



MINISTERUL EDUCAȚIEI
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

Transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. DINESCU SORIN-NICOLAE

STUDENT-DOCTORAND:

BUȘU (MARCU) EUGENIA-ANDREEA

CRAIOVA

2022

Cuprins

1. INTRODUCERE.....	1
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	2
2.1. Etiologie	2
2.2. Patogenie.....	2
2.3. Epidemiologia infecției cu HIV	2
2.3.1. Incidență.....	2
2.3.2. Modalități de transmitere.....	2
2.4. Manifestări clinice ale infecției cu HIV	3
2.5. Diagnosticul infecției cu HIV	3
2.6. Tratamentul infecției cu HIV	4
2.7. Infecția cu HIV la gravidă și managementul nou-născuților expuși perinatal la HIV	4
3. CONTRIBUȚII PROPRII.....	5
3.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	5
3.2. Metodologia cercetării	6
3.2.1. Material și metodă	6
3.3. Rezultate	6
4. DISCUȚII	8
5. CONCLUZII	10
6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	10

Cuvinte cheie: HIV, materno-fetal, transmitere

1. INTRODUCERE

Virusul imunodeficienței umane (HIV) s-a dovedit a fi cauza sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA) în 1983 (1). Infecția HIV/SIDA continuă să fie una dintre cele mai grave pandemii înregistrate la nivel mondial (2).

Femeile infectate cu HIV, care obțin o sarcină sau cele care dobândesc infecția în timpul sarcinii, sunt expuse riscului morbidității și mortalității atât materne, cât și perinatale, în special dacă infecția este slab controlată (1). Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV reprezintă principalul obiectiv al strategiilor de îngrijire a gravidelor HIV pozitive (3).

În timpul sarcinii, este necesară administrarea unui tratament antiretroviral (TARV) adecvat, cu monitorizarea atentă a încărcăturii virale HIV (ÎV-HIV) (1).

Obiectivele prezentului studiu sunt reprezentate de: determinarea ratei transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV în rândul gravidelor infectate cu HIV, aflate în evidența Centrului Regional de Monitorizare și Evaluare a Infecției HIV/SIDA Craiova (CRC); identificarea unor corelații între anumiți factori de risc și transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV; stabilirea corelației dintre aderența la TARV a mamei și statusul serologic al nou-născutului pentru a evidenția importanța administrării terapiei în diminuarea riscului transmiterii verticale a infecției cu HIV; identificarea particularităților nou-născuților expuși perinatal la infecția cu HIV și realizarea unei analize comparative a caracteristicilor copiilor infectați cu HIV și a celor seroreverteri (HIV negativi).

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1. Etiologie

HIV aparține familiei Retroviridae, subfamiliei Lentivirinae, genul Lentivirus. Se cunosc două tipuri de lentivirusuri: HIV-1 și HIV-2, care au structură și ciclul de viață similare, dar diferă între ele prin origine, particularități epidemiologice și clinico-evolutive (4) (5).

2.2. Patogenie

În ultimele două decenii, a fost sugerată existența mai multor receptori care joacă un rol important în pătrunderea HIV în celulele țintă. Există un consens general că molecula CD4 și un co-receptor de chemokine, fie CCR5, fie CXCR4 sunt esențiale pentru pătrunderea virusului în celulele țintă, în timp ce alți receptori pot servi doar pentru a facilita transmiterea HIV(6) (7).

2.3. Epidemiologia infecției cu HIV

2.3.1. Incidență

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, la nivel mondial, la sfârșitul anului 2020, numărul persoanelor aflate în viață, infectate cu HIV, era de 37,7 de milioane, dintre care 19,3 milioane femei (8). În România, la 31 decembrie 2021, a fost raportat un număr de 17.271 de persoane HIV pozitive în viață, dintre care 6655 femei (9).

