

HIV ve Kronik İnflamasyon

Dr. Selda Sayın Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

23.

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

13-16
MART
2023

GLORIA GOLF
RESORT BELEK
ANTALYA



HIV and inflammation Search

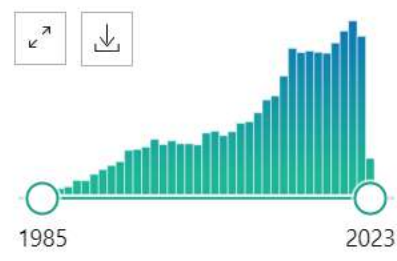
Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

13,342 results Page 1 of 1,335

RESULTS BY YEAR



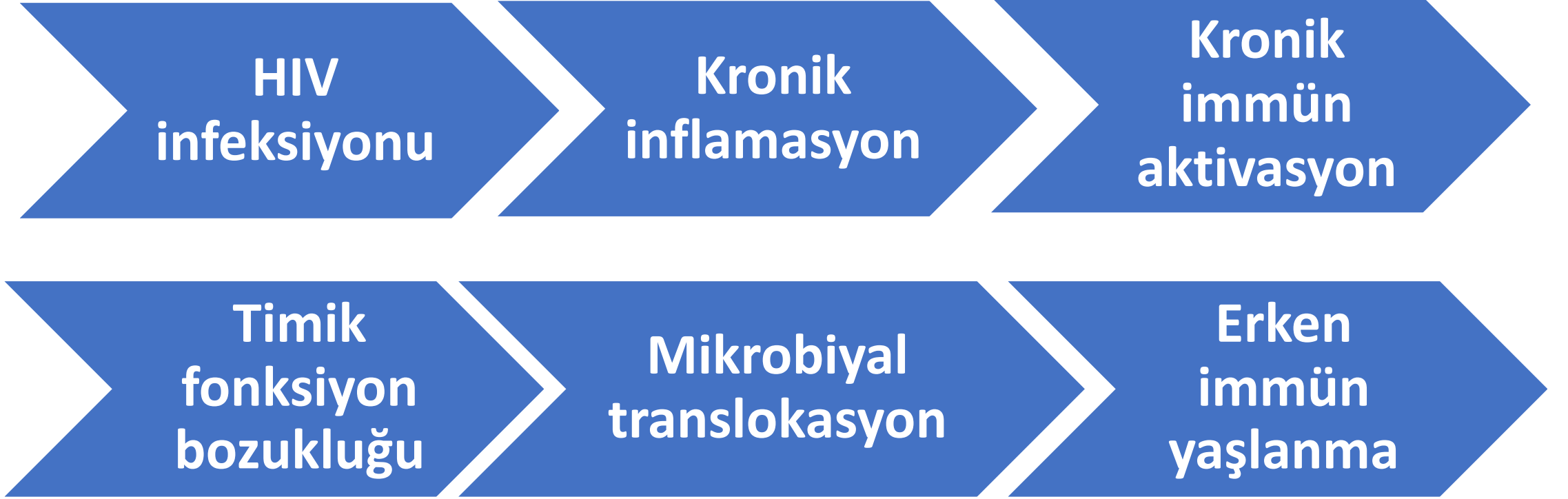
TEXT AVAILABILITY

- Abstract Free full text Full text

ARTICLE ATTRIBUTE




- HIV-Related Immune Activation and Inflammation: Current Understanding and Strategies. Lv T, Cao W, Li T. J Immunol Res. 2021 Sep 29;2021:7316456. doi: 10.1155/2021/7316456. eCollection 2021. PMID: 34631899 Free PMC article. Review. Although antiretroviral therapy effectively controls human immunodeficiency virus (HIV) replication, a residual chronic immune activation/inflammation persists throughout the disease. ...Unfortunately, HIV-associated immune activation is driven by various fac ...
- HIV and inflammation. Decrion AZ, Dichamp I, Varin A, Herbein G. Curr HIV Res. 2005 Jul;3(3):243-59. doi: 10.2174/1570162054368057. PMID: 16022656 Review. In addition, proinflammatory cytokines are involved in both CD4+ T cell and CD8+ T cell apoptosis, resulting in immune suppression. Moreover, several HIV proteins such as Nef, Tat, and Vpr hijack

HIV infeksiyonu



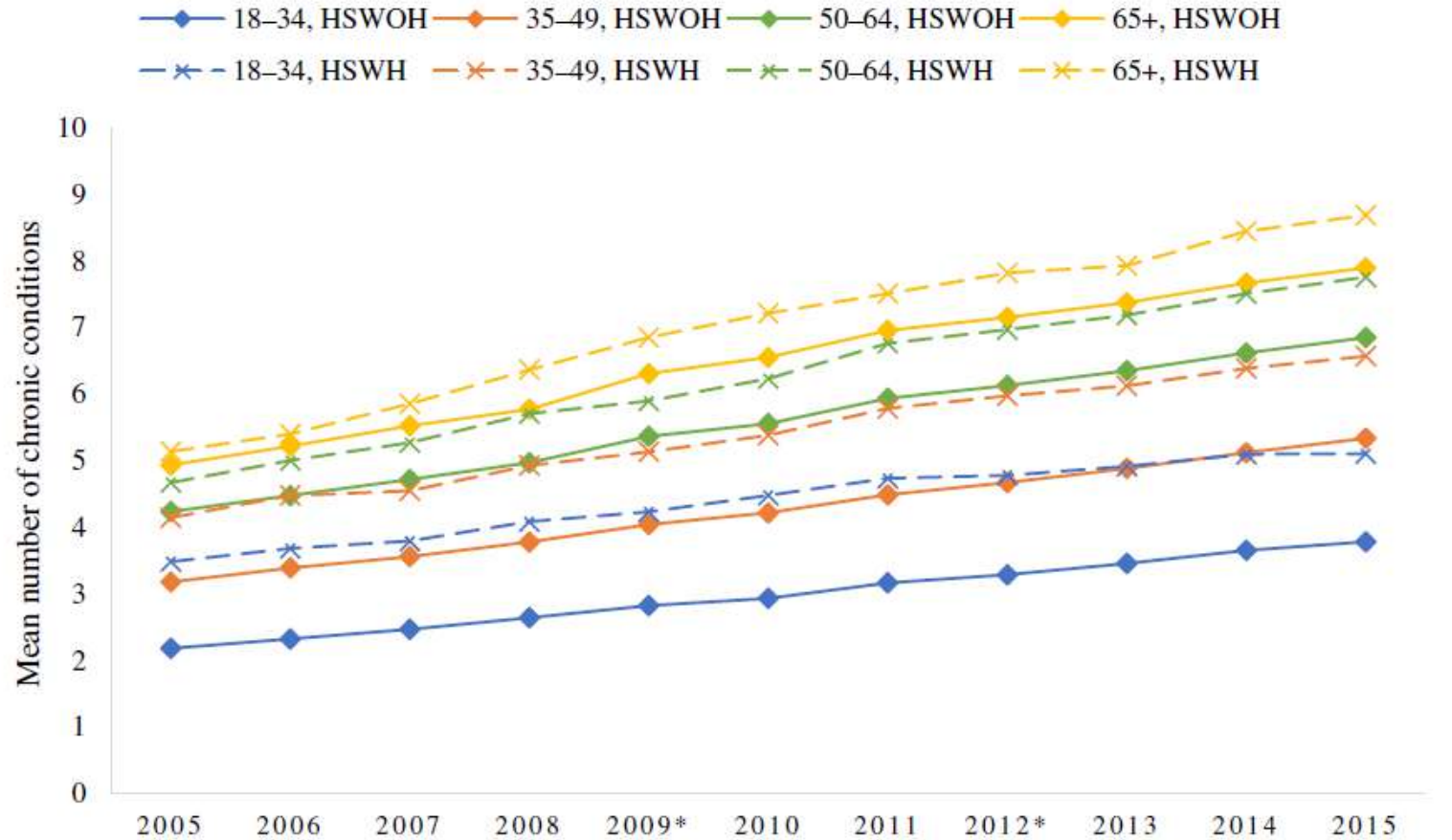
HIV ilişkili AIDS ilişkili olmayan hastalıklar ↑

Ageing with HIV in the United States: Changing trends in inpatient hospital stays and comorbidities, 2003–2015

Khairul A. Siddiqi¹  | Jan Ostermann²  | Jiajia Zhang² |
M. Mahmud Khan³  | Bankole Olatosi²

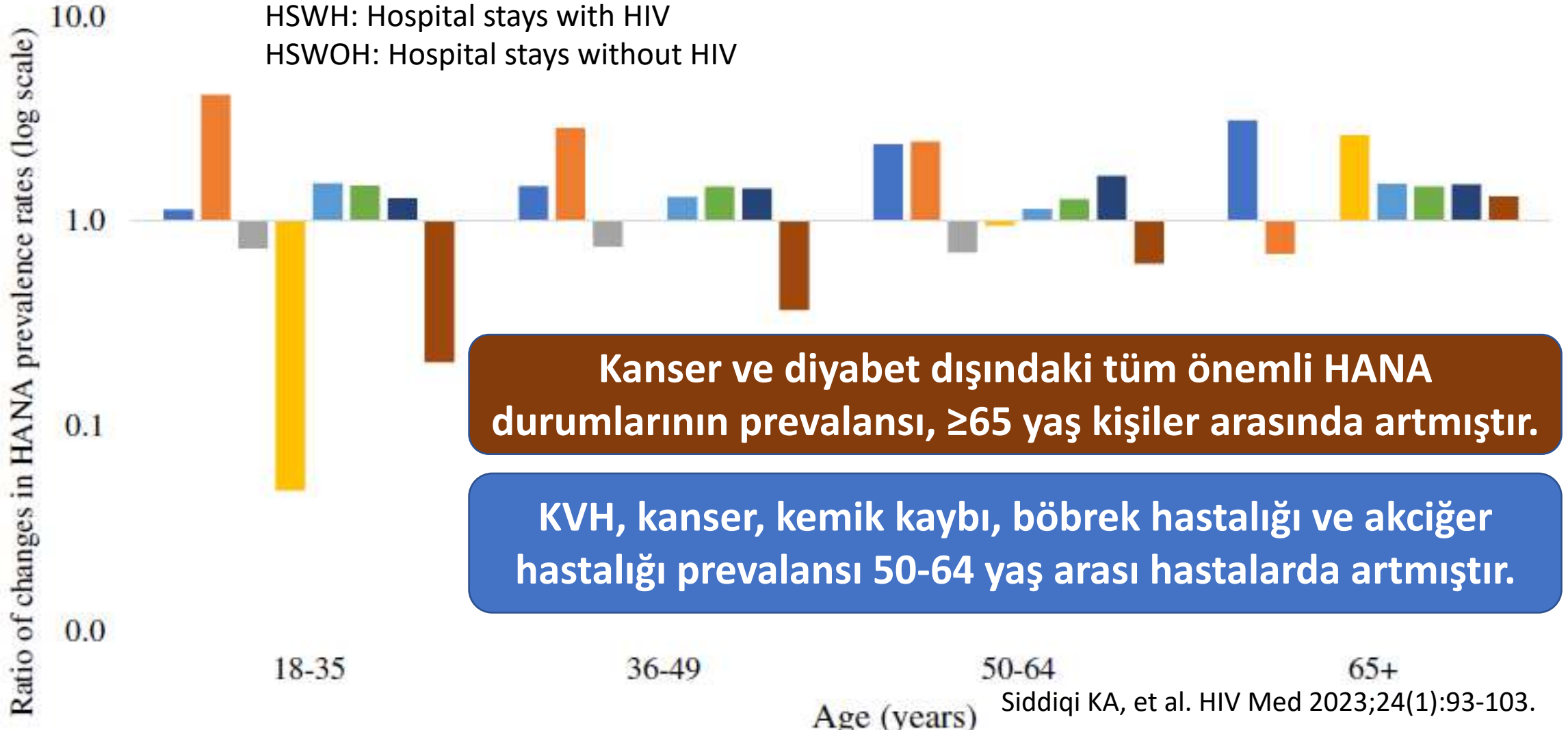
• HIV ile ilişkili AIDS dışı (HANA) durumlar

- ✓ Kardiyovasküler (KVH)
- ✓ Akciğer
- ✓ Karaciğer
- ✓ Nörolojik
- ✓ Böbrek hastalıkları
- ✓ Diyabet
- ✓ Kanser
- ✓ Kemik kaybı



2003-2015 yıllarında hastane yatışları sırasında majör HANA prevalansının yaşa özel HSWH-HSWOH oranlarındaki değişiklikler

■ CVD ■ Cancer ■ Diabetes ■ Liver disease ■ Bone loss ■ Kidney dis. ■ Pulmonary dis. ■ Neurologic dis.



Kanser ve diyabet dışındaki tüm önemli HANA durumlarının prevalansı, ≥ 65 yaş kişiler arasında artmıştır.

KVH, kanser, kemik kaybı, böbrek hastalığı ve akciğer hastalığı prevalansı 50-64 yaş arası hastalarda artmıştır.

İnflamasyon

- HIV infeksiyonu, hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtı açar.
- Doğal immünit yanıt, dendritik hücre, doğal öldürücü lenfoid hücre ve makrofaj gibi çeşitli hücre tipleri tarafından sağlanır.
- Kazanılmış immün yanıt, CD4+T lenfosit (Th1, Th17, Treg, Tfh), CD8+T lenfosit ve B hücreleri tarafından sağlanır.
- Bu hücrelerin patern tanıma reseptör [PRR (TLR)]'leri virüslerin patojenle ilişkili moleküler patern (**PAMP**)'leri tanımasıyla çeşitli hücre sinyal yolları uyarılır.
- Dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından antijen sunumu, T hücre yanıtını başlatır, **proinflamatuar sitokinler** salgılanır.

