

hiv + tedavi bülteni

türkiye Nisan 2013 sayı:1

EDİTÖRDEN	03	+ Danimarka HIV kohortunda sigara kullanmanın, beklenen yaşam süresinin kısalmasına katkıda bulunan en önemli faktör olduğu bildirildi	
KONFERANS RAPORLARI	04	+ İlerlemiş HIV hastalığında yüksek doz multivitamin kullanımı CD4 T lenfositlerinin sayısı ve viral yük üzerinde olumlu etki yaratmaz ve aksine, karaciğer toksisitesine yol açabilir	
3. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştay	04	+ HIV pozitif grupta daha erken ortaya çıkan ve daha ciddi yandaş hastalıklar	
14-15 Ocak 2013, Toronto, Kanada			
+ HIV pozitif eşin viral yükünün saptanamaz düzeyde olması durumunda heteroseksüel çiftlerde cinsel yolla HIV geçişi olasılığı en aza iner			
20. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı (CROI)	05		
03-06 Mart 2013, Atlanta, ABD			
+ HV ile enfekte bir bebekte fonksiyonel şifaya ilişkin bir rapor			
HIV Enfeksiyonunda İlaç Tedavileri 11. Uluslararası Kongresi	08		
11-15 Kasım 2012, Glasgow, İngiltere			
+ HIV/HCV koenfeksiyonu: interferonsuz bir geleceğe ilk bakış ve EuroSIDA insidans verileri			
+ Uzman görüşünde ayrılıklar yaratan konular: tedaviye ne zaman başlamalı, HIV ve yaşlanma ve HIV'in yaşam beklentisi üzerine etkisi			
TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ	16		
+ Histon deasetilaz (HDAS) inhibitörleri umut vaat etse de bu konu halen tartışmalıdır			
+ Uyumsuz kontrolcüler: viremi kontrolü yapan yeni bir fenotipin tanımlanması			
KOMPLİKASYONLAR VE YAN ETKİLER	20		
+ Erkeklerle seks yapan erkeklerde HIV durumundan bağımsız olarak kemik mineral dansitesinde azalma			
+ HBV ve/ya HCV koenfeksiyonu olmayan HIV pozitif bireylerde karaciğerle ilişkili ölümlerin insidansı düşük			
		+ Danimarka HIV kohortunda sigara kullanmanın, beklenen yaşam süresinin kısalmasına katkıda bulunan en önemli faktör olduğu bildirildi	
		+ İlerlemiş HIV hastalığında yüksek doz multivitamin kullanımı CD4 T lenfositlerinin sayısı ve viral yük üzerinde olumlu etki yaratmaz ve aksine, karaciğer toksisitesine yol açabilir	
		+ HIV pozitif grupta daha erken ortaya çıkan ve daha ciddi yandaş hastalıklar	
		KOENFEKSİYONLAR	30
		+ Yeni tüberküloz ilaçlarında önemli gelişmeler	
		TEDAVİ STRATEJİLERİ	33
		+ “Ne zaman başlamalı?” sorusu neden karmaşıktır ve bu konuda neden az sayıda kanıt bulunmaktadır: Dr. Myron Cohen'e bir yanıt.	
		KILAVUZLAR	42
		+ Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunda antiretroviral tedavi başlamak için CD4 T hücrelerinin sınırının <500 hücre/mm ³ olarak belirlenmesinin olası sonuçları	
		TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	46
		+ T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları	
		+ Söyleşi	
		+ Pozitif Köşe	
		+ Çalışmalar	
		+ Haberler	
		I-BASE YAYINLARI	59

hiv +tedavi bülteni türkiye

Nisan 2013 / sayı: 1

ISSN 2146-2232

Editör

Deniz Gökengin

Yardımcı Editör

Ekin Ertem

Türkiye'den Sayfalar Editörü

Tekin Tutar

Sahibi ve Sorumlu Müdürü

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM) adına,
Deniz Gökengin

EGEHAUM yayınıdır.

Yılda üç sayı yayınlanır.

Yayın Türü

Yaygın Süreli

İletişim Adresi

Ege Üniversitesi HIV/AIDS
Uygulama ve Araştırma Merkezi
(EGEHAUM)
35100 Bornova İZMİR
Tel. ve Faks. +90 232 343 71 30
www.egehaum.com
e-posta: bilgi@egehaum.com

Yayıncı

Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim
Mithatpaşa Cad. No. 886/4
Göztepe İZMİR
Tel. +90 232 224 11 35
e-posta: hadisagin@prodo.com.tr

Baskı

Ege CTP
374 sok. No. 9/2 3. Sanayi Sitesi
Bornova İZMİR
Tel: +90 232 462 33 24
+90 232 462 33 29
e-posta: egectp@gmail.com

Tasarım ve Dizgi

Can Dereli

Yayın Kurulu

Firdevs Aktaş, *Gazi Üniversitesi, Ankara*

Başak Dokuzoğuz, *Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara*

Muzaffer Fincancı, *İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Figen Kaptan, *Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir*

Ateş Kara, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Volkan Korten, *Marmara Üniversitesi, İstanbul*

Tekin Tutar, *İstanbul*

Serhat Ünal, *Hacettepe Üniversitesi, Ankara*

Taner Yıldırım, *Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

HIV Tedavi Bülteni - Türkiye projesi, Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) tarafından ortak olarak yürütülmektedir.

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye, HIV i-Base tarafından aylık olarak yayımlanan HIV Treatment Bulletin'dan çevirileri ve Türkiye'den HIV ile ilişkili haber, bilgi ve yayınları kapsayan, yılda üç kez hem basılı hem de elektronik formatta yayımlanan bir bültenidir. Amacı, sağlık çalışanlarına ve HIV pozitif bireylere, HIV tedavisi konusundaki en güncel bilgileri zamanında aktarmaktır.

EGEHAUM 2009 yılında Ege Üniversitesi tarafından, HIV/AIDS ile yaşayanların kaliteli sağlık hizmetine ulaşmalarını sağlamak, toplumu HIV/AIDS'ten koruyacak

çalışmalar yapmak, eğitim, araştırma, iletişim ve takım oluşturma çalışmaları yürütmek amacıyla kurulmuştur.

International HIV Partnerships (www.ihivp.org), HIV ve HIV ile ilişkili durumlarda hızlı ve etkin yanıtlar oluşturmak amacıyla, HIV konusundaki paydaşlar ile stratejik ortaklıklar kurar. IHIVP'nin danışmanları Benjamin Collins ve Ben Cheng, proje geliştirme, tedavi ve araştırma konusunda bilgi sağlama, savunuculuk, hastalar, aktivistler, doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık çalışanları, bilim insanları, araştırmacılar, akademisyenler, uluslararası kuruluşlar, resmi kurumlar ve ilaç ve tıbbi tanı konusunda çalışan şirketler gibi taraflarla iletişim ağları oluşturma ve tarafları eğitime konusunda 25 yıllık bir deneyime sahiptir.

Gilead Sciences İlaç Tic. ve Ltd. Şti., Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. Tic. Ltd. Şti. ve Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti. tarafından koşulsuz desteklenmiştir.



EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHIVP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2013 yılı ilk sayısı ile sizlerle yeniden buluşmaktan büyük mutluluk duyuyorum. Bültenin bu sayısında, yine pek çok güncel yayından ve toplantılardan alıntılar bulacaksınız. Bunlar içinde en heyecan uyandıran yayın, yakın tarihte dünya ve ülke basınında önemli bir yer tutan ve erken antiretroviral tedavi ile fonksiyonel şifa sağlanmış olan bebeğe ilişkin olan. Bunun dışında, tedaviye başlama zamanı konusunda Amerika Birleşik Devletleri'nde iki ayrı kılavuzda yakın tarihte yapılmış olan değişikliğe ilişkin tartışmaların yer aldığı ilginç bir makale de bu sayımızın önemli başlıklarından biri. Benzer şekilde, Dünya Sağlık Örgütü'nün tedaviye başlama zamanına ilişkin olarak kılavuzunda yapmayı planladığı değişikliği irdeleyen bir makale de konuya farklı bir pencereden bakmakta.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemize, genel kurulunu yeni gerçekleştirmiş ve yeni yönetim kurulunun idaresinde çalışmalarına yeniden hız kazandırmış olan Pozitif Yaşam Derneği konuk oldu. Türkiye'den Sayfalar bölümünün bir başka önemli bölümünü de T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 2012 yılına ait Türkiye HIV/AIDS Verileri oluşturmaktadır. Veriler, HIV ile yaşayanların sayısındaki artışın önemli ölçüde hız kazandığına işaret etmekte. Ayrıca,

HIV pozitif hastalarda sık karşılaştığımız akciğer enfeksiyonlarına ilişkin bir derleme ve Türkiye'de yeni kullanıma girmiş ve yeni lisans almış olan iki önemli antiretroviral ilaca ilişkin haber ve çalışmalar da derginin bu bölümünde yer almaktadır.

HIV Treatment Bulletin'ın yayın hakkını EGEHAUM'a veren Simon Collins'e, HIV Tedavi Bülteni - Türkiye'nin yayın kurulunda yer almaya devam eden değerli meslektaşlarıma, derginin her aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Benjamin Collins'e, Türkiye'den sayfaların hazırlanmasında emeği geçen Tekin Tutar'a, dergiyi yayına hazırlayan Prodo Danışmanlık Eğitim İletişim ve Hadi Sağın'a, derginin tasarımını yapan Can Dereli'ye, basım işlemlerini üstlenen EGE CTP ve Uğur Abur'a ve derginin basımına maddi ve manevi destek veren Gilead

Sciences İlaç Ticaret ve Limited Şirketi'ne, Johnson and Johnson Sıhhi Malzeme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi'ne ve Merck Sharp Dohme'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Prof. Dr. Deniz Gökengin

Editör

KONFERANS RAPORLARI

3. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştayı

3rd International Workshop on HIV and Women 2013
14-15 Ocak 2013, Toronto, Kanada

HIV pozitif eşin viral yükünün saptanamaz düzeyde olması durumunda heteroseksüel çiftlerde cinsel yolla HIV geçişi olasılığı en aza iner

Polly Clayden, HIV i-Base

HIV pozitif eşin viral yükünün antiretroviral tedavi ile saptanabilir düzeyin altına indirildiği heteroseksüel çiftler arasında HIV geçişi hızına ilişkin yayınlar sistematik olarak gözden geçirildiğinde, geçiş riskinin en aza indiği ortaya çıkmaktadır.

Michelle Letchumanan, Kanada ve Uganda'daki araştırmacılar adına, 3. Uluslararası Kadın ve HIV Çalıştayı'nda bir sunum yapmıştır.

Araştırmacılar, 1950 ile Ocak 2012 arasında konuya ilişkin yayımlanmış tüm gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalarını belirlemek için elektronik veritabanlarını taramışlardır. Duyarlılığı artırmak için, tanımlanan çalışmaların ve derlemelerin kaynak listeleri gözden geçirilmiş ve literatür taraması ile atlanmış olabilecek yakın tarihli makaleleri tanımlamak için de seçilmiş dergiler elle taramıştır.

HIV bulaş hızını, antiretroviral tedavi öyküsünü ve HIV pozitif eşin viral yükünü bildiren çalışmalar incelemeye dâhil edilmiştir. HIV pozitif eşte tam virolojik baskılanmanın doğrulanması ile dâhil edilme ölçütlerine uyan sadece üç çalışma bulunabilmiştir. Bunlar dışında, antiretroviral tedavi ve viral yüke ilişkin verileri bulunan, fakat viral baskılanmanın doğrulanmadığı iki farklı kohort çalışması ve bir randomize kontrollü çalışma (HPTN 0529) da belirlenmiş ve bunlar ikincil bir analize dâhil edilmiştir.

Viral yükün saptanabilir düzeyin altında olduğunu bildiren üç çalışma, 2064 kişi yılı boyunca izlenmiş 991 heteroseksüel çifti kapsamaktadır. Viral yükün saptanabilirlik sınırı bir çalışmada 50 kopya/mL, diğer bir çalışmada, çalışmanın erken dönemlerinde 500 kopya/mL, geç dönemlerinde 50 kopya/mL


ve üçüncü çalışmada da 400 kopya/mL olarak bildirilmiştir.

Viral baskılanmanın doğrulanmadığı diğer üç çalışmadan gözlemsel olan ikisinde 3470 çifte, randomize kontrollü çalışmada ise 1763 çifte ilişkin 8170 kişi yıllık izlemin bulguları sunulmuştur.

Araştırmacılar, antiretroviral tedavi gören ve viral baskılanmanın doğrulandığı çiftlerde bulaşma hızının her 100 kişi yılı için 0 (%95 güven aralığı- GA 0-0,5) olduğunu bildirmişlerdir. Viral yükün doğrulandığı ve doğrulanmadığı durumlar bir arada değerlendirildiğinde, karma bulaşma hızı her 100 kişi yılı için 0,14 bulunmuştur (%95 GA 0,4-0,31).

Antiretroviral tedaviye başladıktan sonraki 6 ay içinde, viral baskılanmanın doğrulanmadığı durumlarda dört bulaş gerçekleşmiştir. İsveç Bildirgesi ölçütleri uyarınca bu bulaşların duyarlılık analizinden çıkarılmasından sonra, %95 güven aralığının üst sınırı daha da düşmüş ve bulaşma hızı her 100 kişi yılı için 0 olmuştur (%95 GA 0-0,1).

Dr Letchumanan, aynı cins çiftler, cinsel ilişki tipi (vajinal veya anal), cinsel temas sıklığı, bulaşma yönü, bulaşma sırasında viral yük düzeyi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyon oranları ve kondom kullanma oranı konusunda verilerin bulunmamasının, çalışmayı sınırlayan faktörler olduğuna dikkat çekmiştir.

Yine de bu çalışmanın bulguları, cinsel ilişki tipi, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve kondom kullanımı konusunda yeterli bilgi bulunmama ile birlikte, antiretroviral tedavi ile viral yükü tam baskılanmış HIV pozitif eşin söz konusu olduğu heteroseksüel çiftlerde, bulaşma riskinin dramatik ölçüde azaldığına işaret etmektedir. 

Yorum

Bu çalışma, PLOS One'da yayımlanmak üzere kabul edilmiştir ve bu yaklaşımı benimsemeyi düşünen çiftlere ve onlara hizmet sunan sağlık çalışanlarına ekstra güvence sağlamaktadır.

Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV positive partner is fully suppressed on ART. 3rd International Workshop on HIV & Women, 14 – 15 Ocak 2013, Toronto, Canada. Sözlü sunum O_04.

http://regist2.virology-education.com/2013/3HW/docs/o8_Letchumanan.pdf

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

20. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı

20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

03-06 Mart 2013, Atlanta, ABD

HV ile enfekte bir bebekte fonksiyonel şifaya ilişkin bir rapor

Richard Jefferys, TAG

3-6 Mart 2013 tarihlerinde Atlanta'da düzenlenen 20. Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI), 4 Mart tarihinde, bir bebekte "fonksiyonel şifa" olduğuna dair bir olgu sunumu yapılmıştır.

Pazar günü öğleden sonra bu konuda düzenlenen bir basın toplantısında, araştırmacı Deborah Persaud olgu hakkında ayrıntılı bilgi vermiş ve olgunun öyküsü böylece basında geniş çaplı yer almıştır. Persaud tarafından yapılan açıklamaya çevrimiçi olarak ulaşmak olasıdır. [1]

Bu olgunun öyküsü, annenin doğum anına dek HIV tanısı almamış olması ve bu nedenle anneden bebeğe geçişi azaltmak için anneye antiretroviral tedavi vermenin mümkün olmayışı nedeniyle olağan dışıdır. Bebek bu nedenle yüksek riskli olarak kabul edilmiş ve doğumdan sonraki 30. ve 31. saatlerde bebeğin kanında HIV DNA ve RNA arama testleri yapılmıştır. HIV DNA testi pozitif bulunmuştur ve RNA testinde de viral yük 19.812 kopya/mL bulunmuştur. ABD kılavuzu, virolojik testler sonuçlanıncaya dek zidovudin ve nevirapinden oluşan bir profilaktik rejim kullanılmasını önermekle birlikte, bebeğin hekimi Hannah Gay, zidovudin, lamivudin ve nevirapin (profilaktik değil, tedavi edici dozda) içeren bir karma antiretroviral rejimi başlamayı seçmiştir. Yedi gün sonra ise nevirapin, Kaletra ile değiştirilmiştir. İzleyen viral yük testleri, tipik bir düşüş göstererek (sırasıyla 2617 kopya/mL, 516 kopya/mL, 265 kopya/mL ve <48 kopya/mL-saptama sınırının altında) bebeğin tedaviye yanıt verdiğini ortaya koymuştur.

Antiretroviral tedaviye 18 ay kadar devam edilmiş, daha sonra anne ve bebek izlemiden çıkmıştır. Beş ay sonra bebek kliniğe yeniden geldiğinde, Dr. Gay

annenin, bebeğin tedavisini kestiğini öğrenmiştir. İzlemden neden çıktıkları ve tedaviyi neden kestikleri konusunda anne geçerli bir açıklama yapamamıştır; Dr. Gay, bu konuda yayımladığı bir makalede, annenin "yaşamıyla ilişkili bazı değişiklikler" ile mücadele ettiğini belirtmiştir. [2]

Bebeğin sağlık sistemine yeniden girmesinden sonra yapılan testler ise olağan dışı bir sonuç vermiştir. Bebeğin antiretroviral tedavi kullanmadığı beş ay boyunca viral yük saptanabilir düzeyin altında seyretmiştir. Bugüne dek yapılan tüm çalışmalarda, çocuk hastalarda antiretroviral tedavinin kesilmesi halinde viral yükün istisnasız tüm hastalarda hızla yeniden yükseldiği ve çok yüksek düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. [3] Bunun üzerine Dr. Gay, Johns Hopkins Üniversitesi'nden çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı Deborah Persaud ve Massachusetts Genel Hastanesi'nden Katherina Luzuriaga'ya hastayı danışmıştır. Yapılan daha ayrıntılı incelemeler, CROI'da sunulan bulguların elde edilmesini sağlamıştır. Az miktarda virüsü saptama konusunda uzmanlaşmış bazı bağımsız laboratuvarlar, bebekten alınan örnekleri incelemişler ve nadiren, çok düşük düzeyde genetik materyalin varlığını gösterebilmişlerdir; replikasyon yeteneği olan virüse ise rastlanmamıştır.

Bu bulgular, HIV enfeksiyonundan tamamen arındığı kabul edilen tek erişkin hasta olan Timothy Brown'dan elde edilenlerle tıpatıp benzerdir. Bebekte, dijital damlacık polimeraz zincir reaksiyonu, HIV RNA için tek kopya testleri ve 2,7 milyon adet periferik kan mononükleer hücresinden viral çoğaltma testleri kullanılmıştır. HIV'e karşı antikor, CD4 ve CD8 T hücreleri dâhil olmak üzere herhangi bir bağışık yanıt tespit edilmemiştir. Genetik çalışmalar,

annede ve bebekte CCR5-Delta mutasyonu veya HIV replikasyonunu kontrol eden herhangi bir HLA geni bulunmadığını ortaya koymuştur. Tüm bu bulgular, araştırmacıların, HIV enfeksiyonunun işlevsel olarak şifa ile sonuçlandığı ve esasen Timothy Brown ile eşdeğer bir olgu ile karşı karşıya oldukları sonucuna varmalarını sağlamıştır. Virüs tamamen temizlenmemiş olabilirse de, hâlihazırda (10 aydır antiretroviral kullanmasa bile) herhangi bir viral aktivite saptanamamaktadır.

Tabiidir ki basın bu öyküye yüksek düzeyde ilgi göstermiştir. New York Times dâhil olmak üzere bazı basın organlarında, çeşitli bilim insanları tarafından bebeğin aslında enfekte olmamış olabileceği şeklinde bazı düşüncelerin ileri sürüldüğü yer almıştır. [4]

Antiretroviral tedaviye başladıktan sonra HIV RNA düzeylerinde basamaklı bir azalma olduğu dikkate alındığında, bu senaryonun kabul edilmesi pek mümkün görünmemektedir. Çünkü bu durumda, elde edilen ardışık pozitif RNA sonuçlarının yalnızca pozitif olması bir yana, bu yalnızca pozitif sonuçların, şans eseri antiretroviral tedaviye yanıt olarak viral yükteki beklenen düşüşü de taklit etmiş olması gerekecektir ki bu olasılık neredeyse imkânsızdır. Bazı makalelerde belirtilen bir başka kuşkucu görüş de HIV'in antiretroviral tedavi olmadan da temizleneceği şeklindedir. Bu öneri, bilimsel literatürde, HIV'e maruz kalmış bebeklerde geçici HIV enfeksiyonunun olabildiğine dair bazı nadir raporlara dayanmaktadır; [5] ancak, bu olguların çoğunu ayrıntılı olarak inceleyen, 1998 tarihli bir çalışmada, bunların çoğunun polimeraz zincir testindeki kontaminasyon veya örneklerin yanlış etiketlenmesi ile açıklanabildiğini ortaya koymuştur. [6] Bu sorunlarla tam olarak açıklanamayan az sayıdaki birkaç raporda bile bu geçici enfeksiyonun gerçekleştiğine dair gerekli kanıtların bulunmadığı dikkati çekmektedir.

Bu olgu başka yönleri ile de yorumlanmalıdır. Başlangıçtaki 19.812 kopya/mL düzeyindeki viral yük, erişkinlerdeki değerler dikkate alındığında görece düşük gibi görünse de, enfekte olmuş bebeklerdeki erken viral yüklerle ilişkin verilerin, bu düzeyin atipik olmadığına işaret ettiği unutulmamalıdır. 1998 yılında yayımlanmış olan bir çalışmada, "DNA polimeraz zincir reaksiyonu veya kokültür (ya da her ikisi) ile in utero enfekte olduğu tanımlanan 18 bebeğin tümünde, doğumdan sonraki 48 saat içinde plazma HIV RNA değerlerinde çeşitli düzeylerde pozitiflik saptanmıştır ve HIV 1 RNA ortalama düzeyi 26.940 kopya/mL (25. ve 75. persantiller, 1556 ve 468.390) bulunmuştur." [7]

Antiretroviral tedavi kesildikten sonra viral yükün tekrar yükselmediği başka pediatrik olgular için literatürde yapılan taramada pek fazla örneğe rastlanmamıştır. 2006 yılında, Massachusetts Genel Hastanesi'nde çalışan araştırmacılar, perinatal olarak enfekte olan ve ergenlik döneminde antiretroviral tedavisini kesmekle birlikte, beş yıllık izlem boyunca viral yükü saptanabilir düzeyin altında olan bir olgu bildirmişlerdir; bu olgunun CCR5-delta 32 mutasyonu açısından heterozigot olduğu ve Persaud'un olgusunun aksine, HIV'e özgül güçlü T hücreleri yanıtları oluşturduğu saptanmıştır. [8]

2008 yılında yapılan ve antiretroviral tedavide yapılandırılmış kesintilerin uygulandığı çocuklar ve ergenlerin akıbetini inceleyen bir çalışmada, "Sadece bir hastada [%6 (1/17)] HIV-1 RNA, 12 aylık tedavisiz dönem boyunca saptanabilir düzeyin altında kalmıştır." Ancak, buna ilişkin herhangi bir ek bilgi verilmemiştir ve viral yük için kullanılan testin sınır değeri <400 kopya/mL'dir. [9]

Sunulan verilere dayanılarak, Persaud'un olgu sunumunun benzersiz olduğu söylenebilir; HIV enfeksiyonunun gerçekleşmiş ve bunun ardından da kısa süreli antiretroviral tedavi ile kontrol altına alınmış ve hatta tamamen temizlenmiş olduğu düşüncesi, basında yer alan bazı kuşkucu yorumlardan daha cazip görünmektedir. Ancak, bebekten alınan farklı virüs örnekleri arasındaki genetik ilişkileri ve bu virüslerin annedeki virüs ile bağlantısını doğrulayarak, elde edilen kanıtları destekleyecek kan örnekleri saklanmamıştır. Gelecekte viral yükün yeniden yükselme olasılığı da bulunmaktadır.

Bu olgu ile elde edilen bulguların, pediatrik HIV hastasına sunulacak bakım hizmeti ve şifaya ilişkin çalışmalar üzerinde nasıl bir anlam taşıdığı konusu halen tartışılmaktadır.

Temelde bu olgu, Mississippi ve genel olarak ABD'de sağlık sisteminin ulaşılabilirliği ve kalitesi konusunda bazı soruların ortaya çıkmasına neden olmuştur (bu konu, Prevention Justice Alliance'dan Jim Merrell tarafından ayrıntılı olarak tanımlanmıştır). [10]

Deborah Persaud, benzer sonuçlar elde edilip edilmeyeceğini görmek açısından, anneleri HIV pozitif olan ve profilaksi uygulanmamış bebeklerde, normal koşullarda önerilen zidovudin ve nevirapin temelli ikili profilaktik rejim yerine, üçlü karma antiretroviral tedavinin kullanılması konusunu gündeme getirmiştir [İngiliz HIV Birliği (British HIV Association-BHIVA) kılavuzu, doğum anında viral yükü saptanabilir düzeyde olan annelerin bebeklerinde temas sonrası

profilakside üçlü ilaç rejimlerinin kullanılmasını önermektedir.] [11]


Perinatal olarak enfekte olmuş ve erken dönemde antiretroviral ilaçlarla tedavi edilmiş diğer çocuklar için, antiretroviral tedavi kesildikten sonra HIV'in kontrol altında tutulup tutulamayacağına dikkatle incelenmesi için artık yeterli gerekçe olduğu ileri sürülmektedir. Çocuk olgularda antiretroviral tedavinin kesilmesini inceleyen çalışmaların zaten yürütülüyor olmasının başlıca nedeni, yaşam boyu tedavide en büyük yükü çocukların taşımasıdır. Perinatal olarak enfekte olmuş çocukların, antiretroviral tedavi kesildikten sonra HIV'in kontrol altına alınması olasılığını artıran yaklaşımları (tedavi edici aşilar gibi) inceleyen çalışmalarda aday olmaları gerektiği de bununla ilintili bir başka öneridir. CROI'da Katherine Luzuriaga tarafından sunulan bir posterde, erken tedavi edilen ve replikasyon yeteneği olan virüslerin saptanamadığı beş çocuk tanımlanmıştır ve bu çocukların, "şifa veya eradikasyon elde etmek için yapılacak girişimler için başlıca adaylar" olduklarına işaret edilmiştir. [1]

Bu olgu, erken başlanan antiretroviral tedavinin, uzun bir yaşam süresine sahip olan HIV ile enfekte bellekli CD4 T lenfositlerinden oluşan bir rezervuarın gelişmesini önlemiş de olabileceğini düşündürmektedir. Bu düşünce, şifa elde etmek için latent HIV rezervuarının tüketilmesi konusunda günümüzde yürütülen çalışmalarla da uyumludur.

Çok erken başlanan antiretroviral tedavinin erişkinlerde de benzer bir akıbet sağlayabileceği sorusu, Tayland'dan Jintanat Ananworanich tarafından CROI'da sunulan ve halen sürmekte olan bir başka çalışma ile ele alınabilir. Bu çalışma, akut HIV enfeksiyonunun çok erken (Fiebig I) evresinde

antiretroviral tedavi kullanmaya başlayan bir hasta grubunu kapsamaktadır. Ananworanich, bu evrede tedavi edilen bireylerin çoğunluğunda, antiretroviral tedaviye başladıktan 24 hafta sonra, hem kanda hem de kolonda entegre olmuş HIV DNA'sının saptanamadığını bildirmiştir. Bu çalışmanın devamında, HIV viral yükünün saptanabilir düzeye dönüp dönmeyeceğini değerlendirmek için, analitik tedavi kesintileri yapılması planlanmaktadır. [12]

Massachusetts Genel Hastanesi'nden ve Harvard Tıp Okulu'ndan Dr Mark J. Seidner 11 Mart'ta Wall Street Journal'da bu olgunun, Persaud ve arkadaşları tarafından iddia edilen aksine, in utero edinilmiş bir HIV enfeksiyonunun şifa ile sonlanmasını değil, HIV enfeksiyonuna karşı başarıyla sonuçlanmış bir temas sonrası profilaksi (TSP) örneği olduğunu iddia eden bir makale yayımlamıştır. [13]

HIV ile kontamine bir kandan aktarıldığı ve sadece bir kez 3 kopya/mL (testin saptama sınırı) düzeyinde bir viral yük elde edildikten sonra TSP uygulanması ile enfekte olması önlenen bir erişkinine ilişkin yayımlanmış bir olgu sunumu bulunmaktadır. Ancak, anneden bebeğe geçişi önlemek için TSP kullanan bebeklerde viral yük düzeylerini değerlendiren başka çalışmalarda, bu durumda viral yük değerlerinin saptanabilir düzeyde olduğu düşüncesi ile bağdaşan herhangi bir örnek sunulmamıştır. 2012'de yayımlanmış geniş çaplı bir Fransız çalışması [14] ve ABD'de 2003 yılında yapılmış bir analiz [15] bunlara örnektir. ABD'de yapılmış olan çalışmada, zidovudin profilaksisi kullanan bebeklerde düşük viral yük değerleri olduğuna dair iki örnek bulunsa da, bu bebeklerden aynı gün alınan örneklerde DNA polimeraz zincir reaksiyonu negatif bulunduğundan, bu değerler yalnızca pozitif olarak kabul edilmiştir; bu bulgular, CROI'da sunulan olgunun bulgularından farklıdır. 

Kaynaklar

1. Luzuriaga K et al. 171LB Title: Absent HIV-specific Immune Responses and Replication-competent HIV Reservoirs in Perinatally Infected Youth Treated from Infancy: Towards Cure. 20th CROI, 3-6 Mart 2013, Atlanta. Sözlü sunum 171LB. <http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/47898.htm>
Webcast (7th presentation in the session entitled "Is There Hope for HIV Eradication?"). <http://webcasts.retroconference.org/console/player/19411?mediaType=audio>
2. NPR Health News. Scientists report first cure of HIV in a child, say it's a game-changer. (3 Mart 2013). <http://www.npr.org/blogs/health/2013/03/04/173258954/scientists-report-first-cure-of-hiv-in-a-child-say-its-a-game-changer>
3. PENTA network. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. AIDS, Volume 24 – Issue 2 – p 231–241. (Ocak 2010) doi: 10.1097/QAD.0bo13e328333d343 <http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2010/01030>
4. New York Times. In medical first, a baby with HIV is deemed cured. (3 Mart 2013). http://www.nytimes.com/2013/03/04/health/for-first-time-baby-cured-of-hiv-doctors-say.html?_r=0
5. Bryson YL et al. Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. N Engl J Med 1995; 332:833–838. (30 Mart 1995). DOI: 10.1056/NEJM199503303321301. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199503303321301#t=abstract>
6. Genetic evaluation of suspected cases of transient HIV-1 infected infants. Science 15 Mayıs 1998: Vol. 280 no. 5366 pp. 1073-

1077. DOI:10.1126/science.280.5366.1073.

<http://www.sciencemag.org/content/280/5366/1073.full>

7. Dickover RE et al. Early prognostic indicators in primary perinatal HIV type 1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. J Infect Dis. (1998) 178 (2): 375-387. doi: 10.1086/515637.

<http://jid.oxfordjournals.org/content/178/2/375.abstract>

8. Feeney ME et al. Absence of detectable viremia in a perinatally HIV-1-infected teenager after discontinuation of antiretroviral therapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 118(2): 324-330, Ağustos 2006.

[http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(06\)01191-2/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(06)01191-2/fulltext)

9. Saitoh A et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. Pediatrics, 121;(3) p e513-e521, 1 Mart 2008. doi: 10.1542/peds.2007-1086.

<http://pediatrics.aappublications.org/content/121/3/e513.long>

10. Merrell J. HIV Prevention Justice Alliance. Behind the miracle cure a broken system lurks. 5 Mart 2013.

<http://www.preventionjustice.org/behind-the-miracle-cure-a-broken-system-lurks>

11. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 87-157. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01030.x

<http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>

12. Ananworanich J et al. Early ART intervention restricts the seeding of the HIV reservoir in long-lived central memory CD4 T cells. 20th CROI, 3-6 Mart 2013, Atlanta. Sözlü sunum 47.

<http://www.retroconference.org/2013b/Abstracts/46426.htm>

13. Siedner M. About that baby who was 'cured' of HIV. Wall Street Journal, 11 Mart 2013.

<http://online.wsj.com/article/SB10001424127887323826704578352723050205196.html>

14. Buggart et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during antiretroviral prophylaxis. J Pediatr. 2012 Jan;160(1):60-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.06.053. Epub 2011 Aug 24.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868029>

15. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. JAIDS, 32;(2):p 192-195. (1 Şubat 2003).

http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2003/02010/Quantitative_RNA_Testing_for_Diagnosis_of.11.aspx

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KONFERANS RAPORLARI

HIV Enfeksiyonunda İlaç Tedavileri 11. Uluslararası Kongresi

11th International Congress on Drug Therapies in HIV Infection
11-15 Kasım 2012, Glasgow, İngiltere

HIV/HCV koenfeksiyonu: interferonsuz bir geleceğe ilk bakış ve EuroSIDA insidans verileri

Simon Collins, HIV i-Base

Glasgow'daki 63. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) toplantısında sunulmuş olan en heyecan verici yenilikler arasında, interferonsuz tedaviye ilişkin olarak yapılan ilk çalışmaların ön sonuçları da yer almıştır.

Glasgow'da, Almanya'daki Bonn Üniversitesinden Jürgen Rockstroh, HCV monoenfeksiyonu olan küçük hasta gruplarında yapılmış ve Amerikan toplantısında sunulmuş olan iki çalışmanın sonuçlarını vererek başladığı ve yeni tedaviyi gözden geçirdiği bir sunum yapmıştır. [1]

İlk çalışmada, daha önce tedavi görmemiş, HCV genotip 1 ile enfekte 25 hastada 12. haftada %100 kalıcı virolojik yanıt (KVY12) elde edildiği bildirilmiştir. Buna ek olarak, Gilead'ın geliştirmekte olduğu bir üridin nükleotit analogu (sofosbuvir, GS-7977) ve bir

NS5A inhibitörü (GS-5885) kullanılarak, daha önce yanıtı kalmış 9 hastanın hepsinde tedavi sonu yanıtı ve verileri elde olan 3 olguda da 12. hafta sonunda kalıcı viral yanıt (KVY12) elde edildiği (diğer 6 hastanın sonuçları bekleniyor) bildirilmiştir. Çalışmanın bütünü çok kollu bir çalışma olup (11 kol), genotip 1,2 ve 3 dahil olmak üzere 95 hastayı kapsamaktadır. [2]

İkinci çalışmada, Kowdley ve arkadaşları, Abbott'un ilaçları olan ABT-450/r (100 mg ritonavir ile birleştirilmiş bir HCV proteaz inhibitörü) ve ABT-267 (bir NS5A inhibitörü) ve/veya ABT-333 (non nükleozit NS5B inhibitörü) + ribavirin kombinasyonu ile yaptıkları tedavi sırasındaki ön analizde, KVY12 oranlarını, daha önce cevapsız olan 45 hastada %93 ve daha önce tedavi görmemiş 79 hastada %99 olarak bildirmişlerdir. Çalışmanın bütünü 571 hastayı (438 önceden tedavi görmemiş, 133 yanıtızsız) kapsamaktadır. [3]

Her iki çalışmada da kombinasyonda ribavirin bulunmaktadır ve en önemlisi de, tedavi süresi sadece 12 haftadır.

