

Ανασκόπηση

HIV/AIDS στη Μαιευτική

Γ.Π. Ταμπακούδης
Ε.Α. Ασημακόπουλος
Ι.Ν. Μπόντης

Περίληψη

Η HIV-πανδημία αντιπροσωπεύει την αρχή μιας νέας εποχής στην Ιατρική και τη δημόσια υγεία. Η HIV-λοίμωξη είναι χρόνια, επίμονη, παγκόσμιας κατανομής, σεξουαλικά κυρίως μεταδιδόμενη νόσος και προχωρεί αργά (σε 10 έτη στη Δύση και σε 4,4 έτη στην Αφρική) από μια ασυμπτωματική μορφή στη νόσο του AIDS. Υπολογίζεται ότι η μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής ευθύνεται για το 75-85% των περίπου 40,3 εκατομμυρίων μολυσθέντων από τον ιό HIV μέχρι σήμερα. Το AIDS παραμένει μια θανατηφόρος νόσος, παρά τη σημαντική μείωση της θνητότητας από 29,4% σε 8,8% περιπτώσεις/έτη, από τον επιτυχή συνδυασμό θεραπειών με νουκλεοτιδικά ανάλογα και τους αναστολείς της πρωτεάσης. Όμως, ο ρυθμός της αύξησης της HIV-λοίμωξης θα επηρεαστεί σημαντικά από το βαθμό επιτυχίας στην αποτροπή της σεξουαλικής, παρεντερικής, περιγεννητικής και διαπλακούντιας μετάδοσης του ιού. Η συχνότητα μόλυνσης στη Δύση είναι 1/250 ενήλικες (40% είναι γυναίκες), ενώ στην Ανατολική και Κεντρική Αφρική 30% και πλέον των εγκύων έχουν μολυνθεί, με ρυθμό μόλυνσης 3.000 γυναίκες ημερησίως. Όσον αφορά στην επίδραση της κήσης στο ρυθμό εξέλιξης της νόσου, το θέμα δεν έχει πλήρως επιλυθεί. Παρατηρείται αύξηση των αυτόματων εκπτώσεων, των προώρων και των χαμηλού βάρους νεογνών. Η κάθετη μετάδοση του ιού στο έμβρυο υπολογίζεται στο 15-20% στην Ευρώπη, στο 15-30% στις ΗΠΑ και στο 25-35% στην Αφρική. Η χρήση ZDV κατά την κήση (πρωτόκολλο ACTG 076) προφυλάσσει το νεογνό από τη λοίμωξη κατά 68%. Επειδή τα 2/3 της μετάδοσης του ιού συμβαίνουν περιγεννητικά, αντικρουόμενα είναι τα βιβλιογραφικά δεδομένα, όσον αφορά στη διενέργεια καισαρικής τομής ή φυσιολογικού τοκετού. Ο κίνδυνος μετάδοσης είναι τόσο μεγαλύτερος, όσο ο αριθμός γυναικών που μολύνονται από ετεροσεξουαλική σχέση αυξάνει. Η αντι-ική θεραπεία σχετίζεται με μείωση κατά 50% στη σεξουαλική μετάδοση του HIV. Η παρουσία λοίμωξης του γεννητικού συστήματος, όπως λοίμωξη από χλαμύδια, γονόρροια και τριχομονάδα, σχετίζεται με αύξηση κατά 60-340% της συχνότητας λοίμωξης από τον ιό και η περιτομή προφυλάσσει κατά 8 φορές τους άρρενες από τη HIV-λοίμωξη, ενώ η εμμηνορροσία αυξάνει τη συχνότητα λοίμωξης κατά 3,4 φορές. Χωρίς προγράμματα για την πρόληψη και τον έλεγχο του AIDS, είναι πιθανό η εξάπλωση της HIV-λοίμωξης μέχρι το 2010 να υπερβεί τα 50 εκατομμύρια περιπτώσεις και ειδικότερα στην υπό τη Σαχάρα Ανατολική - Κεντρική Αφρική, καθώς και ΝΑ Ασία και να έχει μια βαθιά επίδραση στην ιατρική, πολιτιστική, οικονομική και πολιτική δομή των εθνών για τα προσεχή

Α' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική
Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:
Ταμπακούδης Γεώργιος
Πλατεία Συντριβανίου 4, 54621
Θεσσαλονίκη
Τηλ.-Fax: 2310-228497
Κατατέθηκε: 24/04/06
Εγκρίθηκε: 8/06/06

χρόνια.

Όροι ευρετηρίου: HIV-1, κήση, ζιδοβουδίνη, καισαρική τομή, προγεννητικός έλεγχος HIV.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η HIV-πανδημία αντιπροσωπεύει την αρχή μιας νέας εποχής στην Ιατρική και τη δημόσια υγεία, περιγράφηκε δε αρχικά το 1981 με αναφορές ευκαιριακών λοιμώξεων σε ομοφυλόφιλους άνδρες και στη συνέχεια σε γυναίκες και άνδρες με χρήση ενδοφλέβιων ουσιών στις ΗΠΑ^(3,4). Υπολογίζεται ότι η μετάδοση μέσω σεξουαλικής επαφής ευθύνεται για το 75-85%⁽⁵⁾ των περίπου 40,3 εκατομμυρίων μολύνσεων που έχουν συμβεί μέχρι σήμερα (πίνακας 1)⁽¹⁻⁶⁾. Στον πίνακα 2 φαίνεται η επιδημιολογία της HIV/AIDS-λοιμώξεως ανά την υφήλιο, μέχρι το τέλος του 2005⁽¹⁻⁶⁾.

ΙΟΣ

Ταυτότητα και φυσικά χαρακτηριστικά του ιού

Οι γνώσεις μας για τον ιό και τη νόσο που προκαλεί, έχουν σήμερα αυξηθεί κατά πολύ. Ο HIV-1, η κυρία αιτία του AIDS, ανιχνεύθηκε ταυτόχρονα το 1984 στις ΗΠΑ και τη Γαλλία και από τότε το γενετικό του υλικό (λιγότερο από 10.000 νουκλεοτίδια) εξετάστηκε με όλα τα μέσα της μοριακής βιολογίας⁽⁷⁾. Αργότερα, το 1986, περιγράφηκε ο ιός HIV-2, υπεύθυνος μιας νέας επιδημίας στη Δυτική Αφρική^(1,8). Ο ιός αυτός παρουσιάζει διαφορές στις πρωτεΐνες του περιβλήματος και επομένως και αντιγονικές διαφορές από τον HIV-1, ενώ δεν διαφέρει καθόλου στις δομικές πρωτεΐνες του πυρήνα και άρα προκαλεί την ίδια με τον προηγούμενο ιό κλινική συνδρομή. Ο ιός έχει σχήμα σφαιρικό, διαμέτρου 80-130nm, περίβλημα και πυρηνοκαψίδιο. Το περίβλημα

μα περιέχει γλυκοπρωτεΐνες και αντιγονικούς υποδοχείς για τη σύνδεση με τα κύτταρα “στόχους” (gp120, gp41) και συντελεί στο σχηματισμό αντισωμάτων, που χρησιμεύουν στην κλινική πράξη για την ορολογική διάγνωση του AIDS (μέθοδος Western blot). Το πυρηνοκαψίδιο περιέχει δομικές πρωτεΐνες, πυρηνοπρωτεΐνη (RNA) με ελικοειδή διάταξη και ένζυμα, όπως η ανάστροφη τρानσκριπτάση ή πολυμεράση του DNA, που βρίσκεται στην POL περιοχή του RNA και συντελεί στην αντιγραφή του ιού στο DNA του κυττάρου “στόχου” και περιβάλλεται από ένα εσωτερικό πρωτεϊνικό περίβλημα (p18)^(3,4,9).

Ταξινόμηση του ιού

Η ανάλυση του RNA αποκωδικοποίησε διάφορες περιοχές, οι οποίες, ανάλογα με το ρόλο που διαδραματίζουν στη μοριακή σύνθεση και λειτουργία του ιού, ονομάζονται: GAG, POL, ENV, TAT, LTR.

Η περιοχή GAG είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη των αντιγονικά ενεργών δομικών πρωτεϊνών p24 και p25. Η περιοχή ENV ευθύνεται για τις γλυκοπρωτεΐνες του περιβλήματος, ενώ η περιοχή TAT είναι ο ρυθμιστής της αντιγραφικής λειτουργίας. Οι περιοχές LTR στα άκρα της αλύσου του RNA αναπτύσσονται στη φάση ωρίμανσης του ιού, με ενισχυτικό και ρυθμιστικό ρόλο στην αντιγραφική λειτουργία των άλλων ομολόγων περιοχών (POL και TAT). Το RNA γονιδίωμα περιέχει τρία γονίδια, ένα από τα οποία, το “ENV” κωδικοποιεί την παραγωγή πρωτεϊνών του περιβλήματος, όπως της gp120, όπως ήδη αναφέρθηκε, και ευθύνεται για τη σύνδεση με τον υποδοχέα του κυττάρου CD4. Η πρωτεΐνη αυτή εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία και έτσι διαφεύγει της επιτήρησης του ανοσιακού συστήματος. Το CD4 λεμφοκύτταρο είναι το κύριο κύτταρο - στόχος. Το

Πίνακας 1. Συνολική εκτίμηση της HIV/AIDS επιδημίας ανά την υφήλιο στο τέλος του 2005.

Αριθμός HIV φορέων και ασθενών μέχρι το τέλος του 2005.	
Σύνολο	40.300.000 (36.700.000 – 45.300.000)
Άνδρες	38.000.000 (34.500.000 – 42.600.000)
Γυναίκες	17.500.000 (16.200.000 – 19.300.000)
Παιδιά (<15 ετών)	2.300.000 (2.100.000 – 2.800.000)
Αριθμός νέων HIV ασθενών μέχρι το τέλος του 2005.	
Σύνολο	4.900.000 (4.300.000 – 6.600.000)
Ενήλικες	4.200.000 (3.600.000 – 5.800.000)
Παιδιά (<15 ετών)	700.000 (630.000 – 820.000)
Αριθμός θανάτων από AIDS μέχρι το τέλος του 2005.	
Σύνολο	3.100.000 (2.800.000 – 3.600.000)
Ενήλικες	2.600.000 (2.300.000 – 2.900.000)
Παιδιά (<15 ετών)	570.000 (510.000 – 670.000)

κύτταρο αυτό είναι ουσιώδες για την ανοσιακή απάντηση και η ελάττωσή του είναι ένα μέτρο της επέκτασης της νόσου στον ασθενή^(1,3,4).

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Κλινική πορεία της HIV-λοίμωξης

Αυτή χωρίζεται ως εξής⁽¹⁰⁻¹²⁾: α) Πρωτοπαθής λοίμωξη. Εμφάνιση στο 50-70% των περιπτώσεων ενός μη ειδικού κλινικού συνδρόμου, ποικίλης συμπτωματολογίας. β) Κλινικά λανθάνουσα περίοδος. Διάρκεια 10 έτη περίπου στη Δύση, 4,4 έτη στην Αφρική⁽¹³⁾ και γ) Νόσος του AIDS. Γενικά συμπτώματα και αυξημένη ευαισθησία σε νεοπλάσματα και ευκαιριακές λοιμώξεις⁽¹⁴⁾. Η εξέλιξη της HIV-λοίμωξης από την κλινικά λανθάνουσα φάση, σε AIDS, φαίνεται, αντίστοιχα, στους πίνακες 3⁽¹⁵⁻¹⁹⁾ και 4^(20,21).

Τα αντισώματα συνήθως αναπτύσσονται εντός τριών μηνών από τη λοίμωξη, αν και μερικές φορές ο χρόνος της ορομετατροπής είναι πολύ μεγαλύτερος. Τη χρονι-

κή αυτή στιγμή, η συγκέντρωση του ιού είναι πολύ μεγάλη και ο κίνδυνος μετάδοσης της νόσου υψηλός. Το μεσοδιάστημα μεταξύ της λοίμωξης και της εκδήλωσης του AIDS είναι 10 έτη στη Δύση και 4,4 έτη στην Αφρική⁽¹³⁾. Κατά την προκλινική αυτή φάση συμβαίνει προοίς εξασθένιση του ανοσιακού συστήματος, με μέση ετήσια ελάττωση των CD4 λεμφοκυττάρων περίπου 60x10⁹ - 6x10¹⁰.

Ακόμη και σ' αυτή την ασυμπτωματική φάση, η αναπαραγωγή του ιού είναι τεράστια. Κάθε μέρα, ένα δισεκατομμύριο ιοί καταστρέφονται και αναπαράγονται, ενώ ο αντίστοιχος αριθμός για τα T-λεμφοκύτταρα είναι επίσης περίπου ένα δισεκατομμύριο⁽⁸⁾. Η μακρά σχετικά ήπια κλινική πορεία αποκρύπτει τη σκληρή διαμάχη μεταξύ του εχθρικού ανοσιακού συστήματος και ενός ιού που αντιδρά με συνεχή, μαζική αναπαραγωγή. Δυστυχώς, η ταχεία καταστροφή και αναγέννηση του ιού που συμβαίνει, του παρέχει τη δυνατότητα να ξεφεύγει από τα αντι-ικά φάρμακα. Πίεση επιλογής ση-

Πίνακας 2. Συνολική εκτίμηση της HIV / AIDS επιδημίας ανά ήπειρο και ανά ομάδες χωρών στο τέλος του 2005.

Περιοχή	Φορείς (εκατομμύρια)	Νέες περιπτώσεις HIV (χιλιάδες)	Απεβίωσαν (χιλιάδες)
-Υπό Σαχάρα Αφρική	25,8	3200	2400
-Ασία	8,3	1100	520
-Ανατολική Ευρώπη και Κεντρική Ασία	1,6	270	62
-Καραϊβική	0,3	30	24
-Λατινική Αμερική	1,8	200	66
-Βόρεια Αμερική, Δυτική και Κεντρική Ευρώπη	1,9	65	30
-Μέση Ανατολή και Βόρεια Αφρική	0,5	67	58
-Ωκεανία	0,07	8,2	4

Πίνακας 3. Πρωτοπαθής HIV-λοίμωξη.

- Είσοδος HIV-1 στα κύτταρα-στόχους.
Μηχανισμοί εισόδου: Κύριος υποδοχέας το CD4 μόριο Συνυποδοχέας CXCP4 ("Fusin") → υποδοχέας της α-χημοκίνης SDF-I Συνυποδοχέας CC-OKK.-5 (ή CCR.-5) → υποδοχέας των β-χημοκινών Rantes, MIP-1α και MIP-1β.
- Ιικοί πολλαπλασιασμοί - μεταλλάξεις. Μεταγραφή του ιού: 10⁹-10¹⁰ ημερησίως. Ρυθμός μεταλλάξεων: 10⁸-10⁹ ημερησίως.
- Ιστολογικά και ανοσολογικά γεγονότα (4η - 8η εβδομάδα).
- Ανάπτυξη χημικής ανοσίας (p24 αντιγόνο στις 2 εβδομάδες με ELISA, p24 και gp41 αντίσωμα με ELISA και p24 με Wester blot,, ειδικά αντισώματα στο 95% στους 6 μήνες).
- Ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας. Η κυτταρική απάντηση δίνεται από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα και από το διαλυτό κυτταρικό αντι-ικό παράγοντα (CAF).
- Μεταβολή στους T-κυτταρικούς πληθυσμούς: ελάττωση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων, αύξηση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων. Αναστροφή της σχέσης CD4/CD8.

