# การให้ยาไซโดวูดีน 4 สัปดาห์ในมารดาและบุตรเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตร

อุไรวรรณ ตะรุโณทัย พ.บ.,ว.ว.กุมารเวชศาสตร์, อ.ว.เวชศาสตร์ครอบครัว*
พสุวัฒน์ คงศีล พ.บ.,ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา**
ปิยาภรณ์ บวรกีรติขจร พ.บ.,ว.ว.กุมารเวชศาสตร์***
ยุพยง แห่งเชาวนิช พ.บ.,อ.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, อ.ว.เวชศาสตร์ครอบครัว****
ภารดี กลิ่นสุคนธ์ พ.บ.,ว.ว.กุมารเวชศาสตร์*****
สมจิต วีระวัฒน์ พ.บ.,ว.ว.สูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา******

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อประเมินประสิทธิผลของการใช้ยาต้านไวรัสไซโดวูดีนในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตร

**รูปแบบการวิจัย:** การวิจัยเชิงพรรณนา (prospective descriptive study)

**กลุ่มตัวอย่าง:** หญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีและบุตรที่เกิดในวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์และโรงพยาบาลตากสิน ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2540 ถึงเดือนสิงหาคม 2542

**วิธีดำเนินการวิจัย:** คัดเลือกหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการและมีอายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์ ให้คำปรึกษาและเจาะเลือดตรวจ CBC, $CD_4$ lymphocyte count ให้หญิงตั้งครรภ์รับประทานยาไซโดวูดีน 300 มก. วันละ 2 ครั้งตั้งแต่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์จนถึงเข้าระยะคลอดจึงเปลี่ยนเป็นไซโดวูดีน 300 มก. ทุก 3 ชั่วโมงจนถึงคลอด ให้ทารกรับประทานยาน้ำไซโดวูดีนขนาด 2 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 สัปดาห์ งดนมมารดาโดยให้นมผสมแทน เจาะเลือดทารกตรวจ CBC ตอนแรกเกิด, อายุ 1 และ 3 เดือน ตรวจ HIV-1 DNA PCR ที่อายุ 3, 6 เดือนหรือ HIV antibody (HIV-Ab) ที่อายุ 12 และ 18 เดือน

**ตัววัดที่สำคัญ:** วินิจฉัยทารกติดเชื้อเอชไอวีเมื่อผลเลือด HIV-1 DNA PCR ของทารกเป็นบวก 2 ครั้ง หรือ HIV-Ab เป็นบวก 1 ครั้งในเด็กที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 เดือน

**ผลการวิจัย:** ระหว่างเดือนสิงหาคม 2540 ถึงเดือนสิงหาคม 2542 หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 260 ราย คลอดบุตรจำนวน 264 ราย เป็นแฝด 4 คู่ ทารกได้รับการตรวจจนสามารถวินิจฉัยภาวะติดเชื้อได้จำนวน 232 ราย พบทารกติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 16 ราย คิดเป็นอัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรร้อยละ 6.9 การศึกษานี้พบว่าสภาวะของมารดาก่อนคลอด เช่น อายุ ความเข้มข้นของเลือด จำนวน $CD_4$ lymphocyte และสภาวะระหว่างคลอด เช่น ระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด วิธีการคลอด อายุครรภ์ รวมทั้งเพศและน้ำหนักแรกเกิดของทารกมีความสัมพันธ์อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติกับ

* ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล
** ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยบาล
*** กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์
**** กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์
***** กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลตากสิน
****** กลุ่มงานสูตินรีเวชกรรม โรงพยาบาลตากสิน

การติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตร ทารกส่วนใหญ่รับประทานยาได้ดี พบผลข้างเคียงคือ อาเจียน ภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ แต่ดีขึ้นหลังจากหยุดยา

สรุป: การให้ยาไซโดวูดีน 4 สัปดาห์ในหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการและทารกโดยงดนมมารดา มีความปลอดภัยและสามารถลดอัตราการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรเหลือร้อยละ 6.9

## *Abstract*

# The Efficacy of 4-week Zidovudine in Mothers and Infants to Prevent Perinatal HIV-1 Transmission

**Uraiwan Tarunotai MD***
**Pasuwat Kongsin MD****
**Piyaporn Bowonkiratikachorn MD*****
**Yupayong Hangchaovanich MD******
**Paradee Klinsukond MD*******
**Somchit Verawat MD********

***Department of Pediatrics, BMA Medical College and Vajira Hospital**
****Department of Obstetrics and Gynecology, BMA Medical College and Vajira Hospital**
*****Department of Pediatrics, Charoenkrung Pracharak Hospital**
******Department of Obstetrics and Gynecology, Charoenkrung Pracharak Hospital**
*******Department of Pediatrics, Taksin Hospital**
********Department of Obstetrics and Gynecology, Taksin Hospital**

**Objective:** To assess the efficacy of zidovudine (ZDV) for the prevention of maternal-infant HIV-1 transmission

**Study design:** Prospective descriptive study

**Subjects:** HIV infected pregnant women and their infants who were born in 3 Bangkok Metropolitan Administration (BMA) hospitals (BMA Medical College and Vajira Hospital, Charoenkrung Pracharak Hospital and Taksin Hospital) from August 1997 through August 1999.

