



HIV İnfeksiyonu ve Tedavisi ile İlişkili Metabolik Sorunlar

Dr. Asuman İnan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Özet

Son yıllarda edinmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili hastalıklar, fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonlarda dramatik bir azalma gözlenmesine rağmen, HIV enfeksiyonu ile daha uzun süre yaşayan bireylerde gerek HIV enfeksiyonu ve gerekse antiretroviral tedavi ile ilişkili metabolik komplikasyonlarda artış ortaya çıkmaktadır. HIV enfeksiyonu yönetimini zorlaştıran metabolik bozukluklar içinde en önemlileri, vücut yağı yeniden dağılımı (lipoatrofi, lipohipertrofi), glikoz metabolizma bozuklukları, serum lipid (kolesterol, trigliserid) anomalileri, laktik asidoz ve kemik bozukluklarıdır.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu, Antiretroviral tedavi, Metabolik komplikasyonlar.

Summary

Although the prevalence of AIDS-related illnesses, opportunistic infections, and complications have decreased dramatically; nowadays, the prolongation of life with ART and increasing duration of exposure to antiretroviral agents throughout a patient's lifetime, and HIV infection itself may cause to an increase in incidence of the metabolic complications. The important abnormalities that complicate the management of HIV infection include body fat redistribution (lipoatrophy, lipohypertrophy), dysregulation of glucose metabolism, serum lipid abnormalities, lactic acidemia, and bone disorders.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, metabolic complications.

Etkin antiretroviral tedaviye bağlı olarak, insan immünyetmezlik virus (HIV) enfeksiyonu, artık ölümcül değil kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. HIV ile enfekte genç hastalarda yaşam beklentisi 1990'lı yıllarda ortalama 9.1 iken günümüzde bu süre 23-35 yıldır. Son yıllarda edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) ile ilişkili hastalıklar, fırsatçı enfeksiyonlar ve komplikasyonlarda dramatik bir azalma gözlenmesine rağmen, HIV enfeksiyonu ile daha uzun süre yaşayan bireylerde gerek HIV enfeksiyonu ve gerekse antiretroviral tedavi ile ilişkili metabolik komplikasyonlarda artış ortaya çıkmaktadır (1). Bu komplikasyonların gelişmesinde, kontrol edilemeyen HIV enfeksiyonu ile ilişkili immün aktivasyon, inflamasyon, koagülasyon gibi faktörlerin yanı sıra, antiretroviral tedavi ve persistan bağışıklık yetmezliği rol oynamaktadır. HIV enfeksiyonu yönetimini zorlaştıran metabolik bozukluklar içinde en önemlileri, vücut yağı yeniden dağılımı (lipodistrofi), glikoz metabolizma bozuklukları, serum lipid (kolesterol, trigliserid) anomalileri, laktik asidoz ve kemik bozukluklarıdır (1,2).

Lipodistrofi

HIV ile ilişkili lipodistrofi, vücut yağ dağılımında değişiklikler (lipoatrofi ve lipohipertrofi) ve metabolik bozukluklar (insülin direnci ve dislipidemi) ile karakterize bir sendromdur (3). Antiretroviral alan olgularda tedavinin birinci yılında %10, ikinci yılından sonra ise %83 oranında görülmektedir. Oluşan vücut şekil bozuklukları hastaların yaşam standardı ve antiretroviral tedaviye uyumunu etkilemekte ve yine bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğu bildirilmektedir (2,3).

Lipoatrofi

Lipoatrofi HIV/AIDS hastalığında en sık görülen morfolojik bozukluktur. Yüz, kalça ve ekstremite-lerde, deri altı yağ dokusunda azalma ve sonuçta bacak ve kol venlerinde belirginleşme ile karakterizedir (3). Konak ile ilgili risk faktörleri, hastalığın evresi düşük CD4+ hücre sayısı, hastalığın süresi, ileri yaş ve düşük vücut kitle indek-sidir (4). Lipoatrofi olgularda, plazma leptin ve adinopektin düzeyleri çok düşük olarak bulunmuş, özellikle leptin düzeyinin subkütanöz yağ doku içeriğinin belirlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilce-

ği bildirilmiştir (5). Nükleozid revers transkriptaz enzim inhibitörlerinin (NRTİ), mitokondriyel gama polimeraz inhibisyonu yaparak mitokondriyel fonksiyonları bozduğu ve sonuçta lipoatrofiye yol açtığı düşünülmektedir (3). Özellikle stavudin, daha az sıklıkta zidovudin lipoatrofi ile ilişkilidir (6,7).

