



HIV/AIDS'DE İLAÇ DIŐI TEDAVİLER: VİTAMİNLER, SPOR

Dr. Ömer KARAŐAHİN

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi

e-HIV/AIDS kampı 2020

HIV ile enfekte kişilerde tamamlayıcı tedaviler

- Tamamlayıcı tedavi kullanımını % 30 ile % 90 arasında değişmektedir
- Uygulayıcı temelli tamamlayıcı yöntemlerin ise %15'i tarafından kullanıldığı bildirilmektedir
- Vitaminler, egzersiz, besin takviyeleri, şifalı bitkiler, masaj, akupunktur ve meditasyon kullanılan en yaygın tamamlayıcı yaklaşımlar olarak bildirilmiştir

HIV ile enfekte kişilerde tamamlayıcı tedaviler

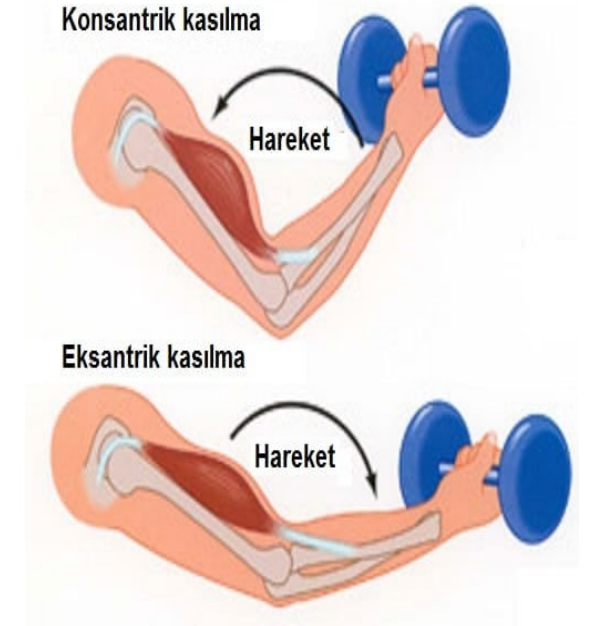
- Tamamlayıcı tedaviler; uzun HIV enfeksiyonu süresi, daha az ilaç kullanma isteği ve genellikle ART'nin sınırlı kaldığı veya neden olduğu sorunları gidermek için kullanılmaktadır
- HIV ile enfekte hastalar genellikle tamamlayıcı tedavileri kendi inisiyatifleri ile başlamaktadır
- Bu nedenle ortaya çıkacak olası ilaç etkileşimleri ve yan etkileri klinisyenlerin gözden kaçırmaması için tamamlayıcı tedavilerin hasta ile tartışılması gerekmektedir

HIV ile enfekte hastalarda egzersiz uygulaması

- ART kullanımı ile mortalite azalmasına rağmen,
 - mitokondriyal toksisite ve oksidatif stres
 - lipodistrofi sendromu ve metabolik sendrom,
 - kardiyovasküler hastalıklar, yorgunluk
 - anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumları artırmaktadır
- Bu durumlar ve diğer HIV ilişkili semptomlar için geleneksel farmakolojik tedavilere ek tedaviler önerilmiştir
- Egzersiz uygulaması ile;
 - Vücut kompozisyonu, kas gücü ve aerobik kapasite, metabolizma, immünite, psikolojik, fiziksel ve yaşam kalitesinde iyileşme amaçlanmıştır

Egzersiz uygulama standartları

- **Direnç egzersizleri;**
- Makineler, ağırlık istasyonları ve serbest ağırlıklar kullanılarak eş merkezli ve eksantrik-konsantrik kasılmalarla uygulanmış
- **Egzersiz yoğunluğu;** bir tekrarda maksimum (1-RM) kuvvet ile belirlenmiş
- Düşük yoğunluktan (%50 RM) başlanarak %90'a kadar çıkarılmış
- Makul kesin değer bilinmemekle birlikte, orta yoğunlukta olması önerilmiş
- **Egzersizin uygulama hacmi;** genellikle 6 - 15 tekrarlı üç - beş setten oluşması önerilmiş
- Büyük kas gruplarının çalışması hedeflenmiştir (squat, leg press, seated row, chest press, leg extension, abdominal crunch, shoulder press vs)



Egzersiz uygulama standartları

- **Aerobik egzersizleri;**
- Koşu bandı, bisiklet, bisiklet ergometre, yürüyüş veya koşu gibi yöntemler kullanılmış
- **Egzersiz yoğunluğu;** genellikle maksimum kalp hızının %50 ile 80 'ine göre ayarlanmış
- **Egzersiz hacmi;** 5-10 dk ısınma; 24 - 40 dk egzersiz; 5 - 15 dk soğuma
- **Egzersiz süresi;** ortalama 45 dk/gün (30 – 90 dk); haftada 2-3 kez önerilmektedir

Egzersiz uygulamasının etkisi değerlendirilen parametreler

- Vücut kompozisyonu; antropometrik ölçümler ve DEXA (vücut ağırlığı, yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, VKİ, deri kıvrımı, bel ve kalça çevresi vs)
- Kas- iskelet sağlığı; kas gücü, (bir maksimum tekrar kuvveti (1 RM), kas çevresi ölçümü vs)
- Kardiyopulmoner sağlık; aerobik kapasite (maksimum oksijen tüketimi (VO₂max ml/kg/dk), oksijen atılımı, maksimum kalp hızı, koşu bandında geçen süre)
- Yaşam kalitesi; fiziksel ve psikolojik işlevselliği değerlendiren standart ve onaylanmış ölçekler kullanılmıştır

Egzersizizin lipodistrofi üzerindeki etkileri

- ART kullanımı ile fırsatçı enfeksiyonlarının yerini,
 - metabolik (dislipidemi, insülin direnci) ve yağ dağılımı anormallikleri (sc yağ kaybı, merkezi yağ birikimi) ile karakterize lipodistrofi sendromu almıştır
- Lipodistrofi HIV ile enfekte hastaların% 25 -% 83 bulunabilir
- Risk faktörleri; ART (PI, elvitegravir, raltegravir), artmış yaş, düşük CD4 + hücre sayısı, yüksek viral yük, daha uzun ART süresi, beyaz ırk ve kadın cinsiyeti
Lindegaard, B., et al. *J. Clin. Endoc. & Met.* 93.10 (2008): 3860-3869.
- 42 HIV / AIDS hastası, fiziksel aktivite anketi ile fiziksel aktif ve hareketsiz olmak üzere iki gruba ayrılmış
 - Fiziksel aktif hastalarda lipodistrofi geliştirme olasılığı % 79 daha az bulunmuş

Egzersizin lipodistrofi üzerindeki etkileri

- 4 ay; orta yağlı, düşük glisemik indeksli, yüksek lifli diyet ve aerobik + direnç egzersiz programının lipodistrofi tedavisinin bir parçası olabileceği bildirilmiştir

Roubenoff, Ronenn, et al. "*Clinical infectious diseases* 34.3 (2002): 390-393.

