



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ ALAN VİRAL YÜKÜ BASKILANMIŞ ERKEKLERDE OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Safiye Nur Özcan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2020





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANTİRETROVİRAL TEDAVİ ALAN VİRAL YÜKÜ BASKILANMIŞ ERKEKLERDE OSTEOPOROZ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Safiye Nur Özcan

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İstanbul-2020

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, hastalara yaklaşımından çok şey öğrendiğim, saygıdeğer hocam Prof. Dr. İlyas Dökmetaş'a,

Başımın sıkıştığı her anda yanına koştuğum, her zaman güleryüzüyle yüzümde tebessüm sebebi olan, her mutluluğumu da büyük bir keyifle paylaştığım, gerek hastalarla iletişimi gerek meslektaşlarıyla iletişiminden ömürlük dersler çıkardığım, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, evliliğimin şahidi olan, keşke gerçek hayatta bir ablam olsa ve o olsa dediğim Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi'ye,

Hastaların yönetimi ile ilgili birçok şey öğrendiğim, uzun ve keyifli vizitlerinde hasta ve hastalıklara farklı açılardan bakmayı öğreten Uzm. Dr. Nuray Uzun Kes'e,

Tanıdığım en orjinal insan olan, kendisini görmenin bile yüzümüzde tebessüm sebebi olduğu, gerek tıp ile ilgili gerek tıp dışı her konuda üst düzey bilgiye sahip olan ve bu özelliğine hayran olduğumuz, abilerin abisi Uzm. Dr. Alper Gündüz'e,

Bilgi birikimini her daim bizlere sunan, bilgiye nasıl ulaşılacağını gösteren, ' Ahsen abla birşey sorabilir miyim?' ekibinin daimi elemanlarından biri olarak asla geri çevirmediği ve 5 yıl boyunca sabrıyla kendisine hayran bıraktıran Uzm. Dr. Ahsen Öncül'e,

Karakteristik kahkahasıyla kliniğimizi şenlendiren, farklı klinik misyonuyla çok şey öğrendiğim, birlikte poliklinik yapmaktan keyif aldığım, Uzm. Dr. Mustafa İsmet Zeren'e,

Hayatın her alanında en iyi tavsiyeleri alabileceğimiz, sakinliğiyle, bilgisiyle her daim yanımızda olan, şimdi farklı şehirlerde ama her zaman kalbimizde olan Uzm. Dr. Aziz Ahmad Hamidi'ye,

Kısacık bir süre kliniğimizde çalışan, farklı kıtadan her istediğimde iletişim kurabildiğim , bilim insanı olmak için doğan canım Uzm. Dr. Burcu İşler'e,

Hem asistan olarak hem uzman olarak çalışma fırsatı bulduğum, her konuda pratik ve mantıklı fikirleriyle yanımızda olan Uzm. Dr. Ceren Atasoy Tahtasakal'a

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinden Doç. Dr. Banu Bayraktar ve Doç. Dr. Elif Aktaş Sepetçi'ye, Radyoloji Kliniğinden Prof. Dr. Mehmet Ertürk'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden Doç. Dr. Nazan Dalgıç'a, İç Hastalıkları Kliniğinden Uz. Dr. Fatih Borlu'ya, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya'ya,

Bir çömez olarak hayatıma giren, her daim tüm varlığıyla yanımda olan, can yoldaşım, kız kardeşim Dr. Emine Çelik'e,

Asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım, tatlı acı pek çok anımın olduğu, varlıkları bana güç katan Dr. Nazife Duygu Demirbaş, Dr. Özlem Gül, Dr. Sinan Çetin, Dr. Merve Bedir, Dr. Yıldız Verdi, Dr. İrem Genç, Dr. Esin Nagihan Öztürk, Dr. Hakkı Meriç Türkkan'a,

Rotasyonla kalmayıp daimi dostum olan, her zaman yanımda hissettiğim Dr. Melek Yalçın Mutlu, Dr. Hatice Köstek, Dr. Şermin Dinç Sonuşen'e,

Kliniğimizin güleryüzlü, çalışkan sorumlu hemşiresi, ablamız Elif Karayel Bilgili ve asistanlık sürecinde yolumuzun kesiştiği tüm hemşirelerimiz ile personellerimize, kliniğimizin yoğunluğuna rağmen özveri ile her daim çalışan birtanecik sekreterimiz Nuray Özmeral'e,

Her zaman yanımda olan başta annecim ve canım kızkardeşim olmak üzere tüm aileme,

Sevgisi, şefkatiyle beni en mutlu eden, en büyük İYİ Kİ'm, canım eşime,

Sonsuz teşekkürler, iyi ki varsınız...

Dr. Safiye Nur Özcan

II. İÇİNDEKİLER

I.TEŞEKKÜR I
II. İÇİNDEKİLER III
III. ÖZET IV
IV. ABSTRACT VI
V. KISALTMALAR VIII
VI. TABLO LİSTESİ X
VII. ŞEKİL LİSTESİ XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 4
2.1 HIV VE KEMİK MİNERAL DANSİTESİ 9
2.1.1 Epidemiyoloji 9
2.1.1.1 Artmış kırık riski 9
2.1.1.2 Osteopeni ve osteoporoz sıklığı 9
2.1.2 Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık için risk faktörleri 10
2.1.2.1 Geleneksel risk faktörleri 10
2.1.2.2 Vitamin D eksikliği 11
2.1.2.3 HIV İnfeksiyonunun Kemik Demineralizasyonuna Etkisi 12
2.1.2.4 Hepatit C infeksiyonu 13
2.1.2.5 Antiretroviral tedavilerin kemik demineralizasyonuna etkisi 13
2.1.3 HIV ile infekte bireylerde KMY taranması 16
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 19
4.BULGULAR 23
5. TARTIŞMA 36
6.SONUÇ 44
7.KAYNAKLAR 45
8.ÖZGEÇMİŞ 51
9.ETİK KURUL ONAY FORMU 53

III. ÖZET

Giriş: HIV/AIDS epidemisi, bugün küresel ölçekte önemli bir boyuta ulaşmıştır. Ülkemiz ise HIV/AIDS açısından hastalığın az sıklıkla görüldüğü ülkeler arasında yer almakla birlikte, son yıllarda vaka sayılarında artış izlenmektedir. ART ile HIV ile infekte bireylerin yaşam beklentisi uzamıştır. HIV ile infekte bireyler daha uzun yaşamaya devam ettikçe sistemik, metabolik komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlamıştır. İnfeksiyon sürecinde kemik kitlesi ve dokusunun mikromimari yapısı üzerinde gelişen olumsuz etkiler sebebiyle kemik mineral dansitesinde azalma ve kemiklerde fraktür riski ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda kliniğimizde takipli olan hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan, 50 yaş altı ART alan erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Ocak 2019 – Nisan 2019 tarihleri arasında retrospektif gözlemsel karşılaştırmalı vaka serisi olarak gerçekleştirildi. Polikliniğimizde takip edilen HIV ile enfekte, 50 yaş altı erkek hastaların demografik, klinik, laboratuvar verileri, alışkanlıkları, ilaç kullanım bilgileri dosya kayıtlarından incelendi. Hastalara poliklinik takibinde '1 dakikalık osteoporoz risk testi' uygulandı. Çalışmaya 211 hasta dahil edildi. Bağımsız üç grup ortalamasının karşılaştırılmasında, normal dağılım koşullarının sağlandığı durumda Tek Yönlü ANOVA testi, sağlanmadığı durumda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tek Yönlü ANOVA testinde anlamlı bir fark saptandığında post hoc analizde Scheffe testi tercih edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Belirleyici faktörlerin saptanmasında Binary Lojistik Analizi kullanıldı. Yapılan istatistik testlerde güven aralığı %95, alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 34,8 ± 7,6 olarak hesaplandı. Hastaların cinsel yönelimi; 164 hasta (%77,8) ESE 47 hasta (%22,2) heteroseksüeldi. Ortalama VKİ 24,1 kg/m^2 idi. Çalışmaya katılan hastaların %58,3'ü sigara kullanıyorken %41,7'si kullanmıyordu. CD4+ T lenfosit sayısı ortalama 759 /uL, en düşük CD4+ T lenfosit sayısı 383 /uL, başlangıç HIV-RNA düzeyi 369259±898822 kopya/ml idi. 25-OH vitamin D düzeyinin ortalama 20,3 ug/L, referans değerlere

bakıldığında D vitamini yetersizliği olduğu saptandı. Hastaların HIV tanı süresi ortalama 45±25,5 aydı. L1-4, femur boyun ve femur total Z skoru sonuçlarına göre 72(%34,1) hastanın DEXA sınucunun normal olduğu görüldü. 94(%44,5) hastada osteopeni, 45(%21,4) hastada osteoporoz olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğu (%87,7) tenofovir etken maddeli ART rejimleri almaktaydı. 92 (%43,6) hasta TDF içerikli ART kullanırken, 93 (%44,1) hasta TAF içerikli ART kullanmaktaydı. TDF kullanım süresi ortalama 39,2±20,1 ay'dı. 174(%82,5) hastanın daha önce ya da şu anda TDF bazlı ilaç kullandığı görüldü, ayrıca TAF bazlı rejim kullanan hastaların 70'inin (%75,3) geçmişte TDF kullanımı olduğu görüldü. HIV tanı süresi, ART kullanım süresi, şu anda TDF kullanımı olması, geçmişte TDF kullanımı ve toplam TDF kullanım süresi ile azalmış KMY arasında anlamlı ilişki saptandı. ART kullanım süresindeki her bir ay artışın osteoporoz riskini 1,03 kat arttırdığı saptandı. Normal DEXA'ya sahip hastaların osteopenisi olan hastalarla karşılaştırmasında geçmişte TDF kullanımının osteopeni riskini 3,2 kat arttırdığı saptandı. Normal DEXA değerine sahip olan ve azalmış KMY (osteopeni+osteoporoz) olan hastalar karşılaştırıldığında ise geçmişte TDF kullanımının azalmış KMY riskini 2,8 kat arttırdığı saptandı.

Sonuç: Bu sonuçlar 50 yaş altı sağlıklı bireyler ile yapılan taramalara göre yüksektir. HIV tanı süresi, ART, TDF kullanımıyla ilişkili azalmış KMY olabileceği gösterildi. Çalışmamızda 50 yaş altı ve virolojik supresyon sağlanmış HIV ile infekte bireylerde de azalmış KMY oranının sık olduğunu gösterilmiştir. Olguların ömür boyu sürecek takip ve tedavisi sırasında kemik sağlığı açısından dikkatli izlenmesi önemlidir.

Anahtar kelimeler: HIV, osteoporoz, risk faktörleri, DEXA, kemik mineral yoğunluğu, TDF, genç erkek

IV. ABSTRACT

Introduction: HIV/AIDS epidemic has reached a critical level on a global scale today. Our country is among the countries where the disease is rarely seen in terms of HIV/AIDS, but in recent years the number of cases has increased. With ART, the life expectancy of individuals infected with HIV has increased. As individuals infected with HIV continue to live longer, systemic and metabolic complications have become more frequent. Due to the adverse effects on the microarchitectural structure of bone mass and tissue during the infection process, there is a decrease in bone mineral content and the risk of fractures in the bones arises. We aimed to determine osteoporosis risk factors in men under 50 years of age who constituted the majority of patients followed in our clinic.

Material and Method: The study was conducted at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital as a retrospective observational comparative case series between January 2019 and April 2019. Demographic, clinical, laboratory data, habits, drug use information of HIV-infected male patients under 50 years of age were examined from file records. Patients were given a '1minute osteoporosis risk test' in outpatient follow-up. 211 patients were included in the study. Comparing the three independent group means, a One-Way ANOVA test was used in the case of normal distribution conditions, and the Kruskal Wallis test for not normally distributed variables. When a significant difference was detected in the One-Way ANOVA test, the Scheffe test was preferred for Post Hoc analysis. The Pearson Chi-Square test was used to compare categorical variables. Binary Logistics Analysis was used to determine the key factors. In statistical tests, the confidence interval was accepted as 95% and alpha significance level as $p < 0.05$.

Results: The mean age of the patients involved in the study was 34.8 ± 7.6. Sexual orientation of patients; 164 patients (77.8%) were MSM, 47 patients (22.2%) were heterosexual. The mean BMI was 24.1 kg/m2. While 58.3% of the patients participating in the study were smoking, 41.7% did not. The mean of CD4 + T lymphocyte count was 759 / uL, the lowest CD4 + T lymphocyte count 383 / uL, the

initial HIV-RNA level 369259 ± 898822 copies/ml. The mean level of 25-OH vitamin D was 20.3 ug/L and vitamin D deficiency was observed when reference values were examined. The mean HIV diagnosis period was 45 ± 25.5 months. L1-4, femur neck and femur total Z score results of 72 (34.1%) of the patient's DEXA result was normal. Osteopenia was found in 94 (44.5%) patients and osteoporosis in 45 (21.4%) patients. The vast majority of the patients (87.7%) participating in the study were taking ART regimens including tenofovir based agents. While 92 (43.6%) patients were using ART with TDF content, 93 (44.1%) patients were using ART with TAF content. TDF mean usage time was 39.2±20.1 months. It was seen that 174 (82.5%) patients were previously or presently using TDF-based drugs, and 70 (75.3%) of patients using the TAF-based regimen were found to have been used TDF before. There was a significant relationship between HIV diagnosis time, ART usage time, TDF use, TDF use in the past, total TDF usage time and decreased BMD. It was determined that each month increase in ART usage time increased the risk of osteoporosis 1.03 times. The comparison of patients with normal DEXA with those with osteopenia revealed that TDF use in the past increased the risk of osteopenia by 3.2 times. When patients with normal DEXA value and decreased BMD (osteopenia + osteoporosis) were compared, it was found that the use of TDF in the past increased the risk of decreased BMD 2.8 times.

Conclusion: These results are higher than those found in screenings among healthy individuals under 50 years of age. It has been shown that there may be a decreased BMD associated with HIV diagnosis time, ART, TDF use. Our study showed that the incidence of reduced BMD is also common in HIV-infected people under the age of 50 and undergoing virological suppression. Careful monitoring of patients for bone health during follow-up and lifelong treatment is important.

