



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERİN 8 YILLIK İZLEMİNDE
KIRILGANLIK VE SARKOPENİ DEĞİŞİMİ:
2018 HACETTEPE KOHORTUNUN YENİDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze SABAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2026**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERİN 8 YILLIK İZLEMİNDE
KIRILGANLIK VE SARKOPENİ DEĞİŞİMİ:
2018 HACETTEPE KOHORTUNUN YENİDEN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gamze SABAN

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mert EŞME**

**ANKARA
2026**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi, deneyim ve akademik rehberliğini her zaman hissettiğim, bilimsel bakış açısı, titizliği ve yol gösterici desteğiyle bu sürece büyük katkı sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Mert EŞME'ye en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca karşıma çıkan tüm zorluklar için rahatlıkla kapısını çalabildiğim ve kıymetli vaktini bana ayırarak her adımda bana yol gösteren Sayın Doç. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın başlangıç verilerinin toplanmasındaki emekleri için, kıymetli veri setini benimle paylaşarak bu yola çıkmamı mümkün kılan Uzm. Dr. Mehdi Houssein'e teşekkür ederim. Tez çalışması sırasında emeği geçen tüm Geriatri Bilim Dalı uzmanlarına ve bölüm çalışanlarına teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgileri, emekleri, sabırları ve koşulsuz destekleriyle her zaman yanımda olan aileme, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahipleri oldukları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez sürecinde desteği, ilgisi ve yol göstericiliği için Uzm. Dr. Ceyda Kayabaşı'na içten teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini ve dostluğunu hep yanımda hissettiğim, bu süreci paylaşmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşım Dr. Mustafa Utku Maraşlı'ya teşekkür ederim.

Dr. Gamze SABAN

ANKARA, 2026

ÖZET

Gamze SABAN, HIV ile Yaşayan Bireylerin 8 Yıllık İzleminde Kırılgnalık ve Sarkopeni Değişimi: 2018 Hacettepe Kohortunun Yeniden Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2026.

Amaç: Etkili antiretroviral tedavi ile HIV enfeksiyonu kronik bir hastalık haline gelmiş, yaşlanan HIV ile yaşayan bireylerde (HİYB) komorbidite, kırılgnalık, sarkopeni ve diğer geriatrik sendromlar klinik izlemin önemli bileşenleri olmuştur. Bu çalışmada, 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde değerlendirilen ≥ 40 yaş HİYB kohortunun 8 yıl sonra yeniden değerlendirilerek kırılgnalık, sarkopeni, komorbidite yükü ve geriatrik sendromlardaki değişimin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma tek merkezli, longitudinal kohort tasarımıyla yürütüldü. 2018'de değerlendirilen 95 HİYB yeniden tarandı; 56 katılımcı 2026 yılında yüz yüze değerlendirildi. Demografik veriler, HIV ilişkili parametreler, antiretroviral tedavi öyküsü, komorbiditeler, Charlson Komorbidite İndeksi, VACS-2, D:A:D ve FRAX skorları değerlendirildi. Kırılgnalık Klinik Kırılgnalık Skoru, Fried Kırılgnalık Fenotipi, Edmonton Kırılgnalık Ölçeği ve Sosyal Kırılgnalık İndeksi ile; sarkopeni EWGSOP2 algoritması kapsamında kas kuvveti, fiziksel performans ve BIA temelli kas kütlesi göstergeleri ile değerlendirildi. Kas ultrasonografisi kas morfolojisini destekleyici ölçüm olarak uygulandı. Ayrıca bilişsel durum, temel/enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri, beslenme, depresyon, düşme ve üriner inkontinans kapsamlı geriatrik değerlendirme içinde incelendi.

Bulgular: Katılımcıların yaşı ortalaması 56,0 (52,3–62,8) idi; %76,8'i erkekti. Güncel HIV RNA < 50 kopya/mL oranı %87,5 idi. CD4 sayısı 684,5 (469–926)'dan 901,0 (716,8–1139,3) hücre/mm³'e, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı 0,74 (0,60–1,02)'ten 1,03 (0,82–1,37)'e yükseldi ($p < 0,001$). Charlson skoru 0 (0–1)'dan 2 (1–3)'ye, D:A:D kardiyovasküler risk skoru %15,6 (9,4–27,4)'dan %32,2 (22,7–49,6)'ye yükseldi ($p < 0,001$). VACS-2 skoru $40,09 \pm 9,17$ 'den $33,36 \pm 9,49$ 'a düştü ($p < 0,001$). Fried kırılgnalık oranı %16,1'den %10,7'ye gerilerken, pre-kırılgnalık %26,8'den %44,6'ya yükseldi; kategori değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Edmonton'a göre kırılgn olmayanların oranı %73,2'den %82,1'e yükseldi ($p = 0,039$). Sosyal pre-kırılgnalık %41,1, sosyal kırılgnalık %8,9 idi. Sarkopeni evrelerinde anlamlı progresyon izlendi; normal kategori %85,7'den %69,6'ya gerilerken, olası sarkopeni

