

# hiv + tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2016 sayı:2

EDİTÖRDEN	03	+ Antiretroviral tedavi kullanmakta olan kişilerde alveoler bağışıklık bozulmuştur	19
YENİ ANTİRETROVİRAL RAPORU YÖNETİCİ ÖZETİ	04	+ Hepatit B virüsü enfeksiyonu için yeni ilaçlar ve HIV pozitif kişilerde viral nedene bağlı olmayan karaciğer hastalığı	19
KONFERANS RAPORLARI	12	+ Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı: yeni beliren bir sorun	20
6. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştayı <b>20-21 Şubat 2016 Boston, ABD</b>	12	+ İngiltere ve Galler'deki HIV pozitif kişilerde genel topluma göre AIDS dışı mortalite	21
+ Darunavir doğumsal anomalileri arttırmıyor: Antiretroviral Gebelik Kayıtları Dairesi'nin bulguları			
Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı <b>22-25 Şubat 2016 Boston, ABD</b>	13	KOENFEKSİYONLAR	22
+ START alt çalışmaları: erken tedavinin yaşam kalitesi üzerinde etkisi olsa da damarsal işlevler ya da kardiyovasküler göstergelere ilişkin bir etkisi yok	13	+ Persistan HPV enfeksiyonu HIV pozitif kişilerde doku tipine bağlı olabilir	22
+ Yeni doğanlarda nevirapinin tedavi dozları	14	TÜRKİYE'DEN SAYFALAR	24
+ Afrika çalışmasında, tenofovirin bebeklerdeki kemik mineral içeriğine etkisi olmadığı gösterildi	16	+ Söyleşi	24
22. İngiliz HIV Birliği Yıllık Konferansı <b>19-22 Nisan 2016 Manchester, İngiltere</b>	18	+ Pozitif Köşe	25
+ HIV pozitif kişilerde anal kanser ve HPV taraması	18	+ Duyurular	26
		- Klinik HIV/AIDS Kongresi 2016	
		I-BASE YAYINLARI	27

# hiv +tedavi bülteni

türkiye Ağustos 2016 sayı:2

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:egehaum@gmail.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*

Arzu Nazlı Zeka, *Yunus Emre Devlet Hastanesi, Eskişehir*

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](http://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 tarafından koşulsuz desteklenmiştir.**

# EDİTÖRDEN

Değerli Okur,

Ege Üniversitesi HIV/AIDS Araştırma ve Uygulama Merkezi (EGEHAUM) ve International HIV Partnerships (IHP) ile ortak yürütülen bir proje kapsamında yayımlanan HIV Tedavi Bülteni—Türkiye'nin, 2016 yılının ikinci sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyorum. Bültenin bu sayısına, yeni antiretroviraller konusundaki ayrıntılı bir raporun özeti damgasını vuruyor. Günümüzde daha güçlü, yan etkisi daha az ve kullanımı daha kolay olan antiretrovirallerin oluşturduğu tedavi rejimlerini kullanma yönünde giderek artan bir eğilim olduğunun hepimiz bilincindeyiz. Öte yandan, kılavuzlardaki son değişiklikler, tüm olgularda hemen tedaviye başlanması doğrultusunda; bu da ekonomik açıdan ciddi bir yük getirmekte. Rapor özeti, tüm bu konulara değinerek ve çözüm önerileri de getirmek suretiyle bu konuyu enine boyuna irdeliyor. Hepinizin zevkle okuyacağından kuşku yok. Ayrıca, HIV alanında önde gelen üç ayrı bilimsel toplantıdan seçilmiş önemli çalışmaların da bir özetini yine bu sayıda bulabilirsiniz. Özellikle yakın tarihte yayımlanmış ve büyük yankılar uyandırmış olan START çalışmasının alt çalışmalarının sonuçlarının ilginizi çekeceğini düşünüyorum.

Türkiye'den Sayfalar bölümünde Söyleşi köşemizde, Durban'daki Dünya AIDS Konferansı'na hasta toplumunu temsilen katılmış olan iki arkadaşımızın izlenimlerini aktardık. İlgile okuyacağınızı umuyorum.

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'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

**Prof. Dr. Deniz Gökengin**

Editör

## Yeni geliştirilen antiretroviraller (Yönetici Özeti)

### Mark Harrington, Treatment Action Group (TAG)

*Bu yıl yayımlanan Yeni Geliştirilen Antiretroviraller Raporu'nda [1], Tim Horn ve Simon Collins, kendilerine ayrılan bölümde, son 20 yıl içinde elde edilen gelişmeleri gözden geçirmişlerdir.*

Karma antiretroviral tedavinin kullanıma girmesinden sonraki ilk on yıla, antiretroviral tedavi (ART) rejimlerinin güvenilirlik, tolere edilebilirlik ve kullanım kolaylığında sağlanan gelişmeler damgasını vurmuştur. Buna, eski rejimlerin yan etkilerinin giderek daha çok bilincine varılması, edinilmiş ilaç direncinin yaygınlaşması konusundaki endişeler ile ART'ye ne zaman başlanması gerektiği ve yapılandırılmış tedavi kesintilerinin güvenli olup olmadığı konusunda öne çıkan sorular eşlik etmiştir.

Bunun ardından, Strategic Management of ART (SMART) çalışması ile zirveye ulaşan araştırmalar, daha önce ART'nin yan etkileri olarak görülmekte olan, fakat tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunda da ortaya çıkan kalp-damar, karaciğer ve böbrek hastalığı gibi bir dizi yangısal komplikasyonlar nedeniyle yapılandırılmış tedavi kesintilerinin ciddi riskleri olduğunu ortaya koymuştur. [2]

Bu arada, kılavuzların ART'ye daha geç başlanması şeklindeki öneriye geri dönmeleriyle birlikte, 2000 yılında Durban'da düzenlenen Uluslararası AIDS Konferansı, yaşam boyu ART sayesinde tedavi edilmesi mümkün olmayan kronik bir hastalıkla savaşmak için eşi benzeri görülmemiş bir ivme sağlamıştır. Bu girişim, daha ucuz jenerik ART'lerin kullanıma sunulması [3], AIDS, Tüberküloz ve Sıtma ile Mücadele için Küresel Fon [Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria-GFATM] [4], AIDS'in Dindirilmesi için Başkanın Acil Planı [the President's Emergency Plan for AIDS Relief-PEPFAR] [5] gibi bazı yeni kuruluşların kurulması ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ'nün) '3X5' stratejisi [6], gelişmekte olan ülkelerde kullanılmak üzere jenerik ART kombinasyonlarının geçici onayı için Amerika Birleşik Devletleri İlaç Dairesi'nin [the U.S. Food and Drug Administration-FDA] programı, vergilerle fonlanan UNITAID ve benzeri girişimleri kapsamaktadır. Bunu izleyen 16 yıl boyunca 17 milyondan fazla insan ART kullanma şansını elde etmiş, ölüm oranları azalmıştır

ve en azından dünyanın bazı bölgelerinde HIV insidansı oranlarının düşmekte olduğuna dair bazı belirtiler görülmeye başlanmıştır.

SMART çalışmasından sonra, özellikle de sabit dozlu kobinasyonlar (SDK) ve tek tabletleli rejimler (TTR) kullanıma girdikten sonra ART'nin daha kolay kullanılabilir olmasıyla birlikte, hemen HIV tedavisine başlamanın yararlarının risklerinden daha fazla olup olmadığını randomize kontrollü bir çalışma ile tanımlamak zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Health Institute- NIH) ve diğer ortaklar START çalışmasını [7] ve Fransa'da Ulusal AIDS ve Viral Hepatit Araştırma Ajansı (Agence National de Recherche sur la SIDA et les Hépatites Virales-ANRS) da TEMPRANO çalışmasını [8] başlatmıştır. 2015 yılında sonuçları açıklanan her iki çalışma da, hemen ART'ye başlanması halinde klinik sonuçların daha iyi olacağını ortaya koymuştur. HPTN 052 [9] gibi başka çalışmalar ve PARTNER çalışmasının erken bulguları [10], virolojik baskılanmanın HIV bulaşını dramatik biçimde azalttığını ve bunun aslında sıfır bulaş anlamına gelebileceğini ortaya koymuştur. Bütün bu gelişmeler, DSÖ'nün 2015 yılında kılavuzunu "herkese tedavi" şeklinde yeniden düzenlemesi için ortamı hazırlamıştır. Bu da, önümüzdeki yıllarda, zaten ART almakta olan 17 milyon kişiye tedavi vermeye devam ederken [11], henüz kullanmayan 20 milyon kişiyi bunlara ekleyeceğimiz ve öte yandan ART temelli temas öncesi korunma (TÖK) stratejisini de yaygınlaştıracığımız anlamına gelmektedir. Eğer hızla yaygınlaştırıldığı takdirde, tüm bu birbirini tamamlayan yaklaşımlar, bir yandan HIV ile yaşayan bireylerin daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sürmesini sağlarken diğer yandan yeni HIV enfeksiyonu oranlarını aşağı çekme konusunda ümit vaat etmektedir.

Aktivistler, tedarikçiler ve program yöneticileri, dünya çapında kısıtlayıcı politikaların uygulanması ve buna ek olarak Küresel Fon'un odağını, milyonlarca insanın HIV, tüberküloz veya sıtma ile yaşadığı orta gelir düzeyindeki pek çok ülkeyi dışlayacak şekilde daraltması nedeniyle, [12] yukarıda sözü edilen kazanımların vaat ettiklerini elde etmek için gerekli kaynakların sağlanması ve sürdürülmesinin

zorlaşacağı endişesini taşımaktadırlar. Aynı zamanda, ART keşif ve geliştirme amaçlı çalışan yenilikçi şirketlerin sayısının giderek azalması, bir yandan geliştirilmekte olan ilaçlar portföyünün verimliliğini azaltırken, öte yandan gönüllü lisans sayısındaki azalmayla ilaç fiyatlarının kabul edilemez düzeylere ulaşması, tedavi masraflarını kendileri ödeyen ülkelerde ilaca erişimde sıkıntı yaratması beklenmektedir. Nitekim, küresel hepatit C virüsü (HCV) pandemisinde hâlihazırda doğrudan etkili antiviraller alanında bu sıkıntı yaşanmaktadır.

Bu yıl klinik geliştirme sürecine girmiş olan bir dizi yeni ilaç, kombinasyon ve uzun etkili antiretroviraller gibi formülasyonlar bulunmaktadır; ayrıca, dolutegravirin tek başına ya da lamivudin (3T) ile birlikte kullanılmasıyla az sayıda ilaç içeren antiretroviral rejimlerin uygulanması gibi yeni stratejiler de gündeme gelmektedir. Bu yaklaşımın, ilaç çalışmalarında elde edilen bulgulardaki kadar sağlam bir seçenek olup olmadığına ve hem yaşam kalitesini artırmak (yan etkileri azaltmak suretiyle) hem de kaynaklardan tasarruf edilmesini sağlamak gibi iki amaca hizmet edeceği gelişmekte olan ülkeler gibi farklı ortamlarda işe yarayıp yaramayacağına karar vermek için henüz erken olduğu söylenebilir.

Düşük dozlu ilaçlar (örneğin 400 mg efavirenz) kullanmak suretiyle antiretroviral tedavinin optimize edilmesi, düşük moleküler ağırlığa sahip moleküller kullanmak suretiyle aktif farmasötik bileşenin maliyetinin azaltılması, dolutegravirin tenofovir alafenamid (TAF) ve 3TC ile birlikte kullanılması gibi yeni yaklaşımlar, Polly Clayden'in Amaca Uygun: Antiretroviral Tedavinin İdealleştirilmesi başlıklı yazısında ele alınmıştır.

Dolutegravir ile yeni bir ilk seçenek rejimin uygunluğunun araştırılması amacıyla kadınlarda, gebelikte ve tüberküloz koenfeksiyonunda kullanımına ilişkin veriler elde etmek amacıyla ek çalışmalar yürütülmektedir.

Kitabın 2016 Antiretroviral Tedavi bölümü, klinik geliştirme sürecinde olan 12 ilacın ve kombinasyon tedavisinin durumunu özetlemektedir; bunlardan yedisi faz III, dördü faz II ve ikisi faz I çalışma aşamasındadır.

### **Amaca uygun: Antiretroviral tedavinin idealleştirilmesi**

Polly Clayden, "Amaca uygun: Antiretroviral tedavinin idealleştirilmesi" bölümünde ART'nin idealleştirilmesi yaklaşımında değişen manzarayı gözler önüne sermektedir. [13]

Geliştirilmekte Olan Antiretroviraller 2015 Raporu'ndan bu yana, ART kılavuzları, HIV pozitif bireylerin "hepsini tedavi etmek" şeklindeki öneriyi benimsemişlerdir. Bu öneri, HIV ile enfekte olan herkesin ART'ye başlaması ve ART kullanmaya devam etmesi gibi ağır bir yükü beraberinde getirmiştir. ART'nin idealleştirilmesi, HIV tedavisine evrensel erişimin pek çok kritik basamağından biridir; bunlar, tedavinin güvenli, etkili, tolere edilebilir, dayanıklı, basit ve ödenebilir olması şeklinde sıralanabilir. Antiretroviraller bazen, dozları azaltılmak suretiyle idealleştirilebilir. [14,15] Onaylanmış bir ilacın dozunun azaltılması mümkündür; çünkü yeni ilaçlar geliştirilirken, faz III ve onay süreçleri için, faz II'de tolere edilebilen en yüksek dozlar seçilmektedir. Efavirenzde olduğu gibi bazı durumlarda, daha düşük dozların etkinliği yüksek dozunkine eşdeğerken, bu dozları tolere etmek daha kolay olabilir. [16] Ancak tedavinin idealleştirilmesi konusundaki tartışmalar başladığından bu yana, ART alanında pek çok gelişme olmuş ve daha düşük dozlu ve daha iyi tolere edilebilen antiretroviral ilaçlar onay almıştır. [17,18] Tedavinin idealleştirilmesi yaklaşımı, birkaç istisna dışında, eski ilaçların daha etkili hale getirilmesi girişiminden uzaklaşmıştır. Günümüzde ART'nin idealleştirilmesi yaklaşımının temel odak noktası, düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde yeni ilaçların jenerik versiyonlarının uygun formülasyonlarda daha hızlı bir biçimde kullanıma sunulması ve uygun rejimlere dâhil edilmesidir. [19]

"Günümüzde uzmanlar, önerilen mevcut antiretrovirallerden üstün veya onlara eşdeğer etkinlik gösteren antiretroviraller içeren kısa bir liste üzerinde anlaşmışlardır. Bu ilaçların dayanıklılığı ve tolere edilebilirliği daha üstün, biyoyararlanımları daha fazla, hap yükleri daha az ve yan etki potansiyelleri de daha düşüktür. [20,21]. Bu antiretroviralleri dolutegravir (DTG), tenofovir alafenamid (TAF), efavirenz (EFV) 400 mg ve darunavir/ritonavir (DRV/r) şeklinde sıralamak olasıdır." [13]

Clayden'in de belirttiği gibi, 2015 DSÖ kılavuzunda artık DTG ve EFV 400 mg da yer almaktadır. Dolutegravirin jenerik formülasyonları üretilmektedir ve FDA tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren rejimlerin yerini almak üzere TAF içeren rejimleri onaylamaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün ikinci seçenek olarak önerilen alternatif rejimleri arasında da lopinavir/ritonavir (LPV/r) kombinasyonuna alternatif olarak ritonavir ile güçlendirilmiş darunavir (DRV/r) veya raltegravir (RAL) yer almaktadır. [13]



Gelecek yıl, DTG, DTG/TDF/3TC, EFV 400 mg/ TDF/FTC ve DRV/r'nin yeni jenerik formülasyonları kullanıma girecektir. 2016/2017 yıllarında erişkinler için yeni jenerik antiretroviraller kullanımda olacaktır. "2025 yılına kadar TAF, EFV 400 mg ve DTG'nin düşük ve orta gelir düzeyindeki ülkelerde ART programlarına dâhil edilmesi, 3 milyar Amerikan Doları düzeyinde tasarruf edilmesi anlamına gelmektedir. [22]

Clayden, DTG veya 400 mg EFV'nin küresel boyutta ilk seçenek ART olarak kullanımını araştıran çalışmaları, gebelikte ilk seçenek ilaçları inceleyen çalışmaları, tüberküloz tedavisi sırasında kullanılacak ilk seçenek ART'leri gözden geçirmekte ve DRV/r/DTG kombinasyonunun ikinci tedavi seçeneği olarak kullanılması konusunu ele almaktadır.