Her ne kadar HIV/HCV koenfeksiyonunun tedavisi, HCV viral yükünün daha yüksek, direnç olasılığının daha fazla olması, karmaşık ilaç etkileşimlerinin ortaya çıkma olasılığı ve antiretroviral ilaçlarla birlikte kullanıldığında toksisite riskinin artması nedeniyle daha güç olsa da, yine de elde edilen bulgular HCV tedavisinin geleceği açısından olumlu işaretlerdir.

Üzerinde durulması gereken bir konu da, bu bulguların, mortalite çalışmaları ile 2007'den bu yana HCV'nin HIV'in önüne geçtiği ve Amerika Birleşik Devletleri'nde başta gelen ölüm nedeni olduğu gösterildiği sırada bildirilmiş olmasıdır. [4] Bu durum, ABD Centers for Disease Control (CDC) önerisinin, HCV taramasının sadece "risk altındaki" kişilerde değil, 1945-1965 yılları arasında doğmuş olan herkese evrensel olarak uygulanması şeklinde değiştirilmesine neden olmuştur. [5]

HIV/HCV koenfeksiyonu olan birçok kişi pegile interferon (PEG-IFN) ve ribavirin ile HCV tedavisi olmayı, genotip 1'deki düşük yanıt oranları ve toksisite nedeniyle ertelemiştir. Genotip 1 için tedavi başarısını %40'dan %65'e çıkaran boseprevir ve telaprevirin 2011 yılında onaylanmasından sonra bile, bu doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçların günde 3 kez yiyeceklerle alınma zorunlulukları, yan etki profilleri ve ek olarak PEG-IFN ve ribavirine devam etme gerekliliği nedeniyle tedavide ertelemeler olmaktadır. Aynı zamanda, bu çalışmalarda elde edilen yanıt oranları, yaş, cinsiyet, ırk/genetik (IL28B), karaciğerin durumu (evre, HCV viral yükü) ve yandaş hastalıklar (obezite, diyabet, alkol kullanımı) gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Koenfeksiyonda en uygun tedavi süresinin ne olacağı henüz bilinmemekle birlikte, günümüzde Avrupa tedavi kılavuzları (European AIDS Clinical Society-EACS 2011) HIV/HCV koenfeksiyonunun standart tedavisinde PEG-IFN ve ribavirin ile birlikte boseprevir veya telaprevir kullanılmasını önermektedir. Sunumda ayrıca, diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında bazı antiretroviral ilaçları kontrendike duruma getiren karmaşık etkileşimlerden de bahsedilmiştir. Yine de, tedavi konusunun geleceği heyecan vericidir; zira Vertex, Boehringer Ingelheim, Tibotec, BMS, Gilead ve Abbott tarafından planlanan veya planlanma aşamasında olan en az sekiz koenfeksiyon çalışması bulunmaktadır.

Sunumda ayrıca, HIV pozitif eşcinsel erkeklerde (aynı zamanda, genellikle tanısız kalan HIV negatif eşcinsel erkeklerde) cinsel yolla edinilen HCV enfeksiyonundaki

artıştan da söz edilmiştir. Spontan klirensin olmadığı durumlarda, PEG-IFN ve ribavirin ile bile olsa yüksek başarı oranlarına ulaşılması nedeniyle, akut enfeksiyon sırasında tedavi verilmesi önerilmektedir. Ancak, ne spontan klirens ne de başarılı tedavi HCV reenfeksiyonlarından korunmayı sağlayabilmektedir. Başarılı tedavi ve reenfeksiyonların ard arda görüldüğü örnekleri irdeleyen çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır.

Profesör Rockstroh, cinsel yolla HCV geçişinin kesin olarak ne şekilde gerçekleştiğine ilişkin kanıtların olmamasının, özellikle de HIV geçişini sınırlamak için kendi serolojisine uygun erkekleri seçen erkekler göz önüne alındığında, HCV'den etkin olarak korunmanın önünde bir engel oluşturduğunu vurgulamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, cinsel yolla HCV geçişi ile uyuşturucu ilaç kullanımı, grup seks ve travmatik anal eylemler gibi durumlar arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirirse de, bu risk faktörlerinin hiçbirine sahip olmayan erkeklerde cinsel yolla HCV geçişinin olduğu çok sayıda örnek vardır.

Hücre ve doku hedeflerini araştıran biyopsi çalışmaları, enfeksiyonun gerçek geçiş yoluna dayanarak bulaşma risklerini azaltacak etkin önlemlerin alınabilmesini sağlayacaktır. HCV, HIV'den daha yüksek bir viral yüke ve döngüye sahiptir, kan aracılığıyla bulaşmanın daha fazla olduğu bir enfeksiyondur ve vücut dışında bulaştırıcı kaldığı süre, HIV'e (havayla temas ettiğinde kolayca ölür) göre çok daha uzundur.

HIV pozitif olanlarda HCV semende, HIV negatiflere göre daha yüksek düzeylerde bulunabilse de, semenle temas etmenin cinsel yolla bulaşmaya yol açtığı kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bu durumda, diğer enfeksiyonları azaltmak amacıyla sağlıkçılar tarafından kuvvetle önerilen kondom kullanımının, cinsel yolla HCV bulaşlarını önlemede etkili ya da uygun olmadığı sonucu çıkabilir.

Aynı konferans oturumunda, geniş bir EuroSIDA grubunda araştırılan HIV/HCV koenfeksiyonları konusunda iki sözlü sunum da yer almıştır.

Danimarka'daki Kopenhag HIV Programı'ndan Ole Kirk, EuroSIDA'da 2002-2010 yılları arasında görülen HCV enfeksiyonunun insidansına ilişkin verileri, değişik hasta gruplarından bahsederek ve HCV enfeksiyonu ile ilişkili risk faktörlerini tanımlayarak sunmuştur. [6]

EuroSIDA'nın raporunda, 18,928 kişi yılı boyunca süren izlem (KYİ) sırasında 4295 hastanın 150'sinde [95'i erkeklerle seks yapan erkeklerde (%63,3)] akut HCV enfeksiyonu ortaya çıktığı bildirilmiş ve buna

göre, toplamda insidans her 100 KYİS için 0,79 bulunmuştur (%95 güven aralığı-GA 0,67-0,92). 2002-2007 yılları arasında takvim yılına göre toplamda insidans her 100 KYİS için ortanca 0,5 enfeksiyonla stabil olarak gözlenmiştir (0,36 ve 0,82 arasında değişken). Ancak, oranlar her 100 kişide 2008'de 1,22, 2009'da 1,10, ve 2010'da 2,34 (%95 GA 1,24 – 3,44) olmak üzere diğer yıllara göre daha yüksek bulunmuştur.

Çok değişkenli analizde, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) ile karşılaştırıldığında damar içi ilaç bağımlılığı (DİİB) olanlarda insidans hızı oranı (İHO) daha yüksek [4,59 (2,40 – 8,80; p< 0,0001)] bulunmuştur; Güney ve Doğu Avrupa'da İHO, Batı Avrupa'ya göre daha yüksektir [1,98 (1,12 – 3,49); p=0,018 ve 2,41 (1,41 – 4,12); p=0,0014]. Her iki yıl başına düşen takvim yılı da yine yüksek İHO ile ilişkili bulunmuştur [1,29 (1,19 – 1,39); p<0,0001].

UCL Londra Royal Free Kampüsü'nden David Grint, 1998-2010 yılları arasındaki dönemde HCV tedavisinin (PEG-IFN +/- ribavirin) kullanımı konusundaki EuroSIDA verilerini sunmuştur. [7]

HIV/HCV koenfeksiyonu olan 2000 kadar kişinin yaklaşık dörtte biri (n=456/1947; %23.4) ortanca 107 izlem ayı boyunca HCV tedavisi almıştır (çeyrek

değerler genişliği-ÇDG 57 – 156).

HCV tedavisinin insidansı, belirgin olarak, her 100 KYİS için 1998'de 0,29'dan (%95 GA 0,13-0,45) 2007'de 5,26'ya (%95 GA 3,87-65) yükselmiş ama 2009'da 3,73'e düşmüştür (%95 GA 2,40 – 5,06). Tedavi insidansı her iki takvim yılı için %11'e (%95 GA 4,0 – 18,4; p=0,0016) yükselmiştir. Tedavide artış Avrupa'nın her bölgesinde görülmekle birlikte, bu konuda önemli ölçüde bölgesel farklılıklar olduğu gözlenmiştir.

Çok değişkenli bir modelde, tedavi kullanımı ile ilişkili bulunan faktörler, CD4 T lenfosit sayısının >350 hücre/mm³ olması [insidans hızı oranı-İHO 1,75 (1,37 – 2,23; p<0,0001)]; HIV viral yükünün <500 kopya/ml olması [İHO 1,58 (1,18 – 2,12; p=0,0023)]; HCV genotipinin 1 yerine 3 olması [İHO 1,55 (1,21 – 1,98; p=0,0006] ve batı yerine güney [İHO 1,99 (1,45 – 2,72; p<0,0001) ve orta-doğu Avrupalı olunması [İHO 1,61 (1,11 – 2,34; p=0,011)] şeklinde sıralanmıştır. HCV tedavisi, tüm nedenlere bağlı ölümlerle [355 ölüm, İHO 0,81 (%95 GA 0,54 – 1,19; p=0,28)] ya da karaciğere bağlı ölümlerle [95 ölüm, İHO 1,0 (%95 GA 0,50 – 2,02; p=0,99)] ilişkili bulunmamıştır. +

Kaynaklar

1. Rockstroh J. New agents for hepatitis C and the challenges in treating coinfecting patients. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O241. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18115>
2. Gane EJ et al. Once daily sofosbuvir (GS-7977) plus ribavirin in patients with HCV genotypes 1, 2, and 3: the ELECTRON trial. 63rd Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD), 9-13 Kasım 2012, Boston. Sözlü sunum özeti 229.
3. Kowdley KV et al. A 12-week interferon-free treatment regimen with ABT-450/r, ABT-267, ABT-333 and ribavirin achieves SVR12 rates (observed data) of 99% in treatment-naïve patients and 93% in prior null responders with HCV genotype1 infection. 63rd Annual Meeting of the American Association for the study of Liver Diseases (AASLD), 9-13 Kasım 2012, Boston. Geç başvuru özeti LB-1.
4. Ly KN et al. The increasing burden of mortality from viral hepatitis in the United States between 1999 and 2007. Ann Intern Med. 21 Şubat 2012; 156(4):271-8. <http://annals.org/article.aspx?articleid=1169805>
5. CDC. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965. Recommendations and Reports. 17 Ağustos 2012 / 61(RR04);1-18. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6104a1.htm>
6. Kirk O et al. Increases in acute hepatitis C (HCV) incidence across Europe: which regions and patient groups are affected? 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O242. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18116>
7. Grint D et al. Temporal changes and regional differences in treatment uptake of hepatitis C therapy in EuroSIDA. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O243. <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18118>

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği tarihte geçerlidir, sürdürülmeyebilir.

Uzman görüşünde ayrılıklar yaratan konular: tedaviye ne zaman başlamalı, HIV ve yaşlanma ve HIV'in yaşam beklentisi üzerine etkisi

Simon Collins, HIV i-Base

11-15 Kasım 2012 tarihlerinde Glasgow'da düzenlenen 11. HIV Enfeksiyonunda İlaç Tedavileri Kongresi'nin programı, halen uzman görüşlerini bölen üç anahtar konunun özetlerini içermektedir. Bunlar, antiretroviral tedaviye ne zaman başlanacağı, HIV ve yaşlanmanın çakışan karmaşıklığı ve her iki durumun yaşam beklentisi üzerine etkisidir.

Her konu üzerindeki görüşlerin farklılığı, sadece sağlığı için en iyisini yapmak isteyen ve birbiriyle çelişen uzman görüşleriyle karşılaşan bir hasta için, durumu uzlaşmaz bir deneyim haline getirmektedir.

Herkese tedavi başlanmalı mıdır, yoksa toplum düzeyinde, özellikle de CD4 T lenfosit sayıları yüksek olanlarda daha fazla dikkate ve daha fazla veriye mi gereksinim vardır?

HIV daha erken ve daha karmaşık bir yaşlanmaya mı yol açmaktadır, yoksa bu durum kısa süre önce bildirilmiş olan farklılıklar, çalışmalarda kullanılan uygunsuz kontrol grupları ve değişken yaşam tarzına ilişkin faktörler ile açıklanabilir mi?

HIV pozitif kişilerdeki yaşam beklentisi HIV negatif olanlardakine yaklaşmakta mıdır, yoksa HIV'in kendisine veya HIV ile enfekte grupların karmaşık demografilerine bağlı olarak hala 10-20 yıl daha erkene mi çekilmektedir?

Eğer bu durum, CD4 T lenfosit sayıları yüksek ve tedaviye ulaşma imkanı olan erken tanı almış kişiler için kafa karıştırıcı ise, daha karmaşık geçmişleri olan kişiler için daha kötüsü söz konusudur. Bu sorular, akademik bir tartışmadan daha fazlasıdır ve bu üç konu arasındaki çakışan bağlantılar konferansta ilgi çekici tartışmalara yol açmıştır.

Ne zaman başlamalı: mümkün olduğunca erken mi, yoksa o kadar da çabuk değil mi?

Birkaç yıl önce, uluslararası START çalışması planlandığında, İngiliz doktorlar erken tedaviye başlamak için CD4 T lenfosit eşik sayısının 450 hücre/mm³ olması gerektiğini, zira bu sayıyı 500 hücre/mm³ yaptıklarında çalışmanın yapılamayacağını ileri sürmüşlerdir. Tedaviye "gerçekten gerekli" olduğunda başlanması hakkındaki fikir birliği göz önüne alındığında, 450 hücre/mm³ değerinin bile sorun oluşturacağı düşünülebilir.

Oysa o zamandan bu yana çok şey değişmiştir. Bastırılmamış viremi ve bununla ilişkili bağışık yangı ile ilgili kaygılar giderek daha çok dikkati çekmektedir. Ayrıca, antiretroviral tedavinin yan etkilere bağlı morbiditeye neden olmaktan çok, kişiyi kardiyovasküler, renal ve hepatik hastalıklar ve bazı kanserler gibi AIDS dışı ciddi olaylardan koruduğu inancı gün geçtikçe artmaktadır. Son olarak, HPTN-052 çalışmasında gösterildiği şekilde bulaştırıcılıktaki azalma, antiretroviral tedavinin daha ileri bulaşmayı azaltıcı potansiyelini kanıtlamaktadır.

Glasgow'da ilk oturumlardan birinde, toplum düzeyinde antiretroviral tedaviye başlama zamanına ilişkin bir tartışma yapılmış ve tanı konulduğunda evrensel olarak tedaviye başlanması ile CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm³ düzeyine ininceye kadar tedavinin ertelenmesi (iki uç görüş) konusu karşılaştırılmıştır.

Alabama Üniversitesi'nden Micheal Saag (Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı-US DHHS) kılavuzu panelinin bir üyesi), yukarıda belirtilen yararların, tanı konur konmaz CD4 T lenfosit sayısına bakılmaksızın tedaviye başlama politikasına geçiş yapmak için yeterli olduğunu ileri sürmüştür. [1]

Bu, US DHHS kılavuzunda kuvvetle önerilmekte ve 2012 International AIDS Society-USA kılavuzunda daha da fazla vurgulanmaktadır. Her iki kılavuzda da, mevcut tedavilerin yol açtığı komplikasyonların etkin şekilde yönetilebileceğine, zira yaşam beklentisinin 35 yıldan 40 yıla ötelenmesinin buna değeceğine ve toplumda viral yükte meydana gelen azalmalardan toplum sağlığının yarar göreceğine inanılmaktadır. CD4 T lenfosit sayısı daha yüksek olan kişilerle yapılmış olan randomize çalışmaların sonuçları elde olmadığından, Saag, erken tedavinin en azından kısa dönemde belirgin bir zarara yol açmayacağı görüşünü dile getirmiştir. Aynı zamanda, bazı hekimler için, tedaviden önce kontrol altına alınmamış HIV viral replikasyonunun uzun vadede etkileri ve daha az olmakla birlikte tedavi sırasındaki rezidüel viremi bile o denli kaygı vericidir ki, bu hekimler tedaviyi geciktirmenin, CD4 T lenfosit sayıları yüksek olanlarda bile tıbbi hata olduğunu düşünmektedirler. Mevcut kanıtların bu şekilde yorumlanmasına karşı görüş olarak, Kopenhag Üniversite'sinden Jens

Lundgren (START çalışmasının başkan yardımcısı ve European AIDS Clinical Society-EACS kılavuzu panelinin üyesi), evrensel tedaviye geçmenin önemli bir sağlık politikası olduğunu ve bunun için CD4 T lenfosit sayısının 350/mm³ düzeyinden, hatta 500/mm³ düzeyinden yüksek olan kişilerde kişisel yararların risklerin önüne geçtiğinin kanıtlanması gerektiğini belirtmiştir.[2]. Bu sonuçların randomize çalışmalardan elde edilmesi önemlidir; çünkü bugüne kadar yapılan geniş kohort çalışmalarında bu hastalar için birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Erken tedavinin olası zararlarını araştıran çalışmalardan yeterince veri elde edilememiş olması, kılavuzların uzman görüşüne dayanılarak hazırlanmasını (tedavi önerileri yapmak için en az güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir) güvenilir olmaktan çıkarmaktadır.

CD4 T lenfosit sayıları yüksek olan kişilerde evrensel tedavinin uygulanmasında acele edilmemesi konusundaki uyarı, klinik çalışmalar dışında elde edilen ve kullanılan ilk karma rejimde hastaların %10-30'unda virüsün istenen düzeyde baskılanmadığı ve bu durumun, tedavi için klinik gereksinim ortaya çıkmadan yıllar önce ilaca karşı direnç gelişme olasılığını artırdığı şeklindeki verilere dayanmaktadır. Ayrıca, bugünkü tedavi rejimleri daha iyi tolere edilebilir hale gelmiş olsa da, ileride, tedaviye bağlı potansiyel toksisite daha da azaltılabilir.

Bu durum, HIV ile ilişkili olayların mutlak riskinin düşük olduğu, CD4 T lenfosit sayısının >350 hücre/mm³ olan kişilerde tedaviye zaten yeterince geç başladığını savunan kişilere, üstelik de geçmişte benimsenen, uzman görüşlerine dayanılarak tedaviye erken başlama yaklaşımının yanlış olduğunun kanıtlandığı günümüzde, mantıklı bir uyarı getirmektedir. Güncel verilerin desteklediği denge vurgulaması, özellikle halen START çalışmasında olan kişiler için önemlidir.

Bu geniş uluslararası çalışmanın, 400 katılımcıyı kapsaması planlanmaktadır; katılımcıların hepsinde başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısının >500 hücre/mm³ olacaktır ve çalışmanın son katılımcısı 2013 yılının başlarında çalışmaya dâhil edilecektir. Hemen antiretroviral tedaviye başlanması veya CD4 T lenfosit sayılarının <350 hücre/mm³ oluncaya kadar tedavinin ertelenmesi şeklinde bir randomizasyon yapıldıktan sonra, sonuçların 2016'da alınacağı, ancak iki kol arasındaki farklılıklar göze çarparak derecede olursa daha da erken sonuca ulaşılabileceği belirtilmektedir.

START çalışmasının halen erteleme kolunda olan katılımcılara güven verilmeli ve bu yaklaşım, geniş çaplı Avrupa kohortlarının verileri ile desteklenmelidir; bu çalışmalarda, CD4 T lenfosit

sayıları 350-500 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkabilecek olayların mutlak riskinin, hücre sayıları 500 hücre/mm³ iken tedaviye başlayanlarınkinden çok da farklı olmayacağı gösterilmiştir.

Benzer şekilde, START'ın hemen tedaviye başlanan kolunda bulunanlar, kohort verilerinin, antiretroviral tedaviye erken başlayanlarda komplikasyon riskinin düşük olduğunu desteklediği, ancak bu durumun, viral yükün saptanamayacak düzeyde sürdürülmesine bağlı olduğunu ortaya koyduğu konusunda bilgilendirilmeli ve yine bunun da tedaviye gösterilen uyumlu bağlantılı olduğu konusunda temin edilmelidirler. Ayrıca, her ikisini de ölçmek zor olmakla birlikte, yaşam kalitesinin kötüleşmesi, toplumdaki viral yükün düşürülmesinin bedeli olmamalıdır; ilk karma rejim tolere edilemezse tedavi kolayca ayarlanabilir veya değiştirilebilir.

START çalışmasının sonuçları alınıncaya kadar, CD4 T lenfosit sayıları yüksek olanlar, kendilerinin veya eşlerinin sağlığı için tedaviye başlamayı tercih ediyorlarsa desteklenmelidirler. Çünkü, HIV tedavisi büyük oranda kişiseldir ve bu karar bazıları için doğru iken başkaları için öyle olmayabilir.

START tedavisi dışındaki hastalar için, korunma amaçlı tedaviye başlanması yaklaşımı (erken tedavinin klinik etkisini hesaba katmadan) 2016 yılına kadar artacak gibi gözükmektedir. Tedaviye başlama kararını bireyselleştirirken, toplum yararı ve bireysel yarar arasında iyi bir ayırım yapılması önem taşır.

HIV ve yaşlanma: klinik bir kaygı mı yoksa uygunsuz kontrol gruplarının yarattığı karışıklık mı?

HIV ve yaşlanmanın ilişkisi ve HIV'in yaşlanma üzerindeki etkisi, farklı uzmanların farklı görüşler bildirdikleri bir konudur ve Glasgow'da tartışılan ikinci konu olmuştur. Yine, bu görüşler, erken tedaviye başlayıp başlamama konusu da dâhil, klinik kararları etkilemektedir. Bir tarafta, HIV'in hızlı yaşlanmaya ve yandaş hastalıklarda artışa doğrudan etkisi olup olmadığı (stabil tedaviye rağmen) sorusu, diğer tarafta ise, erken yaşlanmayla ilgili önceki bildirimlerin, uygun HIV negatif kontrol gruplarının oluşturulmasının güçlüğü ile açıklanıp açıklanamayacağı sorusu yer almaktadır.

Birçok önemli araştırma grupları bu tartışma içinde yer almıştır. Temmuz 2012'de Washington'daki International AIDS Society Konferansı ile aynı tarihte yayımlanan JAIDS'in bir ek sayısında, HIV ve yaşlanma üzerine dört ana konu gözden geçirilmiştir. Bunlar, HIV pozitif kişilerde doğal ve

kazanılmış bağışıklıkta görülen fonksiyonel düşüşün mekanizmaları, hem HIV ve hem de yaşlanma ile ilişkili bazı biyolojik göstergelerin artışına dair kanıtlar, yandaş hastalıkların rolü ve HIV pozitif toplumu karmaşık bir demografik grup yapan farklı davranışsal ve sosyo-ekonomik faktörlerdir. Söz konusu yazı, antiretroviral tedavinin yaşam beklentisini 70'li yaşlara çıkardığı bilgisini verirken, bu durumun neden HIV negatiflerdeki düzeylere ulaşılmasını sağlamadığı üzerine yoğunlaşmıştır. Yazıda aynı zamanda, bu sorulara yanıt verebilmek için araştırmalarda öncelik verilmesi gereken konuların neler olduğu da belirtilmiştir. [3]

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2012'de, Veterans Affairs Health Care System (Gazi İşleri Sağlık Sistemi)'den Amy Justice (JAIDS'deki makalenin yazarlarından) HIV'in hem "yaşlanmanın hızlandırılması"nda (yandaş hastalıkların daha erken yaşta ortaya çıktığı) hem de "yaşlanmanın altının çizilmesi=vurgulanması"ndaki (yandaş hastalıkların daha yüksek oranda görüldüğü) potansiyel rolü arasındaki farklılıkları ve bu etkilerin karşılıklı olarak dışlanabilir olmadıklarını vurgulamıştır. Bu sözlü bildiride aynı zamanda, HIV pozitiflerin genel toplum ile kıyaslandığında daha genç olmaları için düzeltme yapılmamış olmasının, HIV pozitiflerin HIV negatiflere göre 20-30 yıl daha erken yaşlanabileceğini öne süren geçmişteki çalışmalarını açıklayabileceğini gösteren veriler de sunulmuştur. [4]

Glasgow'da Amsterdam Üniversitesi'nden Peter Reiss (JAIDS'in yaşlanma konusundaki ek sayısının yazarlarından biri ve IAS-USA ve EACS kılavuz panellerinin üyesi) HIV'in yandaş hastalıklar ve yaşlanma ile nasıl negatif şekilde etkileşebileceğinin potansiyel mekanizmaları üzerine bir özet bildiri sunmuştur. [5]

Ön bilgi olarak, birçok batı kaynaklı epidemide, HIV pozitif toplumun neredeyse yarısından fazlasının 50 yaşın üzerinde olacağı bir noktaya doğru ilerlemektedir ve kronik durumlardaki katlı artış "yaş"ın en güçlü risk faktörü olduğuna işaret etmektedir. Kronik durumlar, kardiyovasküler, renal, pulmoner ve hepatik hastalık, kemik sağlığı, nörobilişsel fonksiyon, diyabet ve kırılabilirlik olarak sayılabilir.

HIV ve yaşlanmayla ilgili kaygılar daha çok, CD4 T lenfosit sayıları daha düşükken tedaviye başlayan, geç başvuru nedeniyle tedavi sırasında CD4 T lenfosit sayılarının >500 hücre/mm³ düzeyine yükselme ihtimali düşük olan kişiler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Daha genç HIV pozitif gruplarda yapılan düzenleme ile HIV pozitif kişilerde AIDS dışı kanserlerin daha erken

yaşlarda görüldüğüne ilişkin olarak yapılmış önceki bildiriye de açıklık getirilmiştir. [6] Ancak, birçok çalışmada, erken yaşta aynı zamanda birçok başka ilacın da kullanıldığı (polifarmasi) bildirilmiştir. Bu da olasılıkla, HIV pozitif kişilerin daha sık izlenmeleri ve daha iyi bir sağlık hizmeti almaları ile ilişkilidir. [7]

Tedavi öncesinde, immünolojik yıkım, HIV ve sitomegalovirüs replikasyonu, sindirim mukozasının bütünlüğünün bozulması ve mikrobiyal translokasyonun, immün aktivasyondaki artışa katkısı vardır. Antiretroviral tedavi ile büyük ölçüde azaltılmasına karşın, rezidüel aktivasyon, yangısal aktivasyonun sürdürülmesine katkıda bulunabilir; bunun sonucunda fibrotik ve koagülan olayların gelişme riski artmaya devam eder ve bu da yandaş hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durumun sağlıklı bir yaşlanma sürecini ne derece hızlandırdığı ("yaşlanma" immün fonksiyon, doku ve hücre yapısındaki değişiklikleri kapsamaktadır) araştırma konusudur.

Sonuç olarak, yangının yol açtığı kaygılar ne kadar ilgi uyandırır ve akla yakın gelse de, Reiss bu fikirlerin halen bir hipotez olduğunu, ya kanıtlanması ya da reddedilmesi gerektiğini ve bu konuda halen geniş çaplı çalışmaların yapılmakta olduğunu belirtmiştir. O zamana kadar, yaşam stiline ilişkin seçimlerin (diyet, egzersiz, sigarayı bırakma gibi), HIV pozitif kişilerde yandaş hastalıklara katkı veren ek risk faktörlerinin çoğunu, tıpkı genel toplumda olduğu gibi, düzelterek ifade etmiştir. Reiss ayrıca, HIV ve yaşlanma konusunun global olarak gittikçe daha da önem kazanacağını belirtmiştir.

Yaşam beklentisi: nihai akıbet için modeller

JAIDS'in ek sayısında yaşlanma konusunda yayımlanmış olan makale, yukarıda yer alan bilgileri kaynak gösterirken, aynı zamanda antiretroviral tedavinin yaşam süresini dramatik olarak uzattığını belirtmiş ve ayrıca giriş paragrafında, 2008 yılında Antiretroviral Tedavi Kohort İşbirliği (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration ART-CC) tarafından yayımlanmış bir çalışmaya [9] dayanılarak şu kıskırtıcı cümleye yer verilmiştir: "Ortalama olarak 20 yaşında antiretroviral tedaviye başlayan biri, demografik olarak benzer özelliklere sahip HIV negatif biri ile karşılaştırıldığında, beklenen yaşam süresinin 1/3'ünü baştan kaybetmiş olabilir." [3]

Glasgow'daki konferansta HIV ve yaşam beklentisi konulu bir oturum da yer almıştır. İlk üç sunum, Londra Üniversitesi'nden Carolin Sabin'in yaptığı bir derlemedir. [8] Nihai akıbetin önemli bir konu olması sebebiyle, bir konferans programı içinde bu konuya

belki de ilk kez yer verilmiş olması dikkate değer bir durumdur.

Yaşam beklentisi, sağlığın önemli bir göstergesi olarak, bazen doğumdan itibaren ele alınır ama HIV söz konusu olduğunda, tanı alındıktan/enfekte olduktan sonraki ek yaşam yılları olarak algılanır. Diğer göstergeler şunlardır;

- + Kaybedilen yıllar
- + Yaşam beklentisinde potansiyel kazanımlar
- + Fazladan mortalite (her 1000 hasta yılı) ve
- + Yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş genel toplum kontrol grubu ile karşılaştırmalı standardize edilmiş mortalite oranları (SMO)

Çeşitli araştırma grupları, antiretroviral tedavinin kullanım süresi ile ilişkili olarak, yaşam beklentisinin, benzer özellikleri olan HIV negatiflerle eşleştirildiğinde, bu gruba yaklaşacak şekilde artmakta olduğunu bildirmişlerdir. Bunlar, kohort çalışmalarından elde edilen modelleri (ART CC ve UK CHIC) içermektedir ve Batı ülkelerinden birinde, iyi sağlık hizmeti alan, 20 yaşında tanı almış bir kişinin yaşam beklentisinin 45-49 yıl daha arttığını göstermektedir. [9,10]

Bu yıl AIDS'de yayımlanmış olan daha yeni bir modelde, 2010 yılında 30 yaşındayken ve CD4 T lenfosit sayısı 430 hücre/mm³ iken tanı almış eşcinsel bir erkekte, yaşam beklentisinin 75 yıla (%95 güven aralığı-GA 68-77) uzadığı, bu kişinin HIV nedeniyle yaşamının yaklaşık 7 yılını kaybedeceği hesaplanmıştır. Tanı sırasında CD4 T lenfosit sayısı 140 hücre/mm³ olduğunda ise yaşam beklentisinin 71 yıla düştüğü, bu durumda kişinin yaklaşık 10 yılını kaybedeceği bildirilmiştir. [11]

Bu çalışmalar kabaca birbirine benzer şekilde, daha uzun yaşam beklentisi ile ilişkili faktörleri, takvim yılı, daha yüksek CD4 T lenfosit sayısı, bastırılmış viral yük, daha erken başvuru, daha az koenfeksiyon ve damar içi ilaç kullanılmaması olarak bildirmişlerdir. Yaşam tarzı ile ilgili faktörler göz önüne alınarak ayarlama yapılmasının, HIV pozitif ve genel toplum hesaplamaları arasındaki farklılıkların çoğundan sorumlu tutulabileceği bildirilmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada bu fark, 11 yıla karşı 8 yıl olmuştur. Cinsiyet, ırk, damar içi ilaç kullanımı, geç başvuru ve tedaviyi bırakma gibi durumların hepsi daha büyük farklılıklarla ilişkili bulunmuştur. [12]


Avrupa COHERE kohort işbirliğinin 2012 yılında 80.000 HIV pozitif kişi üzerinde yaptığı bir analizde, damar içi ilaç kullanımı (kohortun %16'sında) ve düşük CD4 T lenfosit sayısının, HIV pozitif ve HIV negatif gruplar arasında yaşam beklentisi açısından doğan

farklılıkların çoğunu açıkladığı belirtilmiştir. [13]

Damar içi ilaç kullanan erkekler (standardize mortalite oranı-SMO 0,9; %95 GA 0,7-1,3) ve kadınlarda (SMO 1,1, %95 GA 0,7-1,7) tedavi sırasında CD4 T lenfosit sayıları >500 hücre/mm³ düzeyinin üzerine çıktığında ve üç yıl bu düzeyde kaldığında, mortalite oranlarının genel toplumdakine benzer duruma geldiği gösterilmiştir. Not edilmesi gereken bir durum da, mortalite oranları her ne kadar yaşla birlikte artış gösterse de, HIV durumuna bağlı olarak mortalitede görülen ek artış ileri yaşla birlikte azalmaktadır. Örneğin, 60 yaşın üzerindeki HIV pozitif, AIDS tanısı almamış eşcinsel erkeklerde, eşleştirildikleri genel topluma göre, SMO düzeyinin azaldığı görülmektedir.

Ancak, kohortun tamamındaki mortalite oranları 1,2/100 kişi yılı olacak şekilde, genel toplumdakine göre dört kat fazla bulunmuştur (SMO erkekler için 3,8, kadınlar için 7,4). Damar içi ilaç kullananlarda mortalite (%95 GA 10,5-16,5) genel toplumda olduğundan 13,1 kez daha fazla ve cinsiyete göre ise erkeklerde 11,7 kez (%95 GA 9,4-14,7), kadınlarda 22,7 kez (%95 GA 18,0-28,7) daha fazla bulunmuştur. Damar içi ilaç kullananlarda CD4 T lenfosit sayısı >500 hücre/mm³ olduğunda bile (SMO 5,7; %95 GA 4,2-7,8) mortalitenin yüksek devam ettiği görülmüştür. Tedaviye devam etmenin yararı görülse de, beş yıl sonra bile oranların anlamlı derecede yüksek kaldığı gözlenmiştir.

Genel olarak bakıldığında bu bilgiler, yaşlanma ve yaşam beklentisi ile ilgili çalışmaların hedefini yine genel toplum arasından uygun kontrol gruplarının bulunmasındaki güçlükler çevirmiştir. Örneğin İngiltere'de ortalama yaşam beklentisi coğrafi bölgeye göre 20 yıllık bir farklılık gösterebilmektedir. HIV durumuna bağlı olmaksızın, yaşam tarzına ilişkin değiştirilebilecek faktörler önemlidir.

Bu çalışmaların hepsinde, modeller üzerinden yapılan tahminler, göreceli kısa süreli verilere dış değer biçilmesine dayanmaktadır. Bunlarda yaşam beklentisi, tedavide olabilecek gelişmeler (tedavi araştırmaları) hesaba alınmadan tahmin yapıldığında olduğundan daha düşük veya halen bilinmeyen ama ileride çıkabilecek komplikasyonlar (antiretroviral ilaç toksisitesi, ilaç direnci, yangının rolü) hesaba alınmadan tahmin yapıldığında ise olduğundan daha yüksek hesaplanabilir. Sabin, çocuklarda yaşam beklentisinin iyi açıklanamadığını ve yaşlanan toplumun global epidemideki karışıklık yaratan etkilerinin olabileceğini belirtmiştir. 

