

Pediyatrik HIV İnfeksiyonu

Prof. Dr. Güler KANRA

Dr. İlker ÇETİN

Dr. Oğün KURNE

WHO (World Health Organization) tarafından 2000 yılına kadar 40 milyonun üzerinde insanın HIV ile infekte olacağı tahmin edilmektedir. Eğer CDC (Center for Disease Control and Prevention)'nin 1.5/1000 olarak tahmin ettiği çocuk doğurma yaşında olan kadınlardaki HIV seroprevalansı (rakamlar Amerika Birleşik Devletleri için geçerlidir) ve çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda %13-42 arasında bulunan anneden çocuğa infeksiyonu bulaştırma oranı gözönüne alınacak olursa; vertikal yolla bulaşan HIV infeksiyonunun gelecekte ne kadar önemli bir problem olacağı kolaylıkla anlaşılabilir. Ayrıca vertikal bulaşma günümüzde pediyatrik HIV infeksiyonlarının en önemli sebebi olsa da, HIV ile kontamine kan ve kan ürünlerinin kullanımına sekonder, intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı sonucu veya hızla artan adolesan çağıdaki seksüel aktiviteye bağlı olarak virüse maruz kalma sebebiyle HIV infeksiyonu geliştiren çocukların sayısının da günden güne arttığı bir gerçektir. Öyleyse günümüzde bu problemle mücadele için gerekli protokoller hazırlanmalı, hem hastalığın bulaşmasında hem de prognozunda önemli olan serolojik, immünolojik ve virolojik faktörler ile ilgili yeni ve ileri çalışmalar bugünden planlanmalı, toplumu bilinçlendirmeye yönelik çalışmalara da ağırlık verilmelidir.

Günümüzde klinisyenlerin üzerinde hemfikir olduğu belirli bir tedavi protokolü yoktur. Ayrıca mevcut tedavi yaklaşımları yetişkin HIV infeksiyonlarında olduğu gibi küratif değil, palyatif olabilmekte ve ancak hastalığın hızla ilerlemesini önleyebilmektedir. Burada günümüzde HIV ile infekte çocuklarda kullanılan mevcut tanı ve tedavi yöntemleri epidemiyoloji, immünopatogenez, klinik semptom ve bulgular ve hastalığın prognozu da gözönüne alınarak kısaca sunulmaya çalışılacaktır.

1981 yılında tarif edilen ilk HIV infeksiyonu vakasından bu yana geçen 17 yıl zarfında tüm dünyada HIV ile infekte olan çocuk sayısı 1.5 milyona yükselmiştir. Ayrıca yaklaşık 10 yıl önce HIV ile infekte erkek sayısı, yine HIV ile infekte kadın sayısının 3-4 katı iken, günümüzde HIV ile infekte yetişkinlerin neredeyse yarısını çocuk doğurma yaşındaki kadınlar oluşturmaktadır. Bu yüzden dünya üzerindeki HIV ile infek-

te çocuk sayısı da günden güne artmaktadır. Pek çok epidemiyolojik çalışmada gösterildiği üzere HIV ile infekte anneden çocuğuna infeksiyonu bulaştırma oranı %13-42 arasında değişmektedir.

Diğer bir önemli nokta çocuklarda gözlenen HIV infeksiyonunun yetişkinlerde görülen infeksiyonlardan daha farklı özelliklere sahip olmasıdır. HIV infeksiyonunun özellikle gelişmekte olan immün sistem üzerinde önemli etkileri olmaktadır. Ayrıca HIV infeksiyonunun bulaşma yolunun ve infeksiyona maruz kalma yaşının infeksiyonun ilerlemesindeki ve komplikasyonların ortaya çıkmasındaki rolü halen pek çok araştırmaya konu olmaktadır.

Şunu belirtelim ki, perinatal dönemde HIV infeksiyonuna yönelik olarak yapılan tanısal amaçlı testler, hem annelere hem de onlardan doğan çocuklara mevcut tedavi yaklaşımlarından ve sosyal servislerden yararlanma fırsatı tanıyacaktır. Ayrıca bugün bilinmektedir ki maksimum yarar sağlayabilmek için tedavinin mümkün olan en erken dönemde başlaması gerekmektedir.

Bugün için HIV infeksiyonu kesin tedavi edilebilir bir hastalık olmadığından günümüz hekimlerinin bizce bu hastalık ile mücadelede çalışmalarını hastalıktan korunma ve erken teşhis üzerinde yoğunlaştırmaları da gerekmektedir. Nitekim, günümüzde HIV ile infekte çocukların çok büyük bölümü infeksiyona vertikal yolla maruz kaldığından, risk altındaki çocukların saptanması HIV ile infekte annelerin ortaya çıkarılmasına bağlı bulunmaktadır. Bu yüzden HIV infeksiyonuna yönelik testler tüm hamile kadınlara önerilmelidir.

ETKEN

HIV Retroviridae genusu içindeki lentivirüsler içinde yer alan, tek sarmallı bir RNA virüstür. Diğer retrovirüsler gibi majör kapsid protein adı verilen bir protein (p24), nükleokapsid protein adı verilen bir protein (p7/p9), tek sarmallı iki adet RNA ve proteinaz, revers transkriptaz, integras olmak üzere üç adet viral enzimden oluşan bir kapsid taşırlar. Bu viral kapsid matriks protein ile çevrelenmiştir. Matriks proteinin dış kısmını ise viral zarf kaplamaktadır. Matriks protein viral replikasyonun erken safhalarında provirüsün (viral RNA'dan revers transkriptaz ile sentezlenen integrasyon öncesi DNA molekülü) formasyonu ve konakçı hücrenin nükleusuna transportunda görev almaktadır. Viral zarf ise konakçı hücrenin lipid membranından orijin alan bir yapı olup, virüs tarafından kodlanan tetramerik yapıda zarf protein kompleksleri içerir. Bu tetramerik yapıların her bir ünitesi iki adet, kovalent olmayan bağlar ile birbirine bağlı proteinden oluşmaktadır; gp120 (dış zarf proteini) ve gp41 (transmembran protein) adı verilen bu proteinler CD4 reseptörlerine bağlanarak virüsün konakçı ile temasını sağlarlar. Virüsün konakçı hücreye bağlanmasını gp120, füzyonunu ise gp41 sağlamaktadır. Yapısal proteinler yanında virüs tarafından sentezlenen pek çok aksesuar protein de bulunmaktadır. Bu proteinleri sentezleyen belli başlı genler Tablo 1'de sunulmuş olup, üzerinde bugüne kadar en çok çalışılanlar *gag*, *pol*, *env* genleridir.

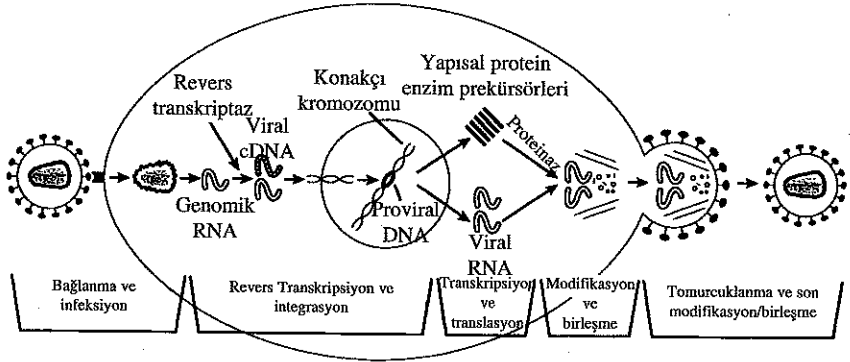
Tablo 1. Viral Proteinler ve Bu Proteinleri Sentezleyen Genler

<i>gag</i>	p17	Matriks proteini
	p24	Özyapı proteini (majör kapsid proteini)
	p6	Özyapı proteini
<i>pol</i>	Proteaz	Proteolitik aktivite sonucu viral proteinlerin oluşmalarını sağlar.
	Revers transkriptaz	Polimeraz ve RNaz H aktivitesine sahiptir.
	İntegraz	Kromozomal integrasyonu sağlar.
<i>env</i>	gp120	CD4 reseptörleri üzerinden virüsün konakçı hücreye bağlanmasını sağlar.
	gp41	Virüsün hücreye füzyonunu sağlar.
<i>vif</i>	Virion infektivite proteini	Virüsün infektivitesini artırır.
<i>vpr</i>	Viral protein r	Virüsün replikasyonunu artırır.
<i>tat</i>	Transkripsiyon transaktivatörü	Viral transaktivatör.
<i>rev</i>	Viral ekspresyon düzenleyici protein	m-RNA ekspresyonunu artırır.
<i>vpv</i>	Viral protein u	Hücreden virüs serbestleşmesini artırır.
<i>nef</i>	Negatif düzenleyici protein	Viral replikasyonun inhibisyonunu sağlar.

gp120 ve gp41 proteinlerinin CD4 reseptörleri ile etkileşmeleri ve virüsün hücreye füzyonu sonrası viral RNA serbest kalmakta, revers transkriptaz tarafından DNA sentez edilmektedir. Konakçı hücre nükleusuna penetre olan viral DNA burada konakçı DNA'sına integre olmakta, sonuç olarak transkripsiyon ve translasyon sonunda yeni viral proteinler sentez edilmektedir. Protein sentezi sonrası yeniden formasyon ve olgunlaşma safhalarından geçen viral partiküller tekrar kapsid, matriks ve zarf kazanarak hücreden atılırlar. HIV replikasyon siklusunun şematik gösterimi Şekil 1'de sunulmuştur.