%10,7'den %19,6'ya, doğrulanmış sarkopeni %3,6'dan %10,7'ye yükseldi ($p=0,016$). 2026 kesitsel EWGSOP2 değerlendirmesinde katılımcıların %26,8'i olası, %3,6'sı doğrulanmış sarkopeni olarak sınıflandırıldı; ağır sarkopeni saptanmadı. BKİ $26,61\pm3,38$ 'den $27,93\pm4,50$ kg/m^2 'ye yükseldi ($p<0,001$). Normal kemik mineral durumu oranı %78,6'dan %46,4'e gerilerken, osteopeni %8,9'dan %44,6'ya, osteoporoz %0'dan %8,9'a yükseldi ($p<0,001$). Temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlık oranı %91,1, MNA-SF'ye göre normal beslenme oranı %91,1, MMSE medyanı 29 (28–30) idi. Son bir yılda düşme %21,4, üriner inkontinans %17,9 olarak saptandı. Keşifsel regresyon analizlerinde erkek cinsiyet sarkopeni progresyonu için daha düşük odds ile, proteaz inhibitörü kullanım öyküsü ise daha yüksek odds ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, Türkiye'de aynı HİYB kohortunda 8 yıllık izlemde kırılgnlık, sarkopeni, komorbidite yükü ve kapsamlı geriatrik değerlendirme alanlarını birlikte inceleyen özgün bir longitudinal veri sunmaktadır. Virolojik baskılanma ve immünolojik toparlanmaya rağmen komorbidite, kardiyovasküler risk, kemik mineral bozukluğu ve sarkopeni yükü artmıştır. Bulgular, yaşlanan HİYB'de klinik izlemin viral yük ve CD4 düzeyinin ötesine geçerek kas-kemik sağlığı, kırılgnlık, fonksiyonellik, bilişsel durum, beslenme, düşme, ilaç yükü ve sosyal kırılgnlığı kapsayan geriatrik bir bakım modeliyle yürütülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: HIV, kırılgnlık, sarkopeni, yaşlanma, kapsamlı geriatrik değerlendirme.

ABSTRACT

Gamze SABAN, Changes in Frailty and Sarcopenia Over an 8-Year Follow-Up Among People Living with HIV: A Prospective Reassessment of the 2018 Hacettepe Cohort. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine. Ankara, 2026.

Objective: With effective antiretroviral therapy, HIV infection has become a chronic condition, and comorbidity, frailty, sarcopenia, and geriatric syndromes have become increasingly relevant in aging people living with HIV (PLWH). This study aimed to reassess a cohort of PLWH aged ≥ 40 years evaluated at Hacettepe University in 2018 and to examine 8-year changes in frailty, sarcopenia, comorbidity burden, and geriatric syndromes.

Materials and Methods: This was an ambispective longitudinal cohort study. Of 95 PLWH evaluated in 2018, 56 were reassessed face-to-face in 2026, and 4 deaths were recorded. Demographic characteristics, HIV-related parameters, ART history, comorbidities, Charlson Comorbidity Index, VACS-2, D:A, and FRAX scores were evaluated. Frailty was assessed using the Fried phenotype, Edmonton Frail Scale, and Social Frailty Index. Sarcopenia was evaluated according to the EWGSOP2 algorithm using muscle strength, physical performance, and BIA-based muscle mass parameters. Muscle ultrasonography was performed as a supportive morphologic assessment and was not used as an EWGSOP2 diagnostic criterion. Cognitive status, basic and instrumental activities of daily living, nutritional status, depressive symptoms, falls, and urinary incontinence were assessed within a comprehensive geriatric evaluation.

Results: Median age increased from 48.5 (45.0–54.8) years in 2018 to 56.0 (52.3–62.8) years in 2026; 76.8% were male. The proportion with current HIV RNA < 50 copies/mL was 87.5%. CD4 count increased from 684.5 (469–926) to 901.0 (716.8–1139.3) cells/mm³, and the CD4/CD8 ratio increased from 0.74 (0.60–1.02) to 1.03 (0.82–1.37) ($p < 0.001$). Charlson score increased from 0 (0–1) to 2 (1–3), and D:A cardiovascular risk increased from 15.6% (9.4–27.4) to 32.2% (22.7–49.6) ($p < 0.001$). VACS-2 score decreased from 40.09 ± 9.17 to 33.36 ± 9.49 ($p < 0.001$). Fried frailty decreased from 16.1% to 10.7%, whereas pre-frailty increased from 26.8% to 44.6%; the overall categorical change was not statistically significant. According to the Edmonton Frail Scale, the proportion of non-frail participants increased from 73.2% to 82.1% ($p = 0.039$). Social pre-frailty and social frailty were present in 41.1% and 8.9%, respectively. Sarcopenia stages showed significant progression: the normal

category decreased from 85.7% to 69.6%, whereas probable sarcopenia increased from 10.7% to 19.6% and confirmed sarcopenia from 3.6% to 10.7% ($p=0.016$). In the 2026 cross-sectional EWGSOP2 assessment, 26.8% had probable sarcopenia and 3.6% had confirmed sarcopenia; severe sarcopenia was not observed. BMI increased from 26.61 ± 3.38 to 27.93 ± 4.50 kg/m² ($p<0.001$). Normal bone mineral status decreased from 78.6% to 46.4%, whereas osteopenia increased from 8.9% to 44.6% and osteoporosis from 0% to 8.9% ($p<0.001$). Independence in basic and instrumental activities of daily living was 91.1%, normal nutritional status according to MNA-SF was 91.1%, and median MMSE score was 29 (28–30). Falls within the previous year and urinary incontinence were reported in 21.4% and 17.9%, respectively. In exploratory regression analyses, male sex was associated with lower odds of sarcopenia progression, whereas previous protease inhibitor exposure was associated with higher odds.

