HIV ile Yaşayan Bireylerde Kronik Enflamasyon ve Mikrobiyota İlişkisi

Relationship to Chronic Inflammation and Microbiota in Individuals with HIV

© Zeynep Bilgiç, © Bircan Kayaaslan

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda antiretroviral tedavi ile viral replikasyon tespit edilemeyen düzeylere indirilmiş olsa da, hastalığının ilerlemesi ile ilişkili kronik persistan enflamasyonun ömür boyu devam ettiği bilinmektedir. Enflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuları onarmak için oluşturduğu bir tepki olup bu yanıtın yavaş ilerleyip uzun süre devam etmesi kronik enflamasyon olarak adlandırılır. Birçok çalışmada HIV ile yaşayan bireylerde mikrobiyota disbiyozu ve mikrobiyal translokasyonun enflamasyon patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Devam eden kronik enflamasyon ve mikrobiyota ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya konulması ve beraberinde mikrobiyotayı değiştirme amaçlı terapötik müdahale çalışmaları HIV enfeksiyonu tedavisinde nispeten yeni araştırılan bir alandır ve bu alandaki gelişmeler HIV enfeksiyonunun insan vücudu üzerindeki uzun dönem hasarlarının önlenmesinde umut vadetmektedir. Bu yazıda HIV enfeksiyonunda görülen kronik enflamasyon nedenleri ve mekanizması, mikrobiyata disbiyozunun etkisi değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: HIV Enfeksiyonu, Kronik Enflamasyon, Mikrobiyota, Mikrobiyal Translokasyon, Probiyotik

Abstract

Although viral replication has been reduced to undetectable levels with antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus (HIV) infection, chronic persistent inflammation associated with the progression of the disease is known to persist throughout life. Inflammation is a response created by the immune system to repair damaged tissues, and the slow progress of this response and its continuation for a long time is called chronic inflammation. Many studies have shown that microbiota dysbiosis and microbial translocation play an important role in the pathogenesis of inflammation in individuals living with HIV. The ongoing chronic inflammation and microbiota relationship and therapeutic intervention studies aiming at changing the microbiota are a relatively newly researched area in the treatment of HIV infection, and advances in this area show promise in preventing HIV infection's long-term damage to the human body. In this article, the causes and mechanism of chronic inflammation seen in HIV infection and the effect of microbiota dysbiosis will be evaluated.

Key Words: HIV Infection, Chronic Inflammation, Microbiota, Microbial Translocation, Probiotic

Giriş

HIV Enfeksiyonu ve Kronik Enflamasyon

Antiretroviral tedavide (ART) sağlanan hızlı gelişmeler sonrasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu kronik ve yönetilebilir bir hastalık haline gelmiştir. HIV ile enfekte olgular ART öncesi dönemde çoğunlukla edinsel

immün yetmezlik sendromu (AIDS) tanımlayıcı hastalıklar nedeniyle kaybedilirken, etkin ve kolay ulaşılabilir tedavi ile HIV replikasyonu tespit edilemeyen seviyelere indirilmiş ve AIDS ilişkili hastalıklara bağlı ölümler azalmıştır. Ancak saptanamaz HIV RNA düzeylerine rağmen, HIV enfeksiyonu ile ilişkili kronik persistan enflamasyonun devam ettiği bilinmektedir (1). Enflamasyon, immün sistemin hasarlı dokuları onarmak için oluşturduğu bir yanıt olup, bu yanıtın yavaş ilerleyip uzun süre devam etmesi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Zeynep Bilgiç

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 545 815 49 98 E-posta: zeynepunsal3860@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8206-913X

Geliş Tarihi/Received: 21.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

kronik enflamasyon olarak adlandırılır. Mukozal immünitede meydana gelen kronik hasarın kronik persistan enflamasyonun patogeneziinde majör rol oynadığı kabul edilmektedir (2). Yıllarca süregelen bu enflamatuvar süreç vasküler disfonksiyon ve koagülatiye yol açarak uç organ hasarına ve sonuç olarak genel popülasyona kıyasla HIV ile yaşayan bireylerde artmış morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (3).