Teer E, et al. Cells 2022;11(18):2825.

Lv T, et al. J Immunol Res. 2021;7316456

İnflamasyon

- HIV, plazmasitoid dendritik hücrelerde tip I IFN- α/β üretimini indükler ve kronik immün aktivasyonu tetikler.
- Sisteinil Aspartat Spesifik Proteaz- (Kaspaz-) ile indüklenen hücre apoptozu ve piroptozu
 - ✓ Kaspaz-3 aktivasyonu inflamasyon olmadan apoptoza yol açarken, kaspaz-1 aktivasyonu, inflamatuvar sitokin ve tehlike sinyallerinin salınmasıyla ilişkili olan piroptozu tetikleyerek daha **fazla inflamasyona** neden olur.
 - ✓ **HIV'in neden olduğu CD4+ T hücre ölümünün yaklaşık %95'i piroptozla, %5'ten azı hücre apoptozla olduğu bildirilmektedir.**



Teer E, et al. Cells 2022;11(18):2825.

Lv T, et al. J Immunol Res. 2021;7316456

Hızlı yaşlanma (inflammaging)

- Akut inflammatuar yanıt hızlı başlar, kısa sürede daha şiddetli hale gelir ve genellikle birkaç günde sonlanır.
- Patojene bağlı stimülasyon devam ederse, inflammatuar süreç yeni özellikler kazanarak tipik olarak **kronik inflamasyon** oluşur.

Kronik inflamasyonun neden olduğu immün sistemin erken ve hızlı yaşlanma (**inflammaging**) ortaya çıkar.

Tip 1 immünite

Hücreyel immünite ve fagosit bağımlı inflamasyon ile karakterize (CTL, NK-hücre, makrofajlar)

M1 makrofajlar
Proinflamatuvar sitokinler

IL-1 β , IL-2, IL-6,
IL-8 ve TNF- α

AIDS evresinde TH-1

↓
TH-2

Tip 2 immünite

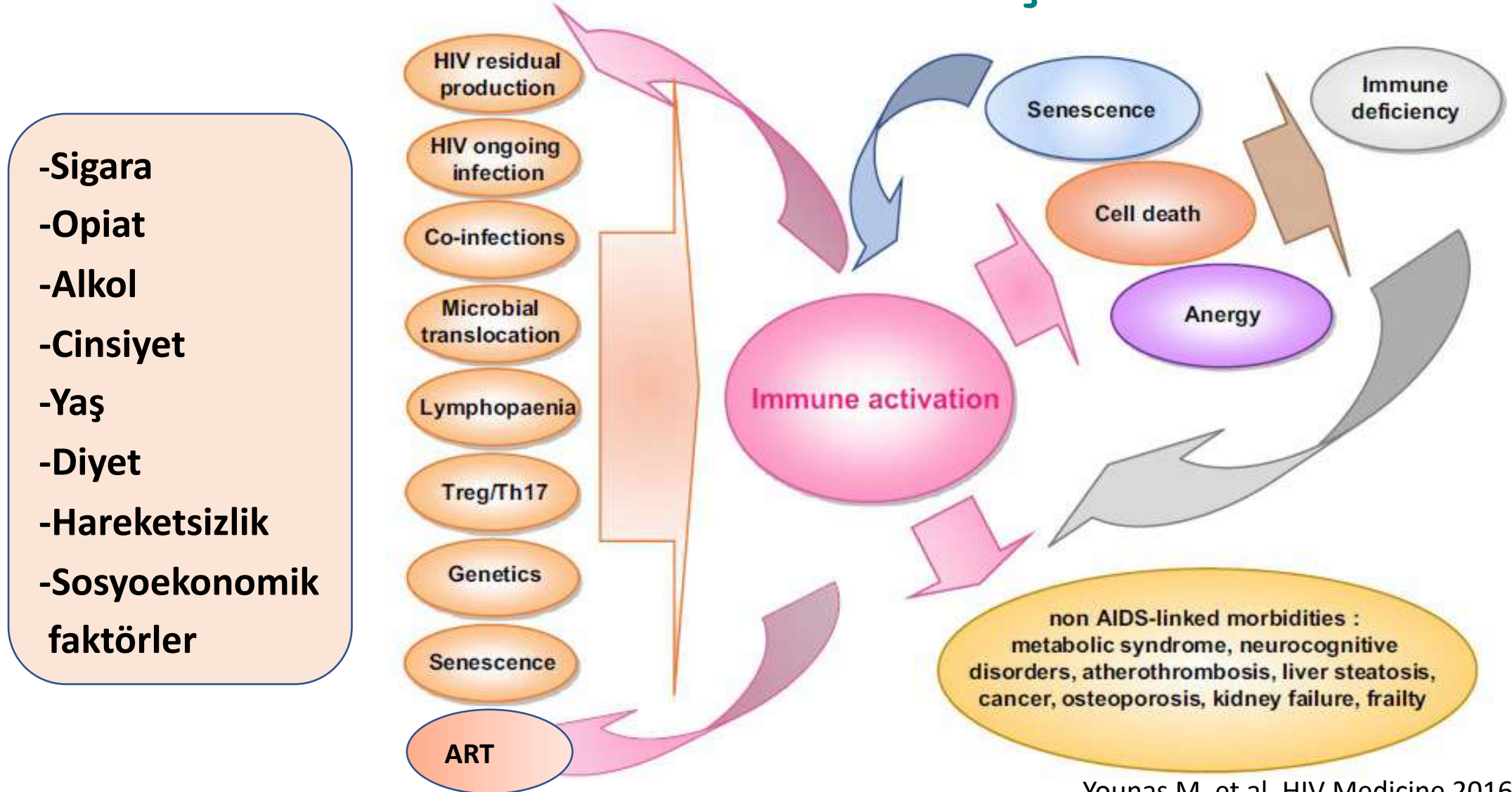
Humoral immünite ve eozinofil birikimi ile birlikte fagositik hücre işlevinin inhibisyonu

M2 makrofajlar
Antiinflamatuvar sitokinler

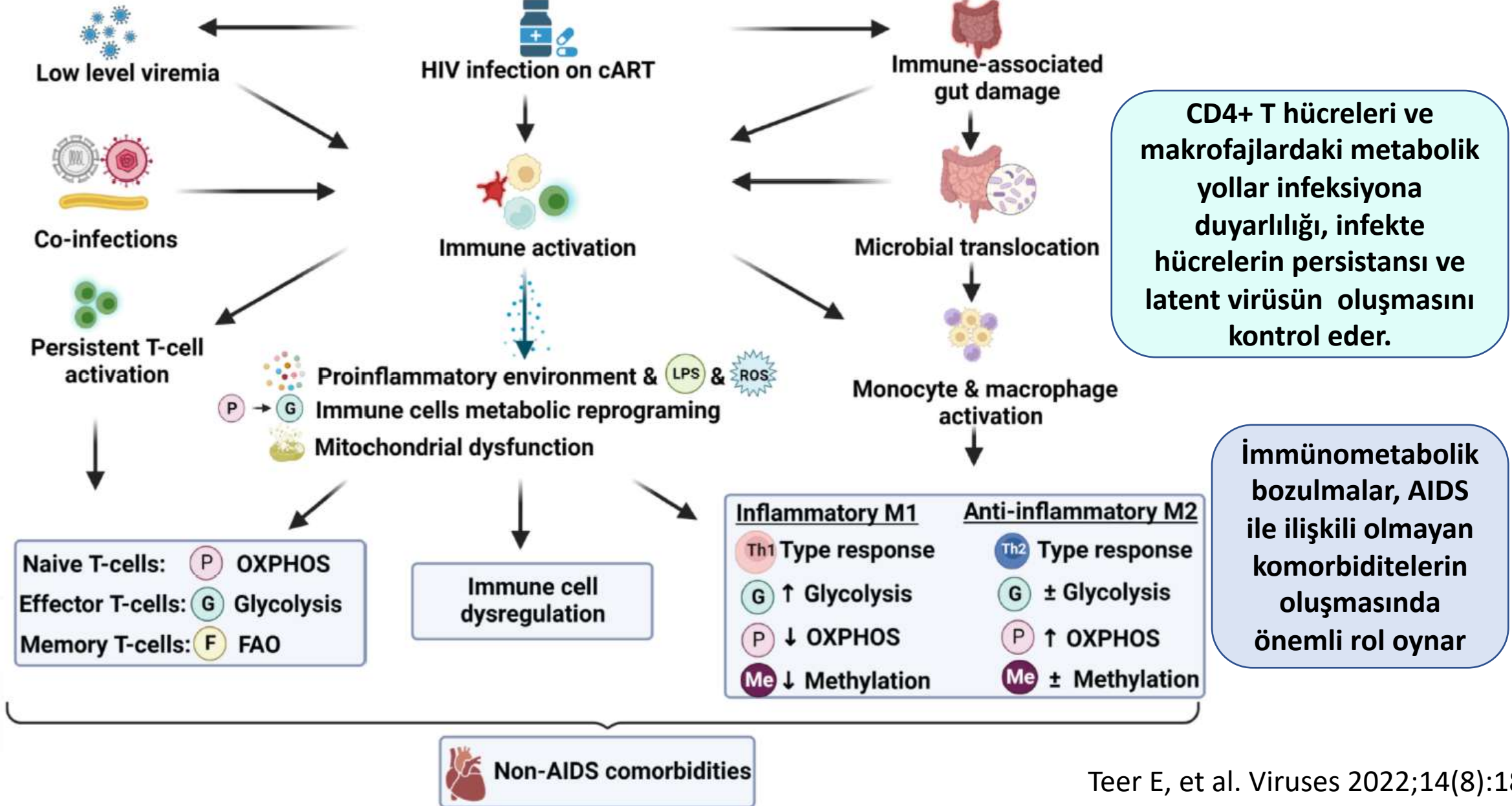
IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 , IL-1Ra, TGF β ve IL-13

Th2 baskın yanıt, hem ilerleyici sistemik sklerozda hem de kriptojenik fibrozan alveolitte rol oynar ve HIV infeksiyonunun daha hızlı seyretmesine neden olur.

HIV infekte bireylerde immün aktivasyonun nedenleri ve sonuçları



HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve fonksiyon bozukluğunda immünmetabolizmanın rolü



Bazı HIV proteinleri daha fazla immün aktivasyonla ilgilidir

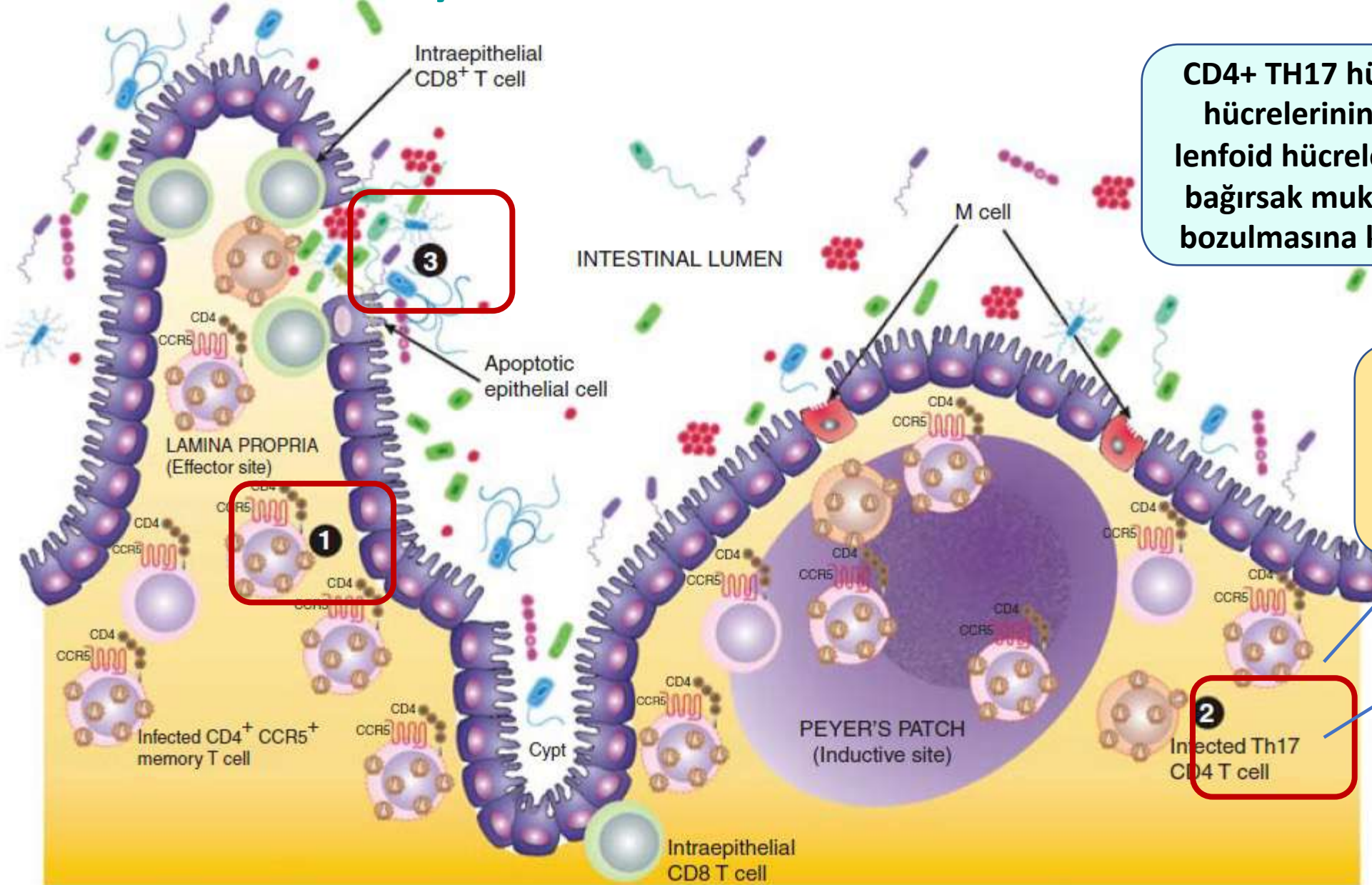
- **Tat, Nef, vpr ve gp120** gibi HIV proteinleri kronik inflamasyona ve endotel hücre fonksiyonun bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünölmektedir.
 - ✓ Nef, Tat ve gp120 endotel hücre aktivasyonunu indükler.
 - ✓ Nef ve Vpr viral proteinleri monosit ve makrofajları stimüle eder.
 - ✓ Tat ve gp120 nörodejenerasyona neden olur.
 - ✓ Tat, endotel hücre tabakasının geçirgenliğini artırarak HIV'in SSS'ye geçişini kolaylaştırır.

