçların güvenilir olmadığı belirtilmelidir.

Kopya sayısı 2758 saptanan annenin çocuğunun Bayley III birleşik skorlarına bakıldığında; bilişsel alanda 75 puan (hafif-orta gerilik), dil alanında 65 puan (ağır gerilik) ve motor alandan 82 puan (hafif-orta gerilik) aldığı görülmüştür. Kopya sayısı 252 saptanan annenin çocuğunun Bayley III birleşik skorlarına bakıldığında; bilişsel alanda 90 puan (normal gelişim), dil alanında 79 puan (hafif-orta gerilik) ve motor alandan 82 puan (hafif-orta gerilik) aldığı görülmüştür. Kopya sayısı arttıkça Bayley III skorlarında etkilenme olmuş gibi görünse de ,yetersiz hasta sayısı nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Williams ve ark.larının 1840 HEU hastayı incelediği çalışmada 936 hastanın annesinde (%51) antenatal HIV kopyası pozitif saptanmış; HIV kopya sayısı arttıkça düzeltilmiş mental gelişim indeksi puanında anlamlı olmayan ancak düzeltilmiş psikomotor gelişim indeksi puanında istatistiksel anlamlı gerilik olduğu görülmüştür [147]. Strehlau ve ark.larının 2020

yılında Güney Afrika'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki 70 annenin 53'ünde (%75) doğuma yakın dönemde bakılan HIV kopya sayısı pozitif bulunmuştur, ancak antenatal HIV maruziyeti ile nörogelişim üzerine kanıtlanmış olumsuz etkisi bulunmamıştır [148].

Anneden bebeğe HIV geçişi için alınan önlemlerden biri elektif sezaryen ile doğum şeklidir. Bu yol ile amniyotik membranların kontrol altında açıldığı için mikrotransfüzyonların önüne geçildiği, bebeğin doğum esnasında annenin vücut sıvıları ile temasını azalttığı düşünülmektedir [15]. Ancak gebeliğin son döneminde HIV kopya sayısı 400 kopya/mL altında olanlara rutin sezaryen ile doğum uygulaması gerekli değildir. Çalışmamızda HEU gruptaki çocukların %75'i, HUU gruptaki çocukların ise %70,4'ü sezaryen ile doğmuştur. HEU grupta normal spontan yol ile doğan 7 çocuk incelendiğinde; 5 çocuğun annesinin HIV kopya sayısının saptanamayacak düzeyde olduğu, 1 çocuğun annesinin HIV tanısını perinatal dönemde aldığı, 1 çocuğun annesinin HIV kopya sayısının >1000 kopya/mL olduğu görülmüştür.

Le Roux ve ark.larının Cape Town'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki çocukların %29'u, HUU gruptaki çocukların %39'u sezaryen ile doğmuştur [136]. Strehlau ve ark.larının Güney Afrika'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki annelerin %98,5'inin normal spontan yol ile doğum yaptığı görülmüştür [148]. İncelenen çalışmalardaki normal doğum oranının yüksekliği, çalışmaların kaynakları kısıtlı ülkelerde yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Preterm doğum eylemi anneden bebeğe HIV geçişi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bebeğin ve annenin durumu el veriyorsa elektif doğum planı 38-39. GH'larda yapılmalıdır [84]. Çalışmamızda HEU gruptaki hastaların ortalama doğum haftası 37. GH, HUU grupta ise 38. GH'dır. HEU gruptaki hastaların %14,3'ünde, HUU gruptaki hastaların %11,1'inde preterm doğum (<37 GH) görülmüştür. Preterm doğum oranı her iki grupta benzer bulunmuştur. HEU gruptaki preterm dört hastadan 2 hasta 28. GH'da, 1 hasta hasta 32. GH'da, 1 hasta 34. GH'da doğmuştur. Nörogelişimleri açısından Bayley III ortalama birleşik skorları incelendiğinde; bilişsel puan 72,5 (ağır gerilik), dil puan 63,5 (ağır gerilik), motor puan 72,2 (ağır gerilik) olarak görülmüştür. Preterm doğanlarda nörogelişimin ağır etkilendiği görülmekle birlikte, sayının yetersizliği nedeniyle bu bulgu istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Wu ve arkadaşlarının yaptığı Çin'de yaptığı çalışmada HEU grupta preterm doğum oranı %14 iken, HUU grupta %2,4'tür [141]. McHenry ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU gruptaki hastaların %12,7'si, HUU gruptaki hastaların %4,1'i preterm doğmuştur [142]. Chaudhury ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU grupta preterm doğum oranı %13,9, HUU grupta %11,7'dir. İki grup arasında preterm doğum açısından anlamlı fark görülmemiştir

(p=0,37). Bu çalışmada preterm doğum öyküsü olan hastaların Bayley III testinin tüm alanlarında daha düşük puanlar aldığı savunulmaktadır [4].