Tanıda antropometrik ölçümler (bel, bacak, karın çevresinin ölçümü) ilk basamakta yer almakla birlikte, subkütanöz doku- visseral yağ ayrımında yardımcı olamamaktadır. Dual X-ray absorbsiyometri (DEXA) bölgesel vücut kompozisyonunu belirlemek amacıyla çalışmalarda kullanılmıştır. Bu tetkik ile subkütanöz, visseral yağ ayrımı yapılamamakta, ancak uyluk yağı ile ense yağı karşılaştırılabilmektedir. Komputerize tomografi visseral yağ ve kantitatif subkütanöz yağ değerlendiriminde kullanılabilir. Vücut kitle indeksi ile yağ dışı vücut kitlesi değerlendirilebilir, ancak yağ dağılımı belirlenemez. DEXA ve komputerize tomografinin klinik pratikte rutin kullanımı önerilmektedir (2,3).

Lipoatrofinin önlenmesi için stavudin veya zidovudinin kullanılmaması veya başka bir rejime değiştirilmesi gerekmektedir. Tedavide, kullanılan antiretrovirallerin değiştirilmesi denenmiş olup, stavudin veya zidovudinin, abakavir veya tenofovire değiştirilmesi ile ciltaltı yağ dokusunda kısmi düzelme olduğu ve toplam ekstremitte yağında yılda yaklaşık 400-500 gram artış görüldüğü saptanmıştır. NRTİ içermeyen rejimler kullanıldığında ise toplam ekstremitte yağında yılda yaklaşık 400-500 gram artış belirlenmiştir. Ancak bu tedavilerin de farklı toksisite riskleri içerdiği unutulmamalıdır (8-12). Lipoatrofi tedavisinde, insülin duyarlılığını arttıran ajanların etkin olduklarına dair yeterli kanıt yoktur ve yeni komplikasyonlara neden olabilirler. Bunlardan piaglitazon, stavudin kullanmayan olgularda yararlı olabilir, rosiglitazon ise kan yağlarını ve iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır. Yüz atrofisi için cerrahi yaklaşım ve otolog yağ, polilaktik asit ve polimetakrilat gibi dolgu maddeleri önerilmektedir. Bu tedaviler hastaların bir kısmında ve kısa bir dönem için fayda sağlamaktadır (2,13).

Lipohipertrofi

Santral obesite, dorsoservikal bölgede yağ birikimi, visseral yağ dokusunda artış, jinekomasti, bel

HIV enfeksiyonu yönetimini zorlaştıran metabolik bozuklukların başında lipodistrofi, glikoz metabolizma bozuklukları, serum lipid anomalileri, laktik asidoz ve kemik bozuklukları gelmektedir.



ve karın çevresi/kalça oranında artış olarak tanımlanmaktadır. Antiretroviral tedavi ile ilişkili risk faktörleri, tedavinin süresi ve proteaz inhibitörü (Pİ) kullanımı; konakçı faktörleri yaş ve kadın cinsiyet; HIV ile ilişkili risk faktörleri ise hastalığın ciddiyeti, yüksek viral yük, düşük CD4+ hücre sayısıdır (4).

