

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV İLE ENFEKTE 40 YAŞ ÜSTÜ BİREYLERDE KIRILGANLIĞIN
TANIMLANMASI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Mehdi HOUSSEİN

İç Hastalıkları
UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2018

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV İLE ENFEKTE 40 YAŞ ÜSTÜ BİREYLERDE KIRILGANLIĞIN
TANIMLANMASI VE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

Dr. Mehdi HOUSSEİN

İç Hastalıkları
UZMANLIK TEZİ
olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meltem Gülhan HALİL
Prof. Dr. Serhat ÜNAL

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında değerli bilgileri ve engin tecrübeleri ile yanımda olan saygıdeğer tez danışmanlarım Prof. Dr Meltem HALİL ve Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a teşekkür ederim.

Çalışma süresi boyunca karşıma çıkan tüm zorluklar için rahatlıkla kapısını çalabildiğim ve kıymetli vaktini bana ayırarak her adımda bana yol gösteren *Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA*'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada manevi ve bilimsel olarak destek olan *Uzm. Dr. Cafer BALCI*'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hasta toplama aşamasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm enfeksiyon hastalıkları ailesine ve özellikle araştırma görevli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme ve desteklerini esirgemeyen eşime teşekkür eder

ÖZET

Dr. Mehdi Houssein. HIV İle Enfekte 40 Yaş Üstü Bireylerde Kırılğanlığın Tanımlanması Ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ve Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2018.

HIV (*Human Immunodeficiency Virus* / İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü), ilk kez 1980 yıllarının başlarında ABD’de, daha sonra bütün dünya’da tanımlanmıştır. Başlangıçta hızla immün yıkım ve mortaliteyle ilişkili olan HIV enfeksiyonu günümüzde anti-retroviral tedaviyle (ART) uzun yıllar hastaliksız sağkalım mümkündür. Ancak HIV pozitif kişiler yaşlandıkça yeni sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Hızlanmış yaşlanma ve kardiovasküler olaylar HIV ile yaşlanan kişilerin karşılaştığı önemli sorunlardır. HIV pozitif kişiler, kendi yaşlarına göre geriatrik sendromlar ile daha erken tanışmaktadır. ART ile akut olayların görülme riski belirgin azalmış olsa da diğer tarafta ‘*inflammaging*’ ve yaşlanmanın hızlanmış sürecinin getirdiği sorunlar artmaktadır.

Dünya çapında 34,5 milyon HIV pozitif hastanın %10’u 50 yaş üzerindedir. ABD de ise 1,3 milyon HIV pozitif hastanın %50 si 50 yaş üzerinde olup bu oranın 2030 yılında %70’e kadar yükseleceği tahmin edilmektedir. HIV’in yaşlanma sürecini hızlandırması halen tartışmalı bir konu olmakla birlikte HIV pozitif hastalarının viral yükleri negatif, CD4 düzeyleri yüksek olsa bile inflamasyonun devam ettiği kanıtlamıştır. Sonuçta kardiovasküler, renal, kognitif, onkolojik ve osteoporotik hastalıkların riski artmaktadır ve bunlar özellikle 40 yaş üstünde daha sık görülmektedir. Dolayısıyla yaşlanan HIV popülasyonu için önemli bir tehdit oluşmaktadır; bu durumun bir özeti olarak kullanılan ‘*frailite*’ / ‘*kırılğanlık*’ terimi, HIV pozitif kişilerde daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Kırılğanlık (*Frailite*) ömür boyu birçok fizyolojik sistemde kümülatif düşüşün sonucu gelişen azalmış fiziksel aktivite, yürüme hızının azalması, kilo kaybı, kas gücü kaybı ve tükenmişlik gibi bileşenlerle tanımlanan bir geriatrik sendromdur.

Bu çalışmanın amacı HIV ile enfekte Türk hastalarda kırılğanlık sıklığının ve kırılğanlık ile ilişkili risk faktörlerinin tanımlanmasıdır.

Anahtar kelimeler: HIV, kırılğanlık, anti-retroviral tedavi, yaşlanma, inflamasyon, komorbidite

ABSTRACT

HOUSSEİN M. Identification of frailty in over 40 years of age HIV-infected persons and Determination of Associated Risk Factors. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Geriatric Medicine department and Infectious Diseases and Clinical Microbiology department, Ankara 2018.

The epidemic caused by the human immunodeficiency virus (HIV) was first recognized in the USA in the early 1980s and shortly afterwards throughout the world. It affected younger populations with devastating effects. Before effective combination antiretroviral therapy (cART) became available in the 1990s, most patients with HIV infection had an inexorable down-hill course dominated by infections, tumors, wasting, and death. Now, in most instances, patients with HIV treated with cART live with their disease successfully. However as people living with HIV age, they face a variety of new challenges including possible accelerated aging and higher rates of co-morbidities such as cardiovascular disease. They also develop geriatric syndromes and frailty earlier than uninfected people. Thus patients with HIV on cART have far less life-threatening acute illnesses, but must confront issues related to the aging process and 'inflammaging'.

An estimated 3.6 million of the 35.6 million people (%10) worldwide living with HIV are over the age of 50 years, in the USA, 50% of 1.3 million HIV-positive patients are over 50 years old and it is estimated that this ratio will increase to 70% in 2030. The relationship between accelerated aging and HIV is still controversial, but datas have shown that the inflammatory process is continuing even in HIV-positive patients who have a negative viral load and high level of CD4 levels. As a result, the risk of cardiovascular, renal, oncologic, and osteoporotic diseases is increasing among these patients, especially over the age of 40. Therefore, there is a significant threat to the aging HIV population; for example frailty 'occurs at earlier age in HIV-positive individuals.

Frailty is a geriatric syndrome characterized by diminished physical activity, decreased walking speed, weight loss, muscle loss and exhaustion, all of which develop as a result of cumulative decline in many physiological systems throughout life.

The aim of this study is to identify the prevalence of frailty in HIV infected Turkish patients and associated risk factors.

Key words: HIV, Frailty, antiretroviral Therapy, Aging, Inflammation, Co-morbidities

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE ve KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 HIV	
2.1.1 Epidemik Orijin	2
2.1.2 Dünya İstatistiksel veriler	2
2.1.3 HIV'in Bulaşma yolları	3
2.1.4 HIV Tanı Yöntemleri	4
2.1.5 kronik HIV Enfeksiyonu	
2.1.5.1 Epidemiyoloji	6
2.1.5.2 Yaşam ve Ölüm	7
2.1.5.3 Ölümün Değişen Sebepleri	7
2.1.5.4 Kronik HIV Enfeksiyonunda Yaşlanma Süreci	8
2.1.5.4 Komorbidite	
2.1.5.4.1 Kardiyovasküler hastalık ve İnme	9
2.1.5.4.1 Osteopeni ve Osteoporoz	9
2.1.5.4.3 Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus	10
2.1.5.4.4 Renal Hastalıklar	10
2.1.5.4.5 Geriatrik sendromlar ve kırılgnalık	10
2.1.6 Anti-retroviral Tedavi	
2.1.6.1 Tedavinin Genel Prensipleri	11
2.1.6.2 Tedavinin Toksisitesi	12
2.1.6.3 Yaşlanan HIV ile enfekte hastalarda Tedavi Önerileri	13

2.2 Kırılgnlık (Frailty)	
2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji	17
2.2.2 Kırılgnlığın dinamik model	17
2.2.3 Kırılgnlığın süreci	18
2.2.4 Kırılgnlığın sınıflaması	18
2.2.5 Kırılgnlık patofizyolojisi	18
2.2.6 Kırılgnlık için predispozan Faktörler	23
2.2.7 Kırılgnlığın klinik Özellikleri	24
2.2.8 Kırılgnlığın tedavisi	24
2.3 HIV ve kırılgnlık	
2.3.1 HIV enfeksiyonunda kırılgnlığın epidemiyolojisi	26
2.3.2 HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık ölçümü	26
2.3.3 HIV enfeksiyonunda kırılgnlığın sağlık sorunları	27
3. HASTALAR VE YÖNTEM	
3.1 Araştırmanın tipi ve amacı	29
3.2 Araştırmanın yeri ve zamanı	
3.3 Araştırmanın evreni ve örnekleme	
3.4 kullanılan gereçler	30
3.4.1 Kırılgnlığa ilişkin ölçümler ve değişkenler	31
3.4.2 Sarkopeniye ilişkin ölçümler	33
3.5 Araştırmanın etik yönü	35
3.6 İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	72

SİMGE ve KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
MSM	Men who have Sex with Men
LAP	Lenfadenopati
NAT	Nükleik Asit Testi
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
CRP	C-reaktif protein
IL	İnterlökin
DHEA	Dihidroksi Epi Androstenedion
IGF	İnsulin Like Growth Factor
3TC	Lamivudin
ABC	Abakavir
AIDS	Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu
ALP	Alkalin Fosfataz
APV	Amprenavir
ART	Anti-retroviral Tedavi
AZT	Zidovudine
BOS	Beyin Omurlilik Sıvısı
CD	Farklılaşma Yığılımı Molekülleri
CDC	Hastalıktan Korunma ve Önleme Merkezleri
CMV	Sitomegalovirüs
d4T	Stavudin
ddC	Zalcitabin
ddI	Didanozin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Ebstein-Barr Virüs
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmunosorbent Assay
ELV	Elvitegravir
ETV	Etravirin

FTC	Emtricitabin
GIS	Gastrointestinal Sistem
Gp	Glikoprotein
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSV	Human Simpleks Virüs
INI	İntegraz İnhibitörleri
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
VACS	Veterans Aging Cohort Study
MACS	Çok Merkezli AIDS Kohort Çalışması
LPV	Lopinavir
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVC	Maraviroc
HAD	HIV-Associated Demans
HIVAN	HIV-Associated Nephropathy
NNRTI	Non-nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri
NPV	Nevirapin
NRTI	Nükleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGL	Persistan Generalize Lenfadenopati
PI	Proteinaz İnhibitörleri
RAL	Raltegravir
RNA	Ribonükleik Asit
RPV	Rilpivirin
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir reaksiyonu
RTV	Ritonavir
SIV	Simian İmmün Yetmezlik Virüsü
SSS	Santral Sinir Sistemi
TDF	Tenofovir Disoproksil
TAF	Tenofovir Alafenamid
WB	Western Blot
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
USG	Ultrasonografi

FFMI	Fat Free Mass Index
SD	Standart Deviasyon
BFMI	Body Fat Mass Index
MMT	Mini Mental Test
mtDNA	Mitokondrial DNA
PA	Phase Angle (Faz Açısı)

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fried kırılgnlık Fenotipi'ne göre 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık dağılımı	37
Şekil 2: Edmonton kırılgnlık ölçeği'ne göre 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık dağılımı	37
Şekil 3: Gastroknemius kas kalınlığı ve el sıkma gücünün korelasyon grafisi	49
Şekil 4: FFMI ve el sıkma gücünün korelasyon grafisi	50
Şekil 5: Fried kırılgnlık Fenotipine göre sınıflandırılan grupların MMT sonuçları	51

TABLOLAR

Tablo 1: Davranışa göre tahmini HIV bulaşma riski	4
Tablo 2: HIV tanı testlerinin pozitifleşme zamanı	5
Tablo 3: Anti-retroviral ilaçlar	14
Tablo 4: HIV tedavisinde tercih edilen ART rejimleri	15
Tablo 5: CHSA kırılma indeksi kullanılan değişkenlerin listesi	20
Tablo 6: Fried Kırılma Fenotipi	21
Tablo 7: Edmonton Kırılma Ölçeği	22
Tablo 8: Anti-retroviral Tedavi alan hastalarda kırılma ile ilişkili risk faktörler	28
Tablo 9: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların dermografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması	39
Tablo 10: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların sigara içme ve alkol kullanım durumlarının karşılaştırılması	39
Tablo 11: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların HIV enfeksiyonu takibinde kullanılan parametrelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 12: Kırılma olmayan, pre-kırılma + kırılma olan hastaların CD4/CD8 oranının karşılaştırılması	41
Tablo 13: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 14: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması	43
Tablo 15: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların serolojik özelliklerinin karşılaştırılması	44
Tablo 16: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların komorbidite durumlarının karşılaştırılması	45
Tablo 17: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların Charlson komorbidite indeksinin sonuçlarının karşılaştırılması	45
Tablo 18: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların kırılma ile ilişkisi olan durumların karşılaştırılması	46
Tablo 19: Kırılma olmayan, pre-kırılma ve kırılma olan hastaların geriyatrik sendromlar açısından karşılaştırılması	47

Tablo 20: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların genel mortalite ve kardiovasküler mortalite riski açısından karşılaştırılması	48
Tablo 21: Kırılğan hastalarda mortalite açısından risk faktörleri	48
Tablo 22: Sarkopeni açısından gastroknemius kas kalınlığının optimal değeri	50
Tablo 23: Fried kırılğanlık fenotipine göre sınıflandırılan hastaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 24: Sarkopeni tanısında kullanılabilen bazı kas kalınlıklarının optimal değeri	65

1.GİRİŞ

AIDS, ilk olarak 1981 yılında ABD’de erkeklerle ilişkiye giren erkeklerde (MSM) tanımlanmıştır [1-2]. 1900 yıllarındaki influenza pandemisi ve 14. yüzyılın veba pandemisi ile neredeyse aynı düzeyde ölüme neden olmuştur [3]. Hastalığın medikal yükü yanında kültürel, demografik, ekonomik hatta politik yükü hemen hemen Dünya’daki bütün toplumları etkilemektedir. Bundan dolayı tanı yöntemleri geliştirilmiştir; vakalar ve pandemiler daha etkin bir şekilde takip edilmiştir, aynı zamanda hastalığın doğasında mevcut olan fırsatçı enfeksiyonları önlemek adına profilaktik tedavi ve hastalığın kendisini de tedavi edecek etkili ART ajanları geliştirilmiştir. Etkin tedavinin sağladığı diğer önemli bir katkı da perinatal bulaşın azalmasıdır. Sonuç olarak modern ART ile HIV enfeksiyonu kontrol altına alınabilen kronik bir hastalık haline gelmiştir [4]. Ancak kronik hastalığın getirdiği ve yaşlanmanın ağırlaştırdığı sorunlar ortaya çıkmaya başlamıştır. HIV pozitif kişiler yaşlandıkça, yaş ile ilişkili sorunlar da artmaktadır ve bu hastalarda viral yükünün tamamen negatifleşmesine rağmen, genel popülasyona göre daha ‘savunmasız’ görünmektedir [5]. Bu savunmasızlık, yaş ile ilişkili bilinen klasik risk faktörlerinin düzelmesine rağmen devam etmektedir. Kronik HIV enfeksiyonunun yarattığı bu tablo kırılganlık olarak adlandırılmaktadır. Kırılganlık, fizyolojik sistemlerde ve homeostatik mekanizmalarda yaşa bağlı bozulmanın kümülatif etkilerini temsil etmektedir ve sonuç olarak dış etkenlere karşı savunmasızlık şeklinde ortaya çıkmaktadır [6-7].

HIV alanında araştırmalar son yıllarda, HIV pozitif kişilerde hastalığın ilerleyişine ve ölüm açısından daha yatkın olan bireyleri tanımlamak, hastalığın ve tedavinin sağlık durumu üzerindeki etkilerini ölçmeye yoğunlaşmıştır [8-9]. Buradan yola çıkarak HIV hastalarında kırılganlık kavramı doğmuştur. Kırılganlık mekanizmasında virüs yükünün negatif olmasına rağmen devam eden immün aktivasyonu ve pro-inflamatuvar sitokinler suçlanmaktadır (soluble CD14, CD163, CD16 pozitif monositler, İL-6, TNF-alfa), ayrıca ‘*immunesenescense*’ olarak tanımlanan bağışıklık sistemindeki yaşlanma da, kırılganlığın oluşumuna neden olabilmektedir. Sonuç olarak HIV hastalığının klinik spektrumu, bireylerin immün yetmezlik ya da bağışıklık aktivasyonu ile ilişkilidir ve bu farklılık gösterse de, her iki durumda kırılganlık doğmaktadır. Kırılganlık , küçük stres durumlarına bile dramatik yanıt veren ve klinik olarak kötü sonuçlara neden olan hassas ve kolay zarar görebilen bireyleri ifade etmektedir. Bu bireylerde geriatrik sendromlar özellikle sarkopeni ve düşme daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır, ayrıca kırılganlık artmış komorbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Bu nedenle HIV ile enfekte bireylerde kırılganlığın tanımlanması arz etmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HIV

2.1.1 Epidemik Orijin

AIDS, 1981 yılında tanımlanmış olsa da, moleküler filogenetik çalışmalar, HIV'nin Orta Afrika'da 1900 yılından beri mevcut olduğunu göstermektedir. Afrika'dan dünyaya yayılımın ulaşım imkânlarının gelişmesi ve kapitalizm sebebiyle 1900 yılların ortalarında olduğu düşünülmektedir [4-5].

Filogenetik çalışmalar, HIV'nin lentivirüs, Simian immunodeficiency virüs (SIV) ailesinden geliştiğini göstermiştir. SIV, Doğu Afrika kıyısında bulunan Bioko adasındaki maymunlarda ve Kamerun'da yaşayan şempanzelerde tespit edilmiştir. Dolayısı ile insanlara zoonotik olarak bulaştığı düşünülmektedir,

Zoonotik bulaşı destekleyen kanıtlar ise [10-11]:

1. SIV ve HIV'nin viral genomların benzerliği
2. Doğal konakta prevalansın yüksek olması
3. Vakaların çıkış yeri ile hayvan rezervuarın arasındaki coğrafi ilişki.

Maymundan insana bulaşın tam olarak nasıl olduğu bilinmemektedir. Batı Afrika'da şempanzelerin etleri için avlanması ve gıda olarak tüketilmeleri bulaşta rol oynamış olabilir. SIV'in, maymunlarda HIV'in insanlardayaptığı gibi ilerleyici CD4 azalmasına, lenfoid doku yıkımına ve prematür ölüme neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [12-13]. Normal şartlarda, SIV'in insanları, HIV'in ise maymunları enfekte etmediği bilinmektedir. Türler arası bu geçişin önemli bir *spill over* olduğu ve virüsün neden olduğu pandemiye zemin hazırladığına inanılmaktadır.

2.1.2 Dünya İstatistiksel veriler

Son yıllarda yaşanan HIV epidemisinin 1981 yılında az sayıda MSM arasında tanınan durumdan çok farklıdır. Pandemi, her ülkeyi ve dünyadaki neredeyse tüm nüfusu etkilemiştir. Hastalık, özellikle Afrika ülkeleri ve Güney Asya ülkelerinde endişe vermektedir ama aynı zamanda Doğu Avrupa, Latin Amerika ve karayipler'deki diğer nüfusu da tehdit etmektedir.

2015 yılın sonunda, HIV'in küresel yüküne dair UNAIDS raporuna göre:

- 2015 yılı itibariyle 36,7 milyon yetişkin ve çocuk HIV / AIDS ile yaşamaktadır.
- 2015'te 2.1 milyon insan HIV ile enfekte olmuştur.

- 2015'te 1.1 milyon kişi AIDS nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

2013 yılında, Sahra Altı Afrika ülkelerinde HIV/AIDS, ölüme en çok neden olan hastalık olarak raporlanmıştır. Global olarak ise mortalitenin ilk on nedeni arasında yer almaktadır [14].

2.1.3 Bulaşma Yolları:

HIV bulaşının temel yolları [14-16]:

- Cinsel yol (heteroseksüel ve homoseksüel temas)
- Parenteral, damar içi enjeksiyon yapan kişiler gibi
- Perinatal

Bu bulaş yollarının farklı coğrafik dağılım özellikleri mevcuttur. Ayrıca davranışa göre bulaş riski de değişmektedir (tablo 1).

Cinsel yolla bulaş: Dünya çapındaki enfeksiyonların yüzde 80'inden fazlası heteroseksüel bulaş yoluyla gerçekleşmektedir ve Dünya'daki tüm HIV ile enfekte kişilerin %50'sinden fazlası kadındır. Sözü edilen veriler öncelikle Sahra Altı Afrika'daki durumu yansıtmaktadır çünkü Sahra Altı dünyadaki HIV ile enfekte kişilerin çoğunluğunu barındırmaktadır [17]. Buna karşılık olarak, diğer bölgelerde HIV ile enfekte erkek sayısı kadınlardan daha fazladır. Bu kısmen MSM erkeklerdeki HIV epidemisini yansıtmaktadır. MSM'lerin HIV ile enfekte olma olasılığı, nüfusun geri kalanına göre 19 kat daha fazladır [18]. Son verilerin analizlerine göre, HIV tanı yöntemlerinin gelişmiş olduğu ve ART'ye erişimin daha kolay olduğu bölgelerde, yeni tanı alan kişilerin MSM olma ihtimali giderek artmaktadır, Buna karşın diğer yollarla gelişen HIV enfeksiyonları azalmaktadır.

Damar içi enjeksiyon: Sahra Altı Afrika ülkeleri dışında, yeni enfeksiyonların %30'undan sorumludur. [19] Özellikle Orta ve Batı Avrupa ve bazı Asya ülkelerinde damar içi enjeksiyon HIV enfeksiyonunun en sık sebebidir. Risk grubunun savunmasızlığı ve HIV' in enjektör paylaşımı ile hızla yayılabildiği çeşitli çalışmalarda ispatlanmıştır. Çoğu ülkede başlatılan '*iğne değişim programları*' ve '*temiz enjeksiyon uygulamaları*' sayesinde özellikle 2005-2010 yılları arasında enjeksiyonla gelişen HIV ve hepatit C enfeksiyonlarında hatırı sayılır azalma kaydedilmiştir. Avustralya'da risk azalması %70'e ulaşmıştır.

Perinatal bulaşma: Yıllık 2 milyondan fazla HIV ile enfekte anneden çocuk doğmaktadır. Bu çocuklar intra-uterin, doğum esnasında veya laktasyon sürecinde HIV ile enfekte olabilmektedir. Sahra Altı Afrika ülkelerinde hamile kadınların %20 ile %40'ı HIV ile

enfektedir, ve bunların doğan çocuklarının %30'u HIV ile enfekte olarak dünyaya gelmektedir [20].

Tablo 1: Davranışa göre tahmini HIV bulaşmanın riski

	Maruziyet Biçimi	Enfekte kaynak ile maruziyet sonrası bulaşma riski (/ 10000)
Kan	Kan nakli	9000 (9/10)
	Ortak iğne kullanımı	67 (1/150)
	Perüktan iğne ucu	23 (1/435)
	Mukozal membranın kanla temas etmesi	10 (1/1,000)
Cinsel Yol	Anal ilişki	138 (1/72)
	Penil vaginal ilişki	8 (1/1250)
	Penil oral ilişki	0-4
Diğer	Isırma, tükürme,	0

2.1.4 Tanı yöntemleri

Akut veya erken HIV enfeksiyon tanısı, vireminin tespiti ile konulmaktadır. İmmünoassay tanı yöntemlerin sensitivitesi giderek artmakta olup erken HIV enfeksiyonu, bulaştan itibaren 6 aydan çok kısa sürede saptanabilmektedir. Klinik şüphe olması durumunda tercihen en duyarlı tanı yöntemleri kullanılmalıdır (antijen / antikor immünoassay), bunun yanında viral yük de belirlenmelidir. Tanı yöntemlerin giderek yaygınlaşması ve artan duyarlılığı nedeniyle HIV enfeksiyon tanısı çoğunlukla rutin taramalar sırasında ortaya çıkmaktadır.

Kullanılan yöntemlerin mekanizmaları ve pozitifleşme zamanı tablo 2 de gösterilmiştir.