Hücresel HIV rezervuarları

- Naif T hücreleri
- Kök hücre benzeri bellek, merkezi bellek, geçiş belleği hücreleri
- Efektör CD4+ bellek T hücreleri
- T helper 1, 2, **17**, 9 hücreleri
- Düzenleyici T hücreleri (Treg)
- Foliküler T helper hücreleri
- Mikroglia, astrositler
- Dendritik hücreler
- Dokularda yerleşen makrofajlar

HIV latent olarak barsak mukozası, genital organlar, lenf nodları ve merkezi sinir sistemi gibi dokularda bulunabilir.

HIV infeksiyonunda intestinal immün sistem

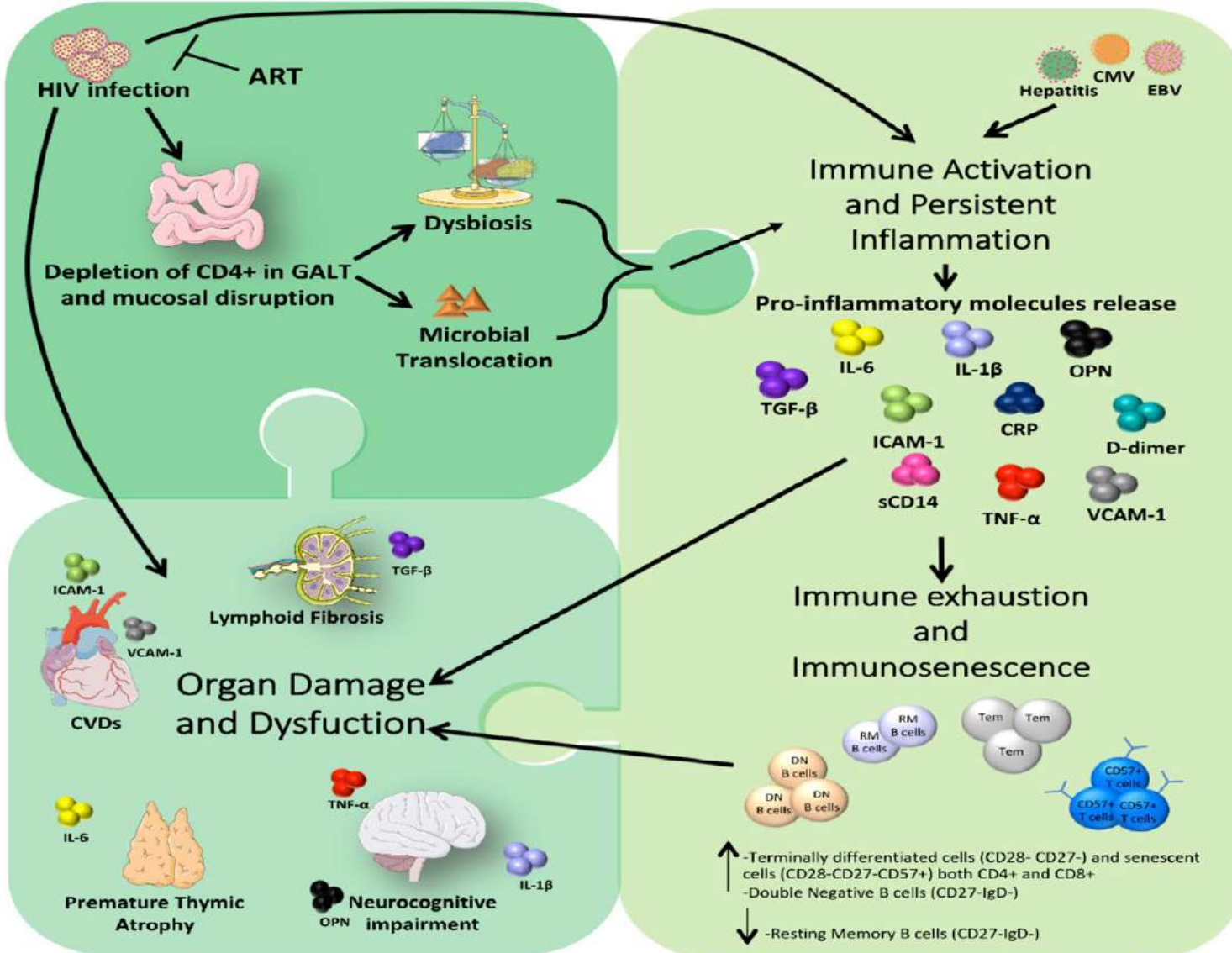


CD4+ TH17 hücrelerinin, $\gamma\delta$ T hücrelerinin ve tip 3 doğal lenfoid hücrelerin seçici kaybı, bağırsak mukozal bariyerinin bozulmasına katkıda bulunur.

Barsak mukozal bariyerinin bütünlüğü ve immünesinin korunması

IL-17, IL-22 ve IFN- γ salgılar

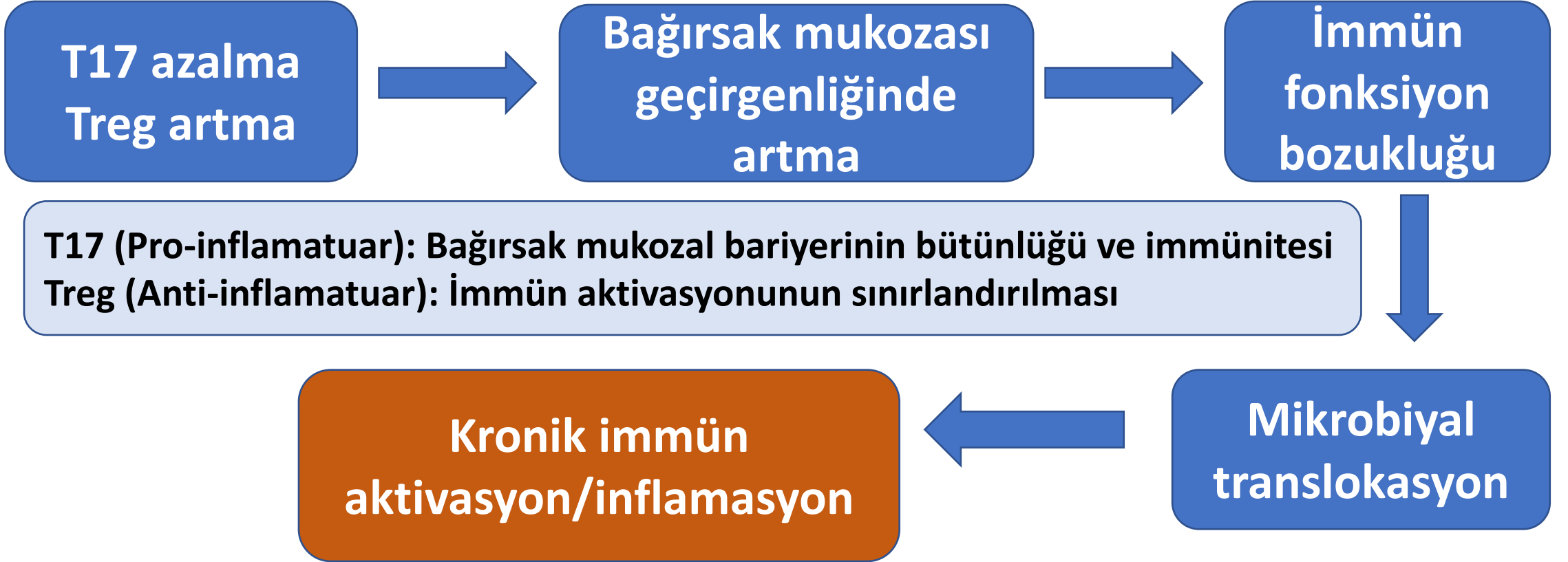
HIV barsak mukozası hasarı ve disbiyozise neden olur



Bakteriyel ve mantar ürünleri, barsaktan kana geçerek monosit, makrofaj ve plazmasitoid dendritik hücreler üzerindeki patern tanıma reseptörlerine bağlanır ve daha fazla inflamatuvar yanıt oluşturur.

Mikrobiyal translokasyon, sCD14, bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteini (I-FABP) veya zonulin-1'in yüksek plazma seviyeleri ile ilişkilidir.

Th17 hücreleri / İmmünosüpresif düzenleyici T hücresi (Treg) dengesinde değişim



T hücre kaybı

- **Lenfoid doku fibrozisi,**: Treg hücreleri TGF- β salgılayarak kollajen üretimini ve fibroblastların depolanmasını sağlar ve lenf nodunda yapısal hasara ve fibroze yol açar.
 - ✓ Lenfoid dokuda kollajen birikimi lenfoid dokunun yapısını ve işlevini bozarak naif T hücre havuzunda progresif azalmaya yol açar.
 - ✓ T lenfositleri için hayati öneme sahip olan sağkalım faktörü IL7'ye erişimi engeller, lenfosit apoptozuna neden olur ve CD4 T hücrelerinin rejenerasyonunu ve hayatta kalmasını azaltır.
- **Timus fibrozisi** ile T hücre yorulması ve naif T hücrelerinde azalma daha da belirginleşmektedir.

İmmün aktivasyon, CD4 T hücrelerinin kaybını artırarak, üretim ve hayatta kalma sürelerini azaltarak, tükenmesine yol açar.

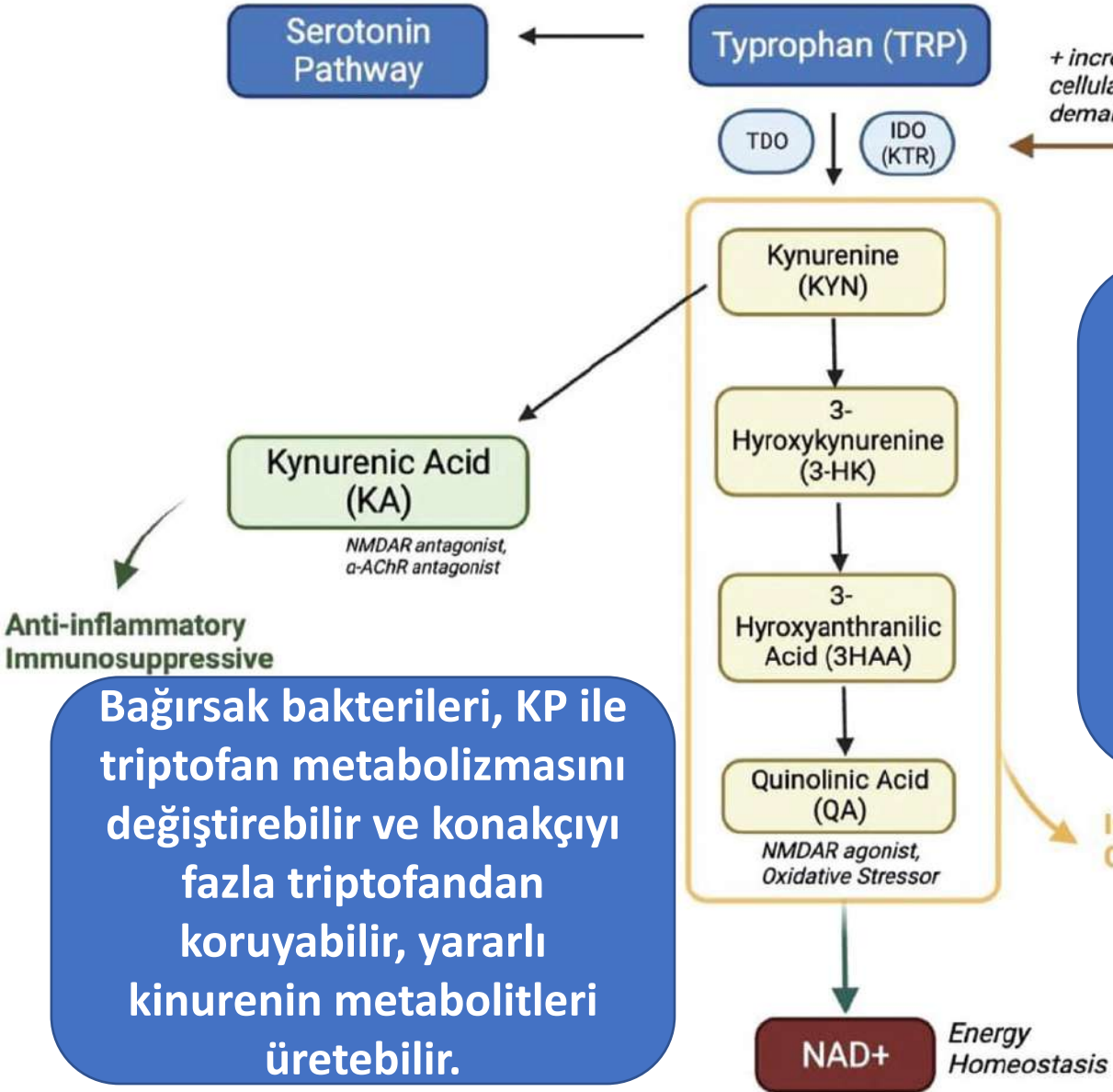
Düzenleyici T (Treg) hücrelerinin tükenmesi