EPİDEMİYOLOJİ

HIV ile infekte çocukların yaklaşık %90'ı enfeksiyona vertikal yolla maruz kalmaktadırlar. Fakat HIV enfeksiyonunun hangi gestasyonel yaşta daha fazla bulaştığı ve bunda plasentanın oynadığı rol halen tam olarak bilinmemektedir. Hem erken hem de



Şekil 1. HIV-1 Replikasyon Siklusunun Şematik Gösterimi.

cDNA: Komplementer DNA

geç dönemde bulaşmayı gösteren deliller olduğu gibi, doğum esnasında infekte anne kanı ile maruz kalmanın, infekte genital sekresyonlara maruz kalmamanın ve ayrıca doğumdan sonra anne sütü ile beslenmenin de bulaşmada önemli bir yere sahip olduğu artık bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda en erken 8. gestasyonel haftada hem fetal hem de plasental dokularda virüs tespit edilebilmiştir. Virüsün özellikle trofoblastlara ve "Haufbauer" hücrelerine yerleştiği de bilinmektedir. Fakat bu HIV ile infekte annelerden doğacak olan tüm bebeklerde HIV enfeksiyonu görüleceği anlamına gelmemelidir. Çünkü; bugüne kadar yapılan çalışmalarda HIV ile infekte annelerden doğan çocukların ancak %20 ile %30'unda HIV enfeksiyonunun ortaya çıktığı görülmüştür. Hangi faktörlerin bulaşmayı belirlediği ise halen çok net olarak anlaşılamamıştır. Fakat bugün bilinmektedir ki ilerlemiş maternal HIV enfeksiyonu ve düşük maternal CD4+lenfosit sayısı, ayrıca prematür doğum HIV enfeksiyonunun vertikal bulaşma riskini arttırmaktadır. Eşlik eden herhangi bir plasental enfeksiyonun -koryoamniyonit gibi- virüsün vertikal geçişini kolaylaştırdığı da kesin olarak gösterilmiştir. Bulaşma doğum esnasında plasental damarların kontraksiyonlar sonucu bütünlüğünün bozulması ve bebek ile anne kanlarının karışması sonucu olabileceği gibi, fetal dokuların, annenin infekte mukozal sekresyonlarına maruz kalması veya bebeğin infekte anne kanını veya infekte servikovajinal sekresyonlarını yutması sonucu da olabilmektedir.

Vertikal bulaşmada, anne karnında ve doğum sırasında bulaşma olasılığı önceden tahmin edilememektedir. Fakat yapılan çalışmalar, yenidoğanlarda ilk 48 saat içerisinde HIV tespit edilmiş ise bulaşmanın anne karnında iken olduğunu, 7 ile 90. günler arasında HIV tespit edilmiş ise bulaşmanın daha çok doğum sırasındaki olaylara bağlı olduğunu göstermiştir. İki ile yedinci günler arasında HIV serolojisi pozitif bulunmuş ise transmisyonda hem anne karnında hem de doğum sırasındaki olaylar rol oynamış olabilmektedir. Bu veriler ışığında ABD'de pediatrik HIV enfeksiyonlarının %50-70 oranında doğum sırasındaki bulaşma yoluyla olduğu tahmin edilmektedir.

Anne sütüyle beslenme yolu ile bulaşmada ise iki önemli nokta, anne sütündeki virüs yükü ve ayrıca emzirme zamanının uzunluğudur. Bebeklerin mide sekresyonlarındaki düşük asidite de virüsün infektivitesini korumasına, bu da gastrointestinal kaynaklı bulaşma insidansının yüksek olmasına neden olmaktadır. Ayrıca annedeki mevcut virüsün sahip olduğu virulans ve gösterdiği hücre tropizmi de bulaşmayı etkileyen önemli faktörlerdir.

İMMÜNOPATOGENEZ

Hamile kadınlarda immün fonksiyonların zayıflamış olmasının HIV enfeksiyonunun bulaşma riskini arttırdığı halen bir hipotez olmaktan öteye gidememiştir. Çünkü; pek çok araştırmada hamile kadınlarda B ve T lenfosit fonksiyonlarının, antikor bağımlı hücresele toksik yanıtın, kompleman aktivasyonunun ve sitokin üretiminin normal olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hamileliğin HIV ile enfekte kadınlarda hastalığın seyrini hızlandırıp hızlandırmadığı konusunda pek çok karşıt görüş de bulunmaktadır. Fakat, yenidoğanlardaki mevcut immün sistem immatüritesinin hastalığın yetişkinlerden çok daha hızlı bir seyir göstermesini, ayrıca yenidoğanların enfeksiyona olan artmış duyarlılığını açıklayacağı da bir gerçektir.

HIV ile enfekte çocuklardaki ve yetişkinlerdeki immünojenik değişiklikler bazı küçük farklılıklar dışında benzer olmaktadır. Örneğin; relatif lenfositöz nedeniyle yenidoğanlarda lenfopeni ve CD4+ lenfosit sayısındaki hızlı düşümlere yetişkinlerden çok daha nadir olarak rastlanılmaktadır. Ayrıca yetişkinler için normal sayılan CD4+ lenfosit sayılarında dahi çocuklarda bazı fırsatçı enfeksiyonlara rastlanabilmektedir. İlk 6 ay içerisinde B lenfositlerin poliklonal stimülasyonuna ve immün sistemin disregülasyonuna bağlı olarak neredeyse tüm çocuklarda hiperimmünglobulinemi görülebilmektedir. CD4+ lenfosit sayıları HIV ile karşılaşmış ve enfekte olmuş yenidoğanlarda, HIV ile karşılaşmış fakat korunmuş olan yenidoğanlar ile karşılaştırıldığında bir veya iki ay içerisinde azalmaya başlamaktadır.

Bilindiği üzere HIV enfeksiyonunda hastalığın ilerlemesinin esas sebebi edinsel olarak ortaya çıkan immünyetmezlik olup, virüslerin esas hedef hücreleri CD4+T lenfositlerdir. Fakat monosit-makrofaj grubundaki hücrelerin de virüs tarafından enfekte edilebilmeleri patogenezi daha karmaşık hale getirmektedir. Bugüne kadar CD4+T lenfositler ve monosit makrofaj alt grubuna dahil olan elemanlar dışında in vivo ya da in vitro olarak virüs tarafından enfekte edilebildikleri gösterilen daha pek çok hücre mevcuttur. Örneğin; megakaryositler, periferel kanda mevcut olan dendritik hücreler, lenf düğümlerinde lokalize olan foliküler dendritik hücreler, epidermal Langerhans hücreleri, astrositler, mikroglia, CD6+ hücreler, rektal mukoza hücreleri, trofoblastik hücreler, renal epitel hücreleri ve retina hücreleri bunlardan bazılarıdır. Ayrıca in vitro olarak bazı CD4- hücrelerin de HIV ile enfekte olabildikleri gözlenmiştir. İn vitro olarak gösterilmiş olmasına rağmen bu yapılan çalışmaların, in vivo olayları yansıtmayacağı bir gerçektir. Fakat CD4- olarak bilinen CD34+ kemik iliği miyeloid progenitör hücreleri ve CD3-, CD4- ayrıca CD8- olan timosit progenitör hücrelerin de in vi-

vo olarak HIV ile infekte olabildikleri gösterilmiştir. Bunun iki farklı açıklaması yapılabilir, ya daha önceden CD4- olarak bilinen bu hücreler düşük derecede CD4 ekspres etmektedirler ya da CD4 dışında virüsün afinite gösterdiği başka reseptörler de bulunmaktadır. Antikor kaplı virionların bağlandığı Fc reseptörleri ve "galactosyl ceramide" yapıları buradan yola çıkılarak suçlanan en önemli reseptörlerdir. Ayrıca CD26 molekülünün CD4 reseptörüne bağlanan virüsün füzyon ve hücre içine penetrasyonunda bir kofaktör olarak rol oynadığı da bugün bilinmektedir. Virüsün değişen hücre afinitesinin "proof reading" aktivitesinden yoksun olan RT enzimi ile de açıklamak mümkündür. Bu sayede özellikle zarf geni üzerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oldukça heterojenöz virüs alt grupları meydana gelmektedir ki, bu virüslerin sahip oldukları sitogenetik potansiyeller de oldukça farklı olabilmektedir.