Lipohipertrofinin önlenmesinde kanıtlanmış bir yöntem bulunmamaktadır. Sık kilo alıp vermenin engellenmesi visseral yağlanmayı azaltmaktadır. Diyet ve egzersizin visseral adipoziteyi azalttığı, ancak ciltaltı lipoatrofide kötüleşmeye yol açabildiği bilinmektedir. Lipohipertrofisi olan obez olgularda, diyet ve egzersizin, insülin direnci ve kan yağlarında iyileşme sağladığına dair kısıtlı veri bulunmaktadır. Büyüme hormonunun, visseral yağ dokusunu azalttığı, ancak subkütanöz lipoatrofiyi ve insülin direncini kötüleştirebildiği gösterilmiştir (2,13). Yeni bir gelişme olarak, bir büyüme hormon salgılayıcı faktör olan tesamorelin, lipodistrofi tedavisi için onay almıştır (14). Metformin ise, insülin direnci olanlarda yağ dokusunu azaltmakta, ancak ciltaltı lipoatrofiyi kötüleştirme riski bulunmaktadır (15). Cerrahi müdahale lokalize lipom ve bufalo hörgücü için, seçilmiş olgularda düşünülebilir. Etki süresi değişken olup; tekrarlama oranı bir seride 1/18, başka bir seride 5/10 olarak bildirilmiştir (16,17).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci HIV ile enfekte olgularda siktir, lipodistrofi sendromu ile ilişkilidir, diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırmaktadır. HIV ile enfekte olguların, %0.5-%6'sında diyabetes mellitus, %15-20'sinde glikoz tolerans testinde bozulma saptanmaktadır (2). Antiretroviral tedavi alan erkek olgularda diyabet riskinin dört kat arttığı gösterilmiştir (18). HIV ile enfekte gebelerin %38'inde glikoz tolerans testinde bozulma olduğu, %9'unda diyabet geliştiği; Pİ alan ve almayan olgular arasında ise fark gözlenmediği bildirilmiştir. Bu oranlar normal gebe popülasyonu ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksektir. HCV enfeksiyonu olan olgularda, HIV ile enfekte olgularla kıyaslandığında hiperglisemi gelişme riski 5 kat fazladır (2).

Obesite, genetik, yaş, kolesterol ve trigliserid yüksekliği gibi geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra antiretroviral tedavi ve HIV enfeksiyonu ile

ilişkili faktörler insülin direncinde rol oynamaktadır. HIV ile enfekte olgularda, insülin direnci gelişmesinde etki eden faktörler, vücut kitle indeksi, ırk (İspanyol ve siyah ırk), ileri yaş, hepatit C, ailede diyabet öyküsü ve düşük CD4+ hücre sayısıdır (19).

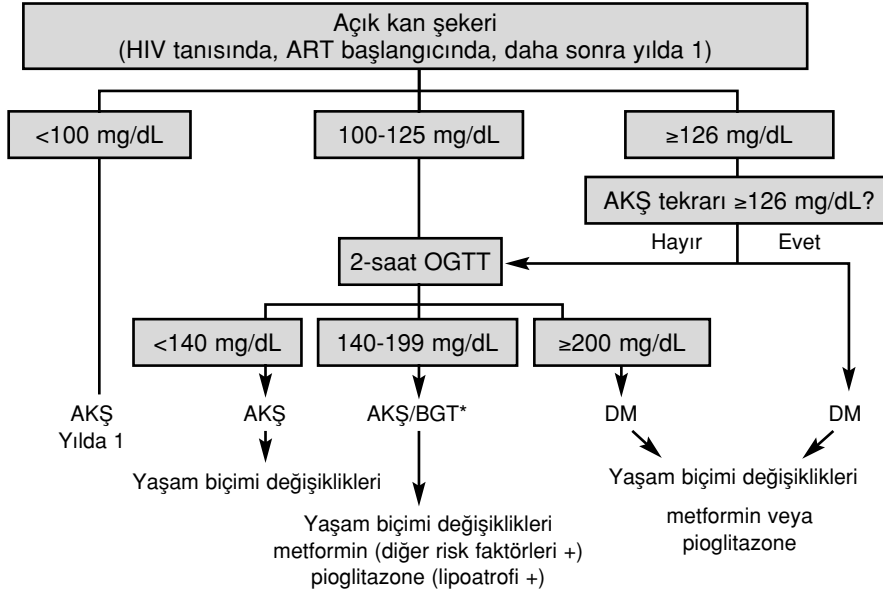
Pİ'lerinin insülin direnci oluşumuna direkt etkileri, kas ve yağ hücrelerine glikoz taşıyan ana taşıyıcı olan GLUT-4 inhibisyonu (indinavir, lopinavir/ritonavir) ve adipojenik proteinleri değiştirerek adipozitlere glukoz geri alınımının bozulması yoluyla olmaktadır. Timidin analogu NRTİ'lerinin (stavudin, zidovudin) direkt etkileri ise olası mitokondriyel toksisitedir. Pİ ve NRTİ'leri, kas ve karaciğerde yağ asitleri birikimi ve inflamatuvar sitokinlerin etkileri ile vücut kompozisyon değişikliklerine yol açarak, indirekt yolla da insülin direncine yol açmaktadırlar. Pİ ile tedavi edilen bireylerin yaklaşık %5'inde klinik hiperglisemi gözlenmektedir. İndinavir, insülin direncine etkisi en fazla olan antiretroviraldir. Diğer proteaz inhibitörleri orta derecede etkilidir ve etkileri genellikle geçicidir (1,2).