μαίνει ότι η αντίσταση του ιού στα φάρμακα εμφανίζεται εντός ολίγων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και ότι η δυνατότητα αυτή για συχνές μεταβολές, τον καθιστά τόσο δύσκολο στόχο για θεραπεία. Πράγματι, οι γρήγοροι ιικοί κύκλοι και η δημιουργία μεταλλαγμένων ιών συμβάλλουν στη γρηγορότερη “εξέλιξη γενετικού υλικού που έχει ποτέ περιγραφεί”⁽¹⁰⁻¹²⁾. Για το λόγο αυτό, παρά τη χρήση πολύ ισχυρών αντι-ιικών φαρμάκων, η θεραπεία χαρακτηρίζεται από διαδοχικές φάσεις ελπίδας και απογοήτευσης.

Η ανοσοπαθολογία, που καταλήγει σε προϊούσα καταστροφή και επακόλουθη κατάρρευση του ανοσιακού συστήματος, δεν έχει πλήρως καθοριστεί. Η αναπαραγωγή του ιού φαίνεται να προσανατολίζεται σε μια σταθερή κατάσταση σχετικά νωρίς στην πορεία της λοίμωξης^(8,10). Διαφορετικά άτομα παρουσιάζουν διαφορετικά σημεία ισορροπίας και το επίπεδο αυτό καθορίζει την εξέλιξη της νόσου. Η απώλεια της λειτουργικότητας, που εκδηλώνεται ως μη ισορροπία ή απορύθμιση των CD4+ Τα - κυτταρικών πληθυσμών,

Πίνακας 4. Κλινικά λανθάνουσα φάση και εξέλιξη σε AIDS.

1. Μηχανισμός απώλειας των CD4 T-λεμφοκυττάρων (άμεσος - απόπτωση)
2. Απορρύθμιση του δικτύου των κυτταροκινών:
 - Αύξηση TNF-α, IL6 και IL-b στο αίμα
 - Αύξηση TNF-α, IL-1b και INF-γ στο λεμφικό ιστό
 - Ελάττωση στην παραγωγή TH1 κυτταροκινών (IL-2, IL-12)
 - Αύξηση στην παραγωγή TH2 κυτταροκινών (IL-4, IL-10)
3. Αύξηση κυτταροτοξικών CD8+ T-λεμφοκυττάρων (CTLs) αρχικά
4. Αύξηση της αιμιρίας σε HIV (+) άτομα κατά 5-160 φορές, όταν συνυπάρχει το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ή ανάλογη αύξηση σε μια ευκαιριακή λοίμωξη

Πίνακας 5. Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα κατά έτος δήλωσης και φύλο στην Ελλάδα μέχρι τις 30/6/2005.

Έτος δήλωσης	Άνδρες (N)	%	Γυναίκες (N)	%	Σύνολο	Συχνότητα
1984	7	100,0	0	0,0	7	0,7
1985	9	90,0	1	10,0	10	1,0
1986	37	97,4	1	2,6	38	3,8
1987	56	87,5	8	12,5	64	6,4
1988	101	94,4	6	5,6	107	10,7
1989	125	88,7	16	11,3	141	14,0
1990	192	87,7	27	12,3	219	21,6
1991	219	83,9	42	16,1	261	25,6
1992	264	87,1	39	12,9	303	29,4
1993	255	85,0	45	15,0	300	29,0
1994	197	80,4	48	19,6	245	23,5
1995	284	85,5	48	14,5	332	31,8
1996	348	77,5	101	22,5	449	42,9
1997	429	83,3	86	16,7	515	49,1
1998	522	78,3	123	18,4	667	63,5
1999	1000	78,7	265	20,8	1271	120,8
2000	387	76,8	115	22,8	504	47,8
2001	316	74,7	104	24,6	423	40,0
2002	301	75,3	99	24,8	400	37,7
2003	323	74,9	105	24,4	431	40,6
2004	347	79,6	85	19,5	436	41,0
Ιούν 2005	179	72,2	69	27,8	248	
Σύνολο	5898	80,0	1433	19,4	7371	

μπορεί να προκληθεί από αδρανοποίηση ή απόπτωση, από μετατόπιση προς μια έκφραση κυτταροκινών κυρίως τύπου TH2, ή από ειδικές απώλειες των MHC - περιορισμένων DC4+ κυττάρων μνήμης⁽²¹⁾. Τελικά, η πρόωμη αποτυχία ελέγχου της λοίμωξης οδηγεί σε γενική ανοσιακή ανεπάρκεια⁽¹⁰⁾. Αυτό διευκολύνει τη διαφυγή του ιού από τον ανοσολογικό έλεγχο και αν η απώλεια των T-κυττάρων υπερβαίνει την ανανέωση, προκαλείται εξάντληση των αποθεμάτων σε T-κύτταρα και κατάρρευση του ανοσιακού συστήματος⁽¹⁰⁾. Μεγάλο ενδιαφέρον έχει εστιαστεί πρόσφατα σ' αυτούς που για μακρό χρόνο δεν εμφανίζουν επιδείνωση και είναι καλά στην υγεία τους και οι οποίοι αποτελούν το 5% των ασθενών με HIV-λοίμωξη. Η κατάσταση αυτή έχει βρεθεί και στο χιμαπατζή, ο οποίος, αν και ευαίσθητος σε εμμένουσα λοίμωξη από HIV, δεν αναπτύσσει AIDS. Οι πρόσφατες αποδείξεις της ύπαρξης των αντι-ικτών β-χημοκινών (MIP-1α, MIP-1β, RANTES) και οι σημαντικοί συνυποδοχείς, εκτός από τους CD4 (CC CKR-5, fusin), έχουν επίσης αλλάξει τις θεωρήσεις για τη νόσο^(15,16).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ⁽³⁾

Μέθοδος ELISA (Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay)

Πρόκειται για ανοσοενζυμική μέθοδο ανίχνευσης αντισωμάτων προς διάφορα αντιγονικά στοιχεία του ιού. Αποτελεί τη βασική εξέταση όλων των υπόπτων ως φορέων ή νοσούντων από AIDS. Χαρακτηριστικά μεθόδου: Διαθέσιμη σε «kit form», εύκολη και μη δαπανηρή, πολύ ευαίσθητη, αφού μ' αυτήν αναγνωρίζονται όλα σχεδόν τα πραγματικά οροθετικά άτομα, όχι όμως ειδική, επειδή σε μικρό ποσοστό παράγει ψευδώς θετικές αντιδράσεις^(1,3,4).

Μέθοδος Western Blot

Χαρακτηριστικά μεθόδου: Η πιο ασφαλής διαγνωστική μέθοδος, δύσκολη και δαπανηρή, δεν διατίθεται εύκολα, δυσχερής στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων (απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό), κατ' εξοχήν ειδική (σπανιότατα παράγει ψευδώς θετικές αντιδράσεις)^(1,3,4).

Μέθοδος Ripa (Radio-Immune Precipitation Assay)

Πρόκειται για ραδιοανοσοϊζηματική μέθοδος με την οποία ανιχνεύονται αντισώματα έναντι βασικών δομικών πρωτεϊνών (p24, p25) του ιού^(1,3,4).

Μέθοδος προσδιορισμού αντισωμάτων με έμμεσο ανοσοφθορισμό

Πρόκειται για ανίχνευση με έμμεσο ανοσοφθορισμό αντισωμάτων του προσβληθέντος από τον HIV κυττάρου (HIV-MA). Τα αντισώματα αυτά βρίσκονται συνδεδεμένα με τους αντιγονικούς υποδοχείς επιφάνειας των μολυσμένων κυττάρων και σχηματίζουν συμπλέγματα «κυττάρου - αντισώματος» στον ορό του πάσχοντα^(1,3,4).

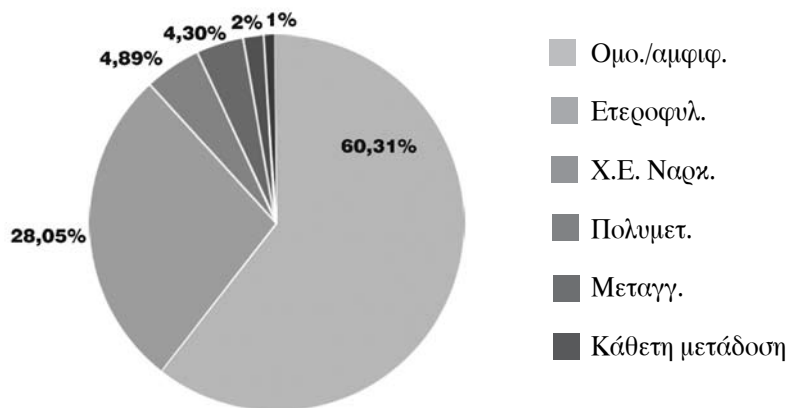
Μέθοδος ανίχνευσης εξουδετερωτικών αντισωμάτων

Αυτή στηρίζεται στην αρχή κατά την οποία κύτταρα μολυσμένα ή τροποποιημένα φέρουν στην επιφάνειά τους αντιγονικούς υποδοχείς με τάση συνένωσης προς τους αντιγονικούς καθοριστές άλλων κυττάρων, αν υπάρχει ταυτότητα στη στερεοχημική δομή αμφοτέρων^(1,3,4).

Μέθοδος EIA (Enzyme Immune Assay)

Αποτελεί ανοσοενζυμική μέθοδο η οποία ανιχνεύει το αντιγόνο P24, του οποίου οι μεταβολές συγκέντρωσης στον ορό σχετίζονται με την κλινική κατάσταση των

Πίνακας 6. Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά άτομα κατά κατηγορία μετάδοσης (δεν περιλαμβάνονται άτομα στα οποία δεν έχει προσδιοριστεί ο τρόπος μετάδοσης) στην Ελλάδα μέχρι τις 30/6/2005.



νοσούντων. Αύξηση των επιπέδων του αντιγόνου σημαίνει επιδείνωση, ενώ ελάττωση (θεραπεία με AZT) κλινική βελτίωση^(1,3,4).

Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR)

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι μία εργαστηριακή μέθοδος που επιτρέπει την παραγωγή πολλαπλών αντιγράφων συγκεκριμένης αλληλουχίας του DNA, χρησιμοποιώντας ελάχιστο υπόστρωμα μέσα σε λίγο χρόνο. Δίκλωνο DNA, αποδιατάσσεται σε υψηλή θερμοκρασία (94-96 °C) και κάθε μία από τις αντίθετες αλυσίδες του (μονόκλωνο DNA) χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα και αντιγράφεται με τη βοήθεια της πολυμεράσης, ξεκινώντας από τους εκκινητές. Συντίθεται, έτσι, συμπληρωματική έλικα αυτού σε κατεύθυνση 5' 3' με τη βοήθεια της DNA πολυμεράσης, καλύπτοντας την απόσταση μεταξύ των εκκινητών. Αυτοί είναι μικρά συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια, μήκους 19-20 βάσεων και οριοθετούν το τμήμα του DNA που πρόκειται να πολλαπλασιαστεί. Η αντίδραση επαναλαμβάνεται για 20-30 κύκλους και κάθε κύκλος περιλαμβάνει τρία στάδια, αποδιάταξη του υποστρώματος, υβριδισμό των εκκινητών στις συμπληρωματικές προς αυτούς αλληλουχίες και επιμήκυνση των υβριδισμένων εκκινητών. Στο τέλος κάθε κύκλου, το προϊόν επιμήκυνσης του κάθε εκκινητή αποτελεί υπόστρωμα για τον άλλο εκκινητή στον επόμενο κύκλο, με αποτέλεσμα την εκθετική αύξηση του προεπιλεγμένου DNA.

Μέσα σ' ένα σωληνάριο υπάρχουν, λοιπόν, το υπόστρωμα DNA (template), τα ολιγονουκλεοτίδια εκκινητές (primers), ένζυμο DNA πολυμεράση (θερμοανθεκτική), τα δεσοξυριβοτριφωσφορικά νουκλεοτίδια (dNTPs: dATP, dCTP, dGTP, dTTP) που παρέχουν την ενέργεια και τα νουκλεοτίδια για τη σύνθεση του DNA,

ως και διάλυμα με μαγνήσιο. Τα dNTPs και οι primers παρέχονται σε περίσσεια.

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης μπορεί να εφαρμοσθεί σε οποιαδήποτε ιστό ή βιολογικό υλικό, ολικό αίμα, σπέρμα, τρίχες, οστά, αμνιακά κύτταρα, τροφοβλάστη κ.λπ. Έτσι, χρησιμοποιείται για τη διάγνωση γενετικών νοσημάτων, την προγενετική διάγνωση, την ανίχνευση υπολειμματικής νόσου, τη διάγνωση ιογενών - μικροβιακών - παρασιτικών - μυκητιασικών - μυκοπλασματικών λοιμώξεων (προϋπόθεση, η ακριβής διάγνωση της αλληλουχίας του γονιδιώματος του υπό ανίχνευση μικροοργανισμού), τον έλεγχο παρότητας, την ανίχνευση συμπαγών όγκων σε πρώιμα στάδια, σε ανθρωπολογικές μελέτες κ.λπ.

Η τεχνική εξελίσσεται και σήμερα μιλάμε για ποσοτική PCR, reverse transcriptase PCR (ανάστροφη μεταγραφάση)⁽²²⁾, quantitative fluorescent QF-PCR (ποσοτική φθοροχρόμη)⁽²³⁾, η οποία χρησιμοποιείται κυρίως για PGD (preimplantation genetics). Multiplex PCR είναι μία τροποποίηση της μεθόδου, η οποία ευνοεί την ανίχνευση DNA βακτηριακού και ιικού σε ένα test⁽²⁴⁾. Με την καλούμενη panhandle PCR μπορεί κανείς να ελέγξει σε MLL για όλες τις πιθανές μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 11q23, χωρίς να έχει ειδικούς primers για όλες⁽²⁵⁾. Mutation-specific PCR ανιχνεύει μεταλλαγμένο μιτοχονδριακό DNA στο περιφερικό αίμα, το οποίο βρίσκεται σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες για να ανιχνευθεί με κλασική PCR. Άλλες χρήσιμες εφαρμογές της μεθόδου είναι οι nested PCR, competitive PCR, long PCR και ο κατάλογος συνεχώς μεγαλώνει, από το 1986 που πρωτοπεριγράφηκε η μέθοδος, μέχρι σήμερα.

Πλεονεκτήματα της μεθόδου: α) ταχύτητα, β) οικονομία, γ) ασφάλεια, δ) ευαισθησία. Η αντίδραση PCR εμφανίζει εξαιρετική ευαισθησία και απαιτεί πολύ μι-

Πίνακας 7. Συνολικά δηλωθέντα HIV οροθετικά παιδιά και κατηγορία μετάδοσης και φύλο στην Ελλάδα μέχρι το 2005.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ	ΑΓΟΡΙΑ(N)	%	ΚΟΡΙΤΣΙΑ(N)	%	ΣΥΝΟΛΟ(N)	%
• Πολυμεταγγιζόμενα παιδιά	12	25,5	0	0,0	12	16,4
• Μεταγγιζόμενα παιδιά	3	6,4	3	12,0	6	8,2
• Ακαθόριστα	5	10,6	1	4,0	6	8,2
• Από μητέρα σε παιδί	27	57,4	21	84,0	49	67,1
• Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών	1		1		2	
• Μεταγγιζόμενες	1		1		2	
• Ετεροφυλόφιλες	9		8		17	
• Καταγόμενες από χώρα με συχνή ετεροφυλική μετάδοση	3		3		6	
• Ακαθόριστες	13		8		22	
ΣΥΝΟΛΟ	13	100	25		73	100

κρό δείγμα DNA. 20-500ng γενομικού DNA είναι σπυνηθως αρκετά για ένα ευδιάκριτο και σαφές αποτέλεσμα. ε) Η ακρίβεια της μεθόδου μεταξύ 95-98%⁽³⁰⁾. Η αντίδραση PCR μπορεί να δώσει αποτέλεσμα το αργότερο μέσα σε διάστημα δύο ημερών, ενώ για εξετάσεις ρουτίνας, το διάστημα αυτό μπορεί να περιοριστεί σε μερικές ώρες.