**Methods:** Asymptomatic HIV-infected pregnant women of gestational age less than 36 weeks were counseled not to breastfeed and tested for CBC and $CD_4$ lymphocyte count. Mothers received oral ZDV 300 mg twice a day from 36 weeks' gestation until onset of labor then every 3 hours until delivery. Infants received ZDV syrup 2 mg/kg every 6 hours for 4 weeks and were tested for CBC at birth, 1 month and 3months of age, then HIV-1 DNA PCR at 3 and 6 months or HIV antibody at the age of 12 and 18 months.

**Main outcome measures:** Infants were considered to be HIV infected by 2 persistent positive HIV-1 DNA PCR or a positive HIV-Ab test result in a child 18 months of age or older.

**Results:** Between August, 1997 and August, 1999, 260 asymptomatic HIV infected pregnant women delivered 264 live-born infants, including 256 singletons and 4 sets of twin. Of 232 infants with known HIV-infection

status, there were 16 infected infants. The estimated perinatal HIV-1 transmission risk was 6.9 %. We found that maternal age, hematocrit, $CD_4$ lymphocyte count, duration of membrane rupture, mode of delivery, gestational age, gender and birth weight were not significantly associated with maternal to child transmission. Most infants tolerated ZDV very well. Minimal short-term toxic effects were observed. There were vomiting during ZDV taking, anemia and neutropenia then improved after discharging the drug.

**Conclusion:** The regimen of 4-week oral ZDV gave to asymptomatic HIV infected pregnant women and infants with absence of breastfeeding was safe and effective. The estimated perinatal infection rate was 6.9 %.

**Key words:** HIV infection, ZDV (zidovudine)

## บทนำ

เอดส์ในเด็กรายแรกพบในปี พ.ศ. 2525[1-2] เกิดหลังผู้ใหญ่เพียง 1 ปี จนถึงปัจจุบันยังไม่มีวิธีการใดที่สามารถรักษาโรคเอดส์ให้หายขาด จำนวนเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีปริมาณเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อจากมารดาสู่บุตร ในประเทศที่พัฒนาแล้วพบอัตราการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรร้อยละ 13-32 และเป็นร้อยละ 25-48 ในประเทศที่กำลังพัฒนา[3] ในประเทศไทยพบอัตราการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรร้อยละ 20.9-42[4-12] แต่ละปีจะมีเด็กไทยที่เกิดจากหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยจำนวนประมาณ 10,000 คน[13] จากการศึกษาของ AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 076[14] ในประเทศสหรัฐอเมริการ่วมกับฝรั่งเศส โดยการให้มารดารับประทานยาต้านไวรัสไซโดวูดีนตั้งแต่อายุครรภ์ 14-34 สัปดาห์จนกระทั่งเข้าระยะคลอดจึงเปลี่ยนเป็นไซโดวูดีนชนิดหยดเข้าเส้นเลือด หลังคลอดให้ทารกดูดนมผสมแทนนมมารดาและรับประทานยาไซโดวูดีนเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถทำให้อัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรลดลงเหลือเพียงหนึ่งในสาม สูตรการรักษานี้ได้ถูกกำหนดให้เป็นมาตรฐานการรักษาของประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2537[15] แต่เนื่องจากราคายาที่สูงมากและความซับซ้อนในการใช้ยา สถาบันการแพทย์หลายแห่งในประเทศไทยโดยการสนับสนุนจากศูนย์ควบคุมโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (CDC) ได้เริ่มศึกษาให้ยาไซโดวูดีนระยะสั้นคือ 4 สัปดาห์ก่อนคลอดและระหว่างคลอดโดยไม่ให้ยาในทารก แต่ยังไม่ทราบผลการศึกษา ทางสำนักการแพทย์กรุงเทพมหานครได้ตระหนักถึงความสำคัญในการลดอัตราการติดเชื้อจากมารดาสู่บุตรเป็นอย่างยิ่ง จึงได้ทำโครงการจัดสรรงบประมาณในการซื้อยาไซโดวูดีนเพื่อให้บริการแก่หญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการในโรงพยาบาลสังกัดกรุงเทพมหานครทุกราย คณะผู้ศึกษาจึงได้จัดทำโครงการวิจัยเชิงบริการขึ้นเพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้สูตรยาไซโดวูดีนระยะสั้นในมารดาและเพิ่มยาน้ำไซโดวูดีนในทารกเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตร

## ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

### ประชากรตัวอย่าง

หญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่มาฝากครรภ์ในโรงพยาบาลสังกัดสำนักการแพทย์ 3 แห่ง คือ วิทยาลัยแพทยศาสตร์-กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ และโรงพยาบาลตากสิน ตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2540 จนถึงเดือนสิงหาคม 2542 และมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ดังนี้