Yorum

Bu üç konu birbiriyle yakından ilişkilidir, ancak ne şanstır ki çoğu kişi tarafından uç görüşler hemen kabul görmemekte ve iyi tasarlanmış çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Antiretroviral tedavi kesin olarak tüm gruplarda yaşam beklentisini artırmaktadır ve bu durum, geç tanı almamış, komplike HIV geçmişi olmayan, yandaş hastalıkları bulunmayan, damar içi ilaç bağımlılığı olmayan ve özellikle CD4 T lenfosit sayısı tedavi sırasında >500 hücre/mm³ değerinin üzerine çıkmış olan kişilerde normale döndürülebilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı daha yüksek iken tedaviye başlanmış olan kişilerde bunun ek bir yarar sağlayıp sağlamadığı sorusu, START ve onun alt çalışmalarından elde edilecek sonuçlarla cevap bulacaktır.

Mortalite üzerinde en fazla etkili görülenler, erken tanı, sağlık hizmetlerine ulaşabilme, damar içi ilaç kullanımı ile ilgili risklerin azaltılması gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılmasıdır.

Kaynaklar

Başka şekilde belirtilmediği takdirde kaynaklar, Journal of the International AIDS Society 2012, 15 (Suppl 4)'nin ek sayısı olarak yayınlanan "11. Uluslararası HIV Enfeksiyonunda İlaç Tedavisi Kongresi Program ve Özet Kitabı, 11-15 Kasım 2012"dan alınmıştır.

1. Saag M. When to start: as soon as possible. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O112.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18070>

2. Lundgren J. When to start: not so fast. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O113.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18071>

3. High KP et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. JAIDS: 1 JTemmuz 2012, Volume 60 – Supplement 1.

<http://journals.lww.com/jaids/toc/2012/07011>

4. Justice A et al. Aging with HIV: one size does not fit all. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5–8 Mart 2012, Seattle. Sözlü sunum özeti 175.

<http://retroconference.org/static/webcasts/2012/>

Webcast:

<http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc?c=10164&cn=retro&s=20481&&dp=player.jsp&e=16653&mediaType=podiumVideo>

5. Reiss P. HIV, co-morbidity and ageing. 11th International Congress, Glasgow, 2012. Sözlü sunum özeti O121.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18073>

6. Shiels MS et al. Age at Cancer Diagnosis among persons with AIDS in the US. Ann Intern Med 2010;153:452-460.

<http://annals.org/article.aspx?articleid=746193>

7. Schouten J et al. Comorbidity and ageing in HIV-1 infection: the AGEHIV Cohort Study. 19th IAS Conference, Washington, 2012. Özet THAB0205.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=14739>

8. Sabin C. Review of life expectancy in people with HIV in settings with optimal ART access: what we know and what we don't. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 11-15 Kasım 2012. Sözlü sunum özeti O131.

<http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18076>

9. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet. 2008;372:293–299.

<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608611137/abstract>

10. May M et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study. BMJ 2011;343: doi: 10.1136/bmj.d6016.

<http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6016>

11. Nakagawa F et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. AIDS 2012; 26:335-43.

http://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2012/01280/Projected_life_expectancy_of_people_with_HIV.9.aspx

12. Losina E. Racial and Sex Disparities in Life Expectancy Losses among HIV-Infected Persons in the United States: Impact of Risk Behavior, Late Initiation, and Early Discontinuation of Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2009; 49:1570-8.

<http://cid.oxfordjournals.org/content/49/10/1570.full.pdf>

13. Lewden C. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 ≥ 500 /mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) in EuroCoord. Int J Epidemiol 2012; 41:433-45. Nisan 2012. Epub 28 Kasım 2011.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493325>

14. Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study.

<http://insight.cabr.umn.edu/start/>

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği tarihte geçerlidir, sürdürülmeyebilir.

TEMEL BİLİMLER VE İMMÜNOLOJİ

Histon deasetilaz (HDAS) inhibitörleri umut vaat etse de bu konu halen tartışmalıdır

Richard Jefferys, TAG

Nature dergisinin 26 Temmuz 2012 sayısında, David Margolis'in laboratuvarından Nancy Archin ve arkadaşları, lisanslı kanser ilacı vorinostatın, HIV'in latentliğini geri çevirebilmesi konusunu araştıran bir çalışmanın bulgularını yayımlamışlardır. [1]

Vorinostat [diğer adı Suberoylanilit hidroksamik asit (SAHA), ticari adı Zolinza], histon deasetilaz (HDAS) inhibitörleri olarak bilinen bir dizi bileşikten biridir. Histon deasetilazlar, DNA'yı yoğunlaştırarak gen sunumunu baskılama işleminde rol oynayan bir hücrel enzim grubudur. Laboratuvar deneylerinde, histon deasetilazın inhibe edilmesinin, latent HIV'i serbestleştirerek, viral RNA yapımına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle HDAS inhibitörleri, HIV enfeksiyonunun şifa ile sonuçlanmasında önemli bir basamak olarak kabul edilen latent HIV rezervuarlarının tüketilmesi işleminde kullanılabilir bir numaralı aday haline gelmiştir.

Margolis ilk olarak Aralık 2011'de St. Maarten'deki bir toplantıda, daha sonra da 2012 Mart ayında Conference for Retroviruses and Opportunistic Infections'da (CROI) ve Keystone'da bu çalışmanın ön bulgularını sunmuştur. Çalışmanın başlangıçta dört olan katılımcı sayısı CROI'daki sunumda altı, Keystone'da ise yedi olmuştur. Nature dergisinde yayımlanan makalede ise sekiz olgudan söz edilmektedir.

Protokolün ilk basamağında, çalışmaya dâhil edilecek olası adaylar, vorinostatın CD4 T hücrelerindeki latent virüsü *ex vivo* reaktif edip etmeyeceğini araştırmak üzere incelenmiştir. On altı kişiden lökoferez ile lenfositler elde edilmiştir; daha sonra bunlar, her birinde 1 milyon adet istirahat halinde CD4 T hücresi olacak şekilde ayrı havuzlara toplanmıştır (her bir katılımcı için 12-48 havuz elde edilmiştir). Bu havuzlar ya vorinostat ile işleme tabi tutulmuş ya da hiçbir işleme tabi tutulmamıştır ve her kişi için, milyon hücre başına düşen ortalama HIV RNA düzeyi (ve standart sapması) belirlenmiştir (kullanılan test her milyon hücre için 10 kopyaya kadar ölçüm yapabilmektedir). Margolis St. Maarten'de, ortalama RNA düzeylerini hesaplamak için kullanılan istatistiksel yaklaşımın güçlü fakat karmaşık olduğuna dikkati çekmiştir ve bu hesaplama yöntemini açıklayan bir makale, bir

istatistik dergisinde yayımlanmak üzere. İncelenen 16 kişinin 11'inde HIV RNA sunumunda bir artış olduğu dikkati çekmiştir ve bu bireylerin sekizi, çalışmanın bir sonraki ayağında yer almayı kabul etmiştir.

Öncelikle güvenliği sağlamak için 200 mg vorinostat verilmiştir; bunu, farmakokinetik incelemeler yapmak ve histon asetilasyonunu ve p21 geninin asetilasyonunu (bir diğer deyişle, ilacın, HIV değil de hücrel genetik mekanizma üzerindeki etkilerini) analiz etmek için 400 mg düzeyinde ikinci bir doz izlemiştir. Farmakokinetik veriler, diğer kanser çalışmalarında bildirildiği gibi, dozun uygulanmasından ortalama iki saat sonra tepe konsantrasyonlarının elde edildiği şeklindedir. Bu analiz için yeterli sayıda hücreye sahip beş katılımcıda, p21 genindeki histonların asetilasyonunda artış şeklindeki eğilimin yanı sıra, hücrel histon H3'ün asetilasyonunda da anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır.

Bunun ardından 400 mg düzeyinde son bir vorinostat dozu verilmiş ve farmakokinetik verilere dayanılarak maksimum aktivitenin görülmesi beklenen 4-6 saat sonra da lökoferez yapılmıştır. Birinci derece veya daha ciddi toksisite gözlenmemiştir. Uçları birleştirilmemiş HIV gag RNA'sının hücrel sunumu, katılımcıların tümünde başlangıç düzeyine göre 4,8 kat (aralık 1,5-10 kat) artmıştır. Periferik kandaki HIV RNA düzeyi tek kopya yöntemi ile incelenmiş, fakat düzeyde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Araştırmacılar ayrıca, "sınırlı bir değerlendirme yaptığımızda, istirahat halindeki CD4 T hücrelerinde replikasyon yeteneğine sahip HIV'in sıklığında önemli bir azalma olmadığını saptadık" deseler de, buna ait veriler makalede yer almamaktadır; sadece bir dozun verilmiş olduğu dikkate alınırsa bu pek de beklenmedik bir durum değildir. Araştırmacılar, "bu bulguların, istirahat halindeki CD4 T hücrelerindeki persistan latent enfeksiyonu hedefleyen tedavinin uygulanabilir olduğu ve latent proviral genomları seçici olarak hedefleyen, özgüllüğü, gücü ve güvenilirlik profilleri artırılmış HDAS inhibitörlerinin geliştirilmesi için yol gösterici olduğu" sonucuna varmışlardır.

Margolis, Aralık 2011'de ilk bulgularını sunarken, yanıtlanması gereken bir dizi soru da ortaya atmıştır.

Birden çok doz kullanıldığı takdirde eşdeğer bir etki mi elde edilir yoksa etki hafifler mi?

Ne miktarda ilaca maruz kalmak gerekir?

İlaç sürekli olarak mı yoksa aralıklı mı verilmelidir?

Toksisite görülecek mi?

Görece nadir reaktivasyon olaylarının ölçülebilmesi için kaç adet hücre gerekli?

Ek indükleyiciler gerekli mi?

RNA sunumu viriyon yapımına mı yoksa enfekte hücrenin ortadan kaldırılmasına mı yol açmakta?


Latent olarak enfekte olmuş ve HIV RNA sunumu yapmak üzere indüklenmiş hücreleri ortadan kaldırmak için ek girişimlere gereksinim var mı?

O zamandan bu yana, bu soruları ele alan veriler sunulmuş ve yayımlanmıştır. Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (National Institute of Allergy and Infectious Diseases-NIAID)'nde Tae-Wook Chun'un laboratuvarında, RNA sunumunun vorinostat ile indüksiyonunun, anlamlı düzeyde viryon yapımına ya da enfekte hücrenin ortadan kaldırılmasına yol açmadığı gösterilmiştir. [2] Rober Sliciano'nun grubu da enfekte hücrelerin ortadan kaldırılmadığını, hatta bunun gerçekleşebilmesi için HIV'e özgül CD8 T hücrelerine gereksinim olduğunu ortaya koymuştur. [3]

Daha yakın tarihte, Temmuz 2012'de Washington DC'de düzenlenen AIDS 2012 konferansında, Jeff Lifson, SIV/makak modelinde, birden çok dozda uygulanan vorinostatın, viral rezervuar üzerinde

tutarlı bir etkisinin bulunmadığını ortaya koyan veriler sunulmuştur. [4] Avustralya'da Sahron Levin tarafından halen yürütülmekte olan ve 10 günlük vorinostat kullanımını inceleyen bir klinik çalışmanın verileri sunulduğunda, bu bulguların insanlar için anlamı olup olmadığı ortaya çıkacaktır. [5]

HDAS inhibitörlerinin tek başına HIV enfeksiyonunda şifa elde etmek için yeterli olmayacağı konusundaki kuşkulara ek olarak, Margolis'in listesinde bulunmayan bir başka soru daha akla gelmektedir: Bu ilaçlarla reaktive edilemeyecek şekilde latent enfeksiyonu olan hücreler var mıdır? AIDS 2012 konferansından hemen önce düzenlenen ve şifaya ilişkin araştırmaların sunulduğu bir sempozyumda, [6] Robert Siliciano, HIV DNA taşıyan istirahat halindeki CD4 T hücrelerinin çoğunluğu genetik değişiklikler (ayrılmalar gibi) nedeniyle yetersizleşmiş viral genomları taşımaktaysa da, bazılarında [bu çalışmada %16,8 (aralık %6-36)] normal yöntemlerle indüklenmeyen, replikasyon yeteneğine sahip virüs bulunduğunu bildirmiştir. Bu virüsün *in vivo* replike olmak üzere indüklenebilir olup olmadığı henüz bilinmemektedir.

Archin makalesine eşlik eden bir yorumda Steve Deeks, bundan sonra yapılması gerekenleri vurgulamakta ve muhtemelen karma yaklaşımlar sergilemek gerektiğine dikkat çekmektedir. Öte yandan, bu bulguların, antiretroviral tedavinin ötesinde ve yeni bir alana geçiş yapan önemli bir adım olduğunu ve nihai amacının, HIV enfeksiyonunu şifa ile sonlandırmak olduğunu ifade etmektedir. [7] 

Kaynak: TAG Basic Science Blog (27 July 2012).

<http://tagbasicscienceproject.typepad.com>

Kaynaklar

1. Archin NM et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature* 487, 482–485 (26 Temmuz 2012) doi:10.1038/nature11286.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837004>
2. Blazkova J, Chun T-W et al. Effect of Histone Deacetylase Inhibitors on HIV Production in Latently Infected, Resting CD4+ T Cells from Infected Individuals Receiving Effective Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* (2012) doi: 10.1093/infdis/jis412, First published online: Haizran 25, 2012.
<http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2012/06/23/infdis.jis412.abstract>
See: http://tagbasicscienceproject.typepad.com/tags_basic_science_vaccin/2012/03/
3. Sham L et al. Stimulation of HIV-1-Specific Cytolytic T Lymphocytes Facilitates Elimination of Latent Viral Reservoir after Virus Reactivation. *Immunity*, Volume 36, Issue 3, 491-501, 23 Mart 2012. doi 10.1016/j.immuni.2012.01.014.
[http://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613\(12\)00084-2](http://www.cell.com/immunity/abstract/S1074-7613(12)00084-2)
4. Lifson J. Evaluation of treatment with the histone deacetylase inhibitor vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid; SAHA) in antiretroviral drug treated, SIVmac239-infected rhesus macaques. 19th International AIDS Conference, 22-27 Temmuz 2012, Washington DC. Geç başvuru sözlü sunum özeti MOLBA02.
<http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=19&AID=21132>
<http://pag.aids2012.org/flash.aspx?pid=3861>
5. Safety and Effect on HIV Transcription of Vorinostat in Patients Receiving Suppressive Combination Anti-retroviral Therapy.
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365065>
6. Towards an HIV Cure: AIDS 2012 pre-conference symposium, 20 – 21 Temmuz 2012. Washington DC.

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Uyumsuz kontrolcüler: viremi kontrolü yapan yeni bir fenotipin tanımlanması

Muirgen Stack, HIV i-Base

Bu çalışmanın sonuçları, CD4+ T lenfositlerinde düşüş olmasına karşın, plazma RNA yüklerini düşük düzeyde koruyan bir hasta alt grubunu da içerecek şekilde, hastalığın ilerlemesinde immün aktivasyonun rolü konusundaki kanıtları artırmaktadır.

Queen Mary Tıp ve Dişçilik Fakültesi ile Londra Ulusal Sağlık Hizmetleri Viroloji Bölümü'nden Groves ve arkadaşları, sıradışı immünolojik özellikler sergileyen ve klinik açıdan belirsiz olan, HIV-1 viremisini kontrol altında tutan olguların bir alt grubunu analiz etmişlerdir (Journal of AIDS'de 16 Ağustos'da yayımlandı).[1]

Viremi kontrolü yapanlar HIV pozitif olup antiretroviral (ARV) kullanmadıkları halde, HIV'i istenilen düzeyde baskılamayı sürdüren kişiler olarak tanımlanırlar. Bu hastalığın normal bir seyir gösterdiği kişilerden, HIV RNA yüklerinin <2000 kopya/ml ve CD4+ T lenfosit sayılarının >450 hücre/mm³ olması ile (Uluslararası HIV Konsorsiyumu'nda belirlendiği şekilde) ayrılırlar. Bu yazıda, bu yanıtları açıklayabilecek karmaşık mekanizma gözden geçirilmektedir. [2] Bu nedenle, hem viremi kontrolü yapan hem de hastalığın normal bir seyir gösterdiği kişilerde ortak görülen özelliklerin bir karışımını sergileyen yeni bir hasta alt grubunun tanımlanması, immünopatolojinin hastalığın ilerlemesi üzerindeki rolünün aydınlatılması açısından önemlidir. [3]

Hastalar çeşitli üniversite hastanelerinin polikliniklerinden sağlanmıştı. Kliniklere başvuran 3000 kişiden 82'si HIV-1 viremisini kontrol altında tutanlar olarak tanımlanmış ve 64'ü "tipik kontrol altında yapanlar" (HIV RNA düzeyleri <2000 kopya/mL ve CD4+ T lenfosit sayıları >450 hücre/mm³), 18'i ise "uyumsuz kontrol yapanlar" (HIV RNA düzeyleri <2000 kopya/mL ve CD4+ T lenfosit sayıları <450 hücre/mm³) olmak üzere ayrılmışlar ve hastaların sırasıyla %2,7 ve %0,6'sını oluşturmuşlardır. Viremi kontrolü yapan iki grup, hastalığın normal seyir gösterdiği kişilerle (HIV RNA düzeyleri >10.000 kopya/mL ve CD4+ T lenfosit

sayıları <450 hücre/mm³) ve bazı olgularda HIV negatif hastalarla karşılaştırılmıştır.

Yazarlar, CD4+/CD8+ T lenfosit alt gruplarını, HIV RNA yüklerini, HIV DNA yüklerini kantitatif olarak ölçmüş ve viral alt grupları analiz etmişlerdir. Viremi kontrolü yapan grupta, yaş, cinsiyet ve etnisite demografik özellikler olarak tanımlanmıştır. On üç hastanın (3 uyumsuz, 10 tipik kontrol yapan) gebelik sırasında antiretroviral tedavi kullanması, ancak gebelikten önce ve sonra en az 12'şer ay süresince plazma RNA yükünü kontrol altında tutmuş olmaları dikkate değer bir durumdur. Tipik kontrol yapan diğer iki olguda sırasıyla 3,7 ve 3,5 yıl boyunca RNA yükü düşükken, CD4+ T lenfosit sayıları iyi olmasına karşın (geometrik ortalama sırasıyla 732 ve 708 hücre/mm³), RNA yüklerinde anlamlı yükselme gözlenmiştir. Bahsedilen tüm hastalar, hasta özellikleri ve viral alt grup analizine alınmış olmakla birlikte, DNA yükü ve T lenfosit analizlerinde kullanılmamışlardır.

Kontrol yapan grupta, tipik ve uyumsuz kontrol yapanlar için sırasıyla ortalama yaş 37,5 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 32-43 yıl) ve 38,5 (ÇDG 32,5-49 yıl), gruptaki kadın cinsiyetin yüzdesi %54,7 ve %61,1, plazma RNA yükü (log 10 kopya/mL) ortalama değeri 408,5 (ÇDG 160,7-1000) ve 428,6 (ÇDG 100,3-1043) ve CD4+ T lenfosit sayısı (hücre/mm³) ortalama değeri ise 699,3 (ÇDG 550,4-843,1) ve 347,2 (ÇDG 298-406,6) bulunmuştur. Gruplar arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık, uyumsuz kontrol yapanlarda tipik kontrol yapanlara göre CD4+ T lenfosit yüzdesinin daha düşük olmasıdır [sırasıyla ortalama 22,3 (ÇDG 17,6-26) ve ortalama 33,7 (ÇDG 23,8-40, p<0,0001)].


Alt tiplere ait verilerin elde edilebildiği, uyumsuz kontrol yapan 15 olgunun %40'ında, CRF02_AG alttipi pozitif bulunmuştur. Tipik kontrol yapanlarda bu oran %19,5'tir. Çalışma grubunun alt tip dağılımı farklılıklar arzettiği için, buradan sağlıklı bir bilgi edinmek güçtür.

Geniş bir T lenfosit alt tipi analizi yapılmış olmasına

karşın, kontrol yapanlar, hastalığın normal seyirinde ilerlediği kişiler ve HIV negatif hastalar arasındaki karşılaştırmaların istatistiksel önemi bilinmemektedir. Maalesef bu durum, CD8+ T lenfosit alt tipi taşıyan toplumlar ve CD4+/CD8+ T lenfosit düzeyleri için de geçerlidir. Ancak, bu bizi araştıracının bulgularından çok uzaklaştırmamalıdır; zira uyumsuz kontrol yapanlar, daha geniş bir toplumun çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Uyumsuz kontrol yapanlar, hastalığın normal seyirle ilerlediği kişilerle, el değmemiş CD4+ T lenfositlerindeki azalma ve CD4+ T lenfosit

aktivasyonu düzeylerinde artış gibi birçok ortak özelliğe sahiptir. Ancak, uyumsuz kontrol yapanların, hastalığın ilerlediği kişilerden daha çok tipik kontrol yapanlarla, hem CD8+ T hücre aktivasyonunun şekli, hem de el değmemiş CD8+ T lenfosit havuzunun korunması açısından benzerlikleri bulunur.

Hem uyumsuz hem de tipik kontrol yapanlarda plazma RNA yükü, viremik kontrol yapmayan kişilere göre daha düşüktür ($p < 0,0001$) ve sonunda, uyumsuz kontrol yapanlar tipik kontrol yapanlardan HIV-1 DNA yüklerinin daha yüksek olması ($p = 0,002$) ile ayrılmışlardır. 

Yorum

Uyumsuz kontrol yapanları tanımlayıcı özellikler konusunda tam bir açıklık olmamakla birlikte, bu alt tipin tanımlanması iki açıdan önemlidir. İlk olarak, bu bilgi bize, plazma viral yükünün düşük olmasına karşın, hastalığın subklinik olarak ilerlediğine dair kanıt sağlar. Bu da, CD4+ T lenfosit sayılarında kural dışı (düzensiz) düşüşlerin görüldüğü hastalarda HIV DNA yükleri ve/veya CD4+ T lenfosit aktivasyonu düzeylerinin daha yakından izlenmesi için bir işaret olabilir.

İkinci olarak, yazarlar, uyumsuz kontrol yapanlarda görülen hastalığın ilerlemesi durumunu aydınlatılmak için çok çeşitli açıklamalar yapmaktadır. Burada sözü edilen olasılıklar, yolunda gitmeyen immün aktivasyon/regülasyon bozukluğunun yol açtığı etkilerle yan yana yer almaktadır. [4]

Bunlar geçerli olsa bile, uyumsuz kontrol yapanlarda çok yüksek olan HIV DNA düzeylerinin neden plazma RNA düzeylerinde daha fazla yükselmeye yol açmadığı bilinmemektedir; bu belki in vivo olarak replikasyonun artarak devam ettiğini göstermektedir.

Son olarak, yeni hasta alt tiplerinin tanımlanması sırasında, toplumda doğal olarak bulunabilen varyasyonların (ki bu durumda "normal" CD4+ T lenfosit sayıları daha düşük olmaktadır) hesaba katılmasının doğru olmadığı kaygısı vardır. Ancak, çalışma sırasında uyumsuz kontrol yapan grupta bulunan beş hasta ART kullanmaya başlamış ve hepsinde CD4+ T lenfosit sayılarında orta derecede artışlar görülmüştür. Bu da, her ne kadar ARV kullanmadan virüsü baskılayabiliyor olsalar da, uyumsuz kontrol yapanların tedaviye iyi cevap verebilecek hastalar olarak tanımlanmalarını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Groves K et al. Disease progression in Human Immunodeficiency Virus-1 infected viremic controllers. JAIDS (16 Ağustos 2012) [Baskı öncesi e-yayın]. http://journals.lww.com/jaids/Abstract/publishahead/Disease_Progression_in_Human_Immunodeficiency.98428.aspx
2. Gaardbo J et al. Thirty years with HIV infection-nonprogression is still puzzling: lessons to be learned from controllers and long-term nonprogressors. AIDS Res Treat (2012) 2012: 161584. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368166/>
3. Deeks S. HIV infection, lymphoid fibrosis, and disease. Blood (30 Ağustos 2012) 120 (9):1753-1754. <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/120/9/1753.full>
4. Hunt P et al. HIV-specific CD4+ T cells may contribute to viral persistence in HIV controllers. Clin Infect Dis (1 Mart 2011) 52 (5):681-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3060894/>

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KOMPLİKASYONLAR VE YAN ETKİLER

Erkeklerle seks yapan erkeklerde HIV durumundan bağımsız olarak kemik mineral dansitesinde azalma

Simon Collins, HIV i-Base

HIV pozitif bireylerde kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümlerinde dikkati çeken azalmanın yorumlanması, bu konuda referans alınacak uygun verilerin bulunmaması nedeniyle güçtür.

Hollanda'da erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) ile yapılmış ve Journal of Infectious Diseases'da yayımlanmış olan bir çalışmada, HIV durumu ne olursa olsun ESE'de KMD'nin azalmış olabileceği bildirilmiştir. HIV ve antiretroviral tedaviye ek olarak kemik sağlığı ile ilişkili bulunan vücut ağırlığı/beden kitle endeksi (BKE), diyet, sigara kullanma, egzersiz, yaş, testosteron düzeyleri gibi pek çok faktörün varlığı göz önüne alınırsa, bu önemli bir bulgu olarak kabul edilebilir.

Amsterdam'da Enfeksiyon ve İmmünite Merkezi'nden Marlous Grijzen ve arkadaşları, primer HIV enfeksiyonunda (enfeksiyonun ilk altı ayı içinde tanı almış; s=41) BKE'yi, kronik HIV enfeksiyonu (s=106) ve HIV negatif kontroller (benzer yaşam tarzına sahip gey erkekler; s=30) ile karşılaştırmışlardır. [1] Çalışmanın amacı, ESE'de primer HIV enfeksiyonunda düşük BKE prevalansının yüksek olduğunu göstermektir. [2]

Bu ileriye dönük bir çalışmadır ve Amsterdam'daki tek merkeze hizmet almak üzere 2008-2011 yılları arasında başvuran, daha önce tedavi görmemiş, 20-55 yaş arası yeni ESE'leri kapsamaktadır. Tüm hastalara DEXA taraması yapılmıştır ve lomber omurga veya kalçada z skorunun (yaş, cinsiyet ve ırk ile eşleştirilmiş) ≥ 2.0 standart sapma (SS) altında olması (ABD NHANES IV toplumuna ait veri seti referans olarak kullanılmıştır) düşük BKE olarak tanımlanmıştır. Damar içi madde kullanımı, böbrek hastalığı ve kortikosteroid kullanımı gibi kemik metabolizmasını etkilediği bilinen tıbbi durumlar, dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. Primer enfeksiyonu olan katılımcıların ve kontrol olgularının sigara, alkol kullanma, diyet ve kırık öyküleri alınmış ve P1NP (kemik yapımı göstergesi) ve CTX (kemik rezorpsiyonu göstergesi) kemikle ilişkili biyogöstergeleri incelenmiştir; ancak kronik enfeksiyonu olanlarda bu incelemeleri yapmak mümkün olmamıştır.

Çalışmadaki üç grup, yaş ve ırk açısından birbirleriyle eşleştirilmiştir; ortalama yaş (+ standart sapma) 38

yıl [8] olarak saptanmıştır ve katılımcıların %80'i beyaz ırktandır. Ancak, HIV negatif erkeklerin, HIV pozitiflere göre daha ağır oldukları (sırasıyla 82 kg ve 73 kg; p=0,009) ve daha yüksek BKE'ye sahip oldukları (sırasıyla 24,4 ve 22,7; p=0,04) belirlenmiştir.

Kemik mineral dansitesi ile ilintili yaşam tarzı açısından başlangıçtaki özellikler, primer HIV enfeksiyonu grubunda sigara kullanma oranının kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek (sırasıyla %44 ve %23; p=0,07) olması dışında birbirine benzerdir. Biyokimyasal göstergeler de, referans aralığının içinde olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösteren birkaçı dışında yine iki grupta benzer bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslandığında primer HIV enfeksiyonu grubunda fosfat [sırasıyla 0,93 (+ 0,18) ve 1,32 (+ 0,23) mmol/L; referans aralığı 0,7-1,45 mmol/L] ve P1NP düzeyleri [sırasıyla 42 (+ 16) vs 52 (+ 13) ug/L; referans aralığı 22-87; p=0,009] daha düşük ve CTX 288 düzeyleri [sırasıyla (+ 196) ve 154 (+ 93) ng/L; referans aralığı <584; p=0,001] daha yüksek saptanmıştır.

Primer ve kronik HIV enfeksiyonu olan gruplarda CD4 T hücrelerinin ortanca sayısı ve viral yük düzeyleri sırasıyla 543 (\pm 253) ile 438 (\pm 214) hücre/mm³ ve 5,3 (\pm 1,2) ile 4,5 (\pm 0,9) log kopya/mL bulunmuştur.

DEXA sonuçları, üç grupta da KMD'nin, NHANES referans düzeyi ile kıyaslandığında anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu ortaya koymuştur; HIV negatif ESE'de kalça hariç tüm anatomik bölgelerde (lomber omurga, femur boynu ve tam kalça) hem t skorunun hem de z skorunun standart sapmaları daha düşüktür. Primer, kronik ve kontrol gruplarında lomber omurga z skorlarının -1,0, -1,1 ve -0,8 olması, diğer bölgelerde ise z skorlarının daha az belirgin (yaklaşık -0,1 ile -0,3) olması dikkat çekicidir. Ancak, gruplar arasında, HIV durumu veya enfeksiyonun süresi ile bağlantılı olarak herhangi bir anatomik bölge için z ve t skorlarındaki farklar anlamlı bulunmamıştır.

Primer, kronik ve kontrol gruplarında, olguların sırasıyla %20 (8/41), %22 (23/106) ve %13'ünde (4/30) KMD bir veya daha fazla anatomik bölgede düşük bulunmuştur (kollar arasındaki fark için p=0,6).

Çok değişkenli analizde, BKE'nin, tüm anatomik bölgelerde BMD ile ilişkili olduğu (p<0,001), fakat HIV

durumunun ilişkili olmadığı saptanmıştır. +

Yorum

Bu bulgular, bireysel sağlık ve yaşam koşullarının, HIV enfeksiyonundan önce kemik sağlığı üzerinde etkili olabildiğine ve bunun, daha önce yapılmış çalışmalarda açıklanamamış olduğuna işaret etmeleri açısından önemlidir. Yine de bu, küçük çaplı bir kesitsel çalışmadır.

HIV negatif kontrollerdeki düşük KMD, temas sonrası profilaksi (TSP) konusunda yapılan çalışmalarda sunulan oranlara benzer niteliktedir. San Francisco'da yapılmış olan bir TSP çalışmasında ESE'nin %10'unda, iPrEx çalışmasında (lomber omurga) ise erkeklerin %12'sinde KMD'nin düşük (<2 SS) olduğu belirlenmiştir; ancak zemindeki risk faktörleri, her çalışma toplumu için farklı olabilir. [3,4]

Elde edilen bulgular, HIV çalışmaları için uygun kontrollerin bulunmasının önemini vurgulamaktadır. ABD'de yapılmış olan en az iki kohort çalışmasında elde edilen boylamsal veriler, HIV pozitif bireylerde düşük KMD'nin kırık riskini artırdığını ve muhtemelen de HIV negatif bireylere göre daha genç yaşlarda kırık gelişebildiğini ortaya koymuştur; bu nedenle HIV pozitif bireylerde kemik sağlığının sürdürülebilmesi açısından gerekli önlemlerin alınması önemlidir. [5,6]

Kemik metabolizmasının biyogöstergelerindeki farklılıkların, özellikle de HIV tedavisinin etkisini daha iyi anlayabilmek açısından daha fazla araştırılması gerekmektedir; START çalışmasının kemik alt çalışmasının bu konuda yardımcı olması ümit edilmektedir.

Kaynaklar

1. Grijsen M et al. Low bone mineral density in men who have sex with men regardless of HIV status. J Infect Dis. (2012) doi: 10.1093/infdis/jis687. Çevrimiçi yayın: 12 Kasım 2012
<http://jid.oxfordjournals.org/content/207/3/386>
<http://www.natap.org/2013/HIV/JInfectDisGrijsen38691.pdf> (PDF full text)
2. Grijsen ML et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. AIDS 2010; 24:(14):2233-8. (10 Eylül 2010).
<http://journals.lww.com/aidsonline/toc/2010/09100>
3. Lui AY et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. PLoS One. 2011; 6(8): e23688. Çevrimiçi yayın: 29 Ağustos 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0023688.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163584/>
4. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx study. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 27 Şubat -2 Mart 2011, Boston. Geç başvuru özeti 94LB.
<http://retroconference.org/2011/Abstracts/42550.htm>
5. Dao C et al. Higher and increasing rates of fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study compared to the general US population, 1994 to 2008. 17th CROI 2010. Sözlü sunum özeti 128.
<http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/37582.htm>
6. Womack J et al. HIV-infection and fragility fracture risk among male veterans. 17th CROI 2010. Sözlü sunum özeti 129.
<http://www.retroconference.org/2010/Abstracts/39138.htm>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

HBV ve/ya HCV koenfeksiyonu olmayan HIV pozitif bireylerde karaciğerle ilişkili ölümlerin insidansı düşük

Anti-HIV İlaçların Yan Etkilerine İlişkin Veri Toplama (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs-D:A:D) çalışmasına ait olan bu analiz, HIV monoenfeksiyonunda, HIV pozitif bireylerde karaciğer yetmezliği riskinin, antiretroviral tedaviye bağlı

toksiteden değil, neredeyse tamamen HBV ve/ya HCV koenfeksiyonundan kaynaklandığını vurgulamaktadır.

D:A:D çalışmasından Kovari ve arkadaşları, Clinical Infectious Diseases 22 Ekim 2012 sayısında baskı öncesi makale şeklinde yayımlanan bu geniş çaplı

kohort çalışmasında, antiretrovirallerle ilişkili toksisitenin insidansının düşük olduğunu ve mortalitenin nadir olduğunu bildirmişlerdir. [1]

Aynı grup daha önce, D:A:D çalışmasındaki ölümlerin yaklaşık %16'sının karaciğer yetmezliğine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. [2] HBV/HCV koenfeksiyonu veya alkol kullanımı olmaksızın antiretroviral tedavinin etkisi daha da kuşkuludur. Ancak, sirotik olmayan portal hipertansiyona neden olan didanozin ve karaciğer ile ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olan nevirapin gibi bazı antiretroviraller, karaciğere ilişkin bazı sorunların ortaya çıkmasına yol açabilirler. [3]

HCV ve HBV negatif olan tüm D:A:D katılımcıları bu analize dâhil edilmiştir. Kronik ve geçirilmiş HCV enfeksiyonu ve kronik, aktif ve geçirilmiş HBV enfeksiyonları ve HBV ve HCV durumunun bilinmemesi dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir. İleri düzeyde alkol kullanımı, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre erkekler için >60 g/gün ve kadınlar için >40 g/gün alkol tüketimi şeklinde tanımlanmıştır. HCV veya HBV negatif olan katılımcılarda ölüm nedeninin karaciğer yetmezliği olarak saptanması durumunda, hastanın klinik tabelası, yerel araştırmacılar tarafından geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu yaklaşım ve hastaya ilişkin laboratuvar ve histoloji bulguları, hastalığın etiolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilmesini sağlamıştır.