En önemli hedef hücreler CD4+T lenfositler olmasına rağmen değişen hücre afinitesinin oynadığı rol de gözönüne alındığında ortaya çıkan immünolojik değişikliklerin oldukça geniş bir spektruma sahip olduğu görülmektedir. Virüsten en çok etkilenen diğer önemli hücreler B lenfositler, monosit-makrofaj serisine dahil hücreler, natural killer (NK) hücreleri ve CD8+ hücreler olup in vitro çalışmalarda bu hücreler virüs tarafından infekte olmasalar da fonksiyonlarının değiştiği gösterilmiştir. Buradan yola çıkılarak pek çok viral proteinin direkt hücresel etki ile immün fonksiyonlarda değişikliğe yol açtığı da düşünülmektedir.

HIV infeksiyonuna sekonder olarak ortaya çıkan immünolojik bozukluklar kısaca Tablo 2'de özetlenmiştir.

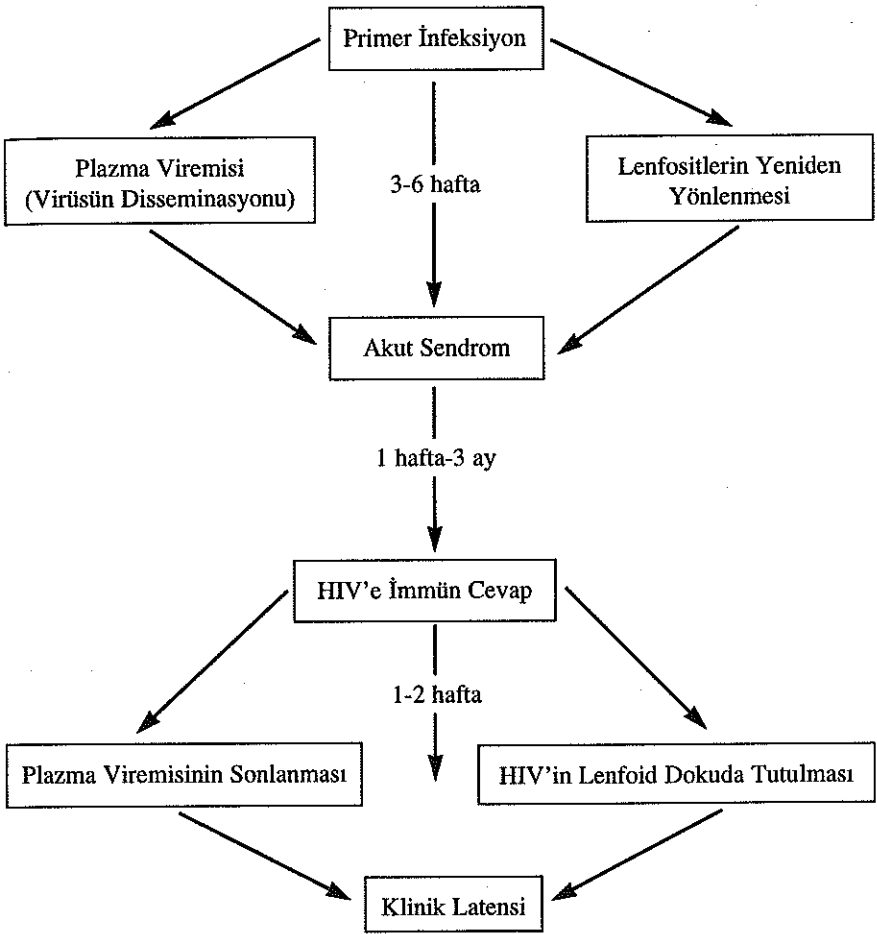
İnfeksiyonun ilk dönemlerinde viral replikasyon lenfoid organlarda sınırlı iken günden güne artan viral sitopatik aktivite sonucu CD4+T lenfosit sayısı giderek azalmaya, virüsün sebep olduğu immünolojik bozukluklarda yavaş yavaş ortaya çıkmaya başlar ki, bu progresif immünsüpresyon sonucu edinsel immünyetmezlik sendromu tablosu gelişmekte olduğunu işaret eder. İnfeksiyonun akut safhasında relatif bir immün aktivasyon dönemi olmakta, bu dönemde; artmış sitokin üretimi, lenfoid hiperplazi, spontan B lenfosit proliferasyonu, hipergammaglobulinemi (nonspesifik), sitotoksik olmayan CD8+T lenfosit süpresyonu, ADC, dolaşan CTL aktivitesi, T lenfosit proliferasyonu yanısıra β_2 -mikroglobulin ve heparin konsantrasyonlarında artış da görülmektedir.

Asemptomatik dönemde virüs lenf düğümlerinin germinal merkezlerinde lokalize foliküler dendritik hücreler tarafından yakalanmakta, artan foliküler hiperplaziye sekonder olarak dendritik hücre ağı bozulmaktadır. Buna hangi olayların sebep olduğu ise halen tam olarak anlaşılamamıştır. Virüsün dendritik hücreler üzerindeki direkt toksik etkisinin, CD8+T lenfosit kaynaklı sitotoksik etkinin veya sitokin üretimindeki dengesizliğin dendritik hücre yıkımına yol açabileceği, ayrıca bu yolla ortaya çıkan lenf düğümlerindeki yapısal bozulmaların da mevcut immünsüpresyonu arttırabileceği düşünülmektedir. Parakortikal bölgedeki lenfoid hiperplazi ve CD4+T lenfositlerin virüs ile infekte olmaları sonucu artık infeksiyon lenf düğümlerine sınırlı olmaktan

Tablo 2. HIV İnfeksiyonuna Sekonder İmmünolojik Bozukluklar

Etkilenen hücre	Bozukluk
CD4+T lenfosit	↓ Hücre sayısı ↓ Koloni formasyon ↓ MCR ↓ RL-2 reseptör ekspresyonu ↓ RL-2 üretimi
CD8+T lenfosit	↓ CTL aktivitesi (geç dönemde) ↓ Klonojenik potansiyel ↑ HLA-DR+, CD25+ hücre
Monosit-makrofaj	↑ Kemotaksis ↓ Fc reseptör fonksiyonu ↓ C3'e bağlı kleremi ↓ Oksidatif yanıt ↑ IL-1 inhibe edici faktör üretimi ↓ ADCC ↓ IFN- α ve IL-12 üretimi
Dendritik hücreler	↓ Fagositoz ↓ T lenfosit stimülasyonu ↓ MHC II ekspresyonu
B lenfosit	↑ Spontan Ig sekresyonu ↓ Aktivatör sinyallere cevap ↓ Spesifik antikor cevabı ↓ Hücre sayısı (geç dönemde)
NK hücresi	↓ NK aktivitesi ↓ Hücre sayısı (geç dönemde)
PMNL	↓ Kemotaksis ↓ Bakteriyel öldürme yeteneği

çıkmakta ve infeksiyon sistemik hale gelmektedir. HIV infeksiyonu immünopatogenezinde lenfoid organların rolü kısaca Şekil 2'de, primer infeksiyondan, infeksiyonun lenfoid organlarda sınırlı olduğu, klinik duraklama olarak tabir edilen döneme kadar olan HIV infeksiyonu seyri ise Şekil 3'te özetlenmiştir. Klinik duraklama döneminden sonra serokonversiyon sonucu infeksiyonun tekrar alevlenmesi ile başlayan HIV infeksiyonu seyri ise Şekil 4'de sunulmuştur.