Keywords: HIV, osteoporosis, risk factors, DEXA, bone mineral density, TDF, young men

V. KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrom

ART: Antiretroviral tedavi

DEXA : Dual-Energy X- Ray Apsorptiometry

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EACS : European AIDS Clinical Society

EFV: Efavirenz

ESE: Erkeklerle seks yapan erkek

FRAX : Fracture Risk Assessment

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı

HCV: Hepatit C virüsü

HIV : Human Immunodeficiency Virus

IFN-α : Interferon-α

IFN-β : Interferon-β

IL-1 : Interleukin-1

IL-6 : Interleukin-6

IL-11 : Interleukin-11

ISCD: Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

NNRTI : Non-Nucleoside Reverde Transcriptase Inhibitors

NRTI : Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors

PI: Protease Inhibitors

PrEP : Pre-exposure prophylaxis

PTH : Parathormon

RANKL : Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-b Ligand

SD : Standard Deviation

TAF : Tenofovir Alafenamid Fumarat

TDF : Tenofovir Disoproksil Fumarat

TNF-α: Tümör nekroz faktör-α

UNAIDS: Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo1 HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 2018) 2

Tablo2 HIV ile infekte bireylerde kırık ve osteoporoz risk faktörleri 6

Tablo3 Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu 7

Tablo 4 Erkek osteoporozu nedenleri 8

Tablo 5 1 Dakikalık Osteoporoz Risk Testi 21

Tablo 6 Hastaların genel özellikleri 23

Tablo 7 Çalışmaya katılan hastaların alışkanlıkları 24

Tablo 8 '1 dakikalık osteoporoz risk testi' sonuçları 25

Tablo 9 Hastaların laboratuar verileri 26

Tablo 10 Kemik mineral yoğunluğu sonuçları 27

Tablo 11 Hastaların genel özellikleri ve KMY arasındaki ilişki 28

Tablo 12 Hastaların alışkanlıkları ve KMY arasındaki ilişki 30

Tablo 13 '1 dakikalık osteoporoz risk testi' ile KMY ilişkisi 32

Tablo 14 Laboratuvar verileri-KMY ilişkisi 33

Tablo 15 Normal KMY, osteopeni, osteoporoz DEXA sonuçları 34

Tablo 16 ART kullanım verileri ile KMY ilişkisi 35

Tablo 17 Azalmış KMY ile ilişkisi saptanan faktörlerin lojistik regresyon analizi 35

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yıllara Göre HIV/AIDS Vaka Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2018) 1

Şekil 2. Katılımcıların DEXA sonuçlarına göre dağılımı 27

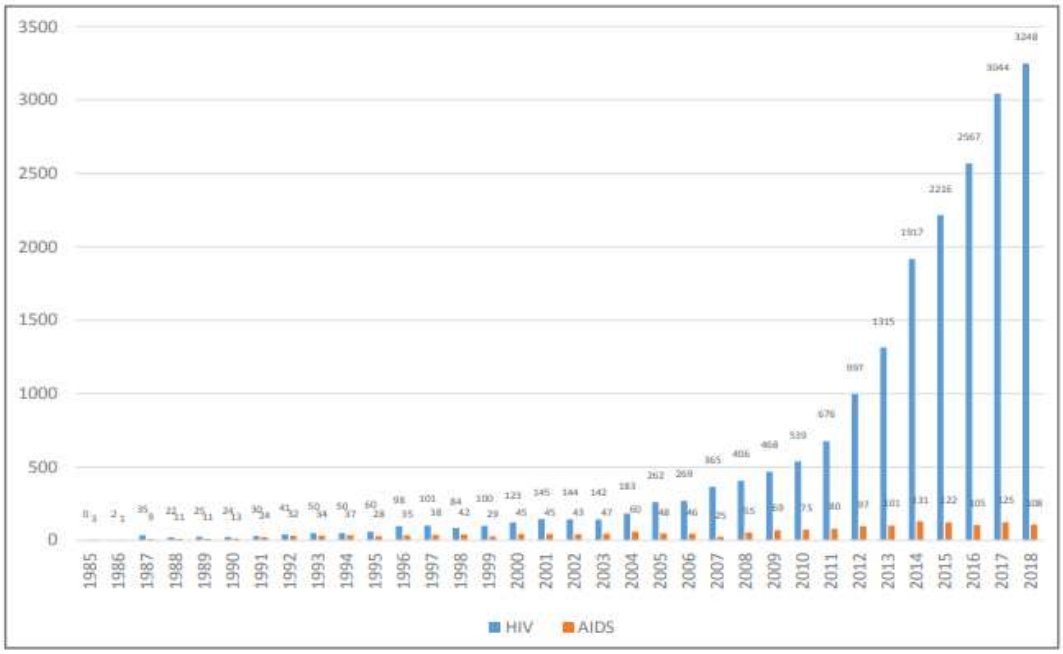
1.GİRİŞ VE AMAÇ

HIV/AIDS epidemisi, bugün küresel ölçekte önemli bir boyuta ulaşmıştır. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2019 yılı raporuna göre; dünyada HIV epidemisinin başlangıcından bu yana 74,9 milyon kişi HIV ile infekte olmuştur.

Ülkemiz ise HIV/AIDS açısından hastalığın az sıklıkla görüldüğü ülkeler arasında yer almakla birlikte, son yıllarda vaka sayılarında artış izlenmektedir. Yıllara göre HIV/AIDS vaka dağılımı Şekil 1'de belirtilmiştir (1). Sağlık Bakanlığı son verilerine göre ülkemizde 1 Ocak – 31 Aralık 2018 tarihleri arasında 3356 yeni tanı HIV pozitif birey tespit edilmişir. Bu hastaların %79,9'u erkek , %20,1'inin kadın olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde bugüne kadar tespit edilen vakaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo1'de belirtilmiştir (1).

Hastanemiz polikliniğinden takipli HIV ile infekte birey sayısı Mart 2020 tarihinde 1421'dir ve cinsiyet dağılımı Sağlık Bakanlığı verileriyle benzer şekildedir. Bu kişilerin gerek antiretroviral tedavi (ART) ile ilişkili gerek HIV ile ilişkili komplikasyonlar açısından takibi önem kazanmaktadır.

Şekil 1. Yıllara Göre HIV/AIDS Vaka Dağılımı (Türkiye 1985 – 31 Aralık 2018)



Tablo 1. HIV(+) Kişilerin Yaş Grubu ve Cinsiyete Göre Dağılımı (Türkiye 1985 – 2018)

Yaş grubu	**Erkek**	**Kadın**	**Toplam vaka**
0	57	28	85
1-4	34	29	63
5-9	16	9	25
10-14	16	10	26
15-19	345	113	458
20-24	2018	501	2519
25-29	2841	749	3590
30-34	2685	717	3402
35-39	2266	575	2841
40-44	1589	412	2001
45-49	1303	270	1573
50-54	996	216	1212
55-59	650	163	813
60-64	405	86	491
65 ve üstü	387	93	480
Yaşı bilinmeyen	114	55	169
TOPLAM	**15722**	**4026**	**19748**

HIV ile infekte bireyler daha uzun yaşamaya devam ettikçe sistemik, metabolik komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlanmıştır. İnfeksiyon sürecinde kemik kitlesi ve dokusunun mikromimari yapısı üzerinde gelişen olumsuz etkiler sebebiyle kemik mineral yoğunluğu (KMY) 'nda azalma ve kemiklerde fraktür riski ortaya çıkmaktadır (2). HIV ile infekte hastalarda KMY'deki azalma çok faktörlüdür. Bu faktörler; kronik HIV infeksiyonu, ART kullanımı ve geleneksel osteoporoz risk faktörleridir (3).

Çok sayıda çalışmada HIV ile infekte bireylerde infekte olmayan kontrol grubuna göre kırık riskinin arttığı gösterilmiştir (4). HIV ile infekte bireylerde farklı çalışmalarda osteopeni prevalansı %22-66 , osteoporoz prevalansı %1-26,8 olarak bildirilmiştir (5-6). Osteoporoz sıklığı ART alan HIV ile infekte bireylerde, HIV negatif hastalara göre üç kat daha yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalar iki yıllık ART sonrası KMY oranlarının %2-6 arasında azaldığını göstermiştir (2-4). Bu azalmanın yaş ile birlikte KMY'de beklenen azalmadan çok daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

Son kılavuzlar genel popülasyonda KMY azalmasının tedavisi için ≥65 yaş kadın, ≥70 yaş erkek ve herhangi bir yaşta frajil fraktür öyküsü olan bireylere tarama amaçlı "Dual-energy x- ray apsorptiometry" (DEXA) yapılmasını önermektedir. Bunlara risk faktörleri ilave edilmesi durumunda daha genç postmenopozal kadınlara ve ≥50 yaş erkeklere de DEXA yapılması önerilmektedir. HIV infeksiyonun varlığı da sekonder osteoporoz nedeni olarak kabul edilmektedir ve çok sayıda çalışmada HIV ile infekte genç bireylerde aynı yaş grubundaki sağlıklı popülasyon ile kıyaslandığında KMY'deki düşüklükler dikkat çekmektedir (2-4).

Çeşitli çalışmalarda HIV ile infekte bireylerde KMY'deki azalma gösterilmiştir. HIV ile infekte bireylerde KMY azalmasının değerlendirildiği literatürdeki çalışmaların çoğu kadın ve erkek hastaları içeren, virolojik supresyon olan ve olmayan tüm hastaların dahil edildiği heterojen hasta gruplarını içermektedir (7-8). HIV tanısı ile takipli hastalarımızın büyük çoğunluğunu oluşturan, erkek ve ART alan hastalarla ilgili son zamanlarda yapılan çok sayıda çalışmada aynı yaş grubundaki bireylerle yapılan karşılaştırmada osteopeni ve osteoporoz sıklığındaki artış gösterilmiştir (5,7,9). Ülkemizde bu hasta grubunda yapılmış çalışma literatür taramasında bulunamadı, HIV ile infekte hastaların büyük çoğunluğunu oluşturan bu hasta grubunda osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi önem kazanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Osteoporoz; kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılganlığının ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet sistemi hastalığıdır. Bu tanımlama 1990 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Osteoporoz Konferansı'nda belirlenen uluslararası bir konsensustur (10).

Tüm dünyada insan yaşamının uzaması ile yaşlanan nüfusun artmasıyla, osteoporoz giderek önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir. Her 3 kadın ve her 5 erkekten birinde osteoporotik kırık riski bulunmaktadır (11). Türkiye Osteoporoz Derneği'nin 12 farklı bölgede 50 yaş ve üzerindeki 26,424 kişide ve 2 hastane araştırmasında yapılan FRAKTÜRK çalışmasının sonuçlarına göre 50 yaş ve üzeri femur boynun ölçüm sonuçlarına göre erkelerde %7,5, kadınlarda %12,9'ünde osteoporoz tespit edilmiştir (12).

Osteoporoz tanısı ve tedavinin takibi için farklı parametreler kullanılmaktadır. Genel olarak tanı için üç farklı yöntemden faydalanılabilir:

- Görüntüleme yöntemleri
- Biyokimyasal belirteçler
- Kemik biyopsisi

KMY ölçümü, kırık riskinin araştırılması ve farklı tedavilere iskelet yanıtının belirlenmesi açısından en değerli ve en kolay uygulanabilen yöntemdir.

Biyokimyasal belirteçler ise kemik yapım ve yıkım döngüsünü tanımlar. Bu belirteçlerin birçoğuyla kemiğin yeniden düzenlenmesini (remodeling) takip etmek eskisinden çok daha kolay ve radyolojik tetkiklere göre çok daha önce olabilmektedir. Biyokimyasal belirteçlerin üstünlükleri ise, kemik dokusundaki çok küçük değişiklikleri en gelişmiş radyolojik tekniklerden ve diğer testlerden çok daha önce ortaya çıkarabilmesidir. Kemiğin yapımı ile ilgili biyokimyasal belirteçler

osteokalsin, alkalen fosfataz, prokollajen tip-I'dir. Kemiğin yıkımı ile ilgili belirteçler ise piridinolin ve deoksipiridinolin, Tip-I kollajen çapraz bağlı telopeptitleri hidroksiprolin, kemik sialoproteinidir.

İliak kemik biyopsisi tanı yöntemi olarak sadece atipik ve komplike vakalarda kullanılır. Primer olarak osteomalazi ve diğer metabolik kemik hastalıklarının ve kemik iliğini etkileyen patolojilerin dışlanmasını sağlar. Kemik biyopsisi yüksek ve düşük kemik turnoverını tanımlamak için kullanılabilmesine rağmen klinik pratikte kullanılan bir yöntem değildir.

DEXA günümüzde en yaygın kullanılmakla beraber altın standart olan KMY ölçüm metotudur. 1980'lerde geliştirilmiş ve 1988'den itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İskelet bölgesi, değişik yoğunlukta iki X ışını demetine maruz bırakılır ve KMY alınan radyasyon miktarından, bilgisayar programları aracılığıyla hesaplanır. İki ayrı ölçüm yapılarak, yumuşak doku (değişen miktarlarda kas ve yağ dokusu) etkisi hesaplanır ve ölçülen değerden çıkarılır. DEXA ile santral (kalça ve omurga), periferik (önkol) ve hatta tüm vücut taraması yapılabilmektedir (11,13).

Diğer KMY ölçüm yöntemleri; single enerji X ışını absorpiyometrisi, kantitatif bilgisayarlı tomografi, radyografik absorbsiyometre ve kantitatif ultrasondur.

DEXA yöntemi kullanılarak yapılan KMY değerlendirmesi; DSÖ kriterleri esas alınarak T skoruna (ölçülen KMY'nin genç erişkin referans popülasyonun ortalama KMY'siyle kıyaslanmasının standard sapma [SD] olarak tanımlanmasına) göre yapılmaktadır. Bu kriterlere göre postmenopozal kadın ve 50 yaş ve üstü erkeklerde T skorunun -1 SD'nin altında olması normal, -1 ile -2.5 SD arasında olması osteopeni, -2.5 SD'nin üzerinde olması ise osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Elli yaşından daha genç kişilerde ise (aynı yaştaki cins ve etnisite bakımından eşleştirilmiş bireyler esas alınarak) Z skoru kullanılması tercih edilir; bu skorun -2.0 SD ve üzerinde olması o yaş grubu için beklenen aralığın altında olarak değerlendirilir (10-13).

50 yaş altı KMD değerlendirmesinde Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD) Z skorunun -1 SD'nin altında olması normal, -1 ile -2 SD arasında olması osteopeni, -2 SD ve üzerinde olması ise osteoporoz olarak tanımlanmaktadır (5,14,15).

Epidemiyolojik veriler genç popülasyonda sınırlıdır, çünkü bu popülasyonda idiyaopatik osteopeni ve osteoporoz nadirdir. Osteoporoz önlenebilir ve tedavi edilebilir, kırık oluşuncaya kadar uyarıcı bulguları olmayan sessiz bir hastalıktır. Tanıda; detaylı bir öykü, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanımı önerilir (11,13).

HIV ile infekte bireylerde kırık ve osteoporoz risk faktörleri Tablo 2'de, osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu Tablo 3' de belirtilmiştir.

Tablo 2. HIV ile infekte bireylerde kırık ve osteoporoz risk faktörleri

Geleneksel Risk Faktörleri	HIV ilişkili Risk Faktörleri
İleri yaş	ART kullanımı
Kafkas ırk	Hepatit C ya da B koenfeksiyonu
Düşük Vücut Kitle İndeksi(VKİ)	İmmün sistem modülasyonu
Hafif travma ile fraktür öyküsü	Viral proteinler
Ailede kalça kırığı öyküsü	Kronik inflamasyon
Malabsorbsiyon	İlaç kullanımı
Vitamin D eksikliği	
Menopoz ve erkek hipogonadizmi	
Alkol kullanımı	
Sigara kullanımı	
Yetersiz fiziksel aktivite	
Glukokortikoid kullanımı	
Proton pompa inhibitörü kullanımı	
Komorbiditeler	

Tablo 3. Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu

✓ 65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)
✓ Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı Risk faktörleri; • 3 aydan uzun süreli ≥5 mg/gün prednizolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı • Sigara • Artmış alkol tüketimi • Düşük VKİ (<20 kg/m2) ya da majör kilo kaybı • Romatoid artrit • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Direkt grafilerde kırık varlığı
✓ <50 yaş kadın ve erkeklerde • Hipogonadizm ya da erken menopoz • Frajilite kırığı • En az 3 ay ≥5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı • Sigara • Artmış alkol tüketimi • Düşük VKİ (<20 kg/m2) ya da ciddi kilo kaybı • Romatoid artrit • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Direk grafilerde kırık varlığı • Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı

Osteoporoz kadınlar kadar olmasa da erkekleri de etkileyen bir hastalıktır. Dünyada yılda 9 milyon osteoporotik kırık gelişirken %39'u erkeklerde görülür. ABD'de 8 milyondan fazla osteoporozlu ya da düşük KMY olan erkek vardır. Kalça kırığı sonrası erken dönemde ölüm riski erkeklerde 2 kat fazladır (16). Osteoporoz risk faktörleri kadınlar ile benzerdir. Türk Endokrinoloji Derneği tarafından 2018 yılında yayınlanan 'Osteoporoz Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda tanımlanan erkek osteoporozu nedenleri Tablo 4'te sunulmuştur. Bu rehberde HIV infeksiyonu ve proteaz inhibitörü kullanımı da osteoporoz risk faktörleri arasında gösterilmiştir (11,17).