1 Aralık 1999 ile 1 Şubat 2010 arasında izlenen 49.737 katılımcının yaklaşık %40'ı (s=19.618) ya başlangıçta ya da izlem sırasında HCV veya HBV pozitif bulunmuştur; 2506 (%5) katılımcının ise HBV veya HCV durumu belirlenememiştir. Katılımcıların %9 (s=4703) kadarı, çalışma için talep edilen bilgiyi göndermeyen kohortlara dâhil olduklarından, çalışmadan dışlanmıştır. Bu nedenle, 11.478 hasta yılı boyunca izlenen 22.910 (%46) HCV ve HBV negatif katılımcı analize dâhil edilmiştir.

Elde edilen son çalışma grubunda ortalama yaş 38 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 32-46) yıldır ve katılımcıların %73,1'i erkektir. Olguların %47'si beyaz, %7'si siyah, %2'si diğer ırklardandır; %43'ünün ırkı bilinmemektedir. İlk HIV tanısının konulduğu yılın ortalama değeri 1999'dur (ÇDG 1994-2004), kohortun ortalama izlem süresi 4,9 (ÇDG 2,2-8,3) yıldır ve

antiretroviral tedaviye birikimli olarak maruz kalma süresi 0,9 (ÇDG 0-3,5) yıldır. Kohortta ortalama CD4 T hücre sayısı 410 hücre/mm³ (ÇDG 250-595), önceden AIDS tanısı almış olma oranı %23 bulunmuştur. Olguların %38'inin daha önce hiç tedavi görmemiş olduğu, %57'sinin antiretroviral tedavi kullanmakta olduğu ve %5'inde ise tedaviye ara verilmiş olduğu tespit edilmiştir. Olguların ayrıca beden kitle endeksi (BKE) ve diabetes mellitus durumları da kaydedilmiştir.

Toplam 1059 (%4,6) ölümden sadece 12'si (%0,05) karaciğer ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, HBV veya HCV koenfeksiyonu olmayan bireylerde karaciğer ile ilintili ölümlerin insidansı her 1000 kişi yılı için 0,1 bulunmuştur (%95 güven aralığı-GA 0,05 ile 0,18). Ölen 12 hastanın 7'sinde ölüm nedeninin ileri düzeyde alkol kullanımı olduğu, bunlardan birinde de ek olarak hemokromatoz bulunduğu tespit edilmiştir. On iki hastanın beşi antiretroviral ilaçlara bağlı toksisite nedeniyle ölmüştür; buna göre tedavi görmüş hastalarda antiretroviral tedavi ile ilintili ölüm hızı, her 100 kişi yılı için 5 olay olacak şekilde 0,04 olarak hesaplanmıştır (%95 GA 0,01 ile 0,1). Beş hastanın ikisinde, didanozin ve stavudin içeren rejimler kullanılırken, laktik asidoz ile seyreden akut karaciğer yetmezliği gelişmiştir. Her ikisi de didanozin kullanan diğer iki hasta, sirotik olmayan portal hipertansiyon nedeniyle ölmüştür. Son hastada ise ölüm nedeni, nevirapine aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak değerlendirilen ölümcül karaciğer yetmezliğidir.

Çalışmada 1047 hasta başka nedenlerle kaybedilmiştir; ölüm nedeni 376 hastada (%35,9) AIDS, 116 olguda (%11,1) kalp damar hastalığı, 149 olguda (%14,2) AIDS dışı maliniteler, 315 hastada (%30,1) başka nedenler ve 91 hastada da (%8,7) bilinmeyen nedenlerdir. Karaciğer ile ilintili nedenlerden ölen hastalar ile başka nedenlerden ölen hastalar arasındaki tek anlamlı fark, ilk grup hastanın çalışma başında antiretroviral tedaviye maruz kaldığı ortalama sürenin (5,5 yıl; ÇDG 4,1-6,6 yıl), ikinci grubun değerinden (2,8; ÇDG 0,1-5,2 yıl) anlamlı ölçüde daha uzun olmasıdır (p=0,008). Yazarlar, antiretroviral tedaviye daha uzun maruz kalmanın, didanozin ve stavudin gibi ilaçların kullanılması anlamına gelebileceği şeklinde bir yorum yapmışlardır. +

Yorum

Çalışmanın sonlanma noktalarının az sayıda olması nedeniyle çok değişkenli analiz kullanılmamış olsa da (örn., hastaya ait özelliklerin, karaciğer ile ilintili ve diğer nedenlere bağlı mortalite üzerindeki rolü), insidans

oranlarının açıklığa kavuşturulması yine de gereklidir.

Bu durumda, günümüzde, gelir düzeyi yüksek ülkelerde son derece nadir kullanılmakta olan didanozin ve stavudin dışında ve nevirapine karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu hariç tutulursa, HBV ve HCV negatif bireylerde antiretroviral tedavinin karaciğer ile ilintili mortaliteye neden olmayacağı söylenebilir.

Kaynaklar

1. Kovari H et al. Antiretroviral drug-related liver mortality among HIV-positive persons in the absence of HBV or HCV co-infection. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. Clin Infect Dis (22 Ekim 2012 Makaleye erken ulaşım)
<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/10/22/cid.cis919.abstract>
2. Weber R et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med (2006) 166:1632-1641.
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=410778>
3. Young J et al. Noncirrhotic Portal Hypertension and Didanosine: A Re-Analysis. Clin Infect Dis (2011) 52 (1): 154-155.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/1/154.full>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

Danimarka HIV kohortunda sigara kullanmanın, beklenen yaşam süresinin kısalmasına katkıda bulunan en önemli faktör olduğu bildirildi

Nathan Geffen, CSSR

Danimarka HIV Kohortu Çalışması kapsamında yapılan ve Clinical Infectious Diseases'da serbest ulaşılan bir makale olarak yayımlanan yakın tarihli bir analizde, HIV ile yaşayan Danimarkalı bireylerde beklenen yaşam süresindeki azalmanın en önemli nedeninin sigara kullanma olduğu ve bunun, HIV ile ilintili hastalıklardan çok daha önemli bir neden olduğu bildirilmiştir. [1]

Uzun süredir izlenmekte olan bu kohort, HIV pozitif bireylerle HIV negatif kontroller arasında, beklenen yaşam süresi ve mortalite açısından ne gibi farklılıklar bulunduğunu kestirmeye yarayacak gözlemsel veriler sağlamaktadır. Danimarka'da antiretroviral tedavi ücretsiz olarak tüm hastalara sağlanmaktadır, hastalara verilen sağlık hizmetinin kalitesi yüksektir, bu hizmet uzmanlaşmış merkezlerde sunulmaktadır ve hastaların izlemiden çıkma oranları son derece düşüktür. Tüm bunlar göz önüne alındığında, sağlık sistemine ait başarısızlıkların, elde edilen bulgularda etki karşımı yaratma olasılığı da düşüktür. Örneğin, hastalar her birkaç ayda bir rutin olarak görülmektedir (2004 yılından bu yana) ve tütün ve alkol kullanımına ilişkin bilgiler yıllık olarak kaydedilmektedir.

Bu analiz, 1995 ile 2010 yılları arasında sağlık hizmetinden yararlanan, HIV tanısı aldığı anda 16 yaşından büyük olan ve sigara kullanmaya ait verileri

bulunan tüm hastaları kapsamaktadır. Sigara kullanma süresi, sigara kullanmaya ilişkin ilk bilgilerin edinildiği tarihten, 35 yaşından ya da HIV tanısı aldıktan bir yıl sonrasında, ölüme, başka yere göç etmeye veya 1 Eylül 2010 tarihine (hangisi en son ise) dek geçen zamana bakılarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya alındıklarında hâlihazırda sigara kullanmakta olanlar, en azından haftada bir kez herhangi bir tütün ürünü kullananlar şeklinde tanımlanmıştır. Geçmişte sigara kullananlar, daha önce sigara kullanmakta iken, çalışmaya alınmadan önce sigarayı bırakmış olanlar olarak tanımlanmıştır. Bunlar dışında kalanlar ise hiç sigara içmemiş olarak sınıflanmıştır. Sigara kullanma durumu çalışma boyunca değiştirilmemiştir.

Kohortta HIV ile enfekte olan 5300 kişinin 2400'ünden fazlası, damar içi ilaç kullanımı (s=567), sigara kullanımına ilişkin bilgilerinin olmaması (s=1497) ya da olgunun, çalışma süresinin veya sansürleme süresinin sonunda 35 yaşın altında olması (s=363) nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmada kalan olgu sayısı 3000 olmuştur.

Çalışmaya alınan katılımcılar, >10.600 HIV negatif kontrol ile cinsiyet ve doğum tarihi açısından eşleştirilmiştir. Damar içi ilaç (Dİİ) kullananlar için ayrı bir analiz yapılmıştır. Damar içi ilaç kullananlar,

aşırı derecede fazla sigara kullanım oranları (7/567 sigara kullanmamaktadır) ve genel HIV pozitif toplumdaki yaşam beklentisinden daha düşük bir yaşam beklentileri olması nedeniyle bulgularda etki karşımı yaratacağı endişesiyle bu asıl analizin dışında tutulmuşlardır.

Başlangıçta, HIV pozitif bireylerde genel olarak tütün tüketimi ve bireysel sigara kullanma oranları kontrollerdekine göre yüksek bulunmuştur. HIV pozitiflerde kontrollere göre hâlihazırda sigara kullanma oranları sırasıyla %47 ve %21, geçmişte sigara kullanma oranları %18 ve %33, hiç sigara kullanmamış olma oranı ise %35 ve %47 bulunmuştur. Hâlihazırda sigara kullananlarda günde içilen ortanca sigara sayısı HIV pozitif ve HIV negatif gruplarda sırasıyla 20 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 10-20) ve 15 (ÇDG 10-20) saptanmıştır.

HIV pozitif grupta viral yük, başlangıçtaki AIDS tanısı, antiretroviral tedavi kullanılan süre ve tanıdan bu yana geçen zaman tüm sigara kullanma kategorileri için benzer bulunurken, hepatit C oranı kategoriler için sırasıyla %9,8, %5,4 ve %4,8 olarak belirlenmiştir. HIV pozitif toplum etnik açıdan çeşitlilik gösterirken, kontrol olgularının tümü Danimarkalıdır. Ancak duyarlılık analizinde, ne bunun ne de cinsiyetin, bulgular üzerinde belirgin bir etkisi olmuştur.

İki grup sırasıyla 14.000 ve 15.000 hasta yılı boyunca izlenmiştir. İzlemin ortanca süresi HIV pozitif hastalar için 4,2 yıl (ÇDG 3,1-5,5) ve kontroller için 4,1 yıldır (ÇDG 2,9-5,8).

Çok değişkenli analize dâhil edilen faktörler yaş, HIV tanısının alındığı yıl, aşırı alkol tüketimi, beden kitle endeksi, CD4 T hücresi sayısı ve başlangıçtaki viral yük miktarıdır. Sigara kullanmak, ölüm riskiyle en fazla ilişkili olan faktör olarak belirlenmiştir ve diğer değişkenlerle etkileşim göstermemiştir.

Sigara kullanma ile ilişkili olan yüksek mortalite, HIV pozitif hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksektir, fakat sigara kullanma ile ilintili ölümün görece riski iki grup arasında farklı bulunmamıştır. Bu, HIV pozitif kohortta sigara kullanma hızı çok daha fazla olduğu içindir.

Çalışmanın başlıca bulguları aşağıda belirtilmiştir.

Otuz beş yaşındaki HIV pozitif bir bireyde yaşam beklentisi, sigara içenler için 62,6 yıl (%95 güven aralığı-GA 59,9-64,6), daha önce sigara kullanmış olanlar için 69,1 yıl (%95 GA 67,5-71,2) ve hiç sigara içmemiş olanlar için 78,4 yıl (%95 GA 70,8-84,0) olarak hesaplanmıştır. Sigara nedeniyle yaşam

beklentisindeki kayıp, HIV ile ilintili nedenlere bağlı kayıptan iki kat daha fazladır.

Sigara kullanan HIV pozitif bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite daha yüksek [mortalite hızı oranı (MHO) 4,4; %95 GA 3,0-6,7] bulunmuştur.

Sigara kullanan HIV pozitif bireylerde AIDS ile ilintili olmayan mortalite daha yüksek (MHO 5,3; %95 GA 3,2-8,8) bulunmuştur.

Sigara içen HIV pozitiflerden günde ≥ 30 sigara içenlerde mortalite, < 30 sigara içenlerde olduğundan daha yüksek (MHO 4,2; %95 GA 2,6-6,9) bulunmuştur.

Hâlihazırda sigara içen HIV pozitif bireyler ile hiç sigara kullanmamış HIV pozitif bireyler karşılaştırıldığında, hâlihazırda sigara kullananlarda mortalite hızındaki fark, her 1000 kişi yılı başına 17,6 olmuştur (%95 GA 13,3-21,9). Geçmişte sigara kullananlar ile hiç sigara kullanmamış olanlarda ise bu fark 4,8 (%95 GA 3,2-6,4) bulunmuştur.

Sigara kullanma ile ilintili topluma atfedilebilir risk HIV pozitif bireylerde %61,5, kontrollerde ise %34,2 olarak belirlenmiştir.


AIDS ile ilintili ölümler de hiç sigara kullanmayanlarla karşılaştırıldığında, hâlihazırda sigara kullananlarda ve geçmişte sigara kullanmış olanlarda sırasıyla 1,4 (%95 GA 0,7-3,0), 5,2 (%95 GA 3,7-7,3) ve 6,0 (%95 GA 4,0-10) bulunmuştur.

HIV pozitif kohorttaki ölümlerin %60'undan fazlası sigara kullanma ile ilintili faktörlere bağlıdır.

Kansere bağlı ölümlerin MHO hâlihazırda sigara kullananlar, geçmişte sigara kullanmış olanlar ve hiç sigara kullanmamış olanlarda sırasıyla 5,1 (%95 GA 3,6-7,2), 5,1 (%95 GA 3,0-8,6) ve 1,7 (%95 GA 0,8-3,3) olarak hesaplanmıştır. Kardiyovasküler hastalıklar için bunlara karşılık gelen değerler 2,7 (%95 GA 1,7-4,3), 0,7 (%95 GA 0,2-2,9) ve 0,8 (0,3-2,2) bulunmuştur. Yazarlar, daha önce sigara kullananlarda kardiyovasküler hastalık riski hızla azalıp hiç sigara kullanmamış olanlardakine yaklaşıırken, yüksek kanser riskinin devam ettiğini belirtmişlerdir. Genel mortalitenin geçmişte sigara kullanmış olanlarda yarıya inmiş olması, sigarayı bıraktırma girişimlerinin önemini vurgulamaktadır.

Hâlihazırda sigara kullanan ve geçmişte sigara kullanmış olan bireylerde şiddete bağlı ölümlerin oranı yüksek bulunmuştur; bu bulgu, alkol kullanımının sigara içenlerde yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çalışmanın ana bulguları ve sosyoekonomik durum ile bir

miktar etki karışımı yaratabilir. Yazarlar, HIV pozitif bireylerde sigara kullanmanın, genel toplumdakine göre çok daha fazla katkıda bulunmasının bir

nedeninin de nikotinin yangıya yol açması olabileceğini ileri sürmüşlerdir. 

Yorum

Sigara kullanmanın mortalite ile olan ilişkisi o kadar fazladır ki, gözlemsel çalışmalarda her zaman olabilecek etki karışımları dikkate alındığında dahi, HIV pozitif bireylerde yaşam süresinin kısalmasına neden olan önemli bir etken olduğu neredeyse kesindir.

HIV negatif bireylerle kıyaslandığında HIV pozitif bireylerde sigaraya bağlı ölümün daha fazla olmasının nedeninin, yazarların ileri sürdüğü gibi HIV ile ilintili faktörler mi, yoksa HIV pozitif bireylerin başka risklerinin de bulunması mı olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Yine de, bu çalışma, antiretrovirallere erişimi iyi kohortlara sahip olan, kaynakları yeterli HIV bakım merkezlerinde hastaların sigarayı azaltmalarını sağlayacak yolların bulunmasının öncelikli olduğu konusunda kesin deliller sağlamaktadır. Bunun söylenmesi yapılmasından daha kolaydır. Nikotin, alkol, eroin, metamfetaminler, kokain ve marihuana'dan daha kolay bağımlılık yapan bir maddedir. [2]

Bir Cochrane derlemesinde, sigarayı bıraktırma girişimlerinin bazılarının yardımcı olmalarına karşın, bunların etkilerinin ılımlı olduğu ve yan etkilerinin bulunduğu belirtildiğinden, bu konuda yeni araştırmalara gereksinim vardır. [3]

Kaynaklar

1. Helleberg M et al. 2012. Mortality attributable to smoking among HIV-1-infected individuals: a nationwide, population-based cohort study. Clinical Infectious Diseases Erken erişim, basım 18 Aralık 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254417>
<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2012/12/15/cid.cis933>
2. Widmaier E et al. 2008. Vander's Human Physiology. McGraw-Hill. p. 245.
3. Cahill K et al. 2012. Can nicotine receptor partial agonists, including cytisine, dianicline and varenicline, help people to stop smoking? Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 4. Art. No.: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub6
<http://summaries.cochrane.org/CD006103/can-nicotine-receptor-partial-agonists-including-cytisine-dianicline-and-varenicline-help-people-to-stop-smoking>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

İlerlemiş HIV hastalığında yüksek doz multivitamin kullanımı CD4 T lenfositlerinin sayısı ve viral yük üzerinde olumlu etki yaratmaz ve aksine, karaciğer toksisitesine yol açabilir

Nathan Geffen, CSSR, Cape Town Üniversitesi

Günlük olarak alınan mikroblesleyici desteklerin sağlığı iyileştirici etkilerinin olup olmadığı, üzerinde on yıllardır hararetle tartışılan bir sorudur. Son yıllarda bu konuda birkaç geniş çaplı çalışma yayımlanmış ve geniş ilgi görmüştür. HIV pozitif ya da negatif olan hastalar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle tutarsız bulunmuştur.

JAMA'nın 17 Ekim 2012 sayısında Fawzi ve arkadaşları, antiretroviral tedavi alan HIV pozitif kişilerde standart doz destekler ile yüksek doz vitamin desteklerinin karşılaştırıldığı bir randomize çift kör çalışmanın

sonuçlarını bildirmişlerdir. Bu çalışma, antiretroviral tedavi gören kişilerde yüksek doz mikroblesleyici desteklerin konu edildiği yayımlanmış ilk büyük çalışmadır. [1]

Çalışmada, akıbeteye ilişkin birincil ölçüt, hastalığın ilerlemesi ve ölüm olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 3400'den fazla hasta ağızdan günlük B vitamini kompleksi, C vitamini ve E vitaminini yüksek veya standart dozlarda almak üzere randomize edilmiştir. Standart doz, önerilen günlük doz (ÖGD) şeklinde uygulanırken, yüksek doz ekler B vitamini için

ÖGD'nin 2-21 katını, E vitamini için ÖGD'nin 2 katını ve C vitamini için ÖGD'nin 6 katını içerecek şekilde hazırlanmıştır (Bkz. Tablo 1). Her iki ek, görünüm ve tat açısından benzer özellikte hazırlanmıştır.

Hastaların % 65'i kadındır. Başlangıçtaki yaklaşık ortalama (standart sapma-SS) demografik özellikler, 38 yaş (+8,6), CD4 T lenfosit sayısı 130 (+100) hücre/mm³ ve beden kitle endeksi (BKE) 21 (+4,1) şeklinde bulunmuştur ve başlangıçta kollar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Hastaların sadece %20'sinde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³, %40'ında <100 hücre/mm³ ve viral yük 5,2 (+0,7) log kopya/ml olarak hesaplanmıştır. Hastaların tümüne lamivudin (3TC) başlanmış ve bunun yanına ya nevirapin veya efavirenz eklenmiştir. İkinci nükleozit analogu revers transkriptazı olarak %70 olguya stavudin (d4T) ve %30'una da zidovudin (AZT) verilmiştir.


Çalışma Kasım 2006'da başlamış ve 2 yıl sürmesi planlanmıştır. 2007'de yapılan bir ara analizde, yüksek doz multivitamin kolunda ölümlerde artış saptanması üzerine, Veri Güvenliği İzleme Kurulu (Data Safety and Monitoring Board-DSMB) tüm hastaların Kasım 2007-Mart 2008 arasında standart dozda ekler almasını önermiştir. Ancak, daha sonra yapılan bir analiz, yüksek dozda ek alımı nedeniyle riskin arttığı düşünülen hastaların, ciddi derecede malnütrisyonu olanlarla sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu durumda çalışma sürdürülmüş, ancak BKE'isi <16 olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışma, Mart 2009 başlarında, yüksek doz kolunda alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde artış görülmesi nedeniyle DSMB tarafından ikinci kez ve

bu kez sürekli olarak durdurulmuştur. Bu sıradaki ortanca izlem süresi 15 aydır (çeyrek değerler aralığı-ÇCG 6-19 ay).

HIV enfeksiyonunda ilerleme ve ölüm açısından mutlak risk, yüksek doz grubunda %72 iken, standart doz grubunda %72 bulunmuştur (Risk oranı-RO,1,00; %95 güven aralığı-GA,0,96-1,04). Çalışmanın her iki kolunda yaklaşık 1230 hastada HIV enfeksiyonunun ilerlediği saptanmıştır ve ölümlerle sonuçlanan 450 olgunun kollar arasında eşit dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.

Yüksek doz eklerin, standart doz eklerle karşılaştırıldığında, CD4 T lenfosit sayısı, plazma viral yükü, BKE veya hemoglobin düzeyi konsantrasyonu üzerinde etkisi olmadığı, ancak ALT düzeyinin yükselme riskini artırdığı (sırasıyla her 1236 kişi yılı için 879 olguya karşın, her 1215 kişi yılı için 1239 olgu; RO, 1,44; %95 GA, 1,11-1,87, p=0,006) gözlenmiştir. Ancak bu durumun, normalin üst sınırının üzerindeki artışlar (normalin üst sınırı-NÜS >40 IU/L) için geçerli olduğu anlaşılmıştır. Daha katı ve klinik olarak geçerliliğe sahip eşik değeri olan 5XNÜS (>200 IU/L) hastaların sadece %2'sinde saptanmış ve RO 1,12 ile istatistiksel bir anlam oluşturmamıştır (0,50 – 2,50), p=0,79, anlamlı değil).

Ancak, yüksek doz kolunda, standart doz kolu ile kıyaslandığında, çok yaygın olarak bildirilen ve halen sıklığını sürdüren periferik nöropati riskinde belirgin bir azalma olduğu rapor edilmiştir (sırasıyla her 1450 kişi yıllı için 1365 olguya karşın her 1503 kişi yılı için 1213 olgu). Yine de, bu fark anlamlı bulunmuştur [RO 0,81 (0,70 – 0,94), p=0,004]. 

Tablo 1. Standart ve yüksek doz vitamin eklerinin içeriği

Standart Doz	Yüksek doz	
Tiyamin	1,2 mg	20 mg
Riboflavin	1,2 mg	20 mg
Vitamin B6	1,3 mg	25 mg
Niyasin	15 mg	100 mg
Vitamin B12	2,4 µg	50 µg
Folik asit	0,4 mg	0.8 mg
Vitamin C	80 mg	500 mg
Vitamin E	15 mg	30 mg

Yorum

Bu çalışma, yüksek doz ekleri savunanlar için ümit kırıcı olmuştur. En iyi koşulda yararı olmadığı (veya, nöropati prevalansının her iki kolda önemli ölçüde yüksek olarak gözlenmesine karşın, belki nöropati oranında bir miktar azalma), en kötü koşulda ise karaciğer enzimleri üzerinde potansiyel negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (klinik olarak geçerli düzeyde anlamlı olmasa da).

Mikrobesleyici eklerin faydalarını konu alan daha ilgi çekici bir çalışma, Harvard Tıp Fakültesi'nden Wafaie Fawzi ve arkadaşları tarafından *New England Journal of Medicine*'de 2004 yılında yayımlanmıştır. [2] Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada, plasebo alan 267 kadından 83'ü ile karşılaştırıldığında, vitamin B,C ve E içeren ekleri alan 271 gebe kadından 67'sinde hastalığın Dünya Sağlık Örgütü evre 4'e ilerlediği veya ölümlle sonuçlandığı gösterilmiştir (sırasıyla %24,7 ve %31,1; RO 0,71; %95 GA 0,51-0,98; p=0,04).

Multivitamin kolundaki hastalarda CD4 ve CD8 T lenfositlerinin sayısı anlamlı ölçüde daha yüksek ve viral yük düzeyleri de anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, rejime vitamin eklenmesinin, rejimin yararını azalttığı saptanması ilginç bir bulgudur. Bu çalışmanın kalitesi yüksek olmakla birlikte, hedeflenen toplum fazlasıyla özgüdür; örneğin çok yoksul bir ülkedeki gebe kadınlar. HIV pozitif kişilere veya sadece HIV pozitif gebe kadınlara mikrobesleyici eklerin önerilmesi, sadece bu çalışma dayanak alınarak genellenemez.

Ancak, Mart 2012'de yayımlanan ve 300.000 hasta üzerinde antioksidanlarla yapılan 78 klinik çalışmayı içeren bir Cochrane derlemesinde [3], yazarlar, "mevcut kanıtlar genel toplumda veya çeşitli hastalıkları olan kişilerde antioksidan eklerin kullanımını desteklememektedir" şeklinde bir sonuca varmışlardır. Aynı zamanda, "beta karoten ve E vitamini mortaliteyi artırıyor gibi gözükmektedir ve hatta A vitamininin yüksek dozları da buna yol açabilir. Antioksidan ekler tıbbi ürünler gibi ele alınmalı ve pazarlanmadan önce gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır" demişlerdir.

Vitaminler ve HIV üzerinde yapılmış dört adet geçerli Cochrane derlemesi bulunmaktadır.

Sinclair ve arkadaşları (Kasım 2011), tüberkülozlu kişilerde besleyici ekleri inceleyen ve 6800 hasta üzerinde yapılmış 23 çalışmayı incelemişler ve tüberkülozu olan HIV negatif kişilerde multivitaminlerin mortaliteyi azaltıp azaltmadığına karar verebilmek için yeterli kanıt bulunmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak, HIV ile koenfekte kişilerde tamamen etkisiz ya da çok az etkili olduklarına dair orta düzeyde niteliksel kanıt elde etmişlerdir. [4]

Van den Broek ve arkadaşları, gebelik sırasında A vitamini ekinin kullanımını gözden geçirmişler ve 14'ünü kendi analizlerine aldıkları 31 çalışmayı inceleyerek Mart 2011'de yayımlamışlardır. Araştırmacılar, A vitamini ekinin maternal mortaliteyi, perinatal ve yenidoğan mortalitesini, ölü doğumu, erken doğumu ve düşük doğum ağırlığı veya yeni doğan anemisini azaltmadığı sonucuna varmışlardır. Buna karşılık, A vitamini eksikliğinin çok sık görüldüğüne dair kanıtlar elde etmişlerdir. Bu kanıtlar aynı zamanda, maternal enfeksiyonda bir azalmaya işaret ettiyse de, yazarlar bu verilerin yüksek nitelikli olmadığını belirtmişlerdir. [5]

Siegfried ve arkadaşları bu senenin başlarında, gebe kadınlar ve onların bebekleri üzerinde yapılmış olan dört adet çalışmayı gözden geçirerek yayımlamıştır. Yazarlar, mikrobesleyici eklerin gebe kadınların ve bebeklerinin sağlığını iyileştirici olduğu sonucuna varmışlar, ayrıca, anlamlı sayılabilecek yan etkilerin gözlenmediğini belirtmişlerdir. Ancak, çinko eklerinin anlamlı bir yarar sağlamadığını görmüşlerdir.

Selenyumun annelerde HIV enfeksiyonunun ilerlemesi veya gebelikler üzerinde yararlı bir etkisinin olmadığını, ancak belki de bebeklerin hayatta kalmasına ve annelerdeki ishalin azaltılmasına yardımcı olabileceğini belirtmişlerdir. Yazarlar, antiretroviral ilaç alan HIV pozitif gebe kadınlarda kullanılan eklerin etkileri hakkında yeterli kanıt elde edememişlerdir. [6]

Aynı yazarlar, 2005 yılında yaptıkları "HIV enfeksiyonu olan çocuklar ve erişkinlerde mikrobesleyici eklerin kullanımı" başlıklı bir derleme raporunu yenilenmiş şekliyle Ocak 2012'de ayrıntılı bir şekilde yayımlamışlardır. Derlemede, 22.000 kişi üzerinde yapılan 30 çalışma gözden geçirilmiştir. Bunlardan 20'si sadece bir eki (A

vitamini, D vitamini, çinko, selenyum), 10'u da çoklu besleyicileri konu almaktadır. Sekiz adet çalışma çocuklar üzerinde yapılmıştır. [7]

A vitamininin erişkinlerde herhangi bir yararı olduğu gösterilememişse de, Afrikalı çocuklar üzerinde yapılmış olan üç çalışmanın meta analizinde, tüm nedenlere bağlı ölümleri yarıya indirdiği saptanmıştır.

Güney Afrikalı çocuklarla yapılan bir çalışmada, çinko desteklerinin diyareyi azalttığı gösterilmiş, ancak persistan diyaresi olan Perulu erişkinlerde veya Tanzanyalı kadınlarda herhangi bir yararı bulunmamıştır.

Yazarlar, selenyumun Tanzanya'daki gebe kadınlarda diyareyi azalttığını ve Amerikalı erişkinlerde yapılan iki ayrı küçük çalışmada viral yükü düşürdüğünü göstermişlerdir.

Tek başına alınan D vitamininin bir yararı olduğu gösterilememiştir. Yazarlar, yukarıda belirtilen Tanzanya çalışmasını, gebe kadınlar ve çocukları üzerinde saptanan yararlı etkileri açısından referans göstermişlerdir. Ayrıca, Tanzanya'da yapılmış bir başka çalışmada da desteklerin koenfeksiyonlu kişilerde pulmoner tüberküloz tekrarlarını azalttığı ve vücut ağırlığını artırdığı şeklinde bulgular elde edildiğinden söz etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Isanaka S et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Multivitamin Supplementation at the Initiation of HAART on HIV Disease Progression and Mortality in Tanzania: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2012;308(15):1535-1544. doi:10.1001/jama.2012.13083.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1383231>
2. Fawzi W et al. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality. N Engl J Med 2004; 351:23-32 1 Temmuz 2004. DOI: 10.1056/NEJMo040541
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMo040541>
3. Bjelakovic G et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Review Mart 2012.
<http://summaries.cochrane.org/CD007176/antioxidant-supplements-for-prevention-of-mortality-in-healthy-participants-and-patients-with-various-diseases>
4. Sinclair D et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Review Kasım 2011.
<http://summaries.cochrane.org/CD006086/nutritional-supplements-for-people-being-treated-for-active-tuberculosis>
5. Van den Broek N et al. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn health outcomes. Cochrane Review Mart 2011.
<http://summaries.cochrane.org/CD008666/vitamin-a-supplementation-during-pregnancy-for-maternal-and-newborn-health-outcomes>
6. Siegfried N et al. Micronutrient supplementation interventions to reduce harm in pregnant and lactating women living with HIV. Cochrane Review Mart 2012.
<http://summaries.cochrane.org/CD009755/micronutrient-supplementation-interventions-to-reduce-harm-in-pregnant-and-lactating-women-living-with-hiv->
7. Irlam JH et al. Micronutrient supplementation for children and adults with HIV infection. Cochrane Review Ocak 2012.
<http://summaries.cochrane.org/CD003650/micronutrient-supplementation-for-children-and-adults-with-hiv-infection>

Diğer web sitelerinin bağlantıları makalenin gönderildiği tarihte geçerli olup, sürdürülmeyebilir.

HIV pozitif grupta daha erken ortaya çıkan ve daha ciddi yandaş hastalıklar

Simon Collins, HIV i-Base

Amsterdam'da yapılan bir çalışmada, HIV pozitif kişilerde sağlıklı ilişkili komplikasyonların belirgin olarak daha yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir.

Amsterdam'daki Akademik Medikal Merkez'den Judith Schouten ve arkadaşları, bir cinsel sağlık kliniğine başvuran ve yaş, cinsiyet ve etnik grup açısından HIV pozitif hastalarla benzerlik gösteren 349 HIV negatif hasta ile karşılaştırdıkları 45 yaş üzerindeki 381 HIV pozitif hastada görülen yaşla ilişkili enfeksiyöz olmayan yandaş hastalıkları bildirmişlerdir.

Hastalar geliş sırasına göre çalışmaya alınmış ve ileriye dönük olarak incelenmiştir. Her iki grupta da ortalama yaş yaklaşık olarak 52 (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 48-60) bulunmuştur. HIV pozitif kişilerde pozitiflik süresi ortalama 12 yıldır (ÇDG 6-17). Mevcut ortalama ve en düşük CD4 T hücresi sayıları sırasıyla 573 (ÇDG 436-748) ve 210 (ÇDG 130-310) hücre/mm³ bulunmuştur ve bunların %30'u daha önceden HIV tanısı almıştır. Bu hastaların %91'i ortalama 11 yıldır (ÇDG 5-15) antiretroviral tedavi (ART) almaktadır (%85'inde viral yük saptanamayacak düzeydedir).

HIV pozitif kişilerde hâlihazırda sigara kullanma oranı negatif olanlara göre daha yüksek oranda bulunurken (sırasıyla %34 ve %24), ileri düzeyde alkol kullanımının daha düşük oranda olduğu (sırasıyla %3,5 ve %6,9) görülmüştür. Keyif verici maddelerin kullanımı her iki grupta benzer bulunmuştur (%17'si son bir ayda ekstazi, kokain ya da esrar kullanmıştır). Beden kitle endeksi ve sistolik kan basıncı iki grup arasında benzer olmakla birlikte, kan basıncı pozitif grupta negatif

gruptakine göre biraz daha yüksek (ortalama değerler sırasıyla 82 mmHg ve 79; p<0,001) bulunmuştur.

Her iki grupta da yandaş hastalık oranlarının yaşla birlikte artış gösterdiği, ancak negatif hastalarla kıyaslandığında HIV pozitif hastalarda bir veya daha fazla sayıda yandaş hastalık bulunma insidansının (sırasıyla %62 ve %75) ve yandaş hastalıkların ortalama sayısının (sırasıyla 0,69-1,73 ve 0,87-2,03) daha yüksek olduğu saptanmıştır (Bkz. Tablo 2). Beden kitle endeksi, keyif verici madde ve alkol kullanımı, etnisite ve cinsel eğilimin (erkeklerle seks yapan erkekler) bağımsız risk faktörleri olmadıkları belirlenmiştir.

Hastalar yaş, cinsiyet ve paket yılı olarak sigara kullanımını açısından eşleştirildiğinde, HIV pozitif hastaların her beş yıl için, diğer gruba göre belirgin olarak daha fazla yandaş hastalığa (odds oranı-OO 1,24/ART kullanımının her 5 yılı; %95 güven aralığı-GA 1,07-1,27, p=0,0003) sahip oldukları gözlemlendi. HIV pozitif grupta, ART kullanma süresinin (OO 1,24; %95 GA 1,06-1,46, p=0,009) ve her 100 eksik hücre için en düşük CD4 T hücresi sayısının (OO 1,12/her 100 eksik hücre; %95 GA 0,99-1,28, p=0,074), komplikasyon riskini artırdığı, fakat enfeksiyon süresinde artışa yol açmadığı gözlenmiştir.