Μειονεκτήματα της μεθόδου: α) επιμόλυνση, β) μη ειδικός πολλαπλασιασμός, γ) αποτυχία πολλαπλασιασμού⁽²⁶⁾.

Συμπερασματικά, η αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (PCR) είναι μία από τις σημαντικότερες νέες τεχνικές μοριακής βιολογίας. Συνδυάζει ταχύτητα, ευκολία και ακρίβεια, ενώ παράλληλα βρίσκει εφαρμογές σε πολλούς άλλους τομείς που αποτελούν αντικείμενο μελέτης της βιολογίας.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Διεθνή δεδομένα

Η εξέταση για HIV έγινε ευρέως γνωστή στο τέλος

του 1985 και τότε μόνο οι μαιευτήρες κατέστησαν ενήμεροι για το πρόβλημα και οι αιμοδοσίες όλου του κόσμου άρχισαν να ερευνούν τους δότες για ενδεχόμενη λοίμωξη⁽⁸⁾. Στη συνέχεια, μέχρι σήμερα, έγινε μια τεράστια προσπάθεια για την αντιμετώπιση της νόσου. Επιδημιολογικά, η HIV-λοίμωξη παραμένει μια σχετικά νέα, παγκόσμιας κλίμακας θανατηφόρα, σεξουαλικά κυρίως μεταδιδόμενη νόσος⁽⁵⁾. Οι μεγαλύτερες συχνότητες και προβλήματα υπάρχουν στην Ανατολική και Κεντρική Αφρική (υπό Σαχάρα Αφρική), όπου παρατηρείται το 68,9% επί του συνόλου των μολυνθέντων και ο αριθμός των προσβληθεισών εγκύων υπερβαίνει το 30%, καθώς και στη ΝΑ Ασία (ποσοστό επί του συνόλου 18,9%), ενώ η συχνότητα στη Δύση στους ενήλικες είναι 1/250^(1,7). Στην Ελλάδα, η συχνότητα της HIV-λοίμωξης κυμαίνεται από 0,13-0,5%⁽⁷⁾.

Ο HIV κατέστη πανδημία μετά από την εξάπλωση στη ΝΑ Ασία^(1,6). Η λοίμωξη υπήρξε σημαντική στην Ταϊλάνδη και την Ινδία και από εκεί άρχισε η διασπορά της σε πολλές άλλες χώρες. Η πρόσφατη αναφορά

Πίνακας 8. Περιπτώσεις AIDS κατά έτος διάγνωσης και φύλο στην Ελλάδα μέχρι τις 30/6/2005.

Έτος διάγνωσης	Άνδρες (N)	%	Γυναίκες (N)	%	Σύνολο	Συχνότητα
1981	1	100,0	0	0,0	1	0,10
1982	2	100,0	0	0,0	2	0,20
1983	4	100,0	0	0,0	4	0,41
1984	5	100,0	0	0,0	5	0,51
1985	14	100,0	0	0,0	14	1,41
1986	25	100,0	0	0,0	25	2,51
1987	58	90,6	6	9,4	64	6,41
1988	66	91,7	6	8,3	72	7,19
1989	93	86,9	14	13,1	107	10,64
1990	126	88,1	17	11,9	143	14,13
1991	163	88,1	22	11,9	185	18,14
1992	167	87,4	24	12,6	191	18,55
1993	149	87,1	22	12,9	171	16,52
1994	184	85,2	32	14,8	216	20,75
1995	188	87,0	28	13,0	216	20,68
1996	194	81,9	43	18,1	237	22,65
1997	149	85,6	25	14,4	174	16,59
1998	109	87,2	16	12,8	125	11,89
1999	103	79,2	27	20,8	130	12,36
2000	112	86,2	18	13,8	130	12,32
2001	68	73,9	24	26,1	92	8,70
2002	77	81,9	17	18,1	94	8,87
2003	68	82,9	14	17,1	82	7,72
2004	61	82,4	13	17,6	74	6,97
Ιούν 2005	25	64,1	14	35,9	39	
Σύνολο	2211	85,3	382	14,7	2593	

του ΠΟΥ υπολογίζει ότι την επόμενη δεκαετία το AIDS και η φυματίωση μαζί θα σκοτώσουν περισσότερους ανθρώπους, μόνο στην Ασία, απ' ό,τι είναι ο συνολικός πληθυσμός της Σιγκαπούρης, του Πεκίνου, της Γιοκοχάμα και του Τόκιο^(1,21). Στην Ταϊλάνδη, το AIDS θα αυξήσει την παιδική θνησιμότητα κατά πέντε φορές⁽⁶⁾. Αντίθετα με ό,τι συνέβη στην Αφρική, η ασιατική επιδημία εμφανίστηκε αφότου είχε κατανοηθεί ο τρόπος μετάδοσης της νόσου και μπορούσε να υπέρξει δυναμική αντίδραση της δημόσιας υγείας⁽⁸⁾.

Σε μια σημαντική μελέτη από την Τανζανία, ένα αποτελεσματικό σύστημα αντιμετώπισης των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων οδήγησε σε μείωση της συχνότητας της HIV-λοίμωξης κατά 42% σε δύο χρόνια. Παρόλα αυτά, τα τελευταία λίγα χρόνια, ο HIV είναι το συχνότερο αίτιο θανάτου στις νέες γυναίκες της Αφρικής^(4,6) και από τις κυρίες αιτίες θανάτου σε νέες γυναίκες από μερικά μεγάλα ασιατικά κέντρα της Ευρώπης και των ΗΠΑ.

Είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ακριβώς η βαρύτητα της νόσου και ίσως επειδή τα μέσα μαζικής ενημέρωσης την υπερτονίζουν, έχουν γίνει προσπάθειες υποβάθμισης της σημασίας της. Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όμως, η HIV-λοίμωξη στις γυναίκες είναι μείζον κοινωνικό πρόβλημα,

όχι μόνο λόγω του αριθμού των γυναικών που πεθαίνουν, αλλά και λόγω της επιδείνωσης της οικονομίας. Οι γυναίκες που πεθαίνουν από HIV-λοίμωξη βρίσκονται στην οικονομική ακμή της ζωής τους, εκτελούν ένα μεγάλο μέρος της σκληρής φυσικής εργασίας, της παραγωγής και της ετοιμασίας της τροφής και το μέγιστο μέρος της φροντίδας των παιδιών, των γέρον και των ασθενών. Λόγω της υψηλής θνητότητάς της, η HIV-λοίμωξη είναι ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας ακόμη και σε περιοχές του αναπτυσσόμενου κόσμου με χαμηλή συχνότητα. Για παράδειγμα, πάνω από 30% των εγκύων γυναικών με HIV-λοίμωξη στο Εδιμβούργο έχουν σήμερα πεθάνει^(6,8). Στους πίνακες 10-16 φαίνεται η εξέλιξη της HIV/AIDS-λοίμωξης ανά ήπειρο, ή ανά ομάδες χωρών^(1,12,27-34).

Ελληνικά δεδομένα

Στους πίνακες 5-9 φαίνεται η πορεία της HIV/AIDS-λοίμωξης στην Ελλάδα⁽⁷⁾.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HIV

-Αυτοί συνοπτικά φαίνονται στον πίνακα 17⁽⁵⁾-

Ευαισθησία και επιδεκτικότητα του ξενιστή στη μό-

Πίνακας 9. Περιπτώσεις AIDS κατά κατηγορία μετάδοσης και φύλο στην Ελλάδα μέχρι 30/6/2005.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ	ΑΝΔΡΕΣ (N)	%	ΓΥΝΑΙΚΕΣ (N)	%	ΣΥΝΟΛΟ (N)	%
Ομο/αμφιφυλόφιλοι άνδρες	1474	66,7	-	-	1474	56,8
Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών	79	3,6	23	6,0	102	3,9
Πολυμεταγγιζόμενοι με παράγωγα αίματος	116	5,2	5	1,3	121	4,7
Μεταγγιζόμενοι	35	1,6	27	7,1	62	2,4
Ετεροφυλόφιλοι	264	11,9	281	73,6	545	21,0
Κάθετη μετάγγιση	11	0,5	11	2,9	22	0,8
Ακαθόριστοι	232	10,5	35	9,2	267	10,3
ΣΥΝΟΛΟ (N)	2211	100,0	382	100,0	2593	100,0

Πίνακας 10. Υπό Σαχάρα Αφρική. HIV & AIDS : Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	24.900.000 (23.000.000 - 27.000.000)	25.800.000 (23.800.000 - 28.900.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	13.100.000 (12.100.000 - 14.600.000)	13.500.000 (12.500.000 - 15.100.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	3.000.000 (2.700.000 - 3.700.000)	3.200.000 (2.800.000 - 3.900.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	7.300.000 (6.700.000 - 8.100.000)	7.200.000 (6.600.000 - 8.000.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	2.100.000 (1.900.000 - 2.400.000)	2.400.000 (2.100.000 - 2.700.000)

λυνση

Η ευαισθησία του ξενιστή εξαρτάται από την είσοδο του ιού μέσα σε κύτταρα μέσω των CD4 και επιφανειακών υποδοχέων, που προκαλούν αυξημένη ενεργητικότητα του ιού (chemokine surface receptors)⁽³⁸⁾. Αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνουν τα CD4 T-λεμφοκύτταρα, τα κύτταρα Langerhans και άλλα μακροφάγα. Κύτταρα που προσλαμβάνουν τον HIV βρέθηκαν στη βασική μεμβράνη του στοματικού, κολποτραχηλικού, του επιθηλίου της ακροποσθίας, του ουρηθρικού και του επιθηλίου του ορθού σε άλλα πρότυπα πρωτεύοντων θηλαστικών⁽⁵⁾.

Στις γυναίκες, το αδενικό επιθήλιο φιλοξενεί HIV στη ζώνη μετάπτωσης του κυλινδρικού στο πλακώδες επιθήλιο του τραχήλου. Τραχηλικά επιχρίσματα απέδωσαν DNA του HIV περισσότερο απ' ό,τι κολπικά επιχρίσματα (33% έναντι 17%). Στους άνδρες, ο HIV είναι ανιχνεύσιμος στα κύτταρα του σπέρματος και στο σπερματικό υγρό. Παρόλο που τα κύτταρα του σπέρματος δεν εκδηλώνουν υποδοχείς CD4 και δεν φαίνεται να αποτελούν μεγάλη πηγή μόλυνσης, DNA του HIV ανιχνεύτηκε σε ορισμένα κύτταρα του σπέρματος και στις άωρες μορφές τους^(5,8,38).

Γενετική του ξενιστή

Επιδημιολογικά δεδομένα προτείνουν ότι περιστασιακά, ξενιστές μπορεί να μην έχουν ευαισθησία στη λοίμωξη από HIV. Μερικές ιερόδουλες και ομοφυλόφιλοι άνδρες παραμένουν μη μολυσμένοι, παρά το ότι επανειλημμένα έχουν σεξουαλική επαφή χωρίς προφυλάξεις, με σεξουαλικούς συντρόφους μολυσμένους με HIV. Έχει ταυτοποιηθεί μια μετάλλαξη στο γονίδιο υποδοχέων που προκαλούν αυξημένη ενεργητικότητα του ιού (chemokine receptors). Αυτή η μετάλλαξη ποικίλλει πολύ ανάλογα με τη φυλή (11% και 1,7% ομοφυγώτες λευκοί και μαύροι, αντίστοιχα). Άτομα που είναι ομόφυγα για τη μετάλλαξη CKRS φαίνεται να είναι αν-

θεκτικά στη μόλυνση^(5,10), ενώ η ετεροζυγωτία γι' αυτή τη μετάλλαξη δεν προφυλάσσει από τη μόλυνση, αλλά μπορεί να επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου. Η επίδραση της ετεροζυγωτίας στην επιδεκτικότητα της μόλυνσης από τον HIV είναι άγνωστη.

Στάδια της λοίμωξης

Ένα προχωρημένο στάδιο λοίμωξης είναι ισχυρό προγνωστικό σημείο μολυσματικότητας, με βάση τόσο επιδημιολογικά, όσο και βιολογικά δεδομένα. Όταν ο σύντροφος-δείκτης έχει περισσότερο προχωρημένη HIV-λοίμωξη, όπως φαίνεται από τα συμπτώματα της νόσου, τον αριθμό των λεμφοκυττάρων (CD4 < 200 κύτταρα ανά mL), την αντιγοναιμία p24, οι σεξουαλικοί σύντροφοι βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να μολυνθούν (σχετικός κίνδυνος 6,1-17,6)⁽⁵⁾.

Αντι-ικκή θεραπεία

Η αντι-ικκή θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση κατά 50% στη σεξουαλική μετάδοση του HIV⁽⁵⁾. Επίσης, τα αντι-ικά φάρμακα επιβραδύνουν την πρόοδο της νόσου και έτσι επιδρούν στο στάδιο της λοίμωξης⁽³⁹⁾.

Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος

Η παρουσία λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος είναι ισχυρά συνδεδεμένη με ευαισθησία στον HIV, ακόμα και μετά από προσαρμογή της σεξουαλικής συμπεριφοράς. Η συχνότητα των ελκωτικών νοσημάτων του γεννητικού (μαλακό έλκος, σύφιλη ή έρπης) σχετίζεται με έναν αυξημένο σχετικό κίνδυνο HIV-λοίμωξης, που κυμαίνεται από 1,5-7,0, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες^(5,40). Η γονόρροια και η λοίμωξη από χλαμύδια και τριχομονάδα σχετίζονται με μια σχετική αύξηση από 60-340% στη συχνότητα της HIV-λοίμωξης στους άνδρες και στις γυναίκες⁽⁵⁾. Η βακτηριακή κολπίτιδα έχει δείχθει ότι, επίσης, σχετίζεται με HIV-λοίμωξη⁽⁴¹⁾.

Πίνακας 11. Ασία. HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	7.100.000 (4.600.000 – 10.400.000)	8.300.000 (5.400.000 – 12.000.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	1.700.000 (1.100.000 – 2.500.000)	2.000.000 (1.300.000 – 3.000.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	940.000 (510.000 – 2.100.000)	1.100.000 (600.000 – 2.500.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	400.000 (200.000 – 500.000)	400.000 (300.000 – 600.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	420.000 (270.000 – 620.000)	520.000 (330.000 – 780.000)

Μέτρηση του HIV στις γεννητικές εκκρίσεις δείχνει ότι η ικανότητα λοίμωξης του HIV μπορεί να είναι μεγαλύτερη με την παρουσία συμπαρομαρτουσών λοιμώξεων του γεννητικού συστήματος⁽⁵⁾.