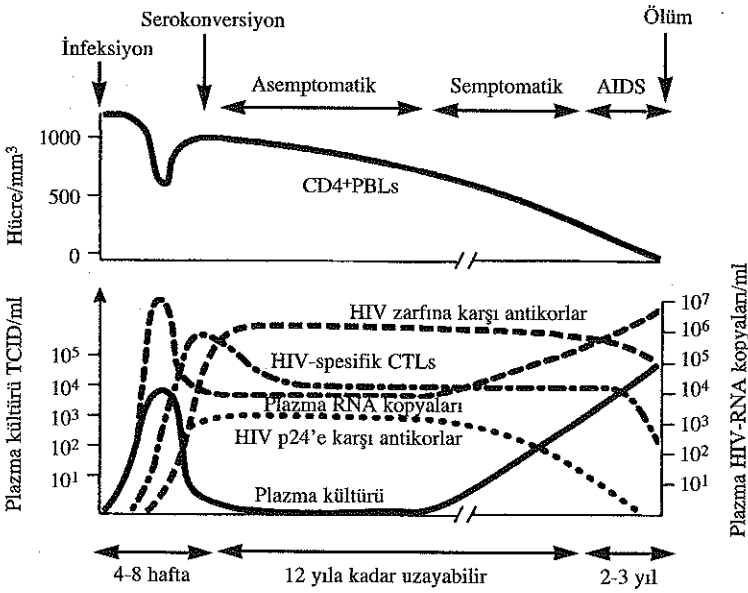


Şekil 3. Primer HIV İnfeksiyonundan Klinik Latensiye Kadar Gelişen Evreler.

Kilo kaybı, gece terlemeleri, ateş ve anoreksi, fırsatçı infeksiyonlar (H. zoster, *Candida* gibi) infeksiyonun ilerlediğini gösteren önemli klinik semptom ve bulgular olup, CD4+T lenfosit sayısı, serum β_2 -mikroglobulin ve neopterin seviyeleri ve p24 antijen yoğunluğu da erken dönemde, bu amaçla günümüzde kullanılan laboratuvar çalışmalarıdır.

KLİNİK SEMPTOM ve BULGULAR

HIV infeksiyonunun seyri çocuklarda ve yetişkinlerde pek çok açıdan farklı olduğu gibi, hastalığın semptom ve bulguları, ilerlemesi ve prognozu HIV ile infekte çocuklar arasında da farklılıklar göstermektedir. HIV ile infekte çocukların yaklaşık %25'in-



Şekil 4. HIV İnfeksiyonunun Hipotetik Seyri.

de hastalık çok hızlı bir ilerleme göstermekte ve AIDS ile ilgili pek çok semptom ilk yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Çocukların büyük çoğunluğu HIV enfeksiyonu ile ilgili semptomları genellikle ilk 6 ay içerisinde gösterirler. Doğumda ise yenidoğanların çok az bir kısmında HIV enfeksiyonu ile ilgili semptom ve bulgulara rastlanabilmektedir. İlk yıl sonunda ise neredeyse çocukların %80-90'ı enfeksiyon ile ilgili semptom ve bulgulara sahip olmaktadır. Fakat bazı çocuklar 10 yaşına kadar bile semptom-suz kalabilmektedirler.

Semptomların başlama yaşının ise hastalığın prognozu üzerinde büyük etkisi olduğu bilinmektedir. Erken başlayan semptomlar prognozun kötü olacağını habercisidirler.

Hastalığın ilerlediğinin habercisi olan semptomlar ise oldukça geniş bir spektruma sahiptirler. En çok görülen semptomlar immünyetmezlik ile ilgili olanlardır. Pek çok, spesifik olmayan semptom ve bulgular da karşımıza oldukça sık çıkabilmektedir. Örneğin; hepatosplenomegali, rekürren diare, persistan ateş, lenfadenopati ve halsizlik, çocukların %50'den fazlasında, çok erken dönemlerde dahi görülebilmektedir. Özellikle ilk yıl içerisinde genel durum kötülüğü ve gelişme geriliği hastayı bize getiren tek sebep olabilmektedir. Çocukların yaklaşık %50'si doktora erken başlayan fırsatçı enfeksiyonlar nedeniyle getirilmektedir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) bu fırsatçı enfeksiyonlar arasında en sık görüleni olup, ortalama tanı yaşı 5 aydır. Hayatlarının ilk yılı içerisinde HIV enfeksiyonu tanısı almış olan çocukların neredeyse yarısının

da PCP'ye rastlanmaktadır. Toksoplazmozis, kriptokokkozis, histoplazmozis ya da tüberküloz gibi diğer fırsatçı enfeksiyonlar ise çocuklarda çok daha nadir olarak görülmektedirler.

Lenfoid interstisyel pnömoni (LIP), rekürren bakteriyel enfeksiyonlar HIV ile infekte çocuklarda sıklıkla görülürken, ciddi sitomegalovirüs ve herpes simpleks virüs enfeksiyonları, ayrıca santral sinir sistemine lokalize toksoplazmozis sıklıkla yetişkin HIV enfeksiyonlarında karşımıza çıkmakta, bir aydan büyük çocuklarda da görülebilmektedir.

Lenfoid interstisyel pnömoni, *Pneumocystis carinii* pnömonisi gözönüne alındığında daha geç yaşlarda ortaya çıkmakta, genellikle de ortalama 14 ay civarında tanı konulabilmektedir.

PCP vakaları ilerleyen respiratuvar yetmezlik ve hipoksemi ile başvururken, LIP vakalarında göze çarpan en önemli semptomlar öksürük ve takipne olmaktadır. Göğüs filmi ile hastalar değerlendirildiğinde PCP vakalarında sıklıkla bilateral interstisyel infiltrasyonlar görüldüğü halde, LIP vakalarında fizik muayenede sıklıkla jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, tükrük bezlerinin büyümesi ve clubbing görülmekte, göğüs filminde ise simetrik bilateral retikülonodüler interstisyel infiltrasyonlar ve bazen de eşlik eden hiler adenopati göze çarpmaktadır. Fakat HIV enfeksiyonunun erken dönemlerinde hem fizik muayenede hem de göğüs filminde tamamen normal bulgulara rastlanabileceği de unutulmamalıdır. HIV ile infekte çocuklarda sıklıkla karşımıza çıkan bu iki hastalıktan PCP fırsatçı bir enfeksiyon olup klinik tabloya *Pneumocystis carinii* sebep olmaktadır. LIP etyolojisi ise halen tam olarak bilinmemekle birlikte tabloya artmış lenforetiküler cevaba sekonder olarak ortaya çıkan lenforetiküler hiperplazi ve bunun sonucu olarak oluşan alveolitinin sebep olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen jeneralize lenfadenopatinin ve hepatosplenomegalinin nedeni de artmış lenforetiküler cevap olmaktadır. Ayrıca pek çok çalışmada Epstein-Barr virüs bir kofaktör olarak gösterilmektedir.

Ortalama yaşam süreleri karşılaştırıldığında, PCP tanısı almış çocukların LIP tanısı almış olan çocuklardan ortalama 5 kat daha fazla yaşadıkları bildirilmektedir.