Hipertansiyon, anjina pektoris, miyokart enfarktüsü, periferik arter yetmezliği, serebrovasküler hastalık, kanser ve kronik karaciğer hastalıklarının hepsinin prevalansı HIV pozitif grupta belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. +

Tablo 2. Enfeksiyöz olmayan yandaş hastalıkların insidansı ve ortalama sayısı

	<i>HIV pozitif</i>	<i>HIV negatif</i>	<i>p</i>
Yandaş hastalıkların insidansı			
≥1 yandaş hastalık	%74,5	%61,6	<0,001
Yaş 45-50	%59,8	%49,6	eğilim için <0,0001
Yaş 65+	% 94.5	%87.5	eğilim için <0,0001
Yandaş hastalıkların ortalama sayısı			
Yaş 45-50	0,87	0,69	
Yaş 65+	2,03	1,73	

Yorum

Bu sonuçlar önemlidir ve diğer gruplar tarafından da vurgulanmıştır.

Ancak, HIV pozitif hastalar cinsel sağlık hizmetlerine başvuran aynı yaştaki hastalardan çok daha yoğun ve daha yakından izlendikleri için, HIV çalışmalarında uygun bir kontrol grubunun oluşturulması her zaman güçlük arzeder.

Bu çalışma ile her ne kadar yandaş hastalık durumları kontrol grubuna göre daha erken saptanmış olsa da ve bu yakın izlem ve bakımın göstergesi ise de, bu hastalar yine de yüksek düzeyde tedavi görmüş ve karmaşık ilaçlar kullanmış olmaktadır.

Kaynaklar

1. Schouten J et al. Comorbidity and ageing in HIV-1 infection: the AGEHIV Cohort Study. 14th IWCADR, 19-21 July 2012, Washington. Sözlü sunum özeti 024. Antiviral therapy 2012; 17 Suppl 2:A20. Bu çalışma 19. IAS Konferansında da sunulmuştur. Özet THAB0205.

<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=14739>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KOENFEKSİYONLAR

Yeni tüberküloz ilaçlarında önemli gelişmeler

Nathan Geffen, CSSR

Yakın tarihli üç çalışmada, tüberküloz ilaçları geliştirme alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir.

Çok ilaca dirençli tüberküloz için delamanid

Delamanid (önceden OPC-67683 olarak bilinmekteydi) bir nitroimidazoldür ve bu sınıfa ait ilaçlar arasında tüberküloz (TB) tedavisinde kullanılan iki yeni ilaçtan biridir. Tüberküloz bakterisinin hücre duvarının bileşenlerinden biri olan mikolik asidin sentezini baskılar. Japon ilaç firması Otsuka tarafından geliştirilmektedir.

Haziran ayında bu ilaç firması, geniş çaplı bir Faz II çalışmasının bulgularını New England Journal of Medicine'de yayımlamıştır. Çalışma, Filipinler, Peru, Letonya, Estonya, Çin, Japonya, Kore, Mısır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülmüştür ve çok ilaca dirençli (ÇİD) TB hastalarını kapsamaktadır. Hastalar, ÇİD TB tedavisinde kullanılan standart belkemiği rejimlerinden birine ek olarak, hastanede sekiz hafta boyunca günde iki kez 100 mg delamanid (s=161), günde iki kez 200 mg delamanid (s=160) veya günde iki kez plasebo kullanmak üzere rastgele gruplara ayrılmıştır. Delamanid gıda ile birlikte tüketilmesi gereken bir ilaçtır.

Tümü ÇİD TB olan hastaların neredeyse tamamı HIV

negatiftir. Ortanca yaş 35 yıl, başlangıçtaki beden kitle endeksi (BKE) 19,6 bulunmuştur. Katılımcıların yaklaşık %70'inde akciğer kavitesi mevcuttur. Hastaların tamamı önceden TB için tedavi görmüştür. Toplam 481 hastadan 402'sinde Mycobacteria Growth Indicator Tube (Mikobakteri Çoğalma Endikatörü Tüpü)-MGIT ile balgam örneği pozitif bulunmuştur.

Bir hasta TB nedeniyle ölmüştür. Çalışmanın delamanid 100 mg, delamanid 200 mg ve kontrol kollarından sırasıyla 18, 14 ve 15 katılımcı çalışmadan çekilmiştir. Çalışma kolları arasında eşit olarak dağılmış olan 14 hasta, istenmeyen olaylar nedeniyle ilacı kesmek zorunda kalmıştır.

Kollar arasında, QT aralığındaki fark dışında, istenmeyen etkiler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. QT aralığı 200 mg delamanid kolunda (%13,1) 100 mg delamanid kolundakinden (%9,9) ve bu da plasebo kolundakinden (%3,8) daha yüksek bulunmuştur. QT aralığı ile ilişkili klinik bir olay gözlenmemiştir.

Delamanide maruz kalma oranı, doz ile orantılı olması beklenirken daha az yükselmiştir. Hastalar ilacı bıraktıktan sonra delamanidin plazma yarı ömrü 38 saat olarak tespit edilmiştir.

Çalışmanın başlıca bulgusu, tedaviye başladıktan iki ay sonra, 100 mg ve 200 mg delamanid kullanan hastalarda MGIT ile balgamın negatifleşme oranının (sırasıyla %45,4 ve %41,9), plasebo kolunda olduğundan (%29,6) daha yüksek olmasıdır (100 mg ile karşılaştırmada $p=0,008$ ve 200 mg ile karşılaştırmaya için $p=0,04$).

Yazarlar, antiretroviral tedavi kullanmakta olan HIV pozitif hastaları da kapsayacak şekilde, tam antitüberküloz rejimin bir bileşeni olarak delamanidin altı ay boyunca kullanıldığı ikinci bir geniş çaplı, randomize kontrollü çalışmanın başlamış olduğunu belirtmektedirler. Çalışma, hastaların 30 aylık izlemelerine ilişkin veri toplamak amacıyla tasarlanmıştır.

PA-824 kullanılarak daha kısa süreli tüberküloz tedavisi olasılığı

Tüberküloz İşbirliği'nin amaçlarından biri, daha kısa süreli, daha etkili ve daha güvenli TB tedavi rejimleri geliştirmektir. Ancak kullanıma girmek üzere olan çok sayıdaki olası rejimin denenmesi yıllar sürebilir. Standart rejime tekrar tekrar tek ilacın eklenmesi ve bunun klinik çalışmalarda denenmesi, en iyi yeni rejimi bulma konusunda maliyeti çok yüksek ve çok zaman alacak bir yaklaşımdır. Bu durumda sorulması gereken soru, geniş çaplı, uzun vadeli ve pahalı çalışmalarda en çok umut vaat eden rejimlerin ne olacağını nasıl belirlemek gerektiği şeklinde olmalıdır.

Stellenbosch Üniversitesi'nden Andreas Diacon ve bazı araştırma kurumlarından oluşan bir ekip, Lancet'te, bir Faz IIa çalışmasını tanımlayan bir makale yayımlamıştır. Bu makale, büyük çalışmalarda denenebilecek yeni TB rejimlerini tanımlamayı kolaylaştıracak akıllıca bir yol sunması açısından büyük ilgi görmüştür. [2]

Cape Town'daki hastanelerde yatan TB hastaları birkaç farklı rejimi kullanmak üzere rastgele gruplanmıştır. Rejimlerin etkisi, 14 günlük erken bakterisidal aktivite (EBA) açısından değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, üzerinde daha çok çalışmaya değer bulunan, en çok umut vaat eden rejimi tanımlamak için benimsenmiştir. Erken bakterisidal aktivite, hastalardan günlük olarak toplanan balgam örneklerinde MGIT kullanılarak ölçülmüştür.

Çalışmaya dâhil edilmesi için hastaların 18-65 yaşında, 40-90 kg ağırlığında, yayma pozitif, balgam çıkarıyor ve TB ile uyumlu bir akciğer grafisine sahip olması koşulu aranmıştır.

Çalışmada aşağıdaki rejimler denenmiştir:

- + Bedakilin 1. gün 700mg, 2. gün 500mg ve daha sonra günlük 400mg.
 - + Yukarıdaki gibi ve yanı sıra günlük 200 mg PA-824.
 - + Tek başına bedakilin rejiminde olduğu gibi ve yanı sıra pirazinamit 25 mg/kg/gün.
 - + Günlük PA-824 200 mg artı pirazinamit 25 mg/kg/gün.
 - + Günlük PA-824 200 mg, pirazinamit 25 mg/kg/gün ve günlük moksifloksasin 400 mg.
 - + Dozları vücut ağırlığına göre ayarlanmış standart izoniyazit, rifampisin, pirazinamit, etambutol rejimi.
- PA-824, TB İşbirliği tarafından geliştirilmekte olan yeni bir TB ilacıdır; delamanid gibi bir nitroimidazoldür.

Taranan 173 olgudan 85'i çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu olguların 10'u standart tedavi koluna, diğerleri de her bir gruba 15 olgu düşecek şekilde çalışmanın diğer kollarına rastgele atanmıştır.

Olguların yarısı istenmeyen olaylar geliştiğini bildirmiştir; ancak bunların çoğu hafif düzeydedir ve ilaçla ilişkili değildir. Çalışmanın 1. ve 4. kolunda 14 hasta tedavi rejimini tamamlamıştır; 5. rejimi 12 olgu ve standart rejimi de olguların tümü tamamlamıştır. Çalışmadan ayrılan 7 olgunun beşinde ayrılma nedeni alanin aminotrasferaz (ALT) değerlerinin yükselmesidir. PA-824-moksifloksasin-pirazinamit hastalarından birinde QT aralığı, çalışmadan çekilme kriterlerine uygun bulunmuştur. Olgulardan birinde yeni konulan nörosistiseroz tanısına bağlı olarak bilinç durumunda değişiklikler ortaya çıkmıştır. Nörosistiserozlu hasta hariç çalışmadan ayrılanların tamamı asemptomatiktir.

Hastaların tümünde TB, kullanılan tedavi rejimine duyarlı bulunmuştur.

Çalışmanın en önemli bulgusu, PA-824-moksifloksasin-pirazinamit rejiminde 14 günlük ortalama EBA değerinin (0,233, standart sapma-SS 0,128), bedakilin içeren rejimlerdekenden [bedakilin 0,061 (SS 0,068), bedakilin-pirazinamit 0,131 (SS 0,102), bedakilin-PA-824 0,114 (SS 0,050)] anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuş olmasıdır.

PA-824-moksifloksasin-pirazinamit rejiminin EBA değeri, PA-824-pirazinamit [0,154 (SS 0,040)] ve standart rejim [0,14 (SS 0,094)] ile elde edilen değerden anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmamıştır.

Yazarlar, PA-824-moksifloksasin-pirazinamit rejiminin, ilaca duyarlı ve ÇİD TB tedavisi için uygun olabileceği

sonucuna varmışlar ve bu rejim ile daha fazla klinik çalışma yapılmasını önermişlerdir. Ancak, bedakilin-PA-824 ve PA-824-pirazinamid rejimleri ile elde edilen EBA değerlerinin de standart rejim ile elde edilenlere benzer olduğu ve bu nedenle, "gelecekte kullanılacak rejimlerin yapı taşlarını oluşturabileceği" belirtilmiştir. Yazarlar, "İzoniiazit ve rifampisin içermeyen rejimler hem ilaca duyarlı hem de ÇİD TB için uygun ve etkileşim potansiyeli düşük bir rejimi temsil edecektir. Bu çalışma, yeni rejimler oluşturulması için yolu açmıştır." ifadesini kullanmışlardır.

PNU-100480

Sutezolit (PNU-100840), yeni bir oksazolidinondur. Bu, linezolit ile aynı sınıftan bir ilaçtır. Bu ilaçlar, bakterinin ribozomlarına bağlanan bir enzim ile etkileşmek suretiyle bakteriyel proteinlerin yapılmasını engellemektedir. [3]

I-Base/TAG Yeni İlaçlar Raporu (2012), sutezolidin, *in vitro* ortamda, *ex vivo* tam kan kültürlerinde ve farelerde TB'ye karşı linezolite göre daha güçlü etki gösterdiğini açıklamaktadır. Raporda ayrıca, tam kan ile yapılan bir çalışmada, sutezolit, SQ109 ve bedakilinin aditif etki gösterebileceği şeklinde bir bulgu elde edildiği ve yeni bir karma rejim olarak denemesi gerektiği belirtilmiştir. [4]

Güney Afrika'da yürütülen bir Faz II çalışmasının bulguları, Pfizer'den Robert Wallis ve arkadaşları tarafından International AIDS Society 2012 Konferansı'nda sözlü bir sunumda tanımlanmıştır. Bu çalışmada, balgam örnekleri pozitif olan hastalar, tedavinin ilk 14 gününde günde iki kez 600 mg


sutezolit (s=25), günde bir kez 1200 mg sutezolit (s=25) veya Güney Afrika için standart rejimi (izoniiazit, rifampisin, etambutol, pirazinamid; s=9) kullanmak üzere rastgele gruplara atanmıştır. Hastaların yalnızca %7'si henüz antiretroviral tedavi kullanmayan HIV pozitif olgulardır ve %20'si kadındır. [5]

Tüm gönüllüler çalışmayı tamamlamıştır. Tedaviyle ilişkili ciddi istenmeyen olay gözlenmemiştir. QT aralığı üzerinde herhangi bir olumsuz etki olmamıştır. Sutezolit kolunda yedi hastada ALT düzeyleri geçici ve asemptomatik olarak yükselmiştir.

Başlangıçta, mililitrede koloni oluşturan birim (KOB/mL) ortalama log değeri 6,95 bulunmuştur. Bakterinin MGIT yöntemi ile saptanmasına dek geçen ortalama zaman 116 saattir. Çalışmanın üç tedavi kolunda da %90 güven aralıkları kullanılarak koloni oluşturan birim sayısının anlamlı ölçüde azaldığı ve MGIT ile saptama zamanının anlamlı ölçüde uzadığı görülmekle birlikte, standart rejim ile elde edilen gelişmeler anlamlı ölçüde daha fazla olmuştur. Elde edilen gerçek düşüşler özette grafik ile gösterilmiş olduğundan, kesin değerleri burada vermek mümkün olmayacaktır; bu değerlerin aşağıdaki gibi olduğu tahmin edilmektedir.

MGIT ile saptanmaya dek geçen zaman: standart rejimde 160 saat iken sutezolit rejimlerinde bundan yaklaşık 75 saat daha uzun.

KOB/mL sayısında azalma: sutezolit için yaklaşık 1,2 log, standart rejim için 2,8 log.

Yazarlar, bu ilaca ilişkin daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu sonucuna varmışlardır. 

Yorum

Bu, 1960'lardan bu yana, yeni TB ilaçları açısından en heyecan verici ve en hızlı ilerleyen dönemlerden biridir. Delemanid, bedakilini sollararak, yeni ilaçlar listesinin başına yerleşmiş olsa da, her iki ilaç da önemli bir yere sahiptir. Her iki ilaç da onay alabilmeleri için gerekli olan diğer incelemelerden hızla geçirilmelidir; bunlara pediyatrik formülasyonların geliştirilmesi için planlama yapılması da dâhildir. Ayrıca her iki ilaç da TB konusunda uzmanlaşmış merkezlerde tedavi görmekte olan ilaca dirençli TB olguları tarafından kullanılmak üzere lisans öncesi kullanıma açılmalıdır. Bu ilaçların birlikte kullanımına ilişkin çalışmalara da gereksinim vardır. Küresel TB Toplumu Danışma Kurulu (The Global TB Community Advisory Board), Otsuka'ya bu konuları dile getiren bir yazı göndermiş ve Otsuka da buna yanıt olarak planlarından ayrıntılı olarak söz etmiştir. [6, 7]

Delamanid hariç burada tartışılan ilaçlar ve rejimlerin kullanıma sunulması birkaç yıl sürecektir. Yeni TB ilaçları alanında ilacın keşfedilmesinden kullanıma sunulmasına kadar işleyen süreç çok yavaştır. Bedakilin, 2004 yılından bu yana geliştirilmekte olan bir ilaçtır ve halen hiçbir ülkede onay almamıştır. Yeni Tüberküloz İlaçları Çalışma Grubu'na (Working Group on New TB Drugs) göre sutezolide hâlihazırda ayrılan yıllık bütçe küçüktür (\$250.000 - \$1.000.000). PA-824 için ayrılan bütçe ise dikkati çekecek düzeydedir (\$10 milyon); ancak, büyük kâr getirecek bir ilaca harcanacak miktar bunun çok üzerindedir.

Kullanıma yakında sunulması beklenen TB ilaçlarının geliştirilmesi konusunda önemli gelişmeler elde edilmiş olsa da, büyük oranda yoksul insanları etkileyen hastalıklar için ilaç endüstrisinin ve araştırma kurumlarının yaptığı yatırımlar, daha zengin ülkelerde kâr sağlayacak ilaçlar için yapılanlara göre dramatik ölçüde azalmaktadır.

Kaynaklar

1. Gler MT et al. 2012. Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. N Engl J Med. 7 Haziran 2012 ;366(23):2151-60.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1112433>
2. Diacon A et al. 2012. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. Lancet. 20 Temmuz 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22828481>
3. Shinabarger D. 1999. Mechanism of action of the oxazolidinone antibacterial agents. Expert Opin Investig Drugs. Ağustos 1999; 8(8):1195-202.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15992144>
4. Clayden et al. 2012 Pipeline Report.
<http://www.pipelinereport.org/browse/tb-treatments/sutezolid-pnu-100480>
5. Wallis RS et al. 2012. Safety, tolerability and early bactericidal activity in sputum of PNU-100480 (sutezolid) in patients with pulmonary tuberculosis. Osözlü sunum özeti THLBBo2. 19th International AIDS Conference 22-27 Temmuz, Washington DC.
<http://pag.aids2012.org/abstracts.aspx?aid=20755>
6. Clayden P et al. 2012. Letter by Global TB CAB to Otsuka.
<http://www.tbonline.info/archive/document/94/>
7. Carlevaro P. 2012. Response to open letter by Global TB CAB.
<http://www.tbonline.info/archive/document/103/>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

TEDAVİ STRATEJİLERİ

“Ne zaman başlamalı?” sorusu neden karmaşıktır ve bu konuda neden az sayıda kanıt bulunmaktadır: Dr. Myron Cohen’e bir yanıt

Simon Collins, HIV i-Base

Giriş

Bu makale, “Ne zaman başlamalı?” tartışmasına yapılan ve bu sorunun karmaşıklığını ve yüksek CD4 T lenfosit sayılarında yararı konusunda yeterli kanıt bulunmamasını göz ardı eden katkılar nedeniyle yazılmıştır. Bu konu, HIV pozitif bireyler, doktorlar ve sağlık çalışanlarını ve halk sağlığı politikalarını ilgilendirmektedir.

Makale temelde saygıdeğer araştırmacı Dr. Myron Cohen [1] ile yapılan bir çevrimiçi görüşmeye yanıt olmakla birlikte, burada değinilen noktaların birçoğu, erken tedavi başlanması konusunda yayımlanmış makaleler ve sunumlarda değinilenlere benzerdir.

Bu örneklerde, olası yararları dayanılarak, politikada, tanı konur konmaz herkesin tedavi edilmesi doğrultusunda bir halk sağlığı yaklaşımı

benimsemek şeklinde dramatik bir değişiklik yapılmasının gerekliliğinin kendiliğinden ortaya çıktığı belirtilmektedir. Yararlara karşılık risklerin değerlendirilmesini sağlayacak kanıtların bulunmadığından ya da bu görüşe karşı kanıtların varlığından (genellikle geniş çaplı kohort çalışmaları) ayrıntılı olarak söz edilmemiştir. Bu yanıt, bu politika değişikliğindeki kanıtların daha şeffaf olması gerektiğini vurgulamak içindir; çünkü bu kanıtlar olmadan, HIV pozitif bireylerin ve onlara hizmet sunan sağlık çalışanlarının, doğru seçimleri yapması mümkün olmayacaktır.

Dr. Cohen ile yapılan görüşmede, tedavinin diğer yönlerine ilişkin ilginç fikirler bulunmaktadır; bunlar arasında, pek çok etkili ilaca sahip olmamız, en iyi sonuçları elde etmek için doktorun deneyimli olmasının önemi ve şifa konusunda yapılan

çalışmaların ve kullanıma girmek üzere olan yeni ilaçların, on yıl içinde bugünkü tedavi yöntemlerini geçersiz kılabileceği sayılabilir. Ancak, yüksek CD4 T lenfositleri değerlerinde tedavi başlanması konusundaki kuşkulu noktalar aşağıda belirtilmiştir.

- + Kılavuzdaki kanıtların gereğinden fazla vurgulanması, bu kanıtların kalitesinin gereğinden az vurgulanması ve son önerilerin gereğinden fazla basitleştirilmesi.
- + Tedavinin kişiye sağlık açısından sağlayacağı yararın, bulaşmayı önleme konusundaki etkisi ile bir arada değerlendirilmesi; bu iki konunun birbirinden ayrılması.
- + Erken tedavi başlanmasının ölümleri azalttığı ileri sürülmesi.
- + HIV'e karşı bireysel bağışık yanıtların çeşitlilik ve farklılık gösterebileceğinin göz ardı edilmesi.
- + Yüksek CD4 T lenfositleri sayılarındaki çok düşük riskin desteklemediği bir acil durum algısı yaratılması ve bireylerin, tedaviye başlamalarını sağlayacak şekilde duygusal bir dil kullanılması.

Tedavi başlanması gereken CD4 T lenfositleri değerlerine ilişkin kanıtlar ve kılavuz

Dr. Cohen ile yapılan görüşme, hem Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Bakanlığı (United States Department of Human Health Services-US DHHS) hem de Uluslararası AIDS Derneği-Amerika Birleşik Devletleri (International AIDS Society-United States of America-IAS-USA) kılavuzlarında, CD4 T lenfositleri sayısına bakılmaksızın “hemen” tedavi başlanması önerildiği ifadesiyle başlamaktadır. Dr. Cohen, “Bu çok büyük bir değişiklik ve beklenen yararları yansıtmakta ki bunlar son derece güçlü yararlar” demektedir.

Kılavuzda önemli bir değişiklik yapıldığı açıktır ve doğrudur. Ancak, bu değişikliğin, risklerden ağır bastığı kesin olan yararları dayandığı konusu bu kadar kesin değildir. “Hemen” tedavi ile aciliyet konusuna vurgu yapılmaktadır. Verilen bilgi “Erken tedavi daha iyidir” ve “bu değiştirilemez” şeklindedir.

Daha sonra, kılavuzdaki değişikliklerin bağlamı, 200 hücre/mm³'den 350 ve 500 hücre/mm³'e ve ardından da ABD'deki “hemen tedaviye başla” doğrultusundaki harekete ulaşacak şekilde basit bir doğrusal ilerleme olarak sunulmaktadır. Ancak, 2001 yılına dek ABD kılavuzunda zidovudin monoterapisi için bile 500 hücre/mm³ sınırının önerildiği, daha yüksek hücre değerlerinde tedaviye başlanmasının pek fazla bir yararı olmadığını altının çizildiği görmezden

gelmektedir. Geçmişte, ilaçların ciddi yan etkileri ve ilaca direnç, CD4 T lenfositleri sınırının 200 hücre/mm³'e indirilmesine, 200-350 hücre/mm³ aralığında ise sınırlı düzeyde kullanılmasına neden olurken, yeni ilaçların güvenilirlik ve etkinliğinin iyileştirilmesi, risk: yarar dengesini, erken dönemde tedavi lehine çevirmiştir. Ayrıca, tedaviye başlamak için başka konuların da (hepatit koenfeksiyonu, gebelik, yaş vb) dikkate alınması gerekse de, bu temel tartışma açısından CD4 T lenfositleri sayısı üzerine odaklanmak yararlı olacaktır.

Ne kadar iyi niyetle yapılırsa yapılsın, uzmanlar tarafından hazırlanan kılavuzlar, uygun verilerin bulunmadığı durumlarda yanlış öneriler içerebilir. CD4 T lenfositlerinin en yüksek olduğu durumlarda riskin ne olduğu konusunda herhangi bir veri bulunmadığı konusu unutulmamalıdır. En yeni karma tedaviler konusunda yürütülen klinik bir çalışmaya katılan, karmaşık olmayan, nispeten daha sağlıklı ve motive olmuş hastalarda bile etkinlik %100 değildir; %10-30 oranında ilaç direnci gelişme ve hastanın zarar görme riski vardır.

2009 yılından bu yana yürütülmüş olan birkaç çalışma, yüksek CD4 T hücreleri sayılarında antiretroviral tedavinin yararları ve riskleri hakkında kanıt sağlamış olsa da, ABD kılavuzunda, CD4 T lenfositleri için önce 350 hücre/mm³ sınırından 500 hücre/mm³ sınırına geçilmiş, son olarak da tanı konur konmaz tedavi başlanması önerisi getirilmiştir. CD4 T lenfositleri sayısı ≤ 350 hücre/mm³ ve > 500 hücre/mm³ iken tedavi başlanan hastalar arasında akıbet açısından farkın çok küçük olması beklenmektedir; bu amaçla yürütülmekte olan geniş çaplı uluslararası bir çalışma olan START çalışmasında, bu farkı tespit edebilmek için 4000 hastanın altı yıldan uzun bir süre izlenmesi gerektiği gerçeği de bu düşüncüyü desteklemektedir. [2] Ayrıca, modelleme çalışmalarında, HIV pozitif bireylerde yaşam beklentisinin HIV negatif toplumlardakine eşitlendiği önerisi de tedaviye CD4 T lenfositleri sayısı 350 hücre/mm³ düzeyinde iken başlanması varsayımına dayanmaktadır. [3] Bu önerinin, kaynakları sınırlı bölgelerde ne tür karmaşalara yol açtığı da aşağıda tartışılmıştır.

Tablo 3'de, tedaviye ne zaman başlanması gerektiğine ilişkin en önemli çalışmalar ve kılavuzlar yer almaktadır. Bu çalışmaların çoğunda, CD4 T lenfositleri sayısı > 500 hücre/mm³ iken tedavi başlanmasının yararlarına ilişkin kanıt arama çabaları dikkati çekmektedir ve kılavuzların çoğunda, yapılan önerilerin, sayısı sınırlı ve kalitesi düşük kanıtlara dayandırıldığına dikkat çekilmektedir. Çalışmaların

tümü birbirine eşit değerde değildir ve kılavuzlarda, yüksek CD4 T lenfosit sayılarında tedavi başlama önerisinin hassasiyeti bilinmektedir; çünkü bu önerilerin gücü, genellikle uzman görüşlerine

dayandığı için düşüktür. Yüksek CD4 T lenfosit düzeylerinde tedavi başlama önerisi her yapıldığında, bu önerinin kanıt düzeyinin düşük olduğunun belirtilmemesi yanıltıcıdır.

Tablo 3. Tedaviye erken başlanmasının mantığı ve bu konudaki kanıtlar

Randomize klinik çalışmalar (RKÇ)	Çalışma veya belge	Yorum özeti	Kaynaklar
Bu tür bir çalışma, herhangi bir girişimin risk ve yararlarına dayanan en güvenilir kanıtları sağlar	CIPRA HT-001 (Haiti) (2010)	CD4 200-350 iken başlama ile <200 iken başlama arasında sağlık ve sağkalım açısından kesin yarar olduğu gösterilmiş	[4]
	SMART (tedavi almayan alt grup) (2008)	CD4 <250 olana dek beklemek, erken tedavi grubuyla (ortanca CD4 440) karşılaştırıldığında ciddi olay gelişme riskini artırmış	[5]
	HPTN-052	CD4 <250 olana dek beklemekle karşılaştırıldığında, 350-500 arasında iken başlamak, sağlığa ilişkin olay gelişme riskini artırmış. Sağkalımda fark yok	[6]
Kohort çalışmaları Bu tür bir çalışma, RKÇ verileri olmadığında kullanılır.Genellikle RKÇ'ye dâhil edilen birey sayısından daha fazla katılımcıyı kapsamakla birlikte, sonuçları daha az güvenilirlerdir. Bunun nedeni, randomizasyon olmadan, tedaviye erken başlayan bireyleri, geç başlayanlardan farklı kılan unsurlar için düzeltme yapmanın mümkün olmamasıdır.	ART-CC (2009)	CD4 sayısı 250-350 olana dek bekleme ile karşılaştırıldığında, 350-450 iken başlamak, sağlık ve sağkalım açısından yarar sağlasa da, sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. CD4 sayısı 450-550 iken başlamak, 350-450 iken başlamaya göre sağkalım açısından hiçbir fark yaratmamıştır.	[7]
	NA-ACCORD (2009)	CD4 sayısı 350-500 iken tedaviye başlamak ölüm riskini <350 olana dek beklemeye göre azaltmıştır. CD4 sayısı >500 iken tedavi başlamak, <500 iken başlamaya göre sağkalım açısından yarar sağlasa da, çok az sayıda ölüm olması nedeniyle antiretroviral tedavinin mutlak etkisi kestirilememiştir. Bu çalışmada verilerin analiz edilme şekli de sorgulanmıştır.	[8]

	HIV CAUSAL (2011)	CD4 sayısı 350-500 iken tedaviye başlanması, AIDS tanımlayıcı hastalık gelişme riskini, <350 iken başlanmasına göre azalttığı tahmin edilmiştir. Sağkalım açısından fark gözlenmemiştir.	[9]
	CASCADE (2011)	CD4 sayısı 350-500 iken tedavi başlanması, <350 iken başlanması ile kıyaslandığında, hastalık veya ölüm açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sayı 500-800 iken başlanması halinde sağlık veya sağkalım açısından yarar elde edilmemiştir.	[10]
	COHERE (2012)	CD4 kategorisi arttıkça sağlığa ilişkin olumsuz sonuçlar (ölüm dâhil) azalmıştır. CD4 sayısı >500 olanlarda da aynı sonuç elde edilse de, bu kişilerin sayısı o kadar azdır ki, elde edilen bulgunun klinik açıdan anlamı sınırlıdır.	[11]
Yangı hakkındaki endişeler	SMART (2008) ANRS (2009)	Viral yükün ne süreyle saptanabilir düzeyde olduğu konusunda farkındalık ve endişeler artmaktadır. Kalp, böbrek, karaciğer hastalığı, bazı kanserler ve nörolojik komplikasyonlar gibi AIDS ile ilintili olmayan olayların gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir. 2013 DHHS kılavuzunda bu konuda mükemmel bir özet ve tartışma bulunmaktadır; "Ne zaman başlamalı" bölümünde bu konudaki endişelerin 113-127 numaralı kaynaklarda yer aldığı dikkati çekmektedir. Bunların sadece ikisi 2011 tarihli, diğerleri ise epeyce eskidir.	[12,13]
Önemli kılavuzlar Kılavuzlar, akıl karıştıran sınırlı sayıdaki kanıtların açıklanmasına yardımcı olmaktadır. Sadece tablolardaki özet önerileri değil, metni de okumak bu açıdan önemlidir. Kılavuzların üçü de aynı kanıtlara dayanarak farklı sonuçlara ulaşmıştır.	US DHHS (2012)	CD4 sayısı yükseldikçe elde edilen klinik yarara ilişkin kanıt dayanağı azalır. En güçlü öneri, CD4 sayısı <350, ikinci sırada da 350-500 iken tedavi başlanmasıdır. CD4 sayısı <500 iken tedavi başlanmasının yararları, viral yükün saptanabilir düzeyde sürmesinin zararlarına ilişkin endişeler taşıyan uzmanların görüşlerine dayanmaktadır. Bu kılavuzun kapsamında korunma da bulunmakla birlikte, temel odak noktası klinik yararlarıdır.	[14]

IAS-USA (2012)	CD4 sayısı ne olursa olsun tüm hastalara tedavi önerilmesi. Büyük oranda bulaşmayı azaltma şeklindeki olası etkiye dayanan bir öneridir. Ancak öneri gücünün en yüksek olduğu durum, CD4 sayısı <500 iken tedaviye başlanmasıdır. CD4 sayısı >500 iken başlanması için orta düzeyde destek vardır ve bu öneri en düşük kanıt gücüne dayandırılmıştır.	[15]
BHIVA (2012)	İngiltere kılavuzu, CD4 düzeyi ≥ 350 iken tedaviye başlanmasını önermektedir. Bu öneri, erken başlamanın yararlarını gösteren randomize verilerin eksikliğine ve gözlemsel çalışmalarda çelişen bulguların elde edilmesine dayanmaktadır.	[16]
DSÖ (2009, 2012)	DSÖ tedavi kılavuzunda, klinik yarara ilişkin kanıtların orta düzeyde olması nedeniyle CD4 T sayısı için 350 sınırı kullanılmıştır. Serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde korunma amacıyla antiretroviral kullanımı, güçlü kanıt düzeyi ile desteklenmektedir.	[17,18]

BHIVA, British HIV Association; DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü; IAS-USA, International AIDS Society-United States of America; US-DHHS, United States Department of Human Health Services.

Korunma için tedavi ve ortaya çıkan yararları birlikte değerlendirmenin riskleri

Korunma ile elde edilecek ek yarar söz konusu olduğunda dahi, tedavi kılavuzları klinik gereksinim üzerine odaklanan önerileri dikkate almaktadır.

[14,15,16]

Ancak, tedavinin korunma üzerindeki etkisi, yeni elde edilen verilerin güçlü olduğu bir alandır. Kanıtlar, tedavinin, cinsel yolla bulaşmayı dramatik olarak azalttığını ortaya koyan geniş çaplı ve önemli birkaç randomize çalışmaya dayanmaktadır.

HPTN-052 çalışması bunlardan biridir. Dr. Cohen bu çalışmada birinci araştırmacıdır. HPTN-052, antiretroviral tedavinin, heteroseksüel bulaşmayı dramatik biçimde azalttığını ve sağlanan korunmanın boyutunun, kondom çalışmaları ile belirtilenden çok daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle de

çok ses getiren bir çalışma olmuştur. [5]

Ancak toplumsal açıdan bakıldığında, HIV pozitif olmak ille de HIV'i bulaştırmak anlamına gelmez. Bireysel düzeyde seks yapmıyor dahi olabilirsiniz; tercih ettiğiniz cinsel eylem açısından veya sürekli ve dikkatli kondom kullanarak, tamamen güvenli seks yapıyor olabilirsiniz ya da eşiniz de HIV pozitif olabilir ve bu durumda HIV geçişi, sadece ilaç direnci bağlamında önem taşıyabilir.

Bilgilendirme sonrası seçim bağlamında, cinsel eşin riskini azaltmak için tedaviye erken başlamak önemli olabilir ve hem HIV negatif hem de HIV pozitif bireylerin yaşam kalitesini artırabilir. Kaynakları sınırlı bölgeler için geliştirilmiş olan Dünya Sağlık Örgütü kılavuzu, serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde, bulaşma riskinin azaltılması açısından herhangi bir CD4 T lenfosit düzeyinde antiretroviral tedaviye başlanmasını önermektedir. [18] Bu yaklaşım, her

iki eşin de endişesini azaltmaya yardımcı olabilir ve sürekli kondom kullanılıyor olsa bile, kondomun yırtılması halinde HIV bulaşı olasılığını neredeyse yok denecek kadar azaltacağından, birçok bireyin huzura kavuşmasını sağlayarak cinsel yaşamının düzelmesine katkısı olmuştur.