Conclusion: This study provides longitudinal data from Türkiye on 8-year changes in frailty, sarcopenia, comorbidity burden, and comprehensive geriatric assessment in the same PLWH cohort. Despite sustained virologic suppression and immunologic improvement, comorbidity burden, cardiovascular risk, bone mineral disorders, and sarcopenia increased over time. These findings support the integration of muscle and bone health, frailty, physical function, cognition, nutrition, falls, medication burden, and social vulnerability into routine geriatric-oriented HIV care.

Keywords: HIV, frailty, sarcopenia, aging, comprehensive geriatric assessment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. HIV	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. HIV'in Mikrobiyolojik Özellikleri ve Patogenezi	7
2.1.4. HIV Bulaş Yolları	9
2.1.5. HIV Enfeksiyonunda Klinik Seyir, Belirti-Bulgular ve Evreleme	9
2.1.6. HIV Enfeksiyonunda Tanı	11
2.1.7. HIV Enfeksiyonunda Tedavi	13
2.2. HIV ile Yaşayan Bireylerde Yaşlanma ve Biyolojik Mekanizmalar	17
2.3. HIV ile Yaşayan Bireylerde Komorbiditeler ve Enfeksiyon Dışı Klinik Sonuçlar	19
2.4. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Geriatrik Sendromlar	22
2.5. Kırılgnalık	27
2.5.1. HIV ve Kırılgnalık	33
2.6. Sarkopeni	35
2.6.1. HIV ve Sarkopeni	38
2.7. Türkiye'de HIV ile Yaşayan Bireylerde Kırılgnalık ve Sarkopeni Durumu	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Tipi ve Deseni	41
3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Etik Kurul Onayı	41

3.3. Çalışma Popülasyonu	41
3.5. Demografik, Klinik ve HIV ile İlişkili Değişkenler	43
3.6. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme	43
3.7. Kırılabilirlik Değerlendirmesi	44
3.8. Sarkopeni Değerlendirmesi ve Kas Ölçümleri	44
3.9. Komorbidite, Kardiyovasküler Risk, Kırık Riski ve Mortalite İndeksleri	47
3.10. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	50
4.1 Çalışma Popülasyonu ve İzlem Durumu	50
4.2. Çalışma Popülasyonunun Sosyodemografik, Klinik ve Antropometrik Özellikleri	51
4.3. Çalışma Popülasyonunun HIV ile İlişkili Klinik, İmmünolojik, Virolojik ve Antiretroviral Tedavi Özellikleri	55
4.4. Çalışma Popülasyonunun 2026 Kesitsel Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Bulguları	58
4.5. Çalışma Popülasyonunda 2018–2026 İzlem Sürecinde Klinik, Laboratuvar ve Geriatrik Parametrelerdeki Değişimler	65
4.6. Çalışma Popülasyonunda Sık Kullanılan Güncel ART Rejimlerine Göre 2026 Kesitsel Bulgularının ve 2018–2026 İzlem Değişimlerinin Karşılaştırılması	73
4.7. Proteaz İnhibitörü Kullanım Öyküsüne Göre Seçilmiş Klinik, Metabolik ve Geriatrik Bulguların Karşılaştırılması	80
4.8. Sarkopeni Progresyonu ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi	83
4.9. İzlem Sürecinde Mortalite ile İlişkili Faktörlere Yönelik Cox Regresyon Analizleri	85
4.10. Ek Analizler	87
4.10.1. Güncel Kohortta Yeniden Değerlendirilen ve Değerlendirilemeyen Katılımcıların Seçilmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması	87
4.10.2. İzlem Sürecinde Yeni Gelişen Hipertansiyon ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi	88
5. TARTIŞMA	90
6. SONUÇ	110
7. KAYNAKLAR	112

SİMGELER VE KISALTMALAR

3TC	: Lamivudine (Lamivudin)
ABC	: Abacavir (Abakavir)
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu)
ART	: Antiretroviral Therapy (Antiretroviral Tedavi)
ATV	: Atazanavir
AZT	: Zidovudine (Zidovudin)
BIA	: Bioelectrical Impedance Analysis (Biyoelektrik Empedans Analizi)
BIC	: Bictegravir (Biktegravir)
CAB	: Cabotegravir (Kabotegravir)
cART	: Combination Antiretroviral Therapy (Kombine Antiretroviral Tedavi)
CCR5	: C-C Motif Chemokine Receptor 5 (C-C Motifi Kemokin Reseptörü 5)
CD4	: Cluster of Differentiation 4 (Farklılaşma Kümesi 4)
CD8	: Cluster of Differentiation 8 (Farklılaşma Kümesi 8)
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CES-D	: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (Epidemiyolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği)
CFS	: Clinical Frailty Scale (Klinik Kırılganlık Skalası)
CRP	: C-Reactive Protein (C-Reaktif Protein)
CXCR4	: C-X-C Motif Chemokine Receptor 4 (C-X-C Motifi Kemokin Reseptörü 4)
D:A:D	: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (Anti-HIV İlaçlarının Advers Etkileri Üzerine Veri Toplama Çalışması)
d4T	: Stavudine (Stavudin)
DHEA-S	: Dehydroepiandrosterone Sulfate (Dehidroepiandrosteron Sülfat)
DNA	: Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
DOR	: Doravirine (Doravirin)
DRV	: Darunavir
DTG	: Dolutegravir
DXA	: Dual-Energy X-ray Absorptiometry (Çift Enerjili X-Işını Absorpsiyometrisi)
EACS	: European AIDS Clinical Society (Avrupa AIDS Klinik Derneği)
EFV	: Efavirenz