Çalışmamızda HEU gruptaki hastaların doğumdaki ortalama kilosu 2924 gr (min 1040 gr, max 4245 gr), ortalama boyu 48 cm (min 35 cm- max 54 cm); HUU hastaların doğumdaki ortalama kilosu 3222 gr (min 2500 gr-max 3970 gr), ortalama boyu 48 cm (min 37 cm- max 52 cm)'dir. Doğum ağırlıklarına bakıldığında HEU hastaların %10,7'sinde, HUU hastaların ise %3,7'sinde SGA doğum öyküsü bulunmaktadır. HEU gruptaki SGA doğum öyküsü olan üç hastanın ortalama birleşik Bayley III skorlarına bakıldığında; bilişsel alanda 80 puan, dil alanında 68 puan , motor alanda ise 81 puan aldıkları görülmüştür. Dil alanında ileri derecede gerilik saptanmış olup kişi sayısındaki yetersizlik nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. HUU grupta SGA öyküsü olan bir hastanın Bayley III ortalama birleşik skorları bilişsel 75, dil 71, motor 73 puandır. Üç alanda da orta-sınırdaki ağır düzeyde gerilik mevcuttur (ortalama 79,6; 83; 79,8).

Springer ve ark.larının 2019'da yaptığı çalışmada HEU gruptaki hastaların doğumdaki ortalama kilosu 3048 gr, ortalama boyu 48,8 cm; HUU hastaların doğumdaki ortalama kilosu 3096 gr, ortalama doğum boyu 48,5 cm'dir. Aynı çalışmada HEU hastaların %9,4'ü, HUU hastaların ise %3,7'si düşük doğum ağırlıyla (doğum kilosu < 2500 gr) doğmuştur [123]. Chaudhury ve ark.larının yaptığı çalışmada HEU grupta düşük doğum ağırlıklı hasta oranı %17,2, HUU grupta %8,9'dur. Bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı doğum öyküsü olan hastaların Bayley III testinin tüm alanlarında daha düşük puanlar aldığı ileri sürülmüştür [4].

Perinatal ve postnatal dönemde HIV bulaşının önlenmesi için antiretroviral tedavi uygulanmaktadır. Doğum esnasında anneye zidovudin veya nevirapin profilaksisi yapılmaktadır. Postnatal dönemde ise temaslı bebeğin risk durumuna göre tekli veya ikili antiretroviral profilaksi verilmektedir. HEU gruptaki annelerin %82,1'ine zidovudin profilaksisi yapılmıştır. Postnatal dönemde HEU hastaların tümüne zidovudin profilaksisi verilmiştir. HEU gruptaki 3 hastaya temas açısından riskli olmaları nedeniyle zidovudine ek olarak nevirapin profilaksisi de verilmiştir. Bu üç hastanın Bayley III ortalama birleşik skorlarına bakıldığında; bilişsel puan 83, dil puanı 75, motor puan 84 olarak görülmüştür. HEU gruptaki ortalama birleşik skorların (bilişsel 78,5, dil 72,9, motor 78,8) üzerinde olan bu değerler, profilakside ikili antiretroviral kullanımının nörogelişime olumsuz etkisi olmadığı şeklinde yorumlansa da kişi sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel anlamlandırılmamaktadır.

Ngoma ve ark.larının yaptığı çalışmada HIV pozitif annelere doğum esnasında nevirapin uygulanmış; postnatal dönemde ilk 48 saatte bebeğe de nevirapin tedavisi, 7 gün

boyunca da oral zidovudin tedavisi verilmiştir [145]. Wedderburn ve ark.larının çalışmasında 24. ayında değerlendirilen HEU çocukların %87'si postnatal nevirapin profilaksisi, %13'ü ise postnatal nevirapin ve zidovudin profilaksisi almıştır [124]. Sirois ve ark.larının çalışmasında HEU gruptaki çocukların % 97'si postnatal zidovudin profilaksisi kullanmıştır; herhangi bir Bayley III sonucuyla neonatal profilaksi arasında ilişki bulunmamıştır [144].

Çalışmamızda totalde 56 çocuk (28 HEU, 27 HUU) nörogelişimsel olarak Bayley III testi ile değerlendirilmiştir. Ortalama bilişsel ve motor fonksiyonlar açısından HEU ve HUU gruplarda benzer özelliklere rastlanmıştır. Her iki grupta da bilişsel ve motor alanda hafif derecede gerilik (birleşik skor 70-85) saptanmıştır (bilişsel birleşik HEU 78,5, HUU 79,6; motor birleşik HEU 78,8, HUU 79,8). Dil alanında da her iki grupta hafif- orta derecede gerilik görülmüştür (dil birleşik HEU 72,9, HUU 83). Ancak dil ortalama birleşik skorları HEU grupta HUU'ya göre istatistiksel anlamlı oranda daha düşük saptanmıştır ($p=0,01$). Ayrıca ölçek skorlarına bakıldığında ince motor, kaba motor ve alıcı dil alanında iki grup arasında fark bulunmazken; ifade edici dilde HEU ve HUU arasında istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p<0,01$).

Herhangi bir gelişim geriliği (birleşik skor < 85) ve ağır gelişim geriliği (birleşik skor < 70) oranları açısından gruplar incelendi. Bilişsel alanda HEU grupta gerilik saptanma oranı %60,8, HUU grupta %59,3'tür. Bilişsel alanda ağır gelişim geriliği oranının HEU grupta HUU'ya daha yüksek olduğu görülmüştür (HEU %17,9, HUU %7,4). Dil alanında HEU grupta gelişim geriliği oranı %82,1, HUU grupta %48,1'dir. Dil alanında ağır gelişim geriliği oranı HEU grupta HUU'ya göre daha yüksektir (HEU %39,3, HUU %7,4). Motor alanda HEU grupta gerilik saptanma oranı %71,4, HUU grupta %66,7'dir. Motor alanda ağır gelişim geriliği oranı da HEU grupta HUU'ya göre daha yüksektir (HEU %25, HUU %3,7). Ağır gelişim geriliği oranı her üç alanda da HEU grupta HUU'ya göre daha yüksek görülmekte olup, dil alanında bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,005$).