HIV RNA testi: Erken HIV enfeksiyonu, belirgin şekilde yüksek HIV RNA seviyeleri ile karakterizedir. Erken HIV enfeksiyonunun değerlendirilmesinde HIV RNA tespiti için tercih edilen test RT-PCR testidir. RT-PCR testi, duyarlılığı ve spesifitesi yüksek olup HIV hastalığı izlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, viral yükün çok erken HIV enfeksiyonunda düşük olması nedeniyle (<1000 kopya / ml) test yanlış

pozitif sonuç verebilmektedir, klinik şüphe yüksek ise test tekrar bakılmalıdır [21]. NAT'ın temel kullanım alanı düşük maliyeti nedeniyle, havuzlanmış numuneler üzerinden gerçekleştirilen büyük popülasyon taramalarıdır (kan donör taraması gibi).

HIV antijen testi: P24 antijeni, HIV enfeksiyonu sonrası viral RNA seviyesi yükseldikçe kanda görünen bir viral çekirdek proteindir, P24 antijenini saptamaya yönelik yapılan eski analizler, viral RNA testinden önemli ölçüde daha az duyarlı olsa da, yeni nesil analiz yöntemleri, viral RNA testlerine kıyasla, % 89 ile % 100'lük bir duyarlılık aralığına ve hatta daha iyi bir diagnostik performansına sahiptir. Antijen seviyesinin pozitif olması yaklaşık olarak 30,000 ile 50,000 kopya / mL'lik bir HIV RNA seviyesine karşılık gelmektedir. Viral RNA'nın saptanmasını takiben yaklaşık beş ile yedi gün sonra pozitifleşmektedir.

Serolojik testler: HIV bulaşından sonra, HIV antijenlerine karşı antikorların serumda tespit edilebilmesi serolojik testin duyarlılığına bağlıdır. Böylece, zamana bağlı olarak ve kullanılan immunoassay testinin duyarlılığına göre , akut veya erken HIV enfeksiyonu olan hastalarda negatif veya reaktif olabilmektedir.

Tablo 2: HIV tanı testlerin pozitifleşme zamanı

Test	Araştırılan hedef	Yaklaşık pozitifleşme zamanı
Enzim aracılı Immünoassay		
İlk nesil	IgG antikoru	35-45 gün
İkinci nesil	IgG antikoru	25-35 gün
Üçüncü nesil	IgG ve IgM antikoru	20-30 gün
Dördüncü nesil	IgG ve IgM antikoru ve p24 antijeni	15-20 gün
Western blot		
	IgG ve IgM antikoru	45-60 gün
HIV viral yük testi		
50 kopya / ml duyarlılık	RNA	10-15 gün
1-5 kopya/ ml duyarlılık	RNA	5 gün

2.1.4 Kronik HIV

2.1.4.1 Epidemiyoloji

HIV ilk olarak 1981 yılında ABD'de genç eşcinsel erkeklerin ve intravenöz (IV) uyuşturucu kullanıcılarının ölümcül bir hastalığı olarak kabul edilmiştir. Virüs , 1983 yılında HIV'in etkeni olarak tanımlanmıştır . 1985 yılında ise serumda gösterilmiştir. 1996 yılında ABD ve Batı Avrupa'da, başlangıçta yüksek aktif antiretroviral terapi veya HAART olarak adlandırılan ve şimdi ART olarak adlandırılan antiretroviral ilaçların etkili kombinasyonların yaygın kullanıma girmiştir. 1996 yılında ABD'de HIV ölüm oranı düşmeye başladı ve dünya çapında ART'ın daha fazla yaygınlaşması ile 2012 yılında ilk kez yeni vakalarda küresel bir düşüş yaşanmıştır. Sonuç olarak HIV ile enfekte bireyler yaşlanmaya başladı ve bu bireylerde çarpıcı bir demografik değişim gözlemlendi. Özetle bu etkili tedaviler sayesinde , HIV enfeksiyonu kronik bir hastalığa dönüştürmüştür [22].

Kronik HIV enfeksiyonu, erken enfeksiyon döneminde serokonversiyon gerçekleştikten sonra şiddetli immünoşüpresyon gelişene kadar geçen periyottur. Bu dönem viral düzeyin göreceli stabilitesi ve CD4 hücre sayısında progresif bir azalma ile karakterizedir.

HIV ediniminden CD4 hücre sayısı < 200 hücre / mm^3 düzeyine düşene kadar olan ortalama süre yaklaşık sekiz ile on yıldır. Bu süreçte, HIV ile enfekte hastaların çoğu asemptomatiktir, ART'nın başarısı kronik HIV enfeksiyonunu, HIV'nin son durağı haline gelmiştir ve HIV ile yaşayan insanların yaşı büyük ölçüde artmaktadır. Şu an dünyada HIV ile yaşayan 35,6 milyon insanın tahmini 3.6 milyonu 50 yaşın üzerindedir ve bu rakam giderek artmaktadır.

HIV ile enfekte kişiler daha uzun yaşadıkça, yaşlanma ile ilgili zorluklar ortaya çıkmaktadır. Viral yükün tamamen baskılanmasına rağmen, HIV ile enfekte bireyler, HIV negatif bireylere göre sağlık açısından daha savunmasızdır. Bu savunmasızlık, HIV'nin geleneksel risk faktörlerin düzelmesinden sonra bile, yaşa bağlı sağlık sorunlarının daha yüksek riski ile karakterizedir. Bu sorunlar HIV ile ilişkili olmayan AIDS (HANA) olarak adlandırılmaktadır ve kardiyovasküler hastalıkları, osteoporoz, metabolik bozukluklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve bazı kanserleri içermektedir [23]. Bu sağlık sorunları genel popülasyonda güçlü bir şekilde yaşla ilişkili olup kronik HIV enfeksiyonunda ise farklı etiyojilere bağlı gelişmektedir. HANA koşulları daha yaşlı, daha şiddetli HIV hastalığı olan ve daha uzun süre ART tedavi ve dolayısıyla daha çok toksisiteye maruz kalan HIV ile enfekte bireylerde yaygın olmakla birlikte, bu faktörler tek başına bu hastalarda gelişen

savunmasızlığın patogenezi tam olarak açıklamamaktadır. Bu sebeple kronik HIV enfeksiyonunda gelişen bu tabloların altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmuştur, aynı zamanda bu tabloların aynı yaş aralığındaki hastalar arasında oldukça heterojen olması yeni bir terminoloji gerektirmiştir. Geriatristler yaşlı hastalar görülen bu heterojen süreci tanımlamak için “kırılganlık” terimini kullanmışlardır. Kırılganlık veya ‘Frailty’, çoklu fizyolojik sistemlerde ve homeostatik mekanizmalarda yaşa bağlı bozulmanın kümülatif etkilerini temsil eder ve bu da stresörlere karşı daha fazla savunmasızlığa neden olmaktadır [24].

2.1.5.2 Yaşam ve Ölüm

HIV ile enfekte bireylerde , ART ile genel mortalite oranı dramatik bir şekilde düşmüştür ama bu gelişmelere rağmen, HIV ile enfekte popülasyonlardaki ölüm oranları, HIV ile enfekte olmayanlara göre 1.7 ile 7 katı arasında değişmektedir [25]. Alt grup analizleri, hastalığın seyri sırasında ART'nin erken başlanması, CD4 sayımının > 350-500 hücre / ml'de tutulması ve viral yükün baskılanması ile , mortalite oranlarını enfekte olmamış popülasyona yaklaştığını görülmüştür [26]. Yakın tarihli bir makale, 1996-2011 Kaliforniya'da Sağlık Sistemi kohortu kullanılarak Kaiser Permanente'de HIV ile enfekte bireylerin yaşam beklentisi HIV negatif bireylerle karşılaştırılmıştır. HIV ile enfekte bireyin 20 yıllık yaşam beklentisi, 2011 yılına kadar 19.1 yıldan 53.1 yıla yükseldiğini görülmüştür, ancak hala HIV negatif bireylerden daha az olduğu da saptanmıştır (64,9 yıl) [27]. ART tedavisi, sigara, madde kullanımı, hepatit ko-enfeksiyon durumu gibi risk faktörleri kontrol ettikten sonra HIV ile enfekte bireylerde yaşam beklentisinin arttığı ama hala HIV negatif kişilere göre kısa olduğu görülmüştür (yaklaşık 6 yıl). Böylelikle, HIV ile enfekte bireylerin yaşam beklentisinde devam eden bir uçurum olduğu söylenebilir.

2.1.5.3 Ölümün değişen sebepleri

1996 yılından sonra gelişmiş ülkelerde HIV'de ölüm nedenleri ile ilgili yapılan altı farklı kohort çalışması , AIDS ile ilişkili enfeksiyon ve malignite oranlarında çarpıcı bir düşüş göstermiştir, ayrıca AIDS ile ilgili olmayan ölüm nedenlerin de düşüş gerçekleşmiştir, ancak dramatik bir şekilde değil [28]. Bu çalışmalar, her bir kohortun özelliklerine bağlı olarak yaygın olarak değişen ölüm nedenlerini göstermektedir. ART döneminde, HIV ile ilişkili ölüm nedenleri gecikmeli veya eksik tedavi gören hastalarda ortaya çıkmaktadır . Karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve HIV ile ilişkili olmayan enfeksiyon oranları ya hafifçe düşmüştür ya da ART döneminde aynı kalmıştır. Buna karşılık, HIV ile ilişkili olmayan malignitelerin

neden olduğu ölüm oranı artmıştır. ART döneminde diğer ölüm nedenleri arasında AIDS ile ilişkili olmayan enfeksiyonlar, böbrek hastalığı, madde kötüye kullanımı, şiddet ve intihar yer almaktadır [29].

2.1.5.4 Kronik HIV Enfeksiyonunda Yaşlanmanın Süreci

Yaşlanma, geniş bir biçimde, çoğu yaşayan organizmayı etkileyen zamana bağlı fonksiyonel düşüş olarak tanımlanmıştır. Yukarıda belirtilen veriler ışığında , HIV'in yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini göstermektedir [30]. Yaşlanma için birçok biyolojik mekanizma tanımlanmıştır, bunların birçoğu HIV pozitif bireyleri daha yüksek oranlarda etkilemektedir. Bu mekanizmalar, Lopez-Otin ve ark. tarafından ayrıntılı olarak tartışılmış ve genetik instabilite, telomer kısalması, epigenetik değişiklikler, proteostaz kaybı, mitokondriyal disfonksiyon, hücresel yaşlanma, kök hücre tükenmesi ve hücreler arası iletişimin bozukluğu şeklinde özetlenmiştir [31]. Bunların yanı sıra immün disregülasyon, immün hücre yaşlanması ve kronik inflamasyon sayılabilir [32]. HIV ile enfekte bireyler, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere kronik hastalıklar ile ilişkili yüksek serum interlökin (IL) 6 düzeylerine sahiptir. Ayrıca bu hastalar da diğer biyobelirteçlerin de, (protrombotik protein ve D-dimer) artmış olduğu gösterilmiştir.

HIV pozitif bireylerde artmış inflamasyona işaret eden birden fazla mekanizma vardır:

- Serum viral yükün negatif olmasına rağmen doku düzeyinde devam eden düşük düzeyli viral replikasyonu. Burada önemli olan nokta , serum viral yükü , doku viral replikasyonunun doğrudan bir ölçüsü olmadığıdır [33]
- HIV'de Herpes virüslerinin, özellikle sitomegalovirüsün kronik viral reaktivasyonu [34]
- Mikrobiyal translokasyon, yani gut mikroplarının ve ürünlerinin etkili ART'e rağmen ve bozulmuş intestinal immüniteye bağlı olarak sistemik dolaşıma girmesi [35]
- CD4 + T hücrelerinin tükenmesi, sitokin salgılayan yaşlı CD8 T hücrelerinin (CD57 + CD28) artması, ve monosit aktivasyonunun artması ile karakterize immün düzensizlik ve immün yaşlanma. İmmün yaşlanma, HIV ile enfekte hastalarda, HIV enfeksiyonu geçirmemiş kişilerdekinden daha erken ortaya çıkmaktadır. Fonksiyonel olarak, yeni antijenlere, patojenlere , aşılara ve

aynı zamanda artan inflamatuvar duruma karşı immünolojik olarak yanıt verme yeteneğinin azalmasıyla sonuçlanır [36].

HIV ile enfekte hastalarda , hızlandırılmış yaşlanma süreçlerini destekleyen argümanlar ise aşağıdaki değişikliklerin daha genç yaşlarda ortaya çıkmasıdır

- Kronik komorbiditelerin artmış oranları
- Geriatrik sendromların ve frailty oranlarının artması
- Yaşlanmış immün değişiklikleri
- İnflamasyona bağlı kalıcı inflamatuvar belirteçler artması [37].

Bu bulgular ile tutarlı olarak, HIV ile enfekte bireylerde genel popülasyona göre artmış ölüm oranı söz konusudur.

2.1.5.5 Kronik HIV Enfeksiyonu ve Komorbidite

HIV ile enfekte hastalar, HIV negatif hastalarla karşılaştırıldığında, artmış sayıda komorbiditeye sahiptir. komorbidite, HIV ile hastalarda her yaşta yüksek görülmele birlikte popülasyon yaşlandıkça daha önemli bir hal almaktadır.

2.1.5.4.1. Kardiyovasküler hastalık ve inme

ART öncesi dönemde HIV ile enfekte hastalar, genellikle düşük CD4 sayısı ile ilişkili miyokardit ve dilate kardiyomiyopati riski altında idi [38]. Etkili ART'ın gelişiyile birlikte, bu koşullar soldu ve HIV ile enfekte hastalarda koroner arter hastalığı, miyokardiyal fibrozis, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik inme gibi kronik kardiyovasküler hastalıklarda risk artış görüldü. Veteran Aging Cohort Çalışmasından elde edilen veriler, viral yükleri baskılanmış bireylerde bile, her yaşta akut miyokard enfeksiyonu riskinin 1,5 kat arttığı ve inmenin 1.17 kat arttığını göstermiştir. HIV pozitif popülasyonlarda sık görülen kardiyovasküler risk faktörleri arasında sigara kullanımı, hipertansiyon, insülin direnci, artmış inflamatuvar ve trombotik belirteçler ve obezite sayılabilir [39].

2.1.5.4.2 Osteopeni ve Osteoporoz

HIV ile enfekte hastalarda multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak osteopeni ve osteoporoz riski, genel popülasyona göre artmaktadır. Madde kullanımı (özellikle alkol), sigara içimi, düşük vücut ağırlığı ve vitamini D eksikliği gibi faktörler, HIV ile enfekte hastalarda artmış osteopeni / osteoporoz risk ile ilişkilidir. Ek olarak, özellikle proteaz inhibitörü bazlı ve

tenofovir bazlı rejimlere bağılı olarak, ART'ın doğrudan neden olduğu kemik yoğunluğunun kaybolması osteoporozu zemin hazırlamaktadır. Kronik HIV enfeksiyonunun kendisi de bir osteoporotik bir faktör. Kesitsel kohort tabanlı çalışmalarda HIV İLE enfekte bireylerde kırık riski neredeyse üç kat arttığı gösterilmiştir [40].

2.1.5.4.3 Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus

Metabolik sendrom, santral obezite, hipertansiyon ve yüksek açlık kan şekeri ve düşük HDL seviyeleri karakterize ve kardiyovasküler hastalık ve Diyabetes Mellitus (DM) için önemli risk oluşturmaktadır [41]. HIV ile enfekte hastalarda, metabolik sendrom riski, bazı çalışmalarda artmış bulunmaktadır [42]. Erken ART rejimlerinin baskın olduğu epidemilerde yapılan çalışmalar, HIV pozitif hastalarda diyabetes mellitus riskinin arttığını gösterirken, daha sonraki çalışmalarda bu ilişki sürekli gösterilmemiştir.

2.1.5.4.4 Renal Hastalıklar

HIV epidemisinin erken dönemlerinde, progresif renal hastalıkların tek bir formu, öncelikli olarak Afro-Amerikalılarda HIV nefropatisi olarak tanınmıştır. 1990 yıllarında etkili ART'ın uygulanmasıyla, HIV nefropatisi insidansı belirgin şekilde azalmıştır. Bununla birlikte, kronik renal hastalığın prevalansı, HIV ile enfekte bireylerde her yaşta, enfekte olmamış bireylere kıyasla daha yüksektir. Kronik böbrek hastalığı evre 3'ün prevalansı (GRF= 30-59 ml / dk) % 3.5 ile % 9.7 arasında değişmektedir. HIV ile enfekte bireylerde böbrek hastalığı için risk faktörleri; yaş, siyah ırk, DM, hipertansiyon, düşük CD4 hücre sayısı, yüksek viremik yük, inflamatuvar belirteçler ve tenofovir gibi bazı ART ilaçlarını içermektedir [43].

2.1.5.4.5 Geriatrik sendromlar ve kırılgnlık

“Geriatrik sendromlar” terimi, olumsuz klinik sonuçları öngören yaşlanma ile ilişkili çok çeşitli koşulları tanımlamak için kullanılmaktadır. HIV ile enfekte hastalar için, geriatrik sendromlar, düşme, idrar inkontinans, günlük yaşam aktivitelerinde güçlük, yavaş yürüme, duyma ve görme kaybı gibi duyuşal bozukluklar ve nörokognitif bozukluklar içermektedir [44]. Çalışmalar, 50 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde yüksek oranda geriatrik sendrom olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, HIV ile enfekte bireylerin % 53'ünde iki ya da daha fazla geriatrik sendrom olduğu görülmüştür; en sık görülenleri pre-frailty (modifiye Fried kriterleri) ve nörokognitif bozukluklar [45]. kırılgnlık, kendi başına bir hastalık olup yatış ve mortalite riskini beraberinde getiren bir geriatrik sendromdur. En yaygın kabul gören kırılgnlık tanımını

temsil eden Fried kriterleri, kilo kaybı , güçsüzlük , yürüme hızında yavaşlama, tükenmişlik ve düşük aktivite düzeyini içermektedir [46]. Birçok çalışmada, HIV ile enfekte bireylerde kırılmanın daha erken yaşta ortaya çıktığı gösterilmiştir. Olası risk faktörler arasında düşük CD4 hücre sayısı, hepatit C ko-enfeksiyonu, komorbidite, santral obezite , diğer geriatric sendromlar ve düşük eğitim düzeyi dahil sosyal faktörler sayılabilir [47].

2.1.6 Antiretroviral Tedavi

2.1.6.1 Tedavi Prensipleri

Antiretroviral tedavi, 1996 yılından itibaren giderek farklı kombinasyonlar şeklinde gelişmektedir. Tedavi ile birlikte HIV ile ilişkili morbidite ve mortalite oranları önemli ölçüde azalmıştır ve HIV enfeksiyonu yönetilebilir bir kronik hastalık haline gelmiştir. Buna ek olarak ART, bulaşıcılığı önlemede oldukça etkilidir [48] .

ART, HIV enfeksiyonu ile ilişkili komplikasyonları (enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz) azaltmak adına CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak bütün hastalara başlanmalıdır. Ayrıca Bulaşıcılığı önlemek içinde de başlanmalıdır. ART alacak bütün hastalara tedavi hakkında eğitilmeli ve ilaç uyumu vurgulanmalı, ayrıca şu an mevcut tedavinin HIV enfeksiyonunu iyileştirmediği, immünolojik iyileştirme ve viral baskılama sağladığı anlatılmalıdır.

Tüm hastalara ART önerilmekle birlikte, aşağıdaki durumlar aciliyet arz etmektedir:

- Hamilelik
- HAD (HIV Associated Demans) ve AIDS ile ilişkili maligniteler dahil olmak üzere AIDS ile ilişkili koşullar
- Akut fırsatçı enfeksiyonlar
- Düşük CD4 T lenfosit sayımları (ör. <200 hücre / mm³)
- HIVAN (HIV Associated Nephropathy)
- Akut / erken enfeksiyon
- HIV / Hepatit B virüsü ko-infeksiyonu
- HIV / hepatit C virüsünün ko-infeksiyonu

Altı farklı sınıftan 25'den fazla ilaç (tablo 3), HIV enfeksiyonunun tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Bu altı sınıf NRTIs, NNRTIs, PIs, bir füzyon inhibitörü (FI), bir CCR5 antagonisti ve INI'leri içermektedir. Ek olarak, ritonavir (RTV) ve cobisistat (COBI veya c) olmak üzere iki güçlendirici ilaç mevcut. Bunlar integras inhibitörlerin ve poteaz inhibitörlerinin etkinliklerini arttıran tipten ilaçlardır [49].

Tedavinin takibinde yanıtın değerlendirilmesi üzere HIV RNA ve CD4 T lenfosit sayısı rutin olarak bakılmaktadır. ART rejimi öncesi direnç testlere bakılmaktadır. Tropizm testi ise CCR5 antagonisti başlanması planlanıyorsa veya bu tedavi alırken meydana gelen virolojik başarısızlık durumu söz konusu ise bakılmaktadır. Abacavir başlanmadan önce HLA-B 5701 testi yapılmaktadır [50]. Ek olarak hastanın klinik durumuna göre cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından da tarama ve tanı testleri gönderilebilir. Diğer önemli bir husus, HIV pozitif bireylerin sosyal, psikiatrik ve tıbbi açısından multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesidir [51]. Tedavi seçiminde tercih edilen rejimler tablo 4'de gösterilmiştir.

2.1.6.2 Tedavinin Toksisitesi

NRTI sınıfının en önemli toksisitesi mitokondriyal toksisitedir. Kendini periferik nöropati, pankreatit, lipoatrofi ve / veya hepatik steatoz şeklinde göstermektedir. Tüm NRTI'lar, ürün etiketlerinde "Black Box" laktik asidoz sendromu olasılığı yer alsa da yaygın olarak kullanılan bu ajanlarda gelişme riski çok düşüktür [52]. Bu grup içerisinde en sık kullanılan ajan tenofovir'(TDR / TAF) dir. TDF, serum kreatin yüksekliği, proteinüri, glikozüri, hipofosfatemi ve akut tübüler nekroz ile karakterize böbrek yetmezliğine yol açabilir [53]. Ayrıca proksimal tübüler disfonksiyon (Fanconi sendromu), akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı ve nefrojenik diyabet insipidus'a yol açtığı görülmüştür. Ayrıca TDF kullanımı , azalan kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir [54]. Yaşlanan HIV popülasyonunda osteoporoz ve artmış kırık riski açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Diğer sık kullanılan bir ajan olan Abacavir (ABC) Koroner arter hastalığı (KAH) olan bireylerde ve KAH için çoklu risk faktörleri olanlarda abacavir önerilmemektedir (31). ABC, ile miyokard enfarktüsü riski arasında nedensel bir ilişki olup olmadığına dair bir fikir birliği olmamasına rağmen, veriler ABC'nin, hiperlipidemi ve kardiyovasküler olay riskinin arttırdığı yöndedir [55].

Zidovudin ise (AZT olarak da bilinir), HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortalitede azalma gösteren HIV tedavisi için kullanılan ilk antiretroviral ilaçtır. Zidovudin ile ilişkili advers reaksiyonlar arasında baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, bulantı, kusma, laktik asidoz

ve ekstremitelerde yağ kaybı yer almaktadır. AZT yaşlanan HIV ile enfekte olan hastalarda sarkopeni riski dolayısıyla ile kırılabilirlik riskini arttırmaktadır [56]

NNRTI'lerden en yaygın kullanılan iki NNRTI ,efavirenz ve rilpivirine, bunlar nörolojik ve psikiyatrik yan etkilere neden olabilir, ayrıca QT uzaması ile ilişkilidir. Bu açıdan yaşlanan HIV ile enfekte hastalarda ilaç-ilaç etkileşimi açısından dikkat edilmelidir [57].