2.3.2. Modalități de transmitere

Transmiterea pe cale sexuală: factorii care sporesc eficiența transmiterii heterosexuale a infecției includ: viremie HIV ridicată sau imunodeficiență avansată a partenerului infectant, infecție acută primară, act sexual pe cale anală, prezența leziunilor genitale, sângerări și traumatisme în timpul actului sexual, prezența altor boli cu transmitere sexuală (10).

Transmiterea pe cale parenterală: prin consum de droguri pe cale intravenoasă, transfuzii de sânge și produse din sânge infectate, transplant de țesuturi biologice și organe infectate, seringi, ace contaminate cu sânge, instrumentar medical nesteril (11).

Transmiterea pe cale materno-fetală poate avea loc antenatal, în timpul travaliului sau nașterii sau postpartum prin alăptare (12); poate fi prevenită prin efectuarea screeningului prenatal, administrarea TARV la gravidă și profilaxia antiretrovirală la naștere a nou-născutului, nașterea prin operație cezariană programată și alimentația artificială a sugarului (13).

2.4. Manifestări clinice ale infecției cu HIV

- 1. Sindromul acut retroviral:** reprezintă prima manifestare a infecției cu HIV și debutează la 2-4 săptămâni de la contactul infectant (14) (15).
- 2. Infecția asimptomatică:** are o durată de aproximativ 8 ani (15).
- 3. Infecția simptomatică:** stadiul incipient se caracterizează prin persistența limfadenopatiei generalizate. Pe măsură ce ÎV-HIV crește și numărul de limfocite T CD4 scade, riscul de apariție a infecțiilor oportuniste, bolilor maligne, sindromului cașectizant, complicațiilor neurologice și decesului crește substanțial (16).

2.5. Diagnosticul infecției cu HIV

Diagnosticul de laborator se realizează prin teste serologice și virusologice.

1. Detectarea ARN-ului viral în ser - prin metoda polimerizării în lanț (PCR) (17) (18).
2. Antigenul p24 – se determină prin metode imunoenzimaticice (ELISA) (19).
3. Cultura virală

4. Detectarea anticorpilor anti-HIV - prin metode de tip ELISA. Pentru confirmarea infecției cu HIV, sunt necesare două teste ELISA și un test de confirmare (15).

2.6. Tratamentul infecției cu HIV

TARV a redus dramatic mortalitatea și morbiditatea HIV asociate. TARV trebuie introdus indiferent de numărul de limfocite T CD4+ și de nivelul viremiei HIV (20). Este recomandată efectuarea testului genotipic de rezistență înainte de inițierea TARV, ideal în momentul diagnosticării infecției cu HIV sau înainte de introducerea tratamentului (21). Aderența pacienților HIV pozitivi la TARV reprezintă angajarea și participarea corectă a pacienților la planul de tratament, existând o colaborare între aceștia și medicul specialist (22).

2.7. Infecția cu HIV la gravidă și managementul nou-născuților expuși perinatal la HIV

Rata transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV în absența măsurilor complete de profilaxie este cuprinsă între 15% și 45% (23). Screeningul prenatal prezintă o importanță deosebită pentru identificarea infecției cu HIV (24).

TARV trebuie inițiat de îndată ce o gravidă este diagnosticată cu infecție cu HIV sau sarcina este confirmată la o pacientă HIV pozitivă, care nu se află sub tratament. Gravidelor cu ÎV-HIV > 1000 copii/ml sau ÎV-HIV necunoscută în apropierea nașterii le sunt recomandate nașterea prin operație cezariană programată la 38 de săptămâni de gestație și administrarea intravenoasă de AZT cu 3 ore înainte de operația cezariană, în plus față de administrarea orală a tratamentului de rutină (3).

Regimul antiretroviral trebuie continuat postpartum. Alăptarea nu este recomandată în rândul femeilor infectate cu HIV (25) (26).