Bu bölümde, gelecek on yıl içinde ne beklemek gerektiği ve bilimsel araştırmaların bu konudaki soruları yanıtlayarak, dünyadaki HIV ile enfekte 37 milyon insanın tümünü tedavi etme işinin nasıl daha kolaylaşabileceği konusundaki görüşler ifade edilmiştir.

### **Yeni geliştirilen pediyatrik antiretroviraller**

Polly Clayden, bu bölümde, "çocuklar için yeni antiretroviral ilaçların ve uygun formülasyonların geliştirilmesi sürecinin fazlasıyla yavaş işlediğini" ve çocukların %40'ının idealden uzak rejimler kullanmakta olduklarını belirtmektedir. Yeni DSÖ kılavuzunda entegraz inhibitörleri, 400 mg EFV ve DTG'nin ergenler için alternatif ilaçlar, RAL'in çocuklar için ikinci seçenek ve DTG ve DRV/r'nin, üçüncü seçenek olarak yer almasının [23] yanı sıra, FDA'nın 6-12 yaş arasındaki çocuklar için kullanılmak üzere DTG tabletlerine onay vermesi [24] bu konuda atılmış önemli adımlardır. Lopinavir/ritonavir pelletleri küçük çocuklarda kullanılmak üzere yakın zamanda onaylanmış olmakla birlikte, [25,26] bunların tadı pek iyi değildir. [27] 2013 yılında önceliklendirilmiş olan AZT veya abakavir (ABC) ve 3TC ile LPV/r/ABC/3TC ve EFV formülasyonları halen mevcut değildir. [28] Ayrıca 2014 yılında öncelik verilmiş olan formülasyonlar da henüz üretilmemiştir. [11] Clayden, yenidoğanlar için tedavi seçeneklerindeki boşlukları ele almak amacıyla güden, sürmekte olan ve planlanmış çalışmaları gözden geçirmektedir.

### **Önleyici Teknolojiler: Antiretroviral ve Aşı Geliştirme**

Tim Horn ve Richard Jefferys, bu bölümde bu konudaki gelişmeleri gözden geçirmektedir. [29]

Günümüzde ortak yaklaşım, HIV ile yaşayan herkese hemen ART başlamanın yanı sıra, temas öncesi ve sonrası korunma üzerinde odaklanacak şekilde biyomedikal korunma önlemlerinin ve zararı azaltma, şırınga değişimi, opiyat yerine koyma tedavisi ve erkeklerde gönüllü sünnet gibi diğer korunma yollarını da etkinleştirmek doğrultusundadır. Horn ve Jefferys'in dediği gibi, "primer biyomedikal önlemlerin uygulanması konusundaki bu sağlam taahhüt sadece güzel sözlerden ibaret değildir.....halk sağlığının korunması için epidemiyolojik ve diğer bilimsel verilerle desteklenen bir zorunluluktur. [30-33]

2012 yılının ortalarında, temas öncesi profilakside kullanılmak üzere TDF/FTC preparatının onay aldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde, bu uygulamadan yararlanacağı tahmin edilen 1,2 milyon kişinin sadece %4'ünün profilaksi kullandığı belirlenmiştir. [34,35] Halk sağlığı açısından etkili olabilmesi için, TÖP'nin, yüksek risk taşıyan erkeklerle seks yapan erkeklerin yaklaşık yarısının ve damar içi madde bağımlıları ile HIV açısından risk altında olduğunun farkında bile olmayan yüksek riskli heteroseksüel bireylerin en az %10'unun kullanacağı şekilde yaygınlaştırılması gerekmektedir. [36]

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Medicaid sisteminin, HIV ile enfekte olan toplumun en yoğun olduğu (özellikle güneyde beyaz ırk dışındaki erkeklerle seks yapan erkekler) eyaletlere yaygınlaştırılmaması, TÖP'ye en çok gereksinim duyanların önüne aşılamaz engeller koymaktadır. [37] Temas öncesi profilaksi, diğer ülkelerin sadece birkaçında onay almıştır ve onay almasına ve geri ödenmesine rağmen, sağlık hizmeti sunanların damgalayıcı yaklaşımları veya risk altındaki bireylerin bu konuda eğitilmemiş olmaları ve önemsememeleri, bu uygulamanın gerekli olduğu oranda kullanılmasını engellemektedir. [38] Günümüzde halen araştırılan diğer TÖP yaklaşımları arasında ağızdan maravirok ve TDF yerine TAF kullanımını sayılabilirse de, bu çalışmalar halen erken dönemdedir.

Kabotegravir gibi uzun etkili enjekte edilebilir antiretroviraller, güvenli ve etkili oldukları gösterildiği takdirde, TÖP olarak kullanılabilirler.

Çeşitli genital jeller, halkalar, tabletler ve filmler de hem kadınlar hem de erkeklerde korunma amaçlı kullanım açısından araştırılmaktadır. Ayrıca, çok amaçlı biyomedikal korunma teknolojileri, özellikle de çoklu viral enfeksiyonlara (HIV, herpes simpleks virüsü 2 ve insan papilloma virüsü) karşı geniş

spektrumlu korunma sağlarken, bir yandan da hormonal kontrasepsiyon imkânı sunan halka ve diğer uzamış salınımlı dağıtım sistemleri konusu yoğun ilgi görmektedir.

Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Health Institute-NIH), VRC01 gibi geniş çaplı nötralizasyon sağlayan HIV antikorlarının infüzyonunun, HIV'e karşı güçlü bir korunma sunup sunmayacağını görmek için geniş çaplı çalışmalar başlatmıştır. [39] Ancak, tedavide olduğu gibi, antikor kombinasyonları, hem enfeksiyondan korunmada hem de maruz kalanlarda direncin hızla ortaya çıkmasını önlemede daha etkili olacak gibi görünmektedir. [40,41]

Marjinal düzeyde istatistiksel açıdan anlamlı bir korunma sağladığı gösterilen tek aşı çalışması olan RV144'ün ardından başlatılan ve uzun süredir beklenmekte olan HIV Vaccine Trials Network (HVTN) 702 çalışması, yakında başlamak üzere. [42] Tayland'da yürütülen RV144 çalışmasında primer ve rapel doz aşılama ile HIV bulaşında %31,2 oranında azalma sağlanmıştır. [43] HVTN 702 çalışmasında bu bulgunun en azından tekrarlanması, hatta daha iyi bir sonuç elde edilmesi ümit edilmektedir. HVTN 702 çalışması Güney Afrika'da yürütülecektir ve bu çalışmanın sonuçlarının 2020 yılında elde edilmesi beklenmektedir. [29]

Aşı alanında 52 aday aşı çeşitli klinik çalışma evrelerinde denemektedir; ayrıca NIH'nin VRC01 antikorları ile pasif immünizasyonu araştıran iki çalışması ve bir de antikor gen aktarım çalışması bulunmaktadır. Sadece 14 aday aşının denendiği tüberküloz aşılı alanı ile karşılaştırıldığında aradaki fark bariz olsa da, her iki alanda da zor ve karmaşık hücre içi patojenlere karşı koruyucu bağışıklık geliştirme şeklinde benzer güçlükler mevcuttur. [44]

### ***Şifa için yapılan araştırmalar, bağışık temelli tedaviler ve gen tedavileri***

Bir kez daha Richard Jefferys, "Şifa için yapılan araştırmalar, bağışık temelli tedaviler ve gen tedavileri" konusundaki gelişmeleri bize anlaşılır bir biçimde sunmaktadır [45].

Şifa alanındaki araştırmalar günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri'nde NIH tarafından fonlanan AIDS araştırmalarının temel hedefi haline gelmiştir. [46,47] Bu arada, Martin Delaney Cure Collaboratory'nin hâlihazırda devam eden yenilenme sürecinin, devam eden üç konsorsiyuma ek olarak beş veya altı konsorsiyumun fonlanmasını sağlaması beklenmektedir. amFAR, San Francisco California Üniversitesi'nde HIV Şifa Araştırmaları için yeni bir

enstitü kurmuştur [48]

Uluslararası AIDS Derneği'nin Durban'da HIV-1 enfeksiyonunda şifa konusunda küresel bir bilimsel strateji açıklaması beklenmektedir. [49]

Şifaya ilişkin hâlihazırda devam eden veya planlanan klinik çalışmaların doğrudan şifanın elde edilmesini sağlayacak sonuçlar vermesi değil, daha ileri düzeyde geliştirildikten sonra ve belki de bir arada kullanılarak, sterilize edici ya da fonksiyonel şifayı sağlayacak yollar belirlemeleri beklenmektedir. Bu durumun tek istisnası, araştırmacıların, HIV-1 enfeksiyonunun tam şifa ile sonuçlandığı tek insan olan Timothy Brown olgusunda gerçekleşen durumu tekrarlamaları olabilir. Bu yaklaşım, kanser tedavisi gereksinimi duyan HIV ile enfekte bir olguya CCR5-delta 32 homozigot mutant immün sistemi olan bir vericiden alınan kök hücrelerin veya kemik iliğinin aktarılması şeklinde olacaktır. [50-51]

Jefferys'e göre, "...o zamandan bu yana, benzer işlemler uygulanmış en az altı birey bildirilmiştir; ancak bu olguların hepsi, ya zemindeki kanser veya nakil işlemi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar nedeniyle ölmüştür. [52] 2016 yılında Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) bir poster şeklinde sunulan yeni bir olguda, öncü bulgular ümit vaat eder gibi durmaktadır; kanser remisyondadır ve çeşitli teknikler kullanılarak yapılan testlerde HIV saptanamamaktadır. [53] Ancak sunumun yapıldığı sırada ART henüz kesilmemiş olduğundan, bunun şifa ile sonuçlanacak bir olgu olup olmadığını söylemek için henüz erkendir."

HIV enfeksiyonunda immün temelli tedavileri araştıran çalışmalar, ART kullanan bireylerde kardiyovasküler hastalık insidansını azaltmak için pitavastatin kullanımını inceleyen çalışmanın da dâhil olduğu birkaçı dışında fazla rağbet görmemektedir. [54]

Ancak yine de, ART ile virolojik baskılanma elde edilse de, bağışıklık sistemlerini sağlıklı ve güvenli düzeylere geri döndürmeyi başaramayan bireylerde kullanılacak tedavilere gereksinim devam etmektedir. [55] Antiretroviral tedaviye geç, özellikle de 2013'de ABD'de yeni tanı alanların %23,6'sında olduğu gibi AIDS aşamasında başlanması, immünolojik yanıtızsızlık riskini önemli ölçüde artırmaktadır. [56] Jefferys, "TAG, immün yanıtızsızlar için kullanılabilir aday tedavilerin yetim ilaç statüsünde değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini araştırmak için başka aktivistlerle görüşmelerini sürdürmektedir. Yetim

ilaç, çok nadir görülen hastalıkların tedavisinde kullanılabilir ilaçların geliştirilmesine ivme kazandırmak için FDA tarafından kullanılan bir terimdir.” ifadesini kullanmıştır. [45]

2016 yılında yeni gelişim aşamasında olan immün temelli tedaviler listesinde, çok farklı etki mekanizmalarına sahip olduğu varsayılan 15 madde bulunmaktadır; bu maddelerin tamamı ya duraklama evresinde veya en iyi ihtimalle faz I veya II aşamasındadır.

### **2016 Antiretroviral Tedavi Önerileri**

- “Belli başlı bazı ilaç üreticilerinin antiretroviral (ARV) araştırma ve geliştirme alanından çekilmesiyle birlikte, geride kalan endüstri ortakları, düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde ARV güvenliği, etkinliği ve satın alınabilirliği konusundaki güçlükleri aşabilmek için kararlı bir biçimde hareket etmelidirler.
- Yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde üreticiler, ilaç fiyatlarını, HIV ile ilişkili hizmetler için ayrılmış olan bütçenin dışına çıkılmayacak şekilde ayarlamayı taahhüt etmelidirler.
- Üreticiler ayrıca, bu on yılın sonunda HIV ile yaşayanların %70’ini barındıracak olan ve hem fon sağlayıcılardan gelen fonların azalması, hem de düşük maliyetli jenerik ilaçlara ulaşmayı engelleyecek fikri ve sınai haklar nedeniyle orta gelirli ülkelerde tedaviye erişime ilişkin gereksinimleri karşılama konusunda da taahhütte bulunmalıdırlar.
- Ağızdan kullanılan ilaçlar geliştiren üreticilerin, geçmişte güçlü oldukları kanıtlanmış ve güvenli jenerikleri bulunan TDF ve 3TC gibi antiretrovirallerin birlikte kullanıldığı formülasyonları değerlendirme şeklindeki yeni eğilime uymaları kuvvetle önerilir. Ancak, bu sabit dozlu kombinasyonlar uygun şekilde fiyatlandırılmalıdır.
- Sınıflar arasında çapraz direnci bulunan HIV enfeksiyonunun tedavisi için yeni ilaçlar geliştirilmesi konusu önceliğini korumalıdır. Bu alanda ilerleme kaydedildiğini görmek sevindiricidir. Daha önce tedavi görmemiş hastalarda kullanım açısından pazar potansiyeli bulunmayanlar da dâhil olmak üzere, endikasyonları sınırlı ilaçlar için, Yetim İlaç Tanımlama programları konusu araştırılmalı ve başlatılmalıdır.
- Üreticiler, HIV enfeksiyonunda tanı koyma ve tanı alanları sağlık sistemine dâhil etme oranlarını artırmak amacıyla kanıta dayalı araştırmalar, uygulamalı bilim, politika geliştirmek için savunuculuk ve hizmet sunumu gibi konularda

işbirliği ve yoğun yatırım yapmalıdır. Bu çabalar, hastaliksız mortaliteyi sağlamak ve virüsün bulaşmasını önlemek için gerekli virolojik baskılanma oranlarını en üst düzeye çıkarmayı amaçlamalıdır.” [1]

### **Antiretroviral Tedavinin İdealleştirilmesi İçin Öneriler**

- “İlk seçenek rejimin daha üst düzeye yükseltilmesi. Jenerik üreticilerini, rejimlerde yer alacak yeni ilaçların üretimine yatırım yapma konusunda ikna etmek için, DSÖ’nün, kılavuzunu, ilk seçenek rejimlerde EFV ve TDF’nin yerini DTG ve TAF alacak şekilde değiştirmesine yetecek düzeyde kanıt bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nden gelecek olan bir öneri, jenerik üreticilerinin riski göze alarak yeni sabit dozlu kombinasyonlar üretmeleri için en güçlü sinyaldir. Dünya Sağlık Örgütü’nün bu tür önerileri yapması, burada tartışılan çalışmalardan elde edilecek sonuçlar sayesinde olacaktır.
- Orjinal ilaç üreticileri, düşük ve orta gelirli ülkeler için yürütülen strateji geliştirme çalışmalarına ilaç başışı yapmaktadırlar. Bu üreticiler sorumluluğu üstlenerek, öncelikli antiretroviral ilaçların düşük ve orta gelirli ülkelerde kullanımını destekleyecek verilerin üretilmesi için temel çalışmalara ve onların alt çalışmalarına bu antiretroviralleri temin etmeli ve bunu, uzun uzadıya ölçüp biçmeden yapmalıdırlar. Yeni rejimlerin gebelikte ve tüberküloz tedavisiyle birlikte kullanımı, orta ve düşük gelirli ülkelerdeki toplumların tedavisi açısından kritik öneme sahiptir; bu konu hakkında yeterince bilgi olmaması, faz III çalışmalarında etkileyici bulgular elde edilmiş olsa da, bu ülkelerde bu rejimlerin yaygın kullanımı önünde önemli bir engel oluşturacak gibi görünmektedir.
- Ülkeler antiretroviral tedavi önerilerinde değişiklik yapmak üzere hazırlanmalıdırlar. Güney Afrika, Kenya ve Uganda gibi yoğun ART programları olan ülkelerdeki kılavuz hazırlama komiteleri, DSÖ’nün son kararını beklemek zorunda kalmadan yeni önerilerini oluşturabilmelerini sağlamak amacıyla, elde edilen sonuçlar hakkında, bu sonuçların yayımlanmasını beklemeden bilgilendirilmelidirler.
- Bağışçılar, yeni ilaçlara ve rejimlere geçişi desteklemelidir. Fon sağlayıcılar, ülkelerdeki hizmet standardını değiştirmeye konusunda önemli bir rol oynayabilir. UNITAID, çok miktarda TDF tedarik etmek suretiyle fiyatın aşağı çekilmesini ve dolayısıyla stavudinin daha hızlı değiştirilmesini sağlamış, diğer bir deyişle pazar dinamiğine müdahale etmiştir.
- Yeni ilaçların geciktirilmeden onaylanması. Düşük ve orta gelirli ülkelerdeki ruhsatlandırma kurulları,



yeni orijinal ve jenerik formülasyonları olabildiğince hızlı bir biçimde lisans sürecinden geçirmelidirler. İdeal olan bu sürecin, DSÖ ve ulusal kurulların yeni önerileri açıklanmadan önce tamamlanmış olmasıdır.