**Inclusion criteria**

1. หญิงตั้งครรภ์ที่มีผลเลือดเอชไอวีเป็นบวกโดยไม่มีอาการแสดงของโรค
2. ไม่เคยได้รับยารักษาโรคเอดส์มาก่อน
3. มีอายุครรภ์น้อยกว่า 36 สัปดาห์ในวันที่เริ่มฝากครรภ์
4. สมัครใจให้นมผสมแทนนมมารดา
5. สามารถพาบุตรมารับการตรวจสุขภาพที่โรงพยาบาลได้อย่างสม่ำเสมอตามนัดเป็นระยะเวลา 18 เดือน
6. สมัครใจลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการ

**Exclusion criteria**

1. มารดามีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน
2. มารดาหรือบุตรไม่สามารถรับประทานยาตามที่กำหนด เช่น แพ้ยา มีอาการข้างเคียงจากยาอย่างรุนแรง

## ขนาดตัวอย่าง

การใช้ยาไซโดวูดีนเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรที่รายงานครั้งแรกโดย ACTG 076 เป็นการให้ยาไซโดวูดีนแบบระยะยาวในมารดาและบุตรในประเทศสหรัฐอเมริกาและฝรั่งเศส โดยสามารถลดอัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรจากร้อยละ 25.5 เหลือร้อยละ 8.3 ส่วนการใช้ยาไซโดวูดีนระยะสั้นในขณะที่เริ่มศึกษายังไม่มีรายงาน คณะผู้ศึกษาจึงทำการศึกษานำร่องจำนวน 50 ราย พบอัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรเป็นร้อยละ 8 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (population survey) โดยใช้ Epiinfo-version 2000 โดยใช้ความชุกของการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรซึ่งคาดว่าไม่น้อยกว่าร้อยละ 7 ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ได้ขนาดตัวอย่าง 218 ราย แต่จากการศึกษานี้รวบรวมกลุ่มตัวอย่างหญิงตั้งครรภ์ได้จำนวน 260 ราย

## นิยามตัวแปร

1. ไซโดวูดีน (zidovudine, ZDV): เป็นยาต้านไวรัสชนิด nucleoside reverse transcriptase inhibitor

2. $CD_4$ lymphocyte count: จำนวน T helper lymphocyte

3. Duration of membrane rupture: ระยะเวลาตั้งแต่ถุงน้ำคร่ำแตกจนถึงคลอด

4. Duration of labor: ระยะเวลาตั้งแต่เจ็บท้องคลอดจนถึงคลอด

5. โลหิตจาง: ภาวะที่ระดับฮีโมโกลบินในเลือดต่ำกว่าค่า Mean-2 SD ตามเกณฑ์อายุทารกปกติ[16]

6. เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ: ภาวะที่จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดต่ำกว่าค่า Minimum ตามเกณฑ์อายุทารกปกติ[16]

## วิธีดำเนินการวิจัย

หญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีที่มีคุณสมบัติครบ จะได้รับการตรวจร่างกาย ให้คำปรึกษา ultrasonography และเจาะเลือดตรวจ CBC, $CD_4$ lymphocyte count ในวันที่เริ่มเข้าโครงการ เมื่ออายุครรภ์ 36 สัปดาห์ให้รับประทานยาไซโดวูดีน 300 มก. หลังอาหารเช้าและเย็นทุกวันจนเริ่มเจ็บท้องคลอดจึงเปลี่ยนเป็นทุก 3 ชั่วโมงจนกระทั่งคลอด มารดาได้รับการเจาะเลือดตรวจ CBC อีกครั้งในระยะคลอด การเจาะถุงน้ำคร่ำและวิธีคลอดจะปฏิบัติเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป ทารกได้รับยาไซโดวูดีนชนิดน้ำเชื่อมโดยเร็วที่สุดหลังคลอดขนาด 2 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 สัปดาห์และรับนมผสมทดแทนนมมารดา เจาะเลือดทารกตรวจหา CBC ตอนแรกเกิด อายุ 1 เดือน และ 3 เดือน ตรวจ HIV-1 DNA PCR ที่อายุ 3 และ 6 เดือน ถ้าตรวจ HIV-1 DNA PCR ไม่ครบ 2 ครั้งจะตรวจ HIV-antibody (HIV-Ab) ที่อายุ 12 และ 18 เดือน

## การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. HIV-1 DNA PCR เป็นการตรวจโพรไวรัลดีเอ็นเอด้วยวิธีการเพิ่มปริมาณยีนในหลอดทดลองโดยใช้ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลิเมอเรส (polymerase chain reaction, PCR)

2. HIV-antibody เป็นการตรวจภูมิต้านทานต่อเชื้อเอชไอวีโดยการทำ screening test ด้วยวิธี enzyme-linked immunoadsorbent assays หรือ particle agglutination ถ้าได้ผลบวกจะยืนยันด้วย Western blot assays.