Tüm integraz inhibitörleri (INSTI) genellikle iyi tolere edilir. Ancak, bazı hastalarda uykusuzluk ve baş dönmesi yol açabilmektedir [58]. Ek olarak, özellikle psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda, nadir olarak depresyon ve intihar düşüncesi bildirilmiştir. Yine çok nadir olmakla birlikte zaman zaman, raltegravir ve dolutegravir alan hastalarda kreatin fosfokinaz (CPK), rabdomiyoliz ve miyopati bildirilmiştir [59].

Proteaz inhibitörleri hiperlipidemi dahil olmak üzere kötü metabolik profile neden olmaktadır ve dolayısıyla ile artmış kardiyovasküler riski ile ilişkilidir [60]. Proteaz inhibitörü bazlı ve tenofovir bazlı rejimlere bağlı olarak, ART'ın doğrudan neden olduğu kemik yoğunluğunun kaybolması osteoporozaya zemin hazırlamaktadır [61].

2.1.6.3 Yaşlanan HIV ile enfekte hastalarda Tedavi Önerileri

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 45-60 yaş aralığında olan hastaların ART gecikmesi , genç hastalara göre daha yüksek mortaliteye yol açmaktadır [62].

Bu hastaların tedavisinde önemli hususlar:

- 50 yaşın üzerindeki tüm HIV ile enfekte bütün hastalara ART tedavisi önerilmelidir.
- ART'ın seçimi altta yatan komorbiditelerden (ör., Böbrek hastalığı) etkileneceğinden dikkat edilmedir.
- Direnç testi, ART başlaması sırasında yapılmalıdır.
- Kemik, böbrek, metabolik, kardiyovasküler ve hepatik gibi ART yan etkileri yaşlılarda daha sık görülmektedir. Tenofovir disoproksil fumarat yerine tenofovir alafenamid gibi daha yeni ilaç seçenekleri, kemik ve böbrek toksisitesi gibi yan etkileri azaltabilir [63].
- CD4 sayısı ve HIV RNA düzeylerinin takibi kılavuzlara göre yapılmalıdır.
- Polifarmasi nedeniyle, yaşlı hastalar ilaç-ilaç etkileşimlerine daha yatkındır. İlaç-ilaç etkileşimleri her vizitte gözden geçirilmelidir.

- Daha yaşlı yetişkinlerin uyumu gençlerden daha iyi olsa da, 5000'den fazla hasta üzerinde Medicaid verilerini kullanan yakın tarihli bir çalışma, katılımcıların sadece % 32'sinin optimal bir uyumluluğa sahip olduğunu göstermiştir [64].

Tablo 3: ART ilaçları

NRTIs	NNRTIs	PIs	Füzyon inhibitörler	INSTIs	CCR5 antagonistleri
Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtide (T-20)	Dolutegravir (DTG)	Maraviroc (MVC)
Didanozine (ddI)	Nevirapine (NVP)	Darunavir (DRV)		Raltegravir (RAL)	
Emtricitabine (FTC)	Rilpivirine (RPV)	Indinavir (IDV)		Elvitegravir (EVG)	
Lamivudine (3TC)		Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)			
Tenofovir alafenamide (TAF)		Ritonavir			
Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)		Tipranavir (TPV)			
Zidovudine (ZDV)		Saquinavir (SQV)			

Tablo 4: Tedavide tercih edilen rejimler

Tercih edilen rejimler
<ul style="list-style-type: none"> • Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide • Dolutegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide (tenofovir alafenamide yoksa normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalara tenofovir disoproxil başlanabilir, • Dolutegravir-abacavir-lamivudine • Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide (ayrıca tenofovir disoproxil özellikle ilaç etkileşimi açısından tenofovir alafenamide'nin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (örneğin rifampisin, bazı anti epileptik ilaçlar) • Raltegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide <p>Genellikle ilk iki rejim tercih edilmektedir, bunun en önemli nedeni bu rejimin dirence yüksek bariyer özelliğine sahip olması</p>
Alternatif rejimler
PI Bazlı rejimler
<ul style="list-style-type: none"> • Darunavir (ritonavir veya cobicistat ile)-emtricitabine-tenofovir alafenamide (darunavir genellikle iyi tolere edilmektedir, ancak sulfonamid allerjisi olan hastalarda dikkat edilmeli) • Atazanavir (ritonavir veya cobicistat ile)-emtricitabine-tenofovir alafenamide
NNRTI Bazlı rejimler
<ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz-emtricitabine-tenofovir alafenamide • Efavirenz-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarat • Rilpivirine-emtricitabine-tenofovir alafenamide (rilpivirine ve emtricitabine kombinasyonu duyu durum bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü her ikisi depresyon ve artmış intihar riski ile ilişkilendirilmiş)
Tenofovir ve/veya abacavir'in kullanılmadığı durumlarda
<ul style="list-style-type: none"> • Darunavir (cobicistat veya ritonavir ile)-dolutegravir • Darunavir (cobicistat veya ritonavir ile)-lamivudine veya emtricitabine

Özel durumlar

- **Başlangıç CD4 sayısı < 200 hücre/mm³:** rilpivirine bazlı rejimler ve darunavir / raltegravir bazlı rejimler tercih edilmez (düşük virolojik yanıt)
- **HIV RNA > 100,000 kopya/ml:** rilpivirine bazlı rejimler ve darunavir / raltegravir bazlı rejimler tercih edilmez (düşük virolojik yanıt)
- **Kardiovasküler hastalık:** abacavir kullanılmamalı, PI kullanılacaksa atazanavir tercih edilir.
- **HBV:** tenofovir (alafenamide veya disoproxil fumarat) tercih edilir.
- **Böbrek hastalığı:** GFR < 60 ml/dk ise, tenofovir disoproxil tercih edilmez
GFR < 30 ml/dk ise, tenofovir alafenamide tercih edilmez
- **Osteoporoz:** Tenofovir disoproxil fumarat tercih edilmez
- **Tüberküloz:** tenofovir disoproxil-efevirenz- emtricitabine tercih edilir

Abacavir, HLA B 5701 + olan hastalarda tercih edilmez

Gebelik planı olan kişilerde:

Raltegravir tercih edilen integras inhibitörüdür,

PI-ritonavir alternatif olarak kullanılabilir,

Dolutegravir nöral tüp defekt riskini arttırmaktadır,

elvitegravir- cobicistat- emtricitabine-tenofovir gebelikte tercih edilmez

2.2 kırılgenlık:

2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji

Kırılgenlık kavramı özellikle 1980'lerde ve 1990'larda kullanılmaya başlanmıştır. Bu kavramın oluşmasında en önemli hedef yaşlılıkta oluşan farklı tabloları birleştirmektir [50-53]. Kırılgen yaşlılar, yazarlar tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır: 1988'de Woodhouse yaşlıyı "günlük aktivitelerinde başkalarına bağımlı ve çoğunlukla kurumsal bakım alan bireyler", Gillick ise "başkalarının yardımı olmaksızın yaşamını sürdüremeyen güçsüz yaşlılar" olarak tanımlamıştır, Pawlson kırılgen yaşlının "çoklu hastalıklara sahip olmasına" odaklanmıştır. MacAdam ve arkadaşları kırılgenliği "kronik durumlu yaşlı" olarak tanımlarken, Williams ve arkadaşları kırılgen yaşlıyı "kronik zayıflama hastalığından dolayı uzun süreli bakıma gereksinimi olan yaşlı" olarak tanımlamıştır. Winograd ve arkadaşları "Geriatrik devler olarak anılan düşmeler, immobilité, inkontinans ve bası yarası gibi sendromaların kırılgenliğin belirleyici durumları olarak kabul edilebileceğini" önermiştir. Buchner ve Wagner kırılgenliği "yaşlıda yeti yitimi riskini arttıran fizyolojik rezervlerin kaybı" olarak tanımlamıştır. Yeti yitiminden kastedilen nörolojik bozulma, mekanik performansta azalma) ve enerji metabolizmasında azalmaktır [54].

Kırılgenliğin kısaca en çok kabul edilen tanımı ; yaşa bağı fizyolojik rezervlerde, nöromusküler, metabolik ve bağışıklık sisteminde fonksiyon kaybına bağı dış streslere artmış hassasiyettir. Yaşlılık, kırılgenlik için en önemli risk faktör olsa da yaşlı bireyler arasında belirgin bir fark bulunmaktadır, ve bazen kırılgenlik yaşla korele olmayabilir. Bu nedenle yaşlanmak kırılgenlik riskini belirgin olarak arttırsa da tek başına dikkate alınmaması gereken bir faktördür. Asıl önemli nokta bireyin kendi kendini yönetebilme yeteneğidir.

Kırılgenliği tespit edebilmek için çok sık kullanılan fiziksel bir fenotip söz konusudur, bu fenotip içerisinde ağırlıklı olarak fiziksel aktiviteler yer almaktadır, örneğin, kilo kaybı, tükenmişlik, azalmış el sıkma gücü, yavaş yürüme hızı ve azalmış fiziksel aktivite [50-53]. Ancak kırılgenlik sadece fiziksel bir bağımlılıktan ibaret değildir, ayrıca psikososyal ve bilişsel kırılgenlik da mevcuttur, bu nedenle ek kırılgenlik tarama araçlarına ihtiyaç doğmuştur [50,55,56].

2.2.1 Kırılğanlığın Dinamik Modeli:

Kırılğanlık, medikal ve sosyal bileşenlerin dengesizliği sonucunda gelişen bir süreçtir, bu bileşenler kırılğanlığın dinamik modelini oluşturmakta ve bir yandan yaşlının bağımsız yaşamasını sağlayan, diğer yandan onu bağımlılığa mahkum eden faktörleri içermektedir. Koruyucu faktörler: sağlıklı olmak, çevresel etkenlere karşı koyacak bilişsel ve fiziksel kapasiteye sahip olma, çevreye adapte olabilmek. Buna karşın diğer kolda komorbidite, günlük aktivitelerini yapamama gibi faktörler yer almaktadır. Terazi, kayıplar tarafına ağır bastığında birey topluma bağımlı hale gelmektedir. Bazı bireylerde ise bu denge istikrarsızlık içerisinde olup araya giren stresli faktörlerle (fiziksel, duygusal) bozulabilmektedir [54].

2.2.3 Kırılğanlığın süreci:

Kırılğanlık 3 aşamada incelenebilir:

- Kırılğanlık öncesi süreç: fizyolojik rezervlerin azaldığı sessiz bir evre. Hasta bu aşamada maruz kaldığı travma ve akut hastalıklardan tamamen iyileşebilmektedir, bu sebeple bu aşama müdahale için en duyarlı evre olarak değerlendirilmektedir.
- Kırılğanlık süreci: bu aşamada ise fizyolojik rezervlerin azalması ile beraber akut hastalıklara ve yaşlanmanın kendisine karşı koyacak kaynaklar da azalmaktadır.
- Komplike Kırılğanlık evresi: giderek azalan rezervlerin sonucu oluşan ve ölümlle sonuçlanan bir evredir. Burada aslında bir kısır döngü söz konusudur, bir yandan kronik hastalıkların yol açtığı katabolik süreç ve beslenme yetersizliğinin ağırlaştırdığı kırılğanlık tablosu, diğer yandan kırılğanlığın getirdiği savunmasızlıktır. Bu olay zinciri bir kez başladıktan sonra kendi kendini devam ettirip ölümlle sonuçlanabilmektedir.

2.2.4 Kırılğanlığın Sınıflaması

Kırılğanlığın henüz bir tanı kodu yoktur, bunun temel nedeni karmaşık ve tanımının zor olmasından kaynaklanıyor, yukarıda da bahsedildiği üzere kırılğanlık sağlıklı dönemle ile fonksiyonel yetilerin kaybolduğu dönem arasında yer alan dinamik bir olaydır [57].

Tanı yöntemlerin tarihçesi ise Fried ve arkadaşlarının 2001 yılında geliştirdiği fenotip metodu ile başlamıştır, sonrası 2005 yılında Rockwood ortaya koyduğu indeksi metodu ile devam etmiştir [58,59].

“İndeksi metod” sağlık kayıpları inceleyen ve 70 sorudan oluşmaktadır (tablo 8), yalnız bu testin zor ve uzun olması nedeniyle pratik uygulamaya pek yansımamıştır.

“Fenotip metodu” ise tablo 9’de gösterildiği gibi kırılmalığı tanımlamak için kullanılan birkaç semptom ve fiziksel özellik içermektedir, bunlar kilo kaybı, düşük enerji kullanımı, azalmış yürüme hızı, güçsüzlük ve tükenmişlik. Yalnız bu metodun sadece fiziksel temeller dayandığı görülmektedir, dolayısı ile kırılmalığın bilişsel boyutunu ölçmemektedir, bu sebeple kırılmalığı belirlemede fiziksel sorgulamaya ek olarak bilişsel durum ve ruh hali içeren çok alanlı fenotip kullanımı önerilmektedir, bunlara örnek olarak Edmonton kırılmalığ ölçęi’dir. Bu ölçek Rolfson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, kolay uygulanabilecek ve geriatrist olmayan sağlık çalışanları tarafından kullanabilen fiziksel ve psikososyal 11 madde içermektedir (Tablo 10) [60,61]

Tablo 5: CHSA kırılgnlık indeksinde kullanılan değişkenlerin listesi

Günlük aktivitelerde değişiklik	Ruhsal durum problemleri	Kasılma nöbetleri
Baş ve boyun problemleri	Depresyon	Yaygın kasılma nöbetleri
Boyundaki zayıf kas tonu	Depressif ruh hali	Bilinç kaybı
Yüz, bradikinezi	Yorgunluk	Baş ağrısı
Giyinme problemi	Depresyon (klinik tamı)	Serebrovasküler olaylar
Banyo yapma problemi	Uyku değişikliği	Strok hikayesi
Kişisel bakım gerçekleştirme problemi	Huzursuzluk	Diyabet hikayesi
Üriner inkontinans	Hafıza değişikliği	Arteriyel hipertansiyon
Rektal problemler	Kısa dönemli hafıza kaybı	Periferal nabızlar
Tuvalet problemleri	Genel mental fonksiyonlarda değişiklik	Miyokardinfarktüsü
Yemek yapma problemleri	Kognitif semptomlarda başlangıç	Aritmi
Gastrointestinal problemler	Deliryum	Konjestif kalp yetmezliği
Yalnız dışarı çıkma problemleri	Paranoid özellikler	Akciğer problemleri
Emme problemi	Kognitif bozulma veya kayıp ile ilgili geçmiş	Respiratuar problemler
Bozulmuş mobilite	Kognitif bozulma veya kayıp ile ilgili aile geçmiş	Triod hastalığı hikayesi
Kas iskelet problemleri	Bozulmuş titreme	Deri problemleri
Ekstremitelerin bradikinezi	Postural tremor	Malign hastalıklar
Ekstremitelerde zayıf kas tonu	İntansiyon tremor	Meme problemleri
Zayıf ekstremit ekordinasyonu	Parkinson hastalığı aile öyküsü	Abdominal problemler
Zayıf kordinasyon, gövde	Dejeneratif hastalık aile geçmişi	Burun refleksinin varlığı
Düzensiz yürüyüş modeli	İstirahatte tremor	Palmomentel refleksin bulunması
Zayıf oturma pozisyonu	Troid problemleri	Diğer medikal hikayeler
Düşmeler		

Tablo 6: Fried Kırılganlık Fenotipi

KİLO KAYBI	Son yıl içinde >4,5 kg kilo kaybı ya da bir önceki takibine göre > %5 kilo kaybı
TÜKENMİŞLİK	CES-D* skalasında hastanın kendini yorgun hissetmesi (haftanın 3-4 günü) Yorgunlukla ilgili öz raporlamada dayanıksızlık ve düşük enerji
DÜŞÜK ENERJİ KULLANIMI	Erkeklerde < 383 kcal/hafta, Kadınlarda <270 kcal /hafta
YAVAŞLIK	15 fit yürüme süresi Cinsiyet ve boya göre < 159 cm >7 sn >159 cm >6 sn
GÜÇSÜZLÜK	Kavrama küveti , VKI < 23 kg/m ² <17 VKI 23,1-26 kg/m ² <17,3 VKI 26,2-29 kg/m ² <18 VKI >29 kg/m ² <21

*CES-D:Epidemiyolojik çalışmalar merkezi depresyon skalası

Tablo 7: Edmonton Kırılganlık Ölçeği

Kırılganlık alanı	Madde	0 puan	1 puan	2 puan
Bilişsel durum	Lütfen bu çizili dairenin bir saat olduğunu düşünün. Sizden sayıları doğru yerlerine koymanızı ve sonra elinizle 11'i 10 geçeyi Göstermenizi istiyorum.	Hata yok	Küçük Yerleştirme hataları	Diğer hatalar
Genel sağlık Durumu	Geçen yıl kaç defa hastaneye yattınız?	0	1-2	>2
	Genel olarak sağlığınıza nasıl tanımlarsınız?	Mükemmel, çok iyi, iyi	İdare eder	Kötü
Fonksiyonel bağımsızlık	Aşağıdaki aktivitelerin kaçında yardıma ihtiyacınız olur? -Yemek hazırlama -Alışveriş yapma, -Ulaşım -Telefon -Ev temizliği -Çamaşır Yıkamak -Paranın idaresi -İlaç almak	0-1	2-4	5-8
Sosyal Destek	Yardıma ihtiyacınız olduğunda size yardım edebilecek ve istekli herhangi birine güvenebiliyor musunuz?	Her zaman	Bazen	Hiç
İlaç kullanımı	Düzenli olarak 5 veya daha	Hayır	Evet	

	fazla farklı ilaç kullanıyor musunuz?			
	Zaman zaman reçeteli ilaçlarınızı almayı unutuyor musunuz?	Hayır	Evet	
Beslenme	Son zamanlarda giysilerinizde bollaşmaya neden olacak kadar kilo kaybınız oldu mu?	Hayır	Evet	
Ruh Hali	Kendinizi sıklıkla üzgün veya depresif hisseder misiniz?	Hayır	Evet	
Kontinans	İstemsiz idrar kaçırma probleminiz var mı?	Hayır	Evet	
Fonksiyonel Performans	Sizden bu sandalyeye rahatça oturmanızı rica ediyorum. Size 'gidin' dediğim zaman ayağa kalkın ve zeminde işaretli yere kadar (ortalama 3 metre) rahat ve güvenli yürüyün ve geri dönüp sandalyeye oturun. Süresi değerlendirilir.	0-10 sn	11-20 sn	>20 saniye veya Hastanın İsteksizliği veya yardıma ihtiyaç duyması
Toplam	Toplam skor Kolonların skorları toplamıdır			

2.2.5 kırılmanın Patofizyoloji

Kırılmanın patofizyolojisinde 3 temel mekanizma yer almaktadır:

- sarkopeni
- İmmun sistemin yetmezliği / kronik aktivasyonu,
- nöro endokrin değişiklikler (57,64).

Diğer olası faktörler bu mekanizmalarla ilişkili, örneğin artmış CRP düzeyi

ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyon belirteçlerindeki artış (faktör 8, fibrinojen, D

dimer, plazmin-antiplazmin kompleks, faktör 11, alfa 1 antitripsin, IL-6, CRP, beyaz kan hücreleri) kronik olarak düşük seviyede de olsa immün sistemin süreğen aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca santral ozbezite, metabolik sendrom, steatoziz, insülin direnci , bozulmuş kortizol diurnal ritmi ve azalmış IGF düzeyleri kırılabilirlik gelişiminde rol oynamaktadır.

2.2.6 Kırılabilirlik için Predispozan Faktörler:

- Yaşam tarzı : çocukluk çağından itibaren başlayıp ve kas oluşumunu etkileyen faktörler (yaşam boyu fiziksel aktivite) sarkopeni gelişmesinde önemli predispozan faktörler
- sosyoekonomik durum, motor ve kognitif gelişim
- sigara, aşırı alkol alımı, beden kitle indeksi (yüksek veya düşük)
- kronik hastalıklar (Diyabet Mellitus, ateroskleroz) [65,66]
- Hormonlar ve inflamatuvar belirteçler : IL-6, CRP, D dimer, IGF 1 ve vitamin d düzeyi, insülin direnci, düşük albümin düzeyi [50,62,65,67]
- Düşük kas yoğunluğu, düşük kas kitlesi veya yüksek kas yağ kitlesi

2.2.7 Kırılabilirliğin klinik Özellikleri

Klinik olarak kırılabilirlik özellikle kilo kaybı ve halsizlik semptomları ile karakterizedir. Belirtileri ise aslında geriatrik sendromlar diye tarif edilen tablolardan oluşmaktadır, sarkopeni, yürüme bozukluğu, denge bozukluğu, düşme ve beslenme yetersizliğidir. Ayrıca kırılabilir kişilerde görme ve işitme keskinliğinde azalma görülmektedir. Laboratuvar olarak ise kırılabilirlik kendini en sık anemi, hipoalbuminemi ve hiperkolesterolemi şeklinde göstermektedir

Diğer klinik özellikler arasında immobilité, dekübit ülserleri, iştahsızlık ve bağımlılık sayılabilmektedir [59,64,68,69].

2.2.8 kırılabilirliğin Tedavi:

Kırılabilirliğin tedavisi kırılabilirliği oluşturan faktörlerin tedavisi ile başlamaktadır. Yapılan ‘The Frailty Intervention Trial’ bu yaklaşımı desteklemektedir. Bu çalışmada 70 yaş üzere

Kırılğan bireyler alınmıştır. Dahil edilen kişi sayısı 230 kişi olup kırılğanlık tanısı Fenotip modeli kullanılarak konulmuştur. Hastalar, kontrol ve deney grubu olmak üzere iki gruba bölünmüştür; deney grubundaki kişilerde fried fenotipini oluşturan mekanizmalar teavi edilemeye çalışılmıştır (beslenme desteği, fizyoterapi ve depresyon tedavisi ile). Bireyler 3.ve 12.aylarda değerlendirilmiş olup deney grubundaki kişilerin kırılğanlık skorlarında anlamlı Azalma saptanmıştır [57,65,70].

Çoğunun kontrollü randomize çalışması olmamakla birlikte denemiş tedavi yaklaşımları mevcut:

1. Beslenme desteği, çeşitlilik ve kalori açısından zengin ürünlerin tüketilmesi önerilir
2. Psikolojik destek
3. Fizik tedavi ve egzersiz
4. D vitamin : çoğu çalışmada düşük vitamin D bazı malign hastalıkların riskini arttırdığı, ayrıca düşme ve kırılğanlık riskini arttırdığı gösterilmiştir
5. Vitamin E: antioksidan olan vitamin E eksikliği özellikle kognitif kırılğanlık ve güçsüzlükle ilişkilendirilmiştir
6. Vitamin B12: bu vitaminin düşük olması hem bilişsel hem fiziksel fonksiyonları olumsuz etkilemektedir
7. İştah açıcı ilaçlar (megestrol)
8. Hormonal tedavi, kanıtlanmış bir tedavi seçeneği değildir, ayrıca kötü yan etki profiline sahip (örneğin testosteron tedavisi ile artan prostat Kanseri ve hiperlipidemi riski)
9. Anti inflamatuvar tedavi
10. DHEA (dihidroksiepiandrostenedion)

2.3 HIV ve kırılgnlık:

2.3.1 HIV enfeksiyonunda kırılgnlığın epidemiyolojisi:

1996 yılında ART kullanımından önce, MACS çalışmasındaki HIV pozitif erkekler , enfekte olmayan erkeklere göre 9 kat daha fazla kırılgn bulunmuşlardır. (modifiye edilmiş bir kırılgn fenotip yolu kullanarak, %13' e karşılık % 1,5). Kırılgnlık, yaşlanmayla ve HIV enfeksiyonun süresiyle birlikte arttığı görülmüştür [29]. ART ile , kırılgnlığın prevelansının azaldığı görülmüştür. MACS katılımcılarında kırılgnlık prevelansı , 1995-2000 yılları arasında %8'den % 5'e düşmüştür, 1995 yılında ART alan hasta oranı < %0.1 iken, 2005 yıllarında ise > %70'e kadar çıkmıştır, ayrıca AIDS ile başvuran hastalarda ise bu oran %24 den %10'a düşmüştür [90].