Springer ve ark.larının 2019'da yaptığı çalışmada 59 (32 HEU, 27HUU) çocuk nörogelişimsel olarak Bayley III ile değerlendirilmiştir. HEU ve HUU grup arasında bilişsel, dil ve motor alanların herhangi birinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ağır gelişim geriliği olan çocuk bulunmamaktadır. Anne eğitim düzeyinin artması motor alanda istatistiksel anlamlı ($p<0,01$), bilişsel alanda ise güçlü ancak istatistiksel anlamı olmayan ($p=0,06$) iyileşme ile ilişkilendirilmiştir [123].

Chaudhury ve ark.larının 2017'de yaptığı çalışmada 670 çocuk (313 HEU, 357 HUU) nörogelişimsel olarak Bayley III ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada HEU ve HUU grup

arasında bilişsel, dil ve motor alanda klinik ve istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir. HEU grupta ifade edici dil puanının HUU'ya göre daha düşük olduğu; bilişsel puanın ise HEU grupta HUU'ya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Ancak bu farklar klinik veya istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır. Sonuç olarak intrauterin HIV temasının Botswana'daki küçük çocuklarda nörogelişimsel problemlere neden olmadığına kanaat getirilmiştir [4].

Le Roux ve ark.larının 2017'de yaptığı çalışmada 215 HEU ve 306 HUU çocuk nörogelişimsel olarak Bayley III ile değerlendirilmiştir. Ortalama bilişsel, motor veya dil puanları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak HEU grupta bilişsel ve motor alanda herhangi bir gelişim geriliği gösteren (birleşik skor<85) hasta miktarı, HUU gruba göre daha fazla bulunmuştur. Dil alanında gelişim geriliği riski ise iki grup arasında benzer bulunmuştur. Puanı 85 ve altında olan hastalar arasında ağır gelişim geriliği (birleşik puan < 70) oranı HEU ve HUU gruplarda benzer bulunmuştur[136].

Springer ve ark.larının 2017'de yaptığı çalışmada 58 HEU ve 38 HUU çocuk nörogelişimsel olarak Bayley III testi ile değerlendirildi [135]. İki grup arasında Bayley birleşik skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bilişsel ve motor birleşik skorlarda 85 ve altı puan alanlar HEU ve HUU grupta benzer miktarda bulunmuştur (sırasıyla p=0,15, p=0,74). Dil alanında gelişim geriliği saptanan hastaların oranı (birleşik skor <85) HEU grupta HUU'ya göre daha fazla (%28 HEU, %18 HUU) bulunmuştur, ancak istatistiksel anlamlı değildir (p=0,23).

Struyf ve ark.larının 2019'da Malawi'de yaptığı çalışmada 555 çocuk (96 HIV enfekte, 289 HEU, 170 HUU) nörogelişimsel olarak Bayley III testi ile değerlendirildi. HIV enfekte çocuklarda bilişsel fonksiyonlarda bozukluk saptanırken; HEU ve HUU gruplar arasında bilişsel fonksiyonlar açısından fark bulunmamıştır [138].

Wedderburn ve ark.larının yaptığı çalışmada hastalar 6 ve 24. Aylarında nörogelişimsel olarak değerlendirilmiştir. Altı ay değerlendirmelerinde HEU ve HUU grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çocuklar tekrar 24. aylarında değerlendirildiğinde HIV temasının alıcı ve ifade edici dil skorlarında istatistiksel anlamlı düşüşe neden olduğu saptanmıştır. Motor ve bilişsel fonksiyonlarda HEU ve HUU grup arasında 24. aylarında anlamlı fark görülmemiştir. Çalışmada erken yaşta kelime ile iletişim daha az olduğu için dil gelişimindeki geriliğin farkedilemeyebileceği düşünülmektedir [124].

Van Rie ve ark.larının 2008 yılında Kongo Cumhuriyeti'nde yaptığı çalışmada 35 HIV enfekte, 35 HEU ve 90 HUU çocuk nörogelişimsel olarak Bayley II testi ile değerlendirilmiştir

[149]. İfade edici dilde HEU çocuklarda HUU'ya göre anlamlı düzeyde etkilenme olduğu gör÷lmüştür (p=0.02).

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık örneklem boyutunun rölatif olarak az olmasıdır. Bu durum değerlendirilmenin kısıtlanmasına yol açmıştır.



8 SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HIV enfekte anneden doğup enfekte olmayan çocukların, HIV teması olmayan çocuklara göre nörogelişimsel olarak dil alanında geride olduğu; özellikle ifade edici dil alanında istatistiksel olarak anlamlı düşük puanlar aldığı görülmüştür. Antenatal HIV kopya pozitifliğinin, ART maruziyetinin veya antenatal ART rejim farklılığının nörogelişimi etkilemediği görülmüştür.