Ancak tüm bu olumlu kazanımlara rağmen, tedavi konusunda elde edilen yararlar (CD4 T lenfosit sayısının >350 hücre/mm³ iken dikkate değer düzeyde fakat ılımlı) ile korunmaya ilişkin yararların (virüs yükü daimi olarak baskılanmış bireylerde bulaştırıcılık dramatik olarak azalmaktadır) birleştirilmesi doğrultusundaki davetkâr yaklaşıma karşı konulmalıdır.

Bunlar, HIV tanısı almanın HIV'i bulaştırmak ile eşdeğer olduğu düşüncesinden yola çıkarak herkesin tedavi edilmesi şeklindeki halk sağlığı yaklaşımlarının uygulamaya koyma konusundaki önemli sıkıntılardır.

Süregiden bulaşmalar, incelenen topluma ve modelleme çeşidine göre %10-90 arasında olmakla birlikte, bulaşmaların yaklaşık %40'ı, kişinin çok bulaştırıcı olduğu primer enfeksiyon sırasında gerçekleşmektedir. Bu, çok sayıda cinsel eş (İngiltere'deki erkeklerle seks yapan erkeklerde olduğu gibi) ile bağlantılı epidemilerde orantısız bir etki yaratabilir ve eşcinsel erkeklerde oral seksi düşük risk düzeyinden yüksek risk düzeyine taşıyabilir. Yeni enfeksiyonların önemli bir başka bölümü de tanımlanmamış kronik enfeksiyonlarla ilişkilidir. Tedaviye erken başlanması, bu kilit niteliğindeki toplumlarda halk sağlığı açısından doğrudan bir etki yaratması olası görünmemektedir.

Dr. Cohen, heteroseksüel bulaşma bağlamında, "tedavinin bu bireylerin bulaştırıcılığını ortadan kaldırdığı açıktır" yorumunu yapmakta, ancak bunu, "tedaviye tam uyum halinde %100'e yakın korunma sağlanır" şeklinde değiştirerek, yine de bir miktar bulaşmanın olabileceğini vurgulamaktadır. Bu yorumun, genital bölgedeki ilaç düzeyleri, genital bölgeden virüs atılımının süregitmesi, veri yetersizliği, modelleme sorunları, maliyet, tedaviye uyum ve akut bulaşmalar konusundaki "uygunsuz gerçek" gibi unsurları göz ardı ettiği unutulmamalıdır. Bunlar, Dr. Cohen'in, 2010 sonbaharında düzenlenen BHIVA konferansında gündeme gelen "Evangelik Test Et ve Tedavi Et Hareketi"ne şiddetle karşı çıkmak için kullandığı nedenlerdir. [19]

Yukarıda sözü edilen konuşma haddinden fazla dikkatli ve kötümser bir derleme iken, 2010'dan bu yana Dr. Cohen'in görüşlerinin bu kadar değişmesini sağlayan

kanıtların neler olduğu belirsizdir. Kullandığı yöntem tartışmalı olan, fakat CD4 T lenfosit sayısının <500/mm³ düzeyinde iken tedaviye başlanması görüşünü destekleyen gözlemsel bir kohort çalışması olarak sıklıkla kaynak gösterilen NA-ACCORD çalışması dahi bu konuşmadan sadece 18 ay önce Nisan 2009'da yayımlanmıştır.

Kılavuzların çoğunda belirtildiği gibi, bulaşmayı önlemek için tedavi başlanması, herhangi bir CD4 T lenfosit sayısının için bir seçenek olmalıdır. Tedavinin bu amaçla kullanılması ise tamamen hastanın seçimine bırakılmalıdır.

Tedaviye erken başlamanın sağlık açısından sağladığı yararlar: Yaşam kurtarıyor mu?

Dr. Cohen, çok farklı sonlanma noktalarını birlikte değerlendirecek, HPTN-052 çalışmasının "sağlık ve sağkalm üzerinde son derece büyük bir etki yarattığı" ifadesini kullanmıştır.

Tedaviye erken başlanmasının henüz herhangi bir zararı gösterilmemişse de, sağlanan klinik yararlar beklenenden daha küçük olmuştur.

HPTN-052 çalışmasına dâhil edilen bireyler tedaviye CD4 T hücresi sayısının <250 hücre/mm³ iken ya da 350-550 hücre/³ aralığında iken başlamışlardır. Bu durumda elde edilen yararlar, başlama sınırının düşük tutulmasına bağlı olabilir.

İki grup arasında ölen hasta sayısı açısından istatistiksel bir farklılık ya da herhangi bir eğilim olduğu doğrultusunda bir ipucu saptanmamıştır (her grupta bulunan yaklaşık 900 kişiden erken tedavi grubunda 10 ölüm, CD4 T lenfosit sayısının 250 hücre/mm³ oluncaya dek bekleyen grupta ise 13 ölüm olmuştur; p değeri 0,5)

Viral yükün azalması ve bununla bağlantılı olarak bağışık yangının/aktivasyonun azalması ile belli başlı organlarda komplikasyonlar ve kanserler gibi "AIDS ile bağlantılı olmayan" ciddi olayların da azalması beklenirken, bu açıdan da iki grup arasında bir fark bulunmamıştır.

Hindistan'daki iki merkezde akciğer dışı tüberküloz nedeniyle daha fazla sayıda ciddi olay gelişmiş olmasına karşın, akciğer tüberkülozu açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak, tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde HIV tedavisine erken başlanmasının yeni tüberküloz enfeksiyonlarının gelişme riskini azaltacağı unutulmamalıdır.

Sağkalm, bir ölüm-kalım konusudur ve hem doktorlar hem de hastalar açısından önem taşır. Tanı konur

konmaz herkes için “hemen” tedavi başlanmasının ölümleri azaltacağını söyleyen herkes, buna ilişkin kanıtları ortaya koymak durumundadır. Klinik açıdan elde edilen yararlar (daha az hastalık, daha hafif ve tedavi edilebilir hastalık) ile sağkalıma ilişkin yararları (daha az sayıda ölüm) bu bağlamda bir arada değerlendirmek yarar sağlamaz.

Sağkalım ile sağlık durumunun iyileştirilmesi sonuçlarının birleşik olarak değerlendirilmesi, çalışmalarda sıkça başvurulan bir yorumdur. Sağlık durumunun düzeltilmesi tabii ki önemlidir. Ancak tedaviye erken başlanması, sadece bazı belirtilerin ortaya çıkmasını engellemek suretiyle sağlık durumunu iyileştirmiştir; Tablo 3'deki çalışmaların neredeyse hiçbirinde ölümlerde azalma sağlanmamıştır.

HIV'e bireysel yanıt

Dr. Cohen, HIV enfeksiyonunun ilerleme hızının çok değişken olmasının, tanı anında herkesin tedavi edilmesi konusu için bir dezavantaj oluşturduğunun farkındadır; ancak yine de, tedavi gereksinimi olmayan hastaları halkın sağlığı açısından tedavi etme fikrini savunmaktadır.

HIV ile enfekte bireylerin üçte birinde CD4 T lenfosit sayısının enfeksiyonun ilk iki yılı içinde <350 hücre/mm³ düzeyine inmesi sonucunda hastalık hızlı ilerlerken, olguların %25'inde CD4 T hücre sayısı en az beş yıl, hatta bazı hastalarda çok daha uzun süreler boyunca >500 hücre/mm³ düzeyinde devam etmektedir. [20] “Elit kontrol yapanlar” olarak adlandırılan az sayıda hastada ise viral yük, tedavi almadan da saptanabilir düzeyin altında seyretmektedir.

HIV'e karşı verilen yanıtlardaki bu geniş çeşitlilik, herkes için “hemen” tedavi başlanmasının aciliyetini savunmayı güçleştirmektedir. HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki en önemli saldırısı, enfeksiyonun ilk birkaç haftası içinde gerçekleşmektedir. Sıklıkla 1 milyon kopya/mL düzeyinin üzerinde seyreden viremi patlaması son derece enfeksiyözdür ve bağırsakta yerleşmiş olan CD4 T hücrelerinin büyük bir bölümünü yok eder. Buna rağmen, enfekte olan bireylerin çoğu, HIV'i yıllarca baskı altında tutacak bir bağışık yanıt oluşturmayı başarabilir. Kronik enfeksiyon sırasındaki viremi istenen bir durum olmasa ve tedaviye erken başlanması görüşünü desteklese de, bununla ilintili riskin ne olduğunun belirlenmesi gerekir.

Tedaviye erken başlanması halinde CD4 T hücrelerinin sayısının yüksek kalması sağlanabilir. Ancak, tedaviye başlama zamanı açısından CD4 T lenfositlerinin

200 hücre/mm³ ile 440 hücre/mm³ düzeylerini karşılaştırmak kolay olsa da, “hemen” tedavi kavramı, çok daha yüksek CD4 T hücre düzeylerini hedeflemeli ve bu hedefi kararlı bir biçimde işaret etmelidir. Bu bağlamda, 1100 hücre/mm³ ile 900 hücre/mm³ düzeyini ya da 900 hücre/mm³ ile 700 hücre/mm³ düzeyini karşılaştırmak istediğimizde sonuç ne olacaktır? Antiretroviral tedavi ile 15 yılda edinilen deneyimle yürütülen en iyi kohort çalışmaları, 700 hücre/mm³ ile 500 hücre/mm³ arasındaki fark için kanıt elde etmeye çalışmaktadır.

Benzer şekilde, tedavi ile elde edilen yararlar, beş veya on yıl sonra sabit bir düzeye ulaşabilir. Bu durumda, tüm yaşam dikkate alındığında tedavide geçirilecek 35 ile 40 yıl arasında herhangi bir fark olmayacağı iddiası yanlış olacaktır. Tedavinin klinik açıdan acil olmadığı bir durumda bu, 25 ile 40 yıl arasında bir fark anlamına gelecektir ki bu da anlamlı bir farktır.

Yan etkilere karşılık tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonu

Yan etkilerin etkili bir biçimde yönetimi konusu, tedavinin geniş kapsamlı kullanımını konusunda bir tedbir olarak kabul edilmektedir; ancak risk ve yararların tartılmasını sağlayacak veri bulunmamaktadır. Bu konuda yürütülen randomize çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır ve gözlemsel kohortlarda bu veriler toplanmamaktadır. Tüm karma tedavilerde kemik dansitesitesinin azalması riski, bazı bireylerin efavirenz kullanırken intihar etmesi ve mekanizması henüz bilinmeyen yağ birikimi, risklere örnek olarak verilebilir.

Dr. Cohen, CD4 T hücre sayılarının yüksek olduğu durumlarda istenmeyen etkilerin sıklığı daha fazla olabilir” ifadesini kullanmakta, ancak bunun, “organların korunması ile sağlanacak klinik yarar...” ile dengeleneceğini eklemektedir.

Bu önemli bir konudur. SMART çalışması, tedavi alan bireylerde tedavi ile viral yükün baskılanması halinde, belli başlı organlarda (kalp, karaciğer, böbrek) ciddi komplikasyonlara, CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olsa bile tedaviyi kesen bireylere göre daha az rastlandığını ortaya koymuştur. SMART çalışması ayrıca, tedavinin, başta zannedilenden çok daha güvenli olduğunu göstermiştir ve bu çalışmada elde edilen bulgular, tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun sonuçlarına ilişkin yeni bir araştırma alanının açılmasını sağlamıştır.

Tedavi almayan kişilerde süregiden viral replikasyona bağlı hasarların meydana gelmesi olasıdır hatta beklenir. Bazı çalışmalar, elit kontrol yapan hastalarda

bile biyogöstergelerin, HIV negatif bireylerdekinden farklı olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu, halen araştırılmakta olan bir varsayımdır ve elde edilecek olası “küçük” farklılıklar için yaşam boyu tedavi kullanılmasının gerekliliği tartışılabilir.

Küresel sağlık

Dr. Cohen ile yapılan görüşmede küresel sağlık konusuna çok az değinilmiştir. Ancak ülkelerin çoğunda hastaların önemli bir bölümünün tedavi seçeneklerinin az olduğu dikkate alındığında bu önemli bir konudur. Bölge ayrımı yapmaksızın erken tedavinin yararlarının basite indirgenmesinin riskleri vardır.

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunda CD4 T lenfositleri için tedaviye başlama sınırının 350 hücre/mm³ düzeyinden 500 hücre/mm³ düzeyine çekileceği konusundaki endişeler, HIV Tedavi Bülteni Türkiye'nin bu sayısında bir derlemenin konusu olmuştur. Bu endişeler, tedaviye erişimin sınırlanması konusunda değildir; çünkü DSÖ kılavuzu, serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde korunma amacıyla, CD4 T lenfosit sayısı ne olursa olsun tedaviye erişimin sağlanmasını zaten önermektedir. Endişeler esasen, kaynakların ve seçeneklerin dramatik biçimde sınırlı olduğu bölgelerde hastaya zarar verme riskinden köken almaktadır.

Zengin bölgelerde altı farklı sınıfa ait yirmiden fazla ilaç bulunmaktadır. Ülkelerin çoğunda ise tedavi, iki, belki de üç sınıfa ait en fazla altı ilacı temel almaktadır. İkinci seçenek tedavilere erişim çoğu kez çok sınırlı ve çok daha pahalıdır. İkinci seçenek tedavinin etkinliği de daha azdır; çünkü viral yük ve direnç testlerinin düzenli olarak yapılmadığı durumlarda, ilaca direnç oranlarının da yüksek olması beklenmektedir. Üçüncü seçenek tedaviye erişim ise çok daha zordur.

Küresel olarak bakıldığında HIV pozitif bireylerin belki de %50'si halen stavudin (d4T) kullanmaktadır. Stavudin temelli tedavi rejimlerinin yararları, bu ilacın tanı konur konmaz ya da CD4 T lenfosit düzeyi 500 hücre/mm³, hatta 350 hücre/mm³ olduğunda karma tedavinin bir bileşeni olarak kullanılması halinde doğacak risklerden daha fazla olmayacaktır. Bu ilacın Batı ülkelerinde bir seçenek olduğu dönemlerde, ilacın neden olduğu yan etkiler o denli fazlaydı ki, kılavuzlarda CD4 T hücreleri için tedaviye başlama sınırı, 200 hücre/mm³ olarak belirlenmiştir. Stavudinin rejimde bulunmadığı durumlarda ise en güçlü kanıt düzeyi 350 hücre/mm³ için elde edilmiştir.

İlaç stoklarının tükenmesi, halen sık rastlanan bir durumdur ve ilaçsız kalmak, CD4 T lenfosit sayısı

yüksek olan bir bireyin HIV enfeksiyonu nedeniyle maruz kalacağı risklerden çok daha fazla risk taşımaktadır. [22,23,24]

Klinik yarar sağlamak amacıyla tedavi kullanan HIV pozitif bireylerde ilaç stoklarının tükenmesi nedeniyle tedaviye ara verilmesi, tedavinin başarısız olmasına neden olacaktır. Hastanın tedaviye uyumu ne kadar iyi olursa olsun, stokların tükenmesi halinde tedavinin kesilmesi gerekecek ve kandaki ilaç düzeyleri ilk birkaç hafta içinde azaldıkça direnç gelişme olasılığı ortaya çıkacaktır. Direnç gelişmiş bireylerde ilaç bulunabilir olduğunda tedaviye yeniden başlanmasının sağlayacağı yarar sınırlı olacaktır. Küresel Fon'un koyduğu minimum mali hedeflere hiçbir yıl ulaşamadığı göz önüne alındığında, yaşam boyu kesintisiz tedavinin garanti edilemeyeceğini görmek zor değildir.

Halk sağlığı, kurtarılan yaşamlar ve sağlıklı olma durumunun sürdürülmesi açısından öncelikler dikkate alınacak olursa, kaynakları sınırlı olan ülkelerin çoğunda CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ iken tedaviye başlamanın klinik yararları söz konusu değildir.

Tedaviye başlama konusunda hastanın seçimi ve kararı

Dr. Cohen, “hemen” tedavinin aciliyetini daha da vurgulamak için, bir bireyin tedaviye “başlamaya hazır” olması kavramının, doktor ile hasta arasında bunun tartışılabilir hale gelmesiyle “her şeyin yolunda olduğu” şeklinde “yalancı bir güven hissi” doğmasına yol açabileceğini ifade etmektedir.

Tedavi kılavuzlarının temel öğelerinden biri olan “tedaviye başlamaya hazır olma” kavramı, tedavi gereksiniminin ve tedavinin nasıl kullanılması gerektiğinin iyi anlaşılabilmesi halinde tedavi başarısızlığı riskinin yüksek olması nedeniyle aktivistlerin talep ettiği ve desteklediği bir kavramdır. Tedaviye başlama gereksinimi ne olursa olsun (tanı alır almaz, CD4 T lenfosit düzeyi 500 veya 300 veya 200 hücre/mm³, kişisel sağlık durumu veya eşe bulaşma riskinin azaltılması), bu kararın, bilgilendirildikten sonra hasta tarafından verilmesi gerekmektedir.

Görüşme boyunca Dr. Cohen tarafından kullanılan dil, hastanın seçimine yardımcı olacak bilgi sağlamaktan çok, endişe düzeyini artıracak nitelik taşımaktadır ve bir yandan yukarıda tartışılan “aciliyet”, öte yandan bilinmeyen yarattığı korku vurgulanmaktadır. HIV tanısı halen pek çok insan için travmatiktir ve yaşamı değiştiren bir olaydır. Tedaviye başlama kararı da en azından bunun kadar önemlidir.

Bireyin gelecekteki sağlık durumu ya da halk sağliğı gúndemi açısından kişilerin karar verme konusunda korkuya sevk edilmesinin kimseye yararı olmayacaktır.

Sonuç


Tanı konur konmaz tedaviye başlanmasının olası yararları konusu, zidovudin monoterapisi günlerinden bu yana tartışılmaktadır. Ancak CD4 T lenfosit değeri yüksek olduğunda, yaşam boyu tedavinin asemptomatik HIV enfeksiyonundan daha iyi olduğ konusunda halen çok az kanıt bulunmaktadır.

Günümüzde, mevcut kanıtlar (ve aynı kanıtların farklı kılavuzlarda uzmanlar tarafından yapılan yorumları), CD4 T lenfosit düzeyi >350 hücre/mm³ olan bireylerde tedaviye erken başlanmasının riskleri ile yararlarının dengede olduğ doğrultusundadır. START çalışmasının 2016 yılında beklenen sonuçları, bu soruyu yanıtlayacak en güçlü kanıtları sunacaktır. [2]

Tabii ki o zamana kadar hiçbir şey yapılmayacağını söylemek mümkün değildir; ancak bulguların ne olacağını tahmin etmeye çalışmak ya da daha kötüsü, kanıtlar zaten varmış gibi yapmak, hata riskini artırır.

HIV pozitif bireyler, özellikle de cinsel eşlerine virüsü bulaştırma riskini azaltmak için herhangi bir CD4 T lenfosit düzeyinde tedaviye başlama seçeneğine sahip olmalıdır. Ancak, CD4 T hücresi değeri yüksekken tedavi başlanmasının kişisel sağlık açısından yarar sağlama olasılığının olduğ, fakat bu konuda sınırlı miktarda veri bulunduğ konusunda hasta bilgi sahibi olmalıdır.

Pek çok çalışmada, bireyin kendi seçimi olduğ takdirde, tedaviye erken başlanmasının da tedaviye CD4 T lenfosit sayısı <350 hücre/mm³ oluncaya dek ertelemenin de mutlak riskinin az olduğ ileri sürülmüştür. 2016 yılında, yukarıda tartışılan önemli soruyu yanıtlaması beklenen START çalışmasına dâhil olan bireylerin bu önemli bilgiyi unutmamaları önerilir.

Simon Collins, START çalışmasını yürütmekte olan INSIGHT grubunun Toplumsal Danışma Kurulu üyesidir. Bu makale, daha önce yayımlanmış olan bir blog içeriğine dayanılarak hazırlanmıştır. [25] Destekleri ve yorumları için HIV Treatment Bulletin yayın kuruluna teşekkürler. 

Kaynaklar

1. Smith M. Interview with Dr Myron Cohen: When to start therapy, a clinical context report. MedPage Today. (5 Ocak 2013). <http://www.medpagetoday.com/clinical-context/HIVAIDS/36634>
2. Strategic Timing of Anti Retroviral Therapy (START). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>
3. May M et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) study. BMJ 343, doi: 10.1136/bmj.d6016, 2011. <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d6016>
4. Severe P et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. N Engl J Med 2010;363:257-65. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA0910370>
5. Emery S et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. J Infect Dis. 15 Nisan 2008;197(8):1133-1144. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18476292>
6. Cohen MS et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011; 365: 493-505. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA1105243>
7. Sterne JA et al. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. Lancet. 2009;373(9672):1352-1363. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60612-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60612-7/abstract)
8. Kitahata MM et al. NA-ACCORD Investigators. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. 30 Nisan 2009;360(18):1815-1826. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoA0807252>
9. Cain LE et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS- defining illness in HIV-1-infected persons in developed countries: an observational study. Ann Intern Med. 19 Nisan 2011;154(8):509-515. <http://annals.org/article.aspx?articleid=746932>
10. Writing Committee for the CASCADE Collaboration. Timing of HAART Initiation and Clinical Outcomes in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Seroconverters Arch Intern Med. 2011;171(17):1560-1569 <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1105942>
11. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 cell count and the risk of AIDS or death in HIV-Infected adults on combination antiretroviral therapy with a suppressed viral load: a longitudinal cohort study from COHERE. PLoS Med. 2012;9(3):e1001194. <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001194>

12. Mugavero MJ et al. Viremia copy-years predicts mortality among treatment-naive HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. Kasım 2011;53(9):927-935.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/9/927.full.pdf>
13. Guiguet M, Boue F, Cadranet J, Lang JM, Rosenthal E, Costagliola D. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies (FHDH-ANRS CO4): a prospective cohort study. Lancet Oncol. 7 Ekim 2009;10(12):1152-1159.
[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70282-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70282-7/abstract)
14. US DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Şubat 2013.
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/tvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
15. IAS-USA. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. JAMA, 25 Temmuz 2012-Vol 308, No. 4.
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1221704>
16. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 1–85. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2012.01029_1.x.
<http://www.bhiva.org/Guidelines.aspx>
http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/hiv1029_2.pdf
17. WHO. Rapid advice. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Kasım 2009.
<http://www.who.int/hiv/pub/arv/advice/en/index.html>
18. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>
19. Cohen M. The HIV ‘test and treat’ movement: the details really matter, and now. BHIVA Autumn Conference 2010. Web cast online.
http://www.bhiva.org/101007_MyronCohen.aspx
20. Lodi S. et al. Time from Human Immunodeficiency Virus seroconversion to reaching CD4+ cell count thresholds <200, <350, and <500 cells/mm³: assessment of need following changes in treatment guidelines. Clin Infect Dis. (2011) 53 (8): 817-825. doi: 10.1093/cid/cir494.
<http://cid.oxfordjournals.org/content/53/8/817.full>
21. Geffen N. Implications if WHO guidelines increase CD4 threshold for starting ART to 500. HIV Treatment Bulletin. Ocak/Şubat 2013.
<http://i-base.info/htb/20823>
22. Sued O et al. HIV drug and supply stock-outs in Latin America. The Lancet Infectious Diseases, Volume 11, Issue 11, Pages 810 – 811, Kasım 2011. doi:10.1016/S1473-3099(11)70301-2.
[http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(11\)70301-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(11)70301-2/fulltext)
23. Pasquet A et al. Impact of drug stock-outs on death and retention to care among HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy in Abidjan, Côte d’Ivoire. PLoS One 5(10): e13414. 15 Ekim 2010. doi:10.1371/journal.pone.0013414.
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0013414>
24. Bangsberg D. The Achilles’ heel of HIV treatment in resource-limited settings. JAIDS, 1 Şubat 2008 – Volume 47 – Issue 2 – pp 266-267. doi: 10.1097/QAI.0b013e31815b2142.
http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2008/02010/The_Achilles_Heel_of_HIV_Treatment_in.24.aspx
25. Collins S. The importance of evidence for “When to Start”: a response to Dr Myron Cohen. Web Blog (12 Şubat 2013).
<http://i-base.info/simoncollins/2013/02/the-importance-of-evidence-for-when-to-start/>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

KILAVUZLAR

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunda antiretroviral tedavi başlamak için CD4 T hücrelerinin sınırının <500 hücre/mm³ olarak belirlenmesinin olası sonuçları

Nathan Geffen, CSSR

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzu son derece önemlidir. Gelişmekte olan ülkelerdeki tedavi politikaları DSÖ tarafından yönlendirilmektedir ve bu ülkelerdeki aktivistler, savunuculuk eylemlerinde DSÖ kılavuzunu kullanmaktadırlar.

Hâlihazırda, DSÖ kılavuzunda, CD4 T lenfosit sayısı

<350 hücre/mm³ olduğunda antiretroviral tedavi (ART) başlanması önerilmektedir.

Ancak, bazı ülkeler, kılavuzlarındaki önerilerini, CD4 T hücresi sayısına bakılmaksızın ya da CD4 T lenfosit sayısı 500 hücre/mm³ olduğunda tedavi başlanması şeklinde değiştirmişlerdir. [1,2,3]

Bu makalede, DSÖ kılavuzunda CD4 T lenfosit sayısı 500 hücre/mm³ olduğunda tedaviye başlanması önerisi getirildiği takdirde bunun sonuçlarının ne olabileceği tartışılmıştır; DSÖ bu değişikliği yapma konusunu değerlendirmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü kılavuzunun etkisini anlamak için, Nijerya'da HIV ile yaşayan bireylerin sayısının, Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da yaşayan HIV pozitiflerin toplam sayısından daha fazla olduğunu bilmek yeterlidir. Zimbabwe gibi küçük bir ülkede dahi HIV ile yaşayanların sayısı, Batı Avrupa'da yaşayanların sayısından daha fazladır. [4] Sahra Altı Afrika, Karayipler ve Asya ülkelerinde DSÖ kılavuzunun etkisi, Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanan Sağlık Bakanlığı (Department of Health and Human Services-DHHS) kılavuzunun etkisinden daha büyüktür. Özellikle de tedavinin AIDS, Tüberküloz ve Sıtma ile Savaş için Küresel Fon (Global Fund to Fight AIDS, TB and Malaria-GFATM) veya Amerika Birleşik Devletleri Başkanının AIDS'e Çare Bulmak için Acil Planı (US President's Plan for AIDS Relief-PEPFAR) tarafından gönderilen fonlar aracılığıyla sağlandığı ülkeler için bu durum geçerlidir.

Kanıt

Tedaviye başlamak için CD4 T lenfosit düzeyi sınırı değiştirmeyi ya da daha önce belirlenen sınır değerden tamamen vazgeçmeyi düşünürken, konu hem bireyin kendi sağlığı hem de HIV'in yayılımının önlenmesi açısından değerlendirilmelidir.

Önleme

HPTN 052 çalışması, ART'nin, HIV pozitif bir kişinin eşine HIV bulaştırma riskini azalttığını göstermiştir. Bu bulgu, daha önceki gözlemsel verileri desteklemektedir. [5]

Dünya Sağlık Örgütü bunun ardından, HIV için test ve danışmanlık amacıyla başvuran çiftler için, serolojik açıdan uyumsuz çiftlerde korunma amacıyla ART başlanması önerisini de kapsayan yol gösterici bir belge hazırlamıştır. [6] Ancak son şekli verilen ve 2011 yılında düzenlenen Uluslararası AIDS Derneği (International AIDS Society-IAS) kongresinde dağıtılmak üzere basılan bu belge daha sonra geri çekilmiş ve dağıtımını Nisan 2012 tarihine dek ertelenmiştir.

Ayrıca, San Francisco, Vancouver ve Tayvan gibi bazı bölgelerde, toplumsal viral yükün azaltılmasının, HIV insidansını azalttığına dair kanıtlar elde edilmiştir. [7,8,9] Bunun yanı sıra, matematiksel modellerde de ART'nin, Güney Afrika'daki HIV insidansını

azaltacağına dair kanıtlar bulunmuştur. [10]

Yine de birçok bölgede, tedavi başlamak için CD4 T lenfositlerinin sınırının 500 hücre/mm³ düzeyine çekilmesinin HIV insidansı üzerinde etkili olacağı kesin değildir. Toplumsal viral yükün insidansı azalttığı gösterilmiş olan bölgelerin aksine, Sahra altı Afrika ülkelerindeki epidemi büyük oranda heteroseksüeldir ve çoğu kez yoğunlaşmıştır. Teoride viral yükün azaltılmasının Sahra altı Afrika'daki insidansı daha da azaltacağı düşünülse de bunu kesin olarak söylemek mümkün değildir. Ayrıca bunun, politika belirleyenlerle tartışılması ve onlara kanıtlanması da gerekir; çünkü tedavi aralığını bu şekilde genişletmenin getireceği mali yük muazzam olacaktır. Bu nedenle Afrika'da, tedaviye erken başlanmasının toplumda insidansı azaltıp azaltmayacağını inceleyen çalışmalar yürütülmektedir. [11]

Tedavi

Diğer kılavuzlarda enfeksiyondan korunacak olan HIV negatif eş dikkate alınırken, DSÖ tedavi kılavuzunda hastaya sağlanacak yarar, dikkate alınması gereken en önemli unsur olmalıdır. Caroline Sabin ve diğerleri, CD4 T lenfositleri için sınır değerini 350 hücre/mm³ düzeyinin üzerine çekilmesi konusundaki gözlemsel kanıtların zayıf olduğunu ve giderek daha çok benimsenen GRADE standardını karşılamadığını göstermişlerdir. [12] GRADE, kanıt kalitesini ölçen bir yöntemdir ve kanıt kalitesi, yüksek, orta, düşük ve çok düşük şeklinde dört grupta değerlendirilmektedir. GRADE yöntemi kullanıldığında, CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm³ olan bireylerde tedavi başlanmasının hasta için yararlı olacağına dair kanıt düzeyi düşüktür.

Ayrıca, bazı zengin ülkelerdeki kılavuzlar, son 15 yıl içinde tedaviye ne zaman başlanması gerektiği konusunda pek çok değişikliğe uğramıştır. Buna göre, başlangıçta 'sert vur, erken vur' politikası izlenirken, daha sonra tedavinin çok daha düşük sınırlara ulaşıncaya kadar ertelenmesi önerilmiş, sonunda da 350 hücre/mm³ sınırına çekilmiştir. INSIGHT Strategic Timing of Anti Retroviral Therapy-START (Anitretroviral Tedavinin Stratejik Zamanlaması) [13] ve ANRS Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults-TEMPRANO (HIV ile Enfekte Erişkinlerde Erken Antiretroviral Tedavi ve/ya Tüberküloza Karşı Erken İzonyazit Profilaksisi) [14] çalışmaları, hastalara ART başlamak için en uygun zamanının ne olduğu sorusuna yanıt aramak için başlatılmıştır.

Ortalıkta dolaşan, fakat düzeltilmesi gereken bir söylenti de HPTN 052 çalışmasında, CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/ mm^3 olduğunda tedaviye başlandığı takdirde, hastalığın ilerlemesinin durduğu bilgisidir. Oysa HPTN 052 çalışmasında tedaviye başlama sınırı 350 değil 250 hücre/ mm^3 olarak belirlenmiştir. Daha önceki çalışmalardan elde edilen veriler, 250 hücre/ mm^3 sınırının fazla düşük olduğunu göstermiştir [15,16]. Ancak 350 hücre/ mm^3 sınırının en iyi sınır olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır.

START ve TEMPRANO çalışmalarının üç olası akıbeti vardır:

- + Tedaviye erken başlanması iyidir çünkü hastalığın ilerlemesini yavaşlatır; elde edilen klinik yarar, risklerden daha fazladır.
- + Tedaviye erken veya geç başlanan kollar arasında herhangi bir fark yoktur.
- + Tedaviye erken başlanması iyi değildir çünkü ilaçların yan etkileri, ilaç direnç gelişmesi veya tedaviye uyumun azalması gibi riskler, tedavi ile elde edilecek yarardan daha ağır basmaktadır.

Klinisyenler ve AIDS aktivistlerinin bu çalışmalardan beklentileri farklıdır. Ancak kişisel önyargılarımızın herhangi bir önemi yoktur. Henüz bir görüş oluşabilmesine yetecek kadar kanıt elde edilmemiştir. Bu durumda DSÖ'nün beklemesi gerekecektir.

Beklenen sonuçlardan ikinci veya üçüncünün gerçekleşmesi, DSÖ'nün sonuçları beklemeden tedaviye erken başlanmasını önermesi durumunda bu kılavuzun inandırıcılığını azaltmış olacaktır. Böyle bir sonuç olması halinde, en iyi koşulda gelişmekte olan ülkelerin bütçelerinde ciddi sarsıntı olacak, en kötü koşulda ise hastalar zarar görecektir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzundaki sınırı değiştirmemesi ve beklenen sonuçlardan birincisinin gerçekleşmesi durumunda ise organizasyon, öncelikle zarar vermemek şeklindeki prensiple uyumlu bir biçimde, kanıtların elde edilmesini bekleyerek doğru bir yol izlemiş olacaktır.

Maliyet konusu

Halk sağlığı alanındaki girişimlerde maliyet son derece önemlidir. Aktivistler bu konuyu daima dikkate almalıdırlar. Bunu görmezden gelmek kötü aktivizm anlamına gelir; bunun nedeni, politika belirleyenlerin, maliyeti göz ardı eden aktivistleri ciddiye almamaları değil, maliyeti görmezden gelmenin manevi açıdan sorun yaratmasıdır. Halk sağlığı alanındaki politikalarda, maliyeti temel alan seçimler yapılmalıdır. Antiretroviral tedavi giderek

daha ayrıntılı bir hal aldıkça, engelli olarak geçirilmesi önlenecek her bir yıl için görece maliyet artmakta ve paranın başka yere kullanılması için yapılan savunmaların çürütülmesi giderek zorlaşmaktadır. Treatment Action Campaign-TAC (Tedavi Eylemi Kampanyası), Güney Afrika hükümetinden tedavi ve korunma programlarını uygulamaya koymasını talep ederek, kampanyalarını, maliyetin bilincinde olarak yürütmüşlerdir; bu, gelişmekte olan bir ülkede maliyetin aktivizmi nasıl yönlendirdiğine dair iyi bir örnektir. 2002 yılında anneden bebeğe geçişin önlenmesi konusunda ilgili bir davada TAC, mahkemeye, koruyucu girişimin yaşam kurtarıcı olduğuna dair yeminli bir ifade vermiştir. Daha sonra TAC, ART'nin, Güney Afrika hükümeti tarafından karşılanabilir olduğunu ortaya koyan bir araştırma yayımlamıştır. TAC, maliyeti dikkate alarak, yaşam kurtarıcı girişimlerin uygulanması konusunda bir baskı unsuru oluşturmayı başarmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün hâlihazırdaki erişkin ve ergenlerde ART kılavuzunda iki önemli değişiklik yapılmıştır. [17]

Bunlardan biri, tedaviye CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/ mm^3 iken başlanması, diğeri de stavudinin yerini tenofovirin almasıdır. Bu değişikliklerin her ikisi de maliyet açısından tartışma yaratmış, fakat güçlü kanıtlarla desteklendiklerinden, öneri değişikliği yapılabilmektedir. Bu değişikliklerin yoksul ülkeler tarafından benimsenmesi için yürütülen kampanyalar da güvenilir bilimsel kanıtlara dayandırıldığından bir miktar başarı elde etmek mümkün olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün kılavuzu, yoksul ülkeler için ulaşılabilir bir hedef olarak görülmelidir. Yine de, günümüzde halen bazı Sahra altı Afrika ülkelerinde ART'ye CD4 T lenfosit sayısı 200-250 hücre/ mm^3 civarında iken başlanmakta ve tedavi rejimleri stavudin içermektedir. Bu da maliyetin, yoksul ülkelerin kendi kılavuzlarını değiştirmelerinde kritik, hatta belki de en kritik faktör olduğunu göstermektedir.