Bununla birlikte, 2007-2011 yılları arasında, MACS kırılgnlık ölçeğine kavrama gücü eklendiğinde, tüm katılımcıların % 25'i kırılgn olarak tanımlanmıştır [91]. Bu sebeple, farklı ölçeklerin kullanımı, çalışmalar arasındaki tahminlerin karşılaştırılmasını zorlaşmaktadır. ART alan bireyler arasında, farklı kırılgnlık ölçekleri kullanılarak yapılan kesitsel çalışmalarda, kırılgnlık birçok faktörle ilişkili bulunmuştur (Tablo 11).

2.3.2 HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık ölçümü:

HIV ile enfekte bireylerde bütün kırılgnlık çalışmaları, fenotip yaklaşımını kullanmaktadır. Örneğin, MACS analizleri, hastanın bildirildiği dört kriter içeren bir ölçek kullanmaktadır: kilo kaybı, tükenme, fiziksel aktivite bozukluğu ve yürüme zorluğudur[82]. Bir çalışmada, kırılgnlığı tanımlamak için kilo kaybı tek bir ölçek olarak kullanılmıştır [83].

Son zamanlarda VACS indeksi, HIV ile yaşlanan hastaların sağlık durumunu Değerlendirmek adına son kullanımı giderek önerilmektedir. VACS indeksi, CD4 sayısı ve viral yük yanı sıra hepatit C enfeksiyonu, karaciğer fibrozisi (FIB-4), hemoglobin düzeyi , GFR ve yaş dahil olmak üzere geleneksel HIV ile ilişkili faktörlerden oluşan bir prognostik araçtır. Hatta bazı araştırmalarda VACS indeksine inflamatuvar markerlerin eklenmesini önermektedir

[84-85].

VACS indeksi, kırılğanlığın bir ölçeği olması yanı sıra mortaliteyi öngörmektedir. Ayrıca kronolojik yaşı ve ırk içermesi nedeniyle diğer kırılğanlık ölçeklerinden farklı kılmaktadır.[86].

Çoğu kırılğanlık ölçeği, yaştan bağımsız olarak biyolojik yaş ile ilgili değişiklikleri tanımlamayı amaçladıklarından yaş içermemektedir. HIV ile enfekte kişilerde kırılğanlığı tanımlamak için kullanılan bazı ölçekler, fiziksel performans ölçütlerini (örn. yürüme hızı) içerdikleri veya engellilik veya komorbiditelere dayalı dışlama kriterlerini uyguladıkları için, çok kırılğan veya hareketsiz olanlar için uygun değildir [87,88,89].

2.3.3 HIV enfeksiyonunda kırılğanlık ve sağlık sorunları

Kırılğanlığın klinik önemi, sağlık sorunlarına karşı savunmasız halde olan bireyleri saptamaktır. HIV’de kırılğanlık ilgili bilgiler ve veriler kısıtlıdır. İntravenöz ilaç kullananlar arasında yapılan bir çalışmanın sonucunda, HIV ile enfekte olmak veya kırılğan olmak mortalite riskini 3 kat arttırmaktadır, her ikisine sahip olmak ise riski 7 kat arttırmaktadır [92 93] . HIV pozitif kişilerde kırılğanlığın değerlendirilmesi sınırlı olmasına rağmen, çoklu prospektif çalışma VACS indeksi ile değerlendirmiştir, ve sonuç olarak daha yüksek VACS indeksi skoru tüm nedenlere bağlı artmış mortalite, kardiovasküler mortalite ve kırık riski ile ilişkilidir. Dolayısı ile bir kırılğanlık ölçeği olarak kullanılabileceği düşünölmektedir [85,86].

Tablo 8: Antiretroviral Tedavi alan HIV pozitif hastalarda kırılgnlık ile ilişkili risk faktörler

Yaş
HIV ile ilişkili ölçümler:
1.Tanıdan itibaren geçen sürenin uzun olması
2.Düşük CD4 sayısı
3.Düşük CD4/CD8 oranı
4.Yüksek viral yük
5.ART süresinin uzun olmaso
6.Proteaz inhibisyon tedavisi
Komorbidite:
1.Hepatit C ko enfeksiyonu
2.Düşük VKI
3.Yüksek VKI
4.Lipodistrofi
5.Diyabet Mellitus
6.Böbrek hastalığı
7.Bilişsel bozukluk
8.Inflamasyon
9.Düşme öyküsü
Depresyon
Sosyal faktörler:
1.Düşük eğitim düzeyi
2.İşsizlik
3.Düşük gelir düzeyi

3.HASTALAR ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılabilirliğin prevalansını, kırılabilirlik ile ilişkili risk faktörlerini ve kırılabilirlik ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefleyen tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji Anabilim dalında yapılmıştır. Araştırma 01 Kasım 2017- 01 Kasım 2018 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Enfeksiyon Hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji Anabilim dalında takip edilen 40 yaş ve üzeri HIV ile enfekte bireyler oluşturmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 40 yaş üzeri HIV ile enfekte kişiler
- En az 3 ay ART alan ve HIV RNA < 200kopya/ml olan kişiler
- Çalışmaya katılmayı kabul eden
- Sorulan soruları anlama-yanıtlama kabiliyeti olan
- CD4 sayısı 350 hücre/ mm³ den yüksek olanlar

Dışlama kriterleri:

- Aktif viral enfeksiyonu olan hastalar (CMV enfeksiyonu, tedavi edilmemiş kronik hepatit B veya C)
- Akut fırsatçı enfeksiyonu olan hastalar (candidiasis, SSS toksoplazmoz, kronik ishal, vb..)
- Akut hastalıkları olan (dekompanse konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü / inme, KOAH alevlenmesi)
- Son 1 ay içerisinde hastane yatışı olan veya ameliyat geçiren hastalar
- İleri evre demans olan hastalar
- Öykü veremeyen, koopere olamayan hastalar

3.4 Kullanılan Gereçler

Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiş ve antropometrik ölçümleri yapılmıştır. Mevcut olan kronik hastalıkları, kullanmış olduğu medikal tedaviler, eğitim durumları, sigara ve alkol içme durumları kaydedilmiştir. Mevcut olan dosya kayıtlarından; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, albümin, açlık kan şekeri, HA1C, lipid profili, CRP, D-dimer, vitamin D değerleri kaydedilmiştir. Ayrıca HIV enfeksiyonu takibinde kullanılan parametreler ve hastaların serolojik değerleri kaydedilmiştir. Bu çalışma için özel hiçbir ek laboratuvar tetkik istenmemiştir.

Araştırma için gerekli verileri toplamak amacı ile aşağıdaki veri toplama gereçleri kullanılmıştır:

- **Fried kırılabilirlik ölçeği**
- **Edmonton kırılabilirlik ölçeği**
- **D:A:D (The data collection on adverse events of Anti HIV drugs)**
- **FRAX (fracture risk assessment tool / kırık riski değerlendirme aracı)**
- **VACS (veterans aging cohort study)**
- **Mini Mental test**

3.4.1 Kırılmalığa ilişkin ölçümler ve değişkenler

Hastaların kırılmalılık durumları Fried ve Edmonton kırılmalılık ölçekleri ile değerlendirildi

Fried kırılmalılık ölçeği :(EK 1)

Fried ve ark. kırılmalılığın tanısı için beş değişken belirlemiştir: İstemsiz kilo kaybı, tükenmişliğe ilişkin beyan, düşük enerji sarfiyatı, düşük yürüme hızı ve zayıf el sıkma gücü. Bunlardan üç ve daha fazlasına sahip bireyler kırılmalı ‘frail’ olarak kabul edilmektedir. Bir ve iki puan alınması kırılmalılık öncesi ‘pre-frail’ evre olarak değerlendirilmiştir

Kırılmalılığın Fenotipine ilişkin kriterler şunlardır:

- **Kilo Kaybı : > 4.5 kg / yıl ya da > %5 beyan edilmesi**
- **Düşük Enerji Tüketimi: Erkeklerde < 383 Kcal / hafta, kadında < 270 Kcal/hafta**
- **Düşük Yürüme Hızı: 4.57 m mesafenin belirlenen sürenin üstünde yürünmesi**
- **Azalmış el sıkma gücü : Cinsiyet ve VKI’e göre azalmış pençe kuvveti.**
- **Tükenme: Haftada 3-4 gün ya da daha sık tükenmişlik hissi olduğunu beyan edilmesi.**

Edmonton kırılmalılık ölçeği:(EK 2)

Edmonton Kırılmalılık Ölçeği yaşlılarda kırılmalılığı tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek kapsamlı geriatrik değerlendirmede yer alan ve kırılmalılıkta belirleyici olarak kabul edilen 9 kırılmalılık boyutundan oluşmaktadır. Bu parametreler şunlardır:

- **Bilişsel durum**
- **Genel sağlık durumu**
- **Fonksiyonel bağımsızlık**
- **Sosyal destek**
- **İlaç kullanımı**
- **Beslenme**
- **Ruh hali**
- **Kontinans**
- **Fonksiyonel performansdır**

D:A:D (The data collection on adverse events of Anti HIV drugs):(EK 3) (www.chip.dk)

HIV pozitif kişilere özgü kardiyovasküler riski tanımlama aracıdır. Online olarak doldurulur ve otomatik olarak bir algoritma aracılığıyla kardiyovasküler risk hesap edilir. Bu amaçla hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, şeker hastalığı öyküsü ve ailede kardiyovasküler öyküsü sorgulanır, kan basıncı ölçülür ve kaydedilir, ek olarak hastanın kullanmakta olduğu ART ilaçları girilir (Özellikle ABC, PIs ve NRTI) kan tetkiklerinden CD4 hücre sayısı, total kolesterol ve HDL düzeyine bakılır. Araştırmaya katılan kişiler için çevrimiçi olarak DAD skoru hesaplandı ve skor kaydedildi.

FRAX (fracture risk assessment tool / kırık riski değerlendirme aracı)
(<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx>)

FRAX aracı hastalardaki kırık riskini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinik risk faktörleriyle ilişkili kırık riski ile femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümünün birleştirildiği bireysel hasta modellerini temel alır. FRAX, 10 yıllık kırık olasılığını vermektedir. Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir (klinik vertebra, önkol, kalça veya omuz kırığı). FRAX hesaplamasına dahil edilen veriler: hastanın yaşı, vücut kütle indeksi, cinsiyeti, sigara ve alkol öyküsü, glukokortikoid kullanım öyküsü, romatoid artrit varlığı ve femur kemik dansitometre sonucudur. Bu veriler kullanarak FRAX riski online olarak hesaplandı ve kaydedildi.

VACS (veterans aging cohort study) (EK 4) (<https://vacs.med.yale.edu/calculator/IC>)

VACS, mortaliteyi öngören bir indekstir. Yaş, geleneksel HIV biyobelirteçleri (HIV-1 plazma RNA ve mevcut CD4 sayısı) ve HIV ile ilişkisi olmayan biyobelirteçleri (kreatin, glomerüler filtrasyon hızı, ALT, AST, hemoglobin değeri ve trombosit sayısı) kullanarak hesaplanmaktadır. HIV pozitif hastalarda bütün nedenlere bağlı mortalite riskini belirlemektedir. Çevrimiçi olarak skor hesabı yapıldı ve kaydedildi.

Mini mental test

Kırılganlığın bilişsel boyutunu değerlendirmek amacı ile katılımcılara MMT uygulandı ve skor kaydedildi. Tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik test olan MMS / MMT (The Mini Mental State Exam) Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.

MMSE iki bölümden oluşur. Birinci bölümde hastaya sözlü sorular sorulur ve yanıt istenir. Bu bölümde yönelim, bellek ve dikkat soruları vardır ve en yüksek toplam puan 21'dir. İkinci bölümde adlandırma, sözlü ve yazılı komutları yerine getirme, spontan bir cümle yazma ve iç içe geçmiş iki beşgen şeklinin kopyalanması görevleri vardır ve en yüksek toplam puan 9'dur. Toplamda alınabilecek en yüksek puan ise 30'dur. 24-30 arası normal, 24'ün altı anormal kabul edilmektedir. Testin herhangi bir süre kısıtlaması yoktur.

3.4.2 Sarkopeniye ilişkin ölçümler

- **Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA)**
- **Gastrocnemius Kas Ultrasonografisi**
- **El sıkma gücü**

Sarkopeni tanısı cinsiyete ve VKI göre düşük FFMI (Fat free mass index) ve azalmış el sıkma gücü ile konulmuştur.

Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA)

Hastaların Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA) yöntemiyle vücut kompozisyonları tespit edildi. Bunun için Bodystat Quadscan 4000 cihazı kullanıldı. Ölçümler hastalar aç iken, idrar ihtiyaçları yok iken ve vücutlarında herhangi bir metal (kolye, yüzük, saat vb) yok iken sırt üstü yatar pozisyonda sağ el ve ayağın proksimal ve distaline ikişer adet elektrot yerleştirilerek yapıldı. Hastaların kas kütleleri BIA ile hesaplanan yağsız kütle indeksi (FFMI) ölçülerek değerlendirildi. Ayrıca faz açısı değerleri de kaydedildi. Aynı popülasyonda 18-40 yaş arası genç erişkinlere göre 2 SD altında olanlar düşük kas kitlesi olarak değerlendirildi.

FFMI için erkeklerde cut off : $20,81 \pm 1,65$ kg/m² , kadınlarda ise : $17,09 \pm 1,28$ kg/m² olarak belirlendi.

Kas Ultrasonografisi (usg)

İskelet kas gücü, kas kütlelerine, kompozisyonlarına ve mikromimarisine bağlıdır. Kas kütlelerinin bir göstergesi olan kasın kesitsel alanı kas gücü ile ilişkilidir. Gastroknemius kas kalınlığının ölçümünün sarkopeni tespiti ve izleminde faydalı olabileceği düşünülmektedir. Hastaların geriatric değerlendirilmesinde sarkopeni tanısına yönelik kas USG rutin kullanılan bir yöntemdir. Biz bu çalışmada Gastroknemius kas USG tetkikini kullanarak HIV ile enfekte bireylerde sarkopeni tanısında faydalı olup olmayacağını değerlendirmeyi de amaçladık. Katılımcılar supin pozisyonda, bacakları uzanmış, açık ve kasları gevşemiş konumda iken sağ medial gastroknemius kaslarının kalınlıkları ölçüldü ve kaydedildi. Sarkopeni olan ve olmayan hastaların kas kalınlıklarının ölçümü karşılaştırıldı, ROC analizi ile duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek değer belirlendi.

El sıkma gücü testi

İzometrik el sıkma gücü testi alt ekstremitte kas gücü, diz ekstansiyon kuvveti, baldır kesitsel kas alanı ile kuvvetli derecede koreledir . Düşük el sıkma gücünün düşük kas kütlelerine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlar ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir. Pratikte aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında lineer bir ilişki bulunmuştur. Bu yüzden el sıkma gücü ölçümü kas gücünü değerlendirmek için iyi ve basit bir yöntemdir.

Hastaların kas gücünü ölçmek için el kuvveti sıkma (handgrip) ölçümü Takei grip strength dynamometer ile yapıldı. Dominant elden üç ölçüm yapıldı ve her hasta için en yüksek değer kaydedildi. El sıkma kuvvet ölçümleri Cardiovascular Health Survey (CHS) kriterlerinde olduğu gibi her iki cinsten VKİ'ne göre belirlenen değerlerin altında kalanlar düşük kas kuvveti olarak değerlendirildi.

3.5 Araştırmanın etik yönü

10/4/2017 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar No: GO 18/280-23

3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS versiyon 16 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verildi. İki grupta normal dağılan sayısal değişkenler Independent Samples T test ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson testi, normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testleri kullanıldı. P özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analiz ile incelendi. Optimal cut-off değerler belirlendi ve bu değerler için spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) belirlendi.

4.BULGULAR

Bu çalışmadaki bulgular 6 başlık altında incelenebilir:

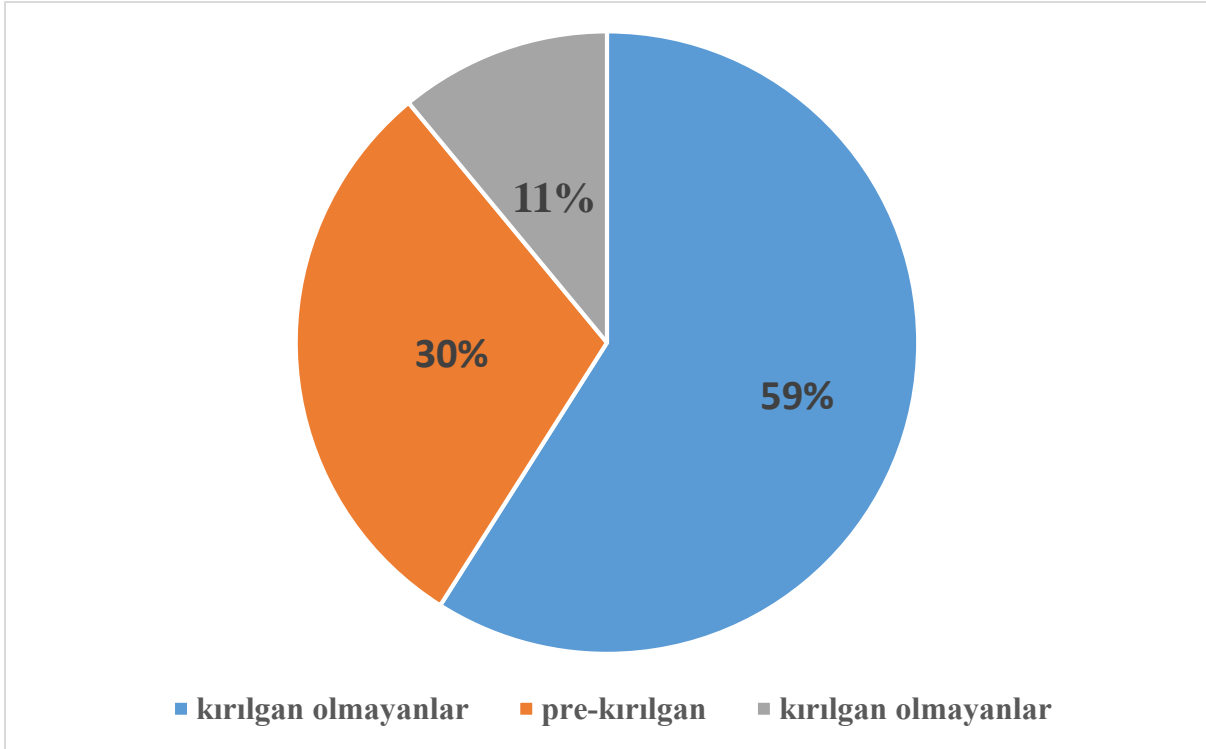
- Kırılgnlık prevelansı
- Kırılgnlık ile ilişkili risk faktörleri
- Kırılgnlık ile ilişkili sağlık sorunları
- Kırılgnlık ile mortalite ilişkisi
- Sarkopeni
- Nörokognitif kırılgnlık

4.1 Kırılgnlık prevelansı:

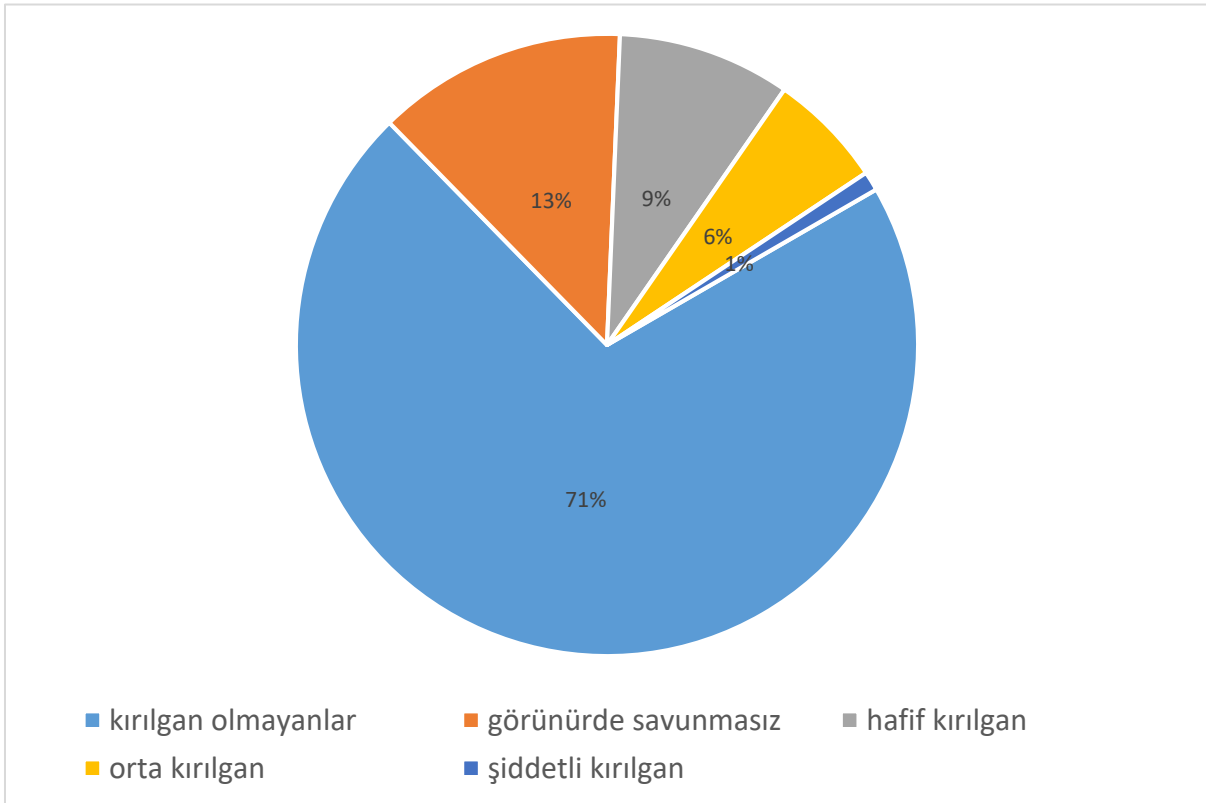
Çalışmaya alınan 100 hastanın 79'u (%79)erkek, 21'ı (%59) kadındı. Yaş ortalamaları 50.0 ± 8.3 yıldı. Ortalanca ART süresi 60 (6-312) aydı. Ortanca CD4 düzeyi 579 (39-1389) hücre/ml'dir. Ortalama ± SD HIV RNA viral yükü 0 kopya / ml. Ortalama ± SD VKİ 27.20 ± 4.09 kg / m²'idi. Ortalama ± SD bel ve kalça çevresi sırası ile 96±10.6 cm and 103±7.8 cm'idi. Ortanca FFMI 21 (16.4-27.6) kg / m² ve ortanca BFMI (body fat mass index) 5. 20 (0.60-20.6) kg / m². Ortanca el kavrama gücü 33.9 (14-52.8) kg, ortanca gastroknemius kas kalınlığı 14.2 (8.9-20.7) mm, ortanca faz açısı 7.4 (4.10-22.8).