Literatürde konuyla ilgili çeşitli sonuçlar bulunmakta olup, HIV temasının nörogelişimi nasıl etkilediğine dair henüz netleşmiş bir görüş mevcut değildir. Üniversite hastanemizde çoğunlukla takipli HIV pozitif gebeler olması nedeniyle, bu gebelerin ART altında olması ve çalışma grubunda düşük riskte yenidoğanlar olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra sayıca az bir kohort grubunda değerlendirme yapılması risk faktörlerinin detaylı tespiti açısından kısıtlılık oluşturmuştur. Ancak daha büyük hasta grupları ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar çıktığı görülmüştür ve çalışmamızdaki veriler sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında literatür ile benzerdir. Konunun aydınlatılması adına daha fazla uzun dönemli ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

Önerimiz, HIV enfekte anneden doğup enfekte olmayan çocukların erken dönemde nörogelişimsel açıdan takip edilmesidir. Bu çocukların enfekte olmaması için klinik ve laboratuvar olarak yapılan yakın izlem, nörogelişimleri için de yapılmalıdır. Poliklinik ziyaretlerinde hastaların bu açıdan da değerlendirilmesi, nörogelişimi değerlendiren uygulanabilir ve etkili ölçeklerden yararlanılarak riskli bulunan çocuklar için çocuk gelişim uzmanı görüşü alınması ve ailelerin bu konuda bilinçlendirilmelisi tavsiye edilir.

9 EKLER

EK 1

HASTA TAKİP FORMU

| |
|-------------------------------------------|
| Hastanın Adı ve Soyadı: |
| Hastanın TC kimlik numarası: |
| Doğum tarihi: |
| Yaş: |
| Cinsiyet: |
| Doğum şekli: |
| Gestasyon haftası: |
| Doğum kilosu ve boyu: |
| Hastaya ait ek hastalıklar: |
| Hastaya profilaktik tedavi ve süresi: |
| Hastanın güncel boy ve kilosu: |
| Bayley III skoru: |
| Emzirme durumu: |
| Annenin eğitim durumu: |
| Ailenin sosyoekonomik durumu: |
| Annenin gebelikte tedavi uygulama durumu: |
| Annenin gebelikteki HIV kopya sayısı: |
| Gebelik komplikasyonlarının varlığı: |
| |

10 KAYNAKLAR

1. Brackis-Cott, E., et al., *The impact of perinatal HIV infection on older school-aged children's and adolescents' receptive language and word recognition skills*. AIDS patient care and STDs, 2009. **23**(6): p. 415-421.
2. Tümer, A. and Ü. Serhat, *HIV/AIDS epidemiyolojisi ve korunma*. Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi, 2001. **4**(4).
3. Le Doaré, K., R. Bland, and M.-L. Newell, *Neurodevelopment in children born to HIV-infected mothers by infection and treatment status*. Pediatrics, 2012. **130**(5): p. e1326-e1344.
4. Chaudhury, S., et al., *Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months*. Pediatrics, 2017. **140**(4).
5. Bayley, N., *Bayley scales of infant and toddler development: Bayley-III*. 2006: Harcourt Assessment, Psych. Corporation.
6. Donald, K.A., et al., *Drakenstein Child Health Study (DCHS): investigating determinants of early child development and cognition*. BMJ paediatrics open, 2018. **2**(1).
7. Sharp, P.M. and B.H. Hahn, *Origins of HIV and the AIDS pandemic*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2011. **1**(1): p. a006841.
8. Control, C.f.D., *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) update--United States*. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 1983. **32**(24): p. 309-311.
9. Organization, W.H., *Breast-feeding/breast milk and human immunodeficiency virus (HIV)*. Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1987. **62**(33): p. 245-246.
10. James, J.S., *Saquinavir (Invirase): first protease inhibitor approved--reimbursement, information hotline numbers*. AIDS treatment news, 1995(237): p. 1-2.
11. UNAIDS, *Global Report*. 2013.
12. UNAIDS, *Fact Sheet- Worl AIDS Day 2021*. 2021.
13. Tümer, A., *HIV/AIDS EPİDEMİYOLOJİSİ VE KORUNMA*. Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi, 2021. **September**.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.M., *HIV/AIDS İstatistik*. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı, 2021. **Kasım**.
15. Liu, J., G. Liu, and Z. Li, *Factors responsible for mother to child transmission (MTCT) of HIV-1-a review*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. **21**(Suppl 4): p. S74-S78.
16. Lehman, D.A. and C. Farquhar, *Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission*. Reviews in medical virology, 2007. **17**(6): p. 381-403.
17. Amin, O., et al., *Understanding viral and immune interplay during vertical transmission of HIV: implications for cure*. Frontiers in Immunology, 2021: p. 4287.
18. Johnson, E.L. and R. Chakraborty, *HIV-1 at the placenta: immune correlates of protection and infection*. Current opinion in infectious diseases, 2016. **29**(3): p. 248-255.
19. Blanche, S., *Mini review: Prevention of mother-child transmission of HIV: 25 years of continuous progress toward the eradication of pediatric AIDS? Virulence*, 2020. **11**(1): p. 14-22.
20. Briand, N., et al., *Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010*. American journal of obstetrics and gynecology, 2013. **209**(4): p. 335. e1-335. e12.
21. Kennedy, C.E., et al., *Elective cesarean section for women living with HIV: a systematic review of risks and benefits*. AIDS (London, England), 2017. **31**(11): p. 1579.
22. Organization, W.H., *Guideline: updates on HIV and infant feeding: the duration of breastfeeding, and support from health services to improve feeding practices among mothers living with HIV*. 2016.
23. Coovadia, H.M., et al., *Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study*. The Lancet, 2007. **369**(9567): p. 1107-1116.