- Tamamı NNRTI+PI alan lipodistrofisi ve dislipidemisi olan 30 hasta, 12 hafta düşük lipid içerikli diyet +aerobik egzersiz ile sadece diyet müdahalesi karşılaştırılmış
 - Egzersiz müdahalesi ile fonksiyonel kapasite anlamlı daha fazla artmıştır
 - Antropometrik parametreler her iki grupta da anlamlı ve benzer şekilde azalmış
- Lipodistrofi ve dislipidemisi olan hastalarda, kısa süreli düşük lipid içerikli diyet ve aerobik egzersiz ile fonksiyonel kapasitelerini artırabilecekleri bildirilmiştir

Terry, Lucrecia, et al. "*Medicine and science in sports and exercise* 38.3 (2006): 411.

Egzersizin lipodistrofi üzerindeki etkileri

- En az 3 ay ART alan, viral yükü <20 kopya/ml, 18- 65 yaş arası, dislipidemisi ve lipodistrofisi olan, antrenmansız, 20 hasta; 16 hafta direnç (10) ve aerobik egzersiz (10) uygulamaları için randomize edilmiş
- İki egzersiz programı da insülin aracılı glikoz alımı iyileşmiş
- Direnç egzersizleri,
 - total yağ kütleini daha fazla azalmış,
- İnsülin duyarlılığını artıran ve yağ kütleini azaltan bu egzersizlerin lipodistrofili HIV hastalarında zindeliği artırarak KVH riski de azaltacakları düşünülmüştür

Egzersizın metabolik parametreler üzerindeki etkileri

- Aynı alışmada; Lipodistrofisi olan hastalarda mitokondriyal disfoksiyonun dislipideminin nedeni olabileceği bildirmiş
- Lipid profilinde önemli iyileşmeler görülmüştür
 - Aerobik egzersizlerden sonra HDL-c daha fazla artarken LDL-c daha fazla azalmış

Lindegaard, B., et al. *J.Clin Endc & Met* 93.10 (2008): 3860-3869.

- 20 haftalık kombine egzersiz programı sonrası, HDL-c'de anlamlı bir artış olmuş ve KVH riskini azaltan bir gösterge olarak yorumlanmıştır

Garcia, Alesandro, et al. "*Journal of sports sciences* 32.8 (2014): 785-792.

- 24 hafta kombine egzersiz uygulananlarda, uygulanmayanlara göre
 - Kas kütlesindeki artma ve açlık glukozu, VKI, vücut yağı (%) ve kalça çevresinde azalma, diyabet ve dislipidemi riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir
 - Gruplar arası anlamlı olmasa da LDL ve trigliserid seviyelerindeki düşüşün ise bu müdahalenin nihayetinde gerçekleşen KVH riskindeki azalmayı pekiştirdiği bildirilmiştir

Egzersizın antropometrik parametreler üzerindeki etkileri

- 9 Çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde antropometrik parametreler değerlendirilmiş
 - Aerobik egzersiz yapanlarda vücut yağ yüzdesinde anlamlı azalma gösterilmiş
 - Direnç egzersizi yapanlarda kas gücünde anlamlı bir artış tespit edilmiş
- 10 hafta kombine egzersiz programının uygulanan vaka serisinde
 - egzersiz sonu vücut ağırlığı, vücut yağ oranı, bel kalça oranı anlamlı şekilde azalmış,
- Kombine egzersizler, antropometrik parametrelerin iyileşmesi üzerine daha etkili bulunmuş ve tedavide önerilmiş

O'Brien, K. Et all. (2010). Cochrane Database of Systematic Reviews, (8).

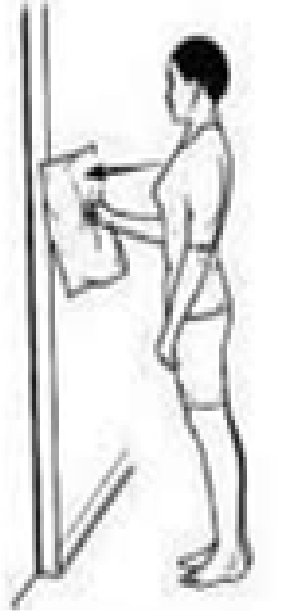
Jones, Simon P., et al. *Aids* 15.15 (2001): 2049-2051.

Egzersizin kas gücü üzerine etkisi

- Çalışmalarda sıklıkla egzersiz uygulanan müdahale grubunda, egzersiz yapmayan kontrol grubuna göre kas gücü artmıştır
- Direnç egzersizi grubunda, aerobik egzersiz ve egzersiz uygulanmayanlara göre anlamlı daha fazla kas gücü artışı gösterilmiştir
- İzometrik bir direnç egzersizi uygulanmasında kas gücünde egzersiz yapmayan grubu göre fark saptanmamıştır

Lox CL, et al. J Sport Ex Psych 1996;17:346–62

Grinspoon S, et al. Ann Intern Med 2000;133(5): 348–355.



Egzersiz CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- Egzersizin CD4+ hücre sayısına etkisi ile ilgili farklı sonuçlar
- ART alan, >18 yaş üzerinde 70 hasta, diyet danışmanlığı ve 24 hafta aerobik egzersiz (35) ve kontrol grubu (35) karşılaştırılmış
 - 24 haftanın sonunda, her iki grupta CD4+ hücre sayısında başlangıca göre anlamlı artış, egzersiz grubunda kontrol grubuna göre daha fazla artış, viral yükte değişiklik yok

Cecília Ogalha, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;57:S179–S185)

- HIV ile enfekte 30 kadın hasta 12 ay, kombine egzersiz (n=14) ile kontrol grubu (n=16) ile karşılaştırılmış
 - CD4+ hücre sayısında ve viral yükte her iki grupta azalma olduğu ancak anlamlı bir fark olmadığını gösterilmiş

Dianatinasab, M., Journal of Exercise Science & Fitness, 16(1), 21-25.