Araştırma kapsamına alınan 40 yas ve üzeri HIV ile enfekte bireylerin kırılgnlık durumuna göre dağılımları incelendiğinde: Fried kırılgnlık ölçeği'ne göre % 59'u sağlam (kırılgn olmayan), % 30'u pre-kırılgn, % 11'i kırılgn olarak saptandı (şekil 1). Edmonton kırılgnlık ölçeği'ne göre ise % 71'i sağlam, % 13'ü görünürde savunmasız, % 9'u hafif kırılgn, % 6'sı orta kırılgn ve % 1'siddetli kırılgn olduğu saptandı (şekil 2).

Şekil 1: Fried kırılmalık Ölçeği'ne göre HIV ile enfekte bireylerde kırılmalık dağılımı



Şekil 2: Edmonton kırılmalık ölçeği'ne göre HIV ile enfekte bireylerde Kırılmalık dağılımı



4.2 kırılgnlık ile ilişkili olabilecek risk faktörleri

Hastalar çalışmanın devamında Fried kırılgnlık ölçeği'ne , sağlam (kırılgn olmayan), pre-kırılgn ve kırılgn şeklinde 3 grup olarak değerlendirilmiştir. Grupların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümleri tablo 9'da gösterilmiştir. Kırılgn grubunda olan hastaların yaş ortalaması 59.91 ± 8.17 , pre-kırılgn grubundaki 52.87 ± 8.59 , sağlam hasta grubundaki ise 48.56 ± 6.80 yıl ($p < 0.001$). Antropometrik bir ölçüm olup aynı zamanda Fried kırılgnlık fenotipinde bir parametre olarak kullanılan el sıkma gücü gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir, sağlam grubunda 39.34 ± 8.35 kg iken, pre-kırılgn ve kırılgn olamayanlarda sıra ile 31.59 ± 8.66 ve 24.79 ± 2.81 'dir ($p < 0.001$). Kırılgn grubunda kadın oranı % 36,3 , pre-kırılgn grubundaki %23, sağlam grubundaki ise % 16 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gruplar arasında bireylerin boy, vücut ağrılığı ve beden kütle indeksleri açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde gruplar bel ve kalça çevresi açısından karşılaştırıldığında ortalamaları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Gruplar arasında bireylerin alkol ve sigara kullanımını açısından bakıldığında sigara içme durumu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) , paket / yıl olarak değerlendirilen sigara içme durumu sağlam grubunda ortalama 23.33 ± 10.30 , kırılgn grubunda 38.00 ± 10.36 olarak saptanmıştır alkol kullanım durumu ile ilgili ise anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10).

Tablo 9: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Demografik ve antropometrik ölçümler	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Yaş (yıl)	48.56±6.80	52.87±8,59	59,91±8,17	< 0.001*
Cinsiyet				
Kadın	10 (% 16)	7 (% 23)	4 (% 36)	0.362
Erkek	49	23	7	
Boy (cm)	171.72±8,08	169.20±8.12	165.64±6.59	0.050
Vücut ağırlığı (kg)	80.82±13.0	77.5±9.35	74.18±10.56	0.159
VKI (kg/m ²)	27.58±4.18	26.7±3.52	27.6±4.95	0.658
Bel çevresi (cm)	96.68±11.55	98.30±12.32	96±7.32	0.776
Kalça çevresi (cm)	103 (69-119)	103 (83-120)	102 (92-120)	0.732
El sıkma gücü (kg)	39,34±8,35	31.59±8,66	24,79±2,81	< 0.001*

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 10: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların sigara içme ve alkol kullanım durumlarının karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Sigara içme durumu (paket/yıl)	26.33±10.30	20.15±9.57	38.00±10.36	<0,05*
Alkol kullanım durumu (gr/hafta)	31 (10-600)	10 (20-60)	3 (20-60)	0.995

HIV enfeksiyonunun rutin takibinde hastaların viral yükleri ve lenfosit alt gruplarına bakılmaktadır. Kırılğan, pre-kırılğan ve sağlam grupların bu yönden yapılan değerlendirilmesinde güncel bakılan CD4 T lenfosit hücre sayısı dışında diğer parametrelerde

anlamli fark bulunmamıştır (tablo 11). Sağlam grubunda bakılan CD4 T lenfosit sayısının ortanca değeri 665 (365-1389), pre-kırılğan grubunda bakılan ise 514 (378-1396), kırılğan grubundaki 705 (481-1144) hücre / mm³ şeklinde (p<0.05).

Cd4/Cd8 oranında gruplar arası anlamli fark bulunmamıştır. Hastalar sağlam ve pre-kırılğan + kırılğan şeklinde iki grup şeklinde incelendiğinde yine gruplar arasında anlamli bir fark bulunmadı (tablo 12)

Tablo 11: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların HIV enfeksiyonun parametrelerinin karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Tanı anında CD4 T lenfosit (hücre/mm³)	241 (15-690)	254 (39-897)	410 (104-603)	0,091
Güncel CD4 T lenfosit (hücre/mm³)	665 (369-1389)	514 (378-1396)	705 (481-1144)	<0.05*
Tanı anında CD8 T lenfosit (hücre/mm³)	775 (137-2750)	758 (395-3748)	1129 (293-2610)	0,098
Güncel CD8 T lenfosit (hücre/mm³)	885 (126-1909)	1031 (280-2551)	795 (511-2407)	0,607
CD4/CD8	0.79 (0.22-2.68)	0.60 (0.11-1.87)	0.87 (0.25-2.23)	0.07
Tanı anında HIV RNA (Kopya /ml)	89527,50 (1200-7861428)	141754 (402-3789258)	113174 (1320-415000)	0,982
Güncel HIV RNA (Kopya/ml)	0 (0-125)	0 (0-61)	0 (0-40)	0,860

*istatistiksel olarak anlamli

Tablo 12: kırılğan olmayanlar, pre-kırılğan + kırılğan olan hastaların CD4/CD8 oranların karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan + kırılğan (n=41)	p
CD4/CD8	0.79 (0.22-2.68)	0.73 (0.11-2.23)	0.194

Hastaların tedavi özelliklerine bakıldığında bütün hastaların en az 6 aydır ART tedavisi aldıkları görülmüştür. En çok tercih edilen ilaçlar değerlendirildiğinde, hastaların % 96'sı tenofovir, % 43'u proteaz inhibitörü (PI) kullandığı görülmüştür. Kırılğan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı uzun süre PI kullanımı mevcuttur, kırılğan olmayanlarda PI kullanım süresinin ortanca değeri 60 (12-180) ay iken, kırılğan olanlarda 132 (72-228) ay idi ($p<0.05$). Diğer medikal tedaviler ve kullanım süreleri ile ilgili gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 13).

Tablo 13: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

n=100		Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Tanı anında		% 66.7 A	% 60.8 A	% 90.9 A	0.442
CDC		% 14.0 B	% 16.7 B	% 0.0 B	
		% 19.3 C	% 23.3 C	% 9.1 C	
Tedavi süresi (ay)		5 (6-26)	4 (6-20)	3 (6-19)	
Proteaz inhibitör tedavisi		% 43.9	% 46.7	% 43.9	0.841
Proteaz inhibitör tedavi süresi		60 (12-180)	36 (12-156)	132 (72-228)	<0.05*
NRTI tedavisi		% 96.5	% 100	% 98.0	0.480
NRTI tedavi süresi		48 (1-132)	30 (0-42)	36 (12-96)	0.392
Zidovudine tedavisi		% 19.3	% 23.3	% 19.4	0.539
Zidovudine alma süresi		96 (36-264)	48 (1-108)	144 (144-144)	0.063
Dt4 tedavisi		% 1.8	% 9.1	% 6.2	0.083

*istatistiksel olarak anlamlı

Çalışma grubundan rutin poliklinik vizitinde gönderilen laboratuvar tetkik sonuçları için yapılan karşılaştırmada, hemoglobın değeri her üç grup için benzer olarak saptanmıştır, KCFT ve BFT değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CRP ve HA1C değerleri kırılğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır (p<0.05). Elektrolit düzeylerinden kalsium ve fosfor için gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların lipid profillerinde total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri gruplar arasında benzerdir . 25-OH vitamin D üç grupta da benzerdir. D-dimer, bir akut faz reaktanı olarak kırılğan grubunda daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel bir anlam kazanmamıştır (p=0.370) (tablo 14).

Tablo 14: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların laboratuvar sonuçları

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Hb (gr/dl)	15.45±1.27	14.99±1.46	14.35±1.45	0.048
ALT (U/L)	26 (8-89)	19.5 (9-46)	17 (9-79)	0.057
AST (U/L)	24 (12-80)	20.5 (16-40.0)	23 (14-90)	0.215
ALP (U/L)	80 (18-326)	83 (45-140)	89 (47-124)	0.559
GGT (U/L)	28 (9-85)	25 (10-103)	21 (8-68)	0.735
GFR (> 60 ml/dk)	% 1.8	%6.7	%9.1	0.367
CRP	0.32 (0.10-0.97)	0.43 (0.10-1.4)	0.42 (0.29-6.7)	<0.05*
T.protein (gr/dl)	7.46±0.39	7.49±0.518	7.62±0.49	0.607
Albümin (gr/dl)	4.43±0.26	4.35±0.22	4.38±0.32	0.559
Vitamin D	18.5 (5.6-49.3)	16.9 (5.1-49)	24 (6.4-53)	0.380
Kalsium (mg/dl)	9.53±0.48	9.53±0.49	9.68±0.42	0.628
Fosfor (mg/dl)	3.16±0.56	3.38±0.49	3.15±0.34	0.178
LDL (mg/dl)	134.54±27.9	132.07±25.38	146.36±36.50	0.607
HDL (mg/dl)	41 (26-67)	41 (28-84)	40 (25-53)	0.86
Total Kolesterol (mg/dl)	203 (136-306)	199 (140-287)	215 (124-307)	0.573
Trigliserid (mg/dl)	165 (65-484)	146 (50-507)	190 (86-459)	0.637
Açlık kan şekeri (mg/dl)	93 (74-206)	96 (10-290)	110 (73-169)	0.035
HA1C (%)	5.4 (4.6-8.8)	5.7 (4.7-12.5)	6.5 (5.5-7.8)	<0.05*
D-Dimer	0.220 (0.19-3.6)	0.255 (0.19-0.9)	0.385 (0.19-3.21)	0.370
Proteinüri mevcudiyeti	% 42	% 36.7	% 47.7	0.387

Serolojik yönden yapılan değerlendirmede, kırılğan grupta HbeAg titresi ve anti HCV mevcudiyeti durumu diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p<005). Diğer serolojik tetkiklerin sonucu gruplar arasında benzerlik göstermektedir. (tablo 15)

Tablo 15: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların serolojik özelliklerin karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
CMV IgG	% 87.7	% 96.4	% 81.8	0.312
CMV hastalık geçmişi	% 5.6	% 3.4	% 0.0	0.684
HSV Tip1 IgG	% 89.6	% 85.7	% 90.0	0.886
HSV Tip2 IgG	% 31.3	% 47.8	% 40.0	0.392
HSV Igm	% 4.7	% 0.0	% 2.7	0.418
HBsAg	% 5.1	% 10.3	% 6.1	0,418
HBeAg	% 0.0	% 0.0	% 2.4	<0.05*
Anti HCV	% 1.7	% 3.7	% 4.2	<0.05*

*istatistiksel olarak anlamlı

3.3 kırılğanlık ile ilişkili sağlık sorunları

Sağlam , pre-kırılğan ve kırılğan grupları hastalık yükü açısından karşılaştırıldığında kronik hastalık sayısı kırılğan grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Kronik hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kırılğan grubunda DM ($p<0,05$), KAH ($p<0,05$) ve hipertansyon ($p<0,05$) sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Osteoporoz ve kronik böbrek hastalığının sıklığı gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (tablo 16).

Komorbidite yükünü değerlendirmekte kullanılan Charlson komorbidite indeksi gruplar arasında hesaplandığında, kırılğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (tablo 17).

Tablo 16: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların komorbidite durumlarının karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Ek hastalık mevcudiyeti	% 47.4	%76.7	% 81.8	<0.05*
Ek hastalık sayısı	0 (0-3)	1.5 (0-3)	2 (0-3)	<0.001*
Diyabet Mellitus	% 10.5	% 20.0	%54.5	<0.05*
Koroner arter hastalığı	% 8,8	% 33,3	% 27.3	<0.05*
Hipertansyon	% 12.3	% 33.3	% 45.5	<0.05*
Osteoporoz	% 2	% 10.7	% 6.9	0.055
SSS tutulumu	% 3.5	% 10	% 18	0.172
Kronik böbrek hastalığı	% 5.3	% 6.7	% 6.1	0.879

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 17: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların Charlson Komorbidite İndeksin sonuçlarının karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Charlson Komorbidite İndeksi	7 (6-10)	8 (6-11)	9 (8-12)	<0.001*

*istatistiksel olarak anlamlı

Geriatrik sendromlar ve eşlik edebilecek başka sağlık sorunları açısından yapılan değerlendirmede, kırılğan grubunda diğer gruplara göre nörokognitif bozukluk ($p<0.001$), sarkopeni ($p<0.001$) ve düşme sayısı ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur . Eretil disfonksiyon mevcudiyeti de kırılğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (tablo 18).

Sarkopeni değerlendirme kapsamında yapılan testlerde üç grup arasında gastroknemius kas kalınlığı ve el sıkma gücünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). BIA sonuçlarında (FFMI ve faz açısı) her 3 grupta fark bulunmamıştır. MMT kırılğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 19).

Tablo 18: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların kırılğanlık ile ilişkisi olası durumların karşılaştırılması

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
Nörokoğnitif bozukluk mevcudiyeti	% 0.0	% 10	% 36.4	<0.001*
Sarkopeni mevcudiyeti	% 0.0	% 20.0	% 36.4	<0.001*
Kas kütlesinde azalma mevcudiyeti	% 8.8	% 20.0	% 63.6	<0.001*
El sıkma gücüne azalma mevcudiyeti	% 3.5	% 30.0	% 63.6	<0.001*
Eretil disfonksiyon mevcudiyeti	% 19.1	% 25.0	% 71.4	<0.05*
Düşme öyküsü mevcudiyeti	% 3.5	% 26.7	% 80.0	<0.001*

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 19: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların geriatrik sendromlar açısından değerlendirilmesi

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
FFMI	21.75±2.45	21.34±2.54	20.56±2.87	0.338
Phase angle	7.81 (4.9-18.1)	7.15 (4.1-22.8)	7.8 (5.5-8.6)	0.302
MMT	28 (24-30)	27 (17-30)	25 (18-30)	<0.001*
El kavrama gücü (kg)	39.34±8.35	31.59±8.66	24.74±9.32	<0.001*
Gastrocnemius kas kalınlığı (mm)	15.61±2.38	14.21±1.61	12.52±2.32	<0.001*
Major osteoporotik kırık riski (%)	3.2 (2.4-12.0)	3.15 (2.3-9.8)	4.4 (2.5-8.4)	0.560
Kalça kırık rsiki (%)	0.30 (0.1-4.2)	0.35 (0.0-4)	0.8 (0.1-2.3)	0.422

*istatistiksel olarak anlamlı

3.5 kırılğanlık ve mortalite

kırılğanlık'da mortalite riskini değerlendirmek için hastalarda genel mortalite riskini ön gören VACS ve kardiovasküler mortaliteyi gören D:A:D: skoru kullanıldı. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede hem VACS indeksi, hem VACS 5 yıllık mortalite oranı hem de D:A:D: skoru istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kırılğan gubunda VACS indeksi, 5 yıllık mortalite riski ve D:A:D skoru yüksek bulunmuştur (p<0.001) (tablo 20). Korelasyon analizinde ise yapılan Jonckheere-Terpstra testi sonucunda kırılğanlık ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0.001). kırılğanlık , mortalite riskini arttırmaktadır.

Bu çalışmada mortalite ile körele faktörleri saptamak için VACS indeks ve VACS 5 yıllık mortalite riski ile kas kalınlığı, kas kütlesi (FFMI), kas gücü, faz açısı, Edmonton kırılğanlık ölçeği ve Charlson komorbidite indeksi arasında Spearman's yöntemi ile korelasyon analizi yaptık.

Sonuçlar tablo 21’de gösterilmiştir. Baktığımız bütün faktörleri mortalite ile korele olarak anlamlı bulunmuştur. Mortalite ile ilişkisi en yüksek olanlar sırası ile Charlson komorbidite indeksi ($r= 0.614$, $p<0.001$) ve el sıkma gücü ($r=0.456$, $p<0.001$), en düşük olan ise FFMI ($r=0.197$, $p<0.05$).

Tablo 20: Kırılğan olmayan, pre-kırılğan ve kırılğan olan hastaların kardiovasküler mortalite ve genel mortalite risklerin değerlendirilmesi

n=100	Kırılğan olmayan (n=59)	Pre-kırılğan (n=30)	Kırılğan (n= 11)	p
VACS (%)	6 (0-39)	12 (0-40)	18 (6-49)	<0.05*
5 yıl mortalite riski	2.8 (1.8-18)	4.2 (1.8-18.8)	6.2 (2.8-26.4)	<0.05*
D:A:D:	14.5 (1.5-65)	18.6 (2.7-52.9)	44.6 (6.2-91.40)	<0.001*

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 21: kırılğanlık’da mortalite ile korele faktörler

	VACS indeksi		VACS 5 yıllık mortalite	
Edmonton kırılğanlık ölçeği	r=0.385	p<0.001*	r=0.386	p<0.001*
Charlson komorbidite İndeksi	r=0.614	p<0.001*	r=0.614	p<0.001*
FFMI	r=0.197	p<0.05*	r=0.196	p=0.051
Faz açısı	r=0.258	p<0.05*	r=0.258	p<0.05*
Kas kalınlığı	r=0.273	p<0.001*	r=0.273	p<0.001*
El sıkma gücü	r=0.456	p<0.001*	r=0.456	p<0.001*

*istatistiksel olarak anlamlı

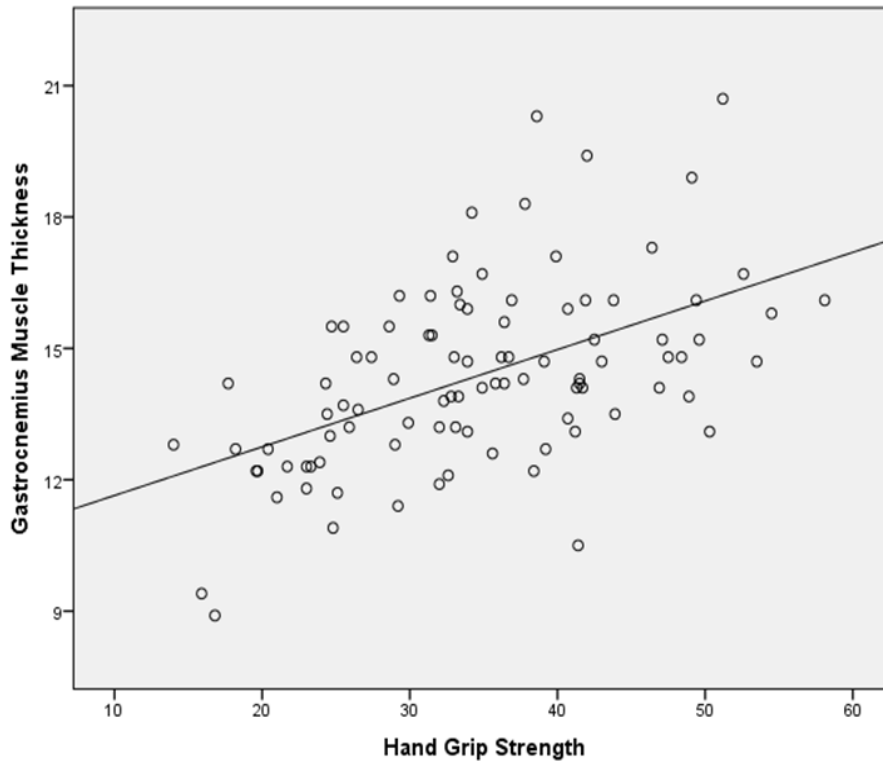
3.5 Sarkopeni:

Çalışma grubunda sarkopeni oranı %12 olarak saptandı. Sarkopeni tanısı için kullanılan el sıkma gücü ve gastroknemius kas kalınlığını arasında istatistiksel olarak, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. ($r:0.520$, $p<0.001$) (şekil 3)

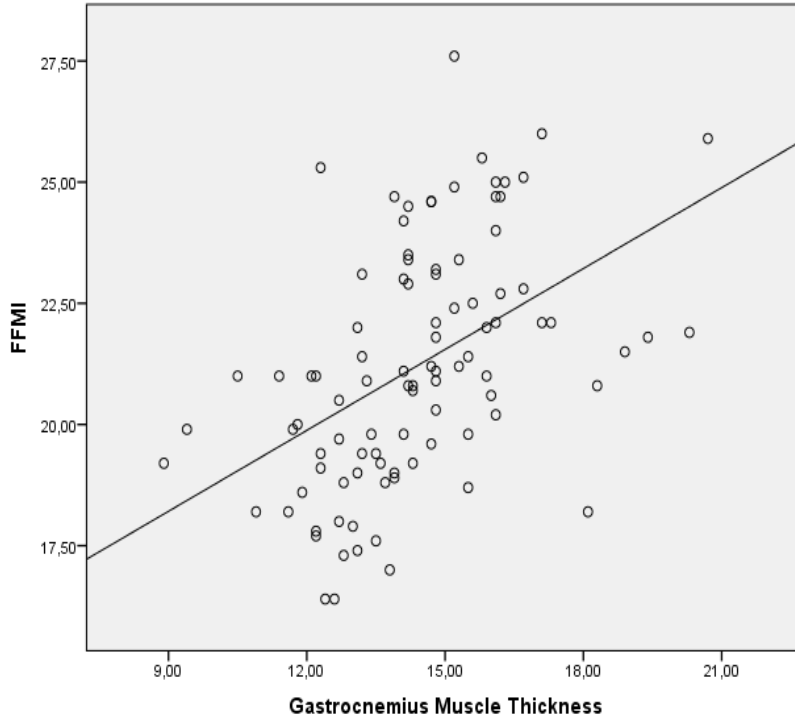
FFMI, sarkopeni tanısından kullanılan ve kas kütesini gösteren bir parametre olarak gastroknemius kas kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($r:0.560$, $p<0.001$) (şekil 4)

Kendi çalışma grubumuz için gastroknemius kas kalınlığının için cut-off değeri belirlemek için ROC analizi uygulandı. Çalışma grubunda sarkopeni belirteci olabilecek FFMI ve el sıkma gücü belirlendi ve kas kalınlığı için optimal değer 13.05 mm olarak saptandı. (Tablo 22).