24. Bulterys, M., et al., *Advances in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission: current issues, future challenges*. AID Science, 2002. **2**(4).
25. Simon, V., D.D. Ho, and Q.A. Karim, *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. The Lancet, 2006. **368**(9534): p. 489-504.
26. Maartens, G., C. Celum, and S.R. Lewin, *HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention*. The Lancet, 2014. **384**(9939): p. 258-271.
27. Lucas, S. and A.M. Nelson, *HIV and the spectrum of human disease*. The Journal of pathology, 2015. **235**(2): p. 229-241.
28. Kliegman, R.M., B.M. Stanton, and J.S. Geme, *Nelson Textbook Of Pediatrics 19th Edition*. 2011.
29. Abbas, M., A. Bakhtyar, and R. Bazzi, *Neonatal HIV*. StatPearls [Internet], 2021.
30. Organization, W.H., *WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*. 2007: World Health Organization.
31. Selik, R.M., et al., *Revised surveillance case definition for HIV infection—United States, 2014*. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 2014. **63**(3): p. 1-10.
32. Marston, M., et al., *Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa*. International journal of epidemiology, 2011. **40**(2): p. 385-396.
33. Newell, M.-L., et al., *Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis*. The Lancet, 2004. **364**(9441): p. 1236-1243.
34. Innes, S., et al., *Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: Are we too late?* Journal of the International AIDS Society, 2014. **17**(1): p. 18914.
35. Control, C.f.D. and Prevention, Association of Public Health Laboratories. *Laboratory testing for the diagnosis of HIV infection: updated recommendations*. 2014.
36. Donovan, M. and P. Palumbo, *Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants*. Clinics in perinatology, 2010. **37**(4): p. 751-763.
37. Lilian, R.R., et al., *Birth diagnosis of HIV infection in infants to reduce infant mortality and monitor for elimination of mother-to-child transmission*. The Pediatric infectious disease journal, 2013. **32**(10): p. 1080-1085.
38. Read, J.S. and C.o.P. AIDS, *Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States*. Pediatrics, 2007. **120**(6): p. e1547-e1562.
39. *Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States*. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf.
40. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*.
41. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed. June 2016*.
42. Beghin, J.-C., et al., *Moving forward with treatment options for HIV-infected children*. Expert opinion on pharmacotherapy, 2018. **19**(1): p. 27-37.
43. Anderson, P.L., et al., *Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals*. Aids, 2003. **17**(15): p. 2159-2168.
44. Kakuda, T.N., *Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity*. Clinical therapeutics, 2000. **22**(6): p. 685-708.

45. Chadwick, E.G., et al., *Long-term outcomes for HIV-infected infants less than 6 months of age at initiation of lopinavir/ritonavir combination antiretroviral therapy*. AIDS (London, England), 2011. **25**(5): p. 643.
46. Nachman, S., et al., *Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1–infected children aged 2 through 18 years*. Clinical infectious diseases, 2014. **58**(3): p. 413-422.
47. Nachman, S., et al., *Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2015. **4**(4): p. e76-e83.
48. Organization, W.H., *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*. 2021: World Health Organization.
49. Nachega, J.B., et al., *Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based HIV therapy and virologic outcomes*. Annals of internal medicine, 2007. **146**(8): p. 564-573.
50. Bagenda, A., et al., *Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda*. Annals of tropical paediatrics, 2011. **31**(3): p. 235-245.
51. Mills, E., S. Kanter, and M. Socias, *Global Evaluation Services*. Systematic literature review report: which interventions enhance adherence to ART for people living with HIV, 2015.
52. UNAIDS data. Geneva: UNAIDS; 2020 (<https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/unaids-data>, accessed 1 June 2021).
53. Organization, W.H., *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. 2016: World Health Organization.
54. Domínguez-Rodríguez, S., et al., *Reduced time to suppression among neonates with HIV initiating antiretroviral therapy within 7 days of age*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2019. **82**(5): p. 483.
55. Boubaker, K., et al., *Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(11): p. 1931-1937.
56. Grant, P.M. and A.G. Cotter, *Tenofovir and bone health*. Current Opinion in HIV and AIDS, 2016. **11**(3): p. 326.
57. Carpentier, A., et al., *Mechanism of highly active anti-retroviral therapy-induced hyperlipidemia in HIV-infected individuals*. Atherosclerosis, 2005. **178**(1): p. 165-172.
58. Gan, S.K., et al., *Anti-retroviral therapy, insulin resistance and lipodystrophy*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2001. **3**(2): p. 67-71.
59. Garrido, C., et al., *Subtype variability, virological response and drug resistance assessed on dried blood spots collected from HIV patients on antiretroviral therapy in Angola*. Journal of antimicrobial chemotherapy, 2008. **61**(3): p. 694-698.
60. Lyagoba, F., et al., *Evolution of drug resistance during 48 weeks of zidovudine/lamivudine/tenofovir in the absence of real-time viral load monitoring*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2010. **55**(2): p. 277-283.
61. Koay, W.L.A., J. Kose-Otieno, and N. Rakhmanina, *HIV Drug Resistance in Children and Adolescents: Always a Challenge?* Current Epidemiology Reports, 2021. **8**(3): p. 97-107.
62. Levin, M.J., et al., *Safety and immunogenicity of a live attenuated pentavalent rotavirus vaccine in HIV-exposed infants with or without HIV infection in Africa*. AIDS (London, England), 2017. **31**(1): p. 49.
63. Borkowsky, W. and A.A. Gershon, *Varicella Zoster Vaccine Experience in HIV-Infected Children and Adolescents*, in *Immunology*. 2018, Elsevier. p. 143-148.
64. T.C. Sağlık Bakanlığı, H.S.M., *HIV/AIDS Tam Tedavi Rehberi*. 2019.
65. *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children*. [Available at:] http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.
66. *Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults in resource-limited settings: recommendations for a public health approach*. World Health Organization; Geneva: 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/ctx/en/> [Google Scholar].