Tablo 4. Erkek osteoporozu nedenleri

Sık nedenler	**Seyrek nedenler**
• Cushing sendromu veya glukokortikoid tedavisi	• Düşük (VKI) <20 ve düşük VKI ile seyreden yeme bozuklukları
•Aşırı alkol tüketimi	• Egzersiz yapmama ya da aşırı egzersiz yapma
• Primer ya da sekonder hipogonadizm	• Antiepileptik ajanlar
• D vitamini eksikliği	• Tirotoksikoz ya da tiroksin doz aşımı
• Sigara kullanımı	• Primer hiperparatiroidizm
• Ailede kırık öyküsü	• Kronik karaciğer ya da böbrek hastalığı, frajilite kırığı
	• Malabsorbsiyon
	• Hiperkalsiüri
	• Romatoid artrit ya da ankilozan spondilit
	• Tip 1 ya da Tip 2 diabetes mellitus
	• Multipl myelom ya da diğer monoklonal gammopatiler
	• HIV infeksiyonu ya da HIV tedavisi (proteaz inhibitörleriyle (PI))
	• Organ nakli ve/veya immünsupresif ilaç
	• Osteogenesis imperfekta
	• Anti-androjen tedavileri

2.1 HIV VE KEMİK MİNERAL DANSİTESİ

HIV ile yaşayan insanların yaşam beklentisi, genel popülasyondakiyle neredeyse eşit uzunluğa yaklaşmaktadır. HIV ile infekte bireyler KMY'de azalma için risk altındadır. HIV ile infekte kişi sayısı arttıkça yaşlanma ile ilişkili osteoporoz ve kırık gibi hastalıkların önemi artmıştır (18).

2.1.1 Epidemiyoloji

2.1.1.1 Artmış kırık riski

Yapılan çalışmalar HIV ile infekte bireylerde kırık oranının infekte olmayan bireylerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca kırık riski 10 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (2-3,18-20). HIV ile infekte 5826 hastanın eşleştirilmiş infekte olmayan bireylerle kırık olasılığının kıyaslandığı bir çalışmada, infekte bireylerde kırık riski 1,98-3,69 kat daha yüksek bulunmuştur (21).

Osteoporoz genel popülasyonda olduğu gibi HIV ile infekte bireylerde de kırık için güçlü bir risk faktörüdür. HIV ile infekte 1006 hastayı içeren bir kohort çalışmada osteoporoz varlığının kırık riskini 4 kat arttırdığı gösterilmiştir (22). HIV ile infekte yaşlı popülasyon arttıkça osteoporotik kırık riskinin önlenmesine yönelik girişimlerin artması kaçınılmazdır (2-4).

2.1.1.2 Osteopeni ve osteoporoz sıklığı

Azalmış KMY kırık riskini ön gören faktörlerden biridir. HIV ile infekte bireylerde azalmış KMY ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları değişken olmakla birlikte çoğu çalışma osteopeni ve osteoporoz prevalansının yüksek olduğunu göstermektedir.

20 kesitsel çalışmayı içeren bir meta-analizde 884 HIV-pozitif hastanın %67'sinde KMY'de azalma ve %15'inde osteoporoz saptanmıştır

(2,3,23). 671 HIV ile infekte hastanın 2,5 yıl boyunca izlendiği başka bir çalışmada hastaların %48'inde osteopeni, %23'ünde osteoporoz saptanmıştır (3,24).

HIV ile infekte 167 erkek ve demografik verileri eşleştirilmiş infekte olmayan 167 erkek kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada, HIV ile infekte grupta DEXA'da L1-4, femur boyun ve total skorlarında anlamlı düşüklük saptanmıştır. Yaş ortalaması infekte hastalarda 31, infekte olmayan grupta 33 olan bu çalışmanın sonunda HIV ile infekte bireylerde 50 yaş altında da kemik sağlığı ile ilgili değerlendirmenin gerekliliği vurgulanmıştır (25).

230 HIV ile infekte, antiretroviral tedavi alan, 50 yaş altı erkek hasta ile yapılan bir çalışmada; hastaların %15.7'sinde osetoporoz, %32.6'sinde osteopeni saptanmış olup çalışmanın sonunda erken yaştaki KMY düşüklük oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu vurgulanmıştır (5).

2.1.2 Kemik mineral dansitesinde azalma ve kırık için risk faktörleri

HIV ile infekte bireylerde düşük KMY genellikle çok faktörlüdür. Bunlar; geleneksel risk faktörleri, HIV infeksiyonunun kendisi, ART kullanımı, vitamin D eksikliği, Hepatit C (HCV) virüs infeksiyonu olarak sıralanabilir.

2.1.2.1 Geleneksel risk faktörleri

Kadın cinsiyet, düşük VKİ, malabsorbsiyon, fiziksel inaktivite, steroid kullanımı, menopoz süresi, sigara kullanımı, yoğun alkol kullanımı ve intravenöz ilaç kullanımı gibi faktörler geleneksel risk faktörleridir (2-5).

2.1.2.2 Vitamin D eksikliği

Vitamin D_3 normal kemik dokusunun devamı için gerekli potent bir hormondur. Kemik yapılanmasındaki biyolojik etkileri 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) üzerinden gerçekleşmektedir. Vitamin D'nin aktifleşmesi karaciğerde 25-hidroksilasyon ve takiben böbrek proksimal tubuluslarında 1α hidroksilasyon enzimleriyle olurken, inaktifleşmesi 24-hidroksilaz enzimiyle gerçekleşir. Osteomalasi kemik mineralizasyonunun bozulmasıdır ve şiddetli olduğu durumlarda kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve tutukluğa yol açabilir. Osteoporoz ve osteomalasi farklı tablolar olup, nedenleri ve tedavileri farklıdır. Vitamin D eksikliği kemikte fosfat kaybıyla beraber osteomalaziye neden olur . 25-hidroksi vitamin D'nin <20 ng/ml (50 nmol/lt) olması, vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Serum 25-hidroksi vitamin D'nin <30 ng/ml (75 nmol/lt) olmasıysa vitamin D yetersizliği olarak tanımlanır (2,3)**.**

Yapılan çok sayıda çalışmada HIV ile infekte bireylerde D vitamini eksikliği gösterilmiştir. HIV ile infekte bireylerin %60-90'ında D vitamini eksikliği görülür (2,26,27). Antiretroviral tedavilerin farklı mekanizmalarla D vitamini eksikliğine neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamini eksikliği hem HIV pozitif hem HIV negatif toplumlarda yaygındır, HIV ile doğrudan ilişkili olmayabilir.

ART'ler arasında D vitamini eksikliği ile ilgili olarak en fazla ilişkisi gösterilen ajan efavirenz (EFV)'dir. EFV sitokrom P450'yi aktive ederek 25-hidroksi vitamin D'nin 24 hidroksilazla inaktive hale gelmesine neden olarak D vitamini eksikliğine neden olmaktadır. EFV içeren ART'nin EFV içermeyenlere göre 25-hidroksi vitamin D düzeyinde belirgin bir azalmaya ve D vitamini eksikliğine neden olduğu gösterilmiştir (2,4,28). 673 HIV ile infekte bireyin değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada EFV kullanımı D vitamini eksikliği için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş (29). Ayrıca CD4+ T lenfosit sayısı, HIV-RNA düzeyi, total kolesterol düzeyi, cinsiyet

gibi farklı değişkenlerle vitamin D eksikliğinin ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (28).

EACS (European AIDS Clinical Society) kılavuzunda D vitamininin düşük olmasıyla ilişkili faktörler tanımlanmıştır. Bunlar; koyu renk ten, diyet ile yetersiz alım, güneşe maruz kalmaktan kaçınma, malabsorbsiyon, obezite, kronik böbrek yetmezliği, bazı ART'ler (EFV, PI kullanımı) olarak sıralanmıştır. Öyküsünde bu faktörlerden herhangi biri bulunanlara, azalmış KMD olanlara ve kırık riski yüksek olanlara 25-OH vitamin D düzeyinin bakılması önerilmektedir. Eksiklik varsa parathormon, kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz da bakılması önerilmektedir. Eksiklik varsa replasman yapılması ve replasmanda çeşitli rejimlerin kullanılabileceği belirtilmiştir (30).

Günde 100 IU D vitamini alınmasının, serum 25-OH vitamin D değerini yaklaşık 1ng/mL arttırması beklenir. Diyetle kalsiyum alımı yetersiz ise kalsiyum ile birlikte alınması önerilir. Tedavinin amacının iskelet sağlığını korumak olduğu, D vitamini takviyesinin HIV pozitif bireylerde diğer komorbiditeleri önlediğinin kanıtlanmadığı vurgulanmıştır.

2.1.2.3 HIV İnfeksiyonunun Kemik Demineralizasyonuna Etkisi

HIV infeksiyonunun KMY üzerine olumsuz etkisi epidemiyolojik veriler ve patogenez çalışmalarıyla desteklenmektedir.

Demografik veriler ve VKİ eşletirilen 210 HIV ile infekte 264 HIV ile infekte olmayan bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada; total kalça, femur boyun ve lomber vertebra DEXA değerlerindeki düşüklükler için HIV infeksiyonu varlığı bağımsız risk faktörü olarak saptanmış (31).

HIV hastalığının evresi de kemik mineral dansitesi üzerine etkilidir. 5826 HIV ile infekte birey ile yapılan bir çalışmada CD4+ T lenfosit sayısı <200 /uL olan bireylerde kırık riski daha yüksek saptanmıştır (21).

HIV infeksiyonu, kronik T hücre aktivasyonuna ve bu aktivasyon sonucu osteoklast aktivitesini artıran proinflamatuar sitokinlerin (interferon-α (IFN-α), interferon-β (IFN-β), tümör nekroz faktörü (TNF-α), interlökin-1(IL-1), interlökin-6(IL-6) ve interlökin-11(IL-11) salınımının artmasına neden olur. HIV osteoklast aktivitesini arttıran "receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'ın mononükleer kan hücrelerinden salınımını arttırırken osteoklastogenez inhibitörü osteoprotegerin salınımını azaltır. HIV yüzey proteini olan gp120, primer osteoblast apopitozunu arttırır, osteoblastlara hücresel farklılaşmayı azaltır, osteoklast aktivitesini arttırır (2,3,32,33).

Özetle; HIV infeksiyonu kemik demineralizasyonuna neden olmakla birlikte infeksiyonla ilişkili proinflamatuar yanıt ve immün aktivasyon da bu sürece katkıda bulunmaktadır.

2.1.2.4 Hepatit C infeksiyonu

HCV infeksiyonu, HIV enfeksiyonunun varlığından bağımsız olarak, KMD'de azalmanın yanı sıra artmış kırık riski ile de ilişkilendirilmiştir (21,34,35). Geniş katılımlı kesitsel bir çalışmada HIV ile infekte bireylerde kalça kırığı oranı ‰2.7, HCV ile infekte bireylerde ‰1.3, HIV ve HCV koenfeksiyonu bulunan bireylerde ‰3.1 bulunmuştur (34). HCV infeksiyonunda artmış kemik kırığı ve KMY azalması; kalsiyotropik ve gonadotropik hormanlar üzerinde olan değişiklikler ve kilo kaybı ile ilişkilendirilmiştir (36).

2.1.2.5 Antiretroviral tedavilerin kemik demineralizasyonuna etkisi

Yapılan çok sayıda çalışmada HIV ile infekte bireylerde, özellikle belirli ART'ler ile KMY'de azalma ve kırık riskinde artış olduğu

gösterilmiştir. Osteoporoz sıklığı ART alan HIV pozitif hastalarda HIV negatif hastalara göre üç kat daha yüksek bulunmuştur (3,37).

ART alan 824 ve almayan 202 HIV pozitif hastalanın karşılaştırıldığı on çalışmayı içeren bir meta-analizde; ART alan grupta KMY'deki azalma 2,5 kat daha fazla saptanmıştır (23). Bu meta-analizin ardından yapılan çalışmalarda da ART başlangıcından 48 hafta sonra KMY'de %2-6 azalma olduğu belirtilmiştir (2,3,38-40).

ART, kemik yapısındaki hücrelere direkt etkiyle, renal fosfat kaybını artırarak ya da D vitamini ve PTH metabolizmasını etkileyerek indirekt yolla osteopeniye neden olmaktadır . Ayrıca 25-OH vitamin D'nin yetersizliği de ART alan HIV ile infekte bireylerde %60-90 bulunmuştur (26).Belirli ART'ler ile kemik mineral dansitesi ilişkisi;

-<u>Nükleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI);</u> didanozin, lamivudin ve zidovudinin osteoklastogenezi aktive ettiği gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada tenofovir disoproksil furmarat (TDF) veya stavudin, lamivudin ve EFV kombine edilmiş ve tedavinin 48. haftasında TDF alan grupta lomber vertebralarda bazale göre belirgin bir değişiklik saptanmıştır (41). HIV RNA suprese 357 hastayı içeren bir çalışmada, TDF içeren ajan ile ilaç değişimi yapılan hasta grubunda abakavir içeren ajan ile ilaç değişimi yapılan hasta grubuna göre KMY'de anlamlı azalma saptanmış, aynı çalışmada maravirok içeren tedavi rejimleri ile kıyaslandığında da TDF içeren rejim alan hastalarda KMY'de daha çok azalma saptanmış (42). TDF, indirekt olarak proksimal tubuluslarda toksik etkiyle renal hasara sebep olur.Bu renal hasar sonucunda; fosfat kaybına neden olur, parathormon (PTH) artışı ve D vitamini aktifleşmesinde rol alan 1α-hidroksilaz enzim aktivitesini azaltarak kemik mineral dansitesinin azalmasına neden olur. TDF ayrıca intestinal fosfat emiliminde azalma yaparak da kemik kaybına neden olur (2).

Tenofovir alefenamid (TAF) tenofovirin farklı bir formulasyonudur. TDF formülasyonuna göre plazma konsantrasyonu daha düşüktür, periferik mononükleer hücrelerdeki konsatrasyonu daha yüksektir. Bu etki

mekanizması sayesinde TDF'e göre böbrek ve kemik üzerine yan etkisi daha azdır. TAF veya TDF içeren bir rejimle tedaviye başlanan birkaç randomize çalışmada, TAF içeren rejimlerin TDF içeren rejimler ile karşılaştırıldığında 48. haftada omurga ve kalça KMY değerlerinde daha az azalma olduğu gösterilmiş. Bu farkın 96. haftada viral supresyonda iki formulasyon arasında bir değişiklik yaratmaksızın aynı şekilde sürdüğü gösterilmiş (43). Sonraki çalışmalarda TDF içeren rejimlerden TAF içeren rejimlere geçildiğinde KMY değerlerinde iyileşme saptanmış (44,45) .