- **Treg hücrelerinin dağılımı**, kronik HIV enfeksiyonu sırasında **değişmekte** ve CD4+CD25+ Treg'in periferik kandan periferik lenf bezlerine ve mukozal lenfoid dokulara geçmektedir.
- Treg hücreleri, T hücresi aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe edebilir, ancak Treg hücrelerinin kendisi HIV enfeksiyonuna karşı savunmasızdır.
- **Sürekli antijenik uyarım yüzünden Treg hücre grubunun gelişimi de bozulur.**

HIV infeksiyonları sırasında Th17/Treg dengesinin metabolik regülasyonu

- Ektonükleotidaz CD39/CD73'ün aktivitesi
- TGF- β 1 üretiminde artış
- Hipoksik bir ortam ve daha sonra hipoksiye bağlı faktör-1 (HIF-1)'in yukarı regülasyon
- Artan mTOR aktivitesi ve **glükoliz** indüksiyonu
- AMPK, mevalonat ve PPAR yolağı tarafından düzenlenen yağ asidi sentezi, yağ asitleri oksidasyonu, kolesterol sentezi ve lipit depolama dahil **lipit metabolizması**
- **Triptofan katabolizması**

The Kynurenine Pathway




Tek de novo nikotinamid adenin dinükleotit (NAD+) biyosentetik yoludur

NAD, çok sayıdaki enzimatik redoks reaksiyonunda ve enerji üretiminde kritik rol oynayan temel bir kofaktördür

- Kinurenin yolu (KP) aktivitesi genel popülasyonda yaşla birlikte artar, ancak aynı yaş grubuyla karşılaştırıldığında her yaşta HIV enfekte bireylerde yüksektir.
- KP, immün yanıt ve inflamasyonun kontrolünde yer alır ve HIV enfeksiyonun ilerlemesi ve metabolik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.

HIV enfeksiyonunda mikrobiyota değişiklikleri, triptofan katabolizması ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir.

HIV ve mikrobiyom değişiklikleri

- Mikrobiyal içeriğin bozulması (disbiyoz), mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve patojen mikroorganizmalarda artış ve yararlı bağırsak mikroorganizmalarda azalmalar görülür.
 - ✓ *Fusobacteria, Enterobacteriaceae, Prevotella* ve *Proteobacteria* türlerinde artış: **Proinflamatuvar sitokinler** ↑
 - ✓ *Bacteroides, Ruminococcus, Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi **antiinflamatuvar** olan kısa zincirli yağ asidi üreten yararlı bakterilerin azalması  **butirat**
- ❖ **Mikrobiyal translokasyon CD38'i aşırı eksprese eden CD8+ T hücrelerinin oranı ile de ilişkilidir.**

T lenfositlerde CD38+ ekspresyonu

- Kronik inflamasyonu tetikleyen **immün aktivasyon T lenfositlerde CD38+ ekspresyonuna neden olur.**
- CD4+ ve CD8+ T lenfositleri üzerindeki CD38 ekspresyonu hücresel işlev bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir.
- İmmün hücreleri üzerindeki CD38 ekspresyonu TNF- α , IL-1, IL-6 ve IFN- γ dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklemektedir.
- Hücre yüzeyinde yüksek seviyelerde CD38 ifade eden lenfositler, NAD+'yı hidrolize edebilmektedir.

Persistent CD38 Expression on CD8⁺ T Lymphocytes Contributes to Altered Mitochondrial Function and Chronic Inflammation in People With HIV, Despite ART

Poonam Mathur, DO, MPH,^a Shyamasundaran Kottilil, MD, PhD,^a Suresh Pallikkuth, PhD,^b Daniela Frasca, PhD,^c and Alip Ghosh, PhD, MSc^a

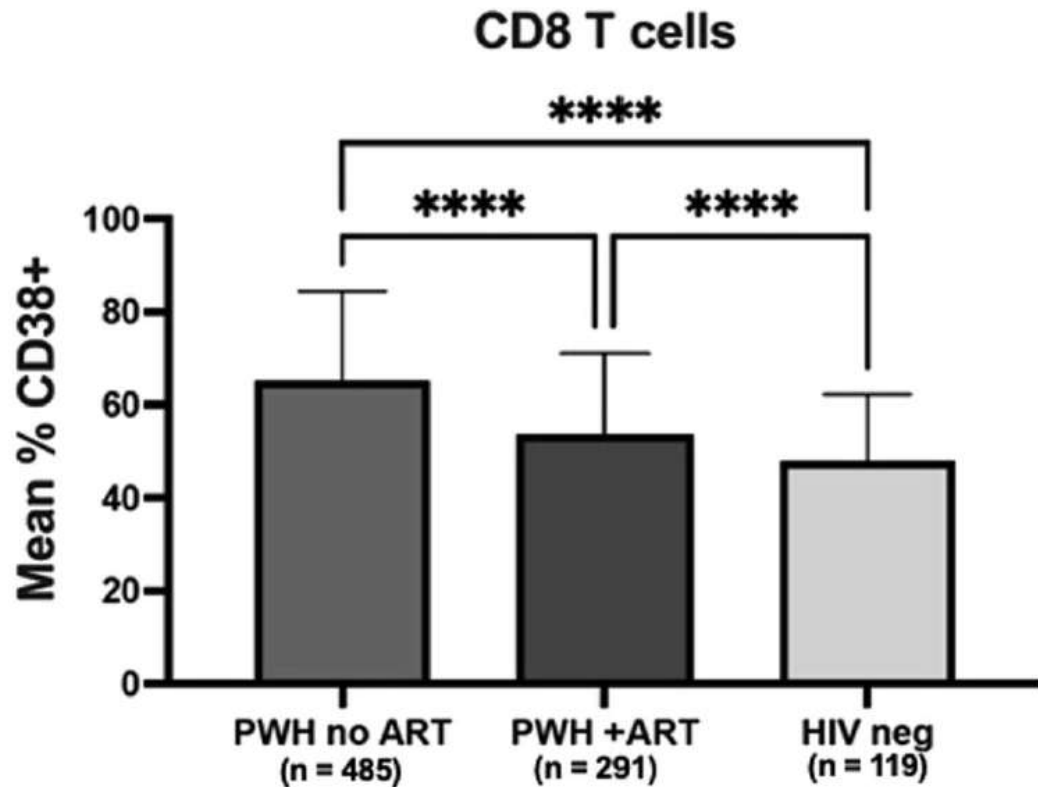


FIGURE 1. Mean %CD38+CD8⁺ T lymphocytes from a longitudinal cohort of PWH on and off antiretroviral therapy (ART) and HIV-negative individuals. Statistical significance was tested

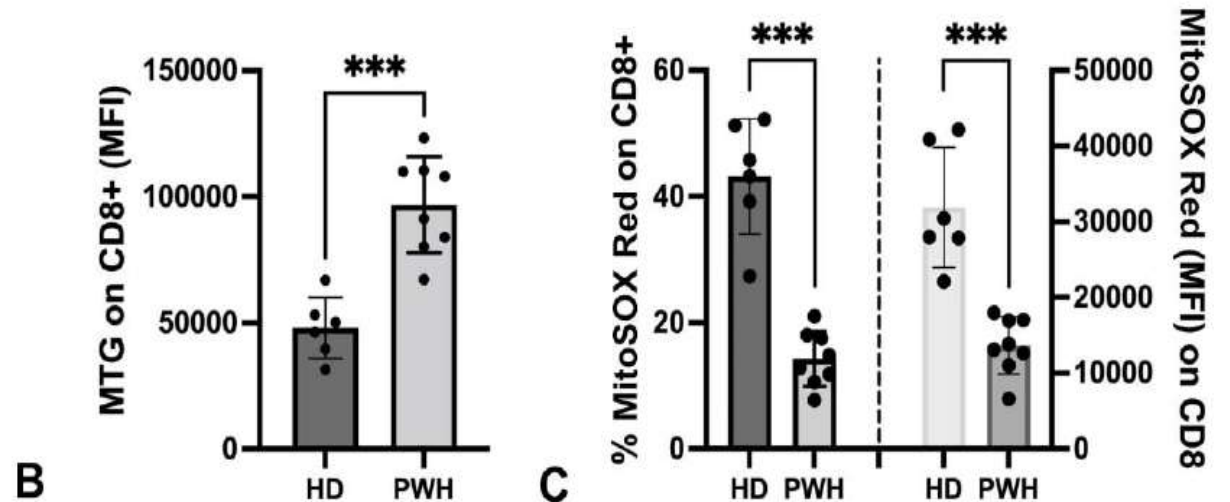


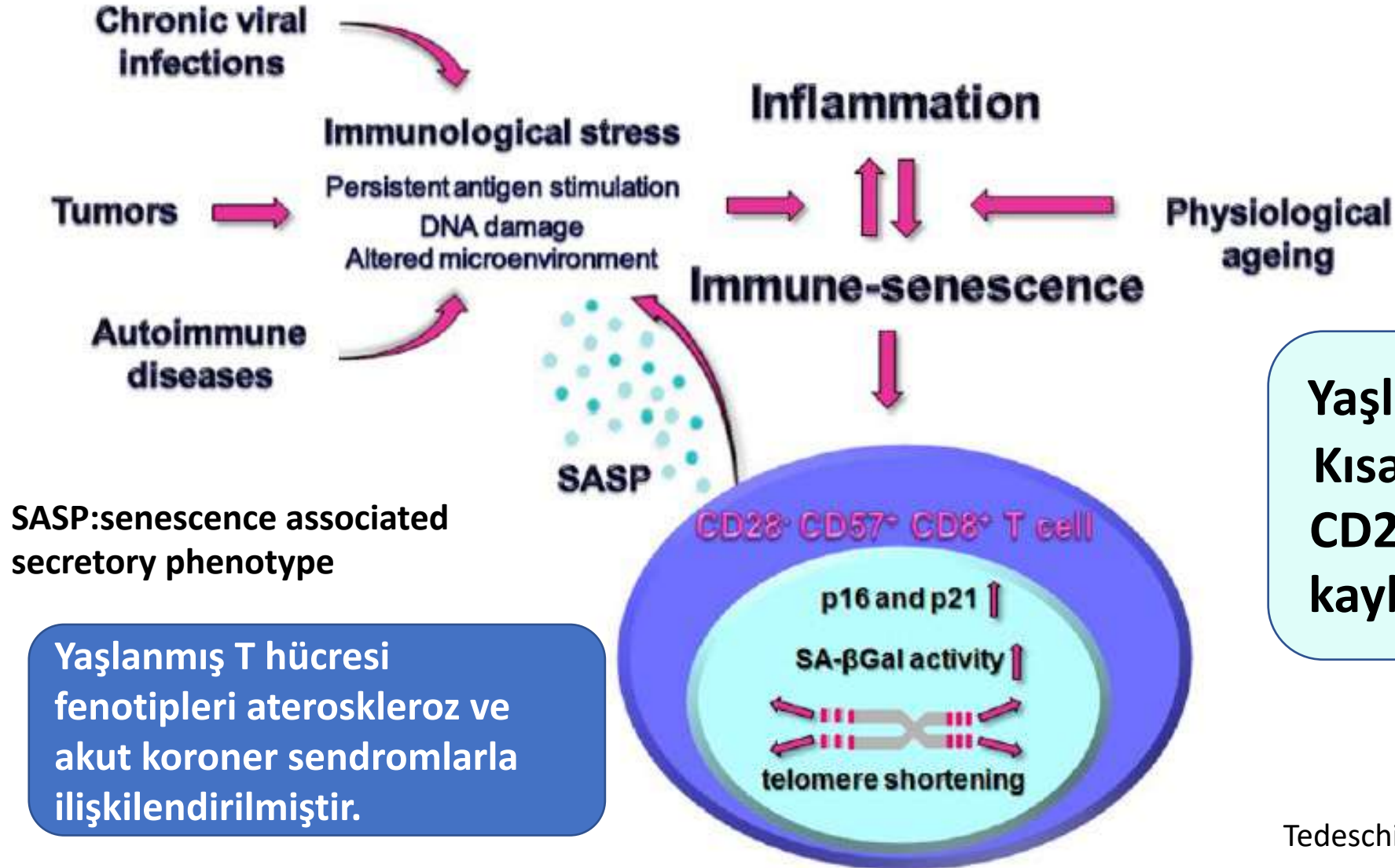
FIGURE 3. Mitochondrial function in CD8⁺ T cells among HIV-negative

ART ile, CD8⁺ T hücrelerinde CD38 ekspresyonu HIV-negatif bir bireydeki düzeye azalmamakta ve CD38 ekspresyonu, düşük NAD⁺ seviyelerine ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır.