67. Bwakura-Dangarembizi, M., et al., *A randomized trial of prolonged co-trimoxazole in HIV-infected children in Africa*. *N Engl J Med*, 2014. **370**(1): p. 41-53.
68. *Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies*. *Lancet HIV*, 2017. **4**(8): p. e349-e356.
69. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. *New England journal of medicine*, 2011. **365**(6): p. 493-505.
70. Jamieson, D.J., et al., *Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007. **197**(3): p. S96-S100.
71. Aids, C.o.P., et al., *Infant feeding and transmission of human immunodeficiency virus in the United States*. *Pediatrics*, 2013. **131**(2): p. 391-396.
72. *Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America*. 2021. **November**.
73. Liao, C., et al., *Missed opportunities for repeat HIV testing in pregnancy: implications for elimination of mother-to-child transmission in the United States*. *AIDS Patient Care and STDs*, 2017. **31**(1): p. 20-26.
74. Barlow-Mosha, L., et al., *Universal antiretroviral therapy for HIV-infected children: a review of the benefits and risks to consider during implementation*. *Journal of the International AIDS Society*, 2017. **20**(1): p. 21552.
75. McCormack, S.A. and B.M. Best, *Protecting the fetus against HIV infection: a systematic review of placental transfer of antiretrovirals*. *Clinical pharmacokinetics*, 2014. **53**(11): p. 989-1004.
76. Services, D.o.H.a.H., *Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. 2021.
77. Mandelbrot, L., et al., *No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception*. *Clinical Infectious Diseases*, 2015. **61**(11): p. 1715-1725.
78. Favarato, G., et al., *Protease inhibitors and preterm delivery: another piece in the puzzle*. *Aids*, 2018. **32**(2): p. 243-252.
79. Malaba, T.R., et al., *Methods of gestational age assessment influence the observed association between antiretroviral therapy exposure, preterm delivery, and small-for-gestational age infants: a prospective study in Cape Town, South Africa*. *Annals of epidemiology*, 2018. **28**(12): p. 893-900.
80. Saleska, J.L., et al., *Use of antiretroviral therapy during pregnancy and adverse birth outcomes among women living with HIV-1 in low-and middle-income countries: a systematic review*. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2018. **79**(1): p. 1-9.
81. Floridia, M., et al., *Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001–2011*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2013. **120**(12): p. 1466-1476.
82. Watts, D.H., et al., *Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication*. 2011.
83. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG committee opinion no. 751: labor and delivery management of women living with human immunodeficiency virus*. *Obstet Gynecol*, 2018. **132**(3): p. e131-7.
84. Gilleece, Y., et al., *British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018*. *HIV medicine*, 2019. **20**(S3): p. S2-S85.
85. Ruel, T.D., et al., *Pharmacokinetics and safety of early nevirapine-based antiretroviral therapy for neonates at high risk for perinatal HIV infection: a phase 1/2 proof of concept study*. *The Lancet HIV*, 2021. **8**(3): p. e149-e157.
86. Van de Perre, P., et al., *Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus by breast milk: presumed innocent or presumed guilty?* *Clinical infectious diseases*, 1992. **15**(3): p. 502-507.
87. Dominguez, K.L., et al., *Updated guidelines for antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV—United States, 2016*. 2016.

88. Anugulruengkitt, S., et al., *Safety of 6-week neonatal triple-combination antiretroviral postexposure prophylaxis in high-risk HIV-exposed infants*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2019. **38**(10): p. 1045-1050.
89. Clarke, D.F., et al., *Raltegravir (RAL) in neonates: Dosing, pharmacokinetics (PK), and safety in HIV-1 exposed neonates at risk of infection (IMPAACT P1110)*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2020. **84**(1): p. 70.
90. Mandelbrot, L., et al., *Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1*. Jama, 2001. **285**(16): p. 2083-2093.
91. Mofenson, L.M., et al., *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics*. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports/Centers for Disease Control, 2009. **58**(RR-11): p. 1.
92. Organization, W.H., *HIV transmission through breastfeeding: a review of available evidence. 2007 update*. 2008.
93. White, A.B., et al., *Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2014(10).
94. Shapiro, R.L., et al., *Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(24): p. 2282-2294.
95. Flynn, P.M., et al., *Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in HIV-1-infected women with high CD4 cell count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open label, clinical trial*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2018. **77**(4): p. 383.
96. Strehlau, R., et al., *HIV diagnostic challenges in breast-fed infants of mothers on antiretroviral therapy*. AIDS (London, England), 2019. **33**(11): p. 1751.
97. Semrau, K., et al., *Dynamics of breast milk HIV-1 RNA with unilateral mastitis or abscess*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2013. **62**(3): p. 348.
98. Ivy III, W., et al., *Premastication as a route of pediatric HIV transmission: Case-control and cross-sectional investigations*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2012. **59**(2): p. 207-212.
99. Mofenson, L.M. and D.H. Watts, *Safety of pediatric HIV elimination: the growing population of HIV- and antiretroviral-exposed but uninfected infants*. PLoS medicine, 2014. **11**(4): p. e1001636.
100. Jao, J. and E.J. Abrams, *Metabolic complications of in utero maternal HIV and antiretroviral exposure in HIV-exposed infants*. The Pediatric infectious disease journal, 2014. **33**(7): p. 734.
101. Hazra, R., G.K. Siberry, and L.M. Mofenson, *Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection*. Annual review of medicine, 2010. **61**: p. 169-185.
102. Yeganeh, N., et al., *Infectious morbidity, mortality and nutrition in HIV-exposed, uninfected, formula fed infants: results from the HPTN 040/PACTG 1043 trial*. The Pediatric infectious disease journal, 2018. **37**(12): p. 1271.
103. Ajibola, G., et al., *HIV exposure and formula feeding predict under-2 mortality in HIV-uninfected children, Botswana*. The Journal of pediatrics, 2018. **203**: p. 68-75. e2.
104. Brennan, A.T., et al., *A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children*. Aids, 2016. **30**(15): p. 2351-2360.
105. Ruck, C., et al., *Linking susceptibility to infectious diseases to immune system abnormalities among HIV-exposed uninfected infants*. Frontiers in immunology, 2016. **7**: p. 310.
106. Brennan, A.T., et al., *A meta-analysis assessing diarrhea and pneumonia in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2019. **82**(1): p. 1.