EACS şu durumlarda TDF'yi tenofovir içermeyen bir ilaç veya TAF ile değiştirmenin değerlendirilmesini önerir (30):

- Osteoporoz/progresif kemik kaybı
- Frajilite kırığı öyküsü
- Majör osteoporotik kırık Fracture Risk Assessment (FRAX) skoru >%10
- Üçüncü ajan olarak proteaz inhibitörü kullanımı

-Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI); EFV ve diğer NNRTI'lar sitokrom P450'yi aktive ederek 25-hidroksi vitamin D'nin 24 hidroksilazla inaktive hale gelmesine neden olurlar (30).

-Proteaz inhibitörleri ; osteoblastik aktiviteyi azaltırlar (indinavir, ritonavir), osteoklastik aktiviteyi artırırlar (sakinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir) ve 25-hidroksilaz ve 1α-hidroksilaz inhibisyonu (ritonavir, indinaviri nelfinavir) yaparlar. Tüm bu etkilerle kemik mineral dansitesinde olumsuz etkiye sebep olurlar (46,47).

Osteopeni ve osteoporoz riski PI ve NRTI'lar birlikte kullanıldığında daha çok artmaktadır (3).

ART alan HIV ile infekte hastalarda hızlı bir şekilde lenfoid dokulardan fonksiyonel CD4 hücreleri salınarak immün rekonstitüsyon

meydana gelmektedir. ART başlandıktan sonraki 12 hafta içinde T hücrelerinde belirgin bir iyileşme meydana gelir. Bu dönem ART ilişkili kemik kaybının maksimum olduğu dönemdir. İmmün rekonstitüsyon süresince kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu etkileyen sitokin konsantrasyonları değişmektedir. Kemik kaybı ART başlandıktan 1-2 yıl sonra stabilize olmaktadır (2).

HIV ile infekte olan ve olmayan erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada fraktür sıklığı HIV-pozitif olanlarda, HIV-negatif olanlara göre yüksek bulunmuştur. TDF kemik kaybında artışa neden olmaktadır; fakat kemik kırıklarına yol açtığına dair bir çalışma yoktur. Belirli antiretroviral ajanlarla kırık riskini daha doğru bir şekilde değerlendirmek için ileriye dönük çalışmalar ve daha uzun takipler ile daha fazla değerlendirme gereklidir (3,48).

2.1.3 HIV ile infekte bireylerde KMY taranması

Son kılavuzlar genel popülasyonda KMY azalmasının tedavisi için ≥65 yaş kadın, ≥70 yaş erkek ve herhangi bir yaşta frajil fraktür öyküsü olan bireylere tarama amaçlı DEXA yapılmasını önermektedir. Bunlara risk faktörleri ilave edilmesi durumunda daha genç postmenopozal kadınlara ve ≥50 yaş erkeklere de DEXA yapılması önerilmektedir (11). HIV infeksiyonunun da bir risk faktörü olduğu konusundaki görüşler her geçen gün artmaktadır. HIV infeksiyonunun kendisi de osteoporoz için risk faktörü olduğundan KMY'de azalma için belirtilen geleneksel risk faktörlerinin hastanın ilk vizitlerinde sorgulanması gereklidir.

HIV ile infekte hastalara EACS aşağıdaki faktörlerden bir ya da daha fazlasının varlığında DEXA yapılmasını önermektedir:

1. Postmenopozal kadınlar

2. 50 yaş ve üzeri erkekler

3. Yüksek kırık riski olup 40-50 yaş arasında olanlar (DEXA yapılmadan hesaplanan FRAX değerlendirmesine göre 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski >%20 olanlar)

4. Hafif darbe ile kırık öyküsü olanlar

5. Düşme riski yüksek olanlar

6. Klinik hipogonadizm (semptomatik)

7. Oral glukokortikoid kullanımı (3 ay veya daha uzun süreli minimum 5 mg/qd prednizon veya eş değeri)

T skoru normalse 1,2 ve 5. grupta 3-5 yıl sonra DEXA tekrarlanması, 3. ve 4. grupta risk faktörleri değişmedikçe DEXA ile yeniden tarama önerilmemektedir. 6. grupta glukokortikoid kullanımı sürüyorsa yeniden DEXA ile tarama önerilmektedir.

40-50 yaş arası erkekler ve 40 yaş üstü postmenopozal kadınlarda da kırık riski değerlendirilmesi önerilir. Bu değerlendirmenin FRAX skorlaması ile yapılması önerilir. FRAX skorlaması DSÖ tarafından oluşturulmuş ve 10 yıllık kırık riskini hesaplayan bir formüldür. FRAX skorlaması 40 yaş üzerinde kullanılabilir. Ayrıca bu skorlamanın HIV ile infekte bireylerde daha düşük çıkabileceği belirtilmektedir (49,50).

FRAX skorlaması; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, mevcut sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz varlığı, alkol tüketimi gibi parametreleri içerir. FRAX skorlamasında KMY ölçümü sonuçlarından femur boyun KMY değeri yer almaktadır. Yakın zamanda bazı vertebral skor değerlerinin de eklenmesi önerilmiştir (51). Bu formülde HIV'in sekonder osteoporoz nedeni olarak belirtilmesi önerilmektedir. FRAX skorlama sistemine gore 10 yıllık kırık riski %10 ve üzerinde çıkan premenopozal kadınlar ve 40-49 yaş arasındaki erkeklere DEXA yapılması önerilmektedir (52).

FRAX skoru % 10 ve altı olan HIV pozitif kişiler 2-3 yıl sonra tekrar FRAX skoru ile değerlendirilmelidir. Kırık öyküsü olmayan ve FRAX skoru % 20'nin

altında olup ağır osteopenisi olanlar (T skoru -2,00 ila -2,49) 1-2 yıl sonra ve hafif ve orta derecede osteopenisi olanlar (T skoru -1,01 -1,99'a kadar) 5 yıl sonra tekrar DEXA ile değerlendirilmesi önerilmektedir (53).

EACS kılavuzu HIV ile infekte bireylerde kırık riskinin azaltılması için hekimlere şu önerilerde bulunmaktadır;

- Düşme risklerini azaltarak düşmeleri azaltmayı hedefleyin.
- Diyetle birlikte yeterli kalsiyum (1-1,2 g/gün) ve D vitamini (800-2000 IU/gün) alımını sağlayın
- Uygun olan durumda osteoporoz taraması yapın ve osteoporoz tedavisinde ulusal kılavuzlara başvurun.
- Komplike vakalarda (genç erkek, posmenopozal kadın, kemik koruyucu tedaviye rağmen tekrarlayan kırıklar) osteoporoz uzmanına yönlendirin.
- Bisfosfanat tedavisi uygulanıyorsa, 2 yıl sonunda DEXA tekrarlayın ve 3-5 yıl sonra tedaviye devam etme ihtiyacını yeniden değerlendirin.

50 yaş altı HIV ile infekte bireylerde rutin DEXA ile KMY taranması rehberlerde önerilmemekle birlikte, yakın zamanda yapılan çok sayıda çalışmada bu yaş grubunda da azalmış KMY ortaya çıktığı ve 50 yaş altında da KMY taranmasının önemi vurgulanmıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde HIV ile infekte hastalar, elektronik sistemde, şifreli bir ortamda bulunan 'hasta özel notlar' bölümünde düzenli olarak her poliklinik muayenesinde izlenmektedir. Hastaların bütün bilgileri (demografik veriler, özgeçmiş, soygeçmiş, alışkanlıkları, tedavi rejimleri vb.) bu notlarda hastanın polikliniğimize başvurusundan itibaren detaylı şekilde yer almaktadır. Hastalar tanı anında HIV ile ilgili takip parametrelerine ek olarak metabolik hastalıklar açısından da taranmaktadır. HIV ile ilgili takipleri kapsamında 3-6 ay aralıklarla CD4+ T lenfosit sayısı, HIV-RNA düzeyi, hemogram ve biyokimyasal testlerle izlenmektedir.

Polikliniğimizde kılavuzların önerdiği postmenopozal kadın, ≥50 yaş erkek, herhangi bir yaşta frajil kırık öyküsü olan, hipogonadizmi olan, oral steroid kullanan, yüksek düşme riski olan hastaların yanında son dönemde yapılan çok sayıda çalışmada HIV ile infekte bireylerdeki osteopeni ve osteoporoz sıklığının artması göz önüne alınarak tanı anında tüm hastalara DEXA taraması yapılmaktadır. DEXA sonuçlarına göre skorlarda osteopeni ya da osteoporoz saptanması halinde hastalar Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından da değerlendirilmekte, takibi iki klinik tarafından birlikte yürütülmektedir.

Çalışma SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde gözlemsel-kesitsel vaka çalışması olarak Ocak 2019- Nisan 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya polikliniğimizden HIV tanısı ile takip edilen, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip olan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 211 hasta dahil edildi. 4 hasta anket formu doldurmak istemediğinden çalışmaya dahil edilmedi.

- **<u>Çalışmaya dahil edilme kriterleri</u>:**

  * 18 yaş üstü,

  * 50 yaş altı,

  * Erkek,

  * En az 6 aydır ART alan,

  * En az 6 aydır HIV RNA değeri baskılı olan,

  * Kullanılacak anketleri cevaplamaya istekli ve eğitim durumu yeterli olan,

  * Çalışmaya katılmaya gönüllü ve yazılı onam veren hastalar

- **<u>Çalışmaya dahil etmeme kriterleri</u>:**

  * Çalışma sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen ek hastalığı olanlar, (Demansı olan, ağır psikiyatrik veya nörolojik hastalığı olanlar)

  * Fırsatçı infeksiyonu olanlar,

  * Hepatit B,C veya D infeksiyonu olanlar

1-) Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

2-) Hastaların demografik verileri, cinsel yönelim bilgileri, kullandıkları ART bilgileri, laboratuvar verileri , DEXA sonuçları hasta dosyalarından elde edildi.

Hastaların dosyalarından elde edilen laboratuvar verileri:

-Güncel CD4+ T lenfosit sayısı

-En düşük CD4+ T lenfosit sayısı

-Başlangıç HIV RNA düzeyi

-Üre, kreatinin

-25-OH vitamin D düzeyi

-Fosfor, kalsiyum, parathormon (PTH), testosteron

3-) Hastalara Uluslararası Osteoporoz Vakfı- International Osteoporosis Foundation (IOF) tarafından geliştirilmiş olan '1 dakikalık osteoporoz risk testi' uygulandı. Test kapsamında sorulan sorular Tablo 5'de sunulmuştur. Bu test osteoporozun erken tanılanmasında ve risk faktörlerinin belirlenmesinde önemlidir (10,54).

Tablo 5- 1 Dakikalık Osteoporoz Risk Testi

1-) Anne ya da babanızdan herhangi birinde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kalça veya el bileği kırığı meydana geldi mi?

2-) Herhangi bir kemiğinizde hafif bir düşme veya çarpma sonrası kırık meydana geldi mi?

3-) 3 aydan uzun süreli kortikosteroid tedavisi aldınız mı?

4-) 3 santimetreden fazla boyunuzda kısalma oldu mu?

5-) Bilinen kronik bir hastalığınız var mı? (Hipertiroidi, hiperparatiroidi, tip 1 DM, Crohn hastalığı, Romatoid artrit ya da malnütrisyon)

6-) Düzenli olarak alkol kullanıyor musunuz?

7-) Şu anda sigara kullanıyor musunuz?

8-) Sigara kullanmıyorsanız daha önce sigara kullandınız mı?

9-) Günlük fiziksel aktiviteniz 30 dakikadan az mı?

10-) Düzenli olarak süt ya da süt ürünleri tüketir misiniz?

11-) Süt veya süt ürünlerine allerjiniz var mı?

12-) Günde 2 kupadan fazla kahve tüketiminiz var mı?

13-) Açık havada günde 10 dakikadan daha az mı vakit geçirirsiniz?

4-) Hastalara bu sorulara ek olarak anket kapsamında şu sorular soruldu:

- Sigara kullanıyorsanız günde kaç adet ve kaç yıldır kullanıyorsunuz?
- Alkol kullanıyorsanız günde kaç bardak/ kadeh ve hangi alkolü kullanıyorsunuz? (≥3 ünite/gün alkol kullanmı aşırı alkol kullanımı olarak tanımlandı (55).
- Daha önce osteoporoz tanısı aldınız mı? Aldıysanız D vitamini, kalsiyum tedavisi kullandınız mı?
- Daha önce hiç esrar kullandınız mı?
- Esrar kullandıysanız son 6 ay içerisinde mi kullandınız?
- Daha önce hiç kokain(toz, taş veya serbest bazlı) kullandınız mı?
- Kokain kullandıysanız son 6 ay içerisinde mi kullandınız?
- Daha önce hiç amfetamin(speed, extacy) kullandınız mı?
- Amfetamin kullandıysanız son 6 ay içerisinde mi kullandınız?

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak gösterildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım koşuluna uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız üç grup ortalamasının karşılaştırılmasında, normal dağılım koşullarının sağlandığı durumda Tek Yönlü ANOVA testi, sağlanmadığı durumda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tek Yönlü ANOVA testinde anlamlı bir fark saptandığında post hoc analizde Scheffe testi tercih edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Belirleyici faktörlerin saptanmasında Binary Lojistik Analizi (Backward:LR methodu) kullanıldı. Yapılan istatistik testlerde güven aralığı %95, alfa anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 211 hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 34,8 ± 7,6 olarak hesaplandı. Hastaların cinsel yönelimi; 164 hasta (%77,8) ESE (erkeklerle seks yapan erkek), 47 hasta (%22,2) heteroseksüeldi. Hastaların kilo ortalaması; 75,2 ± 9,8 kg, boy ortalaması; 176,3 ± 5,9 cm idi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 24.1 kg/m^2 idi. Hastaların %0,9'u ideal kilosunun altında, %67,8'i ideal kilosunda, %28'i kilolu, %7'si obezdi. Çalışmaya katılan hastaların genel özellikleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6- Hastaların genel özellikleri

	Min-Mak	**Medyan**	**Ort.±s.s./n-%**
Yaş	22-49	34	34,8 ± 7,6
Cinsel yönelim			
Heteroseksüel			164 %77,8
ESE			47 %22,2
Kilo (kg)	53-120	74	75,2 ± 9,8
Boy (cm)	151-194	176	176,3 ± 5,9
VKİ (kg/m^2)	17,9-38,3	23,7	24,1±2,9
Zayıf (<18,5)			2 %0,9
Normal (18,5-24,9)			143 %67,8
Kilolu (25-29,9)			59 %28,0
Obez (≥30)			7 %3,3

Çalışmaya katılan hastaların %58,3'ü sigara kullanıyorken %41,7'si kullanmıyordu. Sigara kullanan hastaların %67,5'inin kullanım miktarı 15 paket-yıl ve altı iken, %32,5'inin 15 paket-yıl üstüydü. Şu anda sigara kullanmayan hastaların %31,8'inin daha önce sigara kullanma öyküsü mevcuttu. %19,5 hastanın alkol kullanımı mevcuttu, bu hastaların 2 (%5)'inin ≥ 3 ünite/gün olarak ciddi alkol

kullanımı mevcuttu. Hastaların madde kullanım durumları değerlendirildi. Amfetamin, kokain ve esrar kullanımları sorgulanan hastaların en sık kullandıkları maddenin esrar içerikli maddeler olduğu görüldü. Çalışmaya katılan hastaların alışkanlıkları Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7- Çalışmaya katılan hastaların alışkanlıkları