eGFR	: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi)
ETV	: Etravirine (Etravirin)
EVG	: Elvitegravir
EWGSOP	: European Working Group on Sarcopenia in Older People (Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu)
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool (Kırık Riski Değerlendirme Aracı)
FTC	: Emtricitabine (Emtrisitabin)
GH	: Growth Hormone (Büyüme Hormonu)
gp	: Glycoprotein (Glikoprotein)
HAART	: Highly Active Antiretroviral Therapy (Yüksek Etkinlikli Antiretroviral Tedavi)
HAND	: HIV-Associated Neurocognitive Disorders (HIV ile İlişkili Nörokognitif Bozukluklar)
HBsAg	: Hepatitis B Surface Antigen (Hepatit B Yüzey Antijeni)
HBV	: Hepatitis B Virus (Hepatit B Virüsü)
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HIVAN	: HIV-Associated Nephropathy (HIV İlişkili Nefropati)
HİYB	: HIV ile Yaşayan Birey
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1 (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1)
IgG	: Immunoglobulin G (İmmüoglobulin G)
IgM	: Immunoglobulin M (İmmüoglobulin M)
IL-6	: Interleukin-6 (İnterlökin-6)
INSTI	: Integrase Strand Transfer Inhibitors (İntegraz Zincir Transfer İnhibitörleri)
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KGD	: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme
LDL	: Low-Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
LPV/RTV	: Lopinavir/Ritonavir
MASLD	: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (Metabolik Disfonksiyon İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı)
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment (Montreal Bilişsel Değerlendirme)
MSM	: Men who have sex with men

NAAT	: Nucleic Acid Amplification Test (Nükleik Asit Amplifikasyon Testi)
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B (Nükleer Faktör Kappa B)
NNRTI	: Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (Nükleozid Olmayan Revers Transkriptaz İnhibitörleri)
NRTI	: Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (Nükleozid/Nükleotid Revers Transkriptaz İnhibitörleri)
NVP	: Nevirapine (Nevirapin)
p24	: Protein 24 (Viral kapsit proteini)
PCL	: PTSD Checklist (Travma Sonrası Stres Bozukluğu Kontrol Listesi)
PHQ	: Patient Health Questionnaire (Hasta Sağlık Anketi)
PI	: Protease Inhibitors (Proteaz İnhibitörleri)
PrEP	: Pre-Exposure Prophylaxis (Temas Öncesi Profilaksi)
RAL	: Raltegravir
RNA	: Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)
RPV	: Rilpivirine (Rilpivirin)
SARC-F	: Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls
SARCUS	: SARCopenia through UltraSound (Ultrasonografi ile Sarkopeni Değerlendirmesi)
SASP	: Senescence-Associated Secretory Phenotype (Senesens ile İlişkili Sekretuar Fenotip)
SPPB	: Short Physical Performance Battery (Kısa Fiziksel Performans Bataryası)
sTNFR-1	: Çözünür tümör nekroz faktör reseptörü-1
T.C	: Türkiye Cumhuriyeti
TAF	: Tenofovir Alafenamide (Tenofovir Alafenamid)
TasP	: Treatment as Prevention (Korunma Amaçlı Tedavi)
TDF	: Tenofovir Disoproxil Fumarate (Tenofovir Disoproksil Fumarat)
TNF-α	: Tumor Necrosis Factor-alpha (Tümör Nekroz Faktör-alfa)
TUG	: Timed Up and Go
U=U	: Undetectable = Untransmittable (Saptanamaz = Bulaştırılamaz)
UNAIDS	: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VACS	: Veterans Aging Cohort Study (Gazi Yaşlanma Kohort Çalışması)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
XTC	: Emtricitabine or Lamivudine (Emtrisitabin veya Lamivudin)

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1. HIV Enfeksiyonunun Seyri ve Virolojik Göstergeleri	12
2. Erişkinlerde ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tarama Algoritması	13
3. Çalışma Akış Şeması	50
4. 2018–2026 izlem sürecinde Fried kırılabilirlik fenotipi kategorilerindeki bireysel geçişler	68
5. 2018–2026 izlem sürecinde Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği kategorilerindeki bireysel geçişler	69
6. 2018–2026 izlem sürecinde sarkopeni evresi kategorilerindeki bireysel geçişler	72

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1. CDC 2014 Sınıflamasına Göre Erişkinler ve 6 Yaş Üzeri Bireylerde HIV Enfeksiyonunun Evrelendirilmesi	11
2. Antiretroviral Tedavide Kullanılan İlaçlar	15
3. Tedavi Deneyimsiz Hastalarda Tercih Edilen Başlangıç Rejimleri	16
4. Fried Kırılگانlık Fenotipi	32
5. Edmonton Kırılگانlık Ölçeği	32
6. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik özellikleri ve yaşam tarzı alışkanlıklarının 2018–2026 izlem sürecindeki dağılımı	52
7. Çalışma popülasyonunda eşlik eden hastalıkların 2018–2026 izlem sürecindeki dağılımı	53
8. Çalışma popülasyonunun antropometrik ölçümlerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değışimi	54
9. Çalışma popülasyonunun HIV tanı anındaki ve 2026 değerdendirmesindeki klinik, immünolojik ve virolojik özellikleri	56
10. Çalışma popülasyonunun güncel antiretroviral tedavi rejimleri ve kümülatif ART sınıf maruziyetleri	57
11. Çalışma popülasyonunun 2026 değerdendirmesinde kırılگانlık, fonksiyonel durum, beslenme durumu ve polifarmasi bulguları	59
12. Çalışma popülasyonunun 2026 değerdendirmesinde sarkopeni taraması, kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümleri	62
13. Çalışma popülasyonunun 2026 değerdendirmesinde duygudurum, bilişsel durum, diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçları	63
14. Çalışma popülasyonunun 2026 değerdendirmesinde kas ultrasonografisi parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı	65
15. 2018–2026 izlem sürecinde immünolojik parametrelerin değışimi	66
16. 2018–2026 izlem sürecinde metabolik, lipid ve D vitamini parametrelerinin değışimi	67
17. 2018–2026 izlem sürecinde kırılگانlık ölçekleri ve kırılگانlık kategorilerindeki değışim	67
18. 2018–2026 izlem sürecinde komorbidite yükü, klinik risk skorları ve bilişsel durum değışimi	70
19. 2018–2026 izlem sürecinde el kavrama kuvveti, FFMI, gastroknemius kas kalınlığı ve sarkopeni evresindeki değışim	71
20. 2018–2026 izlem sürecinde FRAX ile değerdendirilen kırık riski değışimi	73

21. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre metabolik, lipid ve antropometrik parametrelerin karşılaştırılması	74
22. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre yaşam tarzı özellikleri ve seçilmiş ek hastalıkların karşılaştırılması	75
23. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre kapsamlı geriatrik değerlendirme kategorilerinin karşılaştırılması	76
24. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre klinik risk skorları ve geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması	77
25. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre 2018–2026 metabolik, antropometrik ve kas kuvveti parametrelerindeki değişim miktarlarının karşılaştırılması	79
26. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılabilirlik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması	80
27. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre temel demografik özellikler, HIV enfeksiyonu tanı süresi ve toplam ART kullanım sürelerinin karşılaştırılması	81
28. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre seçilmiş 2026 yılına ait metabolik parametreler, antropometrik ölçümler ve klinik risk parametrelerinin karşılaştırılması	82
29. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılabilirlik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması	83
30. Sarkopeni progresyonu ile ilişkili klinik, tedavi ilişkili ve kas parametrelerinin lojistik regresyon analizi	84
31. Sarkopeni progresyonu ile ilişkili geçmiş immünolojik parametrelerin lojistik regresyon analizi	85
32. İzlem sürecinde mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi	86
33. Mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesine yönelik keşifsel çok değişkenli Cox regresyon modelleri	87
34. Güncel Kohortta yeniden değerlendirilen ve değerlendirilemeyen katılımcıların seçilmiş özelliklerinin karşılaştırılması	88
35. Takip Sürecinde Yeni Gelişen Hipertansiyon ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi	89

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antiretroviral tedavideki gelişmeler, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV enfeksiyonunun doğal seyrini köklü biçimde değiştirmiş; daha önce yüksek mortaliteyle seyreden bu enfeksiyon, uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalık haline gelmiştir. Bu dönüşüm, HIV ile yaşayan bireylerin (HİYB) yalnızca viral yük ve CD4+ T lenfosit sayısı ile izlenmesinin yeterli olmadığı yeni bir klinik dönemi beraberinde getirmiştir. Yaşam beklentisinin uzamasıyla birlikte bu popülasyonda yaşlanma, multimorbidite, polifarmasi, kardiyometabolik risk, kemik sağlığı, bilişsel durum, fonksiyonellik ve kas sağlığı gibi alanlar HIV bakımının ayrılmaz bileşenleri haline gelmiştir (1).

Virolojik baskılanma sağlanmış olsa dahi HIV ile Yaşayan Bireylerde (HİYB) kronik immün aktivasyon, düşük dereceli inflamasyon, immünoşenesens, geçmiş antiretroviral tedavi maruziyetleri ve eşlik eden komorbiditeler yaşlanma sürecinin klinik yansımalarını etkileyebilmektedir. Bu nedenle modern HIV bakımında temel soru yalnızca bireyin ne kadar süre yaşadığı değil, bu sürenin hangi fonksiyonel rezerv, kas gücü, bağımsızlık ve yaşam kalitesi düzeyiyle sürdürülebildiğidir. Bu yaklaşım, HIV enfeksiyonu izleminin geriatrik değerlendirme ilkeleriyle bütünleşmesini gerekli kılmıştır (2).

Kırılgnlık, çoklu fizyolojik sistemlerde rezerv azalması sonucu stresörlere karşı duyarlılığın arttığı dinamik bir geriatrik sendromdur (3). Sarkopeni ise kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performans bileşenleriyle değerlendirilen, yaşlanma ve kronik hastalık zemininde klinik sonuçları olan ilerleyici bir kas hastalığıdır (4). HİYB’de kırılgnlık ve sarkopeni, düşme, fonksiyonel kayıp, hastaneye yatış, komorbidite yükü ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabilecek, birbiriyle kesişen ancak birbirinin yerine geçmeyen iki önemli geriatrik sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Güncel meta-analizler, HİYB’de hem kırılgnlık hem de sarkopeni sıklığının klinik olarak anlamlı düzeylerde olduğunu ve HİYB popülasyonunda bu iki geriatrik sendromun daha erken yaşlarda ortaya çıktığını göstermektedir (5, 6).