Şekil 3: Gastroknemius kas kalınlığı ve el sıkma gücü korelasyon grafisi



Şekil 4: FFMI ve Gastrocnemius kas kalınlığının korelasyon grafisi



Tablo 22: Sarkopeni açısından optimal kas kalınlığı değeri

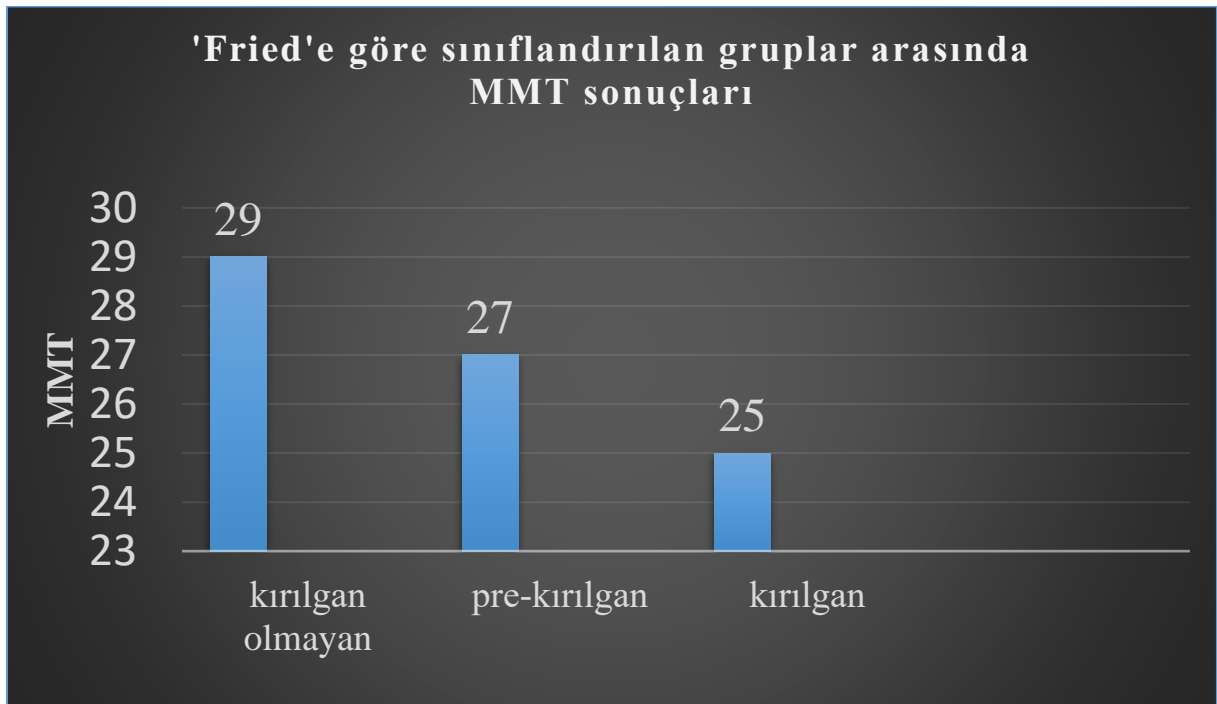
Gastrocnemius kas Kalınlığı	duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
13.05 mm	% 84	% 83.3	% 42	% 97

3.6 Nörokognitif kırılglılık

Çalışma grubunda MMT ile yapılan nörokognitif değerlendirme sonucunda bilişsel bozukluk oranı %5 saptandı. Ortanca MMT sonucu 27 (18-30) olarak bulundu. Fried kırılglılık fenotipi ile saptanan kırılglılık ile nörokognitif kırılglılık arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Jonkheere-Terpstra Test, $p<0.001$)

Her 3 grupta kırılglılık düzeyi arttıkça MMT test sonucunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü . (şekil 5). Ayrıca gruplar arasında eğitim düzeyleri farklılık gösterdi. Sağlam grupta eğitim düzeyleri yüksek iken kırılglı olanlarda düşük saptandı ($p<0.05$) (tablo 23)

Şekil 5: Fried kırılglılık fenotipine göre sınıflandırılan gruplar arasında MMT sonuçları



$P<0.05$

Tablo 23 : Fried kırılgnlık fenotipine göre sınıflandırılan grupların eğitim düzeyleri

Eğitim düzeyi	Kırılgn olmayan n=59	Pre-kırılgn n=30	Kırılgn n=11	p
Okur yazar değil	% 0	% 6.6	% 18	<0.05*
İlk okul	% 22	% 23	% 54	
Orta okul	% 16.9	% 20	% 0	
Lise	% 15.2	% 20	% 18	
Üniversite	% 45	%30	% 9	< 0.05*

*istatistiksel olarak anlamlı

5.TARTIŞMA

Kırılgnalık, genel anlamda ifade ettiği mana küçük stres durumlarına bile dramatik yanıt veren ve klinik olarak kötü sonuçlara neden olan hassas ve kolay zarar görebilen bireyleri ifade etmektedir [94] . ART tedavinin etkin olduğu kişilerde kırılgnalık henüz tam anlaşılmmıştır. Bu kişilerin çoğunda iyileşmiş bir bağışıklık sistemi ve baskılanmış bir viral yük mevcuttur, buna rağmen HANA diye tarif edilen AIDS dışı komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır. Kırılgnalık HANA ile güçlü bir ilişki içerisinde, bu sebeple kırılgnalığı tanımak gerekmektedir.

Kırılgnalığı tanımlamak ve ölçmek için çok sayıda ölçek vardır. Bazıları tek bir maddeye dayanmaktadır (örn., Yürüme hızı), ancak çoğu ölçek, bireylerin açıklarının sayısını hesaplayarak değerlendirme yapmaktadır. Güncel literatürü incelediğimizde kırılgnalık tanısı için en sık kullanılan ölçek Fried Kırılgnalık Fenotipi'dir [95] . Bu fenotipte hastalar 5 parametre üzerinden değerlendirilmektedir (istemsiz kilo kaybı, bitkinlik, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama ve fiziksel aktivitede azalma). Ancak görüldüğü üzere bu kriterler yalnızca fiziksel kırılgnalığı ön planda tutmaktadır. Oysa kırılgnalık kavramı sadece fiziksel kırılgnalığı değil aynı zamanda psikolojik, kognitif ve sosyal kırılgnalık kavramlarını da içermektedir. Bu nedenle kullanılabilen başka kırılgnalık ölçeklerine başvurma ihtiyacı duyulmuştur. Bunların başında “Study of Osteoporotic Fractures” (SOF) indeksi, Rockwood’s kırılgnalık indeksi ve Edmonton kırılgnalık indeksleri sayılabilir [96,97] . Son iki ölçek de bireylerin fiziksel özelliklerinin yanı sıra kırılgnalığın diğer boyutları olan kognitif, psikolojik ve sosyal yönler de değerlendirilmektedir.

Biz bu nedenle hem fiziksel hem bilişsel kırılgnalığı değerlendirebilen ve sıkça kullanılan iki farklı kırılgnalık ölçeği (Fried Kırılgnalık Fenotipi ve Edmonton kırılgnalık ölçeği) ile , 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnalığı saptamayı amaçladık. Buna ek olarak kırılgnalık ile ilişkili olabilen risk faktörleri ve kırılgnalık ile mortalite arasındaki ilişkiyi de inceledik.

Çalışmamıza alınan 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde Fried Kırılgnlık Fenotipi'ne göre kırılgnlık oranı % 12, pre-kırılgnlık oranı % 30 olarak bulunmuştur. Edmonton kırılgnlık ölçeğinde sonuçlarda görünürde savunmasız bireylerin oranı % 13, hafif, orta ve şiddetli kırılgn bireylerin oranı sırası ile % 9, % 6 ve %1 şeklindedir. Her iki ölçek arasında yaptığımız korelasyon analizinde, istatistiksel olarak anlamlı yüksek düzeyde korelasyon görülmüştür ($p<0.001$).

İki farklı kırılgnlık ölçeği kullanarak elde ettiğimiz kırılgnlık oranlarının dünya genelini yansıttığı söylenebilir. Madrid, İspanya şehrinde Branas ve ark. tarafından 117 HIV ile enfekte hasta kırılgnlık açısından değerlendirilmiştir [98]. Katılımcıların ortalama yaşı 61.3 ± 6.87 idi, tüm hastalar ART altında idi, medyan CD4 T hücre sayısı 638 (144-1871) hücre / mm³ idi ve medyan CD4 / CD8 oranı 0.79 (0.00-3.62) idi. Çalışmada Kırılgnlık prevalansı % 15.4 ve pre-kırılgnlık % 52.1 şeklinde sonuçlanmıştır. Çalışmamıza göre yüksek saptanan kırılgnlık oranının nedeni bu çalışmaya dahil edilen popülasyonda daha yaşlı olmasından kaynaklanmaktadır. Kırılgnlık oranını sağlıklı genel popülasyona ile karşılaştıracak olursak, orijinal Fried çalışmasında , 65 yaş üstü kadınlar incelenmiştir ve kırılgnlık prevelans % 7 olarak bulunmuştur. İspanya'da yürütölen genel popölasyon kohort çalışmasında 70 yaşından büyük bireylerde kırılgnlık prevelansı % 7.1 olarak saptanmıştır [98, 99]. Bizim yaptığımız çalışma ve bu çalışmaların ışığında, kırılgnlığın 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde daha sık görüldüğünü ve daha erken yaşta ortaya çıktığını söyleyebiliriz.

HIV'de kırılgnlık oranını ele alan başka bir çalışma, Escota ve ark. tarafından yapılmıştır. 2015 yılında SUN çalışmasında 303 katılımcı değerlendirmiştir (ortalama yaşı 48 yıl, % 76 erkek, plazma HIV RNA < 400 kopya / ml ve medyan CD4 + hücre sayısı 595 hücre / ml). Kırılgnlık durumunu tanımlamak için Fried kriterleri kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda 184 hasta (% 61) sağlam, 112 hasta (% 37) pre-kırılgn ve yedi hasta (% 2) kırılgn olarak değerlendirilmiştir [100].

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara benzer başka bir çalışma Althoff ve ark. tarafından 2013 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada MACS kohortunda HIV ile enfekte MSM'ler değerlendirilmiştir. 1946 katılımcıdan oluşan çalışmanın sonucunda HIV ile enfekte bireylerin % 12'sinde kırılgnlık saptanmıştır [101].

Çalışmamızda kırılğan bireyler, pre-kırılğan ve kırılğan olmayanlara göre daha yaşlı saptanmıştır ($p<0.001$). Bu da yaşın kırılğanlık patogenezinde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Kırılğan grubunda cinsiyet dağılımına bakıldığında kırılğan bireylerin %19' u kadın, % 81'i erkeklerden oluştuğunu görmekteyiz, ancak çalışmaya katılan kadın hasta sayısı az olduğundan dolayı bu bulgu istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. Çalışmamızda kırılğanlık ile ilişkili diğer risk faktörler ise, sigara içme durumu ($p<0.05$), düşük eğitim düzeyi ($p<0.05$), uzun süre proteaz inhibitör kullanımı ($p<0.05$), HCV ko-enfeksiyonu ($p<0.05$) ve HbeAg pozitifliği ($p<0.05$).

Bu faktörlere ek olarak, kırılğanlık açısından bir risk faktöründen ziyade daha çok kırılğanlık ile iç içe ve bir kısır döngü halinde olan durumlar mevcuttur, örneğin komorbidite durumu, sarkopeni , düşme ve nörokognitif bozukluklar. Çalışmamızda kırılğan bireylerin hastalık yükünün daha fazla ($p<0.05$), Charlson Komorbidite İndeksinin daha yüksek ($p<0.001$) olduğunu görmekteyiz. Ayrıca kırılğan bireylerde sarkopeniyi gösteren el sıkma gücü ve kas kütlesi diğer gruplara göre daha düşük ($p<0.001$) saptanmıştır. Düşme açısından incelediğimizde kırılğan bireylerin %80'inde düşme öyküsü mevcuttur ($p<0.001$). Bir demans tarama testi olan MMT kırılğan bireylerde anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Kırılğanlık ile ilişkili saptadığımız risk faktörler, kırılğanlık ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda saptanan risk faktörlerle paralellik göstermektedir.

1996 yılında ART'den önce yapılmış olan MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) çalışmasına katılan HIV ile enfekte erkeklerin, enfekte olmayan erkeklere göre 9 kat daha kırılğan oldukları görülmüştür (% 13.9 'a karşılık % 1.5). MACS çalışmasında kırılğanlık riskinin yaşlanma ve enfeksiyon süresi ile lineer arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca kırılğanlığın düşük CD4 T lenfosit sayısı (CD4 sayısı <350 hücre / mm^3), yüksek viral yük ($\geq 50\,000$ kopya / ml) ve AIDS ile ilişkili olduğu saptanmıştır [102]. MACS çalışmasının devamında ART'nin yaygınlaşması ile kırılğanlık prevalansının % 8'den % 5'e gerilediği görülmüştür. Bununla birlikte, 2007-2011 yılları arasında kırılğanlık ölçeğine kavrama (el sıkma) gücü eklendiğinde, tüm katılımcıların % 25'i en az 1 çalışma ziyareti sırasında kırılğan olarak tanımlanmıştır [103]. Ve sonuç olarak MACS kohortunu zamansal olarak iki farklı bölümde incelemek mümkündür: 2007 öncesi ve sonrası. Her periyotta kırılğanlık tanımı için farklı bir ölçek kullanılmıştır, yine de her iki dönemde düşük CD4 sayısı, kırılğanlık ile ilişkili bulunmuştur. 2007 öncesi verilerde, düşük viral yük (< 400 kopya / ml) HBV, HCV ko-enfeksiyonları ve düşük CD4 sayısı

kırılgnlık ile ilişkili bulunmuştur. 2007'den 2011'e kadar olan verilerin analizinde depresif belirtiler ve komorbidite durumu ön plana çıkmaktadır [104,105]. Bizim çalışmada depresyonu ölçen bir skala kullanılmadı ancak bahsedildiği üzere Edmonton kırılgnlık ölçeği bireyin ruh halini de kabaca değerlendirmektedir.

2017 yılında İtalya'da gerçekleştirilen ve HIV ile yaşlanan hastalarda kırılgnlığı ele alan 4 yıllık bir çalışmanın (Teh prospective Modena HIV Metabolic Clinic Cohort Study, Northern Italy) sonucunda birçok belirteç kırılgnlık ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar kadın cinsiyeti, CD4 T hücre sayısı, HIV enfeksiyonun süresi, HIV'e maruziyet süresi, intravenöz ilaç kullanımı, Hepatit C ko-enfeksiyonu ve sigara içme öyküsüdür [106]. Çalışmanın devamında 4 yıl takip edilen hastalara yıllık yapılan kırılgnlık değerlendirilmesinde bazı hastalarda kırılgnlık indeksinde azalma saptanmıştır, bu hastalar daha yüksek CD4 T lenfosit sayısına sahiptir ve daha az sigara içmiş hastalardır.

Kırılgnlık prevelansında bahsettiğimiz Escota ve ark'nın yaptığı SUN çalışmasında kırılgn katılımcıların daha çok HCV ko-enfeksiyonu, daha düşük hemoglobin düzeyi ve daha yüksek VACS skoruna sahip oldukları görülmüştür [107]. Bizim çalışmada da VACS indeksi ve VACS 5 yıllık mortalite riski benzer şekilde kırılgn bireylerde daha yüksek saptanmıştır.

Yine yukarıda söz edilen Althoff ve ark. çalışmasında kırılgnlığa neden olabilecek risk faktörler düşük eğitim düzeyi, AIDS öyküsü, depresif belirtiler, ve komorbidite durumu olarak bulunmuştur [108].

Kırılgnlık değerlendirmesinde tek kriteri ele alan çalışmalardan örnek olarak ANRS CO3 Aquitaine Cohort Çalışmasında, Richert ve ark. HIV ile enfekte orta yaş hastalarda, altı dakikalık yürüme testi ve beş kez kalk otur (5TSTS) testi uygulamışlardır. 354 hastanın incelendiği çalışmanın sonucunda median 5STS zamanı 9.8 s ve 6 dakika, yürüme testi, 549 m saptanmıştır. Her iki testin sonucu HIV ile enfekte bireylerde düşük saptanmıştır, bu düşüş HIV hastalığının nörokognitif komplikasyonlarına ve komorbiditeler özellikle DM mevcudiyetine bağlanmıştır [109].

Kabaca bakıldığında, bizim çalışmada da olduğu gibi, kesitsel analizlerde kırılgnlık : yaşlılık, bağışıklık sistemin disfonksiyonu, ART süresi, komorbidite durumu, düşük eğitim düzeyi, düşük gelir düzeyi, demografik, biyolojik ve sosyal faktörlerle

ilişkilendirilmiştir. Guaraldi ve meslektaşlarının, ‘HIV enfeksiyonu ile yaşlanan kişilerde kırılganlık’ adlı derlemelerinde , ART alan bireyler arasında, farklı kırılganlık ölçekleri kullanılarak yapılan kesitsel çalışmaları incelemişlerdir. Bu çalışmalarda kırılganlık ile ilişkili olabilen faktörler 4 başlık altında özetlenmiştir [110, 111]

1. Yaş

2. HIV ile ilgili parametreler

- Tanıdan itibaren geçen süre
- Düşük CD4 lenfosit sayısı
- Düşük CD4 / CD8 oranı
- Yüksek viral yük
- ART tedavi süresi
- Proteaz inhibitörü içeren ART rejimi

3. Komorbidite

- Hepatit C ko-enfeksiyonu
- Düşük VKI
- Yüksek VKI
- Lipodistrofi
- Diyabet mellitus
- Böbrek hastalığı
- Depresif belirtiler
- Kognitif bozukluk
- İnflamasyon
- Düşme öyküsü

4. Sosyal faktörler

- Düşük eğitim düzeyi
- İşsizlik
- Düşük gelir düzeyi

Çağdaş HIV epidemisi, HIV ile yaşayan insanlar arasında demografik bir yaşlanma değişimi göstermektedir, ART ile birlikte yaşlanmakta olan hasta sayısı artmıştır.

Daha yaşlı HIV hastalarındaki genel artış, yaşlanmanın getirdiği durumlar ve HIV ile ilişkili AIDS dışı durumlar (HANA) arasında bir örtüşmeye neden olmuştur. Bu durumların en çarpıcı prototipi HIV ile enfekte bireylerde artmış komorbidite riskidir.

Komorbidite , HIV enfeksiyonuna ek olarak birden fazla kronik sađlık durumunun birlikte olmasıdır. Daha yüksek komorbidite, yařam kalitesini dűřürürken mortaliteyi, ve sađlık maliyetlerini arttırmaktadır [112]. Lancet'de yayınlanan bir çalıřmada, 65 yařın izerindeki kiřilerin % 50'sinin en az  kronik hastalıđa sahip olduđu bulunmuřtur, bu HIV durumundan bađımsız olup yařlanmanın komorbidite izerindeki önemini vurgulamaktadır [113] Genel nűfus oranlarına kıyasla HIV ile yařlanan kiřiler arasında birçok farklı yařla ilgili komorbiditenin daha yűksek oranda olduđu tespit edilmiřtir. Bizim alıřmamızda hastaların % 57'sinde en az bir morbidite durumu saptanmıřtır. En çok saptanan morbiditeler sırası ile DM (% 18) , HT (% 17) ve KAH (% 15) olarak bulunmuřtur. Gruplar arasında baktıđımızda kırılğan grubunda komorbidite durumu daha yűksek saptanmıřtır ($p<0.05$). Kırılğan hastalarda en az 2 morbidite var iken, pre-kırılğanlıkta bu deđer 1.5'a, kırılğan olmayanlarda 0'a dűřmektedir. Çalıřmamızda hastalık yűkűnű daha kapsamlı ve bilimsel bir řekilde deđerlendirmek amacı ile çalıřmaya katılan hastalara Charlson komorbidite indeksini hesapladık ve kırılğan grubunda indeksin diđer gruplara gűre daha yűksek olduđunu saptadık ($p<0.001$). Özetle komorbidite, HIV ile enfekte bireylerde daha sık gűrűlmekle birlikte bu risk kırılğan bireylerde daha yűksektir.

Çalıřmamızdaki bulgular HIV ile komorbidite iliřkisi inceleyen çođu çalıřmanın bulgularına benzerdir. Guaraldi ve ark. 2011 yılında 50 yař űstű HIV ile enfekte bireyleri komorbidite açısından incelemiřtir. HIV negatif bireyler ile kıyasla , HIV-pozitif hastalarda  kat daha yűksek bir komorbidite durumu gűrűlműřtir [114].

Schouten ve ark. 2014 yılında genel popűlasyona gűre HIV pozitif bireylerde yaptıkları komorbidite çalıřmasında da HIV pozitif bireylerde daha yűksek bulařıcı olmayan hastalık yűkű olduđunu gűstermiřlerdir [115].

2015 yılında Avustralya'da HIV ile enfekte kişilerde multimorbidite durumunu araştıran bir çalışmaya 189 birey dahil edilmiştir, katılımcıların yař ortalaması 51.8 , % 92.6 'sı erkek ve % 25.4'ű AIDS tanısı almıştır. Çalışmada komorbidite tanısı için CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, kűműlatif hastalık ۆleđi) kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda hastaların % 54.5'inde iki veya daha fazla kronik hastalık saptanmıştır. Saptanan en yaygın komorbiditeler ise ruh sağlığı hastalıkları ve vaskűler hastalıklardır. [116] .

İngiltere’de HIV popülasyonu üzerinde yapılan benzer bir çalışmada 50 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerin % 84’ünde bir komorbid durum ve % 61’inde ≥ 2 durum bildirilmiştir. En sık bildirilen komorbiditeler: dislipidemi , cinsel işlev bozukluğu, hipertansiyon ve depresyondur [117].

İsviçre HIV Kohort Çalışmasında 8.844 hasta komorbidite açısından incelenmiştir (ortalama yaş 45 , CD4 hücre sayısı 190 -528 hücre / ml, medyan HIV enfeksiyonu süresi sırasıyla 18.2 yıl). Çalışmanın sonucunda miyokart enfarktüs, osteoporoz, DM ve AIDS dışı maligniteler 50-64 yaş ve > 65 yaş grubunda yüksek saptanmıştır [118].

2002-2018 yıllar arasında Guaraldi’nin HIV ile enfekte bireylerde, genel nüfusa göre yapmış olduğu komorbidite çalışmasında böbrek yetmezliği, osteoporoz ve DM prevalansının daha yüksek olduğu bulunmuştur [119].

Güney Brezilyalı Hospital de Clínicas de Porto Alegre’de yapılmış kesitsel bir kohort analizinde 50 yaş ve üstü HIV ile enfekte bireylerde komorbidite durumu HIV-negatif kontrollerle eşleştirilmiştir. Her gruptan 208 kişi çalışmaya alınmıştır, çalışmanın medyan yaşı 57’dir. Çalışmanın sonucunda komorbidite prevalansı, HIV pozitif olanlarda , HIV negatif kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (% 63’e karşılık% 43, $p < 0.001$) ve medyan komorbidite sayısı HIV pozitif bireylerde 2 iken , kontrol grubunda 1 idi ($p < 0.001$). Çalışma grubundaki HIV pozitif hastalarda görülen aşırı hastalık yükü çoğunlukla hepatik, renal ve kemik hastalıkları şeklindedir. İki grup arasında kardiyovasküler hastalık prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [120].

Komorbidite alt grup analizlerinde ise HIV ile enfekte bireylerde sık görülen komorbidite durumları, koroner arter hastalığı, miyokardiyal fibrozis, konjestif kalp yetmezliği ve iskemik serebrovasküler olay (SVO) dahil olmak üzere kronik kardiyovasküler hastalıklardır. VACS çalışmasında HIV pozitif bireylerde baskılanmış viremiye rağmen , akut miyokard enfarktüsü riskinin 1,5 kat arttığı ve SVO’nun 1.17 arttığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda DM ve vasküler hastalıklar daha sık saptanmıştır.

Klein ve arkadaşları, 2015 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda her iki grup arasında eşit kardiyovasküler hastalık prevalansı tespit etmişlerdir. Bunun temel nedeni HIV enfeksiyonunda KVS hastalıklarının riskinin arttığına bilinmesidir ve buna göre hastaların takip edilmesidir [121].