		N	%
Sigara Kullanımı	Evet	123	(%58,3)
	Hayır	88	(%41,7)
15 paket-yıl üstü		40	(%32,5)
15 paket-yıl ve altı		83	(%67,5)
Sigara kullanmayan hastalarda daha önce sigara kullanımı	Evet	28	(%31,8)
	Hayır	60	(%68,2)
Alkol kullanımı	Evet	41	(%19,5)
	Hayır	169	(%80,5)
	≥ 3 ünite/gün	2	(%5)
	< 3 ünite/gün	28	(%95)
Esrar kullanımı	Evet	73	(%34,6)
	Hayır	138	(%65,4)
Son 6 ay içerisinde esrar kullanımı	Evet	32	(%15,2)
	Hayır	179	(%84,8)
Kokain kullanımı	Evet	28	(%13,3)
	Hayır	183	(%86,7)
Son 6 ay içerisinde kokain kullanımı	Evet	14	(%6,6)
	Hayır	197	(%93,4)
Amfetamin kullanımı	Evet	42	(%19,9)
	Hayır	169	(%80,1)
Son 6 ay içerisinde amfetamin kullanımı	Evet	20	(9,5)
	Hayır	191	(%90,5)

Hastalara IOF tarafından geliştirilmiş olan ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ uygulandı. Test kapsamında sorulan sorular ve cevapları Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8- ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ sonuçları

	EVET	**HAYIR**
Anne ya da babanızdan herhangi birinde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kalça veya el bileği kırığı meydana geldi mi?	11 (%5,2)	200 (%94,8)
Herhangi bir kemiğinizde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kırık meydana geldi mi?	25 (%11,8)	186 (%88,2)
3 santimetreden fazla boyunuzda kısalma oldu mu?	2 (%1,0)	208 (%99,0)
3 aydan uzun süre kortikosteroid tedavi kullandınız mı?	12 (%5,7)	199 (%94,3)
Bilinen kronik bir hastalığınız var mı?	18 (%8,5)	193 (%91,5)
Düzenli olarak alkol kullanıyor musunuz?(günde 3 üniteden fazla)	41 (%19,5)	169 (%80,5)
Şu anda sigara kullanıyor musunuz?	123 (%58,3)	88 (%41,7)
Sigara kullanmıyorsanız daha önce sigara kullandınız mı?	28 (%31,8)	60 (%68,2)
Günlük fiziksel aktiviteniz 30 dakikadan az mı?	47 (%22,4)	163 (%77,6)
Düzenli olarak süt ya da süt ürünleri tüketir misiniz?	177 (%83,9)	34 (%16,1)
Süt veya süt ürünlerine allerjiniz var mı?	7 (%3,3)	204 (%96,7)
Günde 2 kupadan fazla kahve tüketiminiz var mı?	92 (%43,6)	119 (%56,4)
Açık havada günde 10 dakikadan daha az mı vakit geçirirsiniz?	32 (%15,2)	179 (%84,8)

Hastaların biyokimyasal test sonuçları (Üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, testosteron, PTH) normal sınırlardaydı. 25-OH vitamin D düzeyinin ortalama 20,3 ug/L, referans değerlere bakıldığında D vitamini yetersizliği olduğu saptandı.

CD4+ T lenfosit sayısı ortalama 759 /uL, en düşük CD4+ T lenfosit sayısı 383 /uL, başlangıç HIV-RNA düzeyi 369259±898822 kopya/ml idi. Hastaların laboratuvar verileri Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9-Hastaların laboratuar verileri

Laboratuar verileri	**Min**	**Mak**	**Ort.±s.s.**
Üre (mg/dL)	4	55	29,09±7,9
Kreatinin (mg/dL)	0,53	1,54	0,86±0,12
GFR (ml/dk)	52	146	110,83±12,9
Kalsiyum (mg/dL)	8,59	10,44	9,4±0,3
Fosfor (mg/dL)	0,79	4,65	3,2±0,5
25-OH vitamin D (ug/L)	5,6	58,1	20,3±8,5
Testosteron (ng/dL)	5,51	292,95	457,7±259,5
PTH (ng/L)	9	118	44,9±17,9
CD4+ T lenfosit sayısı(/uL)	56	1768	**759**±275
En düşük CD4+ T lenfosit sayısı	1	1162	**383**±195
Başlangıç HIV-RNA düzeyi (kopya/ml)	1386	7390000	**369259**±898822

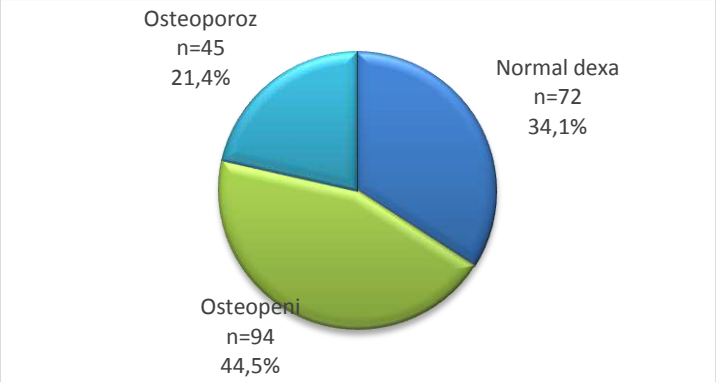
Çalışmaya katılan hastaların KMY ortalamaları lomber 1-4 KMY; 1,128 g/cm^2 , femur boyun KMY; 0,950 g/cm^2, femur toplam KMY; 1,011 g/cm^2 olarak hesaplandı. Hastaların Z skoru ortalamaları ise lomber 1-4; -0,705, femur boyun; -0,699, femur toplam; -0,485 olarak saptandı. Kemik mineral yoğunluğu sonuçları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10- Kemik mineral yoğunluğu sonuçları

	Min-Mak		Medyan	Ort.±s.s.
L1-4 KMY	0,810	1,794	1,113	1.128±0.150
Femur Boyun KMY	0,400	1,600	0,932	0.950±0.152
Femur Total KMY	0,560	1,450	1,001	1.011±0.140
L1-4 Z Skoru	-3,1	4,1	-0,8	-0.705±1.176
Femur Boyun Z Skoru	-2,9	4	-0,8	-0.699±0.998
Femur Total Z Skoru	-2,2	2	-0,6	-0.485±0.855

Çalışmaya katılan tüm hastalar 50 yaş altında olduğundan hastaların kemik dansitometre KMY sonuçları Z skoruna göre yorumlandı. L1-4, femur boyun ve femur total Z skoru sonuçlarına göre 72 (%34,1) hastanın DEXA sonucunun normal sınırlarda olduğu görüldü. 94 (%44,5) hastada osteopeni, 45 (%21,4) hastada osteoporoz olduğu görüldü. Hastaların 27 (%12,8)'si daha önce osteoporoz tanısı almıştı. Katılımcıların DEXA sonuçlarına göre dağılımı Şekil 2'de belirtilmiştir.

Şekil 2: Katılımcıların DEXA sonuçlarına göre dağılımı



Hastaların HIV tanı süresi ortalama 45±25,5 aydı. Çalışmaya katılan tüm hastalar en az 6 aydır ART almaktaydı. Hastaların ART alma süreleri ortalama 36,09±20,85 ay'dı. Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğu (%87,7) tenofovir etken maddeli ART rejimleri almaktaydı. 92 (%43,6) hasta TDF içerikli ART

kullanırken, 93 (%44,1) hasta TAF içerikli ART kullanmaktaydı. TDF kullanım süresi ortalama 39,2±20,1 ay'dı. 174(%82,5) hastanın daha önce ya da şu anda TDF bazlı ilaç kullandığı görüldü, ayrıca TAF bazlı rejim kullanan hastaların 70'inin (%75,3) geçmişte TDF kullanımı olduğu görüldü. Ayrıca 10 hasta (%4,7) proteaz inhibitörü içeren ilaç rejimi kullanmaktaydı. Toplam 44 hastanın (%20,9) proteaz inhibitörü kullanımı öyküsü mevcuttu.

Kemik dansitometre sonucu normal olan hastaların yaş ortalaması; 35,5, osteopeni saptanan hastaların yaş ortalaması; 33,8, osteoporoz saptanan hastaların yaş ortalaması 35,8 idi. Gruplar arasındaki yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (p>0,05). Hastaların cinsel yönelimleri, boy, kilo, ve VKİ sonuçları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11- Hastaların genel özellikleri ve KMY arasındaki ilişki

	Normal (n=72)	**Osteopeni (n=94)**	**Osteoporoz (n=45)**	***p***
Yaş	35,5	33,8	35,8	0,254*
Cinsel yönelim				0,786**
Heteroseksüel	15	23	36	
ESE	57	71	9	
Kilo (kg)	75,4	74,9	75,6	0,942***
Boy (cm)	176,4	176,3	176,3	0,995*
VKİ (kg/m^2)	24,2	24	24,2	0,917****

*Tek yönlü ANOVA, **Perason Chi-Square, ***Kruskal-Wallis

Hastaların alışkanlıkları ve KMY arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; normal KMY değerine sahip olan hastaların 38 (%52,8)'i sigara kullanıyordu. Osteopeni tanılı hastaların 55(%58,5)'i, osteoporoz tanılı hastaların 30 (%66,7)'u sigara kullanmaktaydı. Normal KMY değeri olan hastaların 11(%28,9)'i, osteopeni tanılı hastaların 16(%29,1)'sı, osteoporoz tanılı hastaların 13(%43,3)'ünün sigara kullanımı >15 paket-yıl idi. Normal KMY'ye sahip hastaların 10'unun, osteopeni ya da osteoporoz tanısı almış olan hastaların 18'inin şu anda sigara kullanmadıkları ancak daha önce sigara kullanmakta oldukları görüldü.

Hastaların sigara kullanımları, sigara kullanım miktarları (>15 paket-yıl ya da altı), geçmişteki sigara kullanım verileri arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Normal KMY'li hastaların 12 (%16,7)'si, osteopeni tanılı hastaların 21(%22,3)'i, osteoporoz tanılı hastaların 8 (%17,8)'i alkol kullanmaktaydı. Alkol kullanan hastaların 2'si $\geq$ 3 ünite/gün alkol kullanmaktaydı. Bu hastaların 1'inin KMY değeri normal iken bir diğerinin osteopeni sınırlarındaydı. Hastaların alkol kullanımı, alkol kullanım miktarları ($\geq$ 3 ünite/gün ya da altı) arasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların madde kullanım alışkanlıkları(esrar, kokain, amfetamin) ve bu maddelerin son 6 ay içerisinde tüketilip tüketilmemesi ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların alışkanlıkları ve KMY arasındaki ilişki Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12- Hastaların alışkanlıkları ve KMD arasındaki ilişki

	Normal DEXA	Osteopeni	Osteoporoz	*p*
	N(%)	N(%)	N(%)	
Sigara Kullanımı				0,333
Evet	38(%52,8)	55(%58,5)	30(%66,7)	
Hayır	34(%47,2)	39(%41,5)	15(%33,3)	
15 paket-yıl üstü;				0,347
Evet	11(%28,9)	16(%29,1)	13(%43,3)	
Hayır	27(%71,1)	39(%70,9)	17(%56,7)	
Sigara kullanmayan hastalarda daha önce sigara kullanımı				0,397
Evet	10(%29,4)	11(%28,2)	7(%46,7)	
Hayır	24(%70,6)	28(%71,8)	8(53,3)	
Alkol kullanımı				0,626
Evet	12 (%16,7)	21(%22,3)	8 (%17,8)	
Hayır	60(%83,3)	73(%77,7)	37(%82,2)	
≥ 3 ünite/gün;				0,658
Evet	10(%90,9)	21(%95,5)	8(%100)	
Hayır	1(%9,1)	1(%4,5)	0	
Esrar kullanımı				0,842
Evet	23(%31,9)	34(%36,2)	16(%35,6)	
Hayır	49(%68,1)	60(%63,8)	29(%64,4)	
Son 6 ay içerisinde esrar kullanımı				0,428
Evet	9(%12,5)	16(%17)	7(15,6)	
Hayır	63(%87,5)	78(%83)	38(%84,4)	
Kokain kullanımı				0,771
Evet	8(%11,1)	13(%13,8)	7(%15,6)	
Hayır	64(%88,9)	81(%86,2)	38(%84,4)	
Son 6 ay içerisinde kokain kullanımı				0,990
Evet	5(%6,9)	6(%6,4)	3(%6,7)	
Hayır	67(%93,1)	88(%93,6)	42(%93,3)	
Amfetamin kullanımı				0,676
Evet	16(%22,2)	19(%20,2)	7(%15,6)	
Hayır	56(%77,8)	75(%79,8)	38(%84,4)	
Son 6 ay içerisinde amfetamin kullanımı				0,373
Evet	4(%5,6)	11(%11,7)	5(%11,1)	
Hayır	68(%94,4)	83(%88,3)	40(%88,9)	

Hastalara uygulanan ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ ile KMY arasındaki ilişki değerlendirildi. Test içeriğinde yer alan "Anne ya da babanızda herhangi birinde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kalça kırığı veya el bileği kırığı meydana geldi mi? ", "3 santimetreden fazla boyunuzda kısalma oldu mu? ", "3 aydan uzun süre ya da daha kısa süreli kortikosteroid kullandınız mı? " ve " Süt veya süt ürünlerine allerjiniz var mı? " sorularına ‘evet’ cevabı veren hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. " Herhangi bir kemiğinizde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kırık meydana geldi mi? " sorusuna normal KMY değeri olan hastaların 7’si, osteopenisi olan hastaların 15’i, osteoporozu olan hastaların 3’ü ‘evet’ cevabını verdi.

Normal KMY değeri olan hastaların 7’sinin, osteopenisi olan hastaların 7’sinin ve osteoporoz tanılı hastaların 4’ünün kronik bir hastalığı mevcuttu. Kronik hastalığı olan 18 hastada en sık saptanan kronik hastalık hipertansiyondu ve 6 hastada mevcuttu.

Normal KMY değeri olan hastaların 16’sının, osteopenik hastaların 19’unun, osteoporotik hastaların 12’sinin günlük fiziksel aktivitesi 30 dakikadan azdı. Normal KMY değeri olan hastaların 62’si, osteopenik hastaların 82’si, osteoporotik hastaların 33’ü düzenli olarak süt veya süt ürünü kullanıyordu. Normal KMY değeri olan hastaların 26’sı, osteopenik hastaların 43’ü, osteoporotik hastaların 23’ü günde 2 kupadan fazla kahve tüketmekteydi. Normal KMY değeri olan hastaların 12’si, osteopenik hastaların 15’i, osteoporotik hastaların 5’i açık havada günde 10 dakikadan daha az vakit geçirmekteydi. Test kapsamında sorulan sorulara verilen cevaplar ile gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ ile KMY ilişkisi Tablo 13’de sunulmuştur.