- Jenerik ilaç üreticisi şirketlerin, yüksek miktarda üretim yapabilmeleri için planlama yapmalarına olanak tanıyacak zamana ihtiyaçları vardır. Jenerik üreticilerinin, yeni önerilen rejimleri tedarik etme konusunda rekabete girmeye hazırlanabilmeleri için, önemli çalışmaların sonuçlarının ne zaman açıklanacağı, kılavuzlardaki değişiklikler ve ülkelerde fiyat teklifi verme süreçleri konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.
- Yaşanabilecek olası karmaşaların öngörülmesi. Yeni ilaçlar kullanıma sunulmadan önce, eski rejimlerden yeni rejimlere geçilirken ortaya çıkabilecek engelleri en aza indirebilmek açısından, depolama (ve stokların tükenmesi) gibi konuların tartışılması ve planlanması önerilir.
- İkinci seçenek ilaçlar konusu üzerinde tartışılması gereken bir konudur. İdeal ilk seçenek rejimin ne olduğu konusunda bir uzlaşma olmakla birlikte, ikinci sırada kullanılacak ilaçlar konusunda kesin bir fikir birliği yoktur; en doğru rejimlerin ve formülasyonların belirlenmesi için daha fazla araştırmaya ve konunun tartışılmasına gereksinim duyulmaktadır.” [13]

### **Pediyatrik Antiretroviraller İçin Öneriler**

- İlaç geliştirme süreci hızlandırılmalıdır. Erişkinler, çocuklar ve yenidoğanlar için geliştirilen ilaçların onay süreleri arasındaki zaman farkı kısaltılmalıdır. Yeni ilaçlar geliştirilirken benimsenen yaklaşım, yaş aralığına göre azalan oranda olmamalıdır. Farmakokinetik verilerden ve modelleme sistemlerinden ideal ölçüde yararlanılmalıdır.
- İlaç onay süreçleri hızlandırılmalıdır. Onay sürecinin hızlandırılması, katı kurallara sahip makamlar, DSÖ'nün önyeterlilik süreçleri ve ulusal makamlar arasındaki mevzuata ilişkin gereksinimlerin (yaş kategorileri ve vücut ağırlığı aralıkları dâhil) birbiriyle uyumlu hale getirilmesine bağlıdır.
- Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri uygulanmalıdır. Kılavuzların uygulamaya geçirilmesi için daha basit formülasyonlar buldukça (LPV/r pelletleri gibi), ülkeler, bu formülasyonların hızlı onaylanmasını ve sağlık çalışanlarının uygun şekilde eğitilmesiyle dağıtılmasını sağlamalıdır.
- İlaç temini koordine edilmelidir. İdeal formülasyonlar konusunda ülkelere kılavuzluk ve daha iyi formülasyonlar kullanıma girdikçe de

güncelleme yapılmalıdır. İlaç şirketleri, öncelikli formülasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir. İdeal olmayan formülasyonların kullanımdan kaldırılması ve yeni formülasyonların kullanıma sunulması için planlama yapılmalıdır. Bağışçılar, küçülen bir pazarda az miktarda üretilen ürünün ulaşılabilir olmasını sağlamalıdır.

### **Önleyici Teknolojiler: Antiretroviral ve Aşı Önerileri**

- “Temas öncesi profilaksinin, aşı ve önleme temelli immünoterapi konusunda yürütülen klinik çalışmalarda standart sağlık hizmeti seçenekleri kapsamına nasıl dâhil edileceği tartışılmalıdır. Örneğin HVTN702 çalışmasında, Güney Afrikalı katılımcılar, TDF/FTC elde edebilecekleri yerel programlara yönlendirilirken, diğerlerine korunma hizmetinin (örn., ücretsiz kondom ve kayganlaştırıcı, danışmanlık ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar için test ve tedavi) bir parçası olarak TÖP aktif olarak temin edilecektir. Bu, VRC01 AMP (HVTN 704/HPTN 085) çalışmasında benimsenen standart sağlık hizmeti yaklaşımına benzemekle birlikte, o çalışmada Amerikalı katılımcılar, birinci basamak hekiminin ücretsiz TDF/FTC seçeneği sunduğu özel bir programa yönlendirilmektedirler. TDF/FTC'nin bu çalışmaların kapsamında önerilmesi gerektiği ileri sürülmüşse de, TÖP'nin aktif olarak temin edilmesi, etkinlik analizi için istatistiksel açıdan yeterli sayıda serokonversiyonu elde etmeyi sağlayacak izlem süresini önemli ölçüde uzatacağından ve bununla birlikte katılımcı sayısının artırılmasına ve maliyetin yükselmesine neden olacağından, uğraşılması zor bir durumdur. Hem HVTN 702 hem de AMP çalışmalarının incelenmesi ve onaylanmasından sorumlu yerel Kurumsal İnceleme Kurulları hem de küresel Toplum Danışma Kurulları, katılımcıların, TÖP için dış kaynaklara yönlendirilmesini uygun bulmuşlardır.”
- Aday niteliğindeki biyomedikal korunma sistemlerinin araştırılması ve incelenmesi için yapılacak çalışmalar özenle tasarlanmalı, ancak sponsorlar için de uygulanabilir olmalıdır. Bunların büyük bir bölümü, sınırlı toplum ve hayırsever desteğine sahip, kâr amacı gütmeyen programlardır. Etik açıdan kontrol gruplarında plasebo karşılaştırmalarından vazgeçilmesini ve ağızdan TDF/FTC gibi kanıtlanmış girişimlerin dâhil edilmesini gerektiren yararlılık ilkesi, çalışma tasarımlarını etkileyen önemli bir faktördür. Ancak resmi kurumlar, deneysel bir TÖP rejiminin plasebodan daha etkili olduğuna dair kanıt aramaktadırlar. Bu da güvenilir

insidans kestirimlerinin olmasını gerektirir ki, TÖP konusunda yürütülen çalışmalarda bu pek rastlanan bir durum değildir. Ayrıca, özellikle TDF/FTC gibi çok etkili rejimler için yapılacak standart aşağı olmama karşılaştırmaları için gereksinim duyulan sayıda serokonversiyon elde edebilmek için çok uzun takip süreleri ve dolayısıyla da çok geniş çaplı, uzun vadeli ve maliyetli çalışmalar yapılması gerekmektedir. “

• “Özellikle çok sayıda ürün faz II ve III evresine girmekte olduğundan, bu konuların yakından takibi önemlidir. Güvenirlik, etkinlik ve kabul edilebilirliğe ilişkin verilerin, özellikle büyük oranda toplum ve hayırsever desteğine dayanan çalışmalarda, ürün sponsorlarının yatırımlarını olumsuz etkilemeyecek şekilde düşük maliyetle elde edilmesini sağlayacak, katı, fakat kabul edilebilir bir yasal yaklaşımın benimsenmesi esastır.”[29]

### **Şifa Konusundaki Çalışmalar ve İmmün Temelli ve Gen Temelli Tedavilere İlişkin Öneriler**

- Şifaya ilişkin araştırmalar için ayrılan fonların artırılması gerekir.
- Yasal otorite, araştırmacılar, fon sağlayıcılar ve toplum paydaşlarının, çalışma tasarımı konusunda birbirleriyle iletişim içinde olmasını sağlayın; özellikle karma yaklaşımların değerlendirilmesini kolaylaştırıcı bir yaklaşımın benimsenmesi önemlidir.

#### **Kaynaklar**

1. Horn T, Collins S. The antiretroviral pipeline. HIV i-Base/TAG 2016 Pipeline Report.
2. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. N Eng J Med. 2006;355:2283–96. doi: 10.1056/NEJMoa062360.
3. McNeil DG Jr. “Indian company offers to supply AIDS drugs at low cost in Africa.” New York Times [Internet]. 7 Şubat 2001. <http://www.nytimes.com/2001/02/07/world/indian-company-offers-to-supply-aids-drugs-at-low-cost-in-africa.html>.
4. The Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria. History of the Global Fund. Geneva: The Global Fund; 2016. <http://www.theglobalfund.org/en/history/>.
5. Department of State (U.S.). The President’s Emergency Plan for AIDS Relief [Internet]. 9 Ocak 2003. <http://2001-2009.state.gov/p/af/rls/fs/17033.htm>.
6. Altman LK. “W.H.O. aims to treat 3 million for AIDS.” New York Times [Internet]. 1 Aralık 2003. <http://www.nytimes.com/2003/12/01/health/01AIDS.html>.
7. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373:795–807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816.
8. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. N Engl J Med. 27 Ağustos 2015;373(9):808–22. doi: 10.1056/NEJMoa1507198. E-yayın 20 Temmuz 2015.
9. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al.; HPTN 052 Study team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med. 2011 Aug 11;365(6):493–505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243. E-yayın 18 Temmuz 2011.
10. A Rodger, T Bruun, V Cambiano, J Lundgren, et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2014). Boston, 3–6 Mart 2014. Poster özeti 153LB. [http://www.chip.dk/portals/o/files/CROI\\_2014\\_PARTNER\\_slides.pdf](http://www.chip.dk/portals/o/files/CROI_2014_PARTNER_slides.pdf).
11. UNAIDS (Basın açıklaması). UNAIDS announces 2 million more people living with HIV on treatment in 2015, bringing new total to 17 million. 31 Mayıs 2016. [http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2016/may/20160531\\_Global-AIDS-Update-2016](http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2016/may/20160531_Global-AIDS-Update-2016).
12. Médecins Sans Frontières. As HIV burden overwhelmingly shifts to ‘middle-income’ countries, access to affordable medicines is under threat. Geneva: Médecins Sans Frontières; 2015 July 22. <http://www.msf.org/en/article/hiv-burden-overwhelmingly-shifts-%E2%80%99-middle-income%E2%80%99-countries-access-affordable-medicines-under> (Erişim tarihi 26 Haziran 2016).
13. Clayden P. Fit for purpose: antiretroviral treatment optimization. HIV i-Base/TAG 2016 Pipeline Report.
14. Crawford KW, Brown Ripin DH, Levin AD, et al. Optimising the manufacturing, formulation, and dosage of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. Lancet Infect Dis. 2012; 12(7):550–60. [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(12\)70134-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(12)70134-2/abstract).
15. Hill A, Ananworanich J, Calmy A. Dose optimisation: A strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle-income countries. Open Infect Dis J. 2010;(4): 85–91. <http://www.benthamscience.com/open/toidj/articles/V004/S10031TOIDJ/85TOIDJ.pdf>.
16. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults

• Gen tedavisi gibi karmaşık olabilecek girişimleri daha kolay, daha ulaşılabilir ve daha makul fiyatlı hale getirecek yeni yaklaşımları destekleyin.

• HIV enfeksiyonunda remisyona kavramları konusunda iletişimi artırın ve uzun vadeli akıbet açısından ART olmaksızın viral yükün düşük düzeyde sürdürülmesinin, HIV’in ART ile baskılanmasına eşdeğer olmayabileceği konusunu açıkça ifade edin.

• HIV enfeksiyonunda şifa sağlayacak araştırmalar konusunda toplumu bilinçlendirme girişimlerini yaygınlaştırın ve farklı toplulukların klinik çalışmalara dâhil olmasını teşvik edin.

• Bilginin küresel anlamda paylaşılmasını sağlamak amacıyla şifaya ilişkin bilimsel toplantıların web sunumlarını yayınlamak üzere yatırım yapın.

• Şifaya ilişkin araştırmalarda başarısız olsalar bile, immünolojik yanıtız bireylerin yararına olabilecek herhangi bir bulgu açısından tetikte olun ve uygun oldukça bu gruplarda çalışmalar yapın.

• İmmünolojik yanıtız bireyler için ilaç geliştirme ve çalışma tasarımları konusunda bilimsel toplantılar düzenleyin.

• Antiretroviral tedavi kullanmakta olan bireylerde destekleyici tedavi olarak probiyotiklerin değeri konusundaki belirsizlikleri açıklığa kavuşturmak için araştırmalar yapmak üzere bir ajanda oluşturun.