Εμμηνορροσία και εγκυμοσύνη

Η σεξουαλική επαφή κατά τη διάρκεια της εμμηνορροσίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των γυναικών να αποκτήσουν τη HIV-λοίμωξη (σποραδική αναλογία 1,5), όπως και η αιμορραγία κατά τη σεξουαλική επαφή (σποραδική αναλογία 4,9). Άνδρες που έχουν σεξουαλική επαφή με γυναίκες μολυσμένες από HIV, κατά τη διάρκεια της εμμηνορροσίας, είναι 3,4 φορές πιο πιθανό να μολυνθούν, σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν επαφή κατά την εμμηνορροσία, παρόλο που διαλείπουν έκκριση HIV συμβαίνει σε όλο τον κύκλο. Οι μολυσμένες γυναίκες έχουν 2-3 φορές αυξημένη πιθανότητα να ανιχνευθεί ο HIV στις γεννητικές τους εκκρίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης^(42,43).

Περιβάλλον

Η επιδημία του HIV, όπως και κάθε άλλη, λαμβάνει χώρα μέσα σε ένα σύνθετο κοινωνικό περιβάλλον. Κοινωνικά πρότυπα που επηρεάζουν τη μολυσματικότητα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες σεξουαλικές πρακτικές (π.χ. πρωκτική επαφή), πρότυπα σεξουαλικών συντρόφων, επιλογές αντισύλληψης και τη χρήση ουσιών που μειώνουν τις σεξουαλικές αναστολές^(44,45). Περιβαλλοντικοί παράγοντες, επίσης, επηρεάζουν το μέσο όρο του ρυθμού αλλαγής σεξουαλικών συντρόφων, κάτι που μπορεί να επηρεάσει δραματικά την επέκταση της επιδημίας.

Γεωγραφικές διαφορές στη διάρκεια του χρόνου που η επιδημία είναι παρούσα σε μια κοινότητα, οδηγούν σε αλλαγές τόσο στην τοπική επικράτηση της HIV-λοίμωξης, όσο και στον αριθμό ατόμων με AIDS. Το πρώτο

επηρεάζει την πιθανότητα έκθεσης στη λοίμωξη, ενώ το δεύτερο έχει μια επίδραση στην επέκταση της επιδημίας, που με τη σειρά της επηρεάζει τόσο τη συμπεριφορά του ατόμου, όσο και την απάντηση της κοινωνίας. Η έκθεση σε επικίνδυνους περιβαλλοντικούς παράγοντες αποτελεί ένδειξη κοινωνικής ευπάθειας, που σε ένα μεγάλο βαθμό είναι παράλληλη με την ανισοκατανομή των κοινωνικών και οικονομικών πόρων, μια μακροσκοπική δύναμη, που διασπείρει την επιδημία.

Βιολογικός παράγοντας

Οι ιδιότητες του ίδιου του ιού μπορεί επίσης να επηρεάζουν τη μετάδοση. Υπότυποι του HIV έχουν ευδιάκριτη γεωγραφική κατανομή, με τους A, C, D και E να επικρατούν στην Αφρική κάτωθεν της Σαχάρας και τον B να επικρατεί στις ΗΠΑ, την Καραϊβική, τη Ν. Αμερική και τη Δ. Ευρώπη⁽⁴⁶⁾. Ο υπότυπος E, ο πιο κοινός υπότυπος στην Ταϊλάνδη, αναφέρεται ότι έχει μεγαλύτερο τροπισμό για τα κύτταρα του Langerhans από τον υπότυπο B⁽⁴⁷⁾. Αυτός ο τροπισμός μπορεί να συμβάλλει στη ραγδαία επιδημική εξάπλωση του HIV στην Ταϊλάνδη και τον υψηλό ανά επαφή ρυθμό μετάδοσης που παρατηρείται εκεί. Υψηλές συγκεντρώσεις του HIV σε δείγματα σπέρματος από την Αφρική κάτωθεν της Σαχάρας μπορεί να αντανακλούν διαφορές ανάμεσα σε διάφορες μορφές του HIV στην ικανότητα τους να αντιγράφουν in vivo.

Τραχηλική εκτοπία

Η τραχηλική εκτοπία συχνά καταλείπει τους ιστούς περισσότερο εύθροπτους. Η τραχηλική εκτοπία έχει ταυτοποιηθεί ως παράγοντας κίνδυνου για την απόκτηση της HIV-λοίμωξης (ο σχετικός κίνδυνος κυμαίνεται από 1,7 μέχρι 5,0) σε ορισμένες, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες^(5,48). Ο HIV είναι πέντε φορές περισσότερο πιθανό να ανιχνευθεί σε γυναίκες με εκτοπία⁽⁵⁾.

Πίνακας 12. Ανατολική Ευρώπη και Κεντρική Ασία. HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	1.200.000 (740.000 – 1.800.000)	1.600.000 (990.000 – 2.300.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	310.000 (210.000 – 430.000)	440.000 (300.000 – 620.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	270.000 (120.000 – 680.000)	270.000 (140.000 – 610.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	700.000 (400.000 – 1.000.000)	900.000 (600.000 – 1.300.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	36.000 (24.000 – 52.000)	62.000 (39.000 – 91.000)

Περιτομή του άρρενος

Η περιτομή του άρρενος δείχνει σταθερά μια προστατευτική δράση έναντι της HIV-λοίμωξης. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αφθονία των κυττάρων του Langerhans στην ακροποσθία ή σε ένα δεκτικό περιβάλλον στην αύλακα ανάμεσα στην ακροποσθία και στη βάλανο. Η επικράτηση της HIV-λοίμωξης είναι 1,7-8,2 φορές υψηλότερη σε άνδρες με ακροποσθία, απ' ό,τι σε άνδρες με περιτομή⁽⁴⁹⁾.

Αντισύλληψη

Η επιλογή μεθόδου αντισύλληψης επηρεάζει την πιθανότητα μετάδοσης του HIV⁽⁵⁾. Σταθερή χρήση προφυλακτικού προφυλάσσει και τα δυο φυλά από τον HIV⁽⁵⁾. Σπερματοκτόνα που περιέχουν νοποχονοί⁽⁹⁾ προφυλάσσουν από βακτηριακές λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος, αλλά η επίδραση τους έναντι του HIV είναι αμφίβολη. Μια μελέτη βρήκε ότι η χρήση ενδομήτριων σπειραμάτων περικλείει αυξημένο κίνδυνο HIV-λοίμωξης (σποραδική αναλογία 3,0)⁽⁵⁰⁾, αλλά μια άλλη όχι⁽⁵⁾. Οι Mostad et al⁽⁵¹⁾, μεταξύ των ετών 1994-

1996, στη Μομπάσα της Κένυα, μελέτησαν την επίδραση της ορμονικής αντισύλληψης και της βιταμίνης A σε 318 οροθετικές για HIV-1 γυναίκες στις κολπικές και τραχηλικές εκκρίσεις.

Τα ευρήματα τους είναι τα εξής: Κύτταρα μολυσμένα από HIV-1 βρέθηκαν σε 51% των ενδοτραχηλικών και σε 14% των δειγμάτων κολπικών εκκρίσεων. Και η τραχηλική και η κολπική διασπορά των μολυσμένων από HIV-1 κυττάρων είχε υψηλή συσχέτιση με έλλειψη λεμφοκυττάρων CD4 (P=0,00001 και P=0,003, αντίστοιχα). Μετά από ρύθμιση για τον αριθμό των CD4, η τραχηλική διασπορά του ιού είχε σημαντική συσχέτιση με τη χρήση depot ακετυλικής μεδροξυπρογεστερόνης (αναλογία πιθανοτήτων 2,9) και με τη χρήση χαμηλής και υψηλής δόσης per os αντισυλληπτικών (3,8 και 12,3, αντίστοιχα). Η ανεπάρκεια βιταμίνης A ήταν υψηλής προγνωστικής αξίας για την κολπική διασπορά του DNA του HIV-1. Μετά από ρύθμιση για τον αριθμό των CD4, η σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης A, η μέτρια ανεπάρκεια και τα χαμηλά, φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης A σχετιζόνταν με 12,9, 8 και 4,9 φορές μεγαλύτε-

Πίνακας 13. Καροαϊβική HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	300.000 (200.000 – 510.000)	300.000 (200.000 – 510.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	140.000 (87.000 – 250.000)	140.000 (88.000 – 250.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	29.000 (17.000 – 68.000)	30.000 (17.000 – 71.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	1.600.000 (1.100.000 – 2.700.000)	1.600.000 (1.100.000 – 2.700.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	24.000 (16.000 – 40.000)	24.000 (16.000 – 40.000)

Πίνακας 14. Λατινική Αμερική. HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	1.600.000 (1.200.000 – 2.100.000)	1.800.000 (1.400.000 – 2.400.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	510.000 (370.000 – 680.000)	580.000 (420.000 – 770.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	170.000 (120.000 – 310.000)	200.000 (130.000 – 360.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	600.000 (400.000 – 800.000)	600.000 (500.000 – 800.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	59.000 (46.000 – 77.000)	66.000 (52.000 – 86.000)

ρη πιθανότητα κολπικής διασποράς, αντίστοιχα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόσφατα, υπάρχει αισιοδοξία για το ότι πραγματική πρόοδος έχει συμβεί στη θεραπεία. Η ζιδοβουδίνη (αζιδοθυμιδίνη, AZT, ZDV) είναι διαθέσιμη από αρκετά χρόνια, είναι αποτελεσματική, αλλά η αντίσταση του ιού σ' αυτή σχετίζεται με ειδικές μεταλλάξεις σε κωδικόνια⁽⁵²⁾. Δύο αλλαγές φαίνεται να καθιστούν επαναστατική τη θεραπεία. Η πρώτη είναι η ικανότητα μέτρησης της αιμίας, που αντανάκλα τον πολλαπλασιασμό του ιού. Η δεύτερη είναι η χρήση της θεραπείας συνδυασμού. Η θεραπεία συνδυασμού της ζιδοβουδίνης με άλλες ουσίες, όπως ddI, ddC, 3TC ή αναστολέων της πρωτεάσης, οδηγεί σε μεγαλύτερη και πιο παρατεταμένη πτώση της αιμίας, σε σχέση με τη ζιδοβουδίνη μόνη⁽⁵³⁾. Η δράση αυτή μπορεί να παρακολουθηθεί με έλεγχο της καταστολής της αναπαραγωγής και, αν είναι απαραίτητο, να οδηγήσει σε αλλαγή του συνδυασμού των φαρμάκων. Η αποτελεσματική θεραπεία, λοιπόν, μπορεί να περιλαμβάνει συνδυασμούς με χρήση τριών ή περισσότερων φαρμάκων, με πολλαπλούς στόχους στον κύκλο ζωής του ιού, πιθανόν πολύ νωρίς στην πορεία της νόσου, πριν να μονιμοποιηθεί ευρεία ποικιλομορφία του ιού.

Σήμερα, το 2005, υπάρχει σημαντικός αριθμός αντιρετροϊκών φαρμάκων (πλέον των 13) για την αντιμετώπιση του AIDS. Συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της HIV-λοίμωξης οι εξής συνδυασμοί: (α) Δύο νουκλεοτιδικά ανάλογα αναστολέων της ανάστροφης τρानσκριπτάσης και ένας αναστολέας πρωτεάσης και (β) δύο όμοια νουκλεοτιδικά ανάλογα με saquinavir ή με ένα μη νουκλεοτιδικό αναστολέα της ανάστροφης τρानσκριπτάσης (nevirapine). Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες του AIDS σταδίου II/III, φαίνονται στον πίνακα 18⁽⁵⁴⁾. Η μονοθεραπεία στην αντιμετώπιση του AIDS αποτελεί

παρελθόν, ενώ η αγωγή με συνδυασμό νέων φαρμάκων είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας. Η τελευταία παρουσίασε πτώση από 29,4% σε 8,8% περιπτώσεις/έτη μεταξύ των ετών 1995-1997⁽⁵⁵⁾. Σε σύνολο 100.000 θανάτων σε γυναίκες 25-44 ετών στις ΗΠΑ μεταξύ των ετών 1982-1994, το AIDS ήταν η τρίτη αιτία θανάτου στις λευκές και η πρώτη στις μαύρες γυναίκες^(1,12).

Εντούτοις, η αξιοσημείωτη δραστηριότητα σκευασμάτων που περιέχουν αναστολείς πρωτεάσης και ονομάζεται υψηλής δραστηριότητας αντι-ική θεραπεία (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) έναντι του HIV, έχει τύχει μεγάλης προσοχής, επειδή παρεμβαίνει αποφασιστικά στη φυσική ιστορία των σχετιζόμενων με AIDS ευκαιριακών λοιμώξεων (κρυπτοσποριδίωση, μικροσποριδίωση, μολυσματική τέτριμθος, προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, CMV, ηπατίτιδα Β, σύμπλεγμα του μυκοβακτηριδίου *avium*, σάρκωμα Kaposi)⁽⁵⁶⁾.

ΔΙΑΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ HIV ΕΜΒΟΛΙΟ ΚΑΙ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ HIV

Στη μελέτη των Schwartz et al⁽⁵⁷⁾ στις ΗΠΑ, περισσότεροι από 2.000 εθελοντές δέχθηκαν ένα ή περισσότερα πειραματικά HIV-1 εμβόλια σε κλινικές μελέτες φάσης I και II και μελετήθηκαν οι HIV-1 λοιμώξεις μεταξύ των συμμετεχόντων που δέχθηκαν εμβόλιο και placebo. Ορολογική διάγνωση των νέων HIV-1 λοιμώξεων στους συμμετέχοντες της δοκιμασίας του εμβολίου θα αυξάνει, ως επιπλοκή των περισσότερων ιικών στοιχείων που χρησιμοποιούνται στα εμβόλια. Αναγνώριση αυτού του προβλήματος οδήγησε στην πεποίθηση ότι η μέτρηση του ιικού γονιδιώματος διαχωρίζει την επαγόμενη ανοσία του εμβολίου από την HIV-λοίμωξη. Η ποσοτική μέτρηση RNA που πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε, είναι ακριβής, επιρρεπής στη μόλυνση και αξιόπιστη μόνο σε εργαστήρια ελέγχου.

Πίνακας 15. Βόρειος Αμερική και Κεντρική Ευρώπη. HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	1.800.000 (1.300.000 – 2.500.000)	1.900.000 (1.300.000 – 2.600.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	450.000 (320.000 – 620.000)	490.000 (340.000 – 670.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	63.000 (34.000 – 140.000)	65.000 (35.000-140.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	400.000 (300.000 – 600.000)	500.000 (300.000 – 700.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	30.000 (19.000 – 42.000)	30.000 (19.000 – 42.000)

Υψηλός κίνδυνος παρουσιάζεται από το εμβόλιο μετά από ένα οξύ εμπύρετο επεισόδιο και ελέγχεται για HIV-1 λοίμωξη με την RT-PCR (ανάστροφη PCR) του ιικού RNA. Περισσότερο ακριβείς δοκιμασίες αναζητούνται, προκειμένου να διαχωρίσουν την HIV λοίμωξη από την ανοσιακή απάντηση του οργανισμού στο εμβόλιο, αφού προηγουμένως επαναληφθεί η RT-PCR (nested DNA PCR, Western blot, λεμφοπολλαπλασιαστικές τεχνικές, λύση κυτταροτοξικών T-cell, CD8 απομάκρυνση, συγκαλλιέργεια και HIV-1 καλλιέργεια).