Kazanılmış immün yaşlanmanın biyobelirteçleri

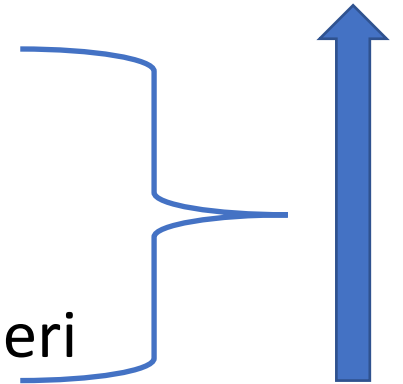
- **CD16'yı eksprese eden ve daha kısa telomerlere sahip olan bir monosit alt grubunun artışı**, hem yaşlı hem de HIV infekte kişilerde tanımlanmıştır.
 - ✓ Telomerler, genomik bütünlüğü korumak için gereklidir.
- HIV hastalarında erken olarak ortaya çıkan **CD28-CD57+CD8+ T** hücrelerinin genişlemesi
- CD8+ T hücrelerinde **daha kısa telomerlerin oluşması**

CD8 T hücre yaşlanması



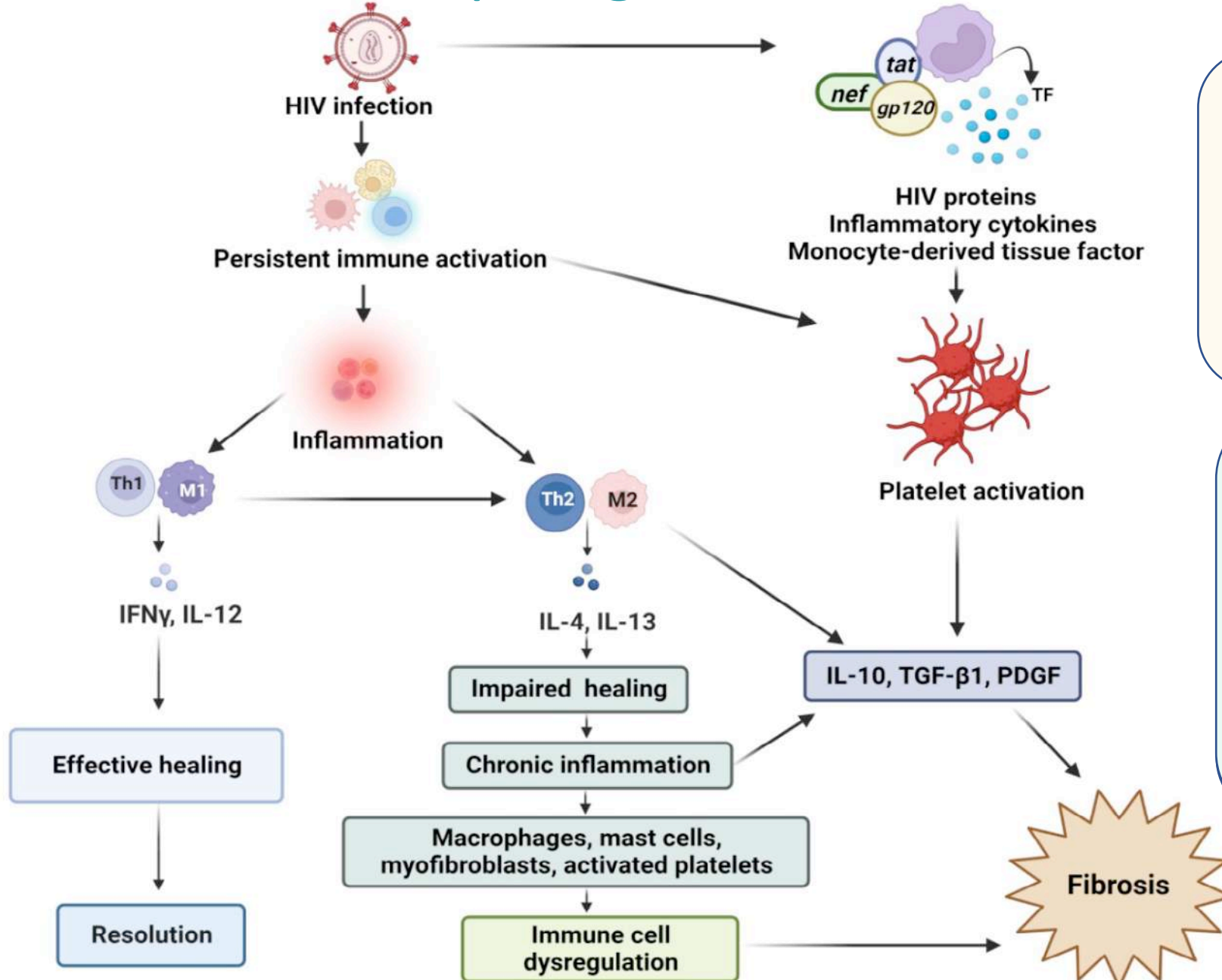
Koinfeksiyonlar

- Koinfeksiyonlar: CMV, EBV, HSV, Hepatit B/C,....
- HIV replikasyonunu artırabilir.
- CD+4 ve CD+8 aktivasyonu ile ilişkilidir.
- Koinfekte olgularda
 - ✓ Trombosit aktivasyonu ve oksidatif stres
 - ✓ Mikrobiyal translokasyon
 - ✓ Kronik inflamasyon ve T hücre aktivasyonu yüzey belirteçleri



Mazzuti L, et al. Biomedicines 2023;11(1):159
Younas M, et al. HIV Medicine 2016;17: 89-105
Ipp H, et al. Crit Rev Clin Lab Sci. 2014;51(2):98-111

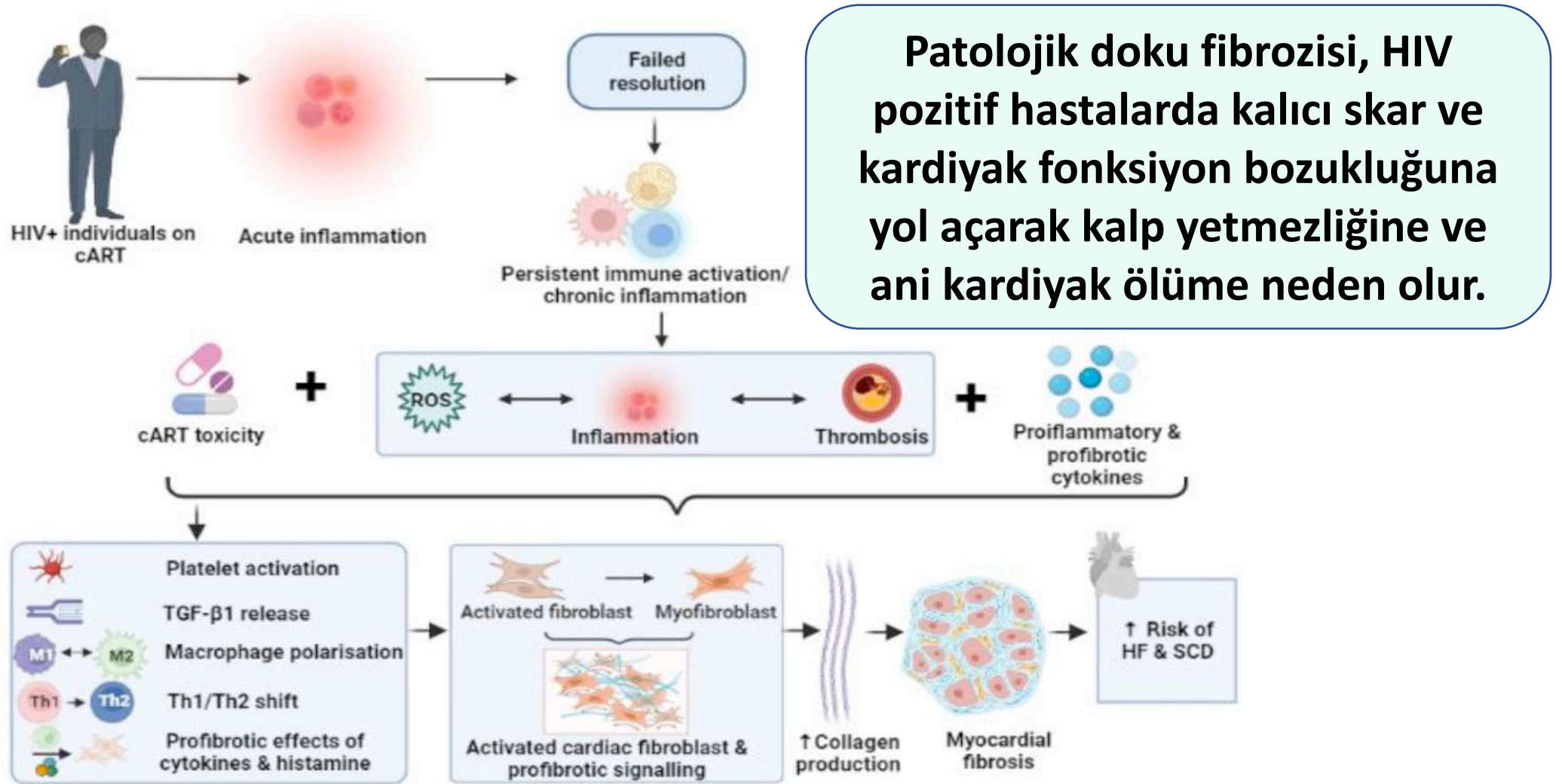
KVH patogenezinde immün aktivasyon



- M1 makrofajları proinflamatuardır
- M2 makrofajları bir antiinflamatuvar yanıtı tetikleyebilir.

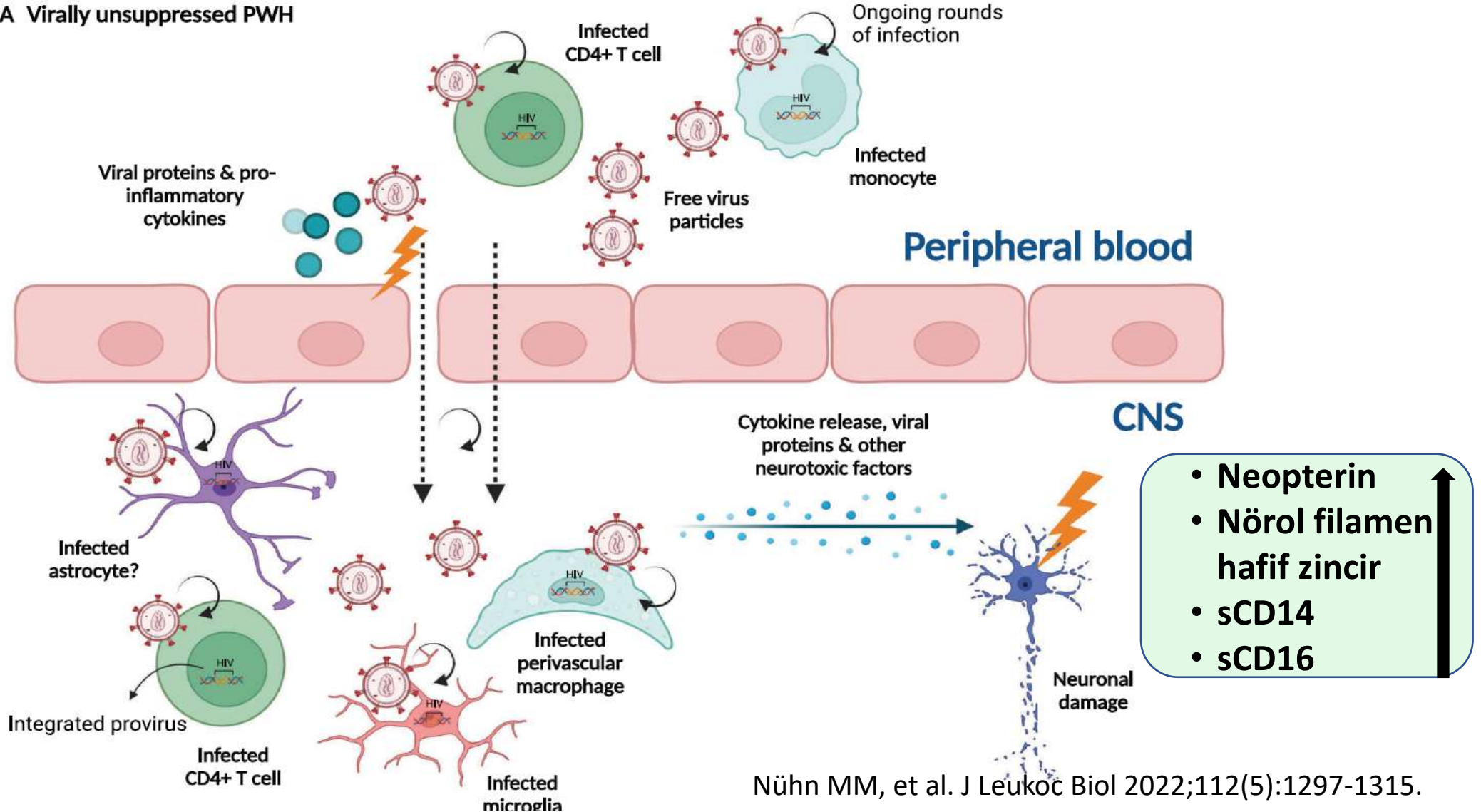
Dolaşımdaki yüksek sitokin düzeyi, KVH riskini artıran hiper koagulasyon, endotel fonksiyon bozukluğu ve fibroze neden olur.