Egzersiz CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- Kombine ve aerobik egzersiz programlarını değerlendiren 14 RKÇ dahil edildiği bir meta-analizde;
- CD4 hücre sayısı 100-1000 arası; 18-54 yaşları arası 450 HIV ile enfekte hastada
 - Kombine veya aerobik egzersiz ile plasebo grupları arasında CD4+ hücre sayısı ve viral yük değişimi açısından anlamlı fark saptanmamış
 - Viral yükte en fazla düşüş orta yoğunlukta egzersiz yapanlarda kaydedilmiş (0,9 log₁₀)
- Egzersizin CD4+ hücre sayısı ve viral yüke üzerindeki önemli bir etkisi olmadığı vurgulanmıştır

Egzersiz kardiyopulmoner etkisi

- Egzersiz müdahale gruplarında, kontrol gruplarına göre maksimum oksijen tüketme (VO₂max) kapasitesinde, egzersiz süresinde (koşu bandında geçen süre) ve 6 dk'lık yürüme testinde kat edilen mesafede artma, maksimumu kalp hızında azalma gösterilmiştir
- Egzersiz programlarına göre;
 - Aerobik egzersizlerde, direnç egzersizine göre aerobik kapasite anlamlı daha fazla artış gözlenmiştir
 - Ağır yoğunluklu egzersiz gruplarındakilerde de orta yoğunluklu egzersiz grubuna göre aerobik kapasitede daha büyük bir iyileşme bildirilmiştir.
- Kardiyopulmoner fonksiyonda önemli bir iyileşme ve yaşam kalitesinde artış ile ilişkilendirilmiştir

Egzersizın psikolojik etkisi

- Bir metaanalizde, aerobik egzersiz yapanlarda yapmayanlara göre ruh hali durum depresyon alt ölçeği skorunda 7 puanlık bir azalma saptanmıştır

O'Brien, K. Et all. (2010). Cochrane Database of Systematic Reviews, (8).

- Egzersiz yapmayan kontrol grubuna kıyasla egzersiz müdahale grubunda
 - Daha çok aerobik egzersizlerle geçerli olmak üzere;
 - Yaşam kalitesi anketinde daha düşük depresyon ve anksiyete
 - Daha yüksek yaşam doyum seviyesi tespit edilmiştir
- Egzersizin psikolojik durumda iyileşme sağladığı bildirilmiştir

Egzersizizin fiziksel işlevsellik üzerine etkisi

- Tükenme sendromu olan 6 hasta ve olmayan 19 kontrol; 16 ay direnç egzersizi
- Tükenme sendromu; VKI < 20 kg/m² veya son bir yılda istemeyerek %10 veya daha fazla kilo kaybı olması olarak tanımlanmıştır
 - Tükenme sendromu olanlarda, kas gücü, yağsız vücut kitlesinde ve fiziksel işlevsellik skorunda anlamlı artış
 - Kas gücünde ve yağsız vücut kitlesindeki artış ile fiziksel işlevsellikteki artış arasında anlamlı ve bağımsız ilişki bulunmuştur
- Direnç egzersizleri, hem kas gücünü hem de yağsız vücut kütlesini artırarak HIV tükenme sendromu olan hastalarda fonksiyonel durumu iyileştirmiştir

Egzersiz antioksidan etkisi

- HIV ile ilgili önemli sorun
 - Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumu
 - ROS'un üretiminden kaynaklanan, hücresel zarın geri dönüşümsüz hasarından sorumlu olan lipid peroksidasyonudur
- 20 haftalık kombine egzersiz uygulanan 10 hastada,
 - Oksidatif sistem; katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz anti-oksidan enzimlerinin aktivitesiyle değerlendirilmiş
 - Egzersiz sonrası bu enzimlerde ve lipid peroksidasyonun biyobelirteci olan tiobarbitürik asit reaktif substratında anlamlı düşüş görülmüştür
- ROS ile verimli mücadele ve homoeostazın yeniden kurulması için gerekli olduğu bildirilmiştir.

Egzersizizin yaşı hastalarda etkisi

- Ortalama 9 yıllık HIV/AIDS öyküsü olan 14 hastayı içeren vaka serisinde; >60 yaşın üzerindeki hastalarda, 1 yıl direnç egzersizi haftada 2 kez
- Egzersiz sonrası;
 - Majör kas gruplarında kas gücü artışı
 - Vücut kompozisyonunda anlamlı değişiklik saptanmamış
- Direnç egzersizinin yan etki olmaksızın HIV ile yaşayan yaşlı hastalara fayda sağlayabileceği belirtilmiştir

Egzersiz KMD'ne etkisi

- ART ile kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni ve osteoporoz yaygındır
- Lipidistrofisi olan, ortalama 10 yıl ART kullanan, viral yükü baskılı, fiziksel egzersiz yapmayan, KMD'si düşük, 20 hasta
 - 12 hafta direnç egzersizleri uygulanmış
 - Egzersiz öncesi döneme kıyasla sonuçta lomber vertebra, femur boynunda ve radius 1/3'ünde KMD'de anlamlı artış gösterilmiştir
- Direnç egzersizleri osteojenik etkisiyle kemik sağlığı iyileştirmek için önerilmektedir

Direnç egzersizlerinin farklı takviyelerle karşılaştırılması

- Direnç egzersizleri (14 hafta) ve peynir alt suyu proteini (1g/kg) karşılaştırılmış
 - Egzersiz grubunda yağsız vücut kütlesi, kas gücü ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme görülürken
 - Peynir alt suyu proteininin yağsız vücut kütlesine çok az etkisi olmuş, bunun dışında ek kazanç sağlamamıştır

Agin, Denise, et al. *Aids* 15.18 (2001): 2431-2440.