Αρχική εξέταση με RNA-PCR πλάσματος εμβολιασθέντων, ανακοινώθηκε ως θετική. Αυτό το αποτέλεσμα δεν επιβεβαιώθηκε από ιικές καλλιέργειες, nested DNA PCR, Western blot ή ΕΙΑ. Επιπλέον, RNA ΚΤ-ΡΟΚ τεχνικές έδωσαν θετικά αποτελέσματα από πρώιμες περιπτώσεις δοκιμασίας εμβολίου. Τελικά, ελέγχοντας όλα τα προηγούμενα αντιδραστικά δείγματα με RNA RT-PCR, που επαναλήφθηκε σε εργαστήριο με ποιοτικό έλεγχο, επιβεβαιώθηκε η αρνητική HIV-1 κατάσταση του ατόμου.

Αυτή η αναφορά εξηγεί τις δυσκολίες της μέτρησης του ιικού γονιδιώματος ως μέθοδος διαλογής (screening test) για τη διάγνωση της HIV-1 λοίμωξης, ιδιαίτερα στα άτομα που συμμετείχαν σε δοκιμασίες εμβολίου HIV-1. Έλεγχος μεγάλου αριθμού φάσης III εμβολιασθέντων με RNA RT-PC δεν θα είναι δυνατός. Ο σχεδιασμός της αποτελεσματικότητας νέων εμβολίων θα πρέπει να είναι παράλληλος με την ανάπτυξη διαγνωστικών δοκιμασιών για την ανίχνευση αντισωμάτων, οι οποίες θα είναι ικανές να διαφοροδιαγνώσουν μεταξύ ανοσοποίησης και αληθούς HIV-1 λοίμωξης.

Καθώς οι παραδοσιακές τεχνικές Western blot δεν φαίνεται να προσφέρουν σημαντική βοήθεια στο ανωτέρω πρόβλημα, που αφορά κυρίως στα σύνθετα αντι-

γονικά εμβόλια, πραγματική αναγνώριση των ταινιών σε μίας γραμμής σύστημα ανοσοκαθήλωσης, για διευκρίνιση της παρουσίας ή απουσίας του gp41 επιτόπου, πιθανόν να είναι ο οικονομικότερος και περισσότερο αποτελεσματικός τρόπος επίλυσης του προβλήματος. Ωστόσο, θα πρέπει αυτός ο ανοσοκυρίαρχος επίτοπος να αφαιρείται από όλα τα πρόσφατα και μελλοντικά εμβόλια. Η λέξη UNAIDS είναι καλά τοποθετημένη για την ασφάλεια διεθνούς συμφωνίας πάνω σ' αυτό το θέμα, η οποία πρέπει να τοποθετείται πριν από την έναρξη μελετών φάσης III⁽⁵⁸⁾.

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΧΕΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ - ΑΠΟΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΑ ΤΟΝ ΙΟ HIV ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Ο υποχρεωτικός έλεγχος για HIV-λοίμωξη στην εγκυμοσύνη έχει ένα χαμηλότερο μέσο όρο κόστους ανά περίπτωση πρόληψης από ό,τι ο εθελοντικός έλεγχος, αλλά έχει μια σχετικά μεγάλη υπεραξία κόστους ανά περίπτωση πρόληψης. Καθώς η εξάπλωση του HIV ή το κόστος της παιδιατρικής λοίμωξης με HIV αυξάνονται, αυτή η υπεραξία κόστους ελαττώνεται. Ωστόσο, η ελαττωμένη αναλογία αποδοχής της ζιδοβουδίνης μεταξύ των γυναικών, που εξακριβώνεται μέσω του υποχρεωτικού ελέγχου, θα ελαττώσει δραστικά τα οικονομικά οφέλη μιας τέτοιας τακτικής. Η σχέση κόστους - αποδοτικότητας κάθε προγράμματος ελέγχου για HIV-λοίμωξη στην εγκυμοσύνη, υποχρεωτικού ή εθελοντικού, εξαρτάται από την αποδοχή της θεραπείας⁽⁵⁹⁾. Στο συμπόσιο της παγκόσμιας οικονομίας, που έγινε στο Davos της Ελβετίας, υπολογίστηκε ότι το 2005 το AIDS θα μπορούσε να καταστείλει την παγκόσμια οικονομία τόσο, όσο το 4% των εγχώριων προϊόντων των ΗΠΑ⁽⁶⁰⁾.

Πίνακας 16. Αυστραλία. HIV & AIDS: Στατιστικά (2003 & 2005).

	2003	2005
Αριθμός ενηλίκων και παιδιών που πάσχουν από AIDS.	63.000 (38.000 – 99.000)	74.000 (45.000 – 120.000)
Αριθμός γυναικών που πάσχουν από AIDS.	27.000 (14.000 – 43.000)	39.000 (20.000 – 62.000)
Αριθμός νέων περιστατικών AIDS.	8.900 (2.600 – 27.000)	8.200 (2.400 – 25.000)
Επίπτωση AIDS στους ενήλικες (%).	400.000 (200.000 – 600.000)	500.000 (200.000 – 700.000)
Θάνατοι ενηλίκων και παιδιών λόγω AIDS.	2.000 (910 – 4.900)	3.600 (1.700 – 8.200)

ΚΑΚΟΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΚΑΙ AIDS

Οι Goeder et al⁽¹⁴⁾, σε συγκριτική μελέτη 98.336 ασθενών με AIDS και 1.125.098 ατόμων με καρκίνο, ηλικίας <70 ετών, καθόρισαν τους καρκίνους που σχετίζονται με AIDS και εκείνους που αυξήθηκαν σημαντικά με το AIDS ή είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στο χρονικό διάστημα από 5 χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου έως 2 χρόνια μετά απ' αυτή, και ειδικότερα το σάρκωμα Kaposi και οι κακοήθεις νόσοι του αιμοποιητικού (πίνακας 19)^(14,61,62).

ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Υπήρξε προβληματισμός για το αν η εγκυμοσύνη θα αυξήσει το ρυθμό εξέλιξης της νόσου και το ζήτημα αυτό δεν έχει ακόμη πλήρως επιλυθεί. Αν και ο αριθμός των CD4 λεμφοκυττάρων μειώνεται στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, η κύηση δεν φαίνεται να εξασκεί μακροχρόνιο αποτέλεσμα στο ρυθμό της μείωσης⁽⁸⁾. Η επικρατούσα άποψη είναι ότι η κύηση δεν έχει ουσιαστική δυσμενή επίδραση στην εξέλιξη της HIV-λοίμωξης. Δεν φαίνεται, επίσης, ο HIV να προκαλεί μείζονες παρενέργειες στην έκβαση της κύησης. Αρκετές μελέτες δείχνουν μια αύξηση στις αυτόματες εκπτώσεις, αλλά όλες είχαν μεθοδολογικά προβλήματα. Παρόλα αυτά, η σταθερότητα των αναφορών και το εύλογο του μηχανισμού (μεταβολή στα ανοσιακά κύτταρα του φθαρτού, που μπορεί να δράσει βλαπτικά στην εμφύτευση και τον επακόλουθο πολλαπλασιασμό της τροφοβλάστης) δείχνουν ότι μια τέτοια δράση είναι πολύ πιθανή. Οι Kumar και Khuranna⁽⁶³⁾ αναφέρουν σημαντική μητρική και εμβρυ-

ική νοσηρότητα και θνησιμότητα σε περιπτώσεις κύησης γυναικών με AIDS. Στο υλικό της μελέτης αυτής, το 13% των γυναικών απεβίωσαν, χωρίς να γεννήσουν, στο γ' τρίμηνο λόγω πνευμονίας από πνευμονοκύστη carini, 31% υποβλήθηκαν σε θεραπευτική έκτρωση για κοινωνικούς λόγους και 56% γέννησαν πρόωρα (28η-33η εβδομάδα). Αν και μελέτες από αναπτυσσόμενες χώρες δηλώνουν ότι η κύηση επιταχύνει την εξέλιξη του AIDS και ελαττώνει το χρόνο επιβίωσης, αναφορές από αναπτυγμένες χώρες δεν επιβεβαίωσαν αυτά τα αποτελέσματα⁽⁶⁴⁾. Άλλες επιπλοκές της εγκυμοσύνης, πέρα από τις λοιμώξεις, στις γυναίκες με προχωρημένη HIV νόσο, δεν έχουν αναφερθεί σταθερά. Όμως, οι μελέτες από την Αφρική έχουν επισημάνει όλες χαμηλό βάρος γέννησης στις κύσεις γυναικών με HIV-λοίμωξη⁽⁶⁵⁾.

Μια πολυπαραγοντική ανάλυση⁽⁶⁶⁾ συμπεραίνει ότι ο HIV έχει στατιστικά σημαντική αλλά μετρίου επιπέδου επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Το εύρημα αυτό μπορεί να οφείλεται σε συνυπάρχουσες μεταβλητές, τις οποίες δεν έχουμε αξιολογήσει, σε συνδυασμό με τις γενικές επιδράσεις της προχωρημένης νόσου στην υγεία της μητέρας, παρά σε άμεση δράση του ιού. Ένας από τους κυρίους προβληματισμούς των ερευνητών υπήρξε η κάθετη μετάδοση του ιού στο έμβρυο. Ο κατ' εκτίμηση ρυθμός της κάθετης μετάδοσης ποικίλλει από 15-20% στην Ευρώπη, 15-30% στις ΗΠΑ και 25-35% στην Αφρική⁽⁶⁷⁾. Πιστεύεται ευρέως ότι η πιθανότητα κάθετης μετάδοσης σχετίζεται με το μικό φορτίο, το κεχωρωμένο αμνιακό υγρό, τη μέθοδο τοκετού, τη χοριοαμνιονίτιδα και τη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων⁽⁶⁸⁾.

Πίνακας 17. Βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη σεξουαλική μετάδοση του HIV.

1. Ευαισθησία και επιδεκτικότητα του ξενιστή στη λοίμωξη. HIV-ONA τραχηλικών και κολπικών επιχρισμάτων 33% και 17%, αντίστοιχα.
2. Γενετική του ξενιστή. Άτομα ομόλογα για τη μετάλλαξη CKRS είναι ανθεκτικά στη λοίμωξη.
3. Στάδιο λοίμωξης. Σχετικός κίνδυνος 6,1-17,6.
4. Αντι-ικική θεραπεία: μείωση κατά 50% της μετάδοσης.
5. Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος. Ελκωτικά νοσήματα. Σχετικός κίνδυνος 1,5-7.
Γονόρροια-λοίμωξη από γλαμύδια και τριχομονάδα: αύξηση της συχνότητας μετάδοσης κατά 60-340%.
6. Εμμηνορροσία - κύηση - αιμορραγία κατά την επαφή. Αντίστοιχη αύξηση λοίμωξης κατά 3,4, 3 και 4,9 φορές.
7. Περιβάλλον.
8. Βιολογικός παράγοντας. Υπότυποι A, C, D και E επικρατούν στην Αφρική, ενώ ο υπότυπος B επικρατεί στις ΗΠΑ, Δ. Ευρώπη, Ν. Αμερική και Καραϊβική.
9. Τραχηλική εκτοπία (σχετικός κίνδυνος από 1,7-5).
10. Περιτομή άρρενος: ελάττωση της συχνότητας μετάδοσης (αύξηση κατά 8 φορές με ακροπροσθία).
11. Αντισύλληψη. Η χρήση προφυλακτικού προφυλάσσει, ενώ είναι αβέβαιη η δράση των σπερματοκτόνων, αντικρουόμενη η χρήση των ορμονικών αντισυλληπτικών και επικίνδυνη η χρήση των ενδομήτριων σπειραμάτων (σχετικός κίνδυνος 3). Ανεπάρκεια βιταμίνης A συνδέεται με αύξηση της κολπικής διασποράς κατά 4,9-12,9 φορές.

και άρα είναι μέγιστη πρόωμα και όψιμα στην πορεία της λοίμωξης.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι το έμβρυο μπορεί να μολυνθεί κατά την εγκυμοσύνη, αν και, παρά τα προηγούμενως περιγραφέντα, η πρόωμη in utero HIV-λοίμωξη είναι πολύ ασυνήθης⁽⁶⁸⁾. Οι πιθανοί μηχανισμοί διαπλακουντιακής μετάδοσης του ιού του HIV είναι οι εξής: α) απ' ευθείας είσοδος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία, β) απ' ευθείας μόλυνση της συγγυτιοτροφοβλάστης, γ) μόλυνση των μακροφάγων του πλακούντα (κύτταρα Hoffbauer). Υπάρχουν, επίσης, επαρκή στοιχεία για το ότι τα νεογνά μπορούν να μολυνθούν κατά το θηλασμό και αυτό μπορεί να προσθέσει ένα 7-22% στον κίνδυνο μετάδοσης^(68,69). Όμως, η προσοχή σήμερα εστιάζεται κυρίως στα συμβάντα γύρω από τον τοκετό και πιστεύεται ότι μέχρι τα 2/3 των καθέτων μεταδόσεων συμβαίνουν στη χρονική αυτή περίοδο^(68,69). Τα στοιχεία αυτά είναι πειστικά. Είναι λογικό να πιστεύεται ότι τα νεογνά είναι δυνατό να έχουν μολυνθεί κατά την επαφή τους με μολυσμένο αίμα ή τραχηλικά υγρά της μητέρας. Τα έμβρυα και τα νεογνά καταπίνουν και έχει βρεθεί ότι τα νεογνά των πιθήκων μπορούν εύκολα να μολυνθούν με τον παρόμοιο ιό SIV, χορηγούμενο από το στόμα⁽⁷⁰⁾. Άλλα πιθανά σημεία εισόδου του ιού είναι οι οφθαλμοί και οι πνεύμονες. Δεν υπάρχουν στοιχεία για καμία σχετιζόμενη συγγενή ανωμαλία ή μείωση του βάρους γέννησης των μολυνθέντων νεογνών, κάτι που θα αναμενόταν αν η λοίμωξη συνέβαινε νωρίτερα στην εγκυμοσύνη. Σε δίδυμα που διαφέρουν ως προς την προσβολή από τον ιό, το πρώτο που γεννιέται είναι πολύ πιο πιθανό να μολυνθεί απ' ότι το δεύτερο, κάτι που

δείχνει ότι ο βαθμός της έκθεσης στο μολυσμένο αίμα και την τραχηλική βλέννα της μητέρας είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει τη μετάδοση^(8,68). Οι Duliege et al⁽⁷¹⁾ υπολόγισαν ότι μεταξύ των πρώτων δίδυμων, 52% του κινδύνου μετάδοσης σχετίζεται με τον κολπικό τοκετό και ότι όταν τα πρώτα δίδυμα, που γεννήθηκαν κολπικά (εκτέθηκαν περισσότερο σε τραχηλική βλέννα και αίμα), συγκρίθηκαν με τα δεύτερα δίδυμα, που γεννήθηκαν με καισαρική τομή (ελάχιστη έκθεση), 76% του κινδύνου μετάδοσης σχετιζόταν με την κολπική έκθεση σε υγρά της μητέρας. Μια πρόσφατη μελέτη⁽⁶⁸⁾ δείχνει διπλασιασμό του κινδύνου μετάδοσης όταν οι υμένες έχουν ραγεί για περισσότερο από 4 ώρες, κάτι που είναι ισχυρά συμβατό με μετάδοση κατά τον τοκετό. Ακόμα, περίπου τα μισά από τα νεογνά που μολύνονται δεν έχουν ανιχνεύσιμο ιό την πρώτη εβδομάδα της ζωής, κάτι που επίσης είναι συμβατό με μετάδοση του ιού κατά τον τοκετό^(8,68). Επίσης, μια άλλη πρόσφατη μελέτη συμπεράνε ότι περίπου τα δύο τρίτα των μεταδόσεων συμβαίνουν κατά τον τοκετό, όπως προέκυψε από τη χρήση ενός μαθηματικού μοντέλου⁽⁷²⁾.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ACTG 076

Η μελέτη της ζιδοβουδίνης⁽⁷³⁾ ήταν μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo διπλή τυφλή μελέτη, που εκτελέστηκε σε 59 κέντρα στις ΗΠΑ(10), το Πουέρτο Ρίκο και τη Γαλλία. Περιελήφθησαν γυναίκες έγκυες 14 έως 34 εβδομάδων, που είχαν αριθμό CD4>200x10⁹/L, δεν είχαν λάβει AZT κατά την κύηση και δεν είχαν παθολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας ή HIV-σχετιζόμενη νόσο. Μεταξύ των 14 και των 34 εβδομάδων

Πίνακας 18. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες του AIDS σταδίου II/III.