Enflamasyonda, immün sistem bir tehdit algıladığında lökosit göçü ve aktivasyonu, ve bunun sonucunda sitokinler olarak bilinen kimyasal habercilerin salınması ile başlayan bir takım karmaşık olaylar dizisi meydana gelmektedir. Enflamasyonun patogenezi vasküler ve hücrel olaylar olmak üzere iki ana komponentten oluşmaktadır. Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler ve vazodilatasyon enflamasyonun erken döneminde görülen ısı artışı, kızarıklık ve ödem bulgularının altında yatan mekanizmalardır. Bu sırada lökositler mikrosirkülasyondan göç ederek enflamatuvar bölgeye ulaşırlar. Hasarlı dokuya ilk göç eden hücreler nötrofillerdir. Akut enflamasyonda görevli temel hücre nötrofil olmasına karşılık aylar yıllar süren kronik enflamasyon durumunda ise lenfosit ve makrofajlar enflamatuvar yanıtta baskın hücreler haline gelmektedir. CD4+ T-lenfosit, monosit ve aktive makrofajlardan salınan sitokinler hücreler arasında mediatör olarak davranan antikor olmayan proteinlerdir. Enflamatuvar yanıtta önemli rol oynayan sitokinlerin günümüzde immün sistem dışında da önemli olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (4).

Mikroorganizmalar vücuda girdiğinde, mikroorganizmaların ürettikleri toksinlerden, hasara uğrayan hücrelerden ve vasküler yapılardan gelen sinyaller dokularda bulunan makrofajları ve diğer lökositleri uyarır. Hasara uğrayan hücrelerden nükleer faktör kappa-B (NF-KB) olarak adlandırılan ve immün yanıtta yer alan genleri aktive eden bir protein salınır. NF-KB doğal ve kazanılmış immünitenin transkripsiyonel bir regülatörüdür. Vücudun bir tehdit algılamadığı durumlarda bütün hücrelerde sitoplazmada inaktif halde bulunurken, stres, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar veya radyasyon maruziyet gibi durumlarda aktive olarak enflamatuvar sürecin başlatılmasında anahtar bir rol oynar. Yeni aktive edilmiş makrofajlar daha sonra interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi pro-enflamatuvar sitokinler üretmeye başlar. Bu sitokinler lökosit göçü (kemotaksis), hücre proliferasyonun uyarılması, vasküler permeabilite artışı gibi birçok basamakta görev alır. Sitokin salınımı sonrası, nötrofiller ve diğer immün hücreler hasar bölgesine göç eder. Burada patojenler fagosite edilir ya da toksinlerle yok edilir. Enflamasyonda görevli hücreler burada reaktif oksijen ve azot formları oluşumuna ve oksidatif strese yol açarak konak vücut hücrelerinin kendi deoksiribonükleik asitine (DNA) hasar verir. Ayrıca karaciğerde C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve plazminojen gibi akut faz proteinleri üretilir. Bu kimyasalların bazıları kanda tespit edilebilir ve enflamasyonu değerlendirmek üzere biyobelirteçler olarak kullanılır. Normal

koşullar altında, immün yanıt kendi kendini sınırlar. Ancak, uyarı devam ederse veya inhibitör kontrol mekanizmaları düzgün çalışmazsa enflamasyon kronik hale gelebilir (5).