- Tükenme sendromu olan hastalarda diyet, oksandrolone (OX) ve direnç egzersizleri (16 hafta) karşılaştırılmış
 - OX ve direnç egzersizleri ile vücut kompozisyonunda benzer iyileşmeler gözlenmiş
 - Direnç egzersizleri, beslenme veya OX'tan daha fazla yaşam kalitesini iyileştirmiş
- Direnç egzersizleri, en uygun maliyetli müdahale olarak tükenme sendromu olan hastalarda önerilmektedir

Shevitz, Abby H., et al. *JAIDS* 38.4 (2005): 399-406.

Direnç egzersizlerinin farklı takviyelerle karşılaştırılması

- Direnç egzersizleri yanında kreatin (20g/gün yükleme- 4,8 g/gün idame) veya plasebo 14 hafta uygulanmış
 - Kas gücünde her iki grupta da benzer şekilde artış gösterilmiş
 - Kreatinin kas güçsüzlüğünü önlemede veya artırmada potansiyel terapötik faydası gösterilememiştir

Sakkas, Giorgos K., et al *PLoS One* 4.2 (2009): e4605.

- Direnç egzersizleri ve testosteron karşılaştırmasında ise
 - Testosteron toplam vücut ağırlığında, yağsız vücut kütleinde, kas alanında ve kuvvetinde anlamlı artışa neden olmuş
 - Yağsız vücut kütlesi ve kas kuvvetindeki artış, direnç egzersizi ile birlikte daha etkin görülmüştür

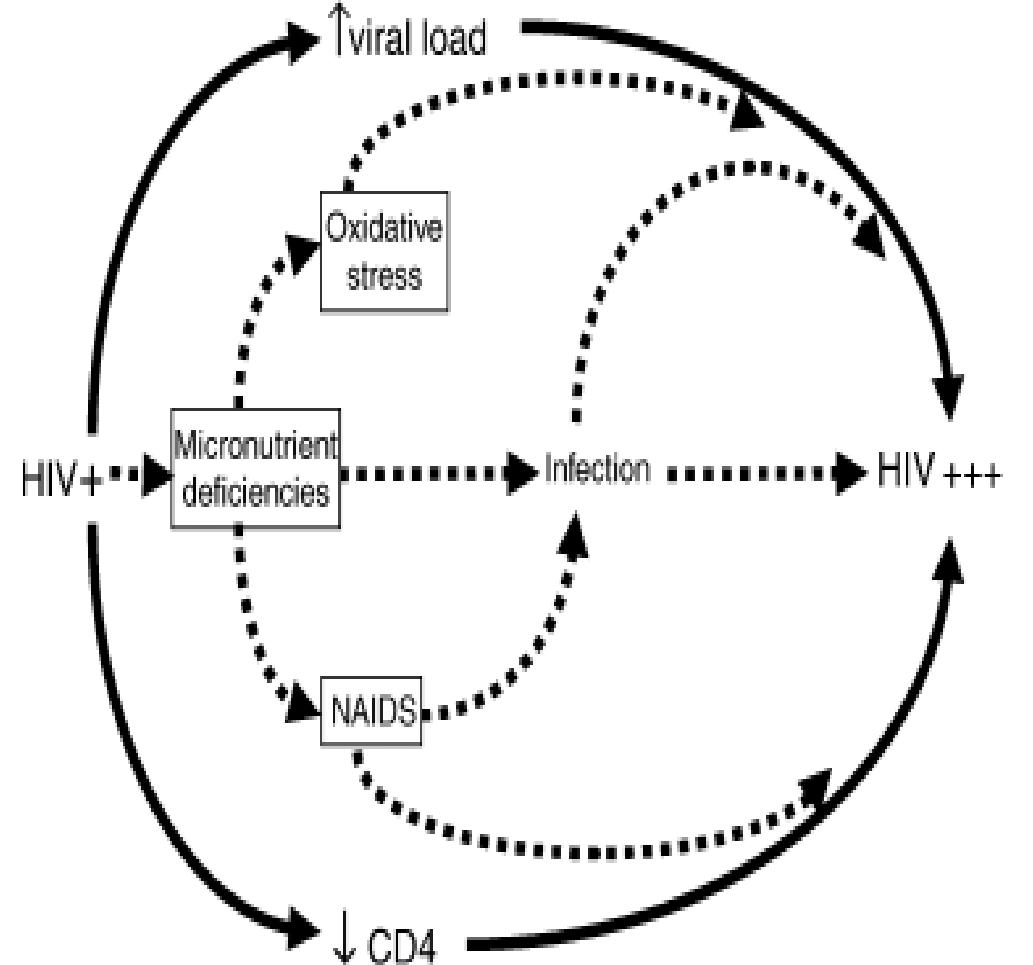
Sattler, Fred R., et al. *JCEM* 84.4 (1999): 1268-1276.

Sonuç

- **HIV ile enfekte bireylerde egzersiz;**
- Güvenilir şekilde uygulanabilir
- Lipodistrofi ve obeziteyi azaltır
- Depresyonu önler
- Fonksiyonel kapasiteyi artırarak tükenmeyi azaltır
- Fiziksel işlevsellik ve yaşam kalitesini artırır
- Kardiyovasküler hastalıklar açısından koruyucudur
- Kas-iskelet sağlığı iyileştirir
- CD4+ hücre sayısında ve viral yüke etkisi çok az veya hiç etkisi yoktur

Mikrobesin takviyesi

- Akut faz tepkisi ile azalmış alım ve emilim bozukluğu
- Mikrobesin eksikliği
- Artan oksidatif stres viral replikasyonun artmasına
- Nutrisyon eksiklik ilişkili immün yetmezlik
- CD4 + hücrelerinin tükenmesine ve işlev bozukluğuna
- Artan fırsatçı enfeksiyon
- HIV enfeksiyonu progresyonu yol açar
- Bu kısır döngü enfeksiyon tedavisi ve mikrobesin takviyesi ile kırılabilir



Çoklu mikro besin takviyesi

- Meta-analizde (10 çalışma)
- İki hafta ile iki yıl arasında verilen günlük çoklu mikro besin takviyesini plasebo ile karşılaştırılmış
- Katılımcıların çoğu ART-naif HIV pozitif yetişkinler
- Üç çalışmada tüm katılımcılar aktif akciğer tüberkülozu tedavisi görüyormuş
- Çoklu mikro besin takviyeleri dört çalışmada standart doz ve altı çalışma yüksek doz olarak kullanılmış