## ตัววัดที่สำคัญ

การวินิจฉัยว่าทารกติดเชื้อเอชไอวี ใช้ตามเกณฑ์ของ American Academy of Pediatrics[17] คือเด็กที่อายุน้อยกว่า 18 เดือนจะให้การวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีจากมารดา เมื่อพบว่าผล HIV-1 DNA PCR เป็นบวก 2 ครั้ง หรือ HIV-DNA PCR เป็นบวก 1 ครั้ง ร่วมกับ HIV-Ab เป็นบวก เด็กที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 เดือนจะวินิจฉัยเมื่อผล HIV-Ab เป็นบวก 1 ครั้งโดยการทำ screening test ร่วมกับ Western blot assays

การวินิจฉัยว่าทารกไม่ติดเชื้อเอชไอวี เมื่อพบว่าผล HIV-1 DNA PCR เป็นลบ 2 ครั้ง หรือ HIV-1 DNA PCR ร่วมกับ HIV-Ab เป็นลบ หรือ HIV-Ab เป็นลบ 2 ครั้ง

## การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS เวอร์ชั่น 11.5 และ STATA S/E version 7 ปัจจัยต่างๆของมารดาและบุตร CBC ระยะเวลาและจำนวนครั้งของการใช้ยาไซโดวูดีนถูกนำเสนอโดยใช้ค่าร้อยละและมัธยฐาน หาค่าความสัมพันธ์ทางสถิติระหว่างกลุ่มติดเชื้อและไม่ติดเชื้อในด้านของอายุมารดา ความเข้มข้นของเลือดในมารดาและบุตร ระยะเวลาและจำนวนครั้งของการใช้ยาไซโดวูดีน ระยะเวลาในการคลอด น้ำหนักแรกคลอดโดยใช้ Mann-Whitney test ส่วน $CD_4$ lymphocyte count ระยะเวลาถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอด วิธีการคลอด อายุครรภ์ เพศ ใช้ Fisher's Exact test โดยถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ p-value (2 sided) น้อยกว่า 0.05

## ผลการวิจัย

จากการศึกษาตั้งแต่เดือนสิงหาคม 2540 จนถึงเดือนสิงหาคม 2542 มีหญิงตั้งครรภ์ติดเชื้อเอชไอวีจากสามโรงพยาบาลในสังกัดกรุงเทพมหานครเข้าร่วมโครงการจำนวน 260 ราย ให้กำเนิดทารกจำนวน 264 คน เป็นแฝด 4 คู่ ทารกชาย 2 คู่ ทารกหญิง 2 คู่ ทารกจำนวน 13 รายหลังคลอดไม่มาติดต่อกับโรงพยาบาล 19 รายได้รับการเจาะเลือดไม่ครบ 2 ครั้งทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะติดเชื้อ ทารกที่มารับการตรวจ HIV-1 DNA และหรือ HIV antibody ตั้งแต่ 2 ครั้งขึ้นไปมีจำนวน 232 ราย ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 16 ราย โดย 10 รายมีผล HIV-1 DNA เป็นบวก 2 ครั้ง 5 รายมีผล HIV-1 DNA เป็นบวก 1 ครั้งร่วมกับ HIV-Ab เป็นบวก 1 ครั้งที่อายุ 18 เดือน ส่วนที่เหลือ 1 รายมีผล HIV-Ab จากการทำ screening test ร่วมกับ Western blot assays เป็นบวก 1 ครั้งที่อายุ 18 เดือน คิดเป็นอัตราติดเชื้อร้อยละ 6.9 (95% confidence interval =3.6-10.18) ทารกแฝดทั้ง 4 คู่ไม่พบการติดเชื้อ

หญิงตั้งครรภ์ที่ศึกษาพบว่าอายุและความเข้มข้นของเลือดไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มมารดาที่แพร่เชื้อและไม่แพร่เชื้อ กลุ่มมารดาที่มี $CD_4$ lymphocyte count น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/μL จะแพร่เชื้อเอชไอวีแก่บุตรมากกว่ากลุ่มที่มากกว่า 200 cell/μL (ร้อยละ 8.7 และร้อยละ 6.5) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สภาวะระหว่างคลอด พบว่าระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกน้อยกว่าและมากกว่า 4 ชั่วโมงจะแพร่เชื้อสู่บุตรได้ร้อยละ 6.6 และ 5.0 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ วิธีการคลอดโดยการผ่าตัดชนิดเลือกเตรียมไว้ล่วงหน้า (elective cesarean section) ทำให้ทารกติดเชื้อน้อยกว่ากลุ่มที่คลอดทางช่องคลอด (vaginal delivery) และการคลอดโดยการผ่าตัดแบบฉุกเฉิน (emergency cesarean section) อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ทารกจำนวน 232 รายพบว่าทารกหญิงติดเชื้อมากกว่าทารกชาย (ร้อยละ 10.7 และ 3.9) ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มติดเชื้อและไม่ติดเชื้อมีค่ามัธยฐานของน้ำหนักและความเข้มข้นของเลือดตอนแรกเกิดใกล้เคียงกัน ค่ามัธยฐานของเวลาที่ได้รับยาไซโดวูดีนเท่ากัน อัตราการติด