Genel popülasyonda diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH) için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. HIV enfekte olgularda, diyabetle ilişkisiz olarak, KVH öyküsü risk faktörü iken; KVH öyküsü olmayanlarda ise, diyabet risk tahmini için önemli bir prediktördür (20).

Olguların çoğunda, kilo verme, egzersiz ve diyeti içeren yaşam biçimi değişiklikleri, kan glukoz bozukluklarının düzeltilmesinde yeterli olmaktadır. Tedavi gerektiğinde, insülin duyarlılığını arttıran ajanlar kullanılabilir. Vücut kitle indeksi 25'in üzerindeyse ve lipoatrofi minimal ise metformin, lipoatrofi belirginse piaglitazon uygun alternatiflerdir. Antiretroviralin değiştirilmesi diğer bir yaklaşımdır, örneğin Pİ yerine NNRTİ, stavudin yerine tenofovir uygulanan hastalarda, açlık insülin indeksinde belirgin azalma belirlenmiştir. Diğer timidin analog değiştirme çalışmalarında ise benzer bir düzelme saptanmamıştır (2,13).

Hiperlipidemi

HIV ile enfekte olgular gittikçe yaşlanan bir popülasyon olmaya başladığından, hiperlipidemi gün geçtikçe daha çok önem kazanmaktadır. HIV enfeksiyonu seyrinde tromboza eğilim vardır, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipop-



Şekil 1: HIV ile infekte olgularda insülin direnci yönetimi.

rotein (HDL) kolesterol dengesi bozulmakta ve ilişkili insülin direnci ve visseral yağlanma bu hasta grubunda yakın izlem gerektirmektedir. Etiyolojisinde geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, HIV enfeksiyonunun kendi etkileri ve ART kullanımı yer almaktadır. Ritonavir en fazla, atazanavir en az olmak üzere Pİ'leri, stavudin en fazla olmak üzere NRTİ'leri hiperlipidemiye yol açan ilaçlardır (21).

Kontrolsüz HIV enfeksiyonu olan hastalarda HDL ve LDL kolesterol düşmekte, trigliseridler yükselmektedir (22). HIV serokonversiyonundan önce lipid düzeyleri normal sınırlarda olan hastalarda, serokonversiyondan sonra lipid düzeylerinin azaldığı, antiretroviral tedaviden sonra ise HDL dışında diğer lipid düzeylerinin arttığı saptanmıştır (23). LDL fraksiyonları ayrıca değerlendirildiğinde, AIDS basamağında olan olgularda, aterosjenik küçük dansiteli LDL partiküllerinin arttığı görülmektedir (21).