Akut HIV enfeksiyonu, çeşitli sitokinlerin [interferon-α (IFN-α), interferon-γ (IFN-γ), indüklenbilir protein 10, TNF, IL-6, IL-10, IL-15] hızlı ve yoğun salınımı ile ilişkilidir (6). Aktive edilmiş T-lenfosit sayısı da akut HIV enfeksiyonu sırasında dramatik bir şekilde artar ve belirli CD8+ T alt gruplarının %50'si kadarı aktif hale gelir. Akut sürecin sona ermesiyle birlikte HIV RNA düzeyinde ve T-lenfosit aktivasyonunda bir dengelenme görülür (7). Yapılan çalışmalar sonucunda HIV enfeksiyonunda ART ile normal düzeylere indirilemeyen kronik persistan enflamasyonun patogenezi ile ilgili birkaç görüş öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, virüsün kanda tespit edilemeyen düzeylere inmesine rağmen lenf nodlarında ve lenfatik dokularda bulunmaya devam etmesidir. HIV virüsünün kendisi T-hücre aktivasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca HIV ile enfekte hastalarda çok sık görülen sitomegalovirüs (CMV) ko-enfeksiyonu da kronik enflamasyona yol açmaktadır (8,9). Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer neden ise HIV enfeksiyonunda intestinal floranın değiştiği, patojen bakterilerin baskın hale geldiği ve barsak mukozasında enflamasyonu uyarak mukozal geçirgenliği artırdığı görüşüdür. HIV ile yaşayan bireylerde virüs aracılı intestinal mukoza hasarı ve lipopolisakkarit (LPS) gibi intestinal mikrobiyal ürünlere sürekli maruz kalınması kronik persistan enflamasyonun patogeneziinde önemli bir rol oynamaktadır (9,10). Kronik enflamasyon patogeneziinde rol oynayan mekanizmalar Şekil 1'de özetlenmiştir.

Kronik enflamasyon sırasında, nötrofiller daha az aktif hale gelirken, T-hücreleri ve diğer lenfositler daha büyük bir rol üstlenir. T-hücrelerinin sürekli aktivasyonu, büyüme ve bölünme hücre döngüsü boyunca olgunlaşmalarını ve ilerlemelerini hızlandırır (prematüre aging). Sonuçta T-hücreleri prematüre olarak apoptoza ("programlanmış hücre ölümü" veya "hücre intiharı") gider veya bölünme kabiliyetlerini kaybeder. Uzun süreli immünaktivasyon ve yüksek seviyede pro-enflamatuvar sitokin salınımı ilerleyici ve yaşa bağlı hastalıklara zemin oluşturan ortak bir payda olarak kabul edilmektedir (11).

Tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonunda immün fonksiyonların en iyi göstergesi CD4+ T hücre sayısı ve aktive T-hücre sayısıdır. Ancak bu varsayım tedavi edilen olgularda geçerli olmayabilir. Artan sayıda çalışmada tedavi edilen olgularda hastalık progresyonun asıl sebebinin T-hücre aktivasyonundan ziyade monosit ve makrofaj ilişkili enflamasyon olduğu gösterilmiştir (3). IL-6, çeşitli hücrelerden özellikle de monosit ve makrofajlardan salınan güçlü bir pro-enflamatuvar sitokindir. Yapılan bir çalışmada ART alan ve HIV replikasyonu kontrol altına alınan kişilerin HIV enfekte olmayan bireylerle karşılaştırıldığında yaklaşık %40-60 oranında daha yüksek IL-6 seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (12). Yine soluble CD14 (sCD14) ve sCD163

Şekil 1: Kronik enflamasyon patogenezinin mekanizmaları

CMV: Sitomegalovirüs, LPS: Lipopolisakkarit, DNA: Deoksiribo nükleik asit, HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, TNF-α: Tümör nekroz faktörü alfa, IFN-γ: İnterferon-γ

de monosit ve makrofaj aktivasyonunun önemli belirteçlerinden olup HIV ile yaşayan bireylerde artmış morbidite ve mortalite habercileri olarak kabul edilmektedir (13,14). CD14 dolaşımda birçok monosit ve makrofaj tarafından ekprese edilmekte ve LPS için toll-benzeri reseptör-4 (toll-like receptors-4, TLR4) ile birlikte ko-reseptör görevi görmektedir. Monosit ve makrofaj yüzeyinde CD14 ve LPS bağlanması için bağlayıcı protein (LBP) varlığı şarttır. LPS'nin CD14'e bağlanması ile CD14 yüzeyinde bulunan glikozil fosfatidil inositol kısmı ayrılarak CD14 dolaşıma çözünebilir formda sCD14 olarak salınır. sCD14 dolaşımda LPS'leri vasküler endotel hücreler gibi çeşitli hücre tiplerine taşır ve yüzeylerinde CD14 bulundurmeyen bu hücrelerin sCD14 aracılığı ile LPS tarafından aktive edilmesine sebep olur (3).