Toți nou-născuții expuși perinatal la infecția cu HIV trebuie să primească TARV profilactic în decurs de 6 până la 12 ore de la naștere (27). Nou-născutului i se recoltează probe de sânge pentru determinarea ÎV-HIV prin PCR în primele 2 zile de viață, la 2 săptămâni, la 2 luni și la 4-6 luni. Testele ELISA și Western Blot sunt indicate a se efectua la nou-născut la 12 luni, 18 luni (27). Copiii seroreverteri sunt copiii care se seronegativează între 6-18 luni de viață (4).

3. CONTRIBUȚII PROPRII

3.1. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Infecția cu HIV încă este asociată cu o mare morbiditate materno-fetală, cu o rată a transmiterii perinatale a infecției ridicată în absența strategiilor de prevenire în perioada prenatală, a nașterii și postpartum(28).

Studiul urmărește determinarea ratei transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV în rândul gravidelor HIV pozitive aflate în evidența CRC, identificarea unor corelații între anumiți factori de risc și transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV, stabilirea corelației dintre aderența la terapia antiretrovirală a mamelor și statusul serologic al nou-născuților pentru a evidenția importanța administrării terapiei în diminuarea riscului transmiterii verticale a infecției cu HIV și identificarea particularităților nou-născuților expuși perinatal la infecția cu HIV și realizarea unei analize comparative a caracteristicilor copiilor infectați cu HIV și a celor seroreverteri.

Am considerat utilă abordarea acestei teme deoarece instituirea unui management eficient al gravidei infectate cu HIV poate duce la diminuarea riscului de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV și la îmbunătățirea prognosticului matern.

3.2. Metodologia cercetării

3.2.1. Material și metodă

Studiul s-a desfășurat în perioada 01.01.2008-31.12.2020; loturile de studiu au cuprins pacientele diagnosticate cu infecție cu HIV anterior sarcinii, în timpul sarcinii și intrapartum, aflate în evidența CRC, precum și nou-născuții acestora.

Am colectat datele pacienților utilizând documentele medicale (foi de observație, dosare) și baza de date electronică a CRC. Pentru prelucrarea statistică a datelor, am utilizat pachetele software Microsoft Excel, EPI 2000. Pentru statistica descriptivă am folosit programul Microsoft Excel, calculând parametrii de tendință centrală și de dispersie precum: valoarea mediană, media aritmetică, deviația standard, valoarea modală. Pentru analiza univariată a datelor am utilizat testele statistice Fisher, Chi², Cramer, Mann-Whitney, t-Student. Pentru identificarea corelațiilor statistice, am utilizat coeficientul de corelație r al lui Pearson (prag de semnificație $p < 0.05$). Am sintetizat rezultatele obținute în tabele și grafice.

3.3. Rezultate

Substudiul I - a urmărit determinarea ratei de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV și identificarea unor corelații între aceasta și anumiți factori de risc în rândul gravidelor cunoscute cu infecție cu HIV la momentul sarcinii, comparativ cu cele diagnosticate în timpul sarcinii sau la naștere.

Grupul de studiu a inclus 182 de gravide și a fost divizat în două loturi, în funcție de momentul diagnosticării infecției cu HIV: lotul A, ce a cuprins 159 de gravide cunoscute cu infecție cu HIV la momentul sarcinii și lotul B, ce a cuprins 23 de gravide diagnosticate cu infecție cu HIV în timpul sarcinii și la naștere.

Din analiza datelor, am constatat că rata transmiterii materno-fetale a fost de 6,04% în cadrul lotului general, mai mare în lotul B. În rândul gravidelor la care au fost aplicate măsurile complete de profilaxie, rata transmiterii materno-fetale a fost de 2,8%. Incidența transmiterii materno-fetale a fost 2,3%.

Vârsta medie a pacientelor la momentul diagnosticării infecției cu HIV a fost $16,69 \pm 7,58$ ani, iar la momentul sarcinii $25,33 \pm 4,6$ ani, în lotul general. Majoritatea pacientelor (71,62%) au fost infectate cu HIV pe cale parenterală.