Sıklık sırası gözönüne alındığında HIV ile infekte çocuklarda görülen en önemli fırsatçı enfeksiyonlar şöyle sıralanabilir;

1. PCP,
2. Kandidiyazis (özefajiyal ya da pulmoner),
3. Sitomegalovirüs enfeksiyonu,
4. Kriptosporidiyozis,
5. Nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlar,
6. Herpes zoster virüs enfeksiyonu,

7. Tüberküloz,
8. Toksoplazmozis.

Özellikle bir yaşından sonra görülen rekürren ve ciddi bakteriyel infeksiyonlar arasında en sık görülenleri ise sıklık sırasına göre;

1. Pnömoni,
2. İdrar yolu infeksiyonu,
3. Menenjit,
4. Sellülit,
5. Lenfadenit şeklinde sıralanabilir.

Çocuklarda Kaposi sarkomu ve diğer HIV ile ilgili malignensiler nadiren görülmektedir. İlerleyici ensefalopati ise çocukların yaklaşık %10'unda hastalığın ilk habercisi olabilmektedir. Gelişme geriliği, spastik kas yorgunluğu, mikrosefali, nöbetler gibi pek çok semptom ve bulgularla karakterize olabilen, bilgisayarlı tomografilerde serebral atrofinin ve bazal gangliya kalsifikasyonunun görülebildiği, HIV infeksiyonuna sekonder ortaya çıkan ensefalopatinin prognozu oldukça kötüdür.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda ilerleyici ensefalopatinin sebebi olarak santral sinir sisteminin doğrudan HIV ile infekte olması gösterilmişse de, ilerlemiş infeksiyon durumunda yükselen TNF (tümör nekrozis faktör), PAF (platelet aktive edici faktör) ve araşidonik asit metabolizma ürünlerinin de beyaz cevher üzerinde yaptığı hasar, özellikle rekürren ve ciddi bakteriyel infeksiyonlar sırasında mevcut semptomların artmasına neden olmaktadır.

Basit fungal, bakteriyel veya viral dermatolojik sorunlar hastalık seyri boyunca karşımıza çıkabileceği gibi ciddi seboreik dermatit, vaskülit ve ilaç döküntüleri gibi önemli dermatolojik sorunlarla da karşılaşılabilir.

Kardiyomyopati, perikardiyal effüzyon, miyokardit, kardiyak disritmiler gibi kardiyovasküler sistemi ilgilendiren, proteinüri, nefrotik sendrom, renal yetmezlik gibi üriner sistemi ilgilendiren organ ve sistem tutulumları hastalığın geç evrelerinde sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Pediatrik HIV infeksiyonlarında görülen önemli fırsatçı infeksiyonlar ve diğer hastalıklar ile bu infeksiyonların en sık rastlanan klinik semptom ve bulguları Tablo 3'de sunulmuştur.

TANI

Onsekiz aydan küçük çocuklarda tanı koymak oldukça zordur. Fakat bu, tanı koymak için semptom ve bulguların ortaya çıkmasını beklemek ya da tanıyı koymak için çocukların onsekizinci aya ulaşmalarını beklemek anlamına gelmemelidir. Çünkü; günümüzde mevcut konvansiyonel serolojik testler ile üçüncü aydan sonra tanı koymak mümkün olmaktadır. HIV tanısı koymak için kullanılan standart serolojik testler (ELISA, Western Blot) ilk aylarda anneden transplasental olarak geçen antikorlar nedeniyle

Tablo 3. Pediatrik HIV İnfeksiyonlarında En Sık Görülen Fırsatçı İnfeksiyonlar ve Diğer Hastalıklar

Fırsatçı İnfeksiyonlar	Organizma	Semptom ve Bulgular
Kriptosporidiyozis	<i>Cryptosporidium</i>	Diare
Sitomegalovirüs infeksiyonu	Sitomegalovirüs	Retinit Pnömoni Kolit Menenjit Dissemine infeksiyon
PCP	<i>Pneumocystis carinii</i>	Pnömoni
Toksoplazmozis	<i>Toxoplasma gondii</i>	MSS lezyonları
Kandidiyazis	<i>Candida</i>	Ağız lezyonları, özefajit
Koksidiyoidomikozis	<i>Coccidioides</i>	Diare
Kriptokokkozis	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Menenjit, septisemi, pnömoni
Herpes infeksiyonları	Herpes simpleks virüs	Mukokutanöz lezyonlar, ensefalit
Histoplazmozis	<i>Histoplasma capsulatum</i>	-
Tüberküloz	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pulmoner tüberküloz
MAC	<i>Mycobacterium avium intracellulare</i>	Dissemine infeksiyon
Salmonellozis	<i>Salmonella</i>	Diare
Fırsatçı Tümörler		
Kaposi sarkomu		
Lenfomalar		
Diğer Hastalıklar		
LIP	Rekürren infeksiyonlar Solunum sıkıntısı	
PIMLE	Konvülziyon Diğer MSS semptomları	
Ensefalopati	Halüsinasyon Konvülziyon Diğer MSS semptomları	
Tükenme sendromu	Kas ve yağ dokusu kaybı	

le kullanışlı olamamaktadırlar. Pozitif olarak bulunsalar bile tanı açısından bir önem taşımazlar. Bu yüzden maternal kaynaklı HIV enfeksiyonlarının tanısında günümüzde HIV kültürü, HIV PCR ve p24 antijen gösterilmesi daha değerli tanı yöntemleridir. Fakat özellikle ilk aylarda HIV ile enfekte çocukların önemli bir kısmının HIV kültür ve HIV PCR sonuçlarının negatif olabileceği de unutulmamalıdır. Çocukluk döneminde HIV enfeksiyonu tanısı koymak için en spesifik ve en hassas testin HIV PCR Assay olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca HIV kültürleri ilk haftalarda %50-70 oranında yanlış negatif sonuç verseler de pediatrik HIV enfeksiyonu tanısında oldukça hassas tetkikler oldukları unutulmamalıdır.

Lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi fizik muayene bulguları özellikle ilk üç aydan önce HIV tanısı koymak için ne sensitiv ne de spesifik olabilmektedirler.

p24 antijeninin gösterilmesi ise asit hidroliz yapılmadığı takdirde, p24 antijeni ve antikorların immün kompleksler oluşturmaları, bu yüzden de düşük derecede sensitiv olması nedeniyle sınırlı bir başarıya sahip olabilmektedir.

Anti-HIV IgA ve IgM gösterilmesi ise IgA'nın düşük reaktivitesi, IgM'nin geçici olarak akut dönemde yükselmesi nedeniyle değerli testler olarak değerlendirilmemektedir.

Günümüzde bir çocuğa kesin olarak HIV ile enfekte tanısı konulmadan önce pozitif olarak bulunan HIV kültürü, HIV PCR veya p24 antijen tarama testleri farklı bir serum örneğinden çalışılan ikinci bir test ile desteklenmek zorundadır. İki kez pozitif bulunan HIV kültürüne ya da iki kez pozitif bulunan HIV PCR sonucuna ya da bir kez pozitif bulunan HIV kültürüne ek olarak bir kez de pozitif bulunan HIV PCR sonucuna sahip olmadıkça çocuklarda HIV enfeksiyonu tanısı konulmamalıdır.

CDC tarafından 1994 yılında kabul edilmiş olan pediatrik HIV enfeksiyonu tanı kriterleri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tanı konulduktan sonra en önemli basamak HIV enfeksiyonunun sınıflandırılmasıdır. 1987 yılında CDC tarafından önerilen sınıflandırmada enfeksiyon 4 genel kategoriye ayrılmıştır.

P0 = Belirsiz enfeksiyon,

P1 = Asemptomatik enfeksiyon,

P2 = Semptomatik enfeksiyon,

P4 = 6. aydan sonra seronegatifleşen, laboratuvar ve klinik olarak HIV enfeksiyonu semptom ve bulgularını taşımayan vertikal yolla virüse maruz kalmış çocuklar.

Günümüzde ise 1994 yılında CDC tarafından yeniden oluşturulan sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Yeni sistemin oluşturulmasında en önemli amaç, HIV enfeksiyonunun klinik ve immünolojik açıdan ne düzeyde olduğunun belirlenerek, zaman içinde hastalığın ilerlemesi ve tedaviye olan cevabının daha iyi yorumlanabilmesi olarak bildirilmiştir. Ayrıca yeni sistem, klinisyenler arası iletişimin daha sağlıklı ve da-

Tablo 4. Pediatrik HIV İnfeksiyonu Tanı Kriterleri**1. Yenidoğanlar ve 18 aydan küçük çocuklarda vertikal infeksiyon**

Aşağıdaki testlerden bir ya da daha fazlasının aynı serum örneklerinden yapılan çalışmalarda iki kez pozitif sonuç vermesi.

- HIV kültürü,
- HIV PCR,
- HIV p24 antijen tarama ya da hastanın AIDS tanımlayıcı kriterlere sahip olması.