- (ENCORE1): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. April 2014. 383(9927): 1474–82.
17. Barnhart M and, James D Shelton JD. ARVs: The next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. *Glob Health Sci Pract*. 27 Ocak 2015. <http://www.ghspjournal.org/content/3/1/1>.
  18. Vitoria M, Hill AM, Ford NP et al. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *JIAS* 2016, 19:20504 <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/20504>.
  19. The Second Conference on Antiretroviral Drug Optimization (CADO 2) meeting report. Temmuz 2013. <http://hivtreatmentoptimization.org/sites/default/files/documents/2010-11/cado2meetingreportfinaljuly2013.pdf>.
  20. Clinton Health Access Initiative. ARV market report: the state of the antiretroviral drug market in low- and middle-income countries, 2014-2016. Sayı 6, Kasım 2015. [http://www.clintonhealthaccess.org/arv\\_market\\_report\\_2015/](http://www.clintonhealthaccess.org/arv_market_report_2015/).
  21. WHO Think Tank. February 2016. Report forthcoming.
  22. Prabhu V et al. New ARVs could represent over USD 3 billion in cost savings through 2015. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 22-26 Şubat 2016. Boston. Poster özeti 1050.
  23. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach – İkinci baskı. Haziran 2016. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
  24. ViiV Healthcare. ViiV Healthcare announces FDA approval to lower the weight limit for dolutegravir in children and adolescents living with HIV. Basın açıklaması. 10 Haziran 2016. <https://www.viivhealthcare.com/media/press-releases/2016/june/viiv-healthcare-announces-fda-approval-to-lower-the-weight-limit-for-dolutegravir-in-children-and-adolescents-living-with-hiv.aspx>.
  25. U.S. Food and Drug Administration. Tentative Approval letter. 21 Mayıs 2015. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2015/205425Orig1s000TAltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2015/205425Orig1s000TAltr.pdf).
  26. U.S. Food and Drug Administration. Approved and Tentatively Approved Antiretrovirals in association with the President's Emergency Plan. <http://www.fda.gov/InternationalPrograms/PEPFAR/ucm119231.htm>.
  27. Musiime V, Fillekes Q, Kekitiinwa A, et al. The pharmacokinetics and acceptability of lopinavir/ritonavir minitab sprinkles, tablets, and syrups in African HIV-infected children. *JAIDS* 2014; 66(2): 148-154. [http://journals.lww.com/jaids/Citation/2014/06010/The\\_Pharmacokinetics\\_and\\_Acceptability\\_of.6.aspx](http://journals.lww.com/jaids/Citation/2014/06010/The_Pharmacokinetics_and_Acceptability_of.6.aspx).
  28. World Health Organization. March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Recommendations for a Public Health Approach. [http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement\\_march2014/en/](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/).
  29. Horn T, Jefferys R. Preventive technologies: antiretroviral and vaccine development. HIV i-Base/TAG 2016 Pipeline Report.
  30. Okano JT, Robbins D, Palk L, Gerstoft J, Obel N, Blower S. Testing the hypothesis that treatment can eliminate HIV: a nationwide, population-based study of the Danish HIV epidemic in men who have sex with men. *Lancet Infect Dis*. 2016 May 9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30022-6. [Epub ahead of print]
  31. Jones A, Cremin I, Abdullah F, et al. Transformation of HIV from pandemic to low-endemic levels: a public health approach to combination prevention. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):272–9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62230-8.
  32. Powers KA, Kretzschmar ME, Miller WC, Cohen MS. Impact of early-stage HIV transmission on treatment as prevention. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Nov 11;111(45):15867–8. doi: 10.1073/pnas.1418496111.
  33. Kretzschmar ME, Schim van der Loeff MF, Birrell PJ, De Angelis D, Coutinho RA. Prospects of elimination on HIV with test-and-treat strategy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Sep 24;110(39):15538–43. doi: 10.1073/pnas.1301801110.
  34. Smith DK, Van Handel M, Wolitski RJ, et al. Vital signs: estimated percentages and numbers of adults with indications for preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Nov 27;64(46):1291–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6446a4.
  35. Bush S, Magnuson D, Rawlings MK, Hawkins T, McCallister S, Mera Giler R. Racial characteristics of FTC/TDF for pre-exposure prophylaxis (PrEP) users in the US. Paper presented at: 2016 ASM Microbe; 2016 June 16–20; Boston, ABD <http://www.asmmicrobe.org/images/OralAbstractsUpdated.pdf>.
  36. Yaylali E, Farnham PG, Jacobson E, et al. Impact of improving HIV care and treatment and initiating PrEP in the U.S., 2015–2020 (Abstract 10151). Paper presented at: 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2016 February 22–25; Boston, MA. Available from: <http://www.croconference.org/sessions/impact-improving-hiv-care-and-treatment-andinitiating-prep-us-2015-2020>. (Erişim tarihi 16 Mayıs 2016)
  37. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC meeting report. Pre-exposure prophylaxis in the EU/EEA: challenges and opportunities. Stockholm, İsveç 27–28 Nisan 2016. <http://www.eatg.org/gallery/174250/PrEP%20in%20the%20EU-EEA%20-%20challenges%20and%20opportunities.pdf>. (Erişim tarihi 7 Haziran 2016)
  38. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, et al. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: A systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2016 May 5. doi: 10.1097/QAD.0000000000001145. [Baskı öncesi yayın].
  39. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Basın açıklaması). NIH Launches Large Clinical Trials of Antibody-Based HIV Prevention. 7 Nisan 2016. <https://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2016/Pages/AMP-studieslaunch.aspx>. (Erişim tarihi 2 Mayıs 2016)
  40. Jardine JG, Ota T, Sok D, et al. HIV-1 VACCINES. Priming a broadly neutralizing antibody response to HIV-1 using a germlinetargeting immunogen. *Science*. 2015 Jul 10;349(6244):156–61. doi: 10.1126/science.aac5894.
  41. The Scripps Research Institute (Basın açıklaması). New Findings in Humans Provide Encouraging Foundation for Upcoming AIDS Vaccine Clinical Trial. 24 Mart 2016. <https://www.scripps.edu/news/press/2016/20160324schief.html>. (Erişim tarihi 2 Mayıs 2016)
  42. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (Basın açıklaması). Large-Scale HIV Vaccine Trial to Launch in South Africa. 18 Mayıs 2016. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2016/Pages/HVTN702.aspx>. (Erişim tarihi 19 Mayıs 2016)
  43. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2209–20. doi: 10.1056/NEJMoa0908492.
  44. Frick M. The tuberculosis prevention pipeline. HIV i-Base/TAG 2016 Pipeline Report.
  45. Jefferys R. Research toward a cure and immune-based and gene therapies. HIV i-Base/TAG 2016 Pipeline Report.
  46. Walensky RP, Auerbach JD; Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) HIV/AIDS Research Portfolio Review Working Group. Focusing National Institutes of Health HIV/AIDS research for maximum population impact. *Clin Infect Dis*. 2015 Mar 15;60(6):937–40. doi: 10.1093/cid/ciu942. E-yayın 24 Kasım 2014.
  47. Collins FS. Statement on NIH Efforts to Focus Research to End the AIDS Pandemic. 12 Ağustos 2015. <https://www.nih.gov/about-nih/who-we-are/nihdirector/statements/statement-nih-efforts-focus-research-end-aids-pandemic>
  48. amfAR (Press Release). amfAR Establishes San Francisco-Based Institute for HIV Cure Research. 30 Kasım 2015. <http://www.amfar.org/institute/>.
  49. International AIDS Society Scientific Working Group on HIV Cure, Deeks SG, Autran B, et al. Towards an HIV cure: a global scientific strategy. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jul 20;12(8):607–14. doi: 10.1038/nri3262.
  50. Allers K, Hütter G, Hofmann J, et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation. *Blood*. 10 Mart 2011;117(10):2791–9. doi:10.1182/blood-2010-09-309591. E-yayın 8 Aralık 2010.
  51. Yukl SA, Boritz E, Busch M, et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog*. 2013;9(5):e1003347. doi:10.1371/journal.ppat.1003347. E-yayın 9 Mayıs 2013.

52. Hütter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. N Engl J Med. 18 Aralık 2014;371(25):2437-8. doi:10.1056/NEJMc1412279.
53. Kobbe G, Kaiser R, Knops E, et al. Treatment of HIV and AML by Allogeneic CCR5-d32 Blood Stem-Cell Transplantation (Abstract 364). 23rd CROI; 22-25 Şubat 2016 Boston, ABD. <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/364.pdf>.
54. National Institutes of Health (U.S.) (Basın açıklaması). NIH launches largest clinical trial focused on HIV-related cardiovascular disease. 15 Nisan 2015. <http://www.nih.gov/news/health/apr2015/nhlbi-15.htm>.
55. Engsig FN, Zangerle R, Katsarou O, et al. Long-term mortality in HIV-positive individuals virally suppressed for more than 3 years with incomplete CD4 recovery. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1312-21. doi: 10.1093/cid/ciu038. E-yayın 22 Ocak 2014.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas—2013. HIV Surveillance Supplemental Report 2015; 20(No. 2). Yayın tarihi Temmuz 2015. [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hivsurveillancereport\\_vol20\\_no2.pdf](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/library/reports/surveillance/cdc-hivsurveillancereport_vol20_no2.pdf). Accessed 2016 May 24.
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

## KONFERANS RAPORLARI

### 6. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştayı

6th International Workshop on HIV and Women  
20-21 Şubat 2016 Boston, ABD

## Darunavir doğumsal anomalileri arttırmıyor: Antiretroviral Gebelik Kayıtları Dairesi'nin bulguları

*Polly Clayden, HIV i-Base*

*Antiretroviral Gebelik Kayıtları Dairesi (AGKD) tarafından, gebeliğin ilk üç ayı içinde darunavir (DRV) kullanımından sonra doğumsal anomali sıklığında herhangi bir artış olmadığı belirtilmiştir. Bu sonuçlar, 21-22 Şubat 2016 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston kentinde düzenlenen 6. Uluslararası HIV ve Kadın Semineri'nde sunulmuştur.*

Darunavir, gebelik sırasında tedavide tercih edilecek antiretroviraller listesine ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gebelik kılavuzuna yeni eklenmiştir. Klinik öncesi çalışmalarda, hayvan modellerinde, DRV ile embriyotoksiste ya da teratojenite görülmemiştir. Gebe insanlardaki çalışmaları ise daha çok ilacın farmakokinetik özelliklerini incelemek üzere yapılmıştır.


Antiretroviral Gebelik Kayıtları Dairesi, anneden geçen antiretrovirallere maruz kalan bebeklerdeki teratojenik bulguları tanımlamak amacıyla kurulan bir sistemdir. Bu sistem ile gebelikte antiretroviral kullanan kadınların gebelikleri izlenmekte ve sonuçları kaydedilmektedir. Bu kayıtlar gönüllülük esasına göre yapılmaktadır.

Antiretroviral Gebelik Kayıtları Dairesi'ne ABD'den her yıl yaklaşık 1300 gebe kadının (dünyada her yıl 8,700 HIV pozitif kadının %15'i doğum yapmaktadır) ve diğer ülkelerden 200 kadının kaydı girilmektedir.

Burada, DRV içeren ve içermeyen antiretroviral tedavi (ART) rejimleri alanların doğum sonuçları, DRV kullananlarda doğumsal anomali prevalansı ve diğer proteaz inhibitörü (PI) ilaçlardan herhangi birini kullananlardaki doğumsal anomali prevalansı, kullandıkları gebelik dönemlerine göre analiz edildikten sonra elde edilen bulgular sunulmuştur. Analizde DRV içeren ART alan 535 kadın ve DRV içermeyen ART alan 16,797 toplam 17,332 kadının verisi değerlendirilmiştir. Kadınların yaş ortalaması 28 (13-55) bulunmuştur; %57'si siyah ırk, %18'i Latin Amerikalı ve %15'i beyaz ırktandı. Gebeliğin başlangıcındaki CD4 T lenfosit değeri, olguların %17'sinde <200 hücre/mm<sup>3</sup>, %48'i 200-499 hücre/mm<sup>3</sup> ve %35'i >500 hücre/mm<sup>3</sup> bulunmuştur. Kayıtlara giren, DRV kullanmış 542 ve DRV kullanmamış 17,088, toplam 17,330 kadına ilişkin doğum sonuçları değerlendirilmiştir. Her iki grup arasında, ölü doğum, induksiyonla düşük ve erken doğum açısından herhangi bir fark saptanmamıştır. Spontan düşüklüklerde ve düşük doğum ağırlığında riskin arttığı görülmüştür; sırasıyla rölatif risk (RR) 1,60 (%95 güven aralığı- GA 1,05-2,44; p=0,0348 ve RR 1,39 (%95 GA 1,10-1,76; p=0,008) bulunmuştur. Darunavire maruz kalanlarda ve maruz kalmayanlarda genel doğumsal anomali prevalansı sırasıyla %2,81 (498 canlı doğumda 14) ve %2,86 (15,930 canlı doğumda 456) olarak hesaplanmıştır [RR 0,98 (%95 GA 0,57-1,68; p=1,0)]. Gebeliğin ilk üç ayında PI'ye maruz kalan gebelerde doğumsal anomali prevalansı %2,89 ( 4,224 canlı doğumda 122), ikinci



ya da üçüncü üç ayda maruz kalanlarda prevalans % 2,95 (5,703 canlı doğumda 165) saptanmıştır. Darunavir için gebeliğin ilk, ikinci ya da üçüncü üç

ayında doğumsal anomali için rölatif risk 1,75 (%95 GA 0,47-6,55; p=0,55) bulunmuştur. 

## Yorum

Yazarlar, AGKD'de DRV içeren rejimleri kullanan kadınların sayısının az olmasının (doğumsal anomali saptama sınırı 200 olgudur) çalışmanın kısıtlılıklarından biri olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, analizde anne yaşı, CD4 T lenfosit sayısı ya da HIV klinik kategorilerinin değerlendirilmediğini ve DRV içeren ve içermeyen rejimleri kullanan grupların büyüklüğünün farklı olduğunu bildirmişlerdir. Diğer bir kısıtlılık ise, gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında PI başlayan kadınların gebeliklerinin ilk dönemlerinde maruz kaldıkları antiretroviral verisinin olmamasıdır. Diğer kısıtlılıklar, her gönüllü kayıt sisteminde benzer olan, raporlamada farklılık, doğum anomalilerinin farklı değerlendirilmesi, izlem kaybı, düşük ve erken dönemde yapılan kürtajların olduğundan az rapor edilmesi şeklinde sıralanmıştır.

Yine de, HIV pozitif gebelerle ilgilenen doktorların AGKD'ye ABD dışından seyrek de olsa da kayıt girmiş olması önemlidir.

### Kaynaklar

1. Short WR et al. Use of antiretroviral regimens including darunavir during pregnancy: findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. 6. Uluslararası HIV ve Kadın Çalıştayı 20-21 Şubat 2016. Boston. Poster özeti no: 23.
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

# KONFERANS RAPORLARI

## Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı

Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections  
22-25 Şubat 2016 Boston, ABD

## START alt çalışmaları: erken tedavinin yaşam kalitesi üzerinde etkisi olsa da damarsal işlevlere ya da kardiyovasküler göstergelere ilişkin bir etkisi yok

**Gareth Hardy, HIV i-Base**

*START çalışmasının birçok alt çalışması, 22-25 Şubat 2016 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston kentinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections- CROI) sunulmuştur; ancak sonuçlar pek de beklenildiği gibi değildir.*

START çalışmasında antiretroviral tedaviye hemen başlanmasının, CD4 T lenfosit sayısı 350 hücre/mm<sup>3</sup> oluncaya kadar beklemeye göre, AIDS ile ilişkili olmayan birçok morbidite üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

İlk alt çalışma olan yaşam kalitesi çalışması, Minnesota Üniversitesi'nden Alan Lifson tarafından sunulmuştur. [1]

Veriler START çalışmasına katılan 4561 kişiden elde edilmiştir. Katılımcıların başlangıçtaki CD4 T lenfosit ortalama sayısı 651 hücre/mm<sup>3</sup>, yaş ortalaması 36 bulunmuştur; %27'si kadın ve %46'sı yüksek-gelir düzeyindeki ülkelerdendir.

Erken tedavi alan grupta yaşam kalitesine ilişkin tüm veriler, geciktirilmiş tedavi alan gruptakine göre anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). Takip sırasında tedavi grupları arasındaki farkların, VAS=1,9 (%95 güven aralığı-GA 1,2-2,5), GHP=3,6 (%95 GA 2,8-4,5), PCS=0,8 (%95 GA 0,5-1,1) ve MCS=0,9 (%95 GA 0,4-1,3) şeklinde olduğu tahmin edilmiştir. Bu farklar anlamlı olmakla birlikte, fark çok belirgin değildir. Fiziksel ve ruhsal sağlık değerlendirmelerindeki düzeltilmeler ise eşit düzeyde olmuştur.