Komorbiditenin, HIV ile enfekte bireyler arasında artmış olduğu aşıkardır. Komorbiditenin kırılgnlık ile olan ilişkisi ise bizim çalışmada olduğu gibi başka çalışmalarda da gösterilmiştir.

Guaraldi ve ark. 2004-2014 yıllar arası yapmış oldukları ‘A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity’ adlı çalışmasında 2720 katılımcı değerlendirilmiştir (ortalama yaş 46 8; % 32 kadın). Kırılgnlık 37 kriter içeren kırılgnlık indeksi ile tanımlanmıştır. Çalışmanın sonucunda yaş, ve HIV ile ilişkili değişkenlerden bağımsız olarak kırılgnlıkta komorbidite riskinin arttığı, aynı zamanda morbidite sayısı arttıkça kırılgnlığın şiddetlendiği görülmüştür [122].

Yine Guaraldi ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada 482 katılımcı Fried kırılgnlık fenotipi ile kırılgnlık açısından değerlendirilmiştir. Katılımcıların ortalama yaşı 53.9 yıl ve % 75’i erkeklerden oluşmaktadır. Çalışmanın sonucunda hastaların % 3.1 kırılgn , % 51.9 pre - kırılgn ve % 45 sağlam şeklindedir. Analizlerde kırılgnlık, düşük CD4 sayısı, komorbidite ve düşme ile güçlü ilişki içerisinde olduğu görülmüştür [123].

Branas ve arkadaşlarının yaptıkları kırılgnlık çalışmasında depresif belirtilerin, kırılgnlık riskinde 9.2 kat artışla ilişkili olduğu bulunmuştur, başka bir çalışmada depresyon, kırılgnlık riskinde 3,17 kat artış ile ilişkili bulunmuştur [124].

HIV’nin klinik takibinde artık standart bakım kapsamı içerisinde yaşla ilgili sorunlara odaklanmaya başlanmıştır, ancak bu değişikliğe rağmen HIV’de kırılgnlık taraması yapılmamaktadır. Ve artık şunu biliyoruz ki HIV ile yaşayan bireyler, geleneksel tıbbi tedaviye meydan okuyan geriatrik sendromlara karşı duyarlı olmalarıdır. Green ve meslektaşları HIV ile yaşayan bireylerin yaklaşık % 50’sinin 50 yaş ve üzerinde olduğunu, % 30 ile % 50’sinin deliryum, inkontinans ve düşmeler gibi geriatrik sendromlardan etkilendiğini tespit etmişlerdir [125]. Bu da HIV ile yaşlanan birçok insanın kırılgn olacağı anlamına gelmektedir.

Kırılgn bireyler, küçük stres olaylarından sonra bile kötü bir homeostazis sergilemektedir, düşük testosteron seviyeleri ve daha yüksek seviyelerde diüurnal kortizol ile karakterizedir. Ayrıca bu kişilerde çoklu organ sistemlerinin etkilenimi söz konusu, özellikle bilişsel bozukluk, sarkopeni ve bağışıklık sistemi disfonksiyonu sık görülen etkilenimlerin sonucudur [126]. Dolayısı ile kırılgnlık artmış mortalite riski ilişkilidir.

Çalışma sürecinde, kırılgnlık ile mortalite riski ile ilişkisini ve kırılgn bireylerde mortalite riski körele risk faköröleri inceleme fırsatını yakaladık. Çalışma grubunda bakılan VACS indeksi, VACS 5 yıllık mortalite ve D:A:D skoru kırılgn kişilerde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

2004 yılında Kuzey İtalya'da Modena HIV Metabolik Klinik Kohort Çalışmasında HIV ile yaşlanan bireylerde kırılgnlık şiddeti ve mortalite oranları tanımlanmıştır. Dört yıllık devam eden çalışmaya 963 katılımcı dahil edilmiştir, (ortalama yaş 46.8 ± 7.1 ; % 29 kadın; % 89'unda saptanamayan HIV viral yük). Çalışmanın sonucunda 4 yıl mortalite oranı % 3 (n=29) olarak saptanmıştır, ve çalışmada kırılgnlığın şiddeti mortalite riski açısından temel bağımsız risk fakörü olarak bulunmuştur (RR 1.06, 95% CI 1.05±1.07) [126].

Bu nedenle HIV ile yaşlanan bireylerin yaşamını olumsuz yönde etkileyebilecek kırılgnlığı değerlendirebilen ve kırılgn olan hastalarda mortaliteyi ön gören kapsamlı bir skortlama sistemine ihtiyaç duyulmaktadır. Pek çok metod bu amaçla kullanılmaktadır. Birçok kırılgnlık çalışmasında Fried kırılgnlık fenotipi ve VACS indeksi kullanılmıştır [127]. Bununla birlikte, VACS indeksi, kırılgnlığı ölçmek ya da nitelendirmek yerine, özel olarak bir prognostik araç olarak geliştirilmiştir, ve kırılgnlığı yaştan bağımsız olarak ölçen ölçeklerden farklı olarak algoritmasında yaş kriterini içermektedir. Onun dışında Fried Fenotipi ve CES-D skoru örnek olarak verilebilir. Çalışmamızda prognostik değeri olan ve mortalite riskini predikte etme gücü daha yüksek olan VACS skoru kullanıldı.

Kırılgnlık fenotip modelini ve VACS karşılaştıran bir çalışmada her iki skalanın hastaneye yatış riskini ve mortaliteyi öngördüğü, VACS indeksinin daha iyi ayırmacı kabiliyete sahip olduğunu bulunmuştur [128].

HIV'e özgü mortalitenin tek indeksi olan VACS , Kuzey Amerika ve Avrupalı hasta popülasyonlarında, ART kullanan hastalar dahil edilerek üretilmiştir. VACS İndeksi, yaş , HIV hastalığının rutin olarak izlenen göstergelerini ve organ sistemi işlevinin genel göstergelerini toplayarak klinik HIV mortalite risk skorunu oluşturmaktadır.

Çalışmada genel mortalite ve 5 yıl mortalite riski açısından VACS indeksini kullandık ve bahsettiğimiz üzere kırılgnlık daha yüksek VACS skoru ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$), Yaptığımız korelasyon analizleri sonucunda mortalite riski ile ilişkili faktörler, kırılgnlığın şiddeti, azalmış kas kütlesi, düşük el sıkma gücü, düşük faz açısı ve yüksek charlson komorbidite skorudur. Çalışmamızın sonuçlarına göre mortalite ile ilişkisi en yüksek

olan iki parametre sırası ile Charlson Komorbidite indeksi ($r=0.6$ $p<0.001$) ve el sıkma gücüdür ($r= 0.4$ $p<0.001$).

Charlson komorbidite indeksi ve hastalık yükünün mortalite ile yakından ilişkili olduğu aşıkardır, ancak bilgilerimize göre bizim çalışma, 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık ile mortalite riski ilişkisini BİA ve kas kalınlığı kullanarak saptayan ilk çalışmadır. Bu açıdan çalışmamız önem arz etmektedir.

ART alan HIV hastalarında vücut kompozisyonunda yeniden dağılım söz konusudur. Bunun sonucunda metabolik anormallikler, aterojenik bir profil ve artan KVS hastalık riski ortaya çıkmaktadır. Biyoelektrik impedans analizi (BIA) ile yapılan vücut kompozisyonu çalışmalarında, düşük vücut kütleinin olumsuz bir prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir özellikle geleneksel antropometrik ölçümler yerine BİA parametreleri ölçüldüğünde korelasyon daha kuvvetli bulunmuştur. Bununla birlikte, bu hastalarda FFMI değişimleri anlamlı bulunmamıştır. [129] Ancak çoğu çalışmada HIV ile enfekte hastalarda immün yetmezlik ve viremi düzeyinden bağımsız olarak, faz açısı sağkalım ve klinik prognozu belirlemede güçlü bulunmuştur. Faz açısı (PA), basit bir hesaplama ile reaktans ve direnç arasındaki ilişkiden doğrudan elde edilen bir parametredir ve kas kütleinin azaldığını ve malnutrisyonu gösteren bir belirteç olarak yorumlanabilir. German university outpatient HIV kliniğinde'inde 257 kişi içeren çalışmanın sonucunda ART'ın HIV ile enfekte kişilerin beslenme durumu üzerindeki olumlu etkilerine rağmen, düşük faz açısı (phase angle) klinik ilerlemenin ve sağ kalımın bağımsız bir olumsuz prognostik belirleyicisi olarak tanımlanmıştır [130]. HIV dışı çalışmaları incelendiğimizde birçok patolojide, daha düşük PA değerleri, daha kötü beslenme durumu ile ilişkili bulunmuştur. Maggiorie ve ark. hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda albümin, protein alımı ve subjektif global değerlendirme skoru (SGA) ile PA ilişkisini tanımlamıştır [131]. Ameliyat öncesi gastrointestinal cerrahi döneminde hastaları değerlendiren Barbosa-Silva ve ark. malnütrisyon artışı ile PA değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemlemiştir [132]. Son olarak Schwenk ve ark. PA'nın düşük olmasının HIV ile enfekte hastalarda daha yüksek mortaliteye sahip ($p <0.001$) olduğunu göstermiştir [134]. HIV ile enfekte hastalarda özellikle hastaneye yatanlarda beslenme göstergesi olarak PA'nın Antunes ve ark.tarafında dahil edilmesi önerilmiştir [135]. FFMI ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır, bizim çalışmamızın sonucunda düşük FFMI ve PA yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

Benzer şekilde gastrocnemius kas kalınlığının düşük olması anlamlı düzeyde mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişkiyi bilgilerimize göre inceleyen başka bir çalışma yoktur. 2010-2013 yılları arasında Tibuakuu ve ark. tarafından 513 erkek hastaya (% 72 HIV ile enfekte MSM) uyluk bilgisayarlı tomografi (BT) ve koroner arter kalsiyum (CAC) tayini için kontrastsız kardiyak BT uygulanmıştır. Düşük uyluk kas kitlesi subklinik koroner arter stenozu ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur [136] Natsag ve diğerleri, MACS kohortunda kayıtlı HIV ile enfekte bireylerde artmış yağ infiltrasyonu nedeniyle kas kitlesinde azalma saptamıştır [136].

Çalışmamızda el sıkma gücü (kavrama kuvveti) komorbidite yükünden sonra mortalite ile ilişkisi en güçlü olan parametredir. Batı ülkelerinde, HIV ile enfekte bireylerde kavrama gücü hakkındaki veriler yetersiz kalmaktadır. Bernard ve ark. 'Physical function, grip strength and frailty in people living with HIV in sub-Saharan Africa: systematic review' adlı derlemesinde enfekte olmamış hastalarla karşılaştırıldığında HIV ile enfekte bireylerde daha düşük kavrama kuvvetini (yaklaşık 4 kg) rapor etmiştir [137]

Yine HIV ile yaşayan hastalarda el sıkma gücü çalışmaları az olup HIV dışı kronik hastalıklarda düşük kavrama gücü daha yüksek morbidite, mortalite, düşme riski , kırılma ve bilişsel performans bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur [138].

HIV enfeksiyonu, kardiyovasküler hastalıkları, karaciğer hastalığı, depresyon ve nörokognitif bozukluk gibi yaşlanma ile ortaya çıkan birçok durumun daha erken ortaya çıkması veya daha fazla insidansı ile ilişkilidir [139] Belki de, HIV enfeksiyonunda yaşlanma sürecinin hızlandığının en çarpıcı kanıtlarından birisi, geriatrik sendromlar gibi yaşla kuvvetle ilişkili durumların erken yaşta ortaya çıkmasıdır [140]. Bu popülasyonda en yaygın görülen geriatrik sendromları, sarkopeni, kırılma ve düşmelerdir, bu sendromlar aynı zamanda birbirleri ile ilişkilidir. Çalışmamızda sarkopeni hastaların % 12'sinde saptanmıştır, bu hastalarda sarkopeni azalmış kas kütlesi (FFMI) ve düşük el sıkma gücü ile karakterizedir.

Multicenter AIDS Kohort Çalışmasının (MACS) sonuçlarında kırılma, orta ve yaşlı HIV ile enfekte erkeklerde HIV negatif akranlarına göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Saptanan risk faktörleri ise abdominal obezite ve sarkopenidir. Çalışma 399 kişiden (HIV ile enfekte birey sayısı : 199 kişi) oluşmaktadır. Medyan yaş 60 yıl . Tüm hastalarda ortalama tedavi süresi 12.5 yıl, ve medyan CD4 hücre sayısı 641 hücre / mm³ idi. Çalışmanın sonucunda

HIV ile enfekte bireylerin % 16 sında ,HIV negatif bireylerin % 8'inde kırılgnlık saptanmıştır. HIV ile enfekte bireylerde sarkopeni prevalans daha yüksek görölmüştür (% 41 karşılık % 36) [141]

HIV ile enfekte hastalarda geriatric sendromların gelişiminden sorumlu mekanizmalar multifaktöriyeldir ancak en çok suçlananlar mekanizmalar, kronik immun aktivasyonu ve HIV replikasyonunun etkili baskılanmasına rağmen devam eden inflamasyondur [142].

Genel olarak, kas kütleşi 50 yaşından sonra yılda yaklaşık % 1-2 oranında azalmaktadır. Sarkopeni, kasın hem kalitesinde hem de miktarında azalma ile tanımlanmaktadır, fiziksel işlevdeki azalma ve yaşlanmayla birlikte kırılgnlığın gelişmesine büyük katkıda bulunmaktadır [143, 144]. Sarkopeni yakın zamanda HIV enfeksiyonunda yeni ortaya çıkan bir sorun olarak kabul edilmiştir, HIV ve ART'ın kas üzerindeki zararlı etkileri, özellikle ART öncesi dönem ve erken ART dönemlerinde yoğun olarak incelenmiştir. ART'den önce, HIV ile ilişkili miyopati, HIV enfeksiyonun nadir bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir [145], daha sonra zidovudin ile miyopati gözlenmiş ve mitokondri üzerinde toksik etkilerine atfedilmiştir. Ama mitokondriyal disfonksiyonda diğer NRTI tedavilerinin de rol oynadıkları görölmüştür, bu ilaçlar mtDNA polimerazı inhibe ederek mitokondriyal replikasyonu bozmaktadır [146]. Ek olarak, erken NRTI ilaçların, iskelet kasında ART kaynaklı oksidatif stres ve L-karnitin tüketimine yol açarak kas işlev bozukluğuna katkıda bulunduğru görölmüştür.

Küçük bir çalışmada, TDF ve ABC'nın dahil olmak üzere şu an yaygın kullanılan NRTI'leri alan hastaların subkütanöz yağ dokularında mtDNA'nın azaldığı (depletion) görölmüştür [147]. In vivo yapılan çalışmalara baktığımız zaman manyetik rezonans spektroskopisi ile ölçülen istirahat kas mitokondriilerindeki ATP metabolizması, ART alan ve tam viral supresyonda olan 23 HIV ile enfekte bireyde anormal bulunmuştur [148].

Hüresel düzeyde bu bulgular kas gücünün ve fiziksel fonksiyonların kaybını açıklayabilmektedir. Fransız AIDS ve Hepatit Araştırma Ajansı (ANRS, French Agency for AIDS and Hepatitis Research) CO3 Aquitaine Cohort çalışmasında 324 HIV ile enfekte hastaya beş defa oturup kalkma testi (5STS) - alt ekstremite kas performansını test eden bir test-uygulamıştır, hastaların % 53'ünde düşük performans saptanmıştır. [149]

MACS kohortundan elde edilen bulgular ışığında , HIV ile enfekte olmuş ve tedavi edilmiş erkeklerde 50-60 yaşından sonra hem kas gücünde hem de yürüyüş hızında düşüş saptanmıştır [150].

33 HIV ile enfekte bireyin incelendiği (>% 90'ı viral olarak baskılanmış) küçük bir çalışmada, sarkopeni riski sağlıklı bireylere (n: 60) göre 5.2 kat daha yüksek saptanmıştır [151].

FRAM (Fat Redistribution and Metabolic Change) çalışmasında, HIV ile enfekte olmuş erkeklerin, sağlıklı bireylere kıyasla MRI ile daha az iskelet kası alanına sahip oldukları görülmüştür [152].

Kas fonksiyonu ve kütle kaybına ek olarak, sarkopeni aynı zamanda kas kalitesinde değişiklikler ile karakterizedir. MACS'de yapılan bir kesitsel çalışmada, HIV ile enfekte olmayan erkeklerle karşılaştırıldığında, HIV ile enfekte olmuş erkekler arasında, vücut yağ dağılımından bağımsız olarak, iskelet kasında daha fazla adipöz doku bulunmuştur [153].

Sonuç olarak , bütün çalışmalarda sarkopeni yaşanan HIV ile enfekte hastalarda önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Çalışmamızda ek olarak sarkopeni taramasında USG ile Gastrocnemius kas kalınlığı ölçümünün kullanılabilirliğini ifade ettik. Yaptığımız ROC analizi sonucunda 13.05 mm kas kalınlığının %84 ve %83 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu gördük. Marco ve ark. 2016 yılında ‘Ultrasound-based detection of low muscle mass of sarcopenia in older adults’ adlı araştırmalarında optimal gastrocnemius kas kalınlığı değerinin her iki cinsiyete 13 mm olarak bulunmuştur (tablo 24)

Tablo 24: Sarkopeni tanısında kullanılan bazı kas kalınlıklarının optimal değeri

Kas kalınlığı	Erkek	Kadın
Rektus Femoris	20 mm	16 mm
Tibialis Anterior	23 mm	22 mm
Vastus lateralis	17 mm	15 mm
Medial Gastrocnemius	13 mm	13 mm

Literatürde vurgulanan başka önemli noktalardan birisi orta yaşlı HIV ile enfekte bireylerde düşme insidansının yaşlı (65 yaş) erişkinlerinkine yakın olmasıdır.

45-65 yaşlarındaki HIV bireylerin katıldığı çalışmalarda, katılımcılarının % 30' unun bir önceki yılda en az bir kez düşme yaşadığını ve düşme olasılığının her ek komorbidite ile önemli ölçüde arttığını gözlemlenmiştir [154]. WIHS (Women's Interagency HIV Study)' göre HIV enfeksiyonunun kendisi düşme açısından risk değildir, ancak yarattığı depresyon, kullanılan 'nöroaktif' ilaçlar ve kognitif bozukluk düşüme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [155].

Bizim çalışmamızda düşme riski kırılabilirlik ile birlikte artmaktadır, kırılabilir hastaların %80'inin tanı anından itibaren en az bir kez düştükleri görülmüştür.

Düşmeler, HIV ile enfekte olmuş bireylerde eşlik eden düşük kemik mineral yoğunluğu (BMD) nedeniyle sağlıklı popülasyona göre özel bir endişe yaratmaktadır. HIV pozitif bireylerde kırık riskinin 1.58 kat, fragilite kırık riskinin 1.35 kat arttığı görülmüştür [156]. Benzer şekilde, Danimarka'da yapılan bir çalışmada, HIV ile enfekte katılımcılar arasında kırık riski, genel popülasyonun 1,5 katı idi, ve HIV / hepatit C virüsü (HCV) ko-enfeksiyonunda risk daha da artmaktaydı (2.9 kat daha fazla risk) [157]. Bizim çalışmada hesaplanan FRAX kırık riski kırılabilir popülasyonda daha yüksek saptanmıştır, ama bizim çekilen KMD sayısı az olduğundan dolayı istatistiksel bir anlam kazanmamıştır.

Düşme ve kırılabilirliğin birbirleri ile ilişkili olduğunu ifade etmiştik. Colorado'da 45-65 yaş arası HIV ile enfekte bireyler kırılabilirlik ve fiziksel işlev bozukluğu açısından değerlendirmiştir, bütün katılımcılar virolojik olarak baskılanmış RNA'ya sahiptir. Çalışmanın sonucunda Fried kırılabilirlik fenotipinde her ek bir kriter karşılığında düşme riskinin 3.1 kat arttığı görülmüştür [158].

Kırılabilirlik kavramı sadece fiziksel kırılabilirliği değil aynı zamanda psikolojik, kognitif ve sosyal kırılabilirlik kavramlarını da içermektedir. Kognitif disfonksiyonu olan bireylerde fiziksel kırılabilirlik sıklığı artmakta ve bununla birlikte fiziksel kırılabilirliği olan bireylerde kognitif disfonksiyon prevalansı da artış göstermektedir. Günümüzde kırılabilirliği inceleyen çalışmalarda artık kognitif kırılabilirlikten sıklıkla bahsedilmektedir. Her geçen gün bu konuyu inceleyen yeni çalışmalar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmaların ortak kanısı kognitif fonksiyonlar ile fiziksel kırılabilirlik arasında kısır bir döngünün olduğu yönündedir. Bu döngünün vurgulanan en önemli ortak mekanizmaları şunlardır, biyolojik ve strese yanıt sistemlerinde bozukluklar, vasküler patolojiler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon,

genetik faktörler, inflamasyon, hormonal faktörlerdir [159, 160]. Çalışmamızda MMT kullanılarak nörokognitif bozukluk hastaların % 5'inde saptanmıştır. Kırılgnalık düzeyi arttıkça MMT sonucu istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır.

122 HIV ile enfekte bireyin [ortalama yaş = 57.5, medyan CD4 hücre sayısı 546, viral yük 50 kopya /ml], incelendiği bir çalışmada kırılgnalık Fried fenotip kriterlerine göre değerlendirilmiş ve 21 kırılgn, 101 kırılgn olmayan hasta tanımlanmıştır. Bu hastalara ayrıca bilişsel testler (yönetici işlev, motor / psikomotor, dil, öğrenme ve hafıza) uygulandığında kırılgn kesiminde bilişsel işlevlerde azalma saptanmıştır [161].

Molsberry ve meslektaşları, 3892 HIV ile enfekte olan ve olmayan erkeklerde bilişsel fonksiyon bozukluğunu saptamak ve sınıflandırmak adına Mixed Membership Trajectory Model (MMTM) tekniğini kullanmışlardır. Katılımcılara , HIV associated neurocognitive disorders (HAND) ile ilişkili testler uygulanmıştır (yönetici işlevler, bilgi işlem hızı, dikkat, bellek, öğrenme ve motor). Sonuçlar bilişsel duruma göre: “yaşla ile uyumlu”, “erken bilişsel yaşlanma” ve “sağlıksız profil ” şeklinde sınıflandırılmıştır. Erken bilişsel yaşlanma HIV enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu ve depresyon belirtileri olanlarda daha sık görülmüştür, sağlıksız bilişsel durum ise AIDS tanılı bireylerde saptanmıştır [162].

Çalışmamıza dahil edilen hastaların, poliklinik muayenesi sonrasında klinisyen tarafından istenen laboratuvar testlerinin sonuçları kırılgn ve sağlam gruplar arasında için karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda kırılgn grubunda CRP düzeyleri ve HA1C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Ayrıca kırılgn grubunda LDL, trigliserid ve kolesterol düzeyleri de yükses saptanmıştır, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde HDL düzeyleri kırılgn grubunda daha düşük saptanmıştır. Kırılgnlığın patogenezinde temel suçlanan olay viremik yükün düşük olmasına rağmen düşük düzeyde devam eden inflamasyondur. Bizim çalışmada akut inflamatuvar olaylar dışlandıktan sonra kırılgn grubunda CRP'nın yüksek olması bu patogenezi desteklemektedir. Bir akut faz reaktanı olan D-Dimer çalışma grubunda değerlendirildi. Kırılgnlığın şiddeti arttıkça D-dimerin arttığı görüldü, sağlam grubunda 0.22 iken pre-kırılgn ve kırılgn bireylerde sırası ile 0.255 ve 0.38 bulundu. Ancak muhtemelen hasta sayısına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hubbard ve ark. tarafından yapılan çalışmada, frail bireylerde inflamatuvar belirteçler olan TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır [163].