İkili analizlerde süt ve kahve tüketimi ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde günde 2 kupadan fazla kahve tüketiminin osteoporoz riskini 2,3 kat arttırdığı, düzenli olarak süt veya süt ürünü tüketiminin osteoporoza karşı 3,03 kat koruyucu olduğu saptandı ($p=0,045$, odds ratio[OR] =2,311; %95 confidence interval[CI] =1,019-5,241).(Tablo17)

Tablo 13- ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ ile KMY ilişkisi

	Normal KMY		Osteopeni		Osteoporoz		*p*
	N%		N%		N%		
	+	-	+	-	+	-	
Anne ya da babanızdan herhangi birinde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kalça kırığı veya el bileği kırığı meydana geldi mi?	0	72 %100	8 %8,5	86 %91,5	3 %6,7	42 %93,3	
Herhangi bir kemiğinizde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kırık meydana geldi mi?	7 %9,7	65 %90,3	15 %16	79 %84	3 %6,7	42 %93,3	0,224*
3 santimetreden fazla boyunuzda kısalma oldu mu?	2 %2,8	70 %97,2	0	94 %100	0	45 %100	
3 aydan uzun süre kortikosteroid tedavi kullandınız mı?	4 %5,6	68 %94,4	5 %5,3	89 %94,7	3 %6,7	42 %93,3	
Bilinen kronik bir hastalığınız var mı?	7 %9,7	65 %90,3	7 %7,4	87 %92,6	4 %8,9	41 %91,1	0,869*
Düzenli olarak alkol kullanıyor musunuz?(günde 2 üniteden fazla)	12 %16,7	60 %83,3	21 %22,3	73 %77,7	8 %17,8	37 %82,2	0,626*
Şu anda sigara kullanıyor musunuz?	38 %52,8	34 %47,2	55 %58,5	39 %41,5	30 %66,7	15 %33,3	0,333*
Sigara kullanmıyorsanız daha önce sigara kullandınız mı?	10 %29,4	24 %70,6	11 %28,2	28 %71,8	7 %46,7	8 %53,3	0,397*
Günlük fiziksel aktiviteniz 30 dakikadan az mı?	16 %22,2	56 %77,7	19 %20,2	75 %79,8	12 %26,7	33 %73,3	0,693*
Düzenli olarak süt ya da süt ürünleri tüketir misiniz?	62 %86,1	10 %13,9	82 %87,2	12 %12,8	33 %73,3	12 %26,7	0,093*
Süt veya süt ürünlerine allerjiniz var mı?	3 %4,2	69 %95,8	3 %3,2	91 %96,8	1 %2,2	44 %97,8	
Günde 2 kupadan fazla kahve tüketiminiz var mı?	26 %36,1	46 %63,9	43 %45,7	51 %54,3	23 %51,1	22 %48,9	0,240*
Açık havada günde 10 dakikadan daha az mı vakit geçirirsiniz?	12 %16,7	60 %83,3	15 %16	79 %84	5 %11,1	40 %88,9	0,688*

*Pearson Chi-Square

Hastaların biyokimyasal test sonuçları (Üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, testosteron, PTH, 25-0H vitamin D) gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (p>0,05). HIV ile ilişkili olarak takip edilen güncel CD4+ T lenfosit sayısı, en düşük CD4+ T lenfosit ve başlangıç HIV-RNA düzeyleri de gruplar arasında anlamlı fark göstermedi (p>0,05). Hastaların laboratuvar verileri KMY arasında ilişki Tablo 14'de sunulmuştur.

Tablo 14- Laboratuvar verileri-KMY ilişkisi

	Normal KMY	**Osteopeni**	**Osteoporoz**	***p***
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
Üre (mg/dL)	30,1±8,6	29,09±7,9	29,2±8,3	0,318*
Kreatinin (mg/dL)	0,88±0,11	0,86±0,12	0,86±0,11	0,119**
GFR (ml/dk)	108,7±13,1	110,83±12,9	110,4±10,5	0,149*
Kalsiyum (mg/dL)	9,5±0,4	9,4±0,3	9,4±0,3	0,264**
Fosfor (mg/dL)	3,1±0,5	3,2±0,5	3,2±0,5	0,748*
25-OH vitamin D (ug/L)	19,4±8,6	20,3±8,5	22,4±7,9	0,170*
Testosteron (ng/dL)	44,47±14,16	45,77±25,95	45,4±13,67	0,827*
PTH (ng/L)	42,8±14,9	44,9±17,9	45,4±17,7	0,529**
CD4+ T lenfosit sayısı(/uL)	784±260	378±209	376±180	0,868**
En düşük CD4+ T lenfosit sayısı	393±188	784±266	837±317	0,667*
Başlangıç HIV-RNA düzeyi (kopya/ml)	337062±690890	359820±880486	440492±1119950	0,864**

*Tek yönlü ANOVA, **Kruskal-Wallis

Normal KMY değeri olan hastaların DEXA skorları ortalama L1-4 aralığında; 1.253, femur boyunda; 1,060, femur totalde; 1,109 idi. Osteopeni grubunda ortalama L1-4 aralığında; -0,970, femur boyunda; -0,896, femur totalde; -0,627 idi. Osteoporotik hasta grubunda ise ortalama L1-4 aralığında; -1,858, femur boyunda; -1,591, femur totalde ise -1,249 idi. Hastaların her üç gruptaki KMY değerleri Tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15. Normal KMY, osteopeni, osteoporoz DEXA sonuçları

	Normal KMY	Osteopeni	Osteoporoz
	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD
L1-4 KMY	1,253±0,135	1,1±0,097	0,984±0,097
Femur boyun KMY	1,060±0,113	0,926±0,127	0,823±0,135
Femur total KMY	1,109±0,120	0,995±0,105	0,888±0,125
L1-4 Z Skoru	0,361±0,964	-0,970±0,695	-1,858±0,842
Femur boyun Z skoru	0,117±0,713	-0,896±0,771	-1,591±0,771
Femur total Z skoru	0,176±0,740	-0,627±0,609	-1,249±0,680

Çalışmaya katılan hastaların HIV tanı süresi, ART kullanım süresi, şu anda TDF kullanımı olması, geçmişte TDF kullanımı ve toplam TDF kullanım süresi ile azalmış KMY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,05$). ART kullanım verileri KMY ilişkisi Tablo 16'da sunulmuştur.

ART kullanım süresindeki her bir ay artışın osteoporoz riskini 1,03 kat arttırdığı saptandı ($p=0,005$, OR =1,030; %95 CI=1,009-1,051). Normal DEXA'ya sahip hastaların osteopenisi olan hastalarla karşılaştırmasında geçmişte TDF kullanımının osteopeni riskini 3,2 kat arttırdığı saptandı ($p=0,006$, OR =3,231; %95 CI=1,403-7,440). Normal DEXA değerine sahip olan ve azalmış KMY (osteopeni+osteoporoz) olan hastalar karşılaştırıldığında ise geçmişte TDF kullanımının azalmış KMY riskini 2,8 kat arttırdığı saptandı (Tablo 17)

TAF içerikli ART rejimi kullanan hasta sayısı 91 idi. Bu hastaların 69 (%75,8)'unun geçmişte TDF içeren rejim kullanım öyküsü mevcut iken, 22(%24,2) hastanın geçmişte TDF içeren rejim kullanımı yoktu.

Tablo 16- ART kullanım verileri ile KMY ilişkisi

	Normal DEXA Ort.±s.s./n-%	**Osteopeni Ort.±s.s./n-%**	**Osteoporoz Ort.±s.s./n-%**	***p***
HIV tanı süresi (ay)	40,4±24,1	43,6±24,07	55,06±28,4	0,008*
ART kullanım süresi (ay)	31,7±17,9	36,4±21,1	42,2±23,1	0,028*
Şu anda TDF kullanımı				
Evet	23(%31,9)	47(%50)	22(%48,9)	0,048**
Hayır	49(%68,1)	47(%50)	23(%51,1)	
Geçmiş TDF kullanım öyküsü				
Evet	52(%72,2)	84(%89,4)	38(%84,4)	0,015**
Hayır	20(%27,8)	10(%10,6)	7(%15,6)	
Toplam TDF kullanım süresi(ay)	37,3±16,9	37,2±20,5	46,1±22,2	0,044***

*Tek yönlü ANOVA, **Pearson-Chi Square, ***Kruskal-Wallis

Tablo 17- Azalmış KMY ile ilişkisi saptanan faktörlerin lojistik regresyon analizi

Bağımsız Değişken	Osteopeni N=94			Osteopeni+osteoporoz N=139			Osteoporoz N=45		
	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI	p	OR	%95 CI
Geçmişte TDF kullanımı	0,006	3,231	1,403-7,440	0,006	2,760	1,339-5,690			
ART kullanım süresi							0,005	1,030	1,009-1,051
Süt tüketimi							0,033	0,330	0,119-0,916
Günde 2 kupadan fazla kahve tüketimi							0,045	2,311	1,019-5,241

5. TARTIŞMA

Günümüzde HIV ile infekte bireylerde KMY düşüklüğünün normal popülasyonla kıyaslandığında hem daha erken yaşta ortaya çıktığı hem de daha sık karşılaşıldığı kabul görmüş bir bilgidir. Bu popülasyonda genel popülasyona göre 6,4 kat artmış osteopeni, 3,7 kat artmış osteoporoz riski bildirilmiştir (55,56). HIV ile infekte hastalara EACS postmenopozal kadın olmak, 50 yaş ve üzeri erkekler, yüksek kırık riski olup 40-50 yaş arasında olanlar(DEXA yapılmadan hesaplanan FRAX değerlendrimesine göre 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski >%20 olanlar), hafif darbe ile kırık öyküsü olanlar, düşme riski yüksek olanlar, semptomatik hipogonadizm ya da glukokortikodi kullanımı risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasının varlığında DEXA yapılmasını önermektedir (30). Bununla birlikte yakın dönemde HIV infeksiyonunun kendisinin bir sekonder osteoporoz nedeni olduğu, bu sebeple DEXA taramasının risk faktörlerine bakılmaksızın çok daha erken yaşlarda yapılmasını benimseyen görüşler yaygınlaşmıştır ve erken yaşta azalmış KMY'nin gösterildiği çok sayıda çalışma yapılmıştır (5,9,25). Bu nedenle kliniğimizde HIV tanısı konulan tüm bireylere tanı anında DEXA taraması yapılmaktadır.

Çalışmamıza 50 yaş altı erkek hastalar dahil edildi. DSÖ ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önermiş olduğu gibi kemik mineral dansitometri sonuçları Z skoru üzerinden değerlendirildi. Bu skorlamaya göre 50 yaş altındaki erkekler ve premenopozal kadınlardaki KMY değerlendirilmesi Z skoruna göre yapılmalıdır, bu skorun -2.0 SD ve üzerinde olması o yaş grubu için beklenen aralığın altında olarak değerlendirilir. ISCD; <50 yaş bireylerde KMY değerlendirilmesinde Z skorunun -1 SD'nin altında olması normal, -1 ile -2 SD arasında olması osteopeni, -2 SD ve üzerinde üzerinde olması ise osteoporoz olarak tanımlamaktadır (14,15). Biz de çalışmamızda ISCD tarafından önerilen bu aralıklara göre KMY değerlendirmesi yaptık.

İleri yaş hem kadın hem erkek cinsiyette KMY azalması üzerinde etkili olmaktadır. Çok sayıda çalışmada ileri yaş HIV ile infekte bireylerde azalmış KMY için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.(7,9,28,57,58). Ancak bu çalışmalarda 18 yaş üzeri tüm hastaların çalışmaya dahil edildiği görüldü. Bizim çalışmamızda 50 yaş

üzeri bireyler yaş ilişkili azalmış KMY olabileceğinden çalışma dışı bırakıldı, 18-50 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi.

ESE, HIV ile infekte erkek hastaların büyük çoğunluğunu oluşturmakta olup bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık 4/5'ini bu hasta grubu oluşturdu. ESE arasında gerek hasta sayısının fazlalığı, gerek homoseksüel ilişki ile hastalığın bulaş olasılığının daha yüksek olması nedeniyle HIV infeksiyonu heteroseksüel erkeklerden daha sık görülmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada ESE azalmış KMY için risk faktörü olarak belirtilmiştir (28,58,59). HIV ile infekte olan ve olmayan iki hasta grubunun karşılaştırıldığı 147 hastayı içeren kesitsel bir çalışmada ESE olmak azalmış KMY ile ilişkilendirilmiştir (60). 581 HIV ile infekte hastanın 520 HIV ile infekte olmayan hastayla karşılaştırıldığı bir çalışmada HIV durumuna bakılmaksızın ESE bireylerde diğer tüm hasta gruplarına göre azalmış KMY sıklığının yüksekliği vurgulanmış (61). HIV ile infekte erkeklerde azalmış KMY risk faktörlerinin incelendiği çok sayıda çalışmada da ESE olmak ile azalmış KMY arasındaki ilişki gösterilememiştir (5,7,9). Bizim çalışmamızda ESE olmak ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı.

Düşük VKİ'ne sahip olmak HIV ile infekte bireylerde azalmış KMY için iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biridir. Aynı zamanda HIV ile infekte olmayan bireylerde de düşük VKİ azalmış KMY için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerindendir. Yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu da ele alınan çalışmalar incelenmiş ve bunun sonucunda HIV ile infekte hastalardaki azalmış KMY büyük ölçüde düşük vücut ağırlığı veya düşük VKİ ile açıklanabilir sonucuna varılmıştır. Bu sonucun HIV ile infekte grupta birden fazla nedenle açıklanabileceği belirtilmiştir ve bunlar arasında kronik hastalık, ilerleyen HIV infeksiyonu, malabsorbsiyon, kötü beslenme, sigara ve toksik madde tüketim oranının yüksekliğiyle açıklanmaya çalışılmıştır (62). Hasta popülasyonu bizim çalışmamıza benzer şekilde yalnızca 18-50 yaş HIV ile infekte erkek bireylerden oluşan bir çalışmada düşük VKİ'nin osteopeni ve osteoporoz ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (5). Bizim çalışmamızda hastalar DSÖ tarafından önerilen aralıklar doğrultusunda VKİ sonuçlarına göre zayıf, normal, kilolu ve obez olarak dört sınıfa ayrıldı. HIV osteoporoz ilişkisinin değerlendirildiği 84 çalışmayı

içeren bir meta-analizde, HIV ile infekte erkeklerde ortalama VKİ değerinin 22-28 kg/m^2aralığında olduğu görülmüş olup bireylerin çoğunun normal veya kilolu aralıkta olduğu belirtilmiş (3). Bizim çalışmamızda da bu meta-analize benzer şekilde hastaların %67,8'inin normal kilo aralığında, ortalama VKİ değerinin 24,1 kg/m^2olduğu görüldü, düşük VKİ ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya katılan hastaların 2 tanesinde düşük VKİ olduğu görüldü, hasta sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.

Normal popülasyonda azalmış KMY için risk faktörü kabul edilen sigara ve alkol kullanımı HIV ile infekte bireylerde de aynı öneme sahiptir. Alkol, mineral metabolizmasında değişikliklere neden olarak kemik kütlesinde kayıplara neden olur. Bunlar kemik dansitesini azaltarak, fraktür riskini arttırır. Sigara ise östrojen yapımını ve kullanımını azaltarak erken menopoza, dolayısıyla osteoporoza neden olmaktadır, sigara bu etkilerini daha çok içeriğindeki nikotin aracılı yapmaktadır (10). HIV ile infekte 128 hastanın 72 hafta izlendiği kesitsel bir çalışmada hastalar KMD ölçümlerine göre iki ayrı gruba bölünmüş ve osteopeni veya osteoporozu olan grup, olmayan grup ile karşılaştırıldığında sigara ve alkol kullanımının KMY düşüklüğü olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (63). SMART çalışmasında ise alkol ve sigara kullanımı ile düşük KMY arasında herhangi bir ilişki bulunmamış, bunun sebebi olarak ise bu geleneksel risk faktörlerinin etkisini görebilmek için hastaların daha uzun dönemde izlenmesi gerekebileceği belirtilmiştir (64). Hastalarımızın son 6 aydaki amfetamin, kokain ve esrar kullanımı, geçmişte bu maddeleri kullanım öyküsü ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı. HIV ile infekte bireylerin madde kullanımı ile azalmış KMY arasındaki ilişkini incelendiği literatürdeki çalışma sayısı az olmakla birlikte yapılan çalışmalarda da madde kullanımı ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadığı görüldü (58,65,66). Bizim çalışmamızda da sigara kullanımı, geçmişte sigara kullanım öyküsü, sigara kullanım miktarı (15 paket- yıl altı ve üstü), alkol kullanımı ve alkol kullanım miktarı ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı, hastaların uzun dönemde ardışık taramalarla takibi ile bu geleneksel faktör etkilerinin ortaya konabileceği düşünüldü.