107. Rotheram-Borus, M.J., et al., *Outcomes of HIV-exposed but uninfected children in South Africa over 5 years*. *AIDS*, 2021. **35**(2): p. 347-349.
108. Taron-Brocard, C., et al., *Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country*. *Clinical Infectious Diseases*, 2014. **59**(9): p. 1332-1345.
109. Labuda, S.M., et al., *Rates of Hospitalization and Infection-Related Hospitalization Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Exposed Uninfected Children Compared to HIV-Unexposed Uninfected Children in the United States, 2007–2016*. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. **71**(2): p. 332-339.
110. Smith, C., et al., *Immunologic and Virologic Factors Associated With Hospitalization in Human Immunodeficiency Virus–Exposed, Uninfected Infants in the United States*. *Clinical Infectious Diseases*, 2021. **73**(6): p. 1089-1096.
111. le Roux, S.M., et al., *Infectious morbidity of breastfed, HIV-exposed uninfected infants under conditions of universal antiretroviral therapy in South Africa: a prospective cohort study*. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2020. **4**(3): p. 220-231.
112. Anderson, K., et al., *Increased infectious-cause hospitalization among infants who are HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed*. *AIDS*, 2021. **35**(14): p. 2327-2339.
113. Kakkar, F., et al., *Impact of maternal HIV-1 viremia on lymphocyte subsets among HIV-exposed uninfected infants: protective mechanism or immunodeficiency*. *BMC infectious diseases*, 2014. **14**(1): p. 1-9.
114. Kidzeru, E.B., et al., *In-utero exposure to maternal HIV infection alters T-cell immune responses to vaccination in HIV-uninfected infants*. *AIDS (London, England)*, 2014. **28**(10): p. 1421.
115. Fowler, M.G., et al., *Growth deficits in antiretroviral and HIV exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda persist through 60 months-of-age*. *AIDS (London, England)*, 2021.
116. Pillay, L., et al., *Growth patterns and clinical outcomes in association with breastfeeding duration in HIV exposed and unexposed infants: a cohort study in KwaZulu Natal, South Africa*. *BMC pediatrics*, 2021. **21**(1): p. 1-9.
117. Ejigu, Y., et al., *Differences in growth of HIV-exposed uninfected infants in Ethiopia according to timing of in-utero antiretroviral therapy exposure*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2020. **39**(8): p. 730.
118. Moseholm, E., et al., *Children exposed or unexposed to human immunodeficiency virus: weight, height, and body mass index during the first 5 years of life—a Danish Nationwide cohort*. *Clinical Infectious Diseases*, 2020. **70**(10): p. 2168-2177.
119. Jacobson, D.L., et al., *Growth at age two in HIV-exposed uninfected children in the US by trimester of maternal antiretroviral initiation*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2017. **36**(2): p. 189.
120. Jao, J., et al., *A comparison of metabolic outcomes between obese HIV-exposed uninfected youth from the PHACS SMARTT Study and HIV-unexposed youth from the NHANES Study in the US*. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2019. **81**(3): p. 319.
121. Zhang, X., et al., *In utero antiretroviral exposure and sociodemographic characteristics on neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children versus HIV-unexposed uninfected healthy children in Malawi*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2021. **153**(3): p. 424-437.
122. Kerr, S.J., et al., *Neurodevelopmental outcomes in HIV-exposed-uninfected children versus those not exposed to HIV*. *AIDS care*, 2014. **26**(11): p. 1327-1335.
123. Springer, P., et al., *Neurodevelopmental and behavioural outcomes of HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children at 2–3 years of age in Cape Town, South Africa*. *AIDS care*, 2020. **32**(4): p. 411-419.
124. Wedderburn, C.J., et al., *Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cohort study*. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2019. **3**(11): p. 803-813.
125. Piske, M., et al., *Neurodevelopmental outcomes and in-utero antiretroviral exposure in HIV-exposed uninfected children*. *Aids*, 2018. **32**(17): p. 2583-2592.
126. Madlala, H.P., et al., *Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in Cape Town, South Africa*. *PloS one*, 2020. **15**(11): p. e0242244.