Bizim görüşümüze göre, DSÖ'nün kılavuzunda tedaviye başlamak için CD4 T lenfosit sınır değerini 350 hücre/ mm^3 düzeyinden farklı bir düzeye çekme girişimi için henüz erkendir. Bu yaklaşım, Küresel Fon, PEPFAR ve gelişmekte olan ülkelerin bütçelerine ciddi yük getirecektir. Bu yaklaşım kanıtlarla desteklenmiş olsaydı, mali yüküne rağmen kılavuzdaki bu değişikliğin yapılması için kampanya yürütmeye istekli olurduk; ancak halen bu kanıtlar elde edilmiş değildir. Ülkelerin, yeterli kanıt olmadan CD4 T lenfositleri için yeni sınırlar belirlemelerini ya da eski sınır değerinden vazgeçmelerini beklemek hata olur.

Bu konudaki iddialardan biri de, ART başlanan bazı merkezlerde CD4 T hücreleri sayımı yapılamadığından, kılavuzlardan CD4 T hücreleri sayımının çıkarılmasının mantıklı olacağı şeklindedir. Bu iddia kolayca çürütülebilir. Öncelikle, bu tür kaynakları çok sınırlı bölgelerde kılavuzların göz ardı edileceği ve tedaviye, ancak hasta semptomatik hale gelince başlanmaya devam edileceği açıktır. İkincisi, Sahra altı Afrika'da birçok merkezde CD4 T lenfositleri sayımı yapılabilmektedir ve başka yerlerde bu sayım yapılamadığı için bu bölgelerin kılavuzlarını değiştirmeleri beklenmemelidir; kılavuzlar, en kötü uygulamalar dikkate alınarak oluşturulmamalıdır. Üçüncüsü, CD4 T lenfositleri sayımı yapamayan bölgelerde tedaviye neredeyse daima stavudin ile

başlanmaktadır ve CD4 T lenfositleri sayısı yüksek olan bireylerde HIV tedavisine stavudin ile başlanması zararlı olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yeterli kanıt olmadan ve ciddi bir mali yük getirecek bir değişiklik önerisi yapması halinde, hazırladıkları kılavuzun, gelişmekte olan ülkelerin gerçekçi bir biçimde örnek alacağı etkili bir savunma belgesi olmaktan çıkıp, gerçekçi olmayan ve görmezden gelinen bir belge haline gelme riski vardır. Bu, büyük bir talihsizlik olur ve muhtemelen pek çok bireye de zarar verir. +

Kaynaklar

1. US Department of Health and Human Services' Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents.
http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Recommendations.pdf
2. Several European countries and Australia have a CD4 count threshold of 500 CD4 cells/mm³. See HIV experts on the decision to use early ART for prevention in France: are we there yet?
<http://www.retrovirology.com/content/9/S1/P95>
3. Initiating Antiretroviral Therapy in Treatment-Naive Patients.
<http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/initiating-antiretroviral-therapy-in-treatment-naive-patients>
4. UNAIDS. 2012 UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic.
http://www.unaids.org/en/resources/publications/2012/name_76121_en.asp
5. Cohen MS. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 11 Ağustos 2011; 365 [6] : 493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200068/>
6. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling – including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Nisan 2012.
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>
7. Das M et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. PLoS One 2010;5 [6] :e11068.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295691>
8. Fang CT et al. Decreased HIV transmission after a policy of providing free access to highly active antiretroviral therapy in Taiwan. J Infect Dis 2004;190 [5] :879-885.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295691>
9. Montaner JS et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. Lancet 2010;376:532-539.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20638713>
10. Eaton JW. 2012. HIV Treatment as Prevention: Systematic Comparison of Mathematical Models of the Potential Impact of Antiretroviral Therapy on HIV Incidence in South Africa. PLoS Med 9 [7] : e1001245. doi:10.1371/journal.pmed.1001245
<http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001245>
11. HPTN071 http://www.hptn.org/network_information/HPTN_newsletter_6.html
12. <http://www.gradeworkinggroup.org/>.
13. Strategic Timing of Anti Retroviral Therapy (START).
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867048>
14. Early Antiretroviral Treatment and/or Early Isoniazid Prophylaxis Against Tuberculosis in HIV-infected Adults (ANRS 12136 TEMPRANO) .
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00495651>
15. Severe P et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. N Engl J Med 2010;363 [3] :257-265.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910370>
16. SMART Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Engl J Med 2006;355 [22] :2283-2296.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062360>
17. WHO ART guidelines for adults and adolescents.
<http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/index.html>

Dış web sitelerinin bağlantıları, makalenin sayfaya yerleştirildiği tarihte geçerli olsa da, sürdürülmeyebilir.

TÜRKİYE'DEN SAYFALAR

T.C. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS Veri Tabloları

01 Ekim 1985 – 31 Aralık 2012

Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı ve Salgın Hastalıkların Kontrolü Daire Başkanlığı, Zührevi Hastalıklar Şubesi

<i>Yıllar</i>	<i>HIV(+)</i>	<i>AIDS</i>	<i>Toplam</i>
1985	0	3	3
1986	1	1	2
1987	32	8	40
1988	21	11	32
1989	22	11	33
1990	23	13	36
1991	26	24	50
1992	36	29	65
1993	47	33	80
1994	49	35	84
1995	59	28	87
1996	92	35	127
1997	95	38	133
1998	82	42	124
1999	89	28	117
2000	111	46	157
2001	138	45	183
2002	137	41	178
2003	137	47	184
2004	175	58	233
2005	249	46	295
2006	253	44	297
2007	346	24	370
2008	392	53	445
2009	436	67	503
2010	516	72	588
2011	637	81	718
2012	936	88	1024
Toplam Sayı	5137	1051	6188

Söyleşi

HIV Tedavi Bülteni-Türkiye'nin bu sayısında söyleşi köşesinin konuyu Pozitif Yaşam Derneği'ni temsilen yeni yönetim kurulu üyesi Arda Karapınar. Sayın Karapınar'a dergimize konuk olduğu için teşekkür ediyoruz.

HTB-T: Öncelikle geçtiğimiz haftalarda yapılan Genel Kurulunuz tarafından yönetime getirildiğiniz için sizi tebrik ederiz. Türkiye'de HIV/AIDS alanında çok etkili çalışmalara imza atmış olan Pozitif Yaşam Derneği'ni daha yakından tanımak amacıyla talep ettiğimiz röportaj teklifimizi kabul ettiğiniz için de teşekkür ederiz.

PYD ne amaçla kuruldu, bugüne kadar neleri hedefledi ve bu hedeflerine ulaşmak için ne gibi çalışmalar yaptı?

AK: Öncelikle bu anlamlı düşünce ve ifade fırsatı için derneğin temsil ettiği herkes adına biz teşekkür ederiz.

Pozitif Yaşam Derneği 2005 yılında HIV/AIDS'le yaşayanlar, yakınları, gönüllüler ve ilgili meslek uzmanlarının giderek artan ihtiyaçlar çerçevesinde bir araya gelerek oluşturduğu bir dernek. HIV pozitiflerin tanı ve tedavi süreçlerinde danışabilecekleri, HIV tanısı sebebiyle herhangi bir alanda mağduriyete, hak ihlallerine uğradıkları durumlarda birlikte hareket ederek daha etkili olabilecekleri bir yapı oluşturma düşüncesi derneğin temel çıkış noktası. Zaman içinde edinilen olumlu veya olumsuz deneyimler elbette daha gerçekçi ve daha belirgin hedeflerin belirlenmesine ve o hedefler doğrultusunda stratejik yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağladı. Altının çizilmesi gereken en önemli şey, toplumsal olarak hala negatif algılanabilen bir konuda çalışan bu yapının, pek çok olumsuzluğa rağmen kesintisiz bir biçimde varlığını sürdürmesi ve ihtiyaç devam ettikçe bu bağlamda net bir irade koymaya devam etmesi olsa gerek.

HTB-T: Pozitif Yaşam Derneği'ne başvuran bir HIV pozitif hangi hizmetleri alabilmektedir?

AK: Pozitif Yaşam Derneği'ne başvuran bir HIV pozitif her şeyden önce, yaşadığı tanı travmasını atlatabilmesi ve sürece daha sakin bakabilmesi için yönlendiriliyor. İlk anda verilen danışmanlık ve vaka yönetimi yaklaşımının amacı bu. Danışanla yapılan ilk görüşme sonucunda ihtiyaçlar belirleniyor ve o ihtiyaçlar doğrultusunda yönlendirmeler, ilgili kurum ya da kişilerle gerekli görüşmeler yapılıyor. Bunun dışında derneğin en uzun süreye yayılan projesi olan Destek Merkezi'nde psikolojik, hukuki, tıbbî destek ve diyetisyen desteği ile birlikte akran danışmanlığı ve vaka yönetimi hizmetleri veriliyor. Bu hizmetlerin tamamen ücretsiz olduğunu ve sadece HIV pozitifleri değil, birinci dereceden yakınlarını da kapsadığını vurgulayalım. Ayrıca geçtiğimiz yıl içinde maddi sıkıntılar nedeniyle kısa bir süre kesintiye uğrayan

Destek Merkezi çalışmalarının yeniden başladığını sevinçle belirtebiliriz.

HTB-T: PYD olarak Türkiye'deki HIV tedavi olanaklarını nasıl değerlendiriyorsunuz?

AK: Konuyu farklı açılardan değerlendirmek mümkün. En belirgin sorun, kesintisizliği esas olan bu tedavinin sosyal güvenlik şemsiyesi altına alınması. Sigortanız yoksa tedavi olamıyorsunuz ya da tedavinin kesintiye uğraması riski var. Ama bir kıyas yapacaksak, ne çok gelişmiş ne de çok gerilerde kalınmış olduğunu söylemek lazım. İlaça erişim konusunda Avrupa'nın pek çok ülkesinden iyi durumdayız; fakat gelecekle ilgili endişelerimiz var. Dünyada kullanılan tüm ilaçların ülkemizde mevcut olmaması, karmaşıklaşan süreçlerde çok zorlayıcı oluyor. Bir başka sıkıntı hâlâ ulusal bir tedavi kılavuzumuzun olmayışı. Bu durum, ülke genelinde farklı tedavi yaklaşımlarının gösterilmesine, hâliyle de zaman zaman eksik ve yanlış tedavi tutumlarının sergilenmesine sebep oluyor. Primer direnç testi gibi çok temel bir araç hâlâ her yerde mevcut değil ya da bazı doktorlar bunun gerekliliğine ikna olmuş değiller. Zaman zaman kısa süreli de olsa CD4 –HIV/RNA gibi en temel testlerde bile sorunlar olabiliyor. Bunlar zorlayıcı şeyler. Ama hasta takibi yapan doktorların büyük çoğunluğunun hastalarıyla kurdukları ilişki bu sorunların çözümünde çok değerli bir rol oynuyor. Bu, Akdenizli tavrımızın avantajlarını gördüğümüz bir yer. Bahsedilen bütün bu sorunlarda çözüm için derneğin varlığının önemi de hem danışanlarımız hem de doktorlar tarafından kabul edilmiş durumda ki bu da derneğin önemli bir fonksiyonu.

HTB-T: HIV ile yaşayan kişilerin uğradıkları hak ihlallerine ilişkin raporlarınız çıkmıştı. Türkiye'deki HIV pozitifler ne gibi ihlallere uğradılar ve geçmiş yıllarla kıyasladığımızda Türkiye'de HIV pozitiflere yönelik hak ihlallerinde azalma olduğunu söyleyebilir miyiz?

AK: Evet, geçmişte yürüttüğümüz Hukuk Poliklinikleri projelerinin önemli bir çıktısı olarak Hak İhlalleri raporlarımız hazırlandı. Konuya özel ilgi duyan okurlarınız www.pozitifyasam.org adresinden ilgili raporlara erişebilirler.

En genel hatlarıyla özetlersek, en sık yaşanan mağduriyetler maalesef sağlık kurumlarında görülüyor. Ameliyat etmemekten tutun, üçüncü şahıslarla paylaşılmayacak bir bilgi olan tanı

bilgisinin uluorta konuşulması, HIV statüsü sebebiyle sağlık personelinin önyargılı tutumlarıyla karşılaşılmasına kadar geniş bir başlık bu. Buna ilave olarak, HIV statüsü sebebiyle işten çıkarılma, işe alınmama, aile bütünlüğünün bozulması gibi konular sıklıkla görülmüş yıllar içinde. Elbette bu sorunların artık yaşanmadığını söylemek naiflik olur. Bu sadece dernek ya da sağlık çalışanlarıyla ilgili değil; çünkü sorunu yaşadığımız toplumdan bağımsız düşünemeyiz. Konunun toplumda algılanış biçimi neyse aile içinde, işyerinde ya da sağlık çalışanı nezdinde de öyle yansıyor. Ama bu vb. sorunların en aza indirildiğini, çok hızlı olmasa da algının negatiften pozitif evrildiğini söyleyebiliriz. Umudumuz benzeri projeler ve elbette kamu iradesinin net bir tavır koyması ile bu sorunların yok denecek kadar azaldığı bir sosyal ortamın oluşması.

HTB-T: Türkiye’de HIV/AIDS konusundaki farkındalığı artırmak ve HIV yayılımını azaltmak için neler yapılmalıdır?

AK: Bir önceki sorunun cevabıyla bağlantılı bir cevap bu. İlk ihtiyaç olumlu bir sosyal yaklaşım. Bu, zamana yayılacak geniş bir politik strateji gerektiriyor. Konunun hâlâ genel ahlak, aile vb. kavramlarla bir tutularak değerlendiriliyor olması en büyük sorun. HIV/AIDS’in ahlâki değil tıbbi bir durum olduğunu benimsetebildiğimiz gün sorunların çok büyük kısmı aşılmış olur. Bu bakış açısıyla, kamu iradesinin konuyu sahiplenmesinin gerekliliği çok net. Biz, algı değişimine yönelik çalışmalarımızı, ancak birincil amacımız olan HIV pozitiflerin destek hizmetleri alabilmesi çalışmalarının dışında kalan zamanlarda yapabiliyoruz. Somut bir öneri olarak her şeyden önce HIV testlerinin anonim ve ücretsiz yapılabilmesi ve gözle görülür miktarda, tam anlamıyla işleyen gönüllü test ve danışma merkezlerinin hayata geçmesi gerekliliğine inanıyoruz. Çünkü HIV durumunu bilmek ilk adım ve bu testlerin anonim olarak yapılamaması, test yaptırmayı engelliyor. Bu da tedaviye erişimden tutun, sayılardaki hızlı yükselişe kadar pek çok konuda ciddi bir engel.

HTB-T: Türkiye’deki resmi ya da sivil kurum ve kuruluşlarla PYD arasındaki işbirliği ne düzeydedir? Bu işbirliğini artırmak için neler yapılabilir?

AK: Sivil kurum ve kuruluşlarla genel olarak iyi bir diyalog ve işbirliğimiz var. Sivil yapılarla birlikte hareket ederek pek çok proje ve faaliyet içinde olduk. Kamu için henüz aynı şeyi söylemek mümkün değil. Bu noktada karşılıklı eksiklikler olabilir. Daha sağlıklı ve hızlı bir diyalog için çalışıyoruz. Çok kısa zamanda bu diyalog ve işbirliğinin istenen düzeye geleceğine inanıyoruz.

HTB-T: Pek çok sivil toplum kuruluşunda olabileceği gibi, PYD içinde de hem maddi hem de manevi yönden sıkıntılı günler yaşadığımızı biliyoruz. Bu sıkıntıları aşabildiniz mi ya da aşmak için neler yapmayı planlıyorsunuz?


AK: Sizlerin ve okurlarınızın da tahmin edebileceği gibi, geniş kapsamlı dernek faaliyetleri yürütmek zaten zorken bir de toplumda dirençle algılanabilen konularda çalışma yürüten sivil toplum kuruluşlarının durumu daha zor olabiliyor. Maddi meseleler, maddi kaynak elbet önemli. Ama bu işleri biraz olsun bilen biri maddi sıkıntılarla karşılaşılabilirdiğini tahmin edebilir. Parasal yetersizlikler zaman zaman el kol bağlasa da kişisel özveriler, gönüllü yaklaşımlar eksiklikleri en aza indiriyor. PYD bilhassa o tıkanıklık dönemlerinde, az ya da çok gönüllü katkılarla yürüyen bir yapı. Bu bakımdan, ifade ettiğiniz mâneviyat, âdiyet meselesi çok daha önemli. Çok özveriyle katkı sunan arkadaşlarımız olduğu gibi, mânevi yönden daha az bağlı hisseden ve o mânevi katkıyı sunmak istemeyen arkadaşlarımız da oldu.

Maddi sıkıntıları da, mânevi sıkıntıları da belirli oranlarda aştık. Bu sevindirici bir gelişme. Benzeri sıkıntıların her yapıda yaşanması muhtemel. Biz, önümüzdeki süreçte daha kontrollü ve daha girişken olarak bu sıkıntıları en aza indirmeye çalışacağız.

HTB-T: PYD’den önümüzdeki dönemde ne gibi çalışmalar, projeler göreceğiz?

AK: Birincil önceliğimiz Destek Merkezi’nin tam ve verimli çalışması. O her daim en önemli projemiz. O yapı iyi işlediğinde diğer konulara daha fazla zaman ayırabiliyoruz. Şu aşamadaki bir diğer önemli hedefimiz yeni bir ihtiyaç analizi yaparak, hedefleri ve yaklaşımları revize etmek. Bunun hemen ardından özellikle kamuyla işbirliği içinde ilerleyerek daha kapsamlı çalışmalar yapmak istiyoruz. Buna acil ihtiyaç var, çünkü vaka sayısı hızla yükseliyor.

HTB-T: Son olarak sorularımız içinde olmayan ama “Bunu da söylemeliyim” dediğiniz bir şeyler var mı?

AK: HIV/AIDS konusunun sadece tıbbi değil sosyal boyutunu da düşünmek, konuşmak, tartışmak lazım. Genel tablo bu tartışmanın tıbbi konjonktürde kalmış olduğu, sosyal boyutununsa belirttiğim gibi ahlâki açıdan değerlendirildiği şeklinde. Bu yüzden iki yıldır “HIV/AIDS’e Pozitif Bak” sloganını hatırlatmak ve eklemek isterim; kendini konunun tarafı ya da konuya dâhil hisseden herkes, lütfen sadece HIV/AIDS’e değil PYD’ye de Pozitif baksınlar. Konu hepimizi ilgilendiriyor ve kısır tartışmalarla kaybedecek vakit yok. 

Pozitif Köşe

Ayağımdaki Takunyalar

HIV + olduğumu öğrendiğim zaman sadece öncelikle ölümü ve hastalığın getireceği fiziksel rahatsızlıkları düşünerek bir kâbus içinde olduğumu zannediyordum. Oysa ki hangi hastalık olursa olsun, özellikle de kronik hastalıklar ya da ömür boyu tedavi olmak durumunda kalınan hastalıkların hemen hepsinde tıbbi olarak yaşanan birçok zorluk söz konusuydu. Çocukların bile daha ruhsal ergenliğe ulaşmadan bu tip ciddi sorunlarla tedavi aşamasında yaşadıkları sorunlara adeta büyük bir insan edasıyla tevekkül ve farkındalık içinde olması; benim HIV + olmaktan yakındığım tıbbi sürecin yanında denizde kum tanesi olarak kaldığını düşünüyorum. Hatta HIV + olan çocuklarımız varken ve onları bekleyen önyargı, etiket, ayrımcılık gibi konularda farkındalık yaratmamız gerektiğine inanırken tıbbi zorluklardan yakınmak bir lükstü benim için. Ondört yıllık HIV + olduğum süre içerisinde yaşadığım hastane, doktorlar, hemşireler ve bilumum sağlık kuruluşu çalışanlarının birçok zaman yapıştırdıkları etiketleri zor da olsa sökmeye çalışarak, bir HIV + değil öncelikle bir İNSAN olduğumu anlatmak zaten bir kitap yazdırabilirdi bana neredeyse... Ama ben o kitabı yazmak istemiyorum. Her ne kadar senaryosu bana ait olsa da bunun çevirisini yapabilecek birini bulmakta zorlanacağımı çok iyi biliyorum. Bu sözlerin, ön yargının cellat gözü olduğuna inanan benden nasıl çıktığını düşünecektir belki okuyucular. Ama bu bir önyargı değil sadece bir öngörü.

Yıl 1999: Dr.: Bu virüsü nereden kaptınız?

Ben: Henüz bilmiyorum.

Dr.: Eşinizi mi aldattınız yoksa?

(O dönemde bekâрім.)

Yıl 2006: Dr.: Tuvaletinizi ayırmak zorundayız. Virüs başkalarına zarar vermesin diye düşündük.

Ben: Siz tıp fakültesinden mezun olduğunuza emin misiniz?

(Psikiyatri kliniğinde yatışım sırasında)

Yıl 2012: -Dr.: Akıl hastalığı da geçirmenizde sanırım HIV + olmanızı kabullenememek etkili oldu. Sahi, nereden kapmıştınız?

Ben: Sivrisinekten (!).

Anlayana sivrisinek saz, anlamayana davul zurna az misaliydi işte bütün bu olanlar. Ve buna benzer

birçok olumsuz olay yaşanmıştı bu süreç içerisinde. Bu yaşananlar bana HIV + olmanın güç olmasının yanında, toplumun farkındalığının ne kadar zayıf olduğunu öğretmişti. İlaçların yan etkisi, virüsün getirdiği bazı olumsuz durumlar ve hastalıklar bu yaşananların yanında çok hafif kalıyordu. Ama insanların yan etkilerinin ilacı neydi? Neredeydi? Kimdeydi? Asıl bu soruların cevabını bulmak ve bu yan etkileri ortadan kaldırmak gerekiyordu. Elbette bu konuda farkındalığı olan başta doktorum Sayın Prof. Dr. Deniz Gökengin, çeşitli sağlık personeli ve çevremdeki yakınlarım vardı. Onların manevi desteklerini göz ardı edemem. Ama kasanın içindeki çürük elmalar kokusunu diğer sağlam elmalara yayıyorlardı.

Bir sağlık çalışanının konuyla ilgili bilgisi olduğu halde ciddi bir önyargıyla bu duruma yaklaşması toplumda da elbette ki farkındalık yaratmayı zorlaştırıyordu. HIV + olduğunu öğrenen birçok kişinin önce ölümle yüzleşmesi, sonra kendisiyle ve özel hayatıyla yüzleşmesi son ve en zor olarak da toplumla yüzleşmesi kaçınılmaz oluyordu. Fakat günümüzde farkındalığın ve bilincin az da olsa artışıyla toplumla yüzleşme sorunu hissedilir bir biçimde daha hafifledi. Böylelikle HIV+ olmanın 'pozitif' anlamda bir katkısı var ki o da toplumda bu tip hastalıklara karşı farkındalık yaratmaktır. Özellikle en yakınımızdakiler; ailemiz, eşimiz ve dostlarımız açısından ... HIV + olmak, bardağımızı ayıran annenize hoşgörüyü bakmayı, onu eğitmeyi, korunmadan cinsel ilişkide bulunan kardeşinize gerekli bilgiyi verip korunmayı, eşcinsel bir oğlunuz varsa duvarlarınızı yıkmayı öğretiyor ve daha birçok şeyi... En önemlisi de sizin de diğer insanlar gibi normal bir İNSAN olduğunuzu ve evrende olabilecek her türlü olumsuzluğun başınıza gelebileceğini ve bununla baş etmenin çok da zor olmadığını öğretiyor. HIV + olup AIDS evresinde yaşamını yitiren ünlü rock yıldızı Freddy Mercury'nin şarkısında söylediği gibi; 'Show must go on'.

Ayağımda konforlu bir ayakkabı olmasa da bazen ses çıkarıp çevreyi rahatsız eden takunyalarımı seviyorum ben. Onlara iyi bakıyorum. Siz de iyi bakın. Sağlıcakla kalın.

Ben kısaca S.K. 

Tedavi Deneyimi Olmayan HIV Enfeksiyonlu Hastalarda Raltegravir (RAL) veya Efavirenz (EFV) Temelli Karma Tedavinin Uzun Vadedeki Güvenilirliği ve Etkinliği: STARTMRK Çalışmasının Nihai 5 Yıllık Çift-Kör Sonuçları

STARTMRK Çalışma Ekibi adına J. Rockstroh¹, E. DeJesus², M. Saag³, Y. Yazdanpanah⁴, J. Lennox⁵, H. Wan⁶, A. Rodgers⁶, M.J.DiNubile⁶, B-Y.Nguyen⁶, H. Tepler⁶, R. Leavitt⁶ ve P. Sklar⁶
¹ Bonn Üniversitesi, Bonn, Almanya; ²Orlando İmmünoloji Merkezi, Orlando, Florida; ³ Alabama Üniversitesi, Birmingham, Alabama; ⁴ Bichat Claude Bernard Hastanesi, Paris, Fransa; ⁵Emory Üniversitesi, Atlanta, Georgia; ⁶Merck Sharp & Dohme, Corp., Whitehouse Station, New Jersey

AIDS 2012

XIX Uluslararası AIDS Konferansı

Washington, DC, A.B.D. 22-27 Temmuz 2012

Poster # BPE19

Yazışma için: Jürgen K. Rockstroh, MD Bonn Üniversitesi Sigmund-Freud-Str. 25 53105 Bonn, Almanya
rockstroh@uni-bonn.de

Özet

Arkaplan: HIV tedavisinin yaşam boyu uygulanması gerektiğinden, uzun vadede etkinlik ve güvenilirliği ilişkin veriler, tedavi seçimi açısından gereklidir. Daha önce tedavi almamış hastalarda raltegravir (RAL) veya efavirenz (EFV) temelli tedaviyi inceleyen bir Faz III çalışma olan STARTMRK, 5. yılda tamamlanmaya kadar körlenmeye devam etmiştir. Burada çalışmanın nihai sonuçları bildirilmiştir.

Yöntemler: Daha önce tedavi edilmemiş ve başlangıçta (BL) EFV, tenofovir (TDF) veya emtrisitabine (FTC) direnci olmayan hastalar TDF/FTC ile birlikte RAL (günde iki kez 400 mg) veya EFV (günde bir kez 600 mg) tedavisinin incelendiği 5 yıllık körlenmiş, randomize çalışmaya giriş için uygun bulunmuştur. Yıllık analizler planlanmış ve 48. ve 96. haftalarda birincil ve ikincil sonlanma noktaları şart koşulmuştur. Birincil etkinlik sonucu, viral RNA düzeyleri <50 kopya/mL olan hastaların yüzdesidir ve çalışmayı tamamlamayan hastalar "başarısızlık"

olarak kabul edilmiştir. Başlangıçtaki CD4 T lenfosit sayısında değişiklikler, eksik verilerin tamamlanması için gözlemlenen başarısızlık yaklaşımını kullandı. 240. haftadaki test için hiçbir resmi hipotez belirlenmemiştir. Aşağı olmama testinde çoklu zaman noktalarının olması nedeniyle tip I hatayı kontrol etmek amacıyla kesin sabit dizi test prosedürü uygulanmıştır; aşağı olmama durumu saptandığında, üstünlüğe dair sonraki test kapalı test şeklinde tanımlanmıştır.

Bulgular: Toplamda, RAL alan 281 hastadan 71'i (%25) ve EFV alan 282 hastadan 98'i (%35) çalışmayı tamamlamıştır; bu gruplarda sırasıyla 14 (%5) ve 25 (%9) hasta klinik istenmeyen olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Virolojik sonuçlar aşağıda tablo halinde sunulmaktadır. RAL (146, %52) alan hastalarda ilaca bağlı klinik istenmeyen olaylar EFV (226, %80) alan hastalara kıyasla daha az rapor edilmiştir (nominal $p < 0,001$).

Sonuçlar: Daha önce tedavi almamış hastalarda TDF/FTC içeren kombine tedavinin 240. haftasında yapılan bu araştırma amaçlı analizinde, RAL ile vRNA'nın baskılanma oranı EFV'ye göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Dört ve beş yıllık takipler, virolojik ve immünolojik etki bakımından RAL/TDF/FTC'nin EFV/TDF/FTC'den üstün olduğunu göstermiştir. Beş yıllık çalışmanın toplam süresi boyunca, RAL'a dayalı tedavinin güvenilirlik profilinin istikrarlı bir şekilde olumlu olduğu ve EFV'ye dayalı tedaviye kıyasla daha az sayıda ilaca bağlı istenmeyen olay gelişmesine nede olduğu tespit edilmiştir. +

Çalışma Haftası	Viral RNA <50 kopya/mL olan hastaların yüzdesi (s/S)2			Başlangıçtaki CD4 sayısına (hücre/mm ³) göre değişiklik		
	RAL (S=281)	EFV (S=282)	RAL- EFV 1§	RAL (S=281)	EFV (S=282)	RAL- EFV 11
48	86,1 (241/280)	81,9 (230/281)	4,2 (-1,9, 10,3)*	189	163	26 (4,47)
96	81,1 (228/281)	78,7 (222/282)	2,4 (-4,3, 9,0)*	240	225	15 (-12,43)
156	75,4 (212/281)	68,8 (194/282)	6,6 (-0,8, 14,0)*	331	295	36 (3,68)
192	76,2 (214/281)	67,0 (189/282)	9,0 (1,6, 16,4)*°	361	301	60 (24,95)
240	71,0 (198/279)	61,3 (171/279)	9,5 (1,7, 17,3) *°	374	312	62 (22,102)

s/S, Viral RNA <50 kopya/mL olan hasta sayısının her bir zaman noktasında değerlendirilebilir nitelikteki hasta sayısına oranı.

2 Tamamlamayanlar=Başarısızlık: Herhangi bir nedenle tedaviyi bırakan hastalar sonraki zaman noktalarında başarısızlık olarak kabul edilmiştir.

Gözlenen Başarısızlık: Etkinliğin olmaması nedeniyle tedaviyi bırakan hastalar sonraki zaman noktalarında virolojik başarısızlık olarak kabul edilmiş ve başlangıçtaki CD4 değerleri ileri taşınmıştır.

1 RAL eksi EFV (%95 GA) olarak hesaplanan fark. Pozitif bir değer EFV'ye göre RAL lehinedir. Tedavi farkı ve %95 GA'lar tarama dönemindeki HIV RNA sınıfının (> veya ≤50,000 kopya/mL) büyüklüğüne dayanarak orantılı şekilde ağırlıklandırılmıştır.

11 RAL eksi EFV (%95 GA) olarak hesaplanan fark. Pozitif bir değer EFV'ye göre RAL lehinedir. %95 GA'lar t-dağılımına dayanılarak hesaplanmıştır.

§ Yanıt oranları arasındaki farka ait %95 güven aralığının alt sınırı -%12'den fazla olduğunda RAL'in EFV'den daha aşağı olmadığı ve %95 GA'nın tamamı o'dan büyük olduğunda RAL'in EFV'den üstün olduğu kabul edilmiştir.

* Aşağı olmama için p değeri <0,001.

° Üstünlük kriterleri karşılanmıştır.

EFV, efavirenz; GA, güven aralığı; RAL, raltegravir

HIV ile İlişkili Akciğer Hastalıklarına Güncel Klinik Yaklaşım

Derleyenler

Dr. Canan Gündüz*, Prof. Dr. Deniz Gökengin**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi *Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Geçtiğimiz 15 yılda HIV ile enfekte kişilerde gelişen akciğer hastalıklarının türleri ve insidansında değişiklikler gözlenmiştir. Günümüzdeki standart tedaviler arasında yerini alan kombine antiretroviral tedavi ve fırsatçı enfeksiyonlara yönelik profilaksi tedavileri ışığında HIV ile ilişkili morbidite ve mortalite azalmakta, yaşam beklentisi artmaktadır. [1,2]

HIV ile ilişkili komplikasyonları belirgin olarak azaltmış olsa da, akciğer hastalıkları halen yaygın bir sorundur. Karma antiretroviral tedavi alan kişilerde HIV enfeksiyonu ile akciğer hastalıkları arasındaki yeni ilişkilerin artık geleneksel olarak HIV ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. [3] Bu derlemede, HIV ile enfekte hastaların akciğer hastalıklarındaki değişen epidemiyolojik özellikler, solunum yoluna ait belirtileri olan HIV ile enfekte hastalara klinik

yaklaşım ve en sık görülen HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarının önemli klinik özellikleri, güncel gelişmeler doğrultusunda ele alınacaktır.