Mikrobiyal Translokasyon ve Kronik Enflamasyon İlişkisi

HIV enfeksiyonu seyrinde CD4+ T-hücre kaybının önemli bir bölümü gastrointestinal kanalda meydana gelmekte, bu sebeple gastrointestinal sistemin mukozal bariyeri HIV enfeksiyonunda merkezi bir rol oynamaktadır. Hücre kaybı genellikle mukozal savunmada görevli ve intestinal epitel bariyerini korumaya yardımcı olan T-helper 17 (Th17) hücrelerinde izlenmektedir (15). Barsakta Th17 hücre kaybının HIV ile enfekte olmuş kişilerde epitelyal bariyerin bozulması ile ilişkili olduğu, bakteriyel DNA (16) ve LPS'ler (17) gibi mikrobiyal ürünlerin sistemik dolaşımda yer değiştirmesine yol açtığı bilinmektedir (Şekil 1). Ayrıca mikrobiyal translokasyonla eş zamanlı olarak bakteriyel ve fungal patojenlere karşı immün yanıtta önemli bir görevi olan nötrofiller gastrointestinal kanala sızmakta ve mukozal bariyer

hasarına sebep olabilecek enflamatuvar sitokin salınımına sebep olmaktadır (18).

Mikrobiyal translokasyon gastrointestinal mikrofloranın intestinal epitelyal bariyer ve lamina propria ve sonunda lokal mezenterik lenf nodları ve oradan ektranodal bölgelere fizyolojik olmayan geçişi olarak tanımlanmaktadır (19). Normal şartlar altında, transloke olan bakteriler ve mikrobiyal ürünler lamina propria ve mezenterik lenf nodları içinde fagositoza uğrar (20). Eğer konakçı mukozal bağışıklık sistemi tehlikeye girerse, savunma mekanizmaları başarısız olabilir, böylece bakteriler ekstraintestinal bölgelere ulaşabilir (21). Daha önce başka hastalıklardaki rolü araştırılmış olsa da mikrobiyal translokasyon, HIV enfeksiyonunda ilk olarak yaklaşık 10 yıl önce tanımlanmıştır (10). Ancak yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde mikrobiyal translokasyon HIV enfeksiyonu için genel bir fenomen kabul edilmektedir (18). Mikrobiyal translokasyon, indüklediği inatçı enflamasyona bağlı olarak, HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Önemli olarak, HIV ile enfekte bireylerde viral baskılanmadan bağımsız olarak mikrobiyal translokasyon ile hastalığın progresyonu ve mortalite arasında ilişki tespit edilmiştir (14).

Gram negatif bakteriyel hücre duvarlarının bir bileşeni ve TLR-4'ün bilinen bir agonisti olan LPS, mikrobiyal translokasyonun ana belirleyicisi olarak kabul edilir (19,22). Yapılan birkaç çalışmada plazma LPS seviyesi ile CD38+HLA-DR+ CD8+ T-hücre sayısı, monosit aktivasyonu ve IFN-γ, IL-6, TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokin seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (10,23,24). Gastrointestinal sistem mukozası ve karaciğerde bulunan lokal savunma

mekanizmalarına ek olarak, dolaşımda transloke olan LPS'yi nötralize etmek ve koruyucu bir bağışıklık oluşturmak amacıyla çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu koruyucu faktörler arasında, LPS çekirdek antijenine karşı oluşan IgM, IgG ve IgA ve endotoksin çekirdek antikorları (EndoCAb) bulunmaktadır. Bu antikorlar dolaşımda aşırı endotoksin sirkülasyonunun olduğu sepsis gibi durumlarda LPS'yi nötralize eder (19,25). Bunun sonucunda EndoCAb düzeyi azalır. Doğal immün sistemde, LPS'nin bağlayıcı protein (LBP) ile etkileşimi ile LPS CD14 üzerine katalitik olarak aktarılır. Daha sonra NF-KB aktivasyonu ve sitokin üretimine yol açan çeşitli tepkimeler başlatılır (26). Böylece anormal bir immün aktivasyon durumu başlatılmış olur. Akut HIV enfeksiyonunda konak cevabı ile rölatif normal LPS seviyeleri sağlanırken, HIV enfekte olmayan bireylere göre daha yüksek LBP, sCD14 ve EndoCAb seviyeleri izlenmektedir. Ancak HIV/AIDS olgularında kronik enfeksiyon fazında EndoCAb titreleri düşerken, artmış LPS seviyeleri gözlenmektedir (19). HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyonu gösteren biyobelirteçler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Mikrobiyota Disbiyozisi ve HIV İlişkisi