İkinci alt çalışmada ise, ertelenmiş ya da erken ART almak üzere randomize edilmiş 332 START



katılımcısında arter elastikiyetine bakılmıştır. Çalışmacılar, daha önce ileri yaşla ve ART almayan HIV pozitiflerde bozulduğu görülen diyastolik kan basıncı dalga formu çizgisini değerlendirmiştir.

Katılımcıların yaş ortalaması 33 bulunmuştur; %70'i erkektir. Çalışma başlangıcında bu kohortun kardiyovasküler risk faktörlerinin düşük olduğu belirlenmiştir.

Her iki grup arasında küçük ya da büyük arter elastikiyeti açısından fark saptanmamıştır. Dr. Baker, kardiyovasküler hastalık gelişmesi için gereken süre göz önüne alındığında, takip süresinin, potansiyel birikimli ART toksisitesini değerlendirmek için kısa olduğunu belirtmiştir.

Son olarak, Jason Baker tarafından sunulan bir posterde, erken ve geciktirilmiş ART gruplarında kardiyovasküler faktörlerin farkına bakan üçüncü bir alt çalışma sunulmuştur.

#### Kaynaklar

1. Lifson A et al. Increased quality of life with immediate ART initiation: results from the START trial. 23rd CROI, 22-25 February 2016, Boston. <http://www.croiconference.org/sessions/increased-quality-life-immediate-art-initiation-results-start-trial> (özet)
2. Baker JV et al. Early antiretroviral therapy does not improve vascular function: A START substudy. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 22-25 Şubat 2016, Boston, ABD. Poster özeti 475.
3. Baker JV et al. Changes in CVD risk factors with early and deferred ART in the START Trial. 23rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 22-25 Şubat 2016, Boston, ABD. <http://www.croiconference.org/sessions/changes-cvd-risk-factors-early-and-deferred-art-start-trial> (özet)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

Katılımcıların demografik verileri damarsal işleme ilişkin, yukarıda sunulan alt çalışmadaki ile benzerdir.

Tüm lipit parametrelerinin (total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-LDL kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein-HDL kolesterol/HDL oranı) ve açlık glikoz düzeylerinin, erken tedavi grubunda ertelenmiş tedavi grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır (tüm değerlendirmeler için  $p < 0,001$ ). Minör dislipidemi de erken tedavi kolunda, geciktirilmiş ART koluna göre daha yüksek bulunmuştur [tehlike oranı-TO 1,62, (%95 GA 1,33-1,94)]. İki tedavi kolu arasında diyabet ve hipertansiyon açısından fark saptanmamıştır.

Erken tedavi kolunda LDL kolesterol düzeyinde ve dislipidemide artış oluyor gibi görünmekle beraber, eş zamanlı HDL kolesterolde artış ve başka diğer karışık etkiler nedeniyle uzun vadede gruplar arasında kardiyovasküler risk skorları açısından bir fark saptanmamıştır. +

## Yeni doğanlarda nevirapinin tedavi dozları

### Polly Clayden, HIV i-Base

*Nevirapinin klirensi, doğumdan hemen sonra oldukça düşük olup, yaşamın ilk aylarında belirgin şekilde artmaktadır. 22-25 Şubat 2016 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston kentinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI), popülasyon modeli ve farmakokinetik çalışmalar ile zamanında ve erken doğan yenidoğanlarda nevirapin (NVP) için hedeflenen tedavi edici doza ulaşmak için gereken doz şeması belirlenmiştir.*

Nevirapin klirensi, zamanında doğan bebeklerde düşük olup, erken doğanlarda CYP2B6 ve CYP3A4 aktiviteleri gelişmediğinden daha da düşüktür. Yaşamın ilk yıllarında klirens aynı zamanda verilen NVP dozuna da bağlıdır.

Farmakokinetik (FK) veriler, bir aydan büyük bebeklerde NVP tedavi dozunun 3,0 µg/mL konsantrasyonunda olduğunu göstermektedir. Ancak, bir aydan küçük bebeklerde FK çalışmaları, vertikal geçişi engellemek için yapılmış doz ayarlaması çalışmalarıyla sınırlıdır; hedef konsantrasyon 0,1 µg/mL'dir.

Yenidoğanlarda erken tedavinin yararını ortaya koyan kanıtların giderek çoğalması ve bebeklerde erken tanının önem kazanmış olmasının yanı sıra, diğer antiviral tedavi seçeneklerinin azlığı, yenidoğanlarda NVP'nin antiretroviral tedavinin bir parçası olarak kullanılması konusunda hayli ilgi uyandırmıştır.

IMPPAACT ağından Mark Mirochnick ve meslektaşları, zamanında ve erken doğan bebeklerde doğumdan altı aya kadar hedef konsantrasyonu karşılayan NVP dozunu popülasyon modeli kullanarak araştırdıkları çalışmanın sonuçlarını sunmuştur. Araştırmacılar, Nonlinear Mixed Effects Modeling (NONMEM) aracını kullanarak, NVP için bir FK

modelleme sistemi geliştirmiştir. Modelde, Amerika Birleşik Devletleri, Afrika ve Brezilya'dan PACTG ya da HPTN çalışmalarına katılan 192 bebeğe (1121 plazma rneği) ait veriler kullanılmıştır.

CYP286 metabolizasyon durumu, otoindüksiyon oranı ve preterm etkiler, daha önce yayımlanmış literatürden kestirim yoluyla hesaplanmıştır. Simülasyon kullanılarak, NVP dozları, zamanında doğan bebekler için günde iki kez 6mg/kg ve erken doğan bebekler için ilk hafta günde iki kez 4mg/kg, ardından günde iki kez 6mg/kg olacak şekilde belirlenmiştir. Hedef, > 3,0ug/mL olacak şekilde belirlenmiştir.

Araştırmacılar emilim için tek kompartman modelini kullanmıştır. Klirens allometrik olarak, dağılım hacmi ise ağırlık ile lineer düzlemde ölçeklendirilmiştir. Bu model, yaşla birlikte olgunlaşacak ve oto indüksiyonun da dozun lineer bir fonksiyonu olacak şekilde

tasarlanmıştır. Araştırmacılar, prematuritenin ya da CYP2B6 ve CYP3A4 sistemlerinin olgunlaşmasının NVP klirensi üzerindeki etkisini yayımlanmış verilerden kestirim yoluna elde etmişlerdir.

Sonuçta, zamanında doğan bebeklerde tipik NVP klirensinin(L/saat/kg), doğumdan altı aya kadar olgunlaşmakla 6 kat arttığını, oto indüksiyonla da ek olarak %79 arttığını göstermişlerdir. Yine de son simülasyonlarda, zamanında doğan bebeklerde kullanılan günde iki kez 6 mg/kg ve erken doğan bebeklerde kullanılan, bir hafta boyunca günde iki kez 4mg/kg ve sonrasında günde iki kez 6mg/kg dozlarıyla hedef konsantrasyonlarını yakalamayı başarmışlardır.

Araştırmacılar, yeni doğanlarda NVP dozları planlanırken olgunlaşma, otoindüksiyon ve prematuritenin göz önüne alınması gerektiğini belirtmiştir. +

## Yorum

*Enfeksiyon için yüksek riskli toplumlarda ve HIV ile enfekte yeni doğanlarda hayatlarının erken döneminde ART kullanımına ilgi giderek artmaktadır. Nevirapin bu yaş grubu için formülasyonu olan ve FK ve güvenlik verisi bulunan birkaç antiretroviralden biridir. Doz rejimleri ve NVP'nin erken doğan bebeklerdeki farmakokinetiği IMPAACT 1115 ve 1106 çalışmalarında araştırılmıştır.*

*Tablo 1 yeni doğanlar için antiretroviral seçeneklerinin azlığını ve dozlar için veri sağlayacak planlanan ve devam eden IMPAACT çalışmalarını göstermektedir. Daha iyi formülasyonlar ve veri olmadan yenidoğanlarda tedavinin nasıl düzenleneceği bilinmemektedir.*

*Tablo 1. Yeni doğanlar için bulunan antriretroviraller ve devam eden ya da planlanan IMPAACT alışmaları*

İLAC	Zamanında doğan	Erken doğan	2 haftalık
ABC	P1106 < 2500 g		
AZT	√	√	√
ddI			√
d4T	P1106 < 2500g	√	√
FTC	√	√	
TAF	P1026s başarısız	P1026s başarısız	
3TC	P1106 < 2500 g	√	√
Doravirine	P1026s başarısız	P1026s başarısız	
EFV	P1026s başarısız	P1026s başarısız	
ETR	P1026s başarısız	P1026s başarısız	
NVP	P1106 < 2500 g	P1115 >34 hafta	√
RPV			
ATV			
DRV	P1026s başarısız	P1026s başarısız	
LPV	P1026s başarısız	P1106 <2500g	
		P1026s başarısız	√
DTG	P1026s başarısız	P1026s başarısız	P1093 doz alışması
EVG	P1026s başarısız	P1026s başarısız	P1110 doz alışması
RAL	P1097 başarısız	P1097 başarısız	
Maravirok	Araştırılıyor		

3TC, lamivudin; ABC, abakavir; ATV, atazanavir; AZT, zidovudin; ddI, didanozin; d4T, stavudin; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efvairenz; ETR, etravirenz; EVG, elvitegravir; FTC, emtrisitabin; LPV, lopinavir; NVP, nevirapin; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirin; TAF, tenofovir alafenamid

## Kaynaklar

1. Mirochnick M et al. Nevirapine dosing for treatment in the first month of life. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 22-26 Şubat 2016 Boston, ABD. Poster özeti 440.  
<http://www.croiconference.org/sessions/nevirapine-dosing-treatment-first-month-life-o> (Özet)  
[http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/440\\_o.pdf](http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/440_o.pdf) (Poster)  
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/29499?mediaType=slideVideo&> (Temalı tartışma)

# Afrika çalışmasında, tenofovirin bebeklerdeki kemik mineral içeriğine etkisi olmadığı gösterildi

*Polly Clayden, HIV i-Base*

*PROMISE çalışmasından bir bildiriye, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) ile maternal yolla karşılaşan bebeklerde, ilacın kemik mineral içeriğine herhangi bir ters etkisinin olmadığı gösterilmiştir. [1] Ancak, gebelik sırasında lopinavir/ritonavir (LPV/r) içeren bir rejimin kullanılması yeni doğanda kemik mineralizasyonunun azalmasına yol açabilmektedir.*

George Siberry, 22-26 Şubat 2016 tarihlerinde Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston kentinde düzenlenen Retrovirüsler ve Fırsatçı Enfeksiyonlar Konferansı'nda (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections-CROI) PROMISE'in bir alt çalışmasından (Promoting Maternal-Infant Survival Everywhere/IMPAACT P1084) veriler sunmuştur.

Ana çalışmanın sonuçları CROI 2015'de sunulmuştur. [2,3] Bu çalışmada, gebelikte kullanılan üçlü antiretroviral tedavi (ART) rejiminin, bir antiretroviral ilacın gebelik sırasında, doğum sırasında ve sonrasında da iki kez alınmasına göre, anneden bebeğe bulaşları daha etkin şekilde önlediği gösterilmiştir.

PROMISE, CD4 T lenfosit sayısı >350 hücre/mm<sup>3</sup> (0 sırada ART başlanma kriteri olarak kabul edilen sınır değer) olan asemptomatik kadınların dâhil edildiği çok uluslu bir çalışmadır. Gebeliğin 14. haftasında gebe kadınlar aşağıdaki şekilde randomize edilmiştir:

A kolu- zidovudin (AZT)+ doğumda tek doz nevirapin(NVP) +TDF/emtrisitabin (FTC); B kolu- AZT+LPV/r; C kolu- TDF/FTC+LPV/r

Çalışmanın ara değerlendirmesinde Veri Güvenliği ve İzleme Kurulu (Data Safety and Monitoring Board-DSMB), çalışmanın bu kısmı için daha önceden belirlenmiş olan etkinlik sınırının geçilmiş olduğunu ve tedavi kolları arasında güvenlikle ilgili farklılıklar bulunduğunu bildirmiştir. Doğumdan sonraki 14.günde vertikal geçiş oranı, üçlü ART kollarında (B

ve C kolları) A koluna göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.

P1084s bebek DXA (kemik dansitesi ölçümü) alt çalışmasında, gebeliğin 14.haftasından sonra maternal antiretroviral ilaçlara maruz kalan bebeklerdeki kemik mineral içeriği karşılaştırılmıştır. Birincil karşılaştırma üçlü ART kolları arasında yapılmış, ama araştırmacılar ikincil olarak, her bir üçlü ART kolunu Kol 1 ile de karşılaştırmıştır. P1084s katılımcıları, PROMISE'in ilk 21 günü içinde kemik dansite ölçümü kapasitesine göre ve doğumlar başlamadan önce, sekiz Afrika bölgesinden (Malawi, Güney Afrika, Uganda ve Zimbabwe) alınmıştır.

Bebeklerin 28. günlerinde, tüm-vücut (TV) ve lomber vertebra (LV) dansitometresi ile kemik mineral içeriği (KMİ) ölçümleri yapılmıştır. Analizler standart ve merkezi şekilde San Francisco California Üniversitesi'nde (UCSF'de) gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın her koluna 150 bebek alınması şeklindeki hedef, ikili karşılaştırmalarda ortalama TV-KMİ'de %4-5 (her kolda değerlendirilebilir 121) ve ortalama LV-KMİ'de %6-7 farkı (her kolda değerlendirilebilir 140) saptayacak %80 güce dayandırılmıştır. Araştırmacılar, KMİ'deki ortalama farklılıkları Student t testini kullanarak değerlendirmişlerdir.

Anneler PROMISE randomizasyonundan sonra alt çalışmaya alındıklarından, araştırmacılar kemik dansitesi taraması sırasında temel maternal faktörleri ve bebeğe ait faktörleri uyarlamak için çok değişkenli lineer regresyon analizini kullanmıştır. İkiz doğumlar (6 çift), fetal (8) ve neonatal ölümler (10) ve çalışmadan çıkanlar (15) hesap edildikten sonra, 452 anneden doğan 426 bebeğin verileri analize alınmıştır.

Bebeklerin yaklaşık %15'inin değerlendirilebilir dansite ölçümleri elde edilememiştir. Çalışmanın 1., 2., ve 3. kollarında sırasıyla 118 (117 LV-KMİ ve 99 TV-KMİ), 129 (127 LV-KMİ ve 104 TV-KMİ) ve 115 (113 LV-KMİ ve 96 TV-KMİ) bebeğin verileri değerlendirilebilir nitelikte bulunmuştur.

Dansite ölçümleri olan bebeklerin annelerinin ortanca

yaşları 26 (18-43 arası), ortanca CD4 T lenfosit sayıları 543 hücre/mm<sup>3</sup> (350-1493 hücre/mm<sup>3</sup> arası) bulunmuştur; çalışmaya alınma zamanları gebeliğin ortanca 28. haftasında (13,7-39,3 arası) olmuştur ve annelerin %19'unun alkol kullanmakta oldukları tespit edilmiştir. Bebeklerin %51'i kızdır, ortanca 40. haftada (32-43 arası) doğmuşlardır, ortanca boyları 49 cm (çeyrek değerler genişliği-ÇDG 47-50) ve ağırlıkları 2990 g (ÇDG 2700-3210) ölçülmüştür.

Üçlü ART kullanan anneler diğerlerine göre biraz daha yaşlıdır (sırasıyla 27 ve 25,5; p=0,03). Antiretroviral tedavi kollarındaki bebekler diğerlerine göre daha düşük doğum ağırlığına sahiptir (sırasıyla 2920 ve 2990; p<0,001).