Evaluarea imunologică pe parcursul sarcinii a evidențiat un grad moderat de imunodepresie în lotul general, iar ÎV-HIV medie în trimestrul al treilea de sarcină a fost de $2,60 \pm 1,20 \log_{10}$ copii/ml, cu diferență înalt semnificativă statistic între cele două loturi ($p < 0.00001$). Am constatat o diferență înalt semnificativă statistic între cele două loturi privind clasificarea clinic-imunologică la momentul nașterii : 75,5% dintre paciente aparținând lotului A vs 26% paciente din lotul B, se aflau în stadiul de SIDA clinic și/sau imunologic ($p < 0.00001$). Proporția pacientelor care au născut prin operație cezariană a fost semnificativ mai înaltă în lotul A comparativ cu lotul B ($p=0.000336$).

Transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV s-a corelat cu absența screeningului infecției cu HIV al gravidelor, aderența scăzută la TARV pe parcursul sarcinii și cu ÎV-HIV detectabilă. Factorii care s-au asociat cu non-aderența la TARV au fost nivelul educațional scăzut, statusul socio-economic precar și prezența efectelor secundare la TARV.

Substudiul II

Substudiul II s-a concentrat pe identificarea caracteristicilor nou-născuților expuși perinatal la infecția cu HIV, cu realizarea unei analize comparative între nou-născuții HIV pozitivi și cei seronegativi.

Lotul de studiu a cuprins 182 de nou-născuți și a fost divizat în alte două subloturi: sublotul P, ce a inclus 11 nou-născuți infectați cu HIV și sublotul N, ce a cuprins 171 de nou-născuți seroreverteri.

Proporția copiilor născuți prematur a fost mai mare în sublotul celor infectați cu HIV, comparativ cu cei seroreverteri (63,64% vs 18,13%), iar greutatea medie la naștere a fost semnificativ diferită în cele două subloturi, mai mică în rândul copiilor HIV pozitivi ($p=0.0408$).

Valorile taliei la naștere și perimetrului cranian situate sub percentila 10 s-au regăsit în procente similare în cadrul celor două subloturi. Nașterea prematură și greutatea mică la naștere s-au asociat cu transmiterea verticală a infecției cu HIV. Numărul scăzut al limfocitelor CD4 al mamelor și nașterea prematură au fost asociate cu greutatea mică la naștere a copiilor.

Toți nou-născuții din sublotul N și 10 nou-născuți din sublotul P au primit TARV profilactic timp de 6 săptămâni. Infecțiile perinatale au fost identificate la 48 de nou-născuți, fiind semnificativ mai frecvente în sublotul P, comparativ cu sublotul N ($p=0.0012$). Procentul de nou-născuți alăptați a fost semnificativ mai mare în cadrul sublotului nou-născuților HIV pozitivi comparativ cu sublotul nou-născuților seroreverteri ($p=0.0001$).

4. DISCUȚII

Sarcina în rândul gravidelor infectate cu HIV rămâne o provocare, iar managementul gravidei HIV pozitive necesită o echipă multidisciplinară pentru a asigura un plan de îngrijire adecvat.

O serie de studii au arătat că riscul de transmitere materno-fetală a infecției cu HIV poate fi redus prin aplicarea riguroasă a măsurilor de profilaxie (29) (30).

În studiul pe care l-am efectuat, am identificat o rată a transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV de 6,04%. Aproximativ 50% dintre pacientele ce au transmis vertical infecția copiilor lor, au fost diagnosticate în momentul nașterii, din cauza lipsei screeningului prenatal, diagnosticul tardiv ducând la absența administrării TARV, unul dintre cei mai importanți factori asociați cu transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV.

Aderența la TARV joacă un rol important în transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV. Transmiterea verticală a infecției cu HIV s-a asociat, în studiul meu, cu aderența scăzută la TARV și viremie HIV detectabilă pe parcursul sarcinii, similar cu date rezultate din alte două studii efectuate la CRC (22) (31).