Bununla birlikte, literatürde HİYB’de kırılgnlık ve sarkopeni çoğunlukla kesitsel çalışmalarla değerdendirilmiş; aynı bireylerde uzun dönem değışimi gösteren longitudinal veriler sınırlı kalmıştır. Oysa kırılgnlık ve sarkopeni tek zamanlı bir sınıflandırmadan ibaret değildir; zaman içinde progresyon, stabilite veya regresyon gösterebilen, müdahale edilebilir klinik pencereler sunan dinamik durumlardır. Bu nedenle HİYB’de yaşlanmanın gerçek klinik yükünü anlamak için aynı kohortun yıllar içinde yeniden değerdendirilmesi, kesitsel prevalans verilerinin ötesine geçen önemli bir gerekliliktir.

Hacettepe Üniversitesi’nde 2018 yılında yürütölen öncü çalışmada, 40 yaş ve üzerindeki HİYB’de kırılgnlık ve sarkopeni değerdendirilmiş; kırılgnlık ve sarkopeninin komorbidite yükü, mortalite risk skorları, bilişsel durum ve geriatrik sendromlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7). Bu kohortun sekiz yıl sonra yeniden değerdendirilmesi, Türkiye’de yaşlanan HİYB’de kırılgnlık ve sarkopeninin uzun dönem seyrini ortaya koymak için önemli bir fırsat sunmaktadır. Aynı bireylerde HIV ile ilişkili parametrelerin, antiretroviral tedavi öyküsünün, komorbidite ve risk skorlarının, kapsamlı geriatrik değerdendirme alanlarının ve objektif kas sağlığı ölçümlerinin birlikte incelenmesi, yaşlanan HİYB’nin yalnızca enfeksiyon kontrolü açısından değil, biyolojik ve fonksiyonel rezerv açısından da değerdendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Bu çalışmanın birincil amacı, 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi’nde değerdendirilmiş olan 40 yaş ve üzeri HİYB kohortunda, sekiz yıllık izlem sonunda kırılgnlık ve sarkopeni durumundaki değışimi belirlemektir. Bu kapsamda Fried Kırılgnlık Fenotipi, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği ve Sosyal Kırılgnlık İndeksi ile kırılgnlık durumu; EWGSOP2 yaklaşımı, el kavrama kuvveti, fiziksel performans testleri, biyoelektrik empedans analizi ve kas ultrasonografisi ile sarkopeni ve kas sağlığı değerdendirilmiştir.

Çalışmanın ikincil amaçları; kırılgnlık ve sarkopeni değışiminin demografik özellikler, HIV hastalık süresi, immünolojik ve virolojik göstergeler, geçmiş ve güncel antiretroviral tedavi maruziyetleri, komorbidite yükü, kardiyovasküler ve mortalite risk skorları, kemik sağlığı, polifarmasi ve kapsamlı geriatrik değerdendirme bileşenleriyle ilişkisini incelemektir. Bu yönüyle çalışma, yaşlanan HİYB’de viral

baskılanmanın ötesine geçen çok boyutlu bakım ihtiyacını tanımlamayı ve HIV izlemine geriatrik prensiplerin entegrasyonuna katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV

2.1.1. Tarihçe

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) enfeksiyonu modern tıbbın dikkatini ilk kez 1981 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde, genç ve bilinen immünsupresyonu olmayan erkeklerle seks yapan erkeklerde (men who have sex with men, MSM) Pneumocystis jirovecii pnömonisi, Kaposi sarkomu ve diğer fırsatçı enfeksiyonların olağandışı kümelenmesiyle çekmiştir (8, 9). Bu olgularda ortak klinik özellik, hücresel immünitinin ağır biçimde bozulması ve ilerleyici immün yetmezlik tablosunun gelişmesi olarak tespit edilmiştir. Başlangıçta etiyoloji net olarak bilinmemekle birlikte, olguların epidemiyolojik dağılımı, cinsel temas ve kan yoluyla bulaş olasılığı, CD4+ T lenfosit kaybı ve buna eşlik eden fırsatçı enfeksiyon örüntüsü, tablonun enfeksiyöz ve özellikle viral bir etkenle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (8-10).

HIV'in klinik olarak tanınması 1980'li yıllarda gerçekleşmiş olsa da, virüsün insan popülasyonundaki evrimsel geçmişi daha eskidir. Moleküler filogenetik çalışmalar, küresel pandeminin temel nedeni olan HIV-1 grup M'nin simian immün yetmezlik virüslerinin türler arası geçişi sonucunda ortaya çıktığını ve 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren özellikle Orta Afrika'da yayılım gösterdiğini desteklemektedir (11, 12). HIV-1'in başlıca kökeni Orta Afrika'daki şempanzelerde bulunan SIVcpz ile, HIV-2'nin kökeni ise Batı Afrika'da isli mangabeylerde bulunan SIVsmm ile ilişkilendirilmiştir (11). Faria ve arkadaşlarının filogenetik analizleri, HIV-1 grup M'nin erken yayılımında Kinshasa'nın önemli bir merkez olduğunu göstermiştir (12). Bu veriler, HIV pandemisinin yalnızca 1981'de fark edilen klinik olgulardan ibaret olmadığını; daha önce gerçekleşmiş zoonotik geçişler, viral adaptasyon ve insan toplulukları içindeki yayılım dinamikleriyle şekillenen tarihsel bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (11, 12).

Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu'nun (Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS) virolojik etkeninin ortaya konması, retrovirüs araştırmalarındaki

birikim ile T lenfositlerin kültürde çoğaltılmasına ve revers transkriptaz aktivitesinin gösterilmesine olanak sağlayan laboratuvar yaklaşımlarının gelişmesi sayesinde mümkün olmuştur (10, 13). Bu süreçte Barré-Sinoussi ve arkadaşları, 1983 yılında servikal lenfadenopati ve asteni ile başvuran, AIDS gelişimi açısından risk grubunda değerlendirilen bir hastanın servikal lenf nodu biyopsisi örneğinden elde edilen lenfosit kültürlerinde revers transkriptaz aktivitesi gösteren yeni bir retrovirüs izole etmişlerdir (13). Bu bulgu, daha sonra HIV olarak adlandırılacak etkenin tanımlanması ve AIDS'in virolojik temelini anlaşılmaya başlaması açısından kritik bir dönüm noktası olmuştur. İzleyen dönemde farklı araştırma grupları tarafından benzer sitopatik retrovirüslerin izole edilmesi, enfekte bireylerde virüse karşı antikor yanıtının gösterilmesi ve serolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, HIV ile AIDS arasındaki nedensel ilişkinin bilimsel ve klinik çevrelerde kabulünü güçlendirmiştir (10, 14, 15).

Etkenin tanımlanmasını izleyen ilk yıllarda, lenfadenopati ilişkili virüs (*lymphadenopathy-associated virus, LAV*), insan T-hücre lenfotropik virüsü tip III (*human T-cell lymphotropic virus type III, HTLV-III*) ve AIDS ilişkili retrovirüs (*AIDS-associated retrovirus, ARV*) gibi farklı adlandırmalar kullanılmış; sonrasında, terminolojik karmaşayı gidermek amacıyla 1986 yılında "Human Immunodeficiency Virus" adlandırması önerilmiş ve HIV terimi uluslararası kabul görmüştür (14-16). Aynı dönemde Batı Afrika'da, HIV-1'den genetik ve antijenik olarak ayrılan ve daha sonra HIV-2 olarak adlandırılan farklı bir insan lentivirüsünün izole edilmesi, HIV enfeksiyonunun viral çeşitliliğine ilişkin bilgiyi genişletmiştir (17).

Türkiye'de ilk HIV pozitif olgu 1985 yılında bildirilmiş; bu tarihten itibaren HIV/AIDS olgularının ulusal düzeyde izlenmesi, Sağlık Bakanlığı'nın bildirim ve süveyans kayıtları aracılığıyla sürdürülmüştür (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

HIV enfeksiyonu, etkili korunma, tanı ve tedavi olanaklarına rağmen küresel ölçekte önemini sürdüren bir halk sağlığı sorunudur. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (*The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, UNAIDS*) 2025 verilerine göre, 2024 yılı itibarıyla dünyada yaklaşık 40,8 milyon kişinin HIV ile yaşadığı tahmin edilmektedir. Aynı yıl 1,3 milyon yeni HIV enfeksiyonu ve 630.000

AIDS ilişkili ölüm bildirilmiş; 31,6 milyon kişinin antiretroviral tedaviye eriştiği belirtilmiştir (19). Yeni HIV enfeksiyonları 2010 yılına göre %40, AIDS ilişkili ölümler ise %54 oranında azalmış olmakla birlikte, mevcut ilerleme 2030 yılına kadar AIDS'in halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması hedefi için halen yetersiz kabul edilmektedir (19, 20). Küresel HIV yanıtının temel izlem göstergelerinden biri olan 95-95-95-95 hedefi; HIV ile yaşayan bireylerin %95'inin tanı almasını, tanı alanların %95'inin antiretroviral tedaviye erişmesini, tedavi alanların %95'inde viral baskılanma sağlanmasını ve amaçlamaktadır. UNAIDS 2025 raporunda, 2024 yılı için küresel düzeyde bu basamakların sırasıyla %87, %89 ve %94 olduğu bildirilmiş; böylece viral baskılanma basamağında hedefe oldukça yaklaşılmış olmakla birlikte, özellikle tanı ve tedaviye erişim basamaklarında hedefin gerisinde kaldığı görülmüştür (20).

Türkiye'de HIV enfeksiyonu, ilk vaka bildiriminin yapıldığı 1985 yılından bu yana ulusal sürveyans kapsamında izlenmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 10 Kasım 2025 tarihli verilerine göre, 1985 yılından 10 Kasım 2025'e kadar doğrulama testi pozitif saptanarak bildirimi yapılan 54.472 HIV pozitif kişi ve 2.629 AIDS vakası bulunmaktadır (21). Vakaların %82,1'i erkek, %17,9'u kadın olup; bildirimler 25–29 yaş ve 30–34 yaş gruplarında yoğunlaşmaktadır (21). Aynı raporda 2024 yılı içinde 7.135 HIV pozitif kişi ve 158 AIDS vakası olmak üzere toplam 7.293 yeni bildirim; 1 Ocak–10 Kasım 2025 tarihleri arasında ise 1.982 HIV pozitif kişi ve 56 AIDS vakası olmak üzere toplam 2.038 bildirim olduğu belirtilmiştir. HIV ve AIDS vakaları içinde bildirilen ölüm sayısı 2024 yılı için 81, 1 Ocak–10 Kasım 2025 dönemi için ise 24 olarak yer almaktadır (21).