Inflammatuar hipotez ve kardiyak fibrozis



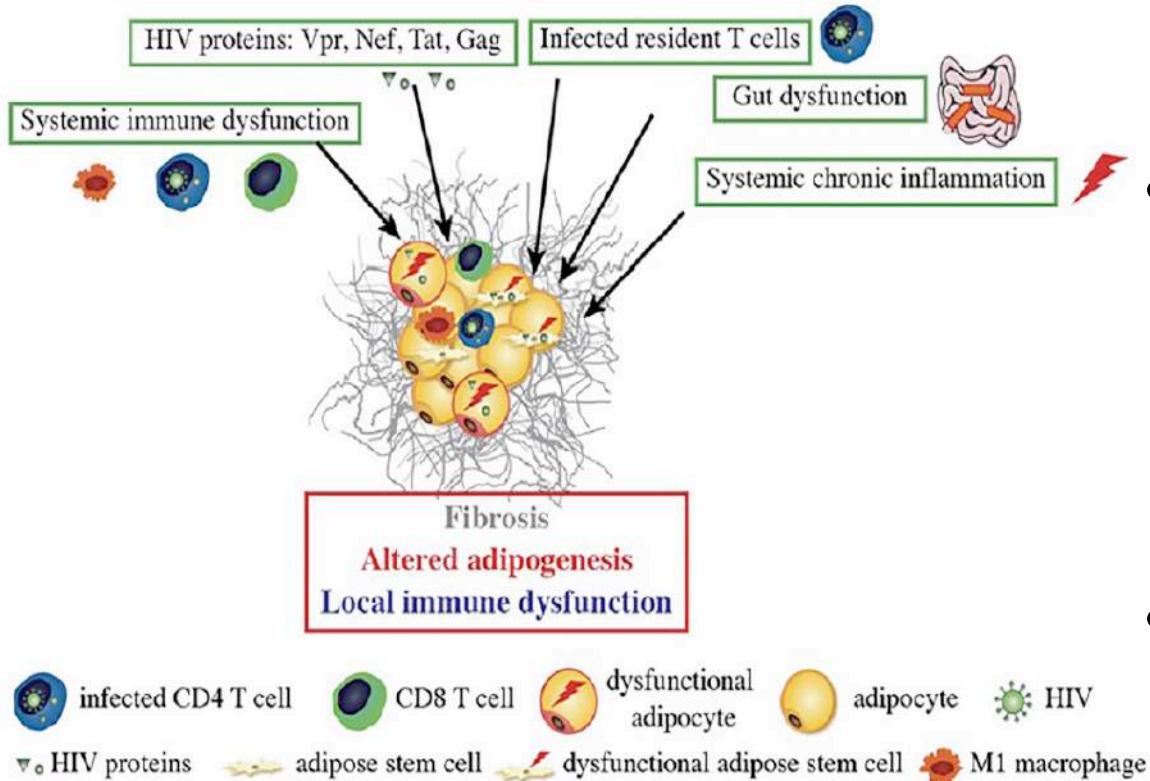
HIV ile infekte bireylerde nöropatogenez

A Virally unsuppressed PWH



HIV ilişkili yağ dokusunda değişiklikler

Dislipidemi ve inflamasyon arasındaki yakın ilişki var



- Lipitler, inflamatuvar kaskadları aktive edebilir.
- Monositlerin plazma **oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein (oxLDL)** ile in vitro stimülasyonu, daha yüksek inflamatuvar monosit ve doku faktörü ekspresyonu artışına neden olur.
- HIV ile infekte bireylerde, oxLDL seviyesi, sCD14 seviyesi ile ilişkilidir.
- LDL'deki ART ile ilişkili artış, immün aktivasyona ve AIDS ilişkili olmayan olaylara katkıda bulunabilir.

Bourgeois C, et al. Front Immunol 2021;12:670566

Hsu DC, et al. Drugs. 2016;76(5):533-49

Kronik immün aktivasyon ↔ kronik inflamasyon

- IL-6
- hsCRP
- D-dimer, sistatin c
- IL-8
- sCD14, sCD163
- MIP-1 α
- sICAM, sVCAM
- MCP-1, TNF- α , CXCL3, CXCL10
- Soluble TNF α receptor I ve II
- CD4/CD8




HIV infekte bireylerde
morbidite ve mortalite
ilişkili biyobelirteçler

Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G.
N Engl J Med 2006; 355:2283–96.

Ellwanger JH, et al. Microbes Infect. 2020;22:474–80.

Deeks SG, et al. Immunity 2013;39:633–45.

ART'nin inflamasyon, immün aktivasyon üzerine etkisi

- ART, virolojik baskılamaya ve immün aktivasyonda azalmaya yol açar.
- Virolojik baskılamaya rağmen, ART alan tüm bireylerde immün aktivasyon belirteçlerinin seviyeleri tam olarak normalleşmez.
- Tenofovirin in vitro olarak telomeraz aktivitesini inhibe ettiği ve periferik kan mononükleer hücrelerinde telomer uzunluğunun kısalmasına yol açtığı gösterilmiştir.
- Proteaz inhibitörleri, in vitro olarak koroner arter endotel hücrelerinde yaşlanma belirteçlerini, oksidatif stresi ve inflamasyonu indükleyebilir.
- Zidovudin ve stavudin metabolik sendrom gelişimini artırabilir.
- İnflamasyon  ilaç düzeyi?








Hsu DC, et al. *Drugs*. 2016;76(5):533-49

Zicari S, et al. *Viruses*. 2019 ;11(3):200

González-Domenech CM, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40(6):310-6

Changes in Inflammatory and Atherogenesis Biomarkers With the 2-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Therapy-Experienced, Virologically Suppressed People With HIV-1: A Systematic Literature

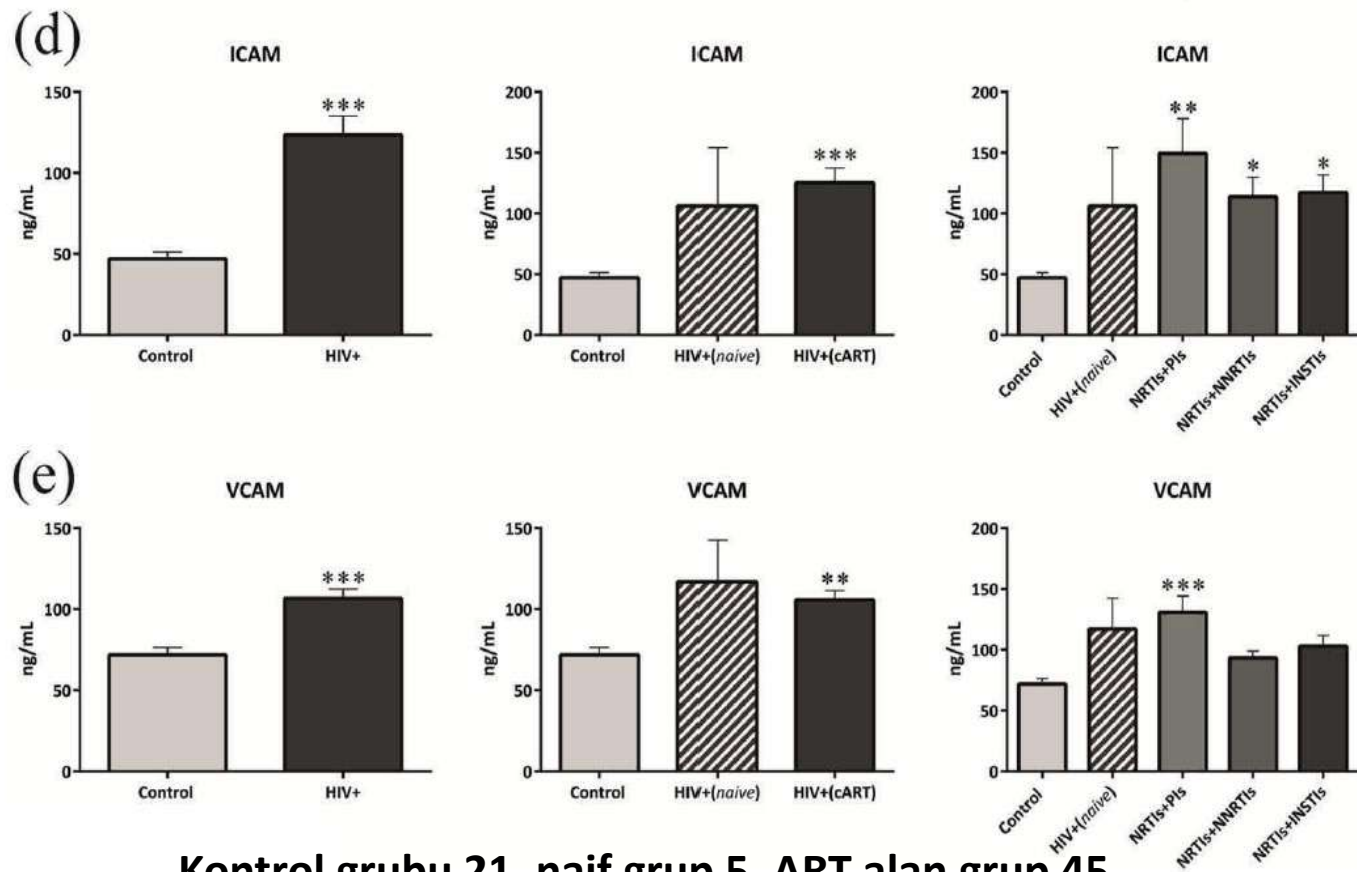
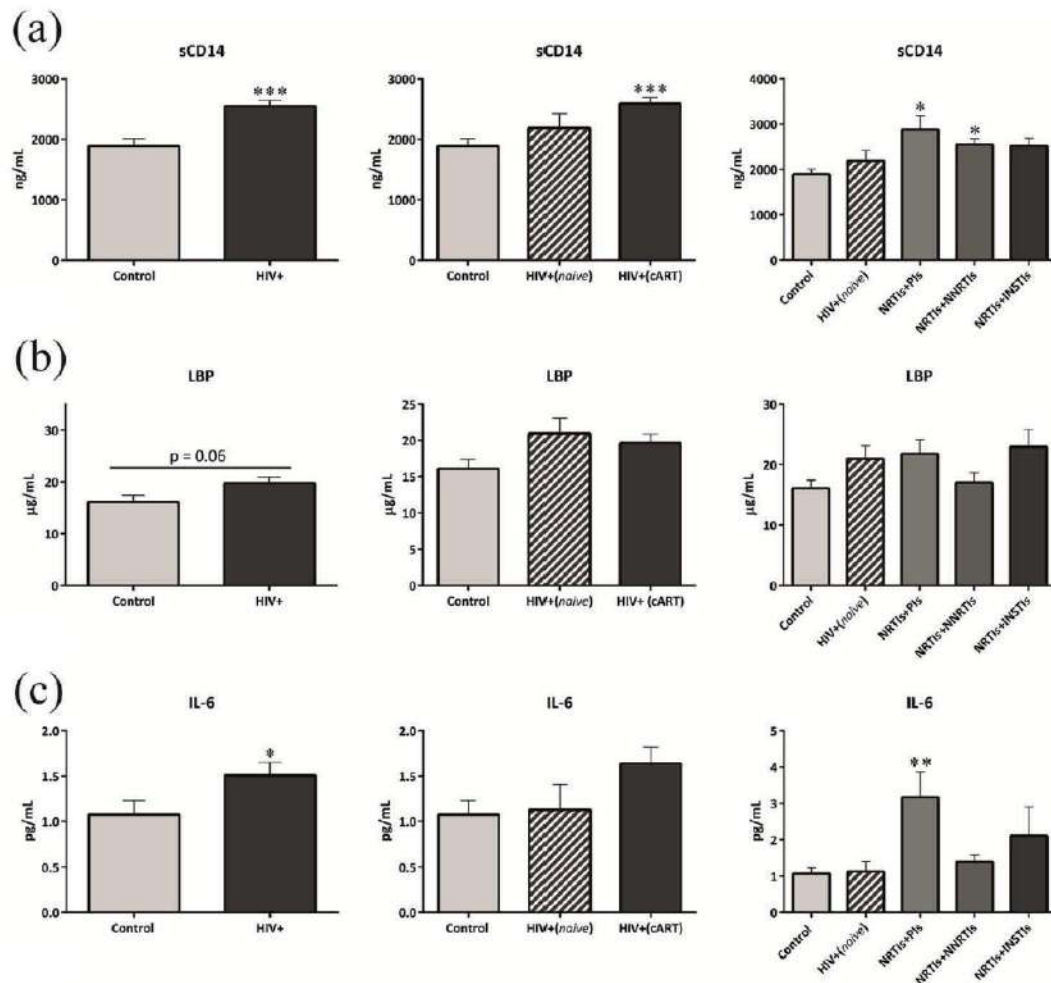
Demographics and BL characteristics

Study	No.	Time point	Age, y	Female, No. (%)	Race, No. (%)	Nadir CD4+ cell count, cells/ μ L	Baseline CD4+/CD8+ ratio	Time on ART, median (IQR)	BL regimen used in \geq 5% of participants, No. (%)	Change from BL in CD4+/CD8+ ratio
Lombardi 2019 (29)	67	48 wk	Median (IQR), 49.4 (41.2-54.9)	18 (27) ^a	White, 67 (100)	Median (IQR), 237 (64-306)	Median (IQR), 0.83 (0.70-1.00)	10.9 (4.8-16.4) y	DRV/r, 43 (64); ATV/r, 18 (27); LPV/r, 6 (9)	 0.03 ^d NS
Hidalgo-Tenorio 2019 (38)										 P = .023
Taramasso 2019 (35)										 P < .05
Baldin 2019 (36)										 96 wk P = .001
										 144 wk P = .002
Reynes 2020 (37)	27	48 mo	Median, 59	NR (26) ^{a,f}	White (100) ^f	Median (range), 167 (8-450)	Median, 0.84	215 (22-329) mo	PI/r-containing, 22 (81); TDF-containing, 13 (48); RAL-containing, 7 (26)	 0.14 ^b P value NR
Maggiolo 2021(34)	218	60 mo	Median (IQR), 52 (12)	NR (25) ^f	NR	Median (IQR), 669 (446) ^g	Median (IQR), 0.93 (0.70)	10.2 (13) y	NR	 0.21 ^b P < .0001