SONUÇ	Risk karşılaştırılması (95% GA)		Rölatif etki (95% GA)	Katılımcı sayısı (çalışmalar)	Kanıt geçerliliği (GRADE)	Yorum
	Varsayılan risk	Karşı risk				
	Plasebo	Mikrobesin				
Mortalite izlem : 8-24 ay	1000'de 100	1000'de 91 (72 - 115)	RR 0.91 (0.72- 1.15)	2897 (7 çalışma)	⊕⊕00 Düşük1,2,3,4 dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle	Çoklu mikro besinlerin ölüm üzerinde çok az veya hiç etkisi olmayabilir
Hastane başvurusu izlem:11-18 ay	1000'de 139	1000'de 120 (85- 170)	RR 0.86 (0.61 - 1.22)	881 (2 çalışma)	⊕000 Çok düşük,4,5 dolaylılık ve belirsizlik nedeniyle	Birden fazla mikro besinin hastane başvurusu üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığını bilmiyoruz
CD4 hücre sayısı izlem 6 hafta 2 yıl	Plasebo gruplarındaki ortalama 147 ila 483 hücre / mm ³	Çoklu mikro besin grubundaki ortalama 26,40 hücre / mm ³ daha yüksekti (22.91 - 75.70)	-	1581 (6 çalışma)	⊕⊕00 Düşük1,3,6	Çoklu mikro besinlerin CD4 sayısı üzerinde çok az veya hiç etkisi olmayabilir
Viral yük izlem: 6 hafta-2 yıl	Plasebo gruplarındaki ortalama 4.1 - 5.4 log ₁₀ kopya/ mL (0.26 düşük - 0.06 yüksek)	Çoklu mikro besin grubundaki ortalama 0.10 log ₁₀ kopya/ mL düşük	-	840 (4 çalışma)	⊕⊕⊕0 Orta1,7 dolaylılık nedeniyle	Çoklu mikro besinlerin viral yük üzerinde az veya hiç etkisi olmayabilir

D Vitamin eksikliği

- D vitamini eksikliği HIV ile doğrudan ilişkili görülmesine de HIV kohortlarında %80'lere ulaşabilen eksiklik bildirilmiş
 - TNF'nin inhibe edici etkisiyle indüklenen, renal 1 α -hidroksilazın inhibisyonu
 - HIV enfeksiyonu sırasında T lenfositlerin olgunlaşması ve çoğalması için D vitamini kullanılması
 - TDF'nin PTH, D vitamini bağlayıcı proteini artması ile ilişkisi
 - EFV, sitokrom P450 enzimlerini indükleyerek, D vitamini katabolizmasını artırması
 - PI, 1- ve 25-hidroksilaz aktivitelerinde güçlü inhibisyonu

Vitamin D takviyesinin CD4+ hücrelere etkisi

- D vitamini yetersizliği (<30ng/mL) olan 8-26 yaş arası HIV ile enfekte 52 hasta; 12 ay takip edilmiş
 - Üç ayda bir 4 doz 100 bin IU vitamin D takviyesi ve plasebo karşılaştırılmış
 - Müdahale kolunda; HIV'e özgü adaptif immun cevabı bastıran ve aşırı immun aktivasyonu kontrol eden Treg hücrelerde artış gözlenmiş
 - CD4 + hücre sayıları, Th1:Th2 oranı üzerinde etkisi saptanmamış

Vitamin D - takviyesinin CD4+ hücrelere etkisi

- Tamamı ART alan 61 hasta, 15 ay takip edilmiş
 - Grup 1(n=20); Başlangıçta D3 100.000 U im; 16 hafta günlük 1200 IU+ 1200 kalsitrol
 - Grup 2 (n=19); Başlangıçta D3 100.000 U im; 16 hafta günlük 1200 IU
 - Grup 3=(n=21); Plasebo
- T lenfosit fraksiyonları üzerine etki saptanmamış
- Doğrusal regresyon modelinde, D3 düzeyi ile aktive CD4 + hücre ve Treg hücre yüzdesindeki artışın ilişkili olduğunu gösterilmiş
- Bu sonuç ile D vitamin takviyesi tavsiye edilmiştir

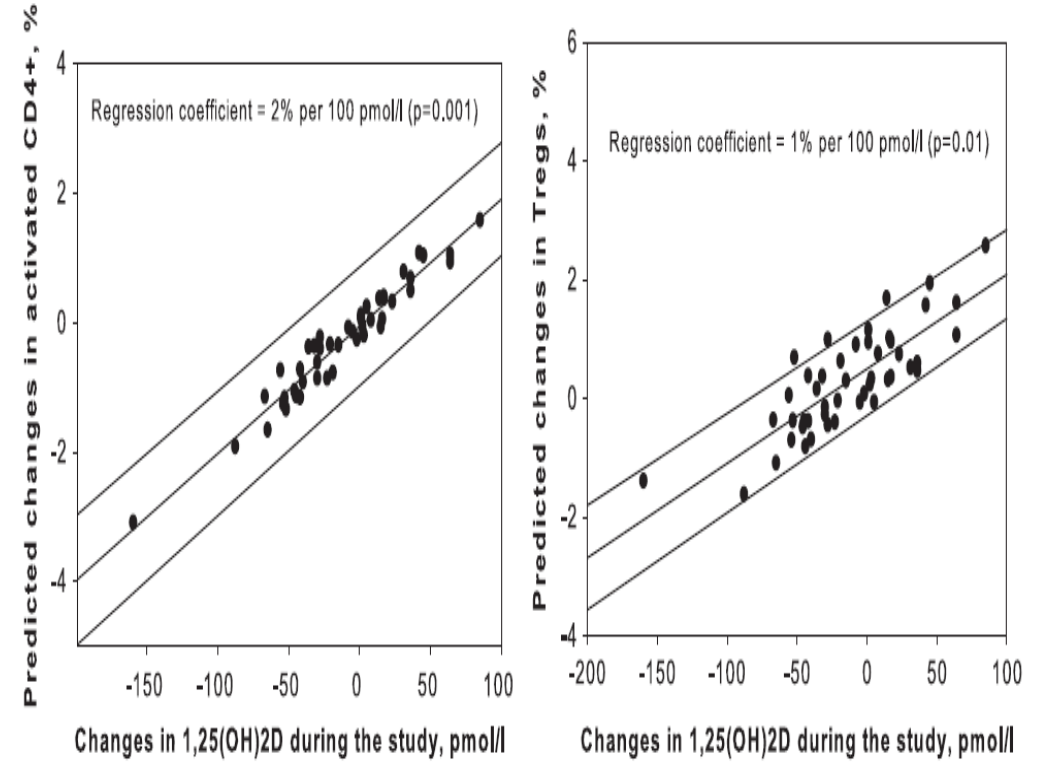


Figure 2. Regression analysis adjusted for changes in 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and ionized calcium showed that changes in 1,25-dihydroxyvitamin D were associated with changes in activated CD4+ T lymphocytes ($P = .001$) and regulatory T lymphocytes ($P = .01$).