2. 18 aydan büyük çocuklarda vertikal infeksiyon ve diğer yollarla HIV infeksiyonuna maruz kalmış çocuklar

Anti-HIV antikorları için ELISA ve diğer destekleyici testlerin (Western Blot ya da IFA) kontrollerde pozitif sonuç vermesi ya da hastanın AIDS tanımlayıcı kriterlere sahip olması.

ha anlaşılır olmasını da sağlamaktadır. Bu sisteme göre sınıflandırmada 2 parametre önemlidir:

1. Klinik semptom ve bulgular,
2. İmmünolojik süpresyonun düzeyi.

İlk parametre için 4 kategori sözkonusudur;

N = Semptom ve bulgu yoktur,

A = Hafif düzeyde semptom ve bulgular,

B = Orta düzeyde semptom ve bulgular,

C = Ciddi düzeyde semptom ve bulgular.

LIP/PLH dışında tüm AIDS tanımlayıcı semptom ve bulgular C kategorisinde yer almaktadır. Bunun nedeni LIP/PLH rastlanan çocukların prognozlarının AIDS tanımlayıcı semptom ve bulgular gösteren çocuklardan çok daha iyi olmasıdır.

İmmünolojik süpresyonun sınıflandırılması için ise 3 kategori kullanılmaktadır;

1. Süpresyon lehine bulgu yoktur,
2. Orta derecede süpresyon,
3. Ciddi süpresyon.

Ayrıca yeni sınıflandırma sistemine göre E ve SR başlıkları altında incelenen iki ayrı grupta mevcuttur.

E = Eski sınıflandırma sistemindeki P0 ile eş anlamlı olup, vertikal yolla virüse maruz kalıp HIV kültürü, PCR veya p24 antijen tarama testleri ile virüsün gösterilemediği çocukları kapsamaktadır.

SR = Altıncı aydan sonra seronegatifleşen, virüse vertikal yolla maruz kalmış çocukları kapsamaktadır (SR = Seroreverter) ve eski sınıflandırma sistemine göre P3 ile eşanlamlı olarak kullanılmaktadır.

Bu bilgiler ışığında CDC tarafından 1994 yılında önerilen sınıflandırma sistemi Tablo 5'de sunulmuştur.

İmmünolojik kategoriler yaşlara göre ayarlanmış CD4+lenfosit sayı ve yüzdeleri ile belirlenir.

Klinik kategoriler ise;

A. Viral hastalığa ait hafif semptom ve bulgular,

- Jeneralize lenfadenopati,
- Akut HIV enfeksiyonu semptom ve bulguları.

B. Artmış enfeksiyöz ve tümöral komplikasyonlar,

- Bakteriyel enfeksiyonlar (endokardit, menenjit, pnömoni, sepsis),
- Persistan veya tedaviye dirençli fungal enfeksiyonlar,
- 1 aydan uzun süreli ateş veya diare,
- En az iki kez herpes zoster enfeksiyonu,
- Tüberküloz,
- Periferik nöropati,
- LIP/PLH,
- Oral mukozanın saçlı lökoplakisi.

C. Hayatı tehdit eden, ciddi immünsüpresyonu gösteren daha ciddi komplikasyonlar,

- Sistemik fungal ve protozoa enfeksiyonları (kandidiyazis, koksidiyoidomikozis, kriptokokkozis, histoplazmozis, kriptosporidiyozis, toksoplazmozis),
- Viral enfeksiyonlar (herpes virüs, CMV),

Tablo 5. Pediatrik HIV Enfeksiyonu Sınıflandırma Sistemi

	Klinik kategoriler				
	N	A	B	C	
İmmünolojik	1	N1	A1	B1	C1
Kategoriler	2	N2	A2	B2	C2
	3	N3	A3	B3	C3

- Tümöral lezyonlar (Kaposi sarkomu, lenfomalar),
- MAC ya da tüberkülozis,
- PCP,
- Organ yetmezlikleri.

TEDAVİ

Hastalığın hızlı ilerlemesi, virüsün gelişmekte olan immün sistem, merkezi sinir sistemi ve büyüme-gelişme üzerindeki potansiyel etkileri nedeni ile tedaviye başlama endikasyonlarının ve kullanılan tedavi yaklaşımlarının yetişkinlere nazaran farklılıklar göstereceği açıktır. Çocuklardaki HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu nükleozid analoglarıdır ki, bu ilaçlar revers transkriptaz enzimine bağlanarak viral nükleik asit sentezini inhibe ederler. Günümüzde artık nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri de HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanıma girmiş bulunmaktadır. Ayrıca mevcut nükleotid analogları gibi hücre içi fosforilasyona ihtiyaç duymadan revers transkriptaz enzimini inhibe eden asiklik nükleozid fosfonat analogları da halen pek çok klinik çalışmada kullanılmaktadır.

Zidovudin HIV ile infekte çocukların tedavisinde üç aydan büyük olmak kaydıyla, FDA (US Food and Drug Administration) tarafından 1990 yılında onaylanmış bir ilaçtır. Didanosine ise aynı onayı altı aydan büyük olmak kaydıyla 1991 yılında almıştır.

Çocuklarda tedaviye başlama endikasyonları; hastalığın semptomatik olması ya da HIV ile infekte olup asemptomatik olan çocuklarda immünsüpresyonu gösteren laboratuvar değerlerinin gösterilmiş olmasıdır. Günümüzde ilk seçenek ilaç halen zidovudin olup, ancak zidovudin intoleransı ya da zidovudine rağmen klinik ve immünolojik kötüye gidiş halinde tedavinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Önemli yan etkilerine rağmen zidovudinin çocuklarda kilo kaybını önlemesi, mevcut hepatomegaliyi azaltması, serum ve BOS'taki p24 antijen konsantrasyonlarını belirgin derecede düşürmesi, CD4+lenfosit sayısında belirgin düzelme sağlaması, serum IgG ve IgM konsantrasyonlarını düşürmesi, virüs izolasyon şansını azaltması gibi pek çok yararlı etkileri gösterilmiştir. Fakat zidovudinin HIV enfeksiyonuna bağlı fırsatçı enfeksiyon sıklığını ve mortalite oranını azaltmadığı da bilinmektedir. Didanosin tedavisi verilen hastalarda da aynı etkiler gözlenmiş olup, yapılan çalışmalarda zidovudine rağmen hastalığın klinik ve immünolojik olarak ilerlediği durumlarda didanosinin hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı da gösterilmiştir. Ayrıca didanosinin, zidovudin gibi hematolojik yan etkileri de olmamaktadır. Fakat önemli bir dezavantajı, didanosinin biyoyararlanım ve farmakokinetik yönden hastadan hastaya farklılık göstermesidir. Tedaviye cevap ve toksisite plazma konsantrasyonuna bağlı olduğundan hastaların uygun ilaç dozu açısından plazma ilaç konsantrasyonlarının monitörize edilmesi gerekmektedir. Doza bağlı toksisite ve sınırlı merkezi sinir sistemi penetrasyonu nedeniyle zalsitabinin gelecekte ilk seçenek ilaç olabilmesi biraz uzak gibi görünmektedir. Günümüzde zalsita-

bin pek çok klinik çalışmada kombine ya da alterne ilaç tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Diğer revers transkriptaz enzim inhibitörleri de halen pek çok klinik çalışmada tek başına, kombine olarak ya da alterne ilaç tedavi protokollerinde kullanılmakta olup, tek başlarına kullanıldıklarında erken dönemde rezistans geliştiği görülmektedir.

Günümüzde HIV enfeksiyonu tedavisinde nükleozid revers transkriptaz enzim inhibitörlerinden başka kullanılan pek çok ilaç olmasına rağmen bu ilaçlar ile ilgili uygulamalar nedense nükleozid revers transkriptaz enzim inhibitörlerine nazaran daha az ilgi çekmiş, bu yüzden de geri planda kalmalarına neden olmuştur.

Ayrıca günümüzde mevcut rezistans gelişimi nedeniyle artık tek ilaç kullanımı bırakılmış olup, yeni klinik çalışmalarda kombine ya da alterne tedavi protokollerine yer verilmektedir. Bu protokollerde revers transkriptaz enzim inhibitörlerinden sonra en çok kullanılan ilaçlar ise proteinaz inhibitörleri olmuştur. Bu gruptaki mevcut ilaçlar saquinavir, ritonavir ve indinavir olup saquinavir baş ağrısı, ritonavir gastrointestinal intolerans ve periferik nöropati, indinavir ise nefrolitiazis gibi yan etkilere neden olabilmektedir.

Bugün yapılan pek çok çalışmada, kombine ya da alterne tedavi yaklaşımları ile rezistans gelişiminin azaldığı, klinik ve immünolojik iyileşmenin hızlandığı artık gösterilmiş bulunmaktadır.