**ตารางที่ 1** Characteristics of women who transmitted versus did not transmit HIV to infants

| Characteristics | Number | Non-transmitter | Transmitter | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Mothers | | | | |
| - Median (range) age (years) | 228 | 25.0 (15.0-40.0) | 24.5 (17.0-37.0) | 0.854 |
| - Median (range) hematocrit at labor (%) | 151 | 34.5 (23.0-44.6) | 33.8 (31.0-35.9) | 0.221 |
| - $CD_4$ count at entry [no.(%)] | | | | |
| ≤ 200 cell/μL | 23 | 21 (91.3%) | 2 (8.7%) | 0.659 |
| > 200 cell/μL | 168 | 157 (93.5%) | 11 (6.5%) | |
| - Median (range) duration of ZDV use (days) | 232 | 25.5 (10.0-48.0) | 30.5 (15.0-42.0) | 0.650 |
| - Median (range) doses of intrapartum ZDV | 215 | 2.0 (0 -9.0) | 3.5 (1.0-8.0) | 0.570 |
| Delivery | | | | |
| - Duration of membrane rupture [no.(%)] | | | | |
| ≤ 4 hrs | 198 | 185 (93.4%) | 13 (6.6%) | 1.000 |
| > 4 hrs | 20 | 19 (95.0%) | 1 (5.0%) | |
| - Median (range) duration of labour (hours) | 192 | 8.5 (1.0-67.0) | 11.8 (4.4-27.0) | 0.132 |
| - Delivery mode [no.(%)] | | | | |
| elective cesarean section | 18 | 17 (94.4%) | 1 (5.6%) | 1.000 |
| vaginal delivery/ emergency cesarean section | 214 | 199 (93.0%) | 15 (7.0%) | |

**ตารางที่ 2** Characteristics of infants with HIV infection and non-infection

| Characteristics | Number | Non-infection | Infection | p-value |
|---|---|---|---|---|
| Infants | | | | |
| Sex - male | 129 | 124 (96.1 %) | 5 (3.9%) | 0.065 |
| - female | 103 | 92 (89.3 %) | 11 (10.7%) | |
| Median (range) birth weight (grams) | 232 | 3090 (1800-4750) | 3020 (2340-3570) | 0.480 |
| Gestational age [cases (%)] | | | | |
| - prematurity (< 37 wk) | 2 | 2 (100%) | 0 (0 %) | 0.711 |
| - fullterm (≥ 37 wk) | 218 | 204 (93.6%) | 14 (6.4%) | |
| Median (range) hematocrit at birth (%) | 208 | 47 (25.2-67.4) | 46 (36.0-55.0) | 0.526 |
| Median (range) duration of ZDV (days) | 232 | 28 (16-33) | 28 (18-30) | 0.396 |

**ตารางที่ 3** Hematologic pattern before and after ZDV intake in infants

| | Before ZDV (at birth) (n = 211) | After ZDV (age1 month) (n = 211) | Age3 months (n = 86) |
|---|---|---|---|
| Median (range) hemoglobin (gm%) | 15.3 (7.8-26.1) | 9.9 (6.7-16.0) | 10.7 (7.4-12.7) |
| Median (range) hematocrit (%) | 46.3 (25.7-76.0) | 29.8 (20.0-49.3) | 32.0 (23.8-38.8) |
| Median (range) WBC count ($x10^3$/cumm) | 17.4 (4.4-40.6) | 10.8 (4.9-31.3) | 12.2 (3.6-27.0) |
| Median (range) PMN count ($x10^3$/cumm) | 11.0 (0.9-27.3) | 2.7 (0.5-15.7) | 2.9 (0.9-15.4) |
| Median (range) platelet count ($x10^3$/cumm) | 204 (21-438) | 388 (43-926) | 419 (115-692) |

เชื้อในกลุ่มที่คลอดก่อนกำหนดและครบกำหนดเป็นร้อยละ 0 และ 6.4 ตามลำดับ แต่ต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ทารกที่มารับการตรวจต่อเนื่องจำนวน 232 ราย สามารถรับประทานยาน้ำไซโดวูดีนได้ดีโดยเฉลี่ยเป็นระยะเวลา 28 วัน พบทารก 10 ราย (ร้อยละ 4.3) มีอาการอาเจียนแต่ไม่รุนแรง ไม่ต้องหยุดยา ระยะเวลาน้อยที่สุดคือ 16 วัน เนื่องจากมารดาเข้าใจวิธีรับประทานยาคลาดเคลื่อนโดยป้อนยาน้ำไซโดวูดีนจากขวดยา 2 ขวดพร้อมกัน ทำให้ทารกได้รับยาขนาด 2 เท่าทุกมื้อ ซึ่งผลการวินิจฉัยรายนี้ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ทารกหลังจากได้รับยาน้ำไซโดวูดีน 4 สัปดาห์พบว่าความเข้มข้นของเลือดและจำนวนเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลลดลง (ตารางที่ 3) พบภาวะโลหิตจาง 121 รายคิดเป็นร้อยละ 57.4 (n=211) ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ 15 รายคิดเป็นร้อยละ 7.1 (n=211) หลังจากหยุดยาไซโดวูดีน 2 เดือน ภาวะโลหิตจางและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำลดลงเหลือร้อยละ 11.6 และ 1.2 ตามลำดับ (n=86)