127. Sevenoaks, T., et al., *Association of maternal and infant inflammation with neurodevelopment in HIV-exposed uninfected children in a South African birth cohort*. *Brain, behavior, and immunity*, 2021. **91**: p. 65-73.
128. White, M. and K.L. Connor, *In utero HIV exposure and the early nutritional environment influence infant neurodevelopment: findings from an evidenced review and meta-analysis*. *Nutrients*, 2020. **12**(11): p. 3375.
129. Ntozini, R., et al., *Early child development in children who are HIV-exposed uninfected compared to children who are HIV-unexposed: observational sub-study of a cluster-randomized trial in rural Zimbabwe*. *Journal of the International AIDS Society*, 2020. **23**(5): p. e25456.
130. le Roux, S.M., et al., *HIV viremia during pregnancy and neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in the context of universal antiretroviral therapy and breastfeeding: a prospective study*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2019. **38**(1): p. 70.
131. Bayley, N. and S. Infant, *Bayley scales of infant and toddler development—Third Edition: Technical manual*. 2006.
132. Del Rosario, C., et al., *How to use the Bayley scales of infant and toddler development*. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2021. **106**(2): p. 108-112.
133. Johnson, S., T. Moore, and N. Marlow, *Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used?* *Pediatric research*, 2014. **75**(5): p. 670-674.
134. Battaglia, F.C. and L.O. Lubchenco, *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age*. *The Journal of pediatrics*, 1967. **71**(2): p. 159-163.
135. Springer, P.E., et al., *Neurodevelopmental outcome of HIV-exposed but uninfected infants in the Mother and Infants Health Study, Cape Town, South Africa*. *Tropical Medicine & International Health*, 2018. **23**(1): p. 69-78.
136. le Roux, S.M., et al., *Neurodevelopment of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children in South Africa*. *Aids*, 2018. **32**(13): p. 1781-1791.
137. UNAIDS.
138. Struyf, T., et al., *The effect of HIV infection and exposure on cognitive development in the first two years of life in Malawi*. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2020. **25**: p. 157-164.
139. Burchinal, M.R., et al., *Cumulative risk and early cognitive development: a comparison of statistical risk models*. *Developmental psychology*, 2000. **36**(6): p. 793.
140. Venetsanou, F. and A. Kambas, *Environmental factors affecting preschoolers' motor development*. *Early childhood education journal*, 2010. **37**(4): p. 319-327.
141. Wu, J., et al., *Neurodevelopmental outcomes in young children born to HIV-positive mothers in rural Yunnan, China*. *Pediatrics International*, 2018. **60**(7): p. 618-625.
142. McHenry, M.S., et al., *Neurodevelopmental outcomes of young children born to HIV-infected mothers: a pilot study*. *Frontiers in Pediatrics*, 2021. **9**.
143. Blanche, S., et al., *Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues*. *The Lancet*, 1999. **354**(9184): p. 1084-1089.
144. Sirois, P.A., et al., *Safety of perinatal exposure to antiretroviral medications: developmental outcomes in infants*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2013. **32**(6): p. 648.
145. Ngoma, M.S., et al., *Cognitive and language outcomes in HIV-uninfected infants exposed to combined antiretroviral therapy in utero and through extended breast-feeding*. *Aids*, 2014. **28**: p. S323-S330.
146. Tran, L.T., et al., *White matter microstructural integrity and neurobehavioral outcome of HIV-exposed uninfected neonates*. *Medicine*, 2016. **95**(4).
147. Williams, P.L., et al., *Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants*. *Pediatrics*, 2010. **125**(2): p. e250-e260.
148. Strehlau, R., et al., *A description of early neurodevelopment in a cohort of HIV-exposed uninfected children*. *Aids Care*, 2020. **32**(11): p. 1421-1428.

149. Van Rie, A., A. Mupuala, and A. Dow, *Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo*. *Pediatrics*, 2008. **122**(1): p. e123-e128.



İ.Ü.İTF KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZİNİ GEREKLİ OLMAYAN (“KLİNİK ARAŞTIRMALAR YÖNETMELİĞİ” NE TÂBİ OLMAYAN)

ARAŞTIRMALAR İÇİN

ÖZGEÇMİŞ FORMU

ADI SOYADI:

1.GENEL

| | |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| DÜZENLEME TARİHİ | 22/09/21 |
| T.C. KİMLİK NO | |
| DOĞUM YERİ VE YILI | |
| GÖREV YERİ | İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D |
| GÖREV UNVANI | Tıpta Uzmanlık Öğrencisi |
| YAZIŞMA ADRESİ | İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D Fatih/İstanbul |
| TEL | |
| E-POSTA | FAX |

2. EĞİTİM

| MEZUNİYET TARİHİ | ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI |
|-------------------------|-----------------------------------------------|
| 2017 | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi |
| | |

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

| PROJE ADI | KURUM | TARİH | GÖREV* | PROJE TÜRÜ** |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------------|
| Red meat desensitization in a child with delayed anaphylaxis due to alpha-Gal allergy | İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi | 2019 | Araştırmacı | Uluslararası |
| | | | | |

* (Yürütücü, Araştırmacı/Uzman, Danışman, Bursiyer, Diğer)

** (Kurumsal, Ulusal, Uluslararası)