Değişen ve gelişen epidemiyoloji

Tarih boyunca akciğer hastalıkları, HIV'in enfeksiyöz olan ve olmayan komplikasyonlarından büyük oranlarda sorumlu tutulmuştur. Tedavinin erişilebilir olduğu ülkelerde, etkin karma antiretroviral tedavi (kART) sonucunda HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarının epidemiyolojisinde büyük değişiklikler izlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD'de) kART öncesi dönemdeki HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarının insidansı, HIV enfeksiyonlarındaki akciğer komplikasyonları çalışmasında iyi bir şekilde belgelenmiştir [4]. HIV ile enfekte 1130 hastanın ve 167 HIV negatif kontrol grubunun 1988'den 1994

yılına kadar takip edildiği bu çalışmada, ayakta başvuran hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonu ve akut bronşit sıklıkla izlenirken, pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan HIV hastalarında, bakteriyel pnömoni ve *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) pnömonisinin (PCP'nin) diğer patojenlere bağlı pnömonilere kıyasla daha sık geliştiği belirlenmiştir. [4,5] Tüberküloz (TB), bu ABD kohortunda sık karşılaşılmayan bir etken olmakla birlikte, dünyada diğer bölgelerde, 2 haftadan uzun süre devam eden solunum yolu belirtileri ve akciğer grafisinde anormal bulguları olan HIV ile enfekte hastalarda, %50'lere ulaşan bir prevalans düzeyinde görülebilmektedir. [6]

HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarının prevalansındaki en belirgin azalma, ABD'de 1990'lı yılların sonlarında, kART ve TB kontrol programlarının birlikte uygulanması sonucunda PCP ve TB olgularında görülmüştür. [7] Bakteriyel pnömoni hızları da kART döneminde belirgin olarak azalmıştır. Johns Hopkins Hastanesi'nde 1993-1997 yılları arasında HIV ile enfekte 1890 hastanın dâhil edildiği ileriye dönük bir çalışmada, insidansın yılda her 100 kişide 22,7'den 9,1'e düştüğü izlenmiştir. [8]

Günümüzde, akciğer enfeksiyonları eskiye kıyasla daha az sıklıkta görülmekle beraber, HIV ile enfekte hastaların yaşam sürelerindeki artışa bağlı olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pulmoner hipertansiyon, akciğer kanseri ve kART ile ilişkili yeni sendromlar tanımlanmaktadır. Diğer yandan, kART'ye erişimi olmayan HIV ile enfekte hastalarda, TB'nin endemik olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde hâlâ TB gibi fırsatçı enfeksiyonlar, ABD ve Batı Avrupa'da da PCP ve bakteriyel pnömoni sık görülmeye devam etmektedir. [9]

Solunum yoluna ait belirtileri olan HIV ile enfekte hastalara klinik yaklaşım

HIV ile enfekte olan ve olmayan hastalarda solunum yoluna ait belirtilere klinik yaklaşım benzerlik göstermekle beraber, HIV ile enfekte hastalardaki akciğer hastalıklarının atipik görünümle ortaya çıkabileceği ve birden çok hastalık sürecinin aynı anda işleyebileceği akılda tutulmalıdır. Klinisyen tarafından dikkate alınması gerekli başka bir konu ise, risk grubunda olup, solunum yoluna ait belirtileri olan hastaların HIV açısından taranmasıdır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından yapılan tahminlere göre, ABD'de yaşayan HIV pozitif hastaların %21'i, pozitif olduklarının farkında değildir. [10]

Öyküdeki belirli özellikler, diğer akciğer hastalıkları ile ayırıcı tanının yapılmasında yardımcı olabilir. Birkaç gündür süregelen akut belirtiler toplum kökenli bakteriyel pnömoniyi desteklerken, kronik ve yavaş ilerleyen, birkaç haftadır devam eden solunum yolu belirtileri, TB, PCP ya da fungal pnömoni açısından anlamlıdır. Kronik öksürüğün aylardan yıllara uzanması akciğer malinitesi ya da KOAH için, produktif öksürük bakteriyel pnömoni için, nonproduktif öksürük ise PCP için bir gösterge olabilir. [3] Egzersiz dispnesi çoğu akciğer hastalıklarında görülmekle beraber, PCP'de daha ön planda izlenebilir. Ateş enfeksiyonu destekleyen bir bulgudur. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi ana semptomlar TB, fungal enfeksiyon ya da malinite gibi sistemik bir hastalığa işaret eder.

Karma ART ve fırsatçı enfeksiyonların tedavileri son derece önemlidir. Trimetoprim-sulfametoksazol PCP'nin önlenmesinde büyük ölçüde etkili bulunurken, dapson, atovakon ve aerosolize pentamidin gibi ülkemizde mevcut olmayan alternatif profilaksi ilaçları daha az etkilidir. Antiretroviral bir ilaç olan abakavire bağlı hipersansivite reaksiyonu nedeniyle de akut solunum yolu belirtilerinin gelişebileceği unutulmamalıdır; bu durumda ilacın hemen kesilmesi ve tekrar başlanmaması gereklidir. [11]

Davranışsal faktörler belirli akciğer hastalıklarının gelişme riskini artırabilir; damar içi yoldan ilaç kullanımı (DİK), septik pulmoner emboli, talk granülomatozu, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu ve bakteriyel pnömoni gelişmesine neden olabilir. Erkeklerle seks yapan erkekler (ESE) de MRSA kolonizasyonunun yanı sıra, Kaposi sarkomu (KS) gelişmesi açısından yüksek riske sahiptir. Sigara kullanma sıklığı, HIV ile enfekte hastalarda yüksektir ve akciğer kanseri ve KOAH riskini artırmaktadır. Mesleki ve çevresel faktörlere maruz kalmak da solunum yoluna ait belirtilerin (astım, hipersensitivite pnömonisi, vs) potansiyel nedenleri olabilir. [3] Tüberkülozlu bir hasta ile doğrudan temas ya da evsiz olmak, yakın dönemde hapse girmiş olmak ya da TB için endemik bir bölgeden gelen göçmen olmak, TB riskini artıran çevresel faktörlerdir. Bazı fungal enfeksiyonların (histoplazma, koksidiyoides, penisilyum) endemik olduğu bölgelerde yaşıyor olmak ya da bu bölgelere seyahat öyküsü olması ise bu enfeksiyonlar için temel risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

HIV ile enfekte kişilerde gelişen akciğer hastalıklarında tanı koydurucu klinik veya radyolojik bulgular yoktur ve HIV ile ilişkili olarak da özel

bulgular izlenmemektedir. Bu nedenle hastalar, geniş bir bakış açısı ve ayırıcı tanıları eşliğinde ele alınmalıdır. Oksijen saturasyonu istirahat halinde normal olabilmekle beraber, özellikle PCP bulunması durumunda egzersizle belirgin bir şekilde düşebilmektedir. Taşikardi ve hipotansiyon sepsisin eşlik ettiği bakteriyel pnömoni kuşkusunu artırır. Solunum yolunun fiziksel bakışındaki yaygın bulgular PCP ya da viral pnömoniye desteklerken, fokal konsolidasyon bulgusu bakteriyel pnömoni açısından anlamlıdır. Belirgin belirtileri ve hipoksemisi olan PCP'li hastalarda oskültasyon bulguları normal de olabilir. Plevral efüzyonu destekleyen bulgular, sıklıkla TB ve bakteriyel pnömonide, ayrıca KS ve non-Hodgkin lenfomada görülür. Fokal santral sinir sistemi bulguları ya da meningoensefalit, TB, toksoplazmoz ya da kriptokok gibi fungal enfeksiyonlar açısından kuşku yaratır. Sağ kalp yetmezliği bulguları (juguler venöz distansiyon, hepatomegali, assit, alt ekstremitelerde periferik ödem) geniş perikardiyal efüzyonlarda TB perikarditi ya da daha nadir olarak HIV ile ilişkili kardiyomiopati ya da pulmoner hipertansiyon kanıtı olabilir. Hepatosplenomegali ve jeneralize lenfadenopati, non-Hodgkin lenfoma, dissemine TB ya da fungal enfeksiyon açısından anlamlıdır. KS'de izlenen koyu renkli mukokütanöz lezyonlar, pulmoner KS açısından uyarıcı olmalıdır. Görme ile ilişkili yakınmaları olan kişiler, TB üveiti, sitomegalovirüs retiniti ya da fungal endoftalmit açısından değerlendirilmelidir. [3]

Bağışıklık durumunu en iyi şekilde yansıtan ve akut hastalık durumunda sayısı azalan CD4 T lenfositlerinin ölçümü ile belirlenen ilerleyici bağışık baskılanma, tüm solunum yolu enfeksiyonları açısından riski artırır. Tam kan sayımında izole nötropeni, anemi ya da trombositopeni ve bazen de viral enfeksiyonlara, dissemine mikobakteriyel ya da fungal hastalığa ya da kemik iliği tutuluşunun olduğu maliniteye bağlı olarak pansitopeni saptanabilir. [12] Nötropeni, HIV ile enfekte hastada ağır bakteriyel enfeksiyon ve fungal pnömoni için hazırlayıcı bir nedendir. Başlangıçta ve izleyen hasta ziyaretlerinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin yapılması önemlidir; çünkü bazı antiretroviral ilaçlar hepatotoksik ve nefrotoksik etki gösterir. Hemen hemen tüm nükleozit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI), non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI), proteaz inhibitörleri (PI) ve füzyon inhibitörlerinden enfurvitit hepatotoksisiteye neden olabilir. [13] Nefrotoksisite ise en sık indinavir ve tenofovir kullanımında ortaya çıkar; diğer antiretroviral

ilaçlarda daha az sıklıkta görülmektedir.

Akciğer grafisi, solunum yoluna ait belirtileri olan tüm HIV ile enfekte hastalarda çekilmelidir. Hafif radyolojik bulgular bile belirgin akciğer hastalığına işaret edebilir. Mevcut tetkikleri eskileriyle kıyaslamak, değişiklikleri değerlendirebilmek açısından önemlidir. HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarında akciğer grafisinde saptanan bulgular değişken olmakla beraber, belirli hastalıkları diğer hastalıklardan ayırt eden başlıca özellikler de mevcuttur.

Solunum yoluna ilişkin belirtileri ve akciğer grafisi bulguları olan hastalardan ve akciğer grafisi normal olmakla beraber pnömoni ve yayma pozitif TB olma kuşkusunu bulan hastalardan balgam örneği alınmalıdır. Spontan olarak çıkarılan balgam örneği sıklıkla bakteriyel, mikobakteriyel ve belirli fungal pnömonilerin tanısı için yeterli olmakla beraber, PCP tanısı için yetersiz kalabilmektedir. Hipertonik tuzlu su ile provoke balgam örneğinin PCP tanısında duyarlılığı %74-83 arasında olduğundan, bu amaç için kullanılması önerilmez. [14,15] PCP için klinik kuşkunun devam etmesi ve provoke balgam örneğinden negatif sonuç elde edilmesi halinde, bronkoskopi ile elde edilen bronkoalveoler lavaj (BAL) örneğinin kullanılması önerilir. Fungal seroloji, kriptokok, histoplazma, koksidiyoidomikoz kuşkusunu bulunması halinde BAL örneği istenmelidir. Bakteriyel pnömonili HIV ile enfekte hastalarda bakteremi, HIV pozitif olmayan kişilere kıyasla daha sık görülür.[16] HIV ile enfekte TB hastalarında dissemine TB görülme olasılığı, CD4 T lenfosit sayısı ters orantılı olarak TB kan kültürü pozitifliği olan hastalarda daha yüksektir. [17] Fungal pnömonili hastalarda sıklıkla dissemine hastalık ortaya çıkmakta ve kan kültürü pozitif bulunmaktadır.

Eğer kesin tanıyı sağlamada invaziv olmayan stratejiler başarısız olursa ve ampirik tedaviye rağmen düzelleme sağlanamazsa, bronkoskopi gibi daha invaziv yöntemler gerekli olacaktır. Bronkoskopi, karakteristik lezyonların doğrudan görüntülenmesi ile pulmoner KS tanısı konulmasını sağlayabilir. [18] Bronkoalveoler lavajın PCP için sıra dışı bir duyarlılığı (%95) mevcuttur. [15] Ancak BAL örneğinin, TB tanısında kullanılan provoke balgamdan daha üstün olmadığı anlaşılmıştır. [19] Eğer tanı için doku gerekliyse, transbronşiyal ya da perkütan biyopsi, plevral biyopsi, video eşliğinde göğüs cerrahisi ya da açık akciğer biyopsisi değerlendirilebilir.

HIV Enfeksiyonuna Özgül Akciğer Hastalıkları

HIV ile ilişkili akciğer hastalıklarından en sık görülen üç hastalık olan bakteriyel pnömoni, tüberküloz ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ele alınacaktır.

Bakteriyel pnömoni

Bakteriyel pnömoni insidansı kART döneminden sonra azalmış olsa da, prevalansı HIV ile enfekte hastalarda, HIV negatif hastalara kıyasla halen yüksektir; [20] CD4 T lenfosit sayısı azaldıkça riskin arttığı izlenmiştir. Hücre aracılı bağışıklıktaki, antikor üretimindeki ve nötrofil fonksiyonundaki bozukluklar, bakteriyel enfeksiyon riskindeki artışa katkıda bulunurlar. En sık tanımlanan bakteriyel organizmalar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus*'tur. [20,21] MRSA kolonizasyonu ESE ve DİK toplumlarda daha yüksektir. Damar içi yoldan ilaç ve sigara kullanımı ise HIV ile enfekte hastalarda bakteriyel pnömoni için bağımsız risk faktörleridir. [8,20] Tekrarlayan *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi, CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/μl olduğunda görülebilir. HIV ile enfekte kişideki bakteriyel pnömoninin kliniği, sıklıkla ateş, prodüktif öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve dispne bulgularıyla karakterizedir ve bağışıklığı sağlam olan hastanın bulgularına benzemektedir. Belirtiler tipik olarak akut başlangıçlıdır ve fokal pnömoni ya da efüzyonu destekleyen fizik muayene bulguları mevcuttur. *S. pneumoniae* pnömonisinde akciğer grafisinde plevral efüzyonun eşlik ettiği ya da etmediği, tek taraflı, fokal, lobar ya da segmenter konsolidasyon sıklıkla görülür.[22] *H. influenzae* pnömonisinde de benzer radyolojik bulgular sıklıkla görülmekle beraber PCP'yi taklit eden bilateral interstisyel infiltrasyonlar da görülebilmektedir. HIV ile enfekte ve CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/μl olan ve akciğer grafisinde kavitasyonlarla seyreden bakteriyel pnömoniden şüphelenilen hastalarda, HIV enfeksiyonunda sık görülebilen bir toplum kökenli pnömoni etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* etken olarak saptanabilmektedir. [23,24] Bakteriyel pnömoninin olduğu HIV hastalarında bakteremi, bağışıklığı sağlam kişilere kıyasla daha sık görülür. Bu nedenle iki kan kültürü ve balgam kültürü elde edilmelidir. Plevral efüzyon mevcutsa, drenaj gerektirecek ampiyemi dışlamak için torasentez gerekli olacaktır. Bakteriyel pnömoninin standart tedavisi, HIV ile enfekte olan ve olmayan hastalarda benzerdir. Buna rağmen, dikkat edilmesi gereken birkaç önemli fark mevcuttur. Levofloksasin gibi

solunum yolu kinolonları, HIV negatif hastaların solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılmakla beraber, HIV ile enfekte hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Florokinolonların *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı da belirgin etkinliği olmasından dolayı, tüberkülozlu HIV ile enfekte hastalarda bakteriyel pnömoni tedavisinde ampirik olarak solunum yolu flurokinolonları ile tedavi başlanması, TB tedavisini ve tanısını geciktirdiği gibi, tüberkülozda florokinolon direncinin artmasına da neden olabilir. [25,26] Ayrıca, HIV ile enfekte hastalarda bakteriyel pnömoni tedavisi düzenlenirken, CD4 T lenfosit sayısının <50 hücre/μl olduğu nötropenik hastalarda *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüberküloz

HIV ile enfekte hastalarda aktif TB gelişme riski, HIV negatif hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir. [27,28] Bu yüksek risk, latent enfeksiyonun aktive olmasından kaynaklanabileceği gibi, ekzojen bir enfeksiyona da bağlı olabilir. HIV ile enfekte hastalarda prevalansın artmasının yanı sıra, HIV ve TB koenfeksiyonu her iki hastalığın da sürecini hızlandırmaktadır. [29-31] HIV ile enfekte olan ve olmayan TB hastalarında yüksek ateş, gece terlemesi ve öksürük benzer sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Akciğer dışı TB sıklığı, CD4 T lenfosit sayısı azaldıkça belirgin şekilde artmaktadır. HIV hastalarında tüberküloz, akciğer TB, eş zamanlı akciğer ve akciğer dışı TB ya da izole akciğer dışı hastalık şeklinde görülebilir. [32] HIV ile enfekte hastalarda tüberküloz tutulumunun olduğu akciğer dışı bölgeler plevra, lenf düğümü, merkezi sinir sistemi, batın ve perikardı içerir. [32]

Akciğer TB olan bir hastanın solunum sistemi muayenesinde sıklıkla fokal konsolidasyon ve genellikle plevral efüzyonu destekleyen bulgular vardır. Akciğer grafisindeki tipik bulgular kişinin CD4 T lenfosit sayısına bağımlı olmakla beraber, üst zonlarda reaktivasyonu düşündüren kavitasyonun eşlik ettiği infiltrasyon bulgularından, orta ve alt zonlardaki infiltrasyon bulgularına kadar değişen bir yelpaze içinde ortaya çıkabilir. [3] Bu tür hastalarda rehberlerin önerisi, asidorezistan boyama (ARB) yayması ve kültür için 2-3 balgam örneğinin alınması şeklindedir. Gündüz ilk balgam örneği daha anlamlı sonuç vermesi nedeniyle tercih edilir. Standart ARB yayma preparatının duyarlılığı %43 ve %74 arasında değişmektedir. [33] Balgam örneği vermekte zorlanan kişilerde provoke balgam ve belli hasta gruplarında BAL, transbronşiyal biyopsi

gibi bronkoskopik girişimlerle elde edilen örnekler kullanılmaktadır. Ekstrapulmoner alanlardan da sıvı örnekleri alınabilirse de bunların TB tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle, TB şüphesinin yüksek olduğu ve ARB yayma duyarlılığının düşük olduğu durumlarda ampirik tüberküloz tedavisi uygulanmalıdır. Akciğer tüberkülozunun tanısında balgam örneğinin mikobakteri kültürü %80 duyarlılığa sahiptir. [34]

HIV ile enfekte TB hastalarının tedavisi HIV ile enfekte olmayanlardakine benzer olmakla beraber, bazı önemli değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır. Rifampin, kART metabolizmasında önem taşıyan p450 enziminin güçlü bir uyarıcısıdır ve bu nedenle bu ilacın, PI grubundaki ilaçlarla ve NNRTI grubundaki ilaçların çoğuyla eş zamanlı olarak kullanılması sakıncalıdır. Rifabutın, rifampin yerine kullanılabilir ya da hasta efavirenz temelli kART rejimine geçirilebilir. Karma ART tedavisinin daha önce denenmemiş olduğu hastalarda kART ve antitüberküloz ilaçlar eş zamanlı başlanırken daha dikkatli olunmalıdır. Karma ART ve antitüberküloz tedavileri eş zamanlı başlanırken, kART ile bağışıklık sistemi düzeldikçe, tüberküloz tablosunda kötüleşme oluşabilir. Bu durum "bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu" (BYYS) olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle, mevcut rehberler, CD4 T lenfosit sayısı <50/μl olan hastalarda önce antitüberküloz ilaçlara, bundan sonraki 2 hafta içinde de kART'ye başlanmasını önermektedirler. [35] CD4 T lenfosit sayısı ≤50/μl ve tüberkülozu ilerlemiş olgularda ART'ye antitüberküloz tedavi başladıktan sonraki 2-4 hafta içinde başlanması gerektiği belirtilmekte, tüberkülozu ilerlememiş olanlarda ise beklenebileceği ifade edilmektedir. Bağışıklığın yeniden yapılanması sendromu, pek çok fırsatçı enfeksiyonda kART başladıktan sonra görülebilir; ancak bu enfeksiyonlarda sıklığı ve şiddeti TB'de olduğundan daha azdır. Karma ART'nin erken dönemdeki olumlu etkisi, YYS'nin riskleriyle kıyaslandığında daha ağır basacağından, rehberlerin önerisi, tüberküloz dışındaki fırsatçı enfeksiyonlara yönelik kART tedavisinin ertelenmemesi yönündedir. [36]

Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP)

Pneumocystis carinii 1909'da ilk kez sıçanlarda tanımlanmış, daha sonra *Pneumocystis jirovecii* olarak adlandırılmıştır. İlk kez 1940'larda erken doğan ve malnütrisyonlu bebeklerde tanımlanmıştır. Daha sonra, bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullanımı


arttıka bu mikroorganizmanın prevalansı da artmıştır. [37] *P. jirovecii (carinii)* pnömonisi (PCP), 1981 yılında ESE'de bağışık yetmezliğin nedeninin aydınlatılmadığı olgular şeklinde ortaya çıkmıştır. [38,39] ve kART kullanımından önceki dönemde, yılda 20000 olgu sayısı ile en sık görülen AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. 1980'li yılların sonlarında PCP profilaksisi ve 1990'lı yılların ortalarında da kART'nin kullanıma girmesi ile bu hızda dramatik bir düşüş sağlanmıştır. [7] Buna rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde ve sağlık güvencesi olmadığından ötürü kART/profilaksi ilaçlarına erişimi olmayan ve tedavi uyumu zayıf hastalarda PCP hala görülmektedir.

PCP neredeyse her zaman CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/μL olan HIV ile enfekte kişilerde görülmektedir. Nadiren daha yüksek CD4 T lenfosit sayılarına sahip kişilerde ve bağışıklığı baskılayıcı yandaş faktörlere sahip kişilerde de ortaya çıkabilmektedir. [40] En sık rastlanan belirtileri ateş, ilerleyici dispne ve kuru öksürüktür. Hastalığın erken dönemlerinde belirtiler genelde subakut ve ağrısız seyreder. [41] Fizik muayenede yaygın raller sıklıkla görülebileceği gibi, hastaların yaklaşık %40'ında oskültasyon tamamen normaldir. [42] Klasik olarak PCP, akciğer grafisinde bilateral, simetrik retiküler ya da granüler opasiteler ile karakterizedir. Tek taraflı, asimmetrik ya da fokal infiltrasyonlar, ince duvarlı kistler, nodüller ve miliyer patern daha az görülen bulgulardır. Ancak çoğu hastada akciğer grafisi normal görünebilir. Bu durumlarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (BT) hem tanıda hem de PCP tanısının dışlanmasında yardımcıdır. PCP, yüksek rezolüsyonlu BT'de buzlu cam görünümü veren opasiteler şeklinde görünür ve bu opasitelerin yokluğu, PCP tanısını dışlamada yol göstericidir. *P. jirovecii*'nin kültürü yapılamaz; bu nedenle PCP'nin mikrobiyolojik tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem, BAL örneğinin mikroskopisinde karakteristik oluşumları görmektir. [17,18] Provoke balgamın başarılı bir biçimde tanıda yardımcı olup, bronkoskopi gereksinimini azalttığı durumlar da mevcuttur. Girişimsel olmayan solunum yolu örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizi ve plazmada S-adenometiyonin ya da serumda 1-3 D glukan düzeyinin ölçülmesi, ümit vaat eden diğer inceleme yöntemleridir. [3] Trimetoprim sulfametoksazol PCP tedavisinde ilk tercih edilen ve 21 gün süre kullanılması önerilen ilaçtır. Trimetoprim sulfametoksazol direncine yönelik alternatif tedaviler arasında intravenöz pentamidin, klindamisin ve primakin, trimetoprim ve dapson ile atovakon yer alır.

Oda havasında PaO₂<70 mmHg olan ya da alveoler arteriyel oksijen gradiyenti <35 mmHg olan orta ve ağır PCP hastalarında, antimikrobiyal tedaviye başladıktan sonra 72 saati geçmeyecek şekilde en kısa sürede kortikosteroid tedavisinin eklenmesi önerilir. Tüberkülozda olduğu gibi, PCP ile ilişkili BYYS de bildirilmiştir. [3]

Sonuçlar

HIV/AIDS epidemisi, son 30 yılda kART ve fırsatçı enfeksiyon profilaksisi kullanımı ile belirgin bir biçimde değişime uğramıştır. Ancak buna rağmen HIV ile ilişkili akciğer hastalığının prevalansı

yüksektir ve akciğer hastalığı, HIV ile enfekte hastalarda morbiditenin ve ölümlerin halen en önemli nedenlerindedir. Patogenezdeki ve epidemiyolojideki değişen faktörler ve etkin tedaviye erişimin yaygınlaştırılması sonucunda, yakın gelecekte enfeksiyon dışı akciğer hastalıklarına yaklaşımın önem kazanacağı öngörülmektedir. Solunum yoluna ait belirtileri olan HIV ile enfekte hastalarla karşılaşan klinisyen, ayırıcı tanıları sistematik olarak yaklaşmalı, öyküde, fizik muayenede önemli ipuçları bulmalı ve doğru tanıya ve tedaviye yönlendirecek testleri gerçekleştirmelidir. 

Kaynaklar

1. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Alderton DL, Fleming PL, Kaplan JE, Ward J. Surveillance for AIDS-defining opportunistic illnesses, 1992–1997. *Morb Mortal Weekly Rep* 1999;48:1–22.
2. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SG. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853–860.
3. Blount R., Huang L. Clinical Approach to HIV-Associated Pulmonary Disease. *Clin Pulm Med* 2010;17: 210–217.
4. The Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Design of a prospective study of the pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:497–507.
5. Wallace JM, Hansen NI, Lavange L, et al; Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. Respiratory disease trends in the pulmonary complications of HIV infection study cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:72– 80.
6. Lockman S, Hone N, Kenyon TA, et al. Etiology of pulmonary infections in predominantly HIV-infected adults with suspected tuberculosis, Botswana. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7:714 –723.
7. Hull MW, Phillips P, Montaner JS. Changing global epidemiology of pulmonary manifestations of HIV/AIDS. *Chest.* 2008;134:1287–1298.
8. Sullivan JH, Moore RD, Keruly JC, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of bacterial pneumonia in patients with advanced HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:64–67.
9. Morris A., Crothers K., Beck J., Huang L. An Official ATS Workshop Report: Emerging Issues and Current Controversies in HIV-Associated Pulmonary Diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2011; Vol 8. pp 17–26.
10. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS epidemic update, December 2009. Geneva, Switzerland: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), World Health Organization (WHO); 2009.
11. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23:1603–1614.
12. Schleicher GK, Hopley MJ, Feldman C. CD4 T-lymphocyte subset counts in HIV-seropositive patients during the course of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:587–589.
13. AIDSinfo: a Service of the US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Supplement 3: Adverse drug effects. Washington, DC: National Institutes of Health; 2008.
14. Ng VL, Gartner I, Weymouth LA, et al. The use of mucolysed induced sputum for the identification of pulmonary pathogens associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:488–493.
15. Huang L, Hecht FM, Stansell JD, et al. Suspected *Pneumocystis carini* pneumonia with a negative induced sputum examination. Is early bronchoscopy useful? *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1866 –1871.
16. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, Wilcosky TC, Wallace JW, Kvale PA, Markowitz N, Rosen MJ, Mangura BT, Hopewell PC. Bacterial pneumonia in patients with HIV infection. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:845–851.
17. Huang L, Schnapp LM, Gruden JF, et al. Presentation of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma diagnosed by bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1385–1390.
18. Golden JA, Hollander H, Stulbarg MS, et al. Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. A prospective study among patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest.* 1986;90:18 –22.
19. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1570 –1574.
20. Kohli R, Lo Y, Homel P, et al. Bacterial pneumonia, HIV therapy, and disease progression among HIV-infected women in the HIV Epidemiologic Research (HER) study. *Clin Infect Dis.* 2006;43:90 –98.
21. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1309 –1315.
22. Janoff EN, Breiman RF, Daley CL, et al. Pneumococcal disease during HIV infection. Epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med.* 1992;117:314 –324.
23. Schuster MG, Norris AH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in patients with HIV infection. *AIDS.* 1994;8:1437–1441.
24. Dropulic LK, Leslie JM, Eldred LJ, et al. Clinical manifestations and risk factors of *Pseudomonas aeruginosa* infection in


patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1995;171:930–937.

25. Conde MB, Efron A, Loredo C, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet.* 2009;373:1183–1189.
26. Yew WW, Chan CK, Chau CH, et al. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest.* 2000;117:744–751.
27. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, et al. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005;191:150–158.
28. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A, et al. Incidence of tuberculosis among HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy in Europe and North America. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1772–1782.
29. Corbett EL, Charalambous S, Moloji VM, et al. Human immunodeficiency virus and the prevalence of undiagnosed tuberculosis in African gold miners. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:673–679.
30. Lopez-Gatell H, Cole SR, Hessel NA, et al. Effect of tuberculosis on the survival of women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1134–1142.
31. Badri M, Ehrlich R, Wood R, et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:225–232.
32. Kingkaew N, Sangtong B, Amnuaiphon W, et al. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death. *Int J Infect Dis.* 2009;13:722–729.
33. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:664–674.
34. Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:173–184.
35. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (16.05.2013 itibariyle)
36. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4:e5575.
37. Kovacs JA, Masur H. Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2009;301:2578–2585.
38. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;305:1425–1431.
39. Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al. An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med.* 1981;305:1431–1438.
40. Phair J, Munoz A, Detels R, et al; Multicenter AIDS Cohort Study Group. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med.* 1990;322:161–165.
41. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. *Ann Intern Med.* 1984;100:663–671.
42. Selwyn PA, Pomerantz AS, Durante A, et al. Clinical predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS.* 1998;12:885–893.

Hiv Tedavisinde Tek Tablet Dönemi: Stribild

Günümüzde HIV tedavisinin başarılı olması amacıyla hastalar farklı dozlarda ve koşullarda (örneğin: kalori hesabı) birden fazla tablet almaktadır. Hastaların yaşam sürelerini uzatmak, yaşam kalitelerini ve tedaviye uyumlarını artırmak amacıyla hekimler ve hastalar, tedavinin basitleştirilmesi yönünde ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir. Bu ihtiyacı karşılamak adına tam bir antiretroviral tedavi rejimi olan Tek Tablet Rejimi (TTR) kavramı geliştirilmiştir. Çoklu ilaç rejimlerine kıyasla TTR'ler tedavi uyumunu artırıp daha iyi sonuçlar sağlarken, sağlık hizmetine ait maliyeti de azaltır. Kılavuzlar, daha karmaşık olan ve daha fazla yan etkiyle ilişkili olabilen eski rejimleri kullanan hastalarda rejimin basitleştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Daha güçlü ve kolay bir tedavi yaklaşımı olan TTR'in kullanımı;

- + Selektif uyumu önler ve direnç gelişmesini azaltır;
 - + Tedaviyi bırakma oranlarını düşürür ve devamlılığı artırır;
 - + Yaşam kalitesini artırır, hastaneye yatış oranlarını azaltır;
 - + Hastalığın ilerlemesini azaltır;
 - + Sağlık hizmetine ilişkin kaynakların kullanımını ve bununla ilişkili maliyeti azaltır.
- STRIBILD® bir entegraz inhibitörü (Elvitegravir),

bir farmakokinetik güçlendirici (Cobicistat) ve iki nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) (Truvada olarak da bilinen emtrisitabin ve tenofovir) ilaçlarının bir kombinasyonudur. Ülkemizdeki ilk TTR olan STRIBILD® aynı zamanda dünya üzerinde de entegraz inhibitörü ile kombine edilmiş ilk tam antiretroviral tedavi seçeneğidir. Gilead Sciences tarafından geliştirilen STRIBILD® 3 Nisan 2013 tarihi itibarıyla ruhsat almış olup, Türk tıbbının ve hastaların hizmetine sunulmuştur. 

I-BASE YAYINLARI

The Training Manual for Advocates (Savunucular için Eğitim Kılavuzu)

Yeni başlayanlar için eğitim amaçlı kullanılacak bu el kitabı, gözden geçirilmiş, güncellenmiş ve tam metin olarak çevrimiçi yayınlanmaktadır (<http://www.i-base.info/education>). HIV pozitif hastanın bakımı ve alacağı sağlık hizmetine ilişkin bilgiler içermektedir.

Jenerik Klinik Formlar

Bu formlar, başka hastaneler tarafından kullanılmak üzere Royal Free Center for HIV Medicine işbirliği ile hastalara ilişkin verilerin kaydedilmesi amacıyla geliştirilmiştir.

<http://i-base.info/category/publications/clinic-forms>

i-Base Book: “Why we must provide HIV treatment information” (i-Base Kitabı: HIV tedavisine ilişkin bilgilendirme neden yapılmalıdır?)

Photography by Wolfgang Tillmans

Yirmi beş ülkeden aktivistlerin katılımı ile tedaviye ilişkin bilgisizliği gidermek amacıyla hazırlanmıştır. Bu kitabın satışından elde edilen gelir, uluslararası alanda bilgisizliğin giderilmesi için yürütülen çalışmalarda kullanılacaktır.

UK CAB: reports and presentations (UK CAB: raporlar ve sunumlar)

The UK Community Advisory Board-UK CAB (İngiltere Toplum Danışma Kurulu), İngiltere’de toplumun tedavisi konusunda çalışan kişileri bir araya getiren ve 2002 yılından bu yana çalışmakta olan bir kuruldur. CAB’nin, kendi web sitesinde bilgilendirici pek çok başka materyal de bulunmaktadır.

<http://www.ukcab.net>

World CAB - reports on international drug pricing (World CAB: - uluslararası ilaç fiyatlandırmalarına ilişkin raporlar)

İlaç endüstrisi ve toplum savunucuları ile tedavi maliyeti ve tedaviye erişim konusunda yapılan iki toplantının raporlarını içermektedir.

i-Base treatment guides (i-Base tedavi kılavuzu)

Tedavinin farklı yönlerini kapsayan beş ayrı kitapçıktan oluşan bir seridir. Teknik olmayan, basit bir dil ile yazılmıştır.

<http://www.i-base.info/guides>


Treatment ‘Passports’ (Tedavi Pasaportları)

Bu gözde kitapçıklar, HIV pozitif bireylerin, kendi sağlık kayıtlarını ve öykülerini tutmaları için hazırlanmıştır.

HTB South (HTB Güney)

Güney Afrika’da yayımlanan ve HTB’nin içindeki makalelerin çevirilerini ve Güney Afrika’ya ilişkin başka makale ve haberleri içeren bültenidir.

ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)

Damar içi ilaç kullanımı ve antiretroviral ilaç kullanımı konusunda genel bilgiler ve makaleler içeren, İngilizce ve Rusça yayımlanan elektronik bir yayındır. 

HIV i-Base, HIV pozitif kişilere ve HIV alanında çalışan sağlık çalışanlarına HIV tedavisine ilişkin en yeni bilgileri aktarmayı amaçlayan, HIV pozitifler tarafından yönetilen, AIDS Treatment Project için çalışmış olan ekip tarafından 2000 yılında, Londra'da kurulmuş aktivist bir gruptur. HIV i-Base yayınları, HIV pozitif kişilerin katılımı ve katkısı ile tıbbi danışmanların denetimi altında hazırlanmaktadır. Tedavi kılavuzları ve web sitesi dâhil olmak üzere tüm kaynaklar, hem tıbbi danışmanlar hem de HIV ile yaşayan bireyler tarafından gözden geçirilmektedir.

HIV Treatment Bulletin

Editör: Simon Collins

Katkıda Bulunan Editör: Polly Clayden

Tıbbi Danışmanlar:

Dr Karen Beckerman, Albert Einstein College of Medicine, NYC

Dr Sanjay Bhagani, Royal Free Hospital, Londra

Paul Blanchard, British School of Osteopathy, Londra

Dr Martin Fisher, Brighton & Sussex University Hospitals

Prof. Diana Gibb, Medical Research Council, Londra

Gregg Gonsalves, International Treatment Preparedness Coalition (ITPC)

Dr Gareth Hardy, Case Western Reserve University Cleveland

Dr Saye Khoo, University of Liverpool Hospital

Prof. Clive Loveday, International Laboratory Virology Centre

Prof. James McIntyre, Chris Hani Baragwanath Hospital, Güney Afrika

Dr Graeme Moyle, Chelsea & Westminster Hospital, Londra

Dr Stefan Mauss, Düsseldorf

Prof Caroline Sabin, UCL Medical School, Londra

Dr Graham P Taylor, Imperial College, Londra

Dr Stephen Taylor, Birmingham Heartlands Hospital

Dr Gareth Tudor-Williams, Imperial College, London

Dr Edmund Wilkins, Manchester General Hospital, Manchester



HIV i-Base · 4th Floor, 57 Great Suffolk Street, London, SE1 0BB.

T: +44 (0) 20 7407 8488 · F: +44 (0) 20 7407 8489

<http://www.i-Base.info>