Çalışmanın A, B ve C kollarında ortalama LV-KMİ sırasıyla 1,73, 1,64, 1,72 ve TV-KMİ sırasıyla 73,1, 65,1, 63,3 bulunmuştur.

LV-KMİ'nin ikili karşılaştırmalarında, bazı sınırdaki farklılıklar olduğu görülmüştür. Başlangıçtaki maternal faktörler ve dansite ölçümü sırasındaki bebek faktörleri için uyarlanmış ortalama farklar aşağıdaki gibidir.

C koluna göre B kolunda -0,08 (%95 güven aralığı-GA -0,16 ve 0,0; p=0,04); C koluna göre A kolunda +0,01 (%95 GA -0,07 ve 0,09; p=0,79); B koluna göre A kolunda +0,07 (%95 GA -0,01 ve 0,15; p=0,09).

Ancak, A kolu ile her bir üçlü ART kolu arasında TV-KMİ değerleri açısından bulunan önemli farklılıklar uyarılma sonrasında da sebat etmiştir. Anneye ait

## Yorum

*Bu veriler, TDF'nin gebelikte yaygın olarak kullanılması nedeniyle güven vericidir ve aynı zamanda, Dünya Sağlık Örgütü'nün ve ulusal rehberlerin güncel ilk seçenek önerilerini desteklemektedir.*

*Bu alt-çalışmanın yapılma nedenlerinden biri, daha önceki ABD gözlemsel PHACS verilerinde, maternal TDF kullanımının yenidoğanlarda KMİ'nin düşük bulunmasına neden olduğunun saptanmış olmasıdır. [4] Bu nedenle, sunumdan sonraki tartışmanın büyük bölümü bu çelişkili konu üzerinde olmuştur. TDF içeren farklı rejimlerin kullanılması veya Afrika-Amerika farkı bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca, PHACS kadınları ART'ye gebeliken önce veya gebeliğin erken döneminde, PROMISE kadınları ise ikinci üç ayda ve daha sonra başlamışlardır.*

*HIV'in etkisi de dâhil olmak üzere, diğer faktörler de analiz edilmektedir. Dr Siberry, halen devam etmekte olan veya yapılması planlanan başka çalışmaların olmasının, bir avantaj olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmalarda, TDF'yi gebelikte temas öncesi korunma amacıyla kullanan HIV negatif kadınların incelenmesinin yanı sıra, Tayland'da yapılan çalışmada, TDF'nin Hepatit B'ye karşı korunmada kullanımı araştırılacaktır.*


*PROMISE alt-çalışmasından elde edilen önemli bir bulgu da, Afrika'da yapılan klinik çalışmalarda bebeklerin kemik dansitesi taramalarının uygulanabilir olması ve altı aylık LV sonuçlarının analizinin yapıyor olmasıdır.*

başlangıçtaki faktörler ve dansite ölçümü sırasındaki bebek faktörleri için uyarlanmış olan farklar aşağıdaki gibidir.

C koluna göre B kolunda +1,22 (%95 GA -2,31 ve 4,75; p=0,5); C koluna göre A kolunda, +8,69 (%95 GA 4,78 ve 12,60; p<0,001); B koluna göre A kolunda, +5,82 (%95 GA 2,10 ve 9,54; p=0,002).

Dr Siberry, çalışmada bazı kısıtlılıklar olduğunu açıklamıştır. Bunlar, anne çalışmasındaki C kolunda (TDF/FTC kullanılan kol) yenidoğan ölüm oranlarının yüksek olması, her iki ART kolunda LPV/r kullanılmış olması, ki bu durum Afrika ülkelerinde efavirenz temelli ilaç kullanan birçok kadının dış değerlendirmesini kısıtlamıştır, ve PROMISE'deki kadınların daha yüksek CD4 sayılarına sahip olmalarıdır. Dr Siberry, bu bulguların sürekliliğinin ve klinik öneminin bilinmediğini belirtmiştir.

Ancak, P1084s'nin aynı zamanda bazı güçlü yönleri de vardır. Annelere ilaç rejimleri randomize olarak verilmiştir; ART rejimleri, sadece iki temel (çatı) rejim arasında farklılık göstermiştir; kadınlar antiretrovirallere gebelik sırasında başlamışlardır; örnek sayısı fazladır ve kemik dansitesi ölçümleri standardize edilmiştir.

Çalışmada, maternal TDF'nin bebeğin KMİ'si üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak, AZT ile karşılaştırıldığında (+tek doz nevirapin+TDF/FTC ile idame), gebelikte LPV/r temelli ART kullanılmasının, uyarılma yapıldıktan sonra bile, TV-KMİ değerini belirgin derecede düşürdüğü bulunmuştur. 

## Kaynaklar

1. Siberry JK et al. Impact of maternal tenofovir use on HIV-exposed newborn bone mineral content. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 22-26 Şubat 2016. Boston, ABD. Sözlü sunum özeti 36.  
<http://www.croiconference.org/sessions/impact-maternal-tenofovir-use-hiv-exposed-newborn-bone-mineral> (Özet)  
<http://www.croiwebcasts.org/console/player/29477?mediaType=slideVideo&> (Web sunumu)
  2. Fowler MG et al. PROMISE: Efficacy and safety of 2 strategies to prevent perinatal HIV transmission. CROI 2015. 2015 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2015), 23-26 Şubat 2015, Seattle, ABD. Sözlü sunum özeti 31LB.  
<http://www.croiconference.org/sessions/promise-efficacy-and-safety-2-strategies-prevent-perinatal-hiv-transmission>
  3. Clayden P. Three drug ART best for preventing vertical transmission to infants: results from the PROMISE study. HTB. 24 Mart 2015.  
<http://i-base.info/htb/27907>
  4. Siberry GK et al for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. Clin Infect Dis 2015; 61(6):996-1003.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26060285>
- Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

# KONFERANS RAPORLARI

## 22. İngiliz HIV Birliği Yıllık Konferansı

*22nd Annual Conference of the British HIV Association  
19-22 Nisan 2016 Manchester, İngiltere*

## HIV pozitif kişilerde anal kanser ve HPV taraması

*Gareth Hardy, HIV i-Base*

*Anal kanser, HIV ile yaşayan kişilerde, uzun süre antiretroviral tedavi (ART) kullanılmış olsa bile ciddi bir konudur.*

Dünyada, erkeklerle seks yapan erkeklerin (ESE'lerin) üçte biri anal kanserlerin %80-90'ından sorumlu olan HPV tip 16 ile enfektedir. York Üniversitesi'nden Charles Lacey, HIV pozitif kişilerde HPV ile ilişkili anal kanserin önlenmesine ilişkin yaklaşımlardan bahsetmiştir.


Günümüzde, HIV pozitif kişilerde anal kansere karşı korunma stratejileri arasında, adolesan erkeklerde HPV'ye karşı aşılama, 16-45 yaş arasındaki ESE'lerin aşılması, daha yüksek CD4 sayılarında ART'ye başlanması, ART ile HIV baskılanmasının sürdürülmesi ve sigaranın bırakılması yer almaktadır. Aşılama ve İmmünizasyon Ortak Komitesi, 16-45 yaş arasındaki ESE'lerin aşılmasının maliyet-etkin olacağını önermiş olsa da, İngiltere Toplum Sağlığı Departmanı ve Ulusal Sağlık Hizmetleri Kurumu (National Health Services-NHS) halen bu yöntemi uygulamaya koyma kararını vermemiştir.

Dr Lacey, anal kanser ve anal intraepitelial neoplazi (AIN) için risk faktörlerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalardan söz etmiştir. Bu çalışmalarda, HIV ile geçen sürenin en az %60'ında viral yükün saptanamayacak düzeyde olmasının (Odds oranı-

OO 0,51) ve CD4 T lenfosit sayısının yüksek (>350 hücre/mm<sup>3</sup>, OO 0,34) olmasının kanser riskini belirgin ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Buna karşın, güncel olarak sigara içiliyor olmasının, anal kanser riski ile belirgin şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (OO 2,59).

Anal kanser tarama programları arasında, günümüzde tercih edilen bir tarama testi olan anal sitoloji, 50 yaşın üzerindeki HIV pozitif erkeklerde her dört yılda bir yapıldığında maliyet etkin olabilen dijital ano-rektal inceleme (DARE) ve anal hastalığın ilerleyişini gösterebilecek seri şekilde yapılan HPV viral yük testleri bulunmaktadır.

AIN 2/3 için tedavi seçenekleri arasında, ablasyon (lazer, elektrokoter veya kızıl ötesi koagülatör), imikimod veya 5-floroürasil yer almaktadır. Bu tedavi yöntemleri ile olguların bir kısmında tam yanıt alınabilirse de, hastaların %66'sında 1,5 yıl içinde tekrarlamalar olmaktadır.

Son olarak Dr Lacey, HIV pozitif ESE'lerde anal kanserden iyi/daha iyi/en iyi korunma stratejilerini tartışmıştır. Bunlardan sonuncusu için, aşılama, HIV tanısı alındığında ART başlanması, sigaranın bırakılması, DARE tarama ve HPV-16 DNA ve viral yük testinin yapılmasının yanı sıra, yeni ve etkin tedavi yöntemi olarak da ablasyon ile birlikte terapötik aşılamanın uygulanması önerilmektedir. 



## Kaynaklar

1. Lacey C. Anal cancer prevention strategies including screening for HPV-related diseases in HIV-positive patients. 22nd Annual BHIVA Conference, 19-22 April 2016, Manchester. Davetli konferans.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2016Manchester/Presentations/160421/CharlesLacey.pdf> (PDF slaytlar)

<http://www.bhiva.org/160421CharlesLacey.aspx> (web sunumu)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

# Antiretroviral tedavi kullanmakta olan kişilerde alveoler bağışıklık bozulmuştur

**Gareth Hardy, HIV i-Base**

*Sheffield Üniversite'sinden Profesör Paul Collini, antiretroviral tedavi (ART) kullanmakta olan ve viral baskılanmanın sağlanmış olduğu HIV pozitif kişilerde bile, akciğer makrofajlarında bozukluk olabileceğini öne süren bazı ilginç immünolojik sonuçları sunmuştur.*

HIV pozitif kişilerde ART aldıkları dönemde bile, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi durumlara katkı yapan invaziv pnömokoksik hastalık riskinin artmış ve akciğer fonksiyonlarının azalmış olduğu gösterilmiştir. Dr. Collini, ART sırasında, akciğerdeki virolojik ve immünolojik ortamın, alveoler makrofajların apoptoz yoluyla pnömokokları yok etme işlevini zayıflatacak şekilde kalıcı bir değişikliğe uğrayıp uğramadığını araştırmıştır.

Bu çalışmadaki HIV pozitif kişiler ya hiç ART kullanmamışlardır ya da ortanca 87 ay boyunca viral yükleri saptanamayacak düzeyde devam etmiştir. Araştırmacılar, alveoler makrofajların pnömokokları yok

etme yeteneğinin bozulmuş olduğunu ve ART alan kişilerde bile alveollerde kalıcı lenfositoz olduğunu göstermiştir. Bu hücrelerin büyük çoğunluğunun, sağlıklı kontrollerdekinden farklı olarak, CD8 T hücreleri olduğu bildirilmiştir.

Akciğer makrofajlarının HIV ile enfeksiyonu minimal düzeyde olduğundan, Dr. Collini, bu patolojinin dolaylı bir mekanizmaya bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.

Araştırmacılar daha sonra, ART'ye rağmen, HIV proteini gp120'nin akciğerde kaldığını ve bronkoalveoler lavaj sıvısında saptanabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, gp120 ile karşılaşmış olan makrofajların pnömokoklarla enfekte hücreleri yok etme yeteneklerinin önlendiğini de saptamışlardır.

Sonuç olarak, alveoler makrofajların pnömokoklara karşı apoptotik yanıtının bozulmuş olmasının ve akciğerdeki bağışıklık ortamının ART'nin zararlı etkilerini gideremeyişinin, HIV ile ilişkili akciğer hastalığında rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.



## Kaynaklar

1. Collini P et al. Healthy HIV sero-positive individuals have impaired alveolar immunity despite HAART. 22nd Annual BHIVA Conference, 19-22 Nisan 2016, Manchester, İngiltere. Sözlü sunum özeti O10.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2016Manchester/Presentations/160421/PaulCollini.pdf> (PDF slaytları)

<http://www.bhiva.org/160421PaulCollini.aspx> (web sunumu)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.

# Hepatit B virüsü enfeksiyonu için yeni ilaçlar ve HIV pozitif kişilerde viral nedene bağlı olmayan karaciğer hastalığı

**Gareth Hardy, HIV i-Base**

*Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu dünyada 350 milyon kişiyi etkilemekte ve yılda 600.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır. Virüsün bu yüksek prevalansına karşın, hakkındaki bilgiler yeterli değildir. Bu enfeksiyonla ilgili olarak, şifaya ulaşma, enfeksiyonun doğal sürecinin anlaşılması ve*

*hepatoselüler karsinom riskinin azaltılması konularında birtakım zorluklarla karşılaşmaktadır.*

HIV ile ilgilenen klinisyenler için hepatoloji konularının ele alındığı bir oturumda, Londra'daki Queen Mary College'dan Patrick Kennedy, kronik HBV enfeksiyonu ile ilgili güncel bilgileri ve tedavideki yeni gelişmeleri özetlemiştir.


Hepatit B virüsüne karşı bağışık yanıt, enfeksiyonun doğal süreci içinde değişik dönemlerle karakterlidir: 1) immün tolerans, 2) immün klirens, 3) immün kontrol ve sonra tipik olarak 4) immün kaçış.

Dr Kennedy, immün düzenleyici gösterge olan PD1'in, HBV'ye karşı immün toleransın oluşturulması ve sürdürülmesi ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür. Buna dayanak olarak da, HBV antijeninin ve T hücrelerinin tolerans döneminde karaciğerde bulunduğunu ama yangısal hücrelerin bölgede toplanmadığını belirtmiştir. Bu hastalarda, T hücreleri üzerinde PD1 sunumunun düzeyi yüksektir. Bu dönemde karaciğer hasar görür ve kollajen birikimi meydana gelir. Bu nedenle, sözü edilen dönemler toleran ve aktif olarak değil, yangısal ve yangısal olmayan süreçler olarak kabul edilmelidir.

Güncel tedavilerle çoğu kişide şifaya ulaşılamamaktadır. Günümüzde tedavi rejimi olarak pegile interferon (peg-IFN) ve nükleozit analogları kullanılmaktadır. Tedavi ile uzun süreli viral baskılanma sağlanabilirse de, immün kontrolün sürdürülebilmesi kısıtlı kalmaktadır. Tek ilaçla tedaviye karşın nükleozit analogları ve peg-IFN ile ardışık tedavi yapılması, dokudaki HBV yüzey antijeninde daha fazla azalma ve aynı zamanda NK hücrelerinin işlevlerinde artma ile sonuçlanmaktadır.