• Αναστολείς ανάστροφης τρανσκριπτάσης (RTI)

Νουκλεοτιδικοί	Μη νουκλεοτιδικοί
Ζιδοβουδίνη	Νεβιραπίνη
Διδανασίνη	Δελαβιριδίνη
Ζαλσιταβίνη	Λοβιριδίη
Λαμβουδίνη	DMP-266
MKC-442	
15921189 (καρβοβίρη)	

• Αναστολείς πρωτεάσης (PI)

Σακιναβίρη
Ριτοναβίρη
Ινδιναβίρη
Νελφιναβίρη
141\Y94 (YX-478)
ABT-378
MK639

Πίνακας 19. Φάσμα κακοήθων διαταραχών που συνδέονται με AIDS.

	Αύξηση
Σάρκωμα Kaposi	310 φορές
Μη-Hodgkin λέμφωμα	113 φορές
Αγγειοσάρκωμα	36,7 φορές
Νόσος Hodgkin	7,6 φορές
Καρκίνος εγκεφάλου	3,5 φορές
Σεμίνωμα	2,9 φορές
Πολλαπλούν μυέλωμα	4,5 φορές
Καρκίνος μαστού	3,5 φορές
Καρκίνος πνεύμονα	2,5 φορές
Καρκίνος ορθού	31,7 φορές
in situ καρκίνος τραχήλου	1,7 φορές
Διθητικός καρκίνος τραχήλου	5,4 φορές

κύησης (μέση τιμή 26 εβδομάδες) ξεκίνησε η θεραπεία με 100mg ζιδοβουδίνης (ZDV) από το στόμα πέντε φορές την ημέρα, ή με placebo. Η μέση διάρκεια της χορήγησης ZDV κατά την κύηση ήταν 11 εβδομάδες. Οι γυναίκες πήραν επίσης ζιδοβουδίνη ή placebo ενδοφλέβια κατά τη διάρκεια του τοκετού (2mg/kg βάρους εντός μίας ώρας και έπειτα συνεχή έγχυση 1mg/kg/ώρα μέχρι τον τοκετό) και τα νεογνά τους έλαβαν σιρόπι ζιδοβουδίνης (2mg/kg βάρους τέσσερις φορές την ημέρα επί έξι εβδομάδες, με έναρξη 8-12 ώρες μετά τη γέννηση). Η πρώτη προγραμματισμένη ανάλυση έγινε σε 364 ζεύγη μητέρας - παιδιού, στα οποία υπήρχε τουλάχιστον ένα θετικό αποτέλεσμα καλλιέργειας για HIV. Δεν υπήρξαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στις γυναίκες ή τα νεογνά. Διακοπή της θεραπείας λόγω παρενεργειών συνέβη στις δύο ομάδες με τον ίδιο ρυθμό, ενώ πιο συχνά παρατηρήθηκε ήπια αναιμία σε νεογνά που πήραν AZT. Η HIV-λοίμωξη σχετίζεται με την αναιμία στις έγκυες γυναίκες⁽⁷⁴⁾. Υπήρξε μια μεγάλη μείωση στη συχνότητα μετάδοσης, από 25,5% στην ομάδα placebo σε 8,3% στην ομάδα AZT. Η διαφορά του 17% (95% CI 0-26%, P<0,0001) ισοδυναμεί με 68% μείωση στον κίνδυνο μετάδοσης. Αυτή η μεγάλη ωφέλεια της θεραπείας, σε συνδυασμό με τη μη αύξηση του κινδύνου παρενεργειών με τη ζιδοβουδίνη, οδήγησαν δικαιολογημένα σε πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Η πιθανότητα ότι το AZT μπορεί παροδικά να εμποδίσει την επιτυχή ανάπτυξη του HIV στην καλλιέργεια από μολυσμένα νεογνά δεν φαίνεται μεγάλη, καθώς τα ευ-

ρήματα μετά από παρακολούθηση (follow-up) είναι τα ίδια με τα αρχικά και δεν υπάρχει καθυστέρηση στην εμφάνιση της λοίμωξης στην ομάδα της ζιδοβουδίνης (πίνακας 20)⁽⁷⁵⁾.

Μειονεκτήματα υπάρχουν; Οι κίνδυνοι και οι πιθανές παρενέργειες μελετήθηκαν προσεκτικά⁽⁷⁶⁾. Η παρέμβαση μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στην κλινική πράξη, μερικώς λόγω κακής συμμόρφωσης ή διότι τα αποτελέσματα της μελέτης μπορεί να μην είναι γενικά, καθώς η συμμετοχή των εγκύων στη μελέτη έγινε με αυστηρά κριτήρια. Το φάρμακο είναι πολύ ακριβό, ιδίως για τις χώρες στις οποίες κυρίως συμβαίνει η περιγεννητική μετάδοση.

Αν ο βασικός κίνδυνος μπορεί να μειωθεί με άλλες παρεμβάσεις, τότε η επακόλουθη θεραπεία με AZT ίσως να βοηθήσει πολύ λίγα νεογνά. Υπάρχει, επίσης, προβληματισμός για μακροχρόνιες παρενέργειες. Όσον αφορά στις γυναίκες, υπάρχει πιθανότητα η χρήση του AZT να οδηγήσει σε επιλογή ανθεκτικών μορφών του ιού και να μειώσει τη δραστηριότητα του φαρμάκου αργότερα, όταν θα νοσήσουν. Για τον κίνδυνο των παιδιών, οι πληροφορίες μέχρι τώρα είναι καθησυχαστικές. Αν και οι μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει απώλεια προεμφυτευτικών εμβρύων και αυξημένο κίνδυνο δυσπλασιών σε ζώντες απογόνους, όταν δόθηκε στις μητέρες ζιδοβουδίνη σε πολύ υψηλές δόσεις, δεν παρατηρήθηκαν τερατογόνες δράσεις όταν το AZT δόθηκε στο α' τρίμηνο στο μικρό αριθμό των γυναικών της μελέτης⁽⁷⁷⁾. Ακόμη, τέτοια προβλήματα δεν φάνηκαν

Πίνακας 20. Αποτελέσματα πρωτοκόλλου ACTG 076 μελέτης της χορήγησης ζιδοβουδίνης (ZDV) σε HIV-θετικές έγκυες γυναίκες, για μείωση του κινδύνου περιγεννητικής μετάδοσης της HIV-λοίμωξης.

1. Σημαντικό όφελος της ZDV παρατηρήθηκε στο ACTG 076 (ελάττωση της μετάδοσης κατά 2/3).
2. Μικρής χρονικής διάρκειας ασφάλεια της ZDV παρατηρήθηκε στις γυναίκες, στα έμβρυα και στα παιδιά του ACTG 076.
3. Παροδική, ήπια αναιμία στα παιδιά που έλαβαν ZDV, που υποχωρούσε αυτόματα.
4. Ειδικά χαρακτηριστικά των ACTG 076 ασθενών: CD4+ λεμφοκύτταρα >200/mm³, όχι προηγούμενη θεραπεία με ZDV κατά την τρέχουσα κύηση και περιορισμένη ή καθόλου θεραπεία προηγουμένως με ZDV.
5. Υπάρχουν χάσματα γνώσεων εκτιμώντας τη δυνητική δραστηριότητα της ZDV στις ατομικές κλινικές καταστάσεις, που διαφέρουν από εκείνες των ACTG 076 εγγεγραμμένων. Σημαντικοί παράγοντες είναι:
 - Ηλικία γέννησης (εβδομάδες κύησης όταν γίνεται ο τοκετός)
 - Αριθμός CD4+ λεμφοκυττάρων
 - Κλινικό στάδιο νόσου
 - Προηγούμενο ιστορικό αντι-ικικής θεραπείας
6. Άγνωστοι, θεωρητικοί απώτεροι κίνδυνοι της ZDV στη γυναίκα και το παιδί της
 - Γυναίκα: Δυνητική αντίσταση ιού ή μεταβολή εξέλιξης νόσου
 - Παιδί: Μεταλλαξιόγonos/καρκινογόνος επίδραση της ZDV in vitro
 - Δυνητική τοξικότητα σε όργανα με υψηλές συγκεντρώσεις μιτοχονδρίων (καρδιά, ήπαρ, μύες)
 - Δυνητική τερατογένεση (δεν παρατηρήθηκε μέχρι σήμερα)
7. Περιγεννητική HIV-μετάδοση παρατηρήθηκε παρά τη χρήση του ACTG 076 της ZDV.

σε μακρότερα follow-up και είναι ενθαρρυντικό ότι το μήκος του νεογνού, το βάρος και η περιφέρεια της κεφαλής είναι παρόμοια με αυτά μη μολυσμένων παιδιών, τουλάχιστον μέχρι τους 18 μήνες ζωής.

Υπάρχουν, όμως, θεωρητικά προβλήματα. Η ενεργός μορφή του φαρμάκου, η τριφωσφορική ζιδοβουδίνη, δρα αντικαθιστώντας τη θυμιδίνη κατά το σχηματισμό της αλυσού του DNA και έτσι τετραμιτίζει την αλυσού. Δρα πολύ ισχυρά επί της DNA-πολυμεράσης του ιού. Η δράση της στην DNA-πολυμεράση των θηλαστικών είναι 100 φορές μικρότερη, αλλά είναι πιο δραστηριική κατά του μιτοχονδριακού γDNA και υπάρχει ο φόβος ότι ιστοί με υψηλή περιεκτικότητα σε μιτοχόνδρια, όπως ηπατικοί ή καρδιακοί, θα βρεθούν σε μεγάλο κίνδυνο. Έτσι, παρά την έλλειψη στοιχείων για κίνδυνο, υπάρχει πιθανότητα για μη αναμενόμενες μακροχρόνιες βλάβες στη νευρολογική ανάπτυξη του παιδιού, αυξημένο κίνδυνο νεοπλασιών ή εκφυλισμού οργάνων^(14,75). Αυτό είναι πολύ σοβαρό, καθώς στην Ευρώπη ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού είναι μόνο 15-20%, που σημαίνει ότι 80-85% των βρεφών χωρίς κίνδυνο μετάδοσης του ιού θα εκτεθούν σε αυτούς τους δυνητικούς κινδύνους.

Μια ανάλυση που έγινε με μια σειρά σεναρίων βασισμένων στα δεδομένα για το ACTG 076, συμπεράνε ότι η θεραπεία είναι η προτεινόμενη επιλογή, εκτός αν υπάρχει μεγάλη πιθανότητα σοβαρών παρενεργειών⁽⁷⁸⁾. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι μόνο τα απαισιόδοξα σενάρια (υψηλή συχνότητα βαριών παρενεργειών από την αρχή της ζωής) θα ακύρωναν το ρόλο του AZT ως θεραπευτικής επιλογής για μια ασυμπτωματική γυναίκα με HIV-λοίμωξη. Ακόμη, η παρατηρηθείσα μείωση της κάθετης μετάδοσης στην Πολιτεία της Β. Καρολίνας από 21% το 1993 σε 8,5% το 1994 (όταν και δημοσιεύτηκαν οι πληροφορίες για το ACTG 076), επιβεβαιώνει μερικώς ότι η παρεμβάση αυτή είναι δραστηριική και στον αναπτυσσόμενο κόσμο⁽⁷⁹⁾. Με τα υπάρχοντα στοιχεία, λοιπόν, συνιστάται ισχυρά η ζιδοβουδίνη, αλλά ακόμη

είναι αναγκαία η στενή παρακολούθηση των αποτελεσμάτων.

ΚΑΙΣΑΡΙΚΗ ΤΟΜΗ

Σύμφωνα με την κρατούσα άποψη ότι τα 2/3 των μεταδόσεων του ιού επισυμβαίνουν περιγεννητικά, φαίνεται πιθανό η καισαρική τομή να προσφέρει κάποια προστασία, καθώς περιορίζει την έκθεση του νεογνού στις μολυσμένες εκκρίσεις της μητέρας. Μια ανάλυση της Ευρωπαϊκής Μελέτης Συνεργασίας⁽⁸⁰⁾ δείχνει μείωση κατά 50% της μετάδοσης με την καισαρική τομή, σε σύγκριση με τον κολπικό τοκετό. Όμως, άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν το αποτέλεσμα αυτό. Χαρακτηριστικά, η μεγάλη γαλλική περιγεννητική μελέτη⁽⁸¹⁾ δεν έδειξε καμία διαφορά οφειλόμενη στον τρόπο του τοκετού. Η μεταανάλυση 12 μελετών⁽⁸²⁾ έδωσε ένα πιθανό κίνδυνο 0,80 για τη μετάδοση με καισαρική τομή. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπερέβη τη μονάδα και οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τα αποτελέσματα της ανάλυσης τους δεν δικαιολογούν τη χρήση καισαρικής τομής ως ρουτίνας για τις γυναίκες με HIV-λοίμωξη.

Στον πίνακα 21 φαίνεται η αλληλεπίδραση της προφυλακτικής χορήγησης AZT κατά την κύηση και της μεθόδου τοκετού, με πρόσφατα δεδομένα, τόσο από τους Mandelbrot et al⁽⁶⁸⁾, όσο και από την Ευρωπαϊκή Μελέτη Συνεργασίας⁽⁸³⁾, με καταλυτική μείωση της κάθετης μετάδοσης του HIV.

Αν επιβάλλεται να γίνει καισαρική τομή, θα πρέπει να εφαρμοστεί μια τεχνική που θα ελαχιστοποιεί την έκθεση του εμβρύου στο μητρικό αίμα. Μια τέτοια τεχνική περιγράφηκε από τους Towers et al⁽⁸⁴⁾ και μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση μιας συσκευής ραφής από vicryl για το κατώτερο τμήμα της τομής, με τη διατήρηση ανέπαφων των υμένων για το μεγαλύτερο δυνατό χρονικό διάστημα και με προσεκτικό πλύσιμο του νεογνού πάνω στην τράπεζα. Ταχεία απολίνωση του ομφαλίου

Πίνακας 21. Αλληλεπίδραση προφυλακτικής χορήγησης AZT και μεθόδου τοκετού.