Vitamin D takviyesinin mortalite üzerine etkisi

- HIV enfeksiyonu ve TBC birlikteliği; yaş ortalaması 39; 387 hasta, 12 ay takip edilmiş
 - Başlangıç, 5 ve 8. ayda 100 bin IU vitamin D (n=187) ve plasebo (n=180) karşılaştırılmış
 - Takip sonunda tüm nedenlere bağlı 54 ölüm; D vitamini alanlar ile (% 16) plasebo arasında fark bulunmamış (% 13) (Kaplan-Meier, log-rank testi P = 0,45).
- D vitamini takviyesi mortalite üzerinde bir etki göstermemiştir

Vitamin D takviyesinin KMD üzerine etkisi

- ART naif, başlangıç D vitamini, kalsiyum ve renal fonksiyonları normal ve HIV RNA >1000 kopya olan 167 hastanın tamamı EFV/ FTC / TDF tedavisi başlanmış, 48 hafta takip edilmiş
 - 4000 IU vitamin D+ 1000 IU kalsiyum ve plasebo ile karşılaştırılmış
 - Takip sonu; Vitamin D grubunda, kalça ve lomber vertebra KMD'sindeki başlangıca göre düşüş yüzdesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuş
- D vitamini ve kalsiyum takviyesi, ART ile ilişkili kemik kaybını önlemek için düşük maliyetli, iyi tolere edilen bir müdahale olduğu belirtilmiştir

Vitamin A

- Eksikliğin olası nedenleri;
 - A vitamini yönünden zengin gıdaların alınmaması ve emilim bozukluğu
 - Gebelik sırasında artan A vitamini metabolizması ve hemodilüsyonun etkileri
 - Fırsatçı enfeksiyon sırasında, artan A vitamini kullanımı ve depolarının tükenmesinin hızlanması
 - Anormal idrar kayıpları olarak bildirilmiştir

Vitamin A eksikliğinin vertikal bulaşa etkisi⁺

- 338 HIV ile enfekte annede A vitamini seviyesi değerlendirilmiş
 - Anneden şocuğa HIV bulaşma sıklığı % 21,9 (şocuğun 12. ayında)
 - A vitamini eksikliđi ve dūřuk CD4+ hūcre sayısı HIV'in vertikal bulařı iřin bađımsız risk faktōrū olarak bulunmuř
- Dūřuk A vitamini ile artan HIV bulařı, gebelik sırasında HIV ile enfekte hūcrelerin vajinal dōkūlmesi, anne sūtūnde HIV ile enfekte hūcrelerin varlıđı, dūřuk CD4 hūcre sayısı ve hızlı hastalık progresyonu ile aēiklanmıřtır

Vitamin A eksikliğinin vertikal bulaşa etkisi-

- HIV ile enfekte gebeliğin 3. trimesterinde 95 kadın hastada,
 - Vertikal bulaş, doğumdan sonra en az 6 ay takip ile kültür ve PCR'da HIV-1'in saptanmasıyla belirlenmiş
 - **Bulaştırıcı olan (n=16) ve olmayan (n=79) annelerin retinol seviyeleri arasında fark saptanmamış**
 - Ayrıca, düşük retinol seviyelerine (<20 $\mu\text{g} / \text{dl}$) sahip dört kadından hiğbiri çocuğuna HIV bulaştırmamış
- A vitamin eksikliğinin halk sağlığı sorunu olmadığı ülkelerde hamilelik sırasında vertikal bulaşı önlemek için takviyesi gereksiz bulunmuş

Vitamin A takviyesinin vertikal bulaşma etkisi-

- Malawi'de 697 HIV ile enfekte hamile kadın, 18- 28 gestasyon haftası sırasında günlük 3 mg (10.000 IU) retinol (n=340) ve plasebo (n=357) karşılaştırılmış
 - Doğum sonrası 24 ayda vitamin A alan grup ile plasebo arasında vertikal bulaşma açısından fark saptanmamış
- A vitamini takviyesi, vertikal bulaşma için yetersiz bir müdahale olarak bildirilmiştir

Vitamin A eksiliğinin vajinal HIV enfekte hücre dökülmesine etkisi+

- CD4+ hücre sayısından bağımsız, A vitamininin
 - Ciddi derece eksiliği 13 kat
 - Orta derece eksikliği 8 kat
 - Düşük derece eksikliği 5 kat
- vajinal HIV enfekte hücre dökülme riskini artırmıştır