Mevcut ilaçlar yanında yeni pek çok antiviral ajan üzerinde de çalışılmakta olup üzerinde en çok durulan ilaç grubu nükleozid olmayan revers transkriptaz enzim inhibitörleridir. Bunun nedeni ise nükleozid tipte enzim inhibitörlerine karşı çok hızlı rezistans gelişiyor olmasıdır. Ayrıca son zamanlarda "zinc finger protein" adı verilen ve viral kapsid proteinini oluşturan iki adet çinko taşıyıcı protein üzerinde yapılan bazı çalışmalar dikkat çekmektedir. Filogenetik çalışmalar bu proteinleri kodlayan genetik yapıların mutasyona uğramadıklarını göstermiş olup, viral replikasyon ve yeniden formasyonda önemli görevleri olduğu gösterilen bu proteinlerin inhibisyonunun virüsün çoğalmasını durduracağı düşünülmektedir. Bu amaçla benzamid türevi bazı ilaçlar üzerinde halen çalışılmakta olup yeterli bilgi bugün için mevcut değildir.

Günümüzde HIV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ilaçlar ve potansiyel yan etkileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Fakat şu çok iyi bilinmelidir ki, hastalığı tedavi etmek yerine, hastalığa yakalanma riskini azaltmak mevcut tedavi yaklaşımları ve tedaviye rağmen hastalığın prognozu gözönüne alındığında üzerinde daha çok durulması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin; gebelik döneminde kullanılan zidovudin tedavisinin anneden bebeğe virüsü bulaştırma riskini azalttığı gösterilmiştir. Pek çok klinisyen günümüzde ilk birkaç ay boyunca yenidoğanlarda da zidovudin tedavisine devam edilmesini önermektedir. Ayrıca doğumun sezaryen ile yapılması da bulaşma riskini %30-50 oranında azaltmaktadır. Fakat doğum kanalının klorheksidin gibi antiseptiklerle temizlenme-

Tablo 6. Antiretroviral İlaçlar

Jenerik isim	Ticari isim	Yan etkiler
Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri		
Zidovudin (ZDV, AZT)	Retrovir	Nötropeni, anemi, bulantı miyopati, baş ağrısı, halsizlik
Didonosin (ddI)	Videx	Pankreatit, periferal nöropati, diare, karın ağrısı, döküntü
Zalsitabin (ddC)	Hivid	Periferal nöropati, pankreatit, aftöz ülserler, anemi, artmış karaciğer enzimleri
Stavudin (d4T)	Zerit	Periferal nöropati, bulantı, artmış karaciğer enzimleri, diare, miyalji
Lamivudin (3TC)	Epivir	Döküntü, baş ağrısı, diare, saç dökülmesi
Nonnükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörleri		
Nevirapin	Viramune	Döküntü, ateş, trombositopeni, artmış karaciğer enzimleri
Delavirdin	Rescriptor	Döküntü, ateş, artmış karaciğer enzimleri
Ateviridin	Yeterli bilgi henüz mevcut değil	
Asiklik Nükleozid Fosfanat Analogları		
Fosfonimetoksi Propil adenil	Yeterli bilgi henüz mevcut değil	
Proteinaz İnhibitörleri		
Saquinavir	Invirare	Baş ağrısı, bulantı, diare
Ritonavir	Norvir	Bulantı, kusma, diare, parastezi, artmış trigliserid seviyesi
Indinavir	Crixivan	Nefrolitiyazis, hiperbilirubinemi yorgunluk, baş ağrısı
Nelfinavir	Vinacep	Diare

Tablo 7. Minimum CD4+lenfosit Sayı ve Yüzdeleri

	Antiretroviral Tedavi	PCP Profilaksisi
CD4+lenfosit sayısı		
1-11. aylar	1750	1500
12-23. aylar	1000	750
24. ay-5. yıl	750	500
6. yıl ve sonrası	500	200
CD4+lenfosit yüzdesi		
1-11. aylar	30	20
12-23. aylar	25	20
24. ay ve sonrası	20	20

sinin bulaşma riskini azaltmadığı da bilinmelidir. Anne sütü ile beslenmenin de HIV enfeksiyonunun bulaşmasına neden olduğu bilindiğinden anne sütü ile beslenmeye son verilmelidir.

Virüse karşı oluşturulan antikorların nötralizasyon ve destrüksiyon yaparak serumdaki virüs yükünü azalttıkları, bunun sonucu olarak da bulaşma riskinin de azaldığı bir gerçektir. Bu yüzden özellikle ABD'de yeni çalışmalar viral zarf aşılıları üzerinde yoğunlaşmış olup hem annelerde hem de onlardan doğan bebeklerde bu aşılıların kullanımı ile ilgili çalışmalara hız verilmiştir. Bunun yanında pek çok araştırmacı aktif immünizasyonun yanısıra pasif immünizasyon ile de yakından ilgilenmiştir. Günümüzde ABD'de ve Afrika'da pek çok merkezde annelere ve onlardan doğan bebeklere pasif immünoterapi uygulanması rutin tedavi protokollerine girmiş bulunmaktadır.

HIV ile infekte çocukların tedavisinde üzerinde durulması gereken önemli konulardan biri de profilaktik amaçlı tedavi yaklaşımlarıdır ki, bu konuda karşımıza çıkan uygulamalardan en önemlileri PCP profilaksisi, IVIG kullanımı ve aşı uygulamaları olmaktadır. Bir ayını doldurmuş HIV ile infekte her çocuk eğer CD4+lenfosit sayı ve yüzdesi yaşına uygun olması gereken en az sayı ve yüzdenin altında ise PCP profilaksisi almalıdır. Bu amaçla en çok kullanılan ilaç TMP/SMX (Trimetoprim/Sulfametoksazol) olup alternatifleri olarak dapson ve pentamidin önerilmektedir. Antiretroviral tedavi ve PCP profilaksisine başlamak için sınır kabul edilen minimum CD4+lenfosit sayı ve yüzdeleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 7).

PCP dışında HIV ile infekte çocuklarda profilaksi gerektiren diğer enfeksiyon ve hastalıklar Tablo 8'de sunulmuştur.

Pek çok çalışmada IVIG kullanılan hastalarda klinik ve immünolojik düzelme görüldüğü rapor edilmiş olup, IVIG kullanılan hastalarda bakteriyel enfeksiyon sıklığı

Tablo 8. Pediatrik HIV İnfeksiyonunda Profilaksi

İnfeksiyon	Eradikasyon	Seçilecek ilaç
PCP	Geçirilmiş PCP ya da yaşa uygun sınırlardan düşük CD4+lenfosit sayı ve yüzdesi	TMP/SMX Aerosol pentamidin Oral dapson PE pentamidin
Rekürren bakteriyel infeksiyonlar		IVIG Hib ve <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Tüberküloz	Aile bireylerinde aktif tüberküloz ya da aktif tüberküloz olmaksızın reaktif ppd testi	INH
VZV	Varisella ya da herpes zoster ile karşılaşma	IVIG
Kızamık	Kızamık virüsü ile karşılaşma rutin aşılama (MMR)	İmmünglobulin
CMV	Aktif CMV retiniti nedeni ile süpresif tedavi sonrası	Gansiklovir Foskarnet
Kriptokokal menenjit	Menenjit nedeni ile süpresif tedavi sonrası	Flukonazol
Mukokutanöz kandidiyazis	Persistan, sık oral ya da özefajial <i>Candida</i> infeksiyonu	Topikal klotrimazol Oral ketokonazol Oral flukonazol PE flukonazol PE amfoterisin B
Toksoplazmozis	Aktif oküler ya da MSS toksoplazma infeksiyonu nedeniyle süpresif tedavi sonrası	Pirimetamin/sulfadiazin ve folik asit
MAC	> 2 yaş, < 150/mm ³ CD4+lenfosit sayısı	Rifabutin
HSV	Ciddi, rekürren mukokutanöz HSV infeksiyonu	Asiklovir

azalmakta, ayrıca CD4+lenfosit sayısında da daha yavaş düşme olduğu gözlenmektedir. Fakat günümüzde IVIG tedavisi yalnızca çok sık bakteriyel infeksiyona yakalanan, refraktör trombositopeni ya da parvovirüs B19 infeksiyonuna bağlı anemi ile başvuran HIV ile infekte çocuklarda önerilmektedir.