Kronik HBV için yeni ilaçlar geliştirilmektedir. Bunlar, virüsün yaşam döngüsünü hedef alan

antiviral ilaçlardır; bu ilaçların kullanılmasıyla virüsün hücreye girişinin engellenmesi, nükleusun cccDNA'dan temizlenmesi ve HBV DNA, RNA ve/veya proteinlerin baskılanması amaçlanmaktadır. HBV için diğer tedaviler, PD1'i bloke ederek veya HBV terapötik aşuları veya HBV için yüksek afiniteli reseptörler içeren T hücrelerinin kullanımı ile HBV'ye özgül adaptif immüitenin güçlendirilmesini amaçlamaktadır. Bir diğer yaklaşım da, interferon gibi sitokinleri hepatositlerin içine taşıyarak onları enfeksiyona dirençli hale getirecek antikörlerin geliştirilmesidir. Bu yaklaşımlarla ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

Bu sunumun son bölümünde, HIV enfeksiyonu sürecinde öne çıkan bir sorun olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) kısaca gözden geçirilmiş ve önemli derecede tartışmaya neden olmuştur. Popülasyonun %30 kadarında kan lipitlerinin yüksekliğine bağlı olarak NAYKH olabilir. Bu kişilerin %12-40'ında, olasılıkla yangı ve yangısal aracı maddelere (karaciğerden kaynaklanmayan) bağlı olarak non-alkolik steatohepatit (NASH) gelişebilir. Non-alkolik steatohepatitli kişilerin %15-20 kadarında karaciğer sirozu gelişir ve bu olguların %50'si ölümlerle sonuçlanırken, %7'sinde de karaciğer karsinomu gelişebilir. Bu durumların önlenmesi için uygulanacak başlıca yöntemler, metabolik sendromun ve kardiyovasküler risk faktörlerinin yönetimidir. 

#### Kaynaklar

1. Kennedy P. Hepatitis B virus – the role of new drugs and non-viral liver disease in HIV. 22nd Annual BHIVA Conference, 19-22 Nisan 2016, Manchester, İngiltere. Davetli konferans.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2016Manchester/Presentations/160419/PatrickKennedy.pdf> (PDF slaytları)

<http://www.bhiva.org/160419PatrickKennedy.aspx> (web sunumu)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

## Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı: yeni beliren bir sorun

*Gareth Hardy, HIV i-Base*

*Londra'daki St. Mary's Hastanesi'nden Lucy Garvey HIV pozitif kişilerde yeni görülmeye başlanan alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının gözden geçirildiği mükemmel bir sunum yapmıştır.*

Bu konu, birkaç yıldan beri giderek artan bir öneme sahiptir ve Dr. Garvey'in konuşması halihazırdaki bilgilerimizi güncellememizi sağlamıştır.

Alkole olmayan yağlı karaciğer hastalığı önemli

bir sorundur, çünkü bu hastalığa yakalananların %10-20'sinde daha ciddi karaciğer hastalığına ilerleme olacak ve %5 kadarında da 10-20 yıl içinde siroz gelişecektir. Karaciğer hastalığı, ölüme en fazla yol açan nedenler sıralamasında genel toplumda 13. sırada iken, HIV pozitif kişilerde 3. sırada yer almaktadır. Alkole olmayan yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörleri, obezite, dislipidemi [trigliserit düzeyinde yükseklik, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde düşüklük], tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve bel çevresinin genişlemiş olmasıdır.

Garvey, genel toplumda ve HIV pozitif kişilerde alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve buna sekonder olan non- alkolik steatohepatit prevalansının yanında, İngiltere’de giderek artan obezite insidansını da araştırmıştır.

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığının patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak hastalığın gelişmesinde olasılıkla bazı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar arasında genetik faktörler, yüksek oranda yağ içeren diyet, bağırsak duvarından bakteriyel translokasyon (HIV’in etkisi ile) ve aynı zamanda HIV’in kendi etkisi, immün aktivasyon ve olasılıkla bazı antiretroviral ilaçlar sayılabilir. Bir diğer düşünce de, alkol tüketiminin rolü olabileceğidir, çünkü özellikle HIV pozitif kişilerde, HIV negatif olanlara göre, alkol toleransının ve metabolizmasının azaldığı görülmektedir.

#### Kaynaklar

1. Garvey L et al. NAFLD (Non alcohol fatty acid liver disease): an emerging problem. 22nd Annual BHIVA Conference, 19-22 Nisan 2016, Manchester, İngiltere. Konferans.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2016Manchester/Presentations/160421/LucyGarvey.pdf> (PDF slaytları)

<http://www.bhiva.org/160421/LucyGarvey.aspx> (web sunumu)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde geçerli olsa da sürdürülmeyebilir.

En etkili tedavi yöntemleri, diyet ve egzersiz konularında yaşam tarzının değiştirilmesidir. Haftada en az üç kez, günde 30-60 dakika egzersiz yapılması karaciğer yağlanmasını önemli derecede azaltırken, vücut ağırlığında %7-10’luk bir azalma steatoz ve nonalkolik steatohepatiti iyileştirici etki göstermektedir.

Benzer şekilde, vücut ağırlığında %5 azalma olması ile serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri belirgin olarak düşer. Non-alkolik steatohepatit tedavisinde kullanılması düşünülen birçok ilaç arasında insülin duyarlılaştırıcılar, E vitamini ve statinlerin yanı sıra, anti-fibrotik monoklonal antikolar ve kemokin reseptörleri olan CCR2 ve CCR5’i bloke eden bir anti-fibrotik ilaç olan cenicriviroc yer almaktadır. +

## İngiltere ve Galler’deki HIV pozitif kişilerde genel topluma göre AIDS dışı mortalite

*Gareth Hardy, HIV i-Base*

*İngiltere Toplum Sağlığı Kurumu’ndan (Public Health England-PHE) Sara Croxford, İngiltere ve Galler’de 1997-2012 yılları arasında tanı almış olan HIV pozitif kişiler arasındaki AIDS dışı mortalitenin bir analizini sunmuştur.*

Bu, İngiltere’de meydana gelen HIV nedenli ölümlerin, HIV Projesinde Ölüm Nedenlerinin Kodlanması (coDe) protokolü kullanılarak kategorize edildiği ve genel toplumla karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

İngiltere ve Galler’de HIV ile yaşayan kişilerde her tür nedene bağlı olarak meydana gelen ölümler, doktorlar tarafından PHE’ye doğrudan bildirilmekte ve Ulusal İstatistik Ofisi (Office for National Statistics=ONS)’ndeki Ulusal Mortalite Kayıt Birimi ile paylaşılmaktadır.

1997-2012 yılları arasında tanı almış olan 88.994 kişiden, en az bir kez bir HIV kliniğine başvurmuş olan veya 2012 yılı sonuna kadar ölmüş olan 83.276 kişi analize dâhil edilmiştir.

İzlem yapılan 443,818 kişi yılı boyunca, 5.302 ölüm

(%6,4) meydana gelmiştir. Bunların %58’i AIDS ile ilişkili iken, %42’si AIDS dışı nedenlere bağlı olarak gerçekleşmiştir. AIDS dışı nedenlere bağlı olan ölümler en yüksek oranda, kardiyovasküler hastalık veya inme (%19), AIDS dışı maliniteler (%19), AIDS’i tanımlayıcı olmayan enfeksiyonlar (%18) ve son olarak da karaciğer hastalığına (%12) bağlı olarak meydana gelmiştir.

HIV ile yaşayan kişiler arasındaki ölümleri, genel toplumla karşılaştırmak amacıyla, kohorttaki ölüm sayısının, ONS’nin popülasyon verilerine göre yaş ve cinsiyete bakılarak eşleştirilmiş beklenen ölüm sayısına bölünmesiyle elde edilen bir Standart Mortalite Oranı (SMO) hesaplanmış ve buna göre, 1,0 değeri, iki popülasyon arasında fark olmadığını işaretleri olarak kabul edilmiştir.

Tüm nedenlere bağlı SMO’nun, HIV pozitif kohortta daha yüksek (5,7) bulunması dikkate değer bir bulgudur. Sadece kadınlarda bakıldığında, bu değer 9’a yükseldiği gözlenmiştir.

AIDS dışı enfeksiyonlar ve karaciğer hastalığı, genel toplumla karşılaştırıldığında görülen en yüksek farklılıklardan sorumlu bulunmuştur (SMO sırasıyla

11 ve 3,7). Yine, bu değerler kadınlarda AIDS dışı enfeksiyonlar için 18, karaciğer hastalığı için 4,5 saptanmıştır.

Kombinasyon tedavisinin ilk yıllarında yapılmış


#### Kaynaklar

1. Croxford S et al. Non-AIDS mortality among people diagnosed with HIV in the era of HAART compared to the general population: England and Wales, 1997 – 2012. 22nd Annual BHIVA Conference, 19-22 Nisan 2016, Manchester, İngiltere. Sözlü sunum özeti O1.

<http://www.bhiva.org/documents/Conferences/2016Manchester/Presentations/160420/SaraCroxford.pdf> (PDF slaytları)

<http://www.bhiva.org/160420SaraCroxford.aspx> (web sunumu)

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da, sürdürülmeyebilir.

olan bu tarihsel kohortta, HIV ile yaşayan kişiler arasındaki mortalite oranları, AIDS ile ilişkili ölümler hariç tutulduğunda bile, genel toplumdakine göre belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. 

## KOENFEKSİYONLAR

### Persistan insan papilloma virüsü enfeksiyonu HIV pozitif kişilerde doku tipine bağlı olabilir

**Gareth Hardy, HIV i-Base**

*Rhonda Meys ve Chelsea ve Westminster hastanesindeki meslektaşları, HIV pozitif bireylerdeki doku tipi, insan papilloma virüsü (human papilloma virus-HPV) enfeksiyonu ve kronik siğiller arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmayı yapmışlardır. [1] Araştırmacılar, HIV ile yaşayanlarda spesifik insan lökosit antijeni (human leucocyte antigen-HLA) sınıf I doku tipleri ile persistan HPV enfeksiyonunun ilişkili olduğunu ve özellikle bazı HPV genotiplerinin daha sıklıkla görüldüğünü belirtmişlerdir.*

Çalışmada, persistan deri ya da genital siğil öyküsü olanlardan alınan biyopsilerde HPV serotipleri ve onların sınıf I ve sınıf II HLA tipleri incelenmiştir. Çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır; birinci grupta HPV hastalığı öyküsü olan (6 aydan uzun persistan siğil öyküsü olan) HIV pozitif kişiler, ikinci grupta HPV öyküsü olmayan HIV pozitif kişiler ve üçüncü grupta da HPV hastalığı olan (6 aydan uzun persistan siğil öyküsü olan), fakat HIV pozitif olmayan bireyler bulunmaktadır. Çalışmadaki tüm HIV pozitif kişiler erkektir, bir yıldan uzun süredir antiretroviral tedavi (ART) kullanmaktadır ve 6 aydan fazladır viral yükleri <50 kopya/mL düzeyindedir. HIV negatif HPV hastalarının ise %29'u kadındır.

Çalışmaya, 49'u HIV+/HPV+ , 46'sı HIV+/HPV- ve 42'si HIV-/HPV+ olmak üzere toplam 137 kişi alınmıştır. Tüm katılanların HLA tipleri ve HPV

genotipleri siğillerden alınan biyopsilerde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile çalışılmıştır.

HPV'nin 5 farklı türü ve 120 genotipi bulunmaktadır; bu farklı türler alfa-papillomavirüs, mu-papillomavirüs, nu-papillomavirüs, gama-papillomavirüs ve beta-papillomavirüs şeklinde sıralanabilir. Değişik HPV türlerinin kuru deriyi ya da genitaleri enfekte etme eğilimi farklı olduğundan, deri siğilleriyle ya da genital siğillerle ilişkili olan HPV genotiplerini tanımlamak için farklı primerler tasarlanmıştır.

Deriyi tutan HPV için 1, 2, 3, 4, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 41, 43, 48, 50, 57, 60, 63, 65, 77, 88, 91, 94 ve 95 olacak şekilde 23 genotipe göre, genital HPV için 6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70 ve 74 dâhil 25 genotipe göre primerler seçilmiştir. Ayrıca, 25 beta-papillomavirüsü saptayacak 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80, 92, 93, ve 96 primerleri de kullanılmıştır.

HPV enfeksiyonu olan tüm olgular değerlendirildiğinde, HIV pozitif olanların %86'sında ve HIV negatif olanların %69'unda deri siğili öyküsü, HIV pozitif olanların %39'unda ve HIV negatif olanların %45'inde genital siğil öyküsü, HIV pozitiflerin %24'ünde ve HIV negatiflerin %14'ünde her iki tip siğil öyküsü olduğu belirlenmiştir. Her gruptan üç kişide ise penis ya da anal kanser öyküsü bulunmaktadır.

Bu çalışmada anlamlı farklılık yaratan doku tipinin HLA-B 44 olduğu saptanmıştır. HLA-B 44 kan bağıışı

yapan bir grup olguda yaklaşık olarak %32 oranında bulunurken, HIV+/HPV+ vakaların %47'sinde, HIV+/HPV- kontrol grubunda ise sadece %17 oranında saptanmıştır (P=0,004, p-düzeltilmiş=0,54). HIV-/HPV+ grupta ise HLA-B44 sıklığı genel toplumdakine benzer şekilde %33 bulunmuştur. Alt grup analizinde HLA-B44:02 HIV+/HPV+ grubunda dominant allel olarak olguların %38'inde saptanmıştır, HIV+/HPV- kontrol grubunda ise sadece %7 oranında görülmüştür (p=0,0006, p-düzeltilmiş=0,04). Buna karşılık kan bağıışı yapan grupta ise %19 oranında bulunmaktadır (p=0,0006, p-düzeltilmiş=0,43).

HLA-C 05 HIV+/HPV+ grupta sıklığı artmış diğer bir genotiptir; HIV+/HPV+ grupta %33, HIV+/HPV- kontrollerde ise %9 oranında görülmüştür (p=0,009, p-düzeltilmiş=0,59). HIV+/HPV+ grubun %37'si, HLA-B 44 ve HLA-C 05 genotipini birlikte taşıırken, bu oran HIV+/HPV- kontrollerde %7 bulunmuştur. (p=0,001, p-düzeltilmiş=0,07). Gruplar arasında bir veya daha fazla sayıda HLA alleli için homozigot olma açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

HPV genotip analizi, 30 HIV+/HPV- ve 36 HIV-/HPV+ kişiden alınan siğil biyopsilerinden yapılmıştır. Biyopsilerin %29'unda birden fazla HPV genotipinin saptanmış olması, karma HPV enfeksiyonunun yaygın olduğuna işaret etmektedir. HIV pozitiflerin

%60'ında, HIV negatiflerin de %38'inde çok sayıda beta-papilloma virüsü saptanmıştır (p=0,03). HIV pozitiflerde ortalama 3 farklı beta-papilloma virüsü saptanırken, HIV negatiflerin ortalaması 1 olmuştur (p=0,002). HPV 7 HIV pozitiflerde %8 saptanırken HIV negatiflerde hiç saptanmamıştır (p=0,04). Farklı olarak HPV 2, HIV negatiflerdeki deri siğillerinde %30 iken, HIV pozitiflerde %3 bulunmuştur (p=0,002). Genital siğillerdeki HPV genotipleri açısından, belki incelenen siğil sayısı az olduğundan, HIV pozitif ve negatifler arasında fark saptanmamıştır.

Yazarlar, literatürde HPV yatkınlığı için HLA sınıf II doku tipinin rolü olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte,[2] sunulan bu çalışmada, HLA sınıf I tipleri arasındaki farklılığın HPV yatkınlığında rolü olduğunu ileri sürmektedirler. Bu çalışma, HLA sınıf I doku tipinin HPV duyarlılığı açısından önemli olduğunu gösteren birkaç çalışmadan biri, HIV pozitif hastalarda HPV enfeksiyonu ile HLA ilişkisini araştıran ise ilk çalışmadır. Yazarlar ayrıca, HIV enfeksiyonunda da önemli bir role sahip olduğunu dikkate alarak, HLA sınıf I'in etkisinin dolaylı olabileceğini de belirtmişlerdir.