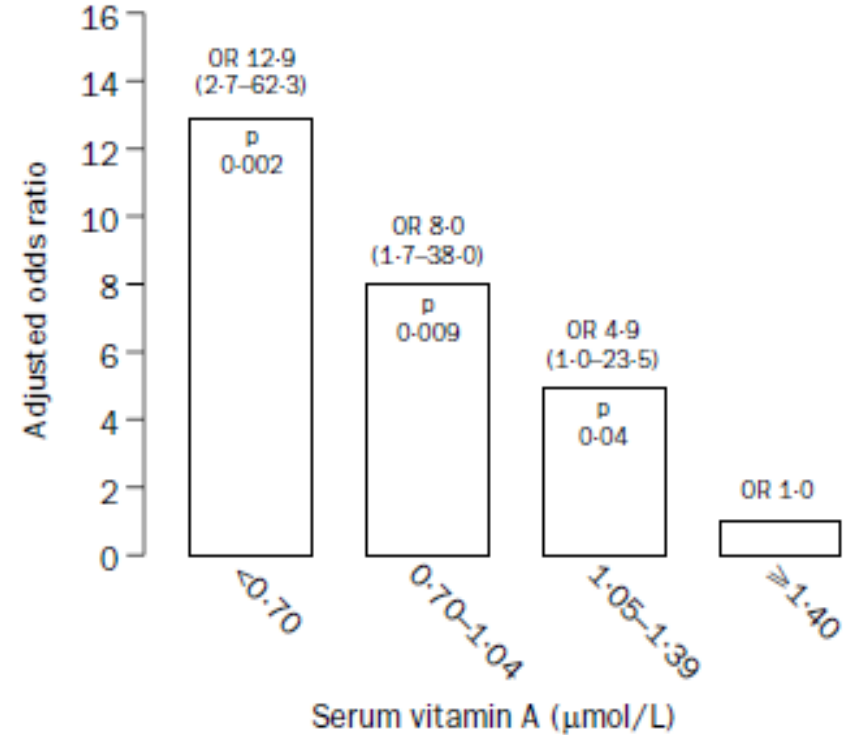


Figure 2: Adjusted odds ratios for vaginal shedding of HIV-1 infected cells

Vitamin A takviyesinin vajinal bulaşa etkisi-

- 18 – 45 yaş, gebe olmayan, OKS ve vitamin takviyesi almayan 400 Kenyalı kadın hastada Vitamin A takviyesi (10.000 IU retinol) ile plasebo karşılaştırılmış
 - Başlangıçta vitamin A yetersizliği %59 (<30 µg /dL) ve ciddi yetersizlik % 26 (<20 µg/ dL) oldukça yaygın
 - **Başlangıçta, A vitamininin eksikliği ile vajinal HIV-1 DNA tespiti arasında anlamlı ilişki saptanmamış**
 - Takviye sonrası, gruplar arasında vajinal HIV-1 DNA yaygınlığı, vajinal HIV-1 RNA konsantrasyonu ve plazma HIV-1 RNA yükü açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamış
- A vitamini takviyesinin, HIV ile enfekte olmuş kadınların enfektivitesini azaltması olası bulunmamıştır

Vitamin A eksikliğinin anne s¼tü ile bulaşa etkisi+

- HIV ile enfekte, 107 kadından anne s¼tü örnekleri (212) toplanmış ve örneklerin % 58'inde saptanabilir HIV-1 DNA tespit edilmiş
 - Ciddi A vitamini eksikliği (<20 µg / dL) ve <400 CD4 hücre / mm³ olan kadınlarda anne s¼tünde HIV-1 DNA (enfekte hücre) bulunma riskini 20 kat artırdığı bulunmuş
 - Bu durum;
 - Düşük A vitamini seviyeleri ile ilişkili humoral ve hücreyel bağışıklık bozukluk
 - A vitaminin, mukozal epitelin bütünlüğü üzerine etkili olması ile ilişkilendirilmiş
- Düşük maliyetli vitamin A takviyesi, gelişmekte olan ÷lkelerdeki HIV ile enfekte kadınlara önerilmektedir

Vitamin A takviyesinin mortalite üzerine etkisi

- Pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılan 6 ay - 5 yaş, 648 çocuğun 58 (% 9) HIV ile enfekte;
 - 400bin IU (bebekde yarısı) A vitamini ve taburculuk sonrası 4 ve 8 ay aynı rejim ile tekrar verilenler ile plasebo karşılaştırılmış
 - Genel olarak A vitamini takviyesi ile mortalitede %49'luk azalma saptanmış
 - Tüm nedenlere bağlı ölümler için HIV ile enfekte çocuklarda %63 ve enfekte olmayan çocuklarda %42'lik bir azalma gösterilmiştir
- Düşük gelirli ülkelerde, düşük maliyetli bir müdahale olan A vitamini takviyesi HIV ile enfekte çocuklarda önerilmiştir

Vitamin A takviyesinin CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- Üreme çağındaki 40 HIV ile enfekte kadına, 300bin IU A vitamini tek doz oral (n=20) ve plasebo (n=20) karşılaştırılmış
 - **İki grup arasında, plazma HIV RNA , toplam lenfosit sayıları, lenfosit alt grupları açısından anlamlı fark saptanmamış**
- HIV ile enfekte kadınların yüksek doz A vitamini takviyesinin önemli klinik veya immünolojik etki ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür

Çinkonun immunitite etkisi

- HIV ile enfekte hastaların yarısında düşük plazma çinko seviyeleri bildirilmiştir
- Çinkonun
 - CD4+ hücrelerinin yenilenmesini
 - T sitolitik hücre konsantrasyonlarının korunmasını
 - Timik peptid olan timuline bağlararak timositlerin olgunlaşması ve farklılaşmasını
 - Mitokondriyal toksisite ve oksidatif stresi azaltarak
- İmmuniteyi güçlendirip, HIV hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak için katkı sağlayabileceği belirtilmiştir

Çinko takviyesinin CD4+ hücrelere etkisi

- İmmünolojik uyumsuzluğu olan (en az 12 ay ART alan viral supresyon sağlamış ancak CD4+ hücre sayısı <200 mm³,) 31 hasta çinko seviyesi düşük (<75 µg/dL) ve normal olarak ayrılmış, çinko takviyesi (15 mg/gün) ve plasebo karşılaştırılmış
 - Her iki grupta da, takviye sonrasında CD4+ hücre sayısında anlamlı bir artış görülmüş
 - Çinko seviyesi düşük olan grupta, çinko takviyesi sonrası plaseboya kıyasla CD4+ hücre sayısında artış anlamlı bulunmuş
- 6 ay süreyle çinko desteğinin CD4+ hücre sayısını önemli ölçüde artırabileceğini gösterilmiş ve daha geniş seriler işaret edilmiştir

Çinko takviyesinin CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- Düşük plazma çinko seviyeleri (<0,75 mg / L) olan 231 hastada 18 ay çinko takviyesi (n=115) (15 mg) ve plasebo (n=116) karşılaştırılmış
- Çinko takviyesi alan grupta, immünolojik başarısızlık riski 4 kat azalmış
- Viral yük çinko desteğinden etkilenmemiş
- Çinko seviyeleri düşük olan hastalarda immünolojik başarısızlığı önlemek için yan etki olmaksızın çinko desteğinin faydalı olduğu vurgulanmıştır