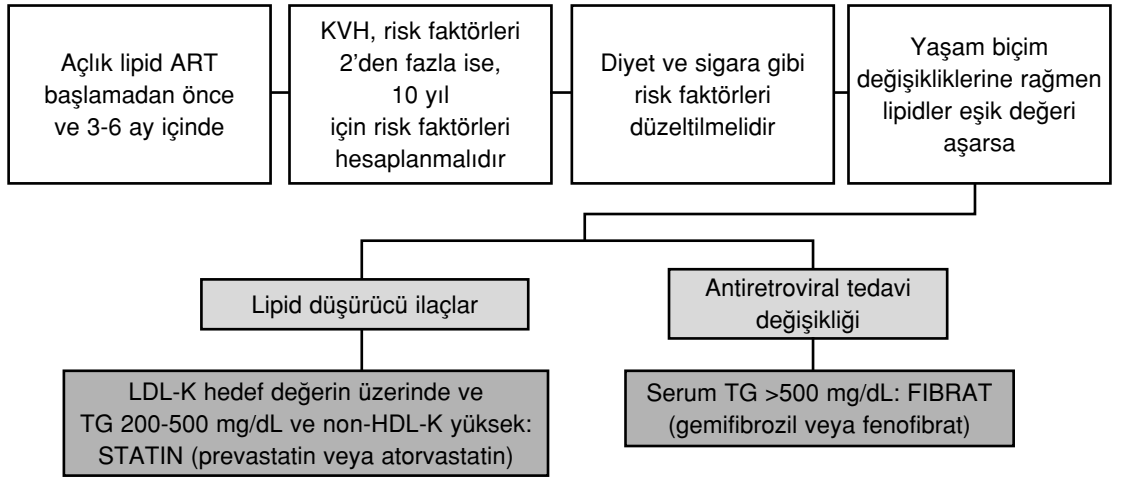
Antiretroviral ilaçların lipidler üzerine etkileri incelendiğinde; hemen tüm rejimlerde LDL kolesterolün orta derecede yükselme eğiliminde olduğu görülmektedir. Pİ'lerinin çoğu, TG ve HDL dışı kolesterolün yanı sıra HDL kolesterolü arttırmaktadır. Pİ kullanımı ile total kolesterol, LDL ve

trigliseridler tedavinin dördüncü haftasında yükselip, altıncı ayda pik yapmakta, daha sonra tedavi değiştirilmeksizin veya lipid düşürücü ilaçlar eklenmeksizin nisbeten normal sınırlarda kalmaktadır (23,24). Lipidler üzerine bu etkiler en fazla ritonavir, en az atazanavir ve darunavir ile ortaya çıkmaktadır (21,25). NNRTİ'leri HDL kolesterol düzeylerini yükseltmektedir. Efavirenz, nevirapine göre LDL ve trigliseridleri daha fazla arttırmaktadır. NRTİ'lerinden stavudin ve zidovudinin, lipidler üzerine daha fazla olumsuz etkileri vardır. Prospektif çalışmalarda, stavudin tedavisinin dördüncü haftasında insülin direnci ve hiperlipidemi geliştiği, abacavir ve tenofovir ile tedavi edilenlerde ise bu etkilerin görülmediği bildirilmiştir (26). Yeni ilaçlardan maraviroc ve raltegravirin lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkileri çok azdır (27-29).

Hiperlipidemi tedavisinde öncelikle, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, obezite gibi genel kardiyak risk faktörlerin azaltılması, egzersiz ve diyet önerilmektedir. Antiretroviral tedavinin değiştirilmesi; Pİ'nün daha az sorunlu Pİ veya atazanavire, efavirenz'in nevirapine, stavudin veya zidovudinin tenofovire değiştirilmesi yarar sağlamaktadır. LDL kolesterol hedef değerinin üzerinde, serum trigliseridleri 200-500 mg/dL, LDL dışı kolesterol yüksek

Ritonavir en fazla, atazanavir en az olmak üzere Pİ'leri, stavudin en fazla olmak üzere NRTİ'leri hiperlipidemiye yol açmaktadır.





Şekil 2: HIV enfeksiyonlu olgularda hiperlipidemi izlem ve tedavisi.

değerlerde ise statinler (pravastatin veya atorvastatin); serum trigliseridi 500 mg/dL değerinin üzerinde ise fibratlar (gemfibrozil veya fenofibrat) önerilmektedir. Ayrıca ezetimib ve omega-3 balık yağları tedavide kullanılabilecek lipid düşürücü ajanlardır (2,13).