## วิจารณ์

จากการศึกษา ACTG 076 โดยให้ยาไซโดวูดีนระยะยาวตั้งแต่อายุครรภ์ 14-34 สัปดาห์แก่มารดาและบุตร 6 สัปดาห์ ทำให้การติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรลดลงสองในสาม[14] (จากร้อยละ 25.5 เป็นร้อยละ 8.3) และได้มีการประกาศใช้เป็นสูตรมาตรฐานของประเทศที่พัฒนาแล้ว[15] แต่เนื่องจากค่าใช้จ่ายที่สูงและวิธีการบริหารยาค่อนข้างยุ่งยาก ประเทศที่กำลังพัฒนาจึงพยายามปรับปรุงการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์หลายชนิดหลายสูตรเพื่อให้เหมาะสมกับสภาวะสังคมและเศรษฐกิจของประเทศ การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงบริการโดยใช้ยาไซโดวูดีนระยะสั้น คือ 4 สัปดาห์ในมารดาและทารกร่วมกับการงดนมมารดาได้อัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรร้อยละ 6.9 (95% CI =

3.6-10.18) ซึ่งลดลงจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาป้องกัน (ร้อยละ16.3) จากการศึกษาของวิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาลร่วมกับจุฬาลงกรณมหาวิทยาลัยปี พ.ศ. 2538-2539[18] ในระหว่างที่ศึกษามีรายงานการศึกษาในประเทศไทยของ Shaffer และคณะ[19] โดยใช้ไซโดวูดีนระยะสั้น 4 สัปดาห์ในมารดาแต่ไม่ได้ให้ในทารกได้อัตราการติดเชื้อร้อยละ 9.4 การศึกษานี้ได้เพิ่มยาไซโดวูดีน 4 สัปดาห์ในทารกโดยใช้หลักการของ post exposure prophylaxis ทำให้อัตราติดเชื้อลดลงเหลือร้อยละ 6.9 เพราะว่าร้อยละ 65 ของการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรเกิดในระยะคลอดส่วนที่เหลือหนึ่งในสามจะเกิดในระยะตั้งครรภ์ใกล้คลอด[20] การใช้ยาไซโดวูดีนสูตรระยะสั้น 2 สัปดาห์ร่วมกับหยดเข้าเส้นเลือดในระหว่างคลอดโดยไม่ให้ยาในทารกไม่มีประสิทธิภาพในการลดการติดเชื้อจากมารดาสู่บุตร[18] Wade และคณะ[21] พบว่าการให้ไซโดวูดีนหยดเข้าเส้นเลือดในระหว่างคลอดร่วมกับไซโดวูดีน 6 สัปดาห์ในทารกโดยงดนมมารดาสามารถลดอัตราติดเชื้อเหลือร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับอัตราร้อยละ 27 ในกลุ่มที่ไม่ได้รับยา การศึกษาในประเทศไทยเช่นเดียวกันของ Lallemant และคณะ[22] โดยใช้ไซโดวูดีน 4 แบบคือ กลุ่มที่ 1 ให้ไซโดวูดีนในมารดาตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์ร่วมกับในบุตร 6 สัปดาห์แบบเดียวกับ ACTG 076 ได้อัตราการติดเชื้อร้อยละ 6.5 กลุ่มที่ 2 ให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 28 สัปดาห์โดยให้ทารกเพียง 3 วันลดอัตราติดเชื้อเหลือร้อยละ 4.7 กลุ่มที่ 3 ให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ร่วมกับ 6 สัปดาห์ในทารกได้อัตราติดเชื้อร้อยละ 8.6 กลุ่มที่ 4 ให้ตั้งแต่อายุครรภ์ 35 สัปดาห์ร่วมกับในทารก 3 วัน พบอัตราการติดเชื้อร้อยละ 10.5 การศึกษานี้ให้ยาน้อยกว่ากลุ่มที่ 3 คือตั้งแต่อายุครรภ์ 36 สัปดาห์ร่วมกับ 4 สัปดาห์ในทารกได้อัตราติดเชื้อร้อยละ 6.9 อาจเป็นเพราะมีการดูแลการคลอดและการดูแลทารกที่ดีกว่าหรือจากปัจจัยอื่นๆ ร่วมด้วย