Tüm anatomik bölgelerde birlikte yaşayan bakteri, virüs, mantarlar dahil olmak üzere tüm mikroorganizmalara genel olarak mikrobiyota denilmektedir. Mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir. İnsan mikrobiyotasının büyük kısmı, başta sindirim sistemi olmak üzere deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonize olmuştur. Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz net olmamakla beraber, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda hastalık durumunda oluşan, dengenin bozulduğu, faydalı bakterilerin azaldığı mikrobiyotaya "disbiyozis" adı verilmektedir. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda sindirim sistemi mikrobiyotasının birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal bağışıklık sistemi fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir "organ" görevi yerine getirdiği anlaşılmıştır (27). İntestinal mikrobiyota sindirim sisteminde birçok noktada kilit role sahiptir ve sindirim sistemi hastalıkları ile ilişkilidir.

Tablo 1: HIV ile yaşayan bireylerde kronik enflamasyon biyobelirteçleri

CRP	↑↑↑
IL-6	↑↑↑
TNF-α	↑↑↑
sCD14	↑↑↑
sCD163	↑↑↑
Serum LPS	↑↑↑
EndoCAb	↓↓↓

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü, CRP: C-reaktif protein, IL-6: İnterlökin-6, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa, sCD14: Soluble CD14, sCD163: Soluble CD163, LPS: Lipopolisakkarit, EndoCAb: Endotoksin çekirdek antikorları

Bunun dışında enflamasyon, immünite, beslenme ve endokrin sistem üzerine olan etkileri nedeniyle, sindirim sistemi dışında da çok sayıda hastalığın patogeneğinde etkilidir.

HIV ile yaşayan bireylerde mikrobiyota disbiyozu ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon birbiri ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda serum LPS seviyeleri, kan mikrobiyotası ve proenflamatuvar sitokin seviyelerinin ölçümü ile disbiyozis ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon arasındaki pozitif korelasyon gösterilmeye çalışılmıştır (Şekil 1) (28).

İntestinal mikrobiyotadaki değişimin HIV ile yaşayan bireylerde de gözleendiği birçok çalışmada gösterilmiştir (29-31). HIV/AIDS olgularında bireylerin intestinal mukoza ve dışkı örneklerinde *Prevotella* spp. türünün nispi bolluğunda anlamlı bir artış bulunurken, *Bacteroides* spp. türünde anlamlı bir azalma olduğu ortaya konulmuştur (32-34). Bu disbiyozisin HIV/AIDS hastalarında engellenemeyen kronik enflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (35-37). İntestinal sistemden bakteri kaybı, HIV ile enfekte bireylerin gastrointestinal enflamasyonu yönetme yeteneğini azaltabilmekte ve T-hücre alt kümelerinin değişmesine neden olabilmektedir. Hayvan modellerinde *Bacteroides fragilis* tarafından üretilen polisakkarit A'nın anti-enflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu ve hafıza CD4+ T-hücre popülasyonunu artırdığı gösterilmiştir (38). HIV enfeksiyonunda sayısı azalmış diğer bakteri türleri ise *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Coprococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Blautia* spp. ve *Ruminococcus* spp.'dir. *Prevotella* spp. türlerinin yanında sayısında artış izlenen türler ise *Pseudomonas* spp., *Acinetobacte* spp., *Campylobacter* spp., *Escherichia* spp. ve *Desulfovibrio* spp.'dir (18).