Kardiyovasküler Hastalık

Geleneksel risk faktörleri (ileri yaş, sigara, hipertansiyon, hiperkolesterolemi), HIV ile enfekte olan ve olmayan bireylerde KVH riskini arttırmaktadır. HIV ile enfekte olgularda, kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri, sırasıyla geçirilmiş kardiyovasküler hastalık, diyabet, sigara, erkek cinsiyet, aile öyküsü, hipertansiyon ve yaş olarak belirlenmiştir (30-31). HIV enfeksiyonu kronik inflamatuvar bir süreçtir, endotelial disfonksiyona ve aterosklerotik dislipidemiye yol açmakta, dolayısıyla HIV enfeksiyonu seyrinde ayrıca KVH riski artmaktadır (26). HIV/AIDS olgularında miyokard infarktüsü (MI) geçirme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu (3.7/1000 hasta yılı) gösterilmiştir. Pİ kullanımı ile Mİ riskinde artış gözlenirken, (rölatif risk: 1.17/Pİ kullanım yılı); NNRTİ ile riskin arttığına dair bir bulgu saptanmamıştır (33). Antiretroviral tedavi süresi ile KVH insidansında küçük bir artış olduğu belirlenmiştir. MI riski, tedavi almayan olgularda 1.4/1000 yıl iken, antiretroviral tedavinin altıncı yılında 6.1/1000 yıldır (34). KVH riski yüksek olarak belirlenen HIV olgularında,

CD4+ sayısı yüksek bulunduğu anda tedaviye ara verme stratejisi, sürekli viral supresyon ile kıyaslandığında, ilaca ara verilen grupta hastalık progresyonu ve ölüm oranlarının belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak, potansiyel kardiyovasküler risk faktörleri HIV ile enfekte olguların tümünde yılda bir kez, antiretroviral tedaviye başlamadan önce, tedavi değiştirildiğinde ise birinci ve üçüncü aylarda değerlendirilmelidir. İki veya daha fazla geleneksel risk faktörü taşıyan olgularda, risk skorlama sistemleri kullanılarak KVH riski hesaplanmalıdır. Bunlardan, Framingham skorlama sistemi kullanıldığında, HIV enfeksiyonlu olgularda ART ile ilgili tahmin edilen ve gözlenen MI oranlarının uyumlu olduğu gösterilmiştir (36). KVH riski, olguların çoğunda ART başlama kararını etkilememeli, risk-yarar değerlendirmesi başlanacak rejime karar vermede etkili olmalıdır. KVH riski, HIV enfeksiyonlu olgunun tüm izlemi boyunca göz önünde bulundurulmalı, hastalar enfeksiyon hastalıkları, endokrinoloji ve kardiyoloji uzmanlarını içeren bir ekip tarafından değerlendirilmelidir (2,13).

Laktik Asidoz

Laktik asidemi, serum arteriyel pH'sı normal sınırlarda iken, serum laktat düzeyinin 2.0 mmol/L üzerinde olmasıdır. Antiretroviral tedavi uygulanan HIV ile enfekte olgularda sık görülmekte,

farklı derecelerde ciddiyet taşıyan klinik tablolara yol açmakta, çoğunlukla semptomsuz seyretmektedir. Laktik asidoz ise 2.0 mmol/l üzerinde laktat düzeyi ile birlikte serum pH'sının 7.30'un altında olmasıdır. Nadir görülen ancak fatal seyreden bir klinik tablodur. Akut veya subakut başlayabilir, genellikle tedavinin 4. ayında ortaya çıkar ve çoğunlukla semptomatik seyrederek (1,2,13).

Laktik asidoza yol açan risk faktörleri, altı aydan uzun süreli NRTİ kullanımı (didanozin>stavudin>zidovudin), HCV veya HBV ile koinfeksiyon, ribavirin kullanımı, düşük CD4+ hücre sayısı, gebelik, kadın cinsiyet ve obezitedir.

Hiperlaktemide, açıklanamayan bulantı, karın ağrısı, diyare, ALT ve/veya AST yüksekliği, kilo kaybı görülürken; asidemi geliştiğinde bu tabloya asteni, dispne, aritmi gibi bulgular eklenmektedir. Ciddi olgularda klinik hızla ilerleyebilir, kardiyomyopati, ensefalopati, periferik nöropati, pankreatit, pansitopeni, fulminan karaciğer yetmezliği ve kardiyopulmoner şok gelişebilir, mortalite oranı %30-60'tır (37).