Hastalara IOF tarafından düzenlenen ‘1 dakikalık osteoporoz risk testi’ uygulandı. Bu test osteoporozun erken tanımlanmasında ve risk faktörlerinin belirlenmesinde oldukça etkili bir test olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalara test kapsamında 13 soru soruldu. Test içeriğinde yer alan "Anne ya da babanızda herhangi birinde hafif bir çarpma veya düşme sonrası kalça kırığı veya el bileği kırığı meydana geldi mi? ", "3 santimetreden fazla boyunuzda kısalma oldu mu? ", "3 aydan uzun süre ya da daha kısa süreli kortikosteroid kullandınız mı? " ve " Süt veya süt ürünlerine allerjiniz var mı? " sorularına ‘evet’ cevabı veren hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. Sigara ve alkol kullanımıyla azalmış BMD arasında ilişki saptanmadı. "Düzenli olarak süt ya da süt ürünleri tüketimi" ve "Günde 2 kupadan fazla kahve tüketimi" ile azalmış KMY arasında ikili analizlerde anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen lojistik regresyon analizinde düzenli olarak süt veya süt ürünü tüketiminin osteoporoza karşı 3,03 kat koruyucu olduğu saprtandı. Günde 2 kupadan fazla kahve tüketimin osteoporoz riskini 2,3 kat arttırdığı saptandı. Aşırı kafein tüketimi ve yetersiz süt-süt ürünü tüketiminin kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri ve osteoporoza ilerlemeyi kolaylaştırıcı etkileri normal popülasyonda da tanımlanmış geleneksel risk faktörlerindendir. Literatür taramasında HIV ile infekte bireylerde bu risk faktörlerinin özellikle daha fazla risk arttırdığı ya da aynı etkiye sahip olduklarına dair veri bulunamadı. Bizim çalışmamızda normal popülasyona benzer şekilde aşırı kafein alımının osteoporoz riskini arttırdığı, süt-süt ürünleri tüketiminin ise osteoporoza karşı koruyucu olduğu saptandı.

Primer hiperparatiroidizm, evre 3-5 kronik böbrek yetmezliği sekonder osteoporoz nedenlerindendir. Bu tablolara eşlik edebilen üre, kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR), fosfor, kalsiyum, PTH değerlerinde bozulmalar olabilmektedir (11). Bu sebeple hastaların üre, kreatinin, GFR, fosfor, kalsiyum, PTH sonuçları değerlendirildi. Bu parametreler ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı, hastaların sonuçlarının ortalamasının normal aralıklarda olduğu görüldü. Bu sonucun hastaların yaş ortalamasının düşüklüğü ve altta yatan kronik hastalığı olan hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirildi.

Hipogonadizm azalmış KMY için HIV ile infekte olan ve olmayan bireyler için tanımlanmış geleneksel risk faktörlerindendir. EACS kılavuzu hipogonadizm tespit edilen tüüm bireylere DEXA taraması önermektedir. Literatür taramasında HIV ile infekte bireylerde testosteron sonuçlarının değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulundu, ancak yapılan çalışmalarda testosteron seviyelerinin normal seviyelerde olduğu, azalmış KMY ile ilişkili olmadığı görüldü (5,9,28,58). Bizim çalışmamızda da hastaların testosteron düzeyinin normal aralıkta olduğu görüldü ve testosteron düzeyi ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı.

Vitamin D eksikliği HIV ile infekte olan bireylerde de normal popülasyonda olduğu gibi azalmış KMY üzerinde etkili geleneksel risk faktörlerindendir. D vitamini eksikliği normal popülasyonda olduğu gibi HIV ile infekte bireylerde de sıktır. Çeşitli çalışmalarda D vitamini eksikliği HIV ile infekte bireylerde normal popülasyona eş değer bulunmuşken çok sayıda çalışmada da normal popülasyondan daha yüksek düzeyde D vitamini eksikliği saptanmıştır (2-4,55).
HIV ile infekte bireylerde D vitamini eksikliğinin daha çok ART (özellikle EFV) kullanımı ile ilişkili olabileceğiyle ilgili veriler mevcuttur (2,28). Yakın zamanda HIV ile infekte olan ART naiv hastalar ve yaş olarak eşleştirilmiş HIV ile infekte olmayan bireyler arasında yapılan çalışmada; tedavi naiv HIV ile infekte bireylerde Vitamin D eksikliği %66 iken, kontrol grubunda %48 saptanmıştır. Ancak grupların güneş ışığı maruziyeti, güneş kremi kullanımı, sigara kullanımı gibi faktörler açısından eşleştirilmediği belirtilmiş. D vitamini eksikliğine sebep olabilecek diğer çok sayıda faktörün eşleştirilemediği bu çalışmada HIV infeksiyonunun kendisinin sekonder bir osteoporoz sebebi olduğu, ancak D vitamini eksikliğine neden olup olmadığının net olmadığı, daha çok çalışmaya gereksinim olduğu vurgulanmıştır (55). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama D vitamini düzeyi sonucu yetersizlik sınırında saptandı. Hastaların dosyaları incelendiğinde tüm hastaların en az 1 kez D vitamini takviyesi aldığı görüldü, güneş ışığından etkilenme durumunun en aza indirilmesi amacıyla çalışmamız Ocak-Nisan ayları arasında yapıldı. Çalışmamızda EFV kullanan hasta olmadığından D vitamini eksikliği-EFV ilişkisi değerlendirilemedi. D vitamini düzeyi ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı. Her hastanın farklı miktarda D vitamini replasmanı alması, güneş koruyucu kullanımı ve beslenme alışkanlıklarının farklı olması sebebiyle D vitamini

eksikliğinin azalmış KMY'ye etkisi ile ilgili değerlendirme yapılamadı. Bu risk faktörleriyle ilgili değerlendirme yapılabilmesi için eşleştirilmiş hasta grupları arasında yeni çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

Çeşitli çalışmalarda HIV tanı süresi ile azalmış KMY arasındaki ilişki gösterilmiştir. Cazanave ve arkadaşlarının 492 HIV-pozitif bireyle yaptıkları çalışmada HIV tanı süresinin azalmış KMY ile ilişkisi gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamızda da HIV tanı süresi ile azalmış KMY arasında anlamlı ilişki saptandı. (p=0,08)

En düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve güncel CD4+ T lenfosit sayısının düşüklüğü HIV ile infekte bireylerde azalmış KMY için risk faktörü olarak kabul görmesine rağmen birçok çalışma bu ilişkiyi göstermekte başarısız olmuştur (67,68). Cazanave ve arkadaşlarının 492 HIV ile infekte bireyle yaptıkları çalışma en düşük CD4+ T lenfosit sayısının azalmış KMY için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (59). Yakın zamanda Kwak ve arkadaşlarının 50 yaş altı erkek hastalarla yaptığı bir çalışmada CD4+ T lenfosit sayısı <500 olan ve ≥500 olan hastaların DEXA sonuçlarında lumbar vertebradaki KMY değeri CD4+ T lenfosit sayısı düşük olan grubunda anlamlı şekilde düşük saptanmış, femur boyun ve total kalça skorlarında anlamlı fark saptanmamış. CD4+ T lenfosit sayısı düşüklüğünün lumbar vertebradaki azalmış KMY ile ilişkili olduğu vurgulanmış (25). Aydın ve arkadaşlarının 126 HIV ile infekte bireyde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapmış olduğu çalışmada en düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile de güncel CD4+ T lenfosit sayısı ile de azalmış KMY arasında ilişki saptanmamış (8). Bizim çalışmamızda ise hastaların en düşük CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması (383 hücre/mm3) güncel CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması (759 hücre/mm3) idi. Azalmış KMY ile güncel CD4+ T lenfosit sayısı ve en düşük CD4+ T lenfosit sayısı arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamıza en az 6 aydır ART alan ve viral yükü baskılanan hastalar dahil edildi. Buna sekonder olarak çalışmamızdaki hastaların güncel CD4+ T lenfosit değerinin birçok çalışmanın ortalamasına göre yüksek olması olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastaların 29'unun en düşük CD4+ T lenfosit sayısının ileri evre hastalık olarak tanımlanan CD4+ T lenfosit sayısının <200 olan hasta grubundan olduğu görüldü, çalışmaya dahil edilen hastalarımızın

%13,7 ile az birkısmını bu hastalar oluşturmaktaydı . Bu iki faktörden dolayı çalışmamızda CD4+ T lenfosit sayısı ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadığı düşünüldü.

Çeşitli çalışmalarda HIV viral yükü ile azalmış KMY arasındaki ilişki gösterilmiştir. HIV infeksiyonu seyrinde en yüksek viral yük primer HIV infeksiyonu evresinde görülmektedir, literatür incelemesi yapıldığında daha çok viral yükün en yüksek olduğu bu hasta grubunda HIV viral yükü ile azalmış KMY arasında ilişki saptandığı görüldü. Marlous ve arkadaşlarının 33 primer HIV infeksiyonu tanılı erkek hasta ile yaptığı çalışmada yüksek viral yük ile azalmış KMY arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada primer HIV infeksiyonu evresinde görülen yüksek vireminin doğrudan osteoblast ve osteoklastik aktivite üzerindeki etkisi nedenli azalmış KMY üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (58,69). HIV ile infekte viral yükü en az 6 aydır baskılı olan , 230 erkek ile yapılan bir çalışmada en yüksek viral yük ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmamıştır (5). Bizim çalışmamızda da en az 6 aydır viral yükü takibinde baskılı olan hastalar değerlendirildi, en yüksek viral yük ile azalmış KMY arasında ilişki saptanmadı.

ART'nin KMY üzerine etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. TDF ve PI içeren rejimlerin KMY üzerine olumsuz etkilerini gösteren çok sayıda çalışma olmakla beraber bir ilişki varlığının gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. ART alan ve almayan hastaların karşılaştırıldığı bir meta-analizde ART alanlardaki KMY azalmasının almayanlara oranla 2,4-2,6 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (25). Kabul görmüş bilgi ise ART başlanan tüm bireylerde ilk 2 yılda %2-6 oranında bir KMY düşüklüğü saptanacağı, sonrasında kendini sınırlayacağı yönündedir (2-4).

Yakın dönemde yayınlanan, 3865 makaleyi içeren geniş çaplı bir meta-analizde TDF kullanımının KMY üzerine etkisi; PrEP(Pre-exposure prophylaxis), HIV tedavisi ve Hepatit B tedavisi için kullanan hastalarda irdelenmiş. TDF kullanımının her üç endikasyon için de KMY üzerine negatif etki ettiği gösterilmiştir (70). Kümülatif tenofovir maruziyetinin fraktür riskini arttırdığı da çalışmalarda gösterilmiştir (71). Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar en az 6 aydır ART almaktaydı, ART rejimlerinin büyük çoğunluğu (%87.8) tenofovir içerikli olup bunların %43,6'sı TDF, %44,1'i TAF kombinasyonuydu. Ayrıca TAF içerikli ART

alan hastların %75,8'inin geçmişte TDF maruziyeti mevcuttu, bu hastaların sadece %24,2'si TDF naiv hastaydı. Tenofovirin farklı bir formulasyonu olan TAF'ın KMY üzerine TDF'ten daha az negatif etkisi olduğu, hatta TDF kullanan hastalar TAF içerikli rejimlere geçtiğinde KMY üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (43-45). TAF kullanımının KMY üzerine etkisinin gösterilebilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır, bizim çalışmamız retrospektif olduğundan TAF'ın KMY üzerine etkisi gösterilemedi.

Çok sayıda çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da ART kullanım süresi (p=0,028), şu anda TDF kullanımı (p=0,048), geçmişte TDF kullanımı(p=0,015) ve toplam TDF kullanım süresi (p=0,044) süresi ile KMY arasında anlamlı olumsuz ilişki saptandı. Çalışmamızda yapılan lojistik regresyon analizinde ART kullanım süresindeki her bir ay artışın osteoporoz riskini 1,03 kat arttırdığı saptandı (p=0,005, OR =1,030; %95 CI=1,009-1,051). Normal DEXA'ya sahip hastaların osteopenisi olan hastalarla karşılaştırmasında geçmişte TDF kullanımının osteopeni riskini 3,2 kat arttırdığı saptandı (p=0,006, OR =3,231; %95 CI=1,403-7,440). Normal DEXA değerine sahip olan ve azalmış KMY (osteopeni+osteoporoz) olan hastalar karşılaştırıldığında ise geçmişte TDF kullanımının azalmış KMY riskini 2,8 kat arttırdığı saptandı.

TDF dışında KMY üzerinde negatif etkisi olduğu belirtilen bir diğer ART grubu olan PI içeren ajanlardır. Çalışmamızda PI içeren ART rejimi alan hasta sayısı 10(%4,7) idi. Hasta sayısının yetersizliği sebebiyle PI içeren ART rejimleri KMY ilişkisiyle ilgili değerlendirme yapılmadı.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların 45 (%21,4)'inde osteoporoz, 94 (%44,5)'ünde osteopeni saptandı. HIV ile infekte bireylerle daha önce yapılan çalışmalarda osteopeni prevalansının %22-66, osteoporoz prevalansının %1-26,8 gibi geniş bir aralıkta olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda HIV ile infekte bireylerde en fazla azalmış KMY üzerine etkisi olduğu vurgulanan TDF şu anda kullanan ya da geçmişte TDF kullanımı olan hasta sayısı 174(%82,5) idi. Yapılan istatistiksel analiz doğrultusunda da çalışmamızda TDF ile azalmış KMY arasında ilişki saptandığından ve hastalarımızın büyük çoğunluğunun TDF kullanımı olması nedeniyle osteopeni ve osteoporoz sıklığının daha önceki verilerin ortalamasının üzerinde olduğu düşünüldü.

6.SONUÇ

Çalışmamıza katılan hastaların 94'ünde (%44,5) osteopeni, 45'inde (%21,4) osteoporoz olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar ile azalmış KMY'nin normal popülasyona göre HIV ile infekte erkeklerde daha erken yaşta ortaya çıkabileceğini göstermiştir. HIV ile infekte olmayan bireylerden farklı olarak bu hasta grubunda geleneksel risk faktörlerinin daha sık olması, HIV infeksiyonunun progresyonu ve ART kullanımı azalmış KMY 'yi kolaylaştıran etkenlerdir. Çalışmamızda da HIV tanı süresi ve ART kullanım süresi ile azalmış KMY arasındaki ilişki gösterilmiştir.

HIV ile infekte hastaların ART ile beklenen yaşam süreleri uzadıkça metabolik komplikasyonların yönetimi de önem kazanmaktadır. Bu süreçte metabolik yan etkileri azaltılmış ART rejimlerinin üretilmesi ile ilgili çalışmalar sürmekte olup en sık kullanılan ART olan tenofovirin; TDF formulasyonunun kullanım süresi, şu anda kullanımı, geçmişte kullanımı ile KMY arasındaki olumsuz ilişki çalışmamızda gösterilmiştir.