Mikrobiyota Disbiyozisi ve Mikrobiyal Translokasyonun Önlenmesinde Probiyotiklerin Yeri

İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyota manipülasyonunun bu hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür (39). Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı bu amaçla

Tablo 2: Probiyotiklerin tedavide kullanıldığı alanlar*

Laktoz intoleransı	Vajinal enfeksiyonlar
Diyare	Batın cerrahisi sonrası gelişebilecek enfeksiyonların önlenmesi
<i>H. pylori</i> enfeksiyonu	Kolon kanseri
Chron hastalığı ve ülseratif kolit	Obezite
İrritable barsak sendromu	Allerjik hastalıklar (astım, egzema vs.)
Alkolik hepatosteatoz	Otizm
Fibromyalji	Multipl skleroz
Romatolojik hastalıklar	Şizofreni

*[38-41] no'lu kaynaklardan uyarlanmıştır

kullanılabilecek yöntemlerdir. İntestinal mikrobiyotanın probiyotik, prebiyotik gibi ürünlerle modifiye edilmesi giderek artan oranda tedavide yer bulan yöntemlerdir. Son yıllarda birkaç çalışmada kritik hastalar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda probiyotik kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (40-42). Bu hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Probiyotikler mide asidi ve safra salgısı gibi gastrointestinal sistemin zor koşullarına dayanabilmelerini sağlayan çeşitli özelliklere sahiptir ve diğer enterik mikroorganizmalarla rekabet durumunda yaşayabilmektedir. Probiyotiklerin çoğu ilk olarak sağlıklı insanlardan izole edilmiştir ve kullanımının güvenli olması beklenmektedir (43).

Probiyotiklerin faydalı etkilerinin, yalnızca barsakla ilişkili hastalıklarla sınırlı olmadığı, aynı zamanda farklı akut ve kronik bulaşıcı hastalıklarda da faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, probiyotiklerin barsak mikrobiyal ekosistemini değiştirebilmesi, barsak bariyer fonksiyonunu geliştirebilmesi, mukoza ve epitel için güçlü bir şekilde adherens sağlayabilmesi, antimikrobiyal maddeler üretebilmesi ve doğal ve kazanılmış immün yanıtı artırarak bağışıklık aktivitesini modüle edebilmesidir (43).

Daha önce bahsettiğimiz üzere, ART gastrointestinal mukozanın yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün restorasyonu ve dolayısıyla immün aktivasyonunun düzenlenmesinde minimal bir etkiye sahiptir. Ayrıca HIV ile yaşayan bireylerde intestinal mukozada yaşanan enterosit ve CD4+ T-hücre kaybının ART emilimini engellediği gösterilmiştir. Bu nedenle gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü artıran tamamlayıcı terapötik alternatifler arama gereksinimi ortaya çıkmıştır (44). Bir çalışmada probiyotik kullanımı ile serum LBP, IFN γ , IL-6 seviyelerinde anlamlı düşüş izlendiği gösterilirken, diğer enflamasyon markerlarında ve CD4+, CD8+ T-lenfosit sayılarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (45,46). Ayrıca, HIV ile yaşayan bireylerde probiyotik kullanımının mikrobiyal translokasyon mekanizmasında önemli rol oynayan Th17 hücrelerini artırdığı ortaya konulmuştur (47). Ancak probiyotik kullanımın bu etkilerinin probiyotik içeriği ve dozu ile ilişkili olarak değişebileceği bildirilmiştir. Probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda HIV ile yaşayan bireylerde probiyotik kullanımının, gastrointestinal mukozanın bütünlüğünü artırdığı, CD14, LBP, pro-enflamatuvar sitokinleri azaltıp, epitelyal hücreler arasındaki sıkı bağlantıyı güçlendirdiği gösterilirken, diğer bazı probiyotik çalışmalarında probiyotiklerin HIV/AIDS olgularında etkili olmadığı ortaya konulmuştur (48,49). Bahsedilen çalışmalarda probiyotiklerin kronik enflamasyon üzerinde ılımlı etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, bu etki net olarak açıklanamamıştır (50). Bu nedenle probiyotiklerin/prebiyotiklerin HIV-1 enfeksiyonunda sahip olabileceği

potansiyel terapötik kullanımı tanımlamak için bu alanda ek çalışmalar yapılması gerekmektedir (44).