Laktik asidoz tanısı alan olgular, serum laktat seviyesinden bağımsız olarak, hastaneye yatırılarak izlenmeli, NRTİ'leri kesilmeli ve intravenöz sıvı desteği sağlanmalıdır. Yararı kesin olmamakla birlikte, vitamin desteği olarak B vitamini, riboflavin, tiamin, L-karnitin kullanılabilir (13,37).

Osteopeni, Osteoporoz, Avasküler Nekroz

HIV enfeksiyonlu olgularda düşük kemik yoğunluğu saptanma oranı %40-83 arasında değişir ve bu oran genel popülasyona göre daha yüksektir. HIV, immün aktivasyon yoluyla, sitokin salınımına yol açarak (IL-6 ve TNF, kemik iliği prekürsörlerinin osteoklastlara dönüşümünü artırır) veya endokrinolojik fonksiyonlardaki değişiklikler yaparak, kemik mineral dansitesinde azalmaya neden olabilmektedir.

Proteaz inhibitörleri sitokrom p450'yi inhibe ederek D vitamininin aktif metabolitlerine dönüşümünü bozmaktadır ve Pİ alanlarda osteopeni ve osteoporoz riski iki kat yüksek bulunmuştur. NRTİ'leri ise mitokondriyel toksisite ve laktat üretiminde artış nedeniyle kemik bozukluklarına yol açmaktadır.

Tenofovir, stavudin, lamivudin ve efavirenz tedavisi alanlarda kemik mineral dansite değişiklik-

leri saptanmıştır. Son çalışmalar ışığında tenofovir alan 40 yaş üzeri bireyler veya postmenapozal kadınlarda rutin D vitamini ve kalsiyum desteği uygulanması gündemdedir (6,38).

40 yaş üzeri hastalarda, osteoporozla bağlı kırık riski hesap algoritması kullanılarak, risk hesaplanmalıdır. Altmışbeş yaş üzeri postmenapozal kadınlarda, daha genç kadınlarda birden fazla risk faktörü varsa, 50 yaş üzeri hastalarda birden fazla risk faktörü varsa, kemik dansitometre tetkiki yapılmalıdır. Dansitometre ile osteopeni saptanırsa, ya da frajilite-kırık öyküsü varsa, bifosfonatlar veya diğer medikal tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bifosfonatlar, HIV ile enfekte olgularda görülen kemik dansite bozukluklarında etkili görünmektedir, tedaviye yanıtın bir yıl süreyle izlenmesi önerilmektedir. Hastalara düzenli egzersiz, uygun kalsiyum, D vitamini alımı, sigara ve aşırı alkol tüketiminin kesilmesinin yararları hatırlatılmalıdır. Hipogonadizm ve D vitamini eksikliği gibi kemik dansitesini azaltan sekonder nedenler araştırılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (2,38).

Avasküler nekroz açısından, bulgusu olmayan bireylerde rutin radyolojik inceleme önerilmemektedir, ancak persistent kalça ağrısı olan ve standart radyolojik görüntülemeleri normal bulunan hastalarda iki yönlü manyetik rezonans tetkiki tercih edilecek yöntemdir. Semptomatik avasküler nekrozlu çoğu olguda eninde sonunda kalça replasmanı gerekeceği bildirilmektedir (2,13).

Kaynaklar

1. Lugassy DM, Farmer BM, Nelson LS. Metabolic and hepatobiliary side effects of antiretroviral therapy (ART). Emerg Med Clin N Am 2010;28:409-419.
2. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H. Primary care guidelines for the managements of persons infected with human immunodeficiency virus : 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Lin Infect Dis 2009;49:651-681.
3. Grinspoon S and Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005;352:48-62.
4. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome : risks and impact on clinical decision making. JAIDS 2005;39:395-400.
5. EstradaV, Serrano-Rios M, Larrad MTM, et al. Lipid and adipose tissue maldistribution in HIV-infected male patients with predominant fat loss treat-



HIV enfekte vakalarda düşük kemik yoğunluğu saptanma oranı %40-83 arasında değişir, bu oran genel popülasyona göre daha yüksektir.