Virolojik olarak baskılanmış HIV infekte bireylerde geçişten sonra dolutegravir + lamivudinin, ¾ ilaç içeren rejimlere göre inflamatuvar ve aterogenez biyobelirteçleri üzerine benzer bir etkisi olduğu ve bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

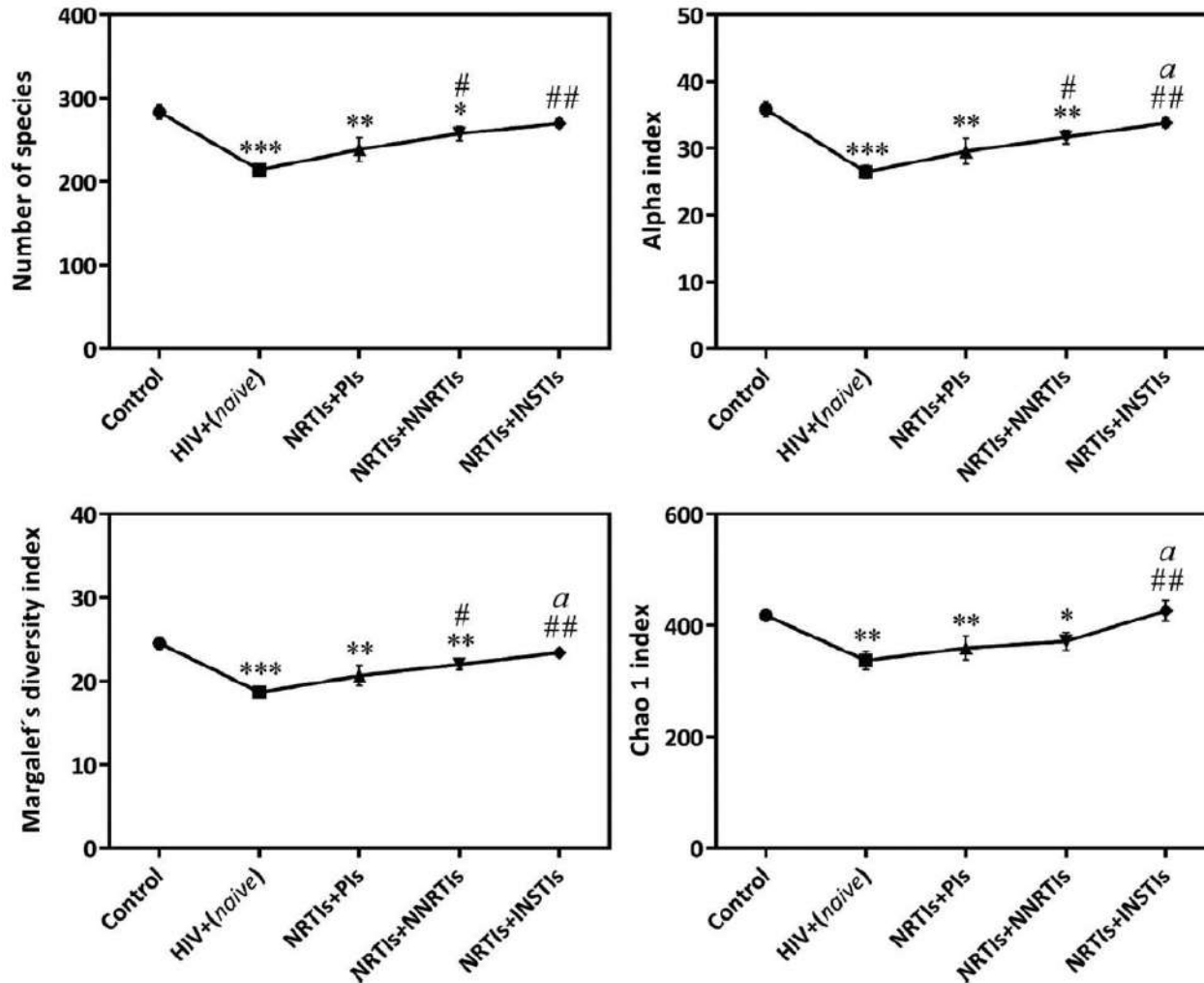
Improved

Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients



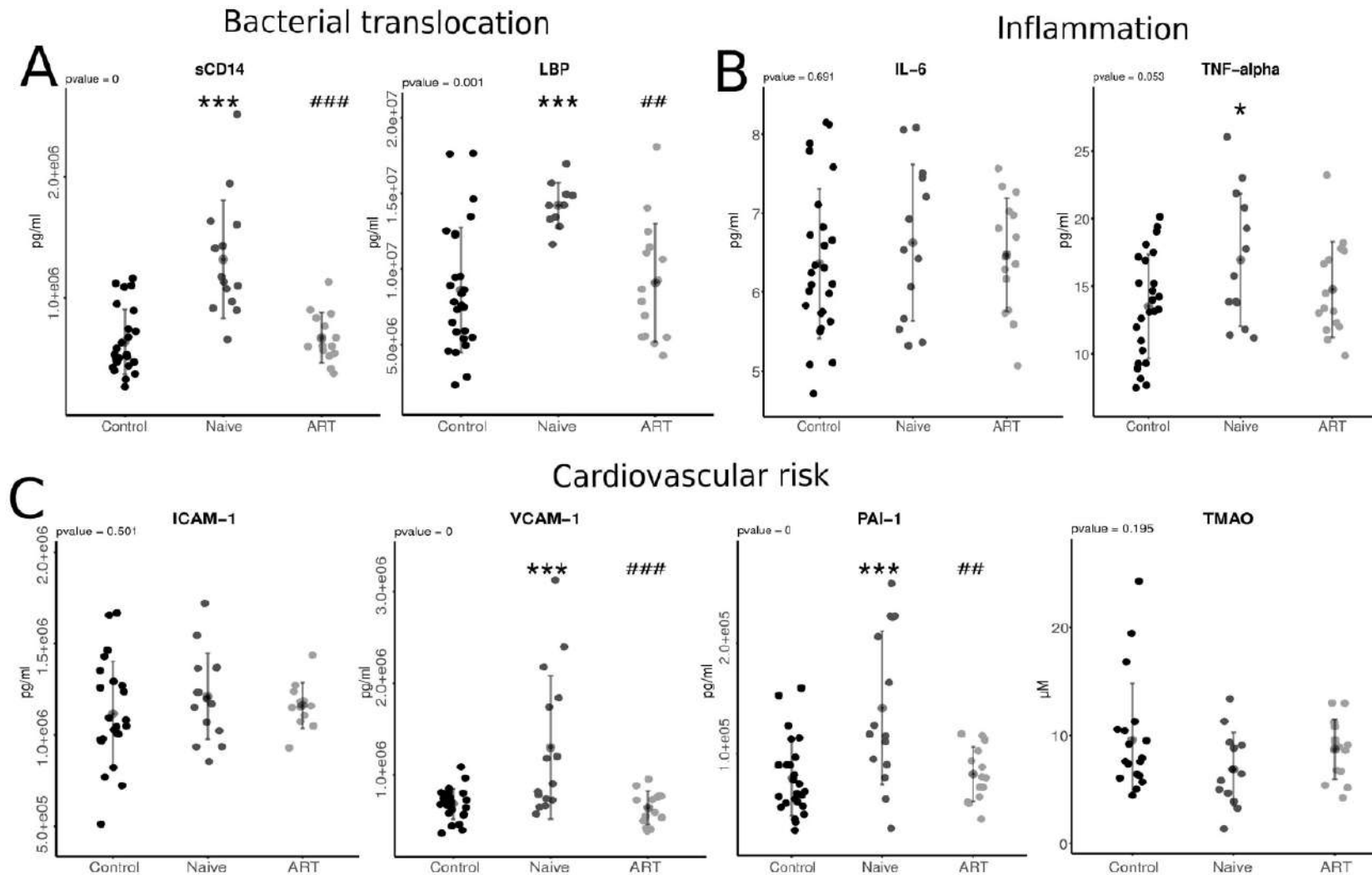
Kontrol grubu 21, naif grup 5, ART alan grup 45
(PI: 15, NNRTI 22, INSTI 8)

Differential effects of antiretrovirals on microbial translocation and gut microbiota composition of HIV-infected patients



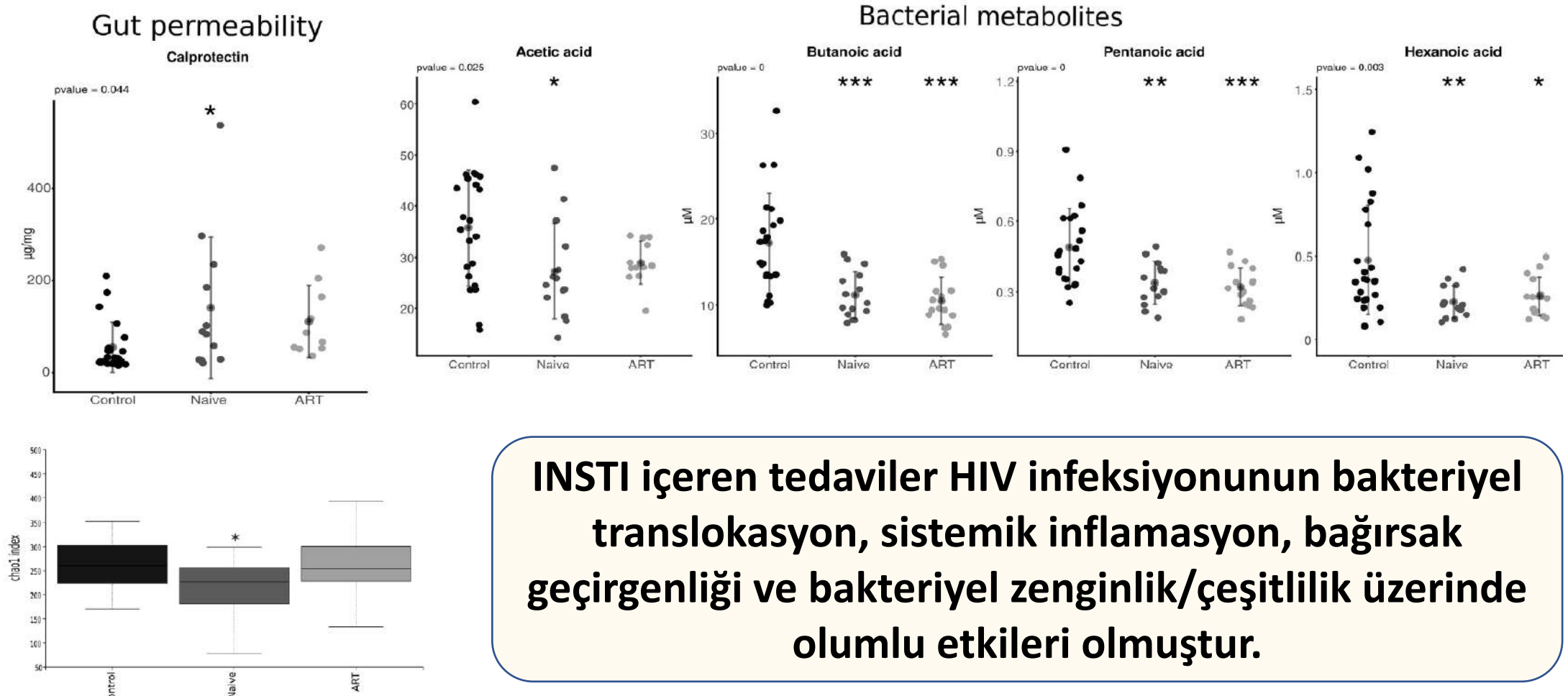
INSTI alan grupta sistemik inflamasyon ve mikrobiyal çeşitlilik infekte olmayan kontrol grubuyla benzer bulunmuş.

Integrase Inhibitors Partially Restore Bacterial Translocation, Inflammation and Gut Permeability Induced by HIV Infection: Impact on Gut Microbiota



Kontrol n: 25
 Naif n: 15
 ART n: 15

Integrase Inhibitors Partially Restore Bacterial Translocation, Inflammation and Gut Permeability Induced by HIV Infection: Impact on Gut Microbiota



INSTI içeren tedaviler HIV infeksiyonunun bakteriyel translokasyon, sistemik inflamasyon, bağırsak geçirgenliği ve bakteriyel zenginlik/çeşitlilik üzerinde olumlu etkileri olmuştur.

Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio

January 2014 | Volume 9 | Issue 1 | e85798

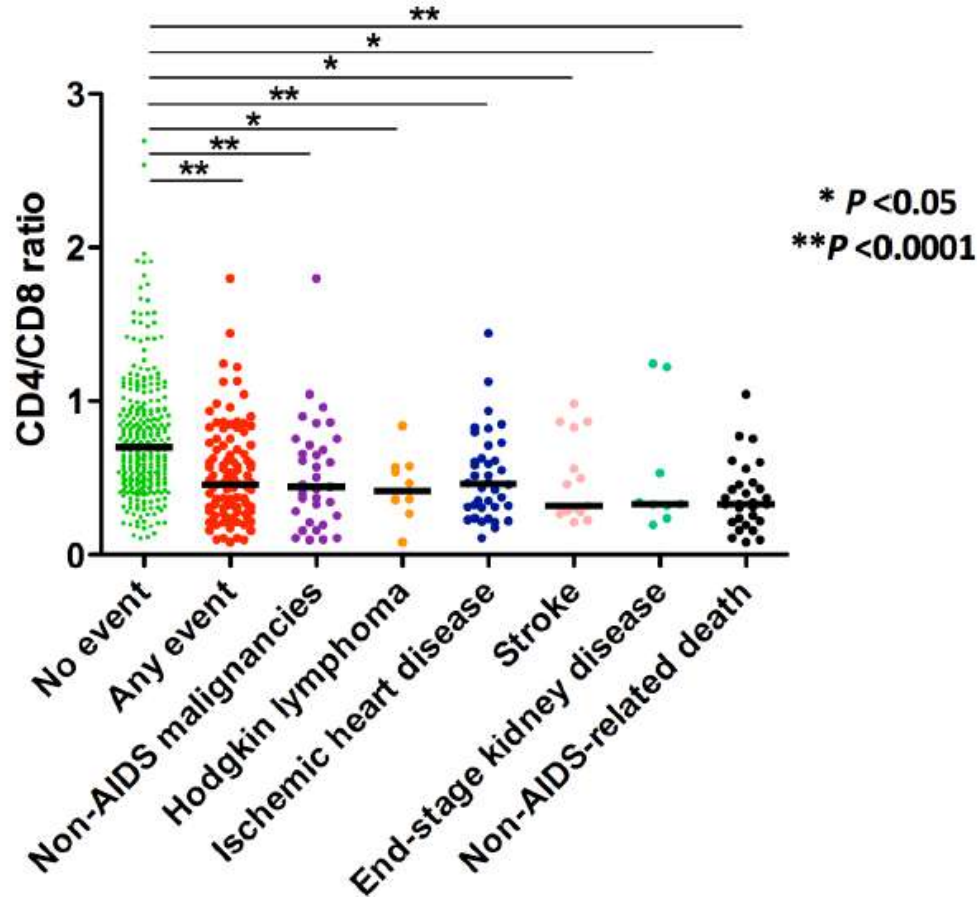
Sergio Serrano-Villar^{1*}, María Jesús Pérez-Elías¹, Fernando Dronda¹, José Luis Casado¹, Ana Moreno¹, Ana Royuela², José Antonio Pérez-Molina¹, Talia Sainz³, Enrique Navas¹, José Manuel Hermida¹, Carmen Quereda¹, Santiago Moreno¹

Table 1. General characteristics of the study population and in the nested case/control study.

	Study sample			Matched Study		
	N = 407			N = 200		
	Cases	Controls	P value	Cases	Controls	P value
	N = 109	N = 298		N = 100	N = 100	
Cumulative ART exposure (years)*	9.7 (5.5–13.6)	3.9 (2.3–5.4)	<0.0001	9.8 (5.4–13.5)	4.3 (2.4–6.2)	<0.0001
CD4 nadir (cell/ μ L)*	124 (33–221)	219 (107–303)	<0.0001	121 (40–231)	120 (46–233)	0.9105
CD4+ count (cell/ μ L)*	371 (225–586)	536 (407–678)	<0.0001	404 (260–588)	415 (173–589)	0.689
CD8+ count (cell/ μ L)*	880 (582–1185)	791 (588–1053)	0.007	925 (636–1245)	715 (501–978)	0.002
CD4/CD8 ratio*	0.44 (0.30–0.68)	0.70 (0.48–0.94)	<0.0001	0.46 (0.29–0.66)	0.62 (0.40–0.90)	0.001

Increased Risk of Serious Non-AIDS-Related Events in HIV-Infected Subjects on Antiretroviral Therapy Associated with a Low CD4/CD8 Ratio

Sergio Serrano-Villar^{1*}, María Jesús Pérez-Elías¹, Fernando Dronda¹, José Luis Casado¹, Ana Moreno¹, Ana Royuela², José Antonio Pérez-Molina¹, Talia Sainz³, Enrique Navas¹, José Manuel Hermida¹, Carmen Quereda¹, Santiago Moreno¹



CD4/CD8 oranı AIDS dışı morbiditesi olan vakalarda daha düşüktü (0.44'e karşı 0.70, $P < 0.0001$)

Çok değişkenli analiz sonuçları (yaş, cinsiyet, en düşük CD4 sayısı, son CD4 sayısı, ART başlama yılı, ART süresine göre eşleştirmeden sonra)

Düşük CD4/CD8 oranı	OR	%95 GA
AIDS dışı morbidite	2.6	1.7–4.0
AIDS dışı mortalite	2.8	1.5–5.3
CD4/CD8 oranı < 0.4	OR	%95 GA
AIDS dışı morbidite	5.1	2.3–12.4
AIDS dışı mortalite	4.5	1.7–11.8

CD4/CD8 ratio, comorbidities, and aging in treated HIV infected individuals on viral suppression

TABLE 6 Logistic regression analyses for individuals with comorbidities

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (CI, 95%)	P value	OR (CI, 95%)	P value
Men	1.01 (0.66-1.56)	1.000	0.57 (0.32-0.93)	.064
Age, y	1.06 (1.04-1.08)	.000	1.05 (1.02-1.08)	.000
Age \geq 46	2.7 (1.75-4.31)	.000		
ART exposure	1.07 (1.02-1.12)	.008	0.99 (0.882-1.13)	.956
Time on viral suppression	1.07 (1.01-1.14)	.022		
Time from beginning of ART to viral suppression	1.04 (0.97-1.12)	.226		
CD4 ⁺ T cell counts	1.00 (0.99-1.00)	.641		
CD8 ⁺ T cell counts	1.00 (1.00-1.00)	.387		
Nadir CD4 counts	0.99 (0.99-1.00)	.166		
Nadir CD4 counts < 152	1.66 (0.89-3.09)	.128		
Nadir CD4 counts < 265	1.63 (0.96-2.74)	.087		
Nadir CD4 counts < 361	1.28 (0.71-2.32)	.447		
Baseline CD4/CD8 ratio	0.521 (0.20-1.33)	.172		
Baseline CD4/CD8 ratio < 0.16	2.52 (1.31-4.88)	.006	2.93 (1.41-6.12)	.004
Baseline CD4/CD8 ratio < 0.28	1.48 (0.87-2.50)	.182		
Baseline CD4/CD8 ratio < 0.47	1.03 (0.56-1.89)	1.000		
Inverted baseline CD4/CD8 ratio (<1)	1.91 (0.42-8.75)	.454		
CD4/CD8 ratio < 0.57	1.03 (0.63-1.70)	1.000		
CD4/CD8 ratio < 0.8	1.05 (0.69-1.61)	.913		
Current CD4/CD8 ratio	0.80 (0.49-1.33)	.399		
Overall time with inverted ratios	0.99 (0.92-1.07)	.847		
Time with inverted ratios after beginning ART	1.05 (0.98-1.13)	.178	0.98(0.862-1.112)	.739

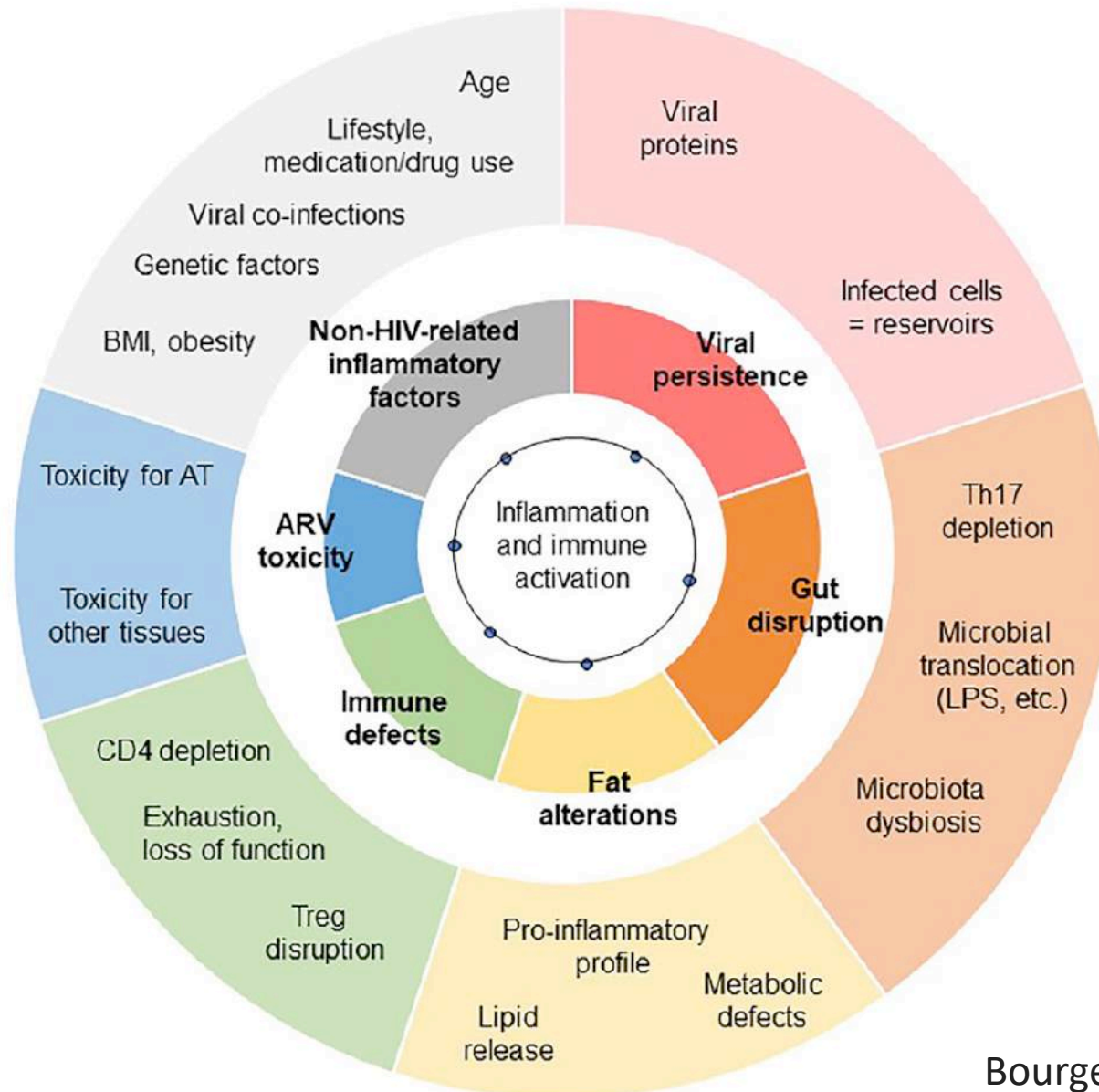
- Son CD4/CD8 oranı ile komorbidite arasında bir ilişki saptanmamış.
- Çok değişkenli analizde nörokognitif hastalıklar ile CD4/CD8 < 0.57, en düşük CD4 sayısı <152 hücre/mm³ arasında ilişki bulunmuş.

CD4/CD8 oranı

İmmünolojik parametreler

- CD4 mutlak sayısı ve yüzdesi
- **CD4/CD8 oranı: Ciddi sonuçların güçlü bir göstergesidir.**
- CD8 sayısı ve yüzdesi (opsiyonel)

HIV infekte bireylerde immün aktivasyonun nedenleri



Inflammageing



Cardiovascular diseases

Type 2 diabetes

Chronic kidney disease

Cancer

Depression

Dementia

Osteoporosis

Sarcopenia

Anaemia



Multimorbidity


Physical disability

Cognitive disability

Frailty

Premature mortality

Kronik inflamasyonu ve bağışıklık aktivasyonunu azaltmaya yönelik deneysel ve klinik yaklaşımlar

- Fiziksel egzersiz, Akdeniz tipi beslenme, erken ART başlanması
- Koinfeksiyonların tedavisi
- Zidovudin ve stavudin kullanımından kaçınılması
- Lipid düzeyini etkisi az olan ART tercih edilmesi
- Siklosporin A, metotreksat
- **Statinler***  Faz 3 çalışma: Evaluating the Use of Pitavastatin to Reduce the Risk of Cardiovascular Disease in HIV-Infected Adults (REPRIEVE)
26 Mart 2015-30 Eylül 2024
- **Rapamisin***
- Klorokin/hidroksiklorokin
- Probiyotik/prebiyotik/fekal transplantasyon

Kronik inflamasyonu ve bağışıklık aktivasyonunu azaltmaya yönelik deneysel ve klinik yaklaşımlar

- Hipoglisemik ilaçlar: Metformin ve sitagliptin
- Kanakinumab: IL1B antagonisti
- Anti-enflamatuar etkiler gösterebilen veya bağışıklık aktivasyonunu azaltabilen diğer moleküller: Kenevir, piridostigmin, dipiridamol, mesalazin ve leflunomid vb.
- Bcl-2 inhibitörü (venotoclax) ve Jak 1/2 inhibitörleri (baricitinib, vb)
- Tripterygium wilfordii Hook F (TwHF)
- Natalizumab: Anti-alfa-4 integrin antikoru
- Aspirin, klopidogrel ve COX-2 inhibitörleri

Mazzuti L, et al. Biomedicines 2023;11(1):159

Teer E, et al. Cells 2022;11(18):2825

Kamata M, et al. Front Immunol 2022;13:1033672

Sonuç olarak

- Kronik inflamasyon ve immünaktivasyon, HIV ilişkili AIDS dışı hastalıkların en önemli nedenidir.
- HIV takibi sırasında bu hastalıkların taranması ve tedavisi önemlidir.
- HIV infekte kişilerde viral replikasyonu baskılamakla birlikte inflamasyonu azaltacak önlemler de alınmalıdır.