	Μετάδοση HIV (%)
Ομάδα 1917 κήσεων χωρίς AZT (Γαλλική)*	17,2
Ομάδα 609 κήσεων χωρίς AZT (ECS)* *	15
Ομάδα 902 κήσεων με χορήγηση AZT (Γαλλική)*	
Είδος τοκετού:	
Εκλεκτική καισαρική τομή	0,8
Επείγουσα καισαρική τομή	11,4
Φυσιολογικός τοκετός	6,6
Ομάδα 60 εγκύων με χορήγηση AZT (ECS)**	9

* Mandelbrot et al⁶⁸

** The European Collaborative Study⁸³

λώρου είναι αναγκαία, για να αποφευχθεί μετάγγιση αίματος από τη μητέρα στο νεογνό κατά την αποκόλληση του πλακούντα.

Η κλινική αντιμετώπιση της HIV-μολυσμένης εγκύου και των νεογνών περιλαμβάνει πολύπλευρες ηθικές προκλήσεις. Είναι αποδεκτό ότι τα δικαιώματα που βασίζονται στις προσεγγίσεις, βάσει ενός μοντέλου πολιτικών δικαιωμάτων, δεν είναι κατάλληλα για τον κλινικό τρόπο αντιμετώπισης αυτών. Υπάρχει συμφωνία για έναν περισσότερο διαχωριστικό ηθικό κώδικα, που δίνει έμφαση στην υπευθυνότητα που βασίζεται στις υποχρεώσεις του κλινικού και της εγκύου για το έμβρυο ασθενή και για το νεογνό, καθώς και στην υπευθυνότητα που βασίζεται στις υποχρεώσεις της εγκύου για το έμβρυο ασθενή και για το νεογνό. Το κυριότερο ηθικό δίλημμα, όπως της εκτίμησης για αυτονομία, δημιουργεί τη διαδικασία ενημέρωσης σχετικά με τον τερατισμό της κύησης, της αντισύλληψης και των προχωρημένων κατευθύνσεων⁽⁸⁵⁾.

Υποστηρίζεται ότι δεν επιδιώκεται σε περιπτώσεις HIV-λοίμωξης μια επιστημονικά σχολαστική μελέτη, όταν είναι ηθικά ατελής⁽⁸⁶⁾. Επίσης, αν στα επόμενα χρόνια η αντι-ικική θεραπεία^(73,83) και, πιθανώς, η καισαρική τομή μειώσουν περαιτέρω τη μετάδοση του HIV από τη μητέρα στο παιδί^(68,83), η ιατρική αντιμετώπιση της στειρότητας σε γυναίκες μολυσμένες από HIV μπορεί να γίνει μια λιγότερο ηθικά προβληματική ιατρική πρακτική⁽⁸⁷⁾.

ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ HIV

Το γεγονός ότι η κάθετη μετάδοση μπορεί εν πολλοίς να προληφθεί, εστίασε την προσοχή στη διαθεσιμότητα της εξέτασης για HIV. Υπάρχουν σαφή πλεονεκτήματα για το έμβρυο, όταν είναι γνωστή η κατάσταση της μητέρας ως προς τον HIV. Τα οφέλη για τη μητέρα δεν είναι ίσως τόσο σαφή, αλλά καθώς φαίνεται ότι η συνδυασμένη θεραπεία είναι αποτελεσματική και πιθανώς είναι καλύτερο να χορηγείται νωρίς, αναμένεται αυτά να αυξηθούν στο μέλλον^(68,83). Οι γυναίκες, λοιπόν, που επιθυμούν να ελεγχθούν για HIV, πρέπει να διευκολύνονται να το κάνουν⁽⁸⁾. Παρόλα αυτά, η ανακάλυψη θετικότητας για HIV μπορεί να είναι πολύ σκληρή για την έγκυο γυναίκα, ειδικά όταν είναι απροετοίμαστη γι' αυτό ή όταν έχει άλλα stress στη ζωή σ' αυτό το διάστημα. Έχει επαρκώς περιγραφεί το έντονο συναισθηματικό τραύμα, με τις πολλές απόπειρες αυτοκτονίας τέτοιων γυναικών⁽⁸⁸⁾. Καθώς ο έλεγχος για HIV είναι μια εξέταση με πολυποικίλες προεκτάσεις σε σχέση με τις υπόλοιπες εξετάσεις ρουτίνας, έχει δοθεί έμφαση στην προσεκτική πληροφόρηση και καθοδήγηση.

Για την κύηση θα φαινόταν ιδανικό ένα σύστημα εξετάσεων καθ' υπόδειξη της εγκύου, για τις γυναίκες υψηλού κίνδυνου, με παροχή επαρκούς πληροφόρησης

και συμβουλευτικής από ειδικούς⁽⁸⁹⁾. Για τις περιοχές, όμως, με χαμηλή συχνότητα της νόσου, αυτό ίσως να μην είναι απαραίτητο ή πρακτικά εφαρμόσιμο.

Στη Σουηδία φαίνεται να λειτουργεί ικανοποιητικά ένα σύστημα με έλεγχο για HIV όλων των εγκύων, εκτός από εκείνες που αρνούνται⁽⁹⁰⁾. Ένα παρόμοιο σύστημα με πολύ υψηλούς ρυθμούς ελέγχου (πάνω από 90%) λειτουργεί σε αρκετές χώρες της Ευρώπης⁽⁹¹⁾. Το σύστημα αυτό προτάθηκε από το Ινστιτούτο Ιατρικής Ηθικής της Μ. Βρετανίας⁽⁹²⁾. Η πρακτική αυτή, όμως, έρχεται σε αντίθεση με την επικρατούσα λογική για επιλογή του ελέγχου, αυτονομία και ενεργό συμμετοχή στη φροντίδα των εγκύων γυναικών⁽⁸⁵⁾. Μεταξύ των μολυσμένων γυναικών είναι σύνηθες το αίσθημα της ανεπαρκούς πληροφόρησης πριν τον έλεγχο για HIV, ακόμη και σ' αυτές που φαίνεται να έχουν λάβει επαρκείς συμβουλές⁽⁹³⁾.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ACTG 076⁽⁷³⁾, οι πληροφορίες για το θηλασμό, η πιο αποτελεσματική θεραπεία, η πιθανότητα μείωσης της σεξουαλικής μετάδοσης⁽⁵⁾ και η χαμηλή συχνότητα του HIV, όλα φαίνονται να ευνοούν τη γενικευμένη διαθεσιμότητα της εξέτασης για HIV προγεννητικά. Τα τοπικά προγράμματα θα εξαρτώνται από την τοπική συχνότητα, ενώ ο ιδανικός τρόπος παρουσίασης του ιστορικού και της επιλογής διερευνώνται σήμερα σε αρκετές ερευνητικές μελέτες. Κάθε επιτυχές πρόγραμμα πρέπει να συμβιβάζει δύο ζητήματα: οι γυναίκες πρέπει να μην είναι ή να μην αισθάνονται πίεση για να αποδεχθούν τον έλεγχο, αλλά και δεν θα πρέπει να αρνούνται τον έλεγχο λόγω ανεπαρκούς πρόσβασης στην ενημέρωση.

Στη Γαλλία, οι Rey et al⁽⁹⁴⁾ αξιολόγησαν τον έλεγχο για HIV-θετικές έγκυες γυναίκες μεταξύ 1992-1996, σε σχέση με την υποχρεωτική εντολή της Γαλλίας (1993) για προγεννητικό έλεγχο για HIV και για πρόσφατες θεραπευτικές δυνατότητες για την ελάττωση της κάθετης μετάδοσης της HIV-λοίμωξης⁽⁶⁸⁾. Η εμπειρία από τα 67 [από τα 74 κέντρα που συμφώνησαν να συμμετάσχουν στις τρεις μελέτες (1992,1994 και 1996)], έδειξε τα εξής: ο υπό μορφή ρουτίνας προγεννητικός έλεγχος ανήλθε σε ποσοστό 89% και η συστηματική συγκατάθεση των γυναικών αυξήθηκε περισσότερο (65,5 έναντι 38,2%, P<0,01). Στα πλαίσια της έκρωσης, ο έλεγχος για HIV γίνεται περισσότερο ως ρουτίνα (38,1 έναντι 16,4%, P<0,05), αλλά ο εκλεκτικός έλεγχος παραμένει μια συχνή πρακτική (29,1%).

Φαίνεται ότι η εντεταλμένη πρόταση ελέγχου για HIV στις γυναίκες που τερατίζουν την κύηση θα μπορούσε να βελτιώσει την αξιολόγηση των διαφόρων test, αλλά δεν είναι αρκετή για να εγγυηθεί ικανοποιητική προληπτική καθοδήγηση. Η εντεταλμένη υποχρέωση για έλεγχο αναφέρεται μόνο στους ειδικούς της υγείας, αλλά όχι στις γυναίκες, που παραμένουν ελεύθερες να

αρηθούν.

Πρέπει να τονιστεί ότι γυναίκες που υφίστανται θεραπευτική έκπτωση λόγω HIV-λοίμωξης βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ό,τι γυναίκες που γεννούν⁽⁹⁵⁾, καθώς επίσης και αυτές που υπόκεινται σε ριψοκίνδυνους μαιευτικούς χειρισμούς την ώρα του τοκετού⁽⁸¹⁾.

Στη Γαλλία, το 90% των HIV-θετικών εγκύων αντιμετωπίζεται με ZDV, στις ΗΠΑ το 65% και στην Αγγλία το 15%⁽⁹⁶⁾. Το θέμα αυτό γίνεται πιο κριτικό με την τρέχουσα διπλή γαλλική θεραπεία (AZT+3TC, ANRS πρωτόκολλο 075), που εφαρμόζεται στις HIV-θετικές έγκυες⁽⁹⁷⁾.

Αναφέρονται 4 περιπτώσεις εγκύων γυναικών, οι οποίες ήταν φορείς του ιού HIV και γέννησαν ζώντα αρτιμελή νεογνά. Όλες οι ασθενείς βρίσκονταν υπό αγωγή με ζιδοβουδίνη, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης (από τη 14η εβδομάδα), όσο και κατά τον τοκετό. Επίσης, τα νεογνά έλαβαν αγωγή με ζιδοβουδίνη για διάστημα 6 μηνών μετά τον τοκετό. Ο πραγματοποιηθείς έλεγχος για HIV-λοίμωξη των νεογνών απέβη αρνητικός⁽⁹⁸⁾.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ποια, λοιπόν, είναι η κατάσταση στην ειδικότητά μας σήμερα; Οι γυναίκες υφίστανται όλο το βάρος της πανδημίας. Παγκοσμίως, οι μαιευτήρες μπορούν να βοηθήσουν στην παροχή καλής διαθέσιμης φροντίδας για τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και να ενθαρρύνουν τη διανομή και χρήση προφυλακτικού. Έχουμε πολλά να προσφέρουμε στην πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του ιού, συμμετέχοντας σε τυχαιοποιημένες μελέτες για τον τρόπο του τοκετού και τα διάφορα αντιικά σχήματα^(68,73,83). Το ζήτημα του ελέγχου για HIV προγεννητικά είναι φλέγον, αλλά μπορεί να λυθεί με προσεκτικές ενέργειες και καθοδήγηση του κοινού. Αναφέρεται ότι 80% των γυναικών είχαν μία χαμένη ευκαιρία διάγνωσης κατά τη διάρκεια των 12 μηνών πριν από τη διάγνωση της νόσου⁽⁹⁹⁾. Συνιστάται γενικά ενημέρωση και εθελοντικός έλεγχος, με γραπτή συναίνεση των πληροφορούμενων εγκύων γυναικών⁽¹⁰⁰⁾.

Η αντιμετώπιση του HIV μπορεί να βοηθήσει σε άλλα προβλήματα λοίμωξης, σε έναν εχθρικό μικροβιακό κόσμο, που τελευταία θεωρείται από πολλούς ως "η μεγαλύτερη απειλή από όλες" για το μέλλον μας⁽¹⁰¹⁾. Είμαστε όλοι ενήμεροι για τις μεταβολές στις άλλες λοιμώδεις νόσους και τις οικολογικές συνέπειες της αύξησης του πληθυσμού, των κλιματικών και περιβαλλοντικών αλλαγών, της παγκόσμιας μετανάστευσης και της πίεσης επιλογής από την ευρεία χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων⁽¹⁰²⁾. Με την ευφυΐα, τη συνεργασία και την ικανότητα για προσαρμογή του ανθρώπου, η HIV-λοίμωξη μπορεί τουλάχιστον να αντιμετωπιστεί και ο κόσμος να ωφεληθεί από τη σημαντική εμπειρία

που αποκτήθηκε.⁸

Summary

Tampakoudis GP, Assimakopoulos EA, Bontis JN
HIV/AIDS in Obstetrics
Hellen Obstet Gynecol 18(3):177-199, 2006

The HIV epidemics represent the beginning of a new era in Medicine and in Public Health. The HIV infection is a chronic, persistent, worldwide spread mainly sexually transmitted disease which is progressing slowly (within 10 years in Western countries compared to 4.4 years in Africa) from an asymptomatic form to the manifestation of the AIDS disease. It has been estimated that transmission through sexual act accounts for 75-85% of the approximately 40,3 millions of HIV infections registered to date. The rate of AIDS-related mortality remains high despite its significant decrease from 29.4% to 8.8% annually due to therapy regimens including nucleoside analogues and protease inhibitors. However, the rate of HIV infections could be influenced significantly by the effectiveness of preventive measures with regard to the transmission of the virus by the sexual, parenteral, perinatal or transplacental route. The infection rate in the West World is 1/250 adults (40% females) whereas in Eastern and Central Africa more than 30% of the pregnant women were infected with an infection rate of 3,000 women daily. The impact of pregnancy on the course of the disease is not fully elucidated yet. In HIV affected pregnancies a higher incidence of abortions, preterm infants and low weighing neonates has been observed. The rate of vertical HIV transmission to the embryo is approximately 15-20% in Europe, 15-30% in USA and 25-35% in Africa. The utilization of ZDV during pregnancy (protocol ACTG 076) prevents neonatal infection by 68%. As 2/3 of HIV transmissions occur during the perinatal period, there is a controversy in the literature as to whether a caesarian section or vaginal delivery is the indicated option of management. Of course as the rate of heterosexual infected women increases, the risk of transmission increases proportionally. The presence of another genital infection caused e.g. by chlamydia, gonococci or trichomonas had been associated with a 60-340% increase in HIV infection rate. Cervical ectropium is associated with a 1.7-5 relative risk for HIV infection whereas penile circumcision in males lowers by 8 the risk for infection. Lastly, menstruation is known to increase the risk for HIV infection by 3.4 times. Conclusively, without adequate programs with regard to prevention and control of AIDS, the disease will probably affect by the year 2010 more than 50 million people predominantly in Eastern and Central Africa as well as in Southeast Asia.

AIDS is expected to have a deep impact upon medical, cultural, economical and political issues in many nations in the next years.