Çinko takviyesinin ishale etkisi

- Aynı çalışmada;
- Çinko takviyesinden önce ishal %32 sıklıkta tespit edilmiş ve daha düşük çinko seviyelerinde daha fazla ishal görülmüş
- Çinko takviyesi ishal sıklığını plaseboya kıyasla yarıdan fazla azaltmış ve yeni ishal vakalarının görülmesini engellemiş
- İshal sıklığındaki azalma; çinko takviyesinin HIV peptidi olan Tat ile indüklenen enterositlerden sıvı salgılanmasını önlemesi ile açıklanmıştır

Çinko takviyesinin kalıcı ishale etkisi

- ≥ 7 gün ishal olan 159 hastada, çinko takviyesi (2 x 50 mg 14 gün) (n=81), plasebo (n=78) ile karşılaştırılmış
 - 14. gün çinko (% 60) ve plasebo (% 57,4) grubunda ishal kalıcılığında fark görülmemiş
 - İshalin kesilmesi, her iki grupta benzer sürelerle gecikmiş
- Kısa süreli yüksek doz çinko takviyesi, ishalin süresi veya hafifletilmesi üzerinde etkili görülmemiştir

Selenyum

- Düşük plazma selenyum HIV ile enfekte kişiler arasında yaygındır
- HIV'in, selenoenzimlerin üretilmesine yol açarak selenyum kaynaklarını tüketebileceği bildirilmiştir
- Kesin bir mekanizması bilinmemekle birlikte, HIV replikasyonunu baskıladığı düşünülmektedir
 - Oksidatif stresi azaltarak
 - HIV-1 viryonunun kodladığı selenoprotein homologlarını baskılayarak

Selenyumum CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- Ruanda'da ART öncesi, CD4+ hücre sayısı 400-650 mm³ olan, 300 hasta 24 ay 200 µg günlük selenyum takviyesi (n=149) ve plasebo karşılaştırılmıştır
 - 24 aylık selenyum takviyesi ile CD4 + hücre sayısı anlamlı olarak daha az düşüş görülmüş
- Sahra altı Afrika gibi kaynakların kısıtlı ve HIV hastalık yükünün fazla olduğu ortamlarda ART öncesi tedavi planında yer alabilir

Selenyumum CD4+ hücre sayısı ve viral yüke etkisi

- HIV ile enfekte, selenyum seviyesi normal ($>75\mu\text{g/L}$) olan 262 hasta, selenyum takviyesi ($200\mu\text{g/gün}$) ($n=121$) ve plasebo ($n=141$) grubu 9 ay takip edilmiş
 - Selenyum takviyesinde yanıt veren, vermeyen ($< 26\mu\text{g/L}$ artış) ve plasebo grubu karşılaştırılmış
- Selenyum takviyesine yanıt verenlerde, CD4+ hücre sayısında daha fazla artış ve HIV viral yükte daha fazla azalma görülmüştür
- Selenyumun HIV enfeksiyonunda, ucuz ve güvenli yardımcı tedavi olarak kullanımı desteklenmektedir

Selenyum takviyesinin anne-çocuk sağlığına etkisi

- ART-naif 913 hasta, hamilelik sırasında (12-27 hafta) ve sonrası 6. ay 200 µg selenyum takviyesi ve plasebo karşılaştırılmış
 - Selenyum düşük doğum ağırlığı riskini anlamlı azaltmış
 - **Prematürite, maternal ve fetal ölüm üzerine etkisi saptanmamış**
- Selenyum eksikliğinin nadir görülen bölgelerde, ART-naif HIV ile enfekte popülasyonlara selenyum takviyesi gereksiz bulunmuştur

E ve C vitamini takviyesinin viral yüke etkisi

- HIV ile enfekte 49 hasta, 3 ay, α - tokoferol asetat (günlük 800 IU) + C vitamini (günlük 1000 mg) (n=26) ve plasebo (n=26) karşılaştırılmış
 - Oksidatif stres göstergelerinde azalma gözlenmiş
 - Müdahale grubunda viral yükte bir azalma görülmüş; plasebo grubunda artış ancak anlamlı fark saptanmamış
- Vitamin E ve C oksidatif stresi azaltarak, viral replikasyonu baskılamaya katkıda bulunabileceği belirtilmiş

Folik asit takviyesinin endotel foksiyonuna etkisi

- ART (en az 6 ay), CD4+ hücre sayısı >200 hücre/mm³ olan 30 hasta, 4 hafta folik asit takviyesi (n=15) ve plasebo (n=15) karşılaştırılmış
- Endotel fonksiyonu, başlangıç ve 4. haftada; akım aracılı dilatasyon testi ve izosorbid dinirtat uygulanması ile değerlendirilmiş
 - Folik asit alan grupta anlamlı bir şekilde endotel bağımlı dilatasyon cevabı alınmış
- HIV ile ilişkili olabilecek vasküler endotel hasarına kısa süreli folik asit takviyesi ile iyileştirebileceği vurgulanmıştır

Demir takviyesinin anemi üzerine etkisi

- Damar için ilaç bağımlısı, üçte biri ART alan hastalarda, demir (18 mg/12 ay) ve demir içermeyen mikro besin takviyesi karşılaştırılmış
 - Anemi sıklığı anlamlı şekilde azalmış
- HIV hastalarında aneminin en sık nedeninin demir eksikliği olduğu
- **Demir içeren günlük bir mikro besin takviyesinin**
 - **Kısa vadeli yan etkiler olmaksızın demir eksikliği ve anemiye azaltmak için güvenle kullanılabileceğini belirtilmiştir**

SONUÇ

- **HIV ile enfekte hastalarda;**
- Mikrobesein takviyesinin viral yük ve CD4 + hücreler üzerine çok az veya hiç etkisi olmayabilir
- D vitamini; kemik mineral kaybını önlemek için kullanılabilir
- A vitamini, vertikal ve vajinal bulaşa etkisi belirsiz olmakla birlikte ve düşük gelirli ülkelerde ve düşük CD4+ hücre varlığında takviyesi düşünülebilir
- Çinko takviyesi ishal sıklığını azaltabilir ancak ishal tedavisinde önerilmez
- Selenyum, ART öncesi dönemde kaynakları kısıtlı ülkelerde faydalı görülmüş
- Folik asit endotel hasarını iyileştirebilir
- Demir, HIV hastalarında anemi tedavisinde önerilmektedir

• TEŞEKKÜRLER...