Bugün ABD'de HIV ile infekte çocuklarda BCG aşısı dışında rutin aşı programlarında bulunan tüm aşular uygulanmakta olup OPV yerine IPV tercih edilmektedir. Her yıl *H. influenzae* ve iki yaşında pnömokok aşularının yapılması da önerilmektedir.

Aşılarla karşı antikor cevabının oluşabilmesi için intakt bir immün sisteme ihtiyaç olduğundan ve HIV ile infekte çocuklarda hem humoral hem de hücrel immün sistemin etkilenmesi nedeniyle halen HIV ile infekte çocuklarda aşılama ile ilgili pek çok soru mevcuttur. Fakat immünsüprese hastalarda görülen gerek viral gerekse bakteriyel infeksiyonların daha ciddi ve fatal seyrettiği gözönüne alınacak olursa HIV ile infekte çocuklarda, daha immünsüpresyon başlamadan önce rutin aşı programlarının uygulanması gerektiği bir gerçektir. Buna rağmen düşük düzeyde antikor cevabı alınabileceği ya da antikor titrelerinde hızlı düşüşlerin görülebileceği unutulmamalıdır. Özellikle canlı viral aşular sonrasında fatal infeksiyonlar da görülebilir.

Daha önce değinildiği üzere HIV ile infekte çocuklara varisella zoster ve BCG aşıları önerilmemekte olup, OPV yerine IPV tercih edilmektedir. Diğer rutin aşular yanında ülkemizde rutin aşı programlarında yer almayan pek çok bakteriyel ve viral aşıların da yine erken dönemlerde immünsüpresyon başlamadan yapılması gerekmektedir. İmmünsüpresyonun ne zaman belirgin hale geleceği önceden bilinmediğinden Tablo 9'da belirtilmiş olan aşuların bir an önce uygulanmaları önerilmektedir.

Tablo 9. Pediatrik HIV İnfeksiyonlarında Önerilen Aşular

DTP	Evet
Pnömokok	Evet
OPV	Hayır
İnfluenza	Evet
IPV	Evet
MMR	Evet*
Varicella	Hayır
Hib	Evet
Hepatit B	Evet

* MMR ciddi immünyetmezliği olan çocuklarda önerilmemekte olup, aktif immünizasyon yanında HIV ile infekte çocuklarda pasif immünizasyonunda kullanılabilirliği bilinmektedir. Örneğin; kızamık infeksiyonunda IVIG, tetanozda TIG (IVIG'de verilebilir) varisella zoster virüs infeksiyonunda VZIG, hepatit B infeksiyonunda HBIG ve hepatit A infeksiyonunda ise IVIG kullanılabilir.

PCP profilaksisinin ve IVIG tedavisinin HIV ile infekte çocuklarda mortalite oranını azaltmadığı, yalnızca fırsatçı infeksiyonların sıklığını azalttığı, bu yönüyle ancak mevcut yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttırdığı unutulmamalıdır.

PROGNOZ

HIV infeksiyonu halen ilerleyici ve sonunda fatal olan bir infeksiyondur. Fakat immünolojik disfonksiyonun gelişme süresi ve hastalığı komplike hale getiren fırsatçı olan veya olmayan diğer klinik tabloların ortaya çıkma zamanı kişiden kişiye değişmekte ve önceden tahmin edilememektedir. Günümüzde kullanılan antiretroviral tedaviler ve PCP profilaksisi, IVIG kullanımı gibi palyatif ve profilaktik yaklaşımların olmadığı yıllarda HIV ile infekte çocukların ortalama yaşam süreleri 2-3 yıl iken günümüzde mevcut tedavi ve profilaksi yaklaşımları ile bu süre bir miktar daha uzun tutulabilmektedir.

Bugün için hayatın ilk aylarında tanı alan çocuklarda, hayatın ilk yılı içinde PCP görülen çocuklarda, kandidal öze fajit ve ciddi ensefalopati görülen çocuklarda prognoz oldukça kötüdür.

Fakat şunu söyleyebiliriz ki, geliştirilmekte olan yeni ajanlar ve halen üzerinde çalışılmakta olan kombine ve alterne tedavi yaklaşımları ile HIV tedavisinde önceki yıllara göre daha iyimser konumda olduğumuz bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Scarlatti G. *Peadiatric HIV infection. Lancet* 1996;348:63-8.
2. Kline MW, Shearer WT. *HIV infection and AIDS in children. Congenital and Acquired Immunodeficiencies, Chapter* 1995;45:739-50.
3. Lipsky JJ. *Antiretroviral drugs for AIDS. Lancet* 1996;348:800-3.
4. Barre-Sinuousal F. *HIV as the cause of AIDS. Lancet* 1996;348:31-5.
5. Pizzo PA, Wilfert CA. *Antiretroviral therapy and medical management of the HIV infected child. Pediatr Infect Dis J* 1993;12:513-22.
6. Williams D, Kovacs J, Huffman M, et al. *HIV infection. American Pharmacy NS* 1993;33:67-79.
7. Sanford JP, Gilbert DN, Sande M. *A Guide to antimicrobial and HIV-AIDS therapy* 1996.
8. McCracken GH, Nelson JD (eds): *The Seventeenth Annual National Pediatric Infectious Disease Seminar. San Francisco, 1997.*
9. Feinberg MB. *Changing the natural history of HIV disease. Lancet* 1996;348:239-46.
10. Haynes BF. *New frontiers of immunotherapy for HIV. Lancet* 1996;348:1531-2.
11. Sarraf D, Ernest JT. *AIDS and the eyes. Lancet* 1996;348:525-8.
12. Eron JJ, Ashby MA, Giordano MF, et al. *Randomised trial of Mnrp120 HIV-1 vaccine in symptomless HIV-1 infection. Lancet* 1996;348:1547-51.
13. Miller R. *HIV associated respiratory disease. Lancet* 1996;348:307-12.

14. Sharpstone D, Gazzard B. Gastrointestinal manifestations of HIV infection. *Lancet* 1996;348:379-83.
15. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996;348:176-9.
16. Kirby M. Human rights and the HIV paradox. *Lancet* 1996;348:1217-8.
17. Turner BJ, Denison M, Eppes SC, et al. Survival experience of 789 children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:310-20.
18. Operkalsky EA, Stram DO, Lee H, et al. Human immunodeficiency virus type 1 infection: Relationship of risk group and age to rate of progression to AIDS. *The Journal of Infectious Diseases* 1995;172:648-55.
19. Saville MW, Yarchoan R. Antiretroviral therapy of HIV infection. *Congenital and Acquired Immunodeficiencies Chapter* 1995;46:751-63.
20. Lieb LE, Mundy TM, Goldfinger D, et al. Unrecognized human immunodeficiency virus type 1 infection in a cohort of transfused neonates: A retrospective investigation. *Pediatrics* 95:717-721.
21. Gazzard B, Scouler A, Smith D, Vella S (eds): *The Journal of HIV Combination Therapy* 2, 1997.
22. Jones RS, Gelone SP. Antiretroviral Drugs to Right AIDS. *Hospital Medicine* 1997;33(8).
23. Arpadi SM. Current Recommendations for Vaccinating HIV Infected Children. *Infections in Medicine* 1997;14(9):720-4.
24. Paul ME. Mycobacterium avium complex Infection Prophylaxis In Pediatric Patients. *The AIDS Reader* 1996;6(3):77.
25. Kline MW. New Guidelines for PCP Prophylaxis in Children. *The AIDS Reader* 1995;5(4):112-3.
26. Kline MW. Zidovudine's Changing Role in Pediatric HIV Infection. *The AIDS Reader* 1995;5(3):79.
27. Ferri RS, Witt RL, Sharp VL. Triple Combination Regimen Effective in HIV Infected Infants. *Clinician Reviews* 1997;7(8):100-1.
28. Kline MW. The Unsettled State of Antiretroviral Therapy in Children. *The AIDS Reader* 1996;6(2):42.
29. Kline MW. A Revised Classification System for HIV Infection in Children. *The AIDS Reader* 1995;5(2):42-3.
30. Kline MW. Prevention of HIV Vertical Transmission. *The AIDS Reader* 1996;6(1):5.
31. Dobkin J, Richman D, Johnson Victoria (eds). *Treatment of HIV Disease, 1994.*