Yaşlanma sürecinde, yıllar içinde artan kronik makrofaj stimülasyonu sonucunda ortaya çıkan proinflatuar durum Franceschi ve ark. tarafından “macroph-aging” ya da “inflamm-aging” olarak isimlendirilmiştir. Bu teori yalnızca inflamasyonun sağlıklı yaşlanma fizyolojisindeki yerini açıklamakla kalmayıp, bu proinflatuar ortamın, yaşlanma ilişkili hastalıkların/sendromların ortaya çıkışını hazırlayan ilk basamak olduğunu (“first hit”), ikinci vuruşu (“second hit”) ise frail gen varyantları varlığı ya da dinç (“robust”) gen varyantları yokluğunun oluşturarak, ateroskleroz ve kırılgnalık gibi inflamatuar patogeneze sahip hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olduğunu da öne sürmüştür [164].

6. SONUÇLAR

1. kırılgnlık, organizmanın homeostatik rezervlerinde azalma ile karakterize ve endojen ve egzojen stresörlere karşı daha hassas durumda olmayı ifade eden geriatric bir sendromdur. Çalışmamızda HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık sıklığı artmış bulunmaktadır.

2. Çalışmamızda 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık prevalansı %12 olarak bulunmuştur.

3. Çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarda kırılgnlığın yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Ayrıca sigara , komorbidite durumu, hepatit C ko-enfeksiyonu, uzun tedavi süresi, kadın cinsiyeti ve düşük eğitim düzeyi kırılgnlık ile ilişkili diğer faktörlerdir.

4. 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık ayrıca artmış komorbidite ile ilişkili bulunmuştur, özellikle kardiyovasküler hastalıklar ve DM açısından hastalar takip edilmelidir

5. 40 yaş üstü HIV ile enfekte kırılgn bireylerin % 12'sinde sarkopeni saptanmıştır. Sarkopeni tanısında kullanılan FFMI ve el sıkma gücü gastroknemius kas kalınlığı ile körele bulunmuştur. Ayrıca kırılgn bireylerde düşme riskinin arttığı görülmüştür.

6. kırılgnlık şiddeti arttıkça MMT'de azalma saptanmıştır. MMT nörokognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde yetersiz kalsa da fiziksel kırılgnlıktan etkilenmiş olması bu bireylerin ayrıntılı olarak nörokognitif kırılgnlık açısından değerlendirilmeleri gerektiğini göstermektedir.

7. 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılgnlık artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda mortaliteyi değerlendirmek amacı ile VACS ve D:A:D skoru kullanılabilir.

8. Çalışmamızda mortalite riski ile korele bulunan faktörler : düşük kas kütlesi , azalmış gastroknemius kas kalınlığı , azalmış el sıkma gücü, düşük faz açısı ve artmış morbidite sayısıdır.

7. ÖNERİLER

1. Enfeksiyon hastalıkları pratiğinde HIV tanısı ve uygun şekilde tedavisinin düzenlenmesi yanında, kırılabilirlik sendromu ile birlikteliğinin değerlendirilmesi ve hastaların buna göre yönetilmesi önem arz etmektedir.
2. Bu amaçla Fried kırılabilirlik ölçeği ve Edmonton kırılabilirlik ölçeği kullanılabilir.
3. Kırılabilirlik tanısı alan HIV ile enfekte bireylerde mutlaka geriatrik sendromlar özellikle düşme ve sarkopeni değerlendirilmelidir. Sarkopeni tanısı için kas gücünün değerlendirilmesi amacıyla hastaların el sıkma gücü veya yürüme hızına bakılabilir. Kas kütlesi açısından ise BIA veya kas USG tekniği kullanılabilir. Kas USG için önerdiğimiz medial gastrocnemius kas kalınlığının ölçümüdür. Optimal kas kalınlığı için önerdiğimiz cut off değer ise 13.05 mm'dir.
4. Diğer önemli bir geriatrik sendrom olan düşme , kırılabilir bireylerde önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda kırılabilir bireylerin %80'inde düşme öyküsü saptandı. Bu nedenle HIV ile enfekte olmuş bireylerde düşme öyküsü açısından sorgulanmalı ve düşme ile ilgili risk faktörlerin belirlenmesi (multimorbidite durumu, polifarması) önerilir.
5. Kırılabilir bireyler daha düşük MMT değerlerine sahiptir. Bu nedenle HIV ile enfekte bireylerde kırılabilirlik açısından değerlendirilirken mutlaka kognitif fonksiyonlar açısından da değerlendirilmeli ve yine kognitif disfonksiyonu olan hastanın mutlaka fiziksel kırılabilirlik yönünden de ele alınması gerekmektedir
6. Dünya, HIV ile yaşayan insanları etkileyen yeni bir multimorbidite salgısıyla yüzleşebilir. Bu bireylerde komorbidite artmış kırılabilirlik ve mortalite riski ile ilişkilidir. Bundan dolayı yaşanan HIV ile enfekte bireyler poliklinik kontrolleri sırasında , komorbidite ve polifarması açısından değerlendirilmeli.
7. Kırılabilirlik artmış mortalite riski ile ilişkilidir. Çalışmamızda mortalite riski ile korele faktörlere bakıldığında korelasyon katsayısı en yüksek olan faktörler , el sıkma gücü ve kas kalınlığı. Bu nedenle kırılabilir bireylerde bu faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

8. 'Geriatric HIV hekimliği'ne, HIV ile enfekte bireylerde kırılığılığın değerlendirilmesi ve geriatric sendromlar açısından kapsamlı ve etkin bir şekilde ele alınması açısından ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30:250.
2. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30:305.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55:841.
4. Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. Nature 2008; 455:661.
5. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. Science 2014; 346:56.
6. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. Science 2006; 313:462.
7. Worobey M, Telfer P, Souquière S, et al. Island biogeography reveals the deep history of SIV. Science 2010; 329:1487.
8. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature 1999; 397:436.
9. Keele BF, Jones JH, Terio KA, et al. Increased mortality and AIDS-like immunopathology in wild chimpanzees infected with SIVcpz. Nature 2009; 460:515.
10. Murphey-Corb M, Martin LN, Rangan SR, et al. Isolation of an HTLV-III-related retrovirus from macaques with simian AIDS and its possible origin in asymptomatic mangabeys. Nature 1986; 321:435.
11. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Robb M, et al. Effect of human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1) subtype on disease progression in persons from Rakai, Uganda, with incident HIV-1 infection. J Infect Dis 2008; 197:707.
12. Kiwanuka N, Laeyendecker O, Quinn TC, et al. HIV-1 subtypes and differences in heterosexual HIV transmission among HIV-discordant couples in Rakai, Uganda. AIDS 2009; 23:2479.
13. Baeten JM, Chohan B, Lavreys L, et al. HIV-1 subtype D infection is associated with faster disease progression than subtype A in spite of similar plasma HIV-1 loads. J Infect Dis 2007; 195:1177.

14. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. *Science* 2006; 313:523.
15. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1:a006841.
16. UNAIDS. Ending AIDS: Progress Towards the 90-90-90 Targets. Global AIDS Update, 2017. http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Global_AIDS_update_2017_en.pdf (Accessed on April 03, 2018).
17. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
18. Robb ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. *N Engl J Med* 2016; 374:2120.
19. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336:919.
20. Cooper DA, Tindall B, Wilson EJ, et al. Characterization of T lymphocyte responses during primary infection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1988; 157:889.
21. Vidrih JA, Walensky RP, Sax PE, Freedberg KA. Positive Epstein-Barr virus heterophile antibody tests in patients with primary human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2001; 111:192.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Detection of acute HIV infection in two evaluations of a new HIV diagnostic testing algorithm - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:489.
23. HIV and aging: a special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2013.
24. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report, 25. 2013. Published February 2015.
25. O'Keefe KJ, Scheer S, Chen MJ, Hughes AJ, Pipkin S. People fifty years or older now account for the majority of AIDS cases in San Francisco, California, 2010. *AIDS Care* 2013;25:1145–8.

26. Mary-Krause M, Grabar S, Lievre L, Abgrall S, Billaud E, Boue F, et al. Cohort profile: French hospital database on HIV (FHDH-ANRS CO4). *Int J Epidemiol* 2014;43:1425–36.
27. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14:195–207.
28. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, Deeks S, Amin J, Gilson R, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS* 2013;27:973–9.
29. Antiretroviral Therapy Cohort C. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet* 2008;372:293–9.
30. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:72–7.
31. Legarth RA, Ahlstrom MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Long-term mortality in HIV-infected individuals 50 years or older: a nationwide, population-based cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016;71:213–8.
32. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Gill J, May M, et al. Causes of death in HIV-1-infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996- 2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis* 2010;50:1387–96.
33. French AL, Gaweel SH, Hershov R, Benning L, Hessel NA, Levine AM, et al. Trends in mortality and causes of death among women with HIV in the United States: a 10-year study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:399–406.
34. Lewden C, Salmon D, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglan E, Bonnet F, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol* 2005;34:121–30.
35. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014;28:1181–91.

36. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241–8
37. Angelovich TA, Hearps AC, Maisa A, Martin GE, Lichtfuss GF, Cheng WJ, et al. Viremic and virologically suppressed HIV infection increases age-related changes to monocyte activation equivalent to 12 and 4 years of aging, respectively. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69:11–7.
38. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:833–42.
39. Justice A, Falutz J. Aging and HIV: an evolving understanding. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:291–3.
40. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244–54.
41. Althoff KN, McGinnis KA, Wyatt CM, et al. Comparison of risk and age at diagnosis of myocardial infarction, end-stage renal disease, and non-AIDSdefining cancer in HIV-infected versus uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2015;60:627–38.
42. Rasmussen LD, May MT, Kronborg G, et al. Time trends for risk of severe age-related diseases in individuals with and without HIV infection in Denmark: a nationwide population-based cohort study. *Lancet HIV* 2015;2:e288–98.
43. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810–8.
44. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. *N Engl J Med* 1998;339:1093–9.
45. Thiara DK, Liu CY, Raman F, Mangat S, Purdy JB, Duarte HA, et al. Abnormal myocardial function is related to myocardial steatosis and diffuse myocardial fibrosis in HIV-infected adults. *J Infect Dis* 2015;212:1544–51.
46. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, et al. Patterns of cardiovascular mortality for HIV-infected adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol* 2016;117:214–20.

47. Burgess MJ, Zeuli JD, Kasten MJ. Management of HIV/AIDS in older patients—drug/drug interactions and adherence to antiretroviral therapy. *HIV AIDS (Auckl)* 2015;7:251–64.
48. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging* 2013;30:809–19.
49. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011; 378:238.
50. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:229.
51. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *AIDS* 2013; 27:939.
52. Johnson LB, Saravolatz LD. Etravirine, a next-generation nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1123.
53. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5:e211.
54. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191:825.
55. Stern JO, Robinson PA, Love J, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1:S21.
56. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23:1689.
57. Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, et al. Genome-wide association study identifies variations in 6p21.3 associated with nevirapine-induced rash. *Clin Infect Dis* 2011; 53:341.
58. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. Aug 11 2011;365(6):493-505

59. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine association of the Infectious Diseases. Society of America. *Clin Infect Dis.* Jan 2014;58(1):e1-34
60. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2017
61. Moore RD, Bartlett JG. Dramatic decline in the HIV-1 RNA level over calendar time in a large urban HIV practice. *Clin Infect Dis.* 2011;53(6):600-604.
62. Nobili A. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbidity* 2011; 1:28–44.
63. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 2005; 51:244–
64. Salter ML, Lau B, Go VF, et al. HIV infection, immune suppression, and uncontrolled viremia are associated with increased multimorbidity among aging injection drug users. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1256–1264. Heppenstall C. P., Wilkinson T. J., Hanger H. C., Keeling S. (2009). Frailty: dominos or deliberation? *The New Zealand Medical Journal*, 122(1299):42-52
65. Kinney, J. M. (2004). Nutritional Frailty, Sarcopenia and Falls in The Elderly, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 7(1):15-20
66. Lang P.O., Michel J. P., Zekry D. (2009). Frailty Syndrome: A Transitional State in a Dynamic Process, *Gerontology*, 55(5): 1-11
67. Strandberg T. E., Pitkala K. H., Tilvis R.S. (2011). Frailty in Older People, *European Geriatric Medicine*, 2(6): 344–355
68. Rockwood K., Stolee P., Robertson D., Beattie L. (1994). Frailty in Elderly People: An Evolving Concept, *Can Med Assoc J.*, 150(4): 489-494
69. Sarkisian C. A., Lachs M. S. (1996). Failure to Thrive in Older Adults, *Annals of Internal Medicine*, 124: 1072–1078.
70. Whitson H. E., Purser J. L., Cohen H. J. (2007). Frailty Thy Name Is...Phrailty?, *Journals of Gerontology: Medical Sciences*, 62A(7): 728-730.
71. Akın, G. (2006). Her Yönüyle Yaşlılık, *Palme Yayınevi*, Ankara, syf 97-116
72. Eyigör, S. (2009). Geriatrik Sendromlar, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 55 (2): 57-61.

73. Eyigör S., Kutsal Y. G. (2010). Kırılğan Yaşlıya Yaklaşım, *Türk Fiz Tıp Rehab Dergisi*, 56:135-40.
74. Fabrício-Wehbe S. C. C., Schiaveto F. V., Vendrusculo T. R. P., Haas V. J., Dantas R. A. S., Rodrigues R. A. P. (2009). Cross-Cultural Adaptation and Validity of the Edmonton Frail Scale in a Brazilian Elderly Sample, *Rev Latinoam Enfermagem*, 17(6):1043-1049.
75. Rolfson D. B., Majumdar S. R., Tsuyuki R. T., Tahir A., Rockwood K. (2006)., Validity and Reliability of the Edmonton Frail Scale, *Age Ageing*, 35(5):526-529.
76. Aras S., Varlı M., Atlı T. (2011)Yaşlılıkta Kırılğanlığı Anlamak, *Akad Geriatri*, 3(3): 130-137
77. Sahin S., Cankurtaran M. (2010). Geriatrik Sendromlar, *Ege Tıp Dergisi*; 49(3):31-37
78. Beğler, T. (2Heppenstall, C. P. (2011). Maintaining Independence: Predicting and Preventing
79. Residential Care Admission in Frail Older People Discharged from Hospital, A thesis for the degree of Doctor of Philosophy The University of Otago, Christchurch006). Kırılğan Yaşlı , *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*;52:A18-A22
80. Kuh, D. (2007). A Life Course Approach to Healthy Aging, Frailty and Capability, *Journals of Gerontology: Medical Sciences*, 62(7): 717-721
81. Puts M. T. E., Visser M., Twisk J. W. R., Deeg D. J. H., Lips P. (2005). Endocrine and Dnflammatory Markers as Predictors of Frailty, *Clinical Endocrinology*, 63: 403-411
82. Hallberg I. R., Kristensson S. J. (2004). Preventive Home Care of Frail Older People: A Review of Recent Case Management Studies, *Journal of Clinical Nursing*, 13(2): 112-120
83. Kinney, J. M. (2004). Nutritional Frailty, Sarcopenia and Falls in The Elderly, *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 7(1):15-20
84. Fairhall N., Aggar C., Kurrle S. E., Sherrington C., Lord S., Lockwood K., et al. (2008). Frailty Intervention Trial (FIT). *BMC Geriatrics*, 8(27): 1-10.
85. Nobili A. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbidity* 2011; 1:28–44.
86. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 2005; 51:244–245.
87. Salter ML, Lau B, Go VF, et al. HIV infection, immune suppression, and uncontrolled viremia are associated with increased multimorbidity among aging injection drug users. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1256–1264.

88. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis* 2007; 45:1593–1601.
89. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:600–605.
90. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120–1126.
91. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, et al. Prevalence and risk factors for unrecognized obstructive lung disease among urban drug users. *Int J Chron Pulmon Dis* 2011; 6:89–95.
92. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV/hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009; 48:963–972.
93. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107:1747–1750.
94. Yanik EL, Lucas GM, Vlahov D, et al. HIV and proteinuria in an injection drug user population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1836–1843.
95. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1130–1139.
96. Guaraldi G. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev* 2014; 16:. [Epub ahead of print]
97. Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiologica* 2012; 35:113–159.
98. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clinical interventions in aging* 2013; 8:749–763.
99. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, et al. Cost of noninfectious comorbidities in patients with HIV. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5:481–488.

100. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62:1279
101. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontol* 2013; 14:709–17
102. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:189–98.
103. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:299–306.
104. Brothers TD, Kirkland S, Theou O, Zona S, Malagoli A, Wallace LMK, et al. (2017) Predictors of transitions in frailty severity and mortality among people aging with HIV. *PLoS ONE* 12(10): e0185352.
105. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al. The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31: 313–7
106. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, Detels R, Phair JP, Li X, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69A: 189–198. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt148> PMID: 24127428
107. Richert L, Brault M, Mercie´ P, Dauchy F-A, Bruyand M, Greib C, et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients: *AIDS*. 2014; 28: 1441–1449. <https://doi.org/10.1097/QAD.000000000000246> PMID: 24566096
108. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1170–1179. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu258> PMID: 249036
109. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006; 7:97–106

110. Akgu'n KM, Tate JP, Crothers K, Crystal S, Leaf DA, Womack J, et al. An adapted frailty-related phenotype and the VACS index as predictors of hospitalization and mortality in HIV-infected and uninfected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67:397–404
111. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al. The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2015; 31:313–317.
112. Correlates of frailty phenotype and frailty index and their associations with clinical outcomes DOI: 10.1111/hiv.12527©2017 British HIV Association *HIV Medicine*(2017),18, 764—771
113. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity *AIDS* 2015, 29:1633–1641
114. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: 146–56.
115. Abizanda P, Sánchez-Jurado PM, Romero L et al. Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1356–9
116. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD et al. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 189–98
117. Molsberry SA, Lecci F, Kingsley L, Junker B, Reynolds S, Goodkin K, et al. Mixed membership trajectory models of cognitive impairment in the multicenter AIDS cohort study: *AIDS*. 2015; 29: 713–21. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000561> PMID: 25565498
118. Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: a field still in its infancy. *Ann Intern Med* 2010; 153:477–479.
119. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120–1126.
120. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1- infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2013; 208:249–259.

121. Landi F, Calvani R, Ortolani E, Salini S, Martone AM, Santoro L, et al. The association between sarcopenia and functional outcomes among older patients with hip fracture undergoing in-hospital rehabilitation. *Osteoporos Int* 2017[Epub ahead of print].
122. Morandi A, Onder G, Fodri L, Sanniti A, Schnelle J, Simmons S, et al. The association between the probability of sarcopenia and functional outcomes in older patients undergoing in-hospital rehabilitation. *J Am Med Direct Assoc* 2015; 16:951–956.
123. Yamaguchi T, Katoh I, Kurata S. Azidothymidine causes functional and structural destruction of mitochondria, glutathione deficiency and HIV-1 promoter sensitization. *Eur J Biochem* 2002; 269:2782–2788.
124. Georges B, Galland S, Rigault C, Le Borgne F, Demarquoy J. Beneficial effects of L-carnitine in myoblastic C2C12 cells. Interaction with zidovudine. *Biochem Pharmacol* 2003; 65:1483–1488.
125. Payne BA, Hollingsworth KG, Baxter J, Wilkins E, Lee V, Price DA, et al. In vivo mitochondrial function in HIV-infected persons treated with contemporary antiretroviral therapy: a magnetic resonance spectroscopy study. *PloS One* 2014; 9:e84678.
126. Richert L, Dehail P, Mercie P, Dauchy FA, Bruyand M, Greib C, et al. High frequency of poor locomotor performance in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)* 2011; 25:797–805.
127. Schrack JA, Althoff KN, Jacobson LP, Erlandson KM, Jamieson BD, Koletar SL, et al. Accelerated longitudinal gait speed decline in HIV-infected older men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70:370–376.
128. Pinto Neto LF, Sales MC, Scaramussa ES, da Paz CJ, Morelato RL. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. *Braz J Infect Dis* 2016; 20:99–102.
129. Natsag J, Erlandson KM, Sellmeyer DE, Haberlen SA, Margolick J, Jacobson LP, et al. HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution. *PloS One* 2017; 12:e0169184.
130. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:484–489.
131. Sharma A, Hoover DR, Shi Q, Holman S, Plankey MW, Wheeler AL, et al. Falls among middle-aged women in the Women's Interagency HIV Study. *Antivir Ther* 2016; 21:697–706.

132. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS (London, England)* 2013; 27:1949–1957.
133. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study. *AIDS (London, England)* 2012; 26:285–293.
134. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63:209–215.
135. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:161±167. <https://doi.org/10.1097/QAI>. 0000000000000556 PMID: 26009828
136. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. *Science* 1996; 273: 70±74. PMID: 8658199
137. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment Achim Schwenk Alexander Beisenherz Katja Römer Gisela Kremer Bernd Salzberger Marinos Elia *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 72, Issue 2, 1 August 2000, Pages 496–501, <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.496>
138. Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retroviral* 1995;9:20–5
139. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-2108.
140. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; 19: 422-426.
141. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 496-501
142. Araujo Antunes, Nutritional assessment of hospitalized HIV-infected patients by the phase angle z-score measurement Botucatu School of Medicine. São Paulo State

- University. UNESP. Brazil. 2Institute of Biosciences. São Paulo State University. UNESP. Brazil. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):771-774 ISSN 0212-1611 • CODEN NUH0EQ S.V.R. 318
- 143.Natsag, K.M. Erlandson, D.E. Sellmeyer, et al HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution *PLoS One*, 12 (2017), Article e0169184
- 144.L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56 (2001), pp. M146-M156
- 145.physical function, grip strength and frailty in people living with hiv in sub-saharan africa: systematic review [charlotte bernard](#), pmcid: pmc5413440 nihmsid: nihms849922 pmid: [28170120](#)
- 146.Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:636–641
- 147.Justice A. Overview of Ageing: a. How Can We Optimize Care in the Context of Multimorbidity? Amy C. Justice, MD, PhD Professor, Yale University. Schools of Medicine. 2011.
- 148.Chu C, Umanski G, Blank A, et al. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-infected adults in the Bronx. *NY J Urban Health* 2011; 88:507–516.
- 149.Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: A field still in its infancy. *Ann Intern Med* 2010; 153:477–479.
- 150.Greenberg RS, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Variability & bias. In: *Medical epidemiology*. 4th ed New York: Lange; 2004.
- 151.Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation. *Age (Dordrecht, The Netherlands)* 2013; 35:563–572.
- 152.Chu C, Umanski G, Blank A, et al. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-infected adults in the Bronx. *NY J Urban Health* 2011; 88:507–516.
- 153.Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis* 2008; 47:542–553

154. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 (Suppl 1):S1–18.
155. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382:1525–33.
156. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research: a report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndromes* 2012;60:S1–18.
157. Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146.
158. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med* 2011; 27:1–15.
159. Onen NF, Agbebi A, Shacham E, Stamm KE, Onen AR, Overton ET. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. *J Infect* 2009; 59:346–52.
160. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69:189–98.
161. Justice A. Overview of Ageing: a. How Can We Optimize Care in the Context of Multimorbidity? Amy C. Justice, MD, PhD Professor, Yale University. Schools of Medicine. 2011.
162. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51:615–622.
163. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008; 31:545–556.
164. Gnjjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med* 2012; 28:237–253