Tedavi alanında sağlanan hızlı gelişmeler sonrasında HIV enfeksiyonu kronik ve yönetilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Ancak etkin ART ile HIV RNA düzeyi saptanamaz düzeylere indirilse de, HIV hastalığının ilerlemesi ile kronik enflamasyonun önlenemediği bilinmektedir. HIV enfeksiyonunda görülen kronik enflamasyon; kanda tespit edilemeyen düzeylere inmesine rağmen lenf nodlarında ve lenfatik dokularda virüsün bulunmaya devam etmesi, virüsün kendisinin T-hücre aktivasyonuna sebep olması, CMV ko-enfeksiyonu ve intestinal floranın değişmesi sonucu baskın hale gelen patojen bakterilerin barsak mukozasında enflamasyonu uyarak mukozal geçirgenliği artırması gibi bir takım faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır (8,9). HIV aracılı intestinal mukoza hasarı sonucu LPS gibi intestinal mikrobiyal ürünlere sürekli maruziyet (mikrobiyal translokasyon) persistan enflamasyon patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır (9,10). Mikrobiyal translokasyon viral baskılanmadan bağımsız olarak hastalığın progresyonu ile ilişkilidir. Persistan enflamasyonu indüklemesi ile HIV enfeksiyonunda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir (13). Serum LPS seviyeleri, kan mikrobiyotası ve pro-enflamatuvar sitokin seviyelerinin ölçümü ile disbiyozis ile mikrobiyal translokasyon ve kronik enflamasyon arasındaki pozitif korelasyon araştırılmaya devam edilmektedir (27). İntestinal mikrobiyotanın çok sayıda hastalıkla ilişkisinin gösterilmesi, mikrobiyotaya manipülasyonunun HIV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı bu amaçla kullanılabilecek yöntemlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak, HIV enfeksiyonunda durdurulamayan kronik enflamasyon ve mikrobiyotaya ilişkisinin daha net bir şekilde ortaya koyulması ve beraberinde mikrobiyotayı değiştirme amaçlı yapılacak terapötik müdahale çalışmaları, HIV enfeksiyonu tedavisinde çığır açabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.B., B.K., Dizayn: Z.B., B.K., Literatür Arama: Z.B., B.K., Yazan: Z.B., B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kaur US, Shet A, Rajnala N, et al. High Abundance of genus *Prevotella* in the gut of perinatally HIV-infected children is associated with IP-10 levels despite therapy. *Sci Rep*. 2018;8:17679.
2. Herrera S, Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S. HIV, Cancer, and the Microbiota: Common Pathways Influencing Different Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:1466.
3. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39:633-645.
4. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg*. 2006;16:143-152.
5. Highleyman L. Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA*. 2010;22:12-26.
6. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, et al. Induction of a striking systemic cytokine cascade prior to peak viremia in acute human immunodeficiency virus type 1 infection, in contrast to more modest and delayed responses in acute hepatitis B and C virus infections. *J Virol*. 2009;83:3719-3733.
7. Chevalier MF, Petitjean G, Dunyach-Rémy C, et al. The Th17/Treg ratio, IL-1RA and sCD14 levels in primary HIV infection predict the T-cell activation set point in the absence of systemic microbial translocation. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003453.
8. Doisne JM, Urrutia A, Lacabaratz-Porret C, et al. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection. *J Immunol*. 2004;173:2410-2418.
9. Hsue PY, Waters DD. HIV infection and coronary heart disease: mechanisms and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:745-759.
10. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006;12:1365-1371.
11. Highleyman L. Inflammation, immune activation, and HIV. *BETA*. 2010;22:12-26.
12. Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;201:1788-1795.
13. Burdo TH, Lo J, Abbara S, et al. Soluble CD163, a novel marker of activated macrophages, is elevated and associated with noncalcified coronary plaque in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2011;204:1227-1236.
14. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma levels of soluble CD14 independently predict mortality in HIV infection. *J Infect Dis*. 2011;203:780-790.
15. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood*. 2008;112:2826-2835.
16. Favre D, Mold J, Hunt PW, et al. Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med*. 2010;2:32ra36.