Key words: *HIV-1, pregnancy, zidovudine, caesarean section, prenatal HIV-testing.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update, December 2005.
- British Medical Association. Sexually transmitted infections (STI): An update. Fact sheet. January. Available at <http://www.bma.org.uk/ap.nsf/Content/STIupd05UK> (2005).
- Ταμπακούδης Π, Μανταλενάκης Σ. AIDS και Εγκυμοσύνη. *Mat Med* 1991; 19:17-31.
- Ταμπακούδης Π. AIDS στη Μαιευτική. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 1999; 11(1):25-43.
- Royce RA, Sena A, Gates W, Cohen MS. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med* 1997; 336:1072-1078.
- UNAIDS Intensifying HIV Prevention Policy Position Paper. Geneva, 2005.
- Δελτίο Επιδημιολογικής Επιτήρησης της HIV/AIDS λοίμωξης στην Ελλάδα. Τεύχος 20, Ιούνιος 2005. Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ).
- Johnstone FD. HIV and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:1184-1190.
- Wells HK, Poiesz JB. Biology of retrovirus. Detection, molecular biology, and treatment of retroviral infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17:489-495.
- Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384:529-534.
- Pantaleo G, Fauci A. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol* 1995; 19:487-512.
- US Centers for Disease Control and Prevention. HIV prevalence, unrecognized infection, and HIV testing among men who have sex with men five U.S. cities, June 2004-April 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2005; 54(24):597-601.
- Anzala OA, Ngelkerke NJ, Bwayo JJ, et al. Rapid progression to disease in Africa sex workers with human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1995; 171:686-689 [Erratum, *J Infect Dis* 1996; 173:1529].
- Goedert JJ, Cote TR, Virgo Ph, Scoppa SM, Kingma DW, Gail MH, Jaffe ES, Biggar RJ, for the AIDS-Cancer Match Study Group. Spectrum of AIDS as sociated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351:1833-1839.
- Bleul C, Farzan M, Choe H, Parolin C, Clark-Lewis J, Sodroski J, Springer T. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. *Nature* 1996; 382:829-833.
- Cocchi F, DeVico A, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo R, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a and MIP-1b as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+ T-cells. *Science* 1995; 270:1811-1815.
- Feng Y, Broder C, Kennedy P, Berger E. HIV-1 entry cofactor. Functional cDNA cloning of a seven-trans-membrane G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272:872-877.
- Barred P. Chemokine-receptor polymorphisms: clarity or confusion for HIV-1 prognosis? *Lancet* 1998; 351:2-3.
- Burns DN, Nourjah P, Minkoff H, Korelitz J, Biggar RJ, Landesman SH, Rubinstein A, Wright D, Nugent RP. Changes in CD4+ and CD8+ cell levels during pregnancy and post partum in women seropositive and seronegative for human immunodeficiency virus-1. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1461-1468.
- Akbar A, Borthwick N, Gitendra R, et al. Interleukin-2 receptor common γ -chain signaling cytokines regulate activated T cell apoptosis in response to growth factor withdrawal: selective induction of anti-apoptotic (bcl-2, bcl-XL but not proapoptotic (bax-bcl-xs) gene expression. *Eur J Immunol* 1996; 26:294-299.
- Goleti D, Weissman D, Jackson R, Graham N, Vlahou D, Klein R, Munsiff S, Otrona L, Gauda R, Fauci A. Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. *J Immunol* 1996; 157:1271-1278.
- Utilization of PCR in the detection of solid tumors. *Cancer* 1998 Apr; 82:8,1419-42.
- Fluorescent PCR: a new technique for PGD of sex and single gene defects. *J Assist Reprod Genet* Feb 1996; 13:2,96-103.
- Multiplex PCR for the diagnosis of sexually transmitted diseases. *Clin Lab Med* Mar 1996; 16:1,61-71.
- Panhandle PCR: a technical advance to amplify MLL genomic translocation breakpoints. *Leukemia* Jun 1998; 12:6,976-81.
- Κλάδη Α. Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). *Μοριακή Βιολογία στην Αιμοδοσία*. Αθήνα. Ημερίδα, 15 Δεκεμβρίου 2000, σελ. 61-65.
- Myer L, et al. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. *Journal of Infectious Diseases* 2005; 192.
- Binagwaho A, et al. Epidemiological developments regarding HIV/AIDS in Rwanda: 2005. Briefing paper. CNLS, TRAC, UNAIDS. Kigali, 2005.
- Monitoring the AIDS Pandemic Network (MAP).

- Drug injection and HIV/AIDS in Asia - MAP Report 2005. July. Geneva, 2005.
30. Euro HIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe: End-year report 2004, No. 71. Institut de Veille Sanitaire. Saint-Maurice, 2005.
 31. Camara B and Zaidi I. The future of the HIV/AIDS epidemic in the Caribbean. CAREC Surveillance Report Supplement 1, June 2005.
 32. Bautista CT, et al. Seroprevalence of and risk factors for HIV-1 infection among South American men who have sex with men. *Sexually Transmitted Infections* 2004; 80:498-504.
 33. WHO/EMRO. Progress Report on HIV/AIDS and '3 by 5'. July. WHO, Cairo, 2005.
 34. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research. HIV/AIDS, viral hepatitis and sexually transmissible infections in Australia: Annual Surveillance Report 2005. National Centre in HIV Epidemiology and Clinical Research. Sydney, 2005. Available at <http://www.med.unsw.edu.au/nchecr>.
 35. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995; 346:530-536.
 36. Kimball AM, Thant M. A role for businesses in HIV prevention in Asia. *Lancet* 1996; 347:1670-1672.
 37. Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ). Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Αθήνα. Επιδημιολογική επιτήρηση του AIDS στην Ελλάδα. Κρούσματα AIDS στην Ελλάδα έως 31.3.1998, τεύχος 6, Μάρτιος 1998.
 38. Weiss R. HIV receptors and the pathogenesis of AIDS. *Science* 1996; 272:1885-1866.
 39. Musicco M, Lazzarin A, Nicolosi A, et al. Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission: Italian Study Group on HIV heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1994; 154:1971-1976.
 40. Mayand PH. Tackling bacterial vaginosis and HIV in developing countries. *Lancet* 1997; 350:530-531.
 41. Cohen MS, Hoffman IF, Royce RA, Kazembe P, Dyer JR, Daly CC, Zimba D, Vemazza PL, Maida M, Fiscus SA, Eron JJ Jr, and the AIDSCAP Malawi Research Group. Reduction of concentration of HIV-1 in semen after treatment of urethritis: implications for prevention of sexual transmission of HIV-1. *Lancet* 1997; 349:1868-1873.
 42. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992; 304:809-813.
 43. Kreiss J, Willerford DM, Hensel M, et al. Association between cervical inflammation and cervical shedding of human immunodeficiency virus DNA. *J Infect Dis* 1994; 170:1597-1606.
 44. Aral SO, Homes KK, Padian NS, Gates WJr. Individual and population approaches to deficiency virus infection. *J Infect Dis* 1996; 174 (2):S127-S133.
 45. Mastro TD, de Vincenzi L. Probabilities of sexual HIV-1 transmission. *AIDS* 1996; (A):S75-S82.
 46. Hu DJ, Dondero TJ, Rayfield MA, et al. The emerging genetic diversity of HIV: the importance of global surveillance for diagnostics, research, and prevention. *JAMA* 1996; 275:210-216.
 47. Soto-Ramirez LE, Renjifo B, McLane MF, et al. HIV-1 Langerhans cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science* 1996; 271:1291-1293.
 48. Nicolosi A, Correa Leite ML, Musicco M, Arid C, Gavazzeni G, Lazzarin A. The efficiency of male-to-female and female-to-male sexual transmission of the human immunodeficiency virus: a study of 730 stable couples. *Epidemiology* 1994; 5:570-575.
 49. Royce R. Does male circumcision prevent HIV infection? In: *AIDS in the world*. Edited by Mann JM, Tarantola DJM, Netter TW. Cambridge, Mass, Harvard University Press, 1992; 645-652.
 50. Feldblum P, Morisson C, Gates WJr. The effectiveness of barrier methods of contraception in preventing the spread of HIV. *AIDS* 1995; 9:S85-S93.
 51. Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandoliya K, Nyange P, Martin HL, Nd-inga-Achola J, Bwago JJ, Kreiss JK. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997; 350:922-927.
 52. Hirsch MS, Conway D, D' Aquila RT, Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Demeter LM, Hammer SM, Jacobsen DM, Kuritzkes DR, Loveday C, Mellors JW, Vella S, Pichman DD, for International AIDS Society-USA Panel. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. *Lancet* 1998; 279:1984-1991.
 53. Bulick RM. HIV treatment strategies. Planning for the long term. *JAMA* 1998; 279:957-958.
 54. UNAIDS/WHO. Progress on global access to HIV antiretroviral therapy: An update on '3 by 5'. UNAIDS/WHO. Geneva, 2005.
 55. Pallela FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, FuhrerJ, SatterBA, Aschman DJ, Holmberg SD and HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860.

56. Sepkowitz KA. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998; 351:228-230.
57. Schwartz DH, Laegendecker OB, Arango-Jaramillo S, Castillo RC, Reynolds MJ. Extensive evaluation of a seronegative participant in a HIV-1 vaccine trial as a result of false-positive PCR. *Lancet* 1997; 350:256-290.
58. Weder J. Distinguishing between response to HIV vaccine and response to HIV. *Lancet* 1997; 350:230-231.
59. Myers ER, Thompson JW, Simpson K. Cost-effectiveness of mandatory compared with voluntary screening for human immunodeficiency virus in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998; 91:174-181.
60. Stein Z, Susser M. Editorial: AIDS-An update on the global dynamics. *Am J Public Health* 1997; 87:901-904.
61. Biggar RJ, Rosenberg PS, Cote TR. Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma following the diagnosis of AIDS: The multistate AIDS/Cancer Match Study Group. *Int J Cancer* 1996; 68:754-758.
62. Ταμπακούδης Π. Αιματολογικές κακοήθειες κατά την εγκυμοσύνη. *Ελλην Μαιευτ Γυναικολ* 1997; 9:108-127.
63. Kumar RM, Khuranna A. Pregnancy outcome in women with (3-thalassemia major and HIV infection. *En J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77:163-169.
64. Kumar RM, Uduman S, Khurranna A. Impact of maternal HIV-1 infection on perinatal outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49:137-143.
65. Johnstone FD. Pregnancy outcome and pregnancy management in HIV-infected. In: *HIV infection in women*. Edited by Johnson MA, Johnstone FD. Edinburgh, Churchill Livingstone 1993; 187-198.
66. Johnstone FD, Road GM, Hamilton BA. The effect of human immunodeficiency virus infection on birth characteristics. *Obstet Gynecol* 1996; 88:321-326.
67. Newell ML, Peckhama CS. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993; 7(1):S91-S97.
68. Mandelbrot L, Le Chanadec J, BerrebiA, BongainA, Benifla JL, Delfraisay JF, Blanche S, Mayaux MJ, for the French Perinatal Cohort. Perinatal HIV-1 transmission interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280:55-60.
69. Puro V, D' Ubaldo C, Aloisi MS, Ippolito B. Women attending human immunodeficiency virus counselling and testing site because of pregnancy, and prevalence of newly diagnosed infections. *En J Obstet Gynecol* 1998; 79:51-55.
70. Newell ML, Gray G, Bryson YJ. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 1997; 11:8165-8172.
71. DuliegeA-M, Amos CI, Felton S, Biggar Rf, Goedert JJ. The international registry of HIV-exposed twins. Birth order, delivery, route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Paediatr* 1995; 126:625-632.
72. Rouziouz C, Costalagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayawc MJ, Griselli C, Valleron AJ. Estimate timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Marker model. The HIV infection in French Collaboration Group. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1330-1337.
73. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-1180.
74. Meda N, Dao B, OuangreA. HIV, maternal anemia and perinatal intervention using zidovudine. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61:65-66.
75. Mofenson LM. The role of antiretroviral treatment in the management of HIV infection in women. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:361-385.
76. Newell ML, Gibb DM. A risk-benefit assessment of zidovudine in the prevention of perinatal HIV transmission. *Drug Safety* 1995; 12:274-282.
77. Kumar RM, Hughes PF, Khurranna A. Zidovudine use in pregnancy: a report on 104 cases and the occurrence of birth defects. *J AIDS Hum Retrovirol* 1994; 7:1034-1039.
78. Rouse DJ, Qwen J, Goldenberg RL, VermundSH. Zidovudine for the prevention of vertical HIV transmission: a decision analytic approach. *J AIDS Hum Retrovirol* 1995; 9:401-407.
79. Rupar D, Kenny J, Woods C, Wilfert C. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban countries. *JAMA* 1996; 275:1483-1488.
80. European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994; 343:1464-1467.
81. Mayaux MJ, Blance S, Rouxioux C, et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: The French Cohort Study: 7 years of follow-up observations (The French Pediatric HIV Infection Study Group). *J AIDS Hum Retrovirol* 1995; 8:188-194.
82. Dunn DT, Newell ML, Mayaux MJ, et al. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. *AIDS* 1994; 7:1064-1066.
83. The European Collaborative Study. Therapeutic and

- other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:704-709.
84. Towers CV, Deveikis A, Asrat T, et al. Role of "bloodless cesarean section" to decrease maternal child HIV transmission: a pilot study [abstract]. IXth International Conference on AIDS, Berlin, 1993, Abstract No PO-C16 2978.
85. Chervenak FA, McCullough LB. Common ethical dilemmas encountered in the management of HIV-infected women and newborns. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39:411-419.
86. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 1997; 337:847-849.
87. Rizk B, Dill SR. Infertility among HIV-positive women. Counselling HTV patients pursuing infertility investigation and treatment. *Hum Reprod* 1997; 12:415-416.
88. Sherr L. Psychosocial aspects of providing care for women with HIV infection. In: *HIV Infection in women*. Edited by Minkoff HL, de Hovit/ JA, Duerr A. New York, Raven Press Ltd, 1995; 107-123.
89. Centres for Disease Control. US Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counselling and voluntary testing for pregnant women. *MMWR* 1995; 44:1-15.
90. Lindgem S, Bohlin AB, Forsgren M, et al. Screening for HIV-1 antibodies in pregnancy: results from the Swedish national programme. *BMJ* 1993; 307:1447-1451.
91. Chrystie IL, Zander L, Tilzey A, et al. Is HIV testing in antenatal clinics worthwhile? *AIDS Care* 1995; 7:135-143.
92. Boyd KM. HIV infection: the ethics of anonymised testing and of testing pregnant women. *J Med Ethics* 1990; 16:173-178.
93. Goma R. Women Like Us. *Positively Women*, 1995.
94. Rey D, Obadia X, Carrier MP, Moatti JP. HIV screening for pregnant women in South Eastern France: evolution 1992-1994-1996. *En J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76:5-9.
95. Obadia Y, Rey D, Moatti JP, et al. HIV prenatal screening in south-eastern France: differences in seroprevalence and screening policies by pregnancy outcome. *AIDS Care* 1994; 1:29-39.
96. Foamier I. Transmission mere-enfant (in French). *J SIDA* 1996; 88:26.
97. French National Agency for AIDS Research. *Essais therapeutiques et recherches biomédicales recentes* (in French). ANRS Information 1997; 20:29-37.
98. Ταμπακούδης Π, Σταματόπουλος Π, Παπαθανασίου Κ, Λιούπης Κ, Βενέτης Χ, Αγγελίδου Α, Κιοσές Β, Ανδρέου Α, Μανταλενάκης Σ. *Ελληνική Μαιευτική & Γυναικολογία* 1999; 11(4):402-405.
99. MacDonald SR, Skor A, Socol ML, Bareig PM. Human immunodeficiency virus infection and women: A survey of missed opportunities for testing and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1264-1271.
100. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV/AIDS surveillance report, 1997, Vol. 9 Atlanta: Dept. Of Health and Human Services (US), Public Health Service, 1997.*
101. Office of the President. *Commencement Address at Morgan State University, 1997 May 18.*
102. Wilson ME. Infectious diseases: an ecological perspective. *BMJ* 1995; 311:1681-1684.