นอกจากยาต้านไวรัสเอดส์แล้วการติดเชื้อยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ ร่วมกัน เช่น cell mediated immunity พบว่าระดับ $CD_4$ lymphocyte ในมารดาที่ต่ำจะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อโดยเฉพาะในระยะก่อนคลอด[23-29] แต่จุดตัดของค่า $CD_4$ lymphocyte count ผันแปรมากขึ้นกับขนาดและลักษณะของตัวอย่างที่ทำการศึกษา การศึกษานี้พบว่าการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรไม่แตกต่างกันในทางสถิติในระหว่างกลุ่มมารดาที่มี $CD_4$ count น้อยหรือมากกว่า 200 cell/μL อาจเป็นเพราะว่าขนาดตัวอย่างของกลุ่ม CD4 count ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/μL มีจำนวนน้อยไป (23 ราย) หรือมีปัจจัยอื่นร่วม จากการศึกษาของ Duliege และคณะ[30] พบว่าแฝดพี่มีโอกาสติดเชื้อเอชไอวีจากมารดามากกว่าแฝดน้อง เนื่องจากแฝดพี่ใช้เวลาในการสัมผัสกับช่องคลอดนานกว่าระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกนานกว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตร[27,31,32] Landesman และคณะ[27] พบว่าระยะเวลาที่ถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอดนานมากกว่า 4 ชั่วโมงจะทำให้การติดเชื้อเพิ่มเป็น 1.8 เท่าของกลุ่มที่ถุงน้ำคร่ำแตกน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 ชั่วโมง จากการศึกษานี้พบว่าระยะเวลาถุงน้ำคร่ำแตกก่อนหรือหลังคลอด 4 ชั่วโมงไม่มีผลต่อการติดเชื้อเอชไอวีในทารก อาจเป็นเพราะกลุ่มมารดาที่พบถุงน้ำคร่ำแตกก่อนคลอดเกิน 4 ชั่วโมงมีจำนวนเพียง 20 ราย ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มถุงน้ำคร่ำแตกน้อยกว่า 4 ชั่วโมงมาก (198 ราย) วิธีการคลอดเป็นปัจจัยสำคัญต่อการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรเช่นกัน ทารกที่คลอดโดยการผ่าตัดชนิดเลือกเตรียมไว้ล่วงหน้าจะมีโอกาสติดเชื้อเอชไอวีน้อยกว่าที่คลอดทางช่องคลอดหรือคลอดโดยผ่าตัดฉุกเฉิน[24,28,30,33] จากการศึกษานี้พบว่าทารกที่คลอดโดยการผ่าตัดชนิดเลือกเตรียมไว้ล่วงหน้ามีเพียง 18 รายซึ่งน้อยกว่าการคลอดโดยวิธีอื่นมาก (214 ราย) ทำให้ได้ผลไม่แตกต่างกัน ทารกที่คลอดก่อนกำหนดมีโอกาสติดเชื้อเอชไอวีจากมารดามากกว่าทารกที่คลอดครบกำหนด[24,25,32,34] จากการศึกษานี้มีทารกคลอดก่อนกำหนดเพียง 2 รายจึงไม่สามารถประเมินผลได้

จากการศึกษาของ Connor และคณะ[14] พบภาวะซีดในทารกที่ได้รับยาไซโดวูดีน 6 สัปดาห์โดยมีค่าเฉลี่ยของฮีโมโกลบินต่ำสุดที่อายุ 6 สัปดาห์และเพิ่มขึ้นเท่ากับกลุ่มที่ไม่ได้ยาที่อายุ 12 สัปดาห์ ในการศึกษานี้ทารกสามารถรับประทานยาน้ำไซโดวูดีนได้ดี อาการข้างเคียงที่พบในระหว่างที่ได้ยาคืออาเจียนร้อยละ 4.3 แต่ไม่รุนแรง ไม่ต้องหยุดยา หลังจากได้รับยาน้ำไซโดวูดีน 4 สัปดาห์พบภาวะโลหิตจางร้อยละ 57.4 ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำร้อยละ 7.1 ทุกรายไม่มีอาการผิดปกติ บางรายตรวจร่างกายพบว่าซีดและผล hemoglobin น้อยกว่า 8 กรัม% จะให้ยาน้ำผสมธาตุเหล็กรับประทาน ภาวะเหล่านี้น่าจะเป็นผลข้างเคียงของยาไซโดวูดีน เพราะหลังจากหยุดยา 2 เดือนภาวะซีดและเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำลดลงเหลือร้อยละ 11.6 และ 1.2 ตามลำดับ

## สรุป

การให้ยาไซโดวูดีน 4 สัปดาห์ในมารดาและบุตรมีความปลอดภัยและสามารถลดอัตราติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่บุตรเหลือร้อยละ 6.9 หญิงตั้งครรภ์ที่มีเศรษฐานะดีและไม่ต้องการ

ตั้งแต่ตั้งครรภ์ระยะแรกๆ สามารถเลือกใช้ไซโดวูดีนสูตรระยะยาวตาม ACTG 076 ส่วนหญิงตั้งครรภ์ที่เริ่มฝากครรภ์ในระยะใกล้คลอดควรให้ยาไซโดวูดีนโดยเร็วที่สุดทั้งในมารดาและทารก หากมารดาได้รับยาไซโดวูดีนระยะสั้นควรพิจารณาให้ยาระยะยาวในทารกหรืออาจจะพิจารณายาอื่นร่วมด้วย เช่น เนวิราปีน (nevirapine) ควรมีการศึกษาโดยการเปรียบเทียบชนิดของยาและระยะเวลาของการใช้ยาร่วมกับวิธีการคลอดที่สามารถลดอัตราติดเชื้อให้เหลือต่ำที่สุดโดยคำนึงถึงความเหมาะสม ปลอดภัย คุ้มค่าและปัญหาการดื้อยา

## กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนยาและน้ำยาตรวจเลือดจากสำนักการแพทย์กรุงเทพมหานคร คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการและรองผู้อำนวยการสำนักการแพทย์ ขอบคุณนายแพทย์พงษ์ศักดิ์ น้อยพยัคฆ์ นางสาวบุษบา ศุภวัฒน์ธนบดี ที่ให้คำปรึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ และท้ายที่สุดขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชากุมารเวชศาสตร์ที่อนุญาตให้นำผลงานวิจัยนี้มาเสนอได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A, Ahdich H, et al. Immune deficiency in children. JAMA 1983; 249: 2345-9.
2. Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. N Engl J Med 1984; 310: 76-81.
3. Dabis F, Msellati P, Dunn D, Lepage P, Newell ML, Peckham C, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. AIDS 1993; 7: 1139-48.
4. อุษา ทิสายากร, เสาวนีย์ จำเดิมเผด็จศึก, พิมลรัตน์ ไทยธรรมยมนนท์. Perinatal HIV transmission. การประชุมใหญ่วิชาการประจำปีครั้งที่ 18. สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย วันที่ 28-30 ตุลาคม 2535. หน้า 162 (บทคัดย่อ)
5. ทวี โชติพิทยสุนนท์. โรคเอดส์ในโรงพยาบาลเด็ก. กุมารเวชศาสตร์ก้าวหน้า 2538; 3; 203-11.
6. อุไรวรรณ ตะรุโณทัย. การติดเชื้อเอชไอวีในเด็กที่คลอดจากมารดาติดเชื้อเอชไอวีในวชิรพยาบาล. วชิรเวชสาร 2537; 38: 57-61.
7. วิรัต ศิริสันธนะ, ดนยา เหมธัญ. การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีจากแม่สู่ทารกที่เชียงใหม่. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2537; 33: 193-200.
8. สมชาย เลาห์อุทัยวัฒนา. การถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากมารดาสู่ทารกในโรงพยาบาลแม่และเด็กเชียงใหม่. ลำปางเวชสาร 2537; 15: 314-20.
9. พัชราพร เอ้า, ปรีชา รัตนศิริทรัพย์, รวิวรรณ หาญสุทธิเวชกุล, ศิริราช พัวพันวัฒนะ, ระวี เนตตกุล. การศึกษาอัตราการติดเชื้อเอชไอวีในเด็กที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2536; 32: 169-73.
10. วิไลวรรณ กุลกลการ. การศึกษาการติดเชื้อไวรัสเอดส์จากมารดาสู่ทารกที่คลอดในโรงพยาบาลลำปาง. ลำปางเวชสาร 2537; 15: 1-12.
11. เสน่ห์ เจียสกุล, นิรันดร์ วรรณประภา, วัฒนา บุญญะวิตร. การศึกษาโรคเอดส์ในเด็กของโรงพยาบาลศิริราช (พ.ศ. 2533-2536). สารศิริราช 2538; 47(Suppl 3): 98-103.
12. อุษณีย์พร ศรีมินิพันธ์. การศึกษาอัตราการติดเชื้อเอชไอวีในเด็กที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลพะเยา. พุทธชินราชเวชสาร 2537; 11:7 78-84.
13. Sirisanthana V. Epidemiology of vertical HIV infected children in Thailand. Weekly Epidemiological Surveillance Report. Ministry of Public Health 1996; 27: 349-59.
14. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott VN, Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of the human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment, Pediatric AIDS clinical Trial Group, Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 1173-80.
15. CDC. Recommendations of the U.S Public Health Service Task Force on the Use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. MMWR 1994; 43(no.RR-11): 1-20.

16. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p.630-40.
17. American Academy of Pediatrics. Report of the committee on infectious diseases. 25th ed. Elk Grove: 2000. p.333-4.
18. Limpongsanurak S, Chaithongwongwatthana S, Ruxrungtham K, Tarunotai U, Triratwerapong T, Phanuphak P, et al. Short course zidovudine maternal treatment in HIV-1 vertical transmission. J Med Assoc Thai 2001; 84(suppl 1): 338-45.
19. Shaffer N, Chuachoowong R, Mucr PA, Bhadrarom C, Siriwasin W, Yoing NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. Lancet 1999; 353: 773-81.
20. Rouzioux C, Custagliola D, Buogard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelg C, et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission by use of a Markov Model. Am J Epidemi 1995; 142: 1330-7.
21. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339: 1409-14.
22. Lallemant M, Jourdain G, Coeur SL, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shorten zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 2000; 343: 982-91.
23. Mock PA, Shaffer N, Bhadrarom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh, Chearsbul S, et al. Maternal viral load and timng of mother-to-child HIV transmission. AIDS 1999; 13: 407-14.
24. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1. AIDS 1999; 13: 1377-85.
25. Simonds RJ, Steketec R, Nesheim S, Matheson P, Palumbo P, Alger L, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. AIDS 1998; 12: 301-7.
26. Thomas PA, Weedon J, Krasinsri K. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 489-95.
27. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of HIV type 1 from mother to child. N Eng J Med 1996; 334: 1617-23.
28. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. Lancet 1992; 339: 1007-12.
29. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. JAMA 1993; 269: 2853-9.
30. Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. Birth order, delivery route and concordance in the transmission of HIV type1 from mothers to twins. J Pediatr 1995; 1261: 625-32.
31. Simonds R.J, Steketee R, Nesheim S, Matheson P, Palumho P, Alger L, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. AIDS 1998; 12: 301-8.
32. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Jeanpefut YM, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother- to-child transmission of HIV type 1: The French perinatal cohorts. Am J Obset Gynecol 1996; 175; 661-8.
33. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998; 12: 205-10.
34. Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, Chotpitayasunonah T, Chearskul S, Young NL, et al. Maternal viral load and perinatal HIV type 1 subtype E transmission, Thailand. J Infect Dis 1999; 179: 590-9.