Factorii ce pot influența aderența la TARV au fost descriși în literatura de specialitate, o parte dintre aceștia fiind evaluați și în studiul pe care l-am realizat. Am identificat o corelație între non-aderența la TARV și următorii factori: nivelul educațional scăzut, statusul socio-economic precar și prezența efectelor adverse la TARV, aceștia regăsindu-se și într-un alt studiu, efectuat la CRC, în perioada 2014-2019 (22). O aderență bună la TARV este asociată cu un nivel nedetectabil al ÎV-HIV, ceea ce a reieșit și din primul substudiu.

În cel de-al doilea substudiu pe care l-am efectuat, proporția nou-născuților prematuri și a celor cu greutate mică la naștere a fost mai mare în sublotul celor infectați vertical cu HIV. Nașterea prematură și numărul de limfocite $CD4 < 200$ celule/mm³ al mamelor au fost asociate cu greutatea mică la naștere a nou-născuților, similar cu date rezultate și din alte studii (32).

Diagnosticarea precoce a infecției cu HIV în timpul sarcinii și administrarea corectă a TARV, cu obținerea unei aderențe bune reprezintă factorii principali în prevenția transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV.

5. CONCLUZII

- Rata transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV a fost ridicată în perioada studiată (6,04%) din cauza aplicării incomplete a măsurilor de profilaxie.
- Transmiterea materno-fetală a infecției cu HIV s-a asociat cu absența screeningului infecției cu HIV al gravidelor, aderența scăzută la TARV pe parcursul sarcinii și cu viremie HIV detectabilă.
- Factorii principali care s-au corelat cu non-aderența la TARV au fost nivelul educațional scăzut, statusul socio-economic precar și prezența efectelor adverse la terapie.
- Nivelul aderenței la TARV s-a corelat cu nivelul încărcăturii virale HIV (p Chi²<0.0001).
- Nașterea prematură și greutatea mică la naștere au fost asociate cu transmiterea perinatală a infecției cu HIV.
- Infecțiile perinatale au fost semnificativ mai frecvente în sublotul copiilor infectați vertical cu HIV, comparativ cu sublotul copiilor seroreverteri.
- Alimentația la sân a fost identificată ca un posibil factor de risc al transmiterii perinatale a infecției cu HIV.
- Rezultatele studiului au reflectat carențe privind îngrijirea și monitorizarea gravidelor HIV pozitive, în ciuda existenței unei strategii de prevenire a transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV la nivel național.

6. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Chilaka VN, Konje JC. HIV in pregnancy—An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:484–91.
2. Harris K, Yudin MH. HIV Infection in Pregnant Women: A 2020 Update. *Prenat Diagn.* 2020 Dec;40(13):1715–21.

3. ACOG Committee Opinion No. 751: Labor and Delivery Management of Women With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):e131–7.
4. Cupșa A. Infecția cu virusul imunodeficienței umane. *Boli infecțioase transmisibile.* Editura Medicală Universitară; p. 13.34-13.70.
5. Zuckerman AJ. *Principles and practice of clinical virology.* 5. ed. Chichester: Wiley; 2004. 884 p.
6. Hertoghs N, Geijtenbeek TBH, Ribeiro CMS. Interplay between HIV-1 innate sensing and restriction in mucosal dendritic cells: balancing defense and viral transmission. *Curr Opin Virol.* 2017 Feb;22:112–9.
7. Law KM, Satija N, Esposito AM, Chen BK. Chapter Two - Cell-to-Cell Spread of HIV and Viral Pathogenesis. *Advances in Virus Research.* 2016;95:43-85.
8. HIV/AIDS [cited 2022 May 9]
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>
9. Comisia Nationala de Lupta Anti-SIDA - Date statistice [cited 2021 May 16].
http://cnlas.ro/com_jce/date-statistice.html
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med.* 2011 Aug 11;365(6):493–505.
11. Ghidul Prevenirea primară a infecției cu HIV. http://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/14502-Ghidul20Prevenirea20primara20a20inf_cu_HIV.pdf
12. Tritean R, Erscoiu S, Niță AF, Popa MI. Eșecul strategiilor de prevenire a transmiterii HIV materno-fetale. *Infectio.ro* 2018 Dec 30 [cited 2022 May 11]; <https://www.medichub.ro/reviste/infectio-ro/esecul-strategiilor-de-prevenire-a-transmiterii-hiv-materno-fetale-id-2193-cmsid-67>
13. Organization WH. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach - 2010 version. World Health Organization; 2010 [cited 2021 Jul 8]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75236>
14. Niu MT, Stein DS, Schnittman SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in

humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis.* 1993 Dec;168(6):1490–501.

15. Giubelan L, Dumitrescu F, Dragonu L, Stoian CA. Infecția HIV/SIDA. *Boli Infecțioase*. Editura Medicală Universitară; 2020. p. 297–307.
16. Sterling TR, Chaisson RE. General Clinical Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection (Including Acute Retroviral Syndrome and Oral, Cutaneous, Renal, Ocular, Metabolic, and Cardiac Diseases). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th ed. Elsevier; p. 1658–74.
17. Buttò S, Suligoi B, Fanales-Belasio E, Raimondo M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46(1):24–33.
18. Benea DEO. Noțiuni generale despre HIV/SIDA.
<https://www.raa.ro/wp-content/uploads/2018/02/nghiv.pdf>
19. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*. 2003 Sep 5;17(13):1871–9.
20. Irshad U, Mahdy H, Tonismae T. HIV In Pregnancy. *StatPearls* 2021
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558972/>
21. Guidelines EACS 10.1.October 2020 [cited 2021 Jul 8].
https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf
22. Marcu EA, Stănescu M, Berceanu C, Dumitrescu F. Aderența la tratamentul antiretroviral a gravidelor infectate cu HIV-1 în copilăria mică. *RO J Infect Dis*. 2020 Jun 30;23:203–8.
23. HIV/AIDS [cited 2021 May 16].
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
24. Nesheim SR, FitzHarris LF, Mahle Gray K, Lampe MA. Epidemiology of Perinatal HIV Transmission in the United States in the Era of Its Elimination. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6):611–6.
25. ACOG Committee Opinion No. 736: Optimizing Postpartum Care. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e140–50.

26. Tulloch KJ, Dodin P, Tremblay-Racine F, Elwood C, Money D, Boucoiran I. Cabergoline: a review of its use in the inhibition of lactation for women living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2019 Jun;22(6):e25322.
27. Protocol_nou_nascuti_maternitati_update2020.pdf [cited 2021 Jul 8]. http://cnlas.ro/images/doc/protocol_nou_nascuti_maternitati_update2020.pdf
28. CDC. HIV and Pregnant Women, Infants, and Children [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 11]. <https://www.cdc.gov/hiv/group/gender/pregnantwomen/index.html>
29. Marcus U. HIV infections and HIV testing during pregnancy, Germany, 1993 to 2016. *Euro Surveill.* 2019 Nov;24(48).
30. de Coul ELO, Hahné S, van Weert YW, Oomen P, Smit C, van der Ploeg KP, et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):1–7.
31. Marcu EA, Dinescu SN, Pădureanu V, Dumitrescu F, Diaconu R. Perinatal Exposure to HIV Infection: The Experience of Craiova Regional Centre, Romania. *Healthcare* (Basel). 2022 Feb 6;10(2):308.
32. Fentie EA, Yeshita HY, Bokie MM. Low birth weight and associated factors among HIV positive and negative mothers delivered in northwest Amhara region referral hospitals, Ethiopia, 2020 a comparative cross-sectional study. *PLOS ONE.* 2022 Feb 11;17(2):e0263812.