- ted with antiretroviral therapy. *JAIDS* 2002;29:32-40.
6. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients. *JAMA* 2004;292:191-201.
 7. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients : virologic, immunologic, and morphologic changes : a 96-week analysis. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2006;43:536-540.
 8. Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipatrophy. *AIDS* 2006;20:2043-2050.
 9. Martin A, Smith DE, Carr A, et al. Reversibility of lipatrophy in HIV- infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir : the MITOX extension study. *AIDS* 2004;18:1029-1036.
 10. McComsey GA, Ward DJ, Hestenthaler SM, et al. Improvement in lipatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004;38:263-270.
 11. Martinez E, Conget I, Lazano L, Casamitjana R, Gattell MJ. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-810.
 12. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-1273.
 13. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. Version 5-2, 2009.
 14. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Egrifta to treat Lipodystrophy in HIV patients. Press release. November 10, 2010.
 15. Hadigan Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome, a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;284:472-477.
 16. Gervasoni C, Vaccarezza M, Fedeli P, Ridolfo AL, et al. Long-term efficacy of buffalo hump surgical treatment in patients continuing antiretroviral therapy. 10thCROI, Boston 2003;Abstract 723.
 17. Piliero P, Hubbard M, King J, Faragon JJ. Use of ultrasonography-assisted liposuction for the treatment of human immunodeficiency virus-associated enlargement of the dorsocervical fat pad. *CID* 2003;37:1374-1377.
 18. Brown TT, Cole SR, Li X, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165:1 179-84.
 19. Brown TT, Xiuhong L, Cole SR, et al. Cumulative exposure to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is associated with insulin resistance markers in the Multicenter AIDS cohort study. *AIDS* 2005;19:1375-83.
 20. Worm S, De Wit S, Weber R, et al. Does diabetes mellitus (DM) confer a risk of coronary heart disease (CHD) equivalent to that of prior CHD in HIV-positive individuals?. *EACS* 2007. Abstract PS2.6.
 21. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy : Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *CID*, 2003;37:613-627.
 22. Grunfeld C, Kotler DP; Hamadeh R, Tierney A, Wang J, Pierson RN. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 1989;86:27-31.
 23. Ridler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289:2978-2982.
 24. Murphy RL, de Silva BA, Hicks CB, et al. Seven-year efficacy of a lopinavir/ritonavir-based regimen in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9:1-10.
 25. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, et al. Once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS* 2009;23:1679-1688.
 26. Sabin AC. Cardiovascular risk and choice of drug regimen. *Future HIV Ther* 2008;2(11): 83-82.
 27. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Sustained antiretroviral effect of raltegravir after 96 weeks of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:350-356.
 28. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 796-806.
 29. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovu-

- dine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J Infect Dis 2010;201:803-813.
30. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-1847.
 31. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
 32. The SMART/INSIGHT and the D:A:D study groups. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. AIDS, 2008;22:17-24.
 33. Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr W, et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: Results from the D:A:D study. CROI 2006. Abstract 144.
 34. El-Sadr W, Reiss P, De Wit S, et al. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: Effect of sex, age and lipid changes. CROI 2005. Abstract 42.
 35. El-Sadr W, Neaton J. Episodic CD4-guided use of ART is inferior to continuous therapy. Results of the SMART study. CROI 2006. Abstract 106 LB.
 36. Law MG, Friis-Moller N, El-Sadr WM, et al. The use of Framingham equation to predict myocardial infarction in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D study. HIV Med 2006;7:218-230.
 37. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactatemia in HIV-1 infected adults exposed to antiretroviral therapy. AIDS 2007;21:2455-2464.
 38. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis; a meta-analytic review. AIDS 2006;20:2165-2174.

***HATAM web sayfamızı
ziyaret ettiniz mi?***

• YENİLENDİ •

<http://www.hatam.hacettepe.edu.tr>