Ayrıca, bu çalışma ile görece nadir görülen HPV 7'nin HIV pozitiflerde önemli bir patojen olabileceğinin altı çizilmiştir. +

#### Kaynaklar

1. Rhonda M et al. HLA immunogenotype determines persistent human papillomavirus virus infection in HIV-infected patients receiving antiretroviral treatment. *J Inf Dis* 2016. <http://jid.oxfordjournals.org/content/early/2016/03/16/infdis.jiwo38.abstrakt>
2. Madkan VK et al. The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. *Br J Dermatol* 2007 157 228-41. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2007.07961.x/abstract>

Diğer web sitelerinin bağlantıları yayın tarihinde güncel olsa da sürdürülmeyebilir.



## Söyleşi

*Bu sayımızda 18-22 Temmuz 2016 tarihinde Güney Afrika Cumhuriyeti'nin Durban kentinde düzenlenen Dünya AIDS Konferansı'na katılan Kız kulesi ve Yasin ile söyleşimizi gerçekleştirdik. Sorularımıza verdikleri yanıtlar için kendilerine teşekkür ederiz.*

**HTB:** İlk kez mi Dünya AIDS Konferansı'na katıldınız?

**KK-Y:** Hayır, bu ikincisi. 2010 da Viyana'daki konferansa da katılmıştık.

**HTB:** Viyana'daki ile kıyaslayarak Durban'daki Konferansı değerlendirebilir misiniz?

**KK-Y:** Katılım sayısı daha azdı. Viyana konferansında otuz bine yakın kişi bulunmuştu. Afrika'nın coğrafi konumundan dolayı katılımın daha az olduğunu düşünüyorum. Viyana'daki heyecanlı atmosfer Afrika'da yoktu sanki.

**HTB:** Dünya AIDS Konferansı'nın bu yılki sloganı neydi? Bu slogan sizlere neler hissettirdi?

**KK-Y:** "Herkes için eşit şartlarda tedavi, hemen şimdi" sloganı bizi çok etkiledi. Şu an ülkemizde ilaca ulaşım sorununuz yok fakat yüz binlerce kişinin tedaviye ulaşamıyor olmasını tekrar hatırlamak üzücüydü. Politikacıların ve ilaç sektörünün üzerine düşen sorumlulukları almalarını, birçok insanın hayatını etkileyecek bu sorumlulukları para kaygısından önce insan hayatını düşünerek ele alacakları günleri görmeyi istiyoruz.

**HTB:** Konferansta sizce öne çıkan tıbbi konu neydi?

**KK-Y:** Özellikle HIV enfeksiyonunda şifa alanında yapılan çalışmaların paylaşıldığı oturumlar ilgi çekiciydi.

**HTB:** Sizce bu tür kongrelerin yararı nedir?

**KK-Y:** HIV/AIDS alanında global olarak üretilen bilginin ve yapılan çalışmaların herkesle aynı anda paylaşılabilirdiği, bu alanda çalışan tüm kesimlerin sinerjik bir şekilde çalışabildiği bir ortam oluşuyor. Bu çok güzel, çünkü hiçbir baskı altında kalmadan insanlar tüm söylemlerini muhataplarına iletebiliyorlar. Aynı zamanda bir hak arama platformu olma görevi icra ediliyor bu kongrelerde.

**HTB:** Konferanstaki faaliyetleriniz hakkında bilgi verebilir misiniz?

**KK-Y:** Konferans kapsamında "Muhafazakâr Toplumlarda HIV/AIDS ve İncinebilir Gruplara Yönelik İnsan Hakları Temelli Yaklaşımlar" başlıklı toplantıya

konuşmacı olarak katıldık.

Konferans süresince pek çok bilimsel ve sosyal araştırmaların sunulduğu oturumlara da katılımcı olduk. Bunları şöyle sıralamak olası:

- İlaç Direncinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Küresel Eylem Planı
- HIV yayılımının önlenmesi ve tedaviye erişimin sürekliliği
- 'Gerçekleri Yaşa, Geleceği Yaşa: Afrika'lı Gayler Arasında HIV Yayılımının Önlenmesinde İhtiyaçlar'
- UTANÇ: "DAMGALAMA"

**HTB:** Konferansa Türkiye'den katılım nasıldı?

**KK-Y:** Herhangi bir Türk basın mensubu yoktu. Ülkemizdeki karışıklıktan dolayı birçok doktorumuz da konferansa katılamadı. Konferansta çok az sayıda Türk hekimi vardı.

**HTB:** Burada edindiğiniz bilgi ve deneyimleri Türkiye'de HIV pozitiflerin yararına nasıl kullanabiliriz?

**KK-Y:** Edindiğimiz bilgi ve deneyimleri onlara aktarıp, onların HIV ile yaşam süreçlerine katkıda bulunabiliriz. Farkındalıklarını arttırarak haklarını koruyabilecek, güçlü bireyler olmalarını sağlayabiliriz ki bunu da yapıyoruz.

**HTB:** Konferans dışındaki Durban deneyimleriniz nasıldı? Turistik amaçla gitmek isteyenlere neler önerirsiniz?

**KK-Y:** Türkiye'ye oranla çok ucuz bir ülke. İyi mekânlarda konaklayabilir, yemek yiyebilirsiniz. Yerel kıyafetler, takılar, hediyelik eşyalar almak için sahil boyu yan yana yer alan harika tezgâhlar var. Buralarda ilginizi çekebilecek pek çok değişik şey bulabilirsiniz.


Durban gerçekten büyük bir şehir. Afrika'nın en temiz şehri olduğu söyleniyor. Özellikle sahil şeridi hem yüzmek, hem dalış yapmak isteyenlerin yanı sıra sörf yapmak isteyenlere de olanak sağlıyor. Temiz ve büyük dalgalarda yüzmek çok eğlenceli.

Tüm bu güzelliklerinin yanı sıra şehirdeki en büyük sorun güvenlik. Şehrin bazı sokaklarına hiç girmememiz, gece geç saatlerde dışarıda kalmamamız ve tek başına yürümememiz tembihlendi. Hatta sokaktan geçen taksilerden ziyade kurumsal (otel, cafe, market...vb) yerlerden çağrılan kayıtlı taksileri tercih etmemiz söylendi.

Kongre nedeniyle güvenlik önlemleri artırılmıştı ve serbest zamanlarımızda ikiyeşerli, üçerli gruplar halinde rahatlıkla gezebildik.

Yolunuz Güney Afrika'ya düşerse safari yapmadan dönmeyin. Eşsiz bir deneyim.

**HTB:** Konferansa ilişkin sormadığımız ancak söylemek istediğiniz başka şeyler varsa yanıtlar mısınız?

**KK-Y:** Viyana'daki konferansta da çok duygulanmıştık. Dünyanın her yerinden gelen sizin gibi, aynı ama farklı insanlarla buluşuyorsunuz. Haklarınızı savunmak için sesinizi yükseltiyorsunuz. Üstelik bunu sadece kendiniz için değil, tüm dünyada yaşayan pozitifler için diliyorsunuz. Keşke tüm HIV pozitifler konferans atmosferini soluyabilse ve akranları ile tanışabilse... 

## Pozitif Köşe

### Sizi Çok Zorlu Bir Süreç Bekliyor

Hayatımın en zor günlerini yaşıyordum.. İşle alakalı sıkıntılar, maddi yetersizlikler, her yıl çektiğim çalışma izni prosedürleri, yüksek ev kiralari ve diğer sorunlar. Artık ülkeye döneyim demiştim ama o adımı nasıl atacağımı da bilemiyordum.

Aile ziyareti nedeniyle ülkede bulunduğum esnada, bir sağlık kuruluşunun bağış kampanyasını duydum ve kan bağışı yaptım. Dünya için küçük bir bağış olsa da, kendim için büyük bir adımdı. Kısa süre sonra döndüler ve kan tüpü kırıldığı için test yapamadıklarını; tekrar gelip kan vermem gerektiğini söylediler. O zaman kan tüpünün kırılmayacağını bilmeyen ben, hiç panik yapmadan merkeze gitmiştim.

Kanımın alınmasından sonraki gün beni tekrar çağırdılar. Duyunca “herhalde bel soğukluğu kaptım” (!) demiştim. Biraz panikle merkeze gittim, Dr. Sanem girişteki bankoda oturmuş beni bekliyordu. İsmimi söyleyince, merkezdeki bütün çalışanlar kafalarını kaldırıp bana baktı. Şaşırmışım böyle bir şey yaptıklarına ve ciddi bir şeyler olduğunu düşünmüştüm.

Doktor yanına bir hemşire olarak beni başka bir odaya aldı. Karşıma oturdular ve “Kanınızda bir problemle karşılaştık. HIV virüsü tespit ettik.” dediler. Sanırım sonrasında bir iki cümle daha kurdu doktor ama o kısmını girdiğim şoktan dolayı hatırlamıyorum. Eliza nedir, CD4 500 kopya nedir, ilaçların yan etkileri nelerdir gibi şeyleri bilen ben, nerde korunmadım da böyle oldum diye düşünüp, bu hastalık nedir diye doktora sormuştum. Doktor gözlerimin içine bakıp gizli bir sır verir gibi kısık bir sesle: “AIDS oldun” demişti..

Sonra da beni çok zor bir sürecin beklediğini ve en

yakın Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine gitmem gerektiğini ve bunun tedavisinin olmadığını söylemişti. Elime kan bağışı yaptığım için teşekkür ettiklerini ama kanımı alamayacaklarına dair bir kâğıdı da tutuşturmuşlar ve elimi bile sıkmadan kapıya kadar geçirmişlerdi.

Ertesi hafta memleketten ayrılıp yaşadığım ülkeye tekrar döndüm. Hiç devamını düşünmedim. Ne zaman ki çalışma izni için gerekli kan tahlillerini verme sırası geldi, 2 gün içinde eşyalarımı toplayıp kariyerimi ezip geçtim ve bütün çevremi de ardımda bırakarak Türkiye'ye döndüm. Yaşadığım ülkede kan verdiğim anda polis sınır dışı edecekti beni ve işyerimdeki herkes bunu öğrenecekti.

Ne yapmam gerektiğini bilmediğimden dolayı, bilinçlenmek adına birçok pozitif tanı alanların gittiği Pozitif Yaşam Derneği'ne gittim. Bundan sonraki süreçte beni neler beklediğini anlatırlardı belki. Dünyadaki en olağan şeyin bende olduğunu, şeker hastalığının bile gün gelip komaya sokabileceksen günde 1-2 ilaç alarak hayatımın sonuna kadar aynı kalitede yaşantımı sürdürebileceğimi, evlenip çocuk sahibi olmamın hiç de zor olmadığını anlattılar. Pozitif yaşam bana iyi gelmişti. Bunca zor şartlar altında çalışırken bu kadar çok insana nasıl iyi geliyorlar, bunun matematiğini halen çözemedim.

İleriyi düşünerek önemli adımlar attım, gün gelecek çalışamayacak durumda olursam sigortamın devam edip ilaçlarımı almam için; en azından mühendislik diplomamı çalıştırıp sosyal güvencemi sürdürmem gerektiğinden, çok yakın bir arkadaşına sağlık sorunumdan bahsedip ileride desteğini isteyeceğimi söyledim. Beş yıldır görüşmüyoruz şimdi.

Hak ihlallerine uğradım mı? Hem de çok. İnsanlara bulaştırmamam için dikkatli olmam gerektiğini ve korunmam gerektiğini, düzenli ilaç tedavimi sürdürerek hiçbir risk teşkil etmeyeceğimi bildiğimden tedavimi hiç aksatmadım. Kan kuyruklarında deşifre oldum, kan alan görevli yandaki kabine bağırarak kaç tüp kan alması gerektiğini sorduğunda kan kuyruğundakiler tanımı öğrendi. Eczaneden ilaçlarımı ilk aldığım da reçetemi elinden fırlatan eczacı kalfasının kendi iş yerinde, sağlık sorunumu diğer mesai arkadaşları ile paylaşmasına şahit oldum. Tedavimi yapan hastanede sekreterin doktora bağırıp, “HIV pozitif hastayı göndereyim mi?” demesiyle, poliklinikte bana bakan insanları gördüm. İşbaşı muayenemde hakları olmamasına rağmen eliza testimi yapmakta ısrar eden özel sağlık kuruluşlarını gördüm. Hastane aciline gittiğimde, hepatit aşımı reçete eden doktorun reçetesinde yazan tanımı okuyunca çift eldiven takıp aşılamanı yapan hemşireyi gördüm. Pozitif tanı aldığı halde, ticarethane gibi çalışan ve bin beş yüz Türk Lirası ederindeki testleri, tekrar yaptıran laboratuvarı gördüm. aldığı darbeyi paylaşan insanları gördüm.

Aslında sağlık sektörü de dahil, ülkemizin bu hastalığı neredeyse hiç bilmediğini de anladım! Belki ufacık bir kamu spotu reklamında ve okulların eğitim müfredatının kıyısında köşesinde bundan bahsedilse, birçok algıyı yıkacağımı düşündüm.

Bugün geldiğimiz noktada, halen ilaca erişmede ileride yaşayabileceğimiz sorunlardan endişe ediyorum. Rüyalarıma giriyor yanlışlıkla ıslattığım veya kaybolan ilaçlarım. Ya bu endişeyi paylaşan başka pozitifler varsa? Ya gerçekten ilaca ulaşamayacağı zaman, intikam almak amacıyla başkalarını enfekte edebileceğini düşünen insanlar varsa?

Yıllar sonra kanımdaki problemi bana ilk bildiren o doktorla karşılaştım. Saçlarındaki beyazları, göz kenarlarındaki kaz ayaklarını, hafif kamburlaşmış sırtını görünce gülümsedim. Ben kendime iyi bakıp, düzenli ilaçlarımı içip, her yıl genel “check-up”ımı yaptırırken ve neşemden ödün vermediğim için hiçbir yaşlılık belirtisi taşı mıyordum üstelik. Hayata tekrar tutunmamı sağladı bu. Şimdi kocaman mutlu bir aileyiz. +

Uğur S.

## Duyurular

### **Klinik HIV/AIDS Kongresi 2016** *17-20 Kasım 2016 Xanadu Otel Belek, Antalya*

Değerli Meslektaşlarımız,

Her yıl geleneksel olarak düzenlenen ve heyecanla beklenen Klinik HIV/AIDS Sempozyumumuz, sizlerden gelen istek üzerine bu yıl daha da kapsamlı hale getirilerek Kongre olarak düzenlenecektir.

Klinik HIV/AIDS Kongremiz, 17-20 Kasım 2016 tarihleri arasında Xanadu Otel Belek’te gerçekleştirilecektir.

Bu yıl kongremize katılım ilaç firmalarının desteği ile gerçekleştirilecektir. Katılım desteği için destekleyici firmalara başvurulabilir. Herhangi bir sorun yaşamamız durumunda kongre sekreteriyamızla iletişime geçebilirsiniz.

Klinik HIV/AIDS Kongresi 2016 için bildiri kabulüne başlanmıştır. Bildiriler ve vaka takdimleri e-poster olarak kabul edilecektir.

Kongremizde görüşmek dileğiyle,

Saygılarımızla  
Düzenleme Kurulu adına  
Prof. Dr. Volkan Korten

Serenas Uluslararası Turizm Kongre Organizasyon A.Ş.  
Hilal Mahallesi Cezayir Caddesi No:13 06550 Yıldız Çankaya / ANKARA  
**Tel:** 0 312 440 50 11 **Faks:** 0 312 441 45 62  
aybike.karacag@serenas.com.tr  
www.serenas.com.tr

## ***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, uluslar arası 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 bültendir.

## ***ARV4IDUs (Damar içi ilaç kullananlar için ARV tedavi)***

Damar içi ilaç kullanımı ve antiretroviral ilaç kullanımını 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>