Çalışmamızda geleneksel risk faktörlerinden olan süt tüketiminin azlığı ve kahve tüketimiyle ilgili ikili analizlerde KMY arasında ilişki saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde düzenli olarak süt veya süt ürünü tüketiminin osteoporoza karşı 3,03 kat koruyucu etkisi olduğu görüldü.Günde 2 kupadan fazla kahve tüketimin osteoporoz riskini 2,3 kat arttırdığı saptandı.

Çalışmamızda da gösterildiği gibi HIV ile infekte erkeklerde normal popülasyondan farklı olarak 50 yaş altında da azalmış KMY görülebilmektedir, bu hasta grubunda maliyet etkinlik analizleri de değerlendirilerek rutin DEXA taraması yapılmasının değerlendirilmesi gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Türkiye HIV/AIDS Kontrol Programı (2019-2024). 2019. Sağlık Bakanlığı Yayın No:1131.
2. Tükenmez-Tigen E, Korten V. HIV infeksiyonu ve antiretroviral tedavinin osteopeni gelişimine etkileri. Klimik Derg. 2012;25(2):51–7.
3. Weinberg M SM. Bone and calcium disorders in patients with HIV [Internet]. 2020. Available from: http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients
4. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937–46.
5. Shaiykova A, Pasquet A, Goujard C, Lion G, Durand E, Bayan T, et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected, virologically controlled young men: Prevalence and associated factors. Aids. 2018;32(18):2689–96.
6. Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. Vol. 503, Archives of Biochemistry and Biophysics. Arch Biochem Biophys; 2010. p. 66–77.
7. Tsai MS, Hung CC, Liu WC, Chen KL, Chen MY, Hsieh SM, et al. Reduced bone mineral density among HIV-infected patients in Taiwan: Prevalence and associated factors. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(2):109–15.
8. Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlican O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2013;17(6):707–11. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2013.05.009
9. Cervero M, Torres R, Agud JL, Alcázar V, Jusdado JJ, García-Lacalle C, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. PLoS One. 2018;13(4):1–18.
10. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A, Balbaloğlu Ö, Eray İ. Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. Euros J Fam Med. 2013;2(3):107–14.
11. Sözen T, Yavuz DG, Ataca A, Hekimsoy Z, Altun BU. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2012. 1–89 p. Available from: http://www.turkendokrin.org/files/pdf/kitap.pdf
12. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. Osteoporos Int. 2012 Mar;23(3):949–55.
13. Kargın Çetin N, Marakoğlu K. Osteoporoza Genel Yaklaşım. Euras J Fam Med. 2016;5(3):95–102.

14. Kanis JA. Osteoporosis III: Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Vol. 359, Lancet. Elsevier Limited; 2002. p. 1929–36.

15. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. Bone. 2008 Dec;43(6):1115–21.

16. Johnell O KJ. Epidemiology of osteoporotic fractures. 2005. 3–7 p.

17. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. Arch Intern Med. 2002 Oct 28;162(19):2217–22.

18. Borderi M, Gibellini D, Vescini F, De Crignis E, Cimatti L, Biagetti C, et al. Metabolic bone disease in HIV infection. Vol. 23, AIDS. AIDS; 2009. p. 1297–310.

19. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3499–504.

20. Martin K, Lawson-Ayayi S, Miremont-Salamé G, Blaizeau MJ, Balestre E, Lacoste D, et al. Symptomatic bone disorders in HIV-infected patients: Incidence in the Aquitaine cohort (1999-2002). HIV Med. 2004 Nov;5(6):421–6.

21. Young B, Dao CN, Buchacz K, Baker R, Brooks JT. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV outpatient study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. Clin Infect Dis. 2011;52(8):1061–8.

22. Battalora L, Buchacz K, Armon C, Overton ET, Hammer J, Patel P, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. Antivir Ther. 2016;21(1):45–54.

23. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: A meta-analytic review. Vol. 20, AIDS. AIDS; 2006. p. 2165–74.

24. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, Del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: A longitudinal cohort study. AIDS. 2010 Nov 27;24(18):2827–33.

25. Kwak MK, Lee EJ, Park JW, Park SY, Kim BJ, Kim TH, et al. CD4 T cell count is inversely associated with lumbar spine bone mass in HIV-infected men under the age of 50 years. Osteoporos Int. 2019;30(7):1501–10.

26. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: Prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the us general population. Clin Infect Dis.

2011;52(3):396–405.

27. Bang UC, Shakar SA, Hitz MF, Jespersen MS, Andersen O, Nielsen SD, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: A descriptive cross-sectional study. Scand J Infect Dis. 2010;42(4):306–10.

28. Matovu FK, Wattanachanya L, Beksinska M, Pettifor JM, Ruxrungtham K. Bone health and HIV in resource-limited settings: A scoping review. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11(3):306–25.

29. Avihingsanon A, Kerr SJ, Ramautarsing RA, Praditpornsilpa K, Sophonphan J, Ubolyam S, et al. The association of gender, age, efavirenz use, and Hypovitaminosis D among HIV-infected adults living in the tropics. AIDS Res Hum Retroviruses. 2016 Apr 1;32(4):317–24.

30. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Bone disease: screening, DXA [Internet]. Available from: htpp://eacssociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html

31. Cotter AG, Sabin CA, Simelane S, Macken A, Kavanagh E, Brady JJ, et al. Relative contribution of HIV infection, demographics and body mass index to bone mineral density. AIDS. 2014;28(14):2051–60.

32. Manolagas SC, Jilka RL. Bone Marrow, Cytokines, and Bone Remodeling-Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. Vol. 332, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 1995. p. 305–11.

33. Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, Sanford SE, et al. Dysregulated B Cell Expression of RANKL and OPG Correlates with Loss of Bone Mineral Density in HIV Infection. PLoS Pathog. 2014 Nov 1;10(11).

34. Lo Re V, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis c virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. Hepatology. 2012 Nov;56(5):1688–98.

35. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. Vol. 46, Hepatology. Hepatology; 2007. p. 1271–8.

36. Yin MT, Shi Q, Hoover DR, Anastos K, Sharma A, Young M, et al. Fracture incidence in HIV-infected women: Results from the Women's Interagency HIV Study. AIDS. 2010 Nov 13;24(17):2679–86.

37. Disease B. Félix Gutiérrez and Mar Masiá. AIDS Rev. 2011;13:109–18.

38. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, Ghosn J, Rozenberg S, Murphy RL, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. AIDS. 2009 Apr 27;23(7):817–24.

39. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, Da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Aug;51(5):554–61.

40. Stellbrink H, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of Changes in Bone Density and Turnover with Abacavir- Lamivudine versus Tenofovir- Emtricitabine in HIV- Infected Adults: 48- Week Results from the ASSERT Study. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):963–72.

41. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JMAH, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: A 3-year randomized trial. J Am Med Assoc. 2004 Jul 14;292(2):191–201.

42. Taiwo BO, Chan ES, Fichtenbaum CJ, Ribaudo H, Tsibris A, Klingman KL, et al. Less Bone Loss with Maraviroc- Versus Tenofovir-Containing Antiretroviral Therapy in the AIDS Clinical Trials Group A5303 Study. Clin Infect Dis. 2015;61(7):1179–88.

43. Wohl D, Oka S, Clumeck N, Clarke A, Brinson C, Stephens J, et al. A randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV-1 treatment: Week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 May 1;72(1):58–64.

44. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis. 2016 Jan 1;16(1):43–52.

45. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016 Mar 23;71(5):530–7.

46. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. J Biol Chem. 2002 May 31;277(22):19247–50.

47. Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, Watanabe K, Aoki T, Honda H, et al. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss. AIDS Res Hum Retroviruses. 2014;30(6):553–9.

48. Álvaro H Borges JH, Florence E, Sedlacek D, Hans-Jürgen, Stellbrink, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, fractures and osteonecrosis in a large international HIV cohort. OXFORD Acad.

49. Chirag M Lakhani1, Braden T Tierney1, 2, Arjun K Manrai1, 3, Jian Yang4, 5, Peter M Visscher#4, 5,*, and Chirag J Patel#1 1Department. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. Physiol Behav. 2019;176(3):139–48.

50. Author T, Society ID, Permissions F. cr ipt ce cr ipt Ac ce pt. 2015;(1):1–25.

51. Noe S, Jaeger H, Wolf E. Antiretroviral therapy options in people living with HIV at risk of or with osteoporosis: Comment on “Diagnosis, prevention, and

treatment of bone fragility in people living with HIV: a position statement from the Swiss Association against Osteoporosis." Osteoporos Int. 2019;30(8):1705–6.

52. Powderly WG. Osteoporosis and bone health in HIV. Curr HIV/AIDS Rep. 2012 Sep;9(3):218–22.

53. Gutierrez F MM. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. AIDS Rev. 2011;3(2):109-18.

54. One Minute Osteoporosis Risk Test [Internet]. Available from: https://www.iofbonehealth.org/iof-one-minute-osteoporosis-risk-test

55. Ceballos ME, Carvajal C, Jaramillo J, Dominguez A, González G. Vitamin D and Bone Mineral Density in HIV Newly Diagnosed Therapy-Naive Patients Without Any Secondary Causes of Osteoporosis. Calcif Tissue Int [Internet]. 2019;104(1):42–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s00223-018-0474-5

56. Compston J. HIV infection and osteoporosis. Bonekey Rep [Internet]. 2015;4(January):1–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/bonekey.2015.3

57. Post FA. Bone mineral density decline in patients on stable antiretroviral therapy. Aids. 2017;31(5):727–9.

58. Grijsen ML, Vrouenraets SME, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FWNM, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. Aids. 2010;24(14):2233–8.

59. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: Prevalence and associated factors. AIDS. 2008 Jan;22(3):395–402.

60. Wang Q, Liu J, Ding H, Geng W, Xu J, Guo X, et al. Reduced bone mineral density among ART-naive male patients with HIV in China. Future Virol. 2015 Jul 1;10(7):827–33.

61. Kooij KW, Wit FWNM, Bisschop PH, Schouten J, Stolte IG, Prins M, et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: Association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. J Infect Dis. 2015;211(4):539–48.

62. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Clinical review: Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(12):4522–8.

63. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, et al. Longitudinal Evolution of Bone Mineral Density and Bone Markers in Human Immunodeficiency Virus–Infected Individuals. Clin Infect Dis. 2003 Feb 15;36(4):482–90.

64. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. AIDS. 2009

Jul;23(12):1519–29.

65. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. AIDS. 2007 Mar;21(5):617–23.

66. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Santoro N, Schoenbaum EE. HIV Infection and Bone Mineral Density in Middle-Aged Women. Clin Infect Dis. 2006 Apr 1;42(7):1014–20.

67. Chitu-Tisu CE, Barbu EC, Lazar M I DA. Low bone mineral density and associated risk factors in HIV infected patients. Germs. 2016;6(2):50-59.

68. Dolan SE, Huang JS, Killieala KM, Sullivan MP. Reduced bone density in HIV-infected women. AIDS. 2004;18(3):475-483.

69. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Aug;45(4):445–8.

70. Baranek B, Wang S, Cheung AM, Mishra S, Tan DH. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Antivir Ther. 2020;

71. Vanessa Walker Harris TTB. Bone Loss in the HIV-infected Patient: Evidence, Clinical Implications, and Treatment Strategies. J Infect Dis. 2012;205:S391-8.

8.ÖZGEÇMİŞ

I-Kişisel bilgiler

Adı soyadı: Safiye Nur Özcan

Doğum tarihi:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

Görev yeri: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

E-posta adresi:

Telefon

II-Eğitimi

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji 2015-2020

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2014

Bolu Fen Lisesi 2004-2007

İsmetpaşa İlköğretim Okulu 1996-2004

III- Mesleki Deneyimi

Düzce Merkez Toplum Sağlığı Merkezi-Düzce

SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, halen çalışıyor.

IV- Bilimsel Etkinlikler

Katıldığı Etkinlikler

2.HIV/AIDS Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu 2015

VIII. Ulusal Vİral Hepatİt Simpozyumu 2016

6.EKMUD Bilimsel Platformu 2017

HIV/AIDS Kongresi 2018

7.EKMUD Bilimsel Platformu 2019

KLİMİK Hepatit Akademisi 2019

Yayınlar

Aziz Ahmad Hamidi, Beray Gelmez Taş, Alper Gündüz, Safiye Nur Çelebi, Elif Serap Esen, Dilek Toprak & İlyas Dökmetaş (2018): Immunization rates of pneumococcal, influenza and tetanus vaccines and knowledge and attitudes of adult patients who receive inpatient treatment at hospital: Point prevalence study, Human Vaccines & Immunotherapeutics

Posterler

Safiye Nur Çelebi, Alper Gündüz, Aziz Ahmad Hamidi, Nazife Duygu Demirbaş, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, İmmünokompetan Hastada Gelişen Varisella Zoster Pnömonisi; Bir Olgu Sunumu , 6. EKMUD Bilimsel Platformu Nisan 2017

Safiye Nur Özcan, Ahsen Öncül, Alper Gündüz, Nuray Uzun, Büşra Dutağaç, Özlem Ton, İlyas Dökmetaş, HIV/AIDS Tanılı Hastada Multisentrik Castleman Hastalığı, HIV/AIDS KONGRESİ 2018

Safiye Nur Özcan, Ahsen Öncül, Dilek Yıldız Sevgi, Banu Bayraktar, Emine Çelik, Merve Bedir, Nuray Uzun, İlyas Dökmetaş, Kliniğimizde influenza antijen kart testi yapılan hastaların değerlendirilmesi, EKMUD Bilimsel Platformu 2019

9.ETİK KURUL ONAY FORMU

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma ve Uygulama Merkezi(SAUM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2284 **Tarih: 05/03/2019**
Konu: Onay yazısı

Doç.Dr.Dilek YILDIZ SEVGİ

"Antiretroviral tedavi alan viral yükü baskılanmış erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Antiretroviral tedavi alan viral yükü baskılanmış erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Dilek YILDIZ SEVGİ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Mikrobiyoloji Kliniği**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	X		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ X	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL X	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNPAS
İmza:

Not: Etik kurul başkanı imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

,

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Antiretroviral tedavi alan viral yükü baskılanmış erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01.02.2019		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.02.2019		Türkçe X İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	X	Uygundur
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:1163**	**Tarih: 05/03/2019**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	**Endokrinoloji**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	**Biyokimya**	**Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırmak	**Çocuk**	**SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD**	E	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.H.Kübra Elçioğlu	**Farmakoloji**	**Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD**	E	K X	E	H X	E X	H	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	**Halk Sağlığı**	**Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı**	E X	K ☐	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	**Fizyoloji**	**Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD**	E ☐	K X	E ☐	H X	E	H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	**Etik Deontoloji**	**SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has**	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Antiretroviral tedavi alan viral yükü baskılanmış erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin belirlenmesi**
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	**Tekstil**	**Serbest Üye**	E☐	K X	E☐	H X	E X
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	**Nöroloji**	**Bilim Üniv.Nöroloji ABD**	E☐	K X	E☐	H X	E X
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	**Dermatoloji**	**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi**	E☐	K X	E☐	H X	E X
Av.Ülker Kuğu	**Hukuk**	**İl sağlık Müdürlüğü**	E☐	K X	E☐	H X	E X

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.