17. Chege D, Sheth PM, Kain T, et al. Sigmoid Th17 populations, the HIV latent reservoir, and microbial translocation in men on long-term antiretroviral therapy. *AIDS*. 2011;25:741-749.
18. Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, et al. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11:182-190.
19. Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26:2-18.
20. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol*. 1995;3:149-154.
21. Tancredi CH, Andreumont AO. Bacterial translocation and gram-negative bacteremia in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis*. 1985;152:99-103.
22. Beutler B. Tlr4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:20-26.
23. Klatt NR, Funderburg NT, Brenchley JM. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol*. 2013;21:6-13.
24. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS One*. 2008;3:e2516.
25. Barclay GR, Scott BB, Wright IH, et al. Changes in anti-endotoxin-IgG antibody and endotoxaemia in three cases of gram-negative septic shock. *Circ Shock*. 1989;29:93-106.
26. Anderson KV. Toll signaling pathways in the innate immune response. *Curr Opin Immunol*. 2000;12:13-19.
27. Yılmaz K, Altındış M. Gastrointestinal Microbiota and Fecal Transplantation. *Nobel Med*. 2017;13:9-15.
28. Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection. *J Infect Dis*. 2015;211:19-27.
29. Ji Y, Zhang F, Zhang R, et al. Changes in intestinal microbiota in HIV-1-infected subjects following cART initiation: influence of CD4+ T cell count. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7:113.
30. Sun Y, Ma Y, Lin P, et al. Fecal bacterial microbiome diversity in chronic HIV-infected patients in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5:e31.
31. Bandera A, De Benedetto I, Bozzi G, et al. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:73-80.
32. Noguera-Julian M, Rocaforat M, Guillén Y, et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*. 2016;5:135-146.
33. Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, et al. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria. *AIDS*. 2017;31:857-862.
34. Lu W, Feng Y, Jing F, et al. Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients. *Front Microbiol*. 2018;9:1451.
35. Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol*. 2014;7:983-994.
36. Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects. *PLoS Pathog*. 2014;10:e1003829.
37. Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism. *Sci Transl Med*. 2013;5:193ra91.
38. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008;453:620-625.
39. Vujkovic-Cvijin I, Somsouk M. HIV and the Gut Microbiota: Composition, Consequences, and Avenues for Amelioration. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16:204-213.
40. Manzanares W, Lemieux M, Langlois PL, et al. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;19:262.
41. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;67:571-580.
42. Uymaz B. Probiotics and Their Use. *PAJES*. 2010;16:95-104.
43. Karacaer C, Varim C, Toka B, et al. Bağırsak Mikrobiyotası, Probiyotikler ve İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS). *J Hum Rhythm*. 2017;3:120-125.
44. Feria MG, Taborda NA, Hernandez JC, et al. Efecto de la terapia con probióticos/prebióticos sobre la reconstitución del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 [Effects of prebiotics and probiotics on gastrointestinal tract lymphoid tissue in hiv infected patients]. *Rev Med Chil*. 2017;145:219-229.
45. Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;68:256-263.
46. Pinacchio C, Scheri GC, Statzu M, et al. Type I/II Interferon in HIV-1-Infected Patients: Expression in Gut Mucosa and in Peripheral Blood Mononuclear

- Cells and Its Modification upon Probiotic Supplementation. *J Immunol Res*. 2018;2018:1738676.
47. Ishizaki A, Bi X, Nguyen LV, et al. Effects of Short-Term Probiotic Ingestion on Immune Profiles and Microbial Translocation among HIV-1-Infected Vietnamese Children. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2185.
48. Hummelen R, Chantalucha J, Butamanya NL, et al. Effect of 25 weeks probiotic supplementation on immune function of HIV patients. *Gut Microbes*. 2011;2:80-85.
49. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. The efficacy and safety of probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials*. 2004;5:183-191.
50. Carter GM, Esmaili A, Shah H, et al. Probiotics in Human Immunodeficiency Virus Infection: A Systematic Review and Evidence Synthesis of Benefits and Risks. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw164.