HIV epidemiyolojisinin güncel görünümünde öne çıkan değişimlerden biri, antiretroviral tedavi ile sağkalımın uzamasına bağlı olarak HIV ile yaşayan popülasyon içinde ileri yaş gruplarının giderek daha belirgin hale gelmesidir. UNAIDS 2025 raporuna göre, 2024 yılı itibarıyla küresel ölçekte HIV ile yaşayan bireylerin (HİYB) yaklaşık %26'sı 50 yaş ve üzerindedir (20). Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) verilerine göre, 2022 yılı itibarıyla ülkedeki HIV ile yaşayan bireylerin %54'ünün 50 yaş ve üzerinde olduğu bildirilmiştir (22). Türkiye'de 10 Kasım 2025 tarihli ulusal

bildirim verilerine göre, 1985 yılından bu tarihe kadar bildirilen HIV/AIDS vakaları arasında 50 yaş ve üzerindeki olguların sayısı 9.761 olup, bu grup kümülatif bildirimlerin yaklaşık %17,1'ini oluşturmaktadır (21). 50 yaş ve üzerindeki olguların ulaştığı bu düzey, HİYB'lerin sağlık bakımında komorbidite, fonksiyonel durum, kırılabilirlik, sarkopeni ve diğer geriatrik sendromların daha sistematik biçimde ele alınması için önemli bir epidemiyolojik arka plan oluşturmaktadır.

2.1.3. HIV'in Mikrobiyolojik Özellikleri ve Patogenezi

HIV, *Retroviridae* ailesi içinde yer alan zarflı bir lentivirüstür. HIV'in temel biyolojik özelliği, viral RNA genomunun revers transkriptaz enzimi aracılığıyla DNA'ya dönüştürülmesi ve oluşan viral DNA'nın konak hücre genomuna entegre olabilmesidir (23). Bu özellik, HIV enfeksiyonunun yalnızca akut viral replikasyonla sınırlı kalmamasına, konak hücre içinde kalıcı proviral formların oluşmasına ve enfeksiyonun yaşam boyu sürebilen kronik bir karakter kazanmasına zemin hazırlar (23, 24).

HIV'in başlıca iki tipi HIV-1 ve HIV-2'dir. HIV-1, küresel pandemiden esas sorumlu olan ve dünya genelinde baskın görülen tiptir (23). HIV-2 ise daha sınırlı coğrafi dağılıma sahiptir ve özellikle Batı Afrika ile ilişkilidir (25). Her iki tip de CD4+ T lenfositlerini hedefleyerek ilerleyici immün yetmezlik ve AIDS tablosuna yol açabilir; ancak HIV-2 enfeksiyonunda plazma viral yükünün genellikle daha düşük, bulaştırıcılığın daha sınırlı ve hastalık progresyonunun HIV-1'e kıyasla daha yavaş olabildiği bildirilmektedir (25).

HIV patogenezinin merkezinde virüsün CD4+ T lenfositlerini hedeflemesi yer alır. Viral zarf glikoproteini gp120, hedef hücre yüzeyindeki CD4 reseptörüne bağlanır; bu bağlanmayı CCR5 veya CXCR4 koreseptörleriyle etkileşim izler ve gp41 aracılığıyla viral zarf ile konak hücre membranı arasında füzyon gerçekleşir (26).

Hücre içine girişten sonra viral RNA revers transkriptaz aracılığıyla çift sarmallı DNA'ya dönüştürülür ve integras enzimi aracılığıyla konak hücre genomuna entegre edilir (23). Entegre viral DNA, provirüs olarak adlandırılır. Provirüs, hücrenin aktivasyon durumuna bağlı olarak yeni viral partiküllerin üretimine katılabilir veya

transkripsiyonel olarak sessiz kalabilir (24). HIV'in yüksek replikasyon kapasitesi ve revers transkriptaz enziminin hata düzeltme mekanizmasının sınırlı olması, virüsün genetik çeşitlilik göstermesine ve immün yanıt ya da antiretroviral tedavi baskısı altında farklı viral varyantların seçilebilmesine katkıda bulunur (26).

HIV enfeksiyonunun eradike edilememesinin en önemli nedenlerinden biri latent viral rezervuarların oluşmasıdır. Özellikle istirahat halindeki bellek CD4+ T lenfositlerde entegre proviral DNA'nın uzun süre sessiz kalabilmesi, plazma viral yükü etkili antiretroviral tedavi ile baskılsa dahi enfeksiyonun tamamen ortadan kaldırılamamasına yol açar (24, 27). Finzi ve ark. baskılayıcı antiretroviral tedavi altında plazma viremisinin kontrol altına alındığı bireylerde, istirahat halindeki CD4+ T hücrelerinden replikasyon yeteneğini koruyan HIV-1'in geri kazanılabildiğini göstermiştir (27). Bu bulgu, latent rezervuarların HIV eradikasyonu önündeki başlıca biyolojik engellerden biri olduğunu ve baskılayıcı tedaviye rağmen enfeksiyonun kalıcılığını sürdürebildiğini gösteren temel kanıtlardan biri olarak kabul edilmektedir (24, 27).

HIV'in immünopatogenezinde CD4+ T lenfosit kaybı belirleyici rol oynar. Virüs, bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde merkezi öneme sahip CD4+ T hücreleri enfekte ederek hem doğrudan viral sitopatik etki hem de immün aracılı hücre ölümü mekanizmalarıyla bu hücrelerin azalmasına neden olur (23). CD4+ T hücre kaybı yalnızca periferik kandaki sayısal azalma ile sınırlı değildir; lenfoid dokularda ve özellikle gastrointestinal sistemle ilişkili lenfoid dokuda erken dönemde meydana gelen immün hasar da patogenez açısından önem taşır (23, 26). Tedavi edilmemiş olgularda zaman içinde CD4+ T hücre sayısındaki progresif azalma, hücresel immünitinin bozulmasına, fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlığa ve AIDS evresine ilerlemeye yol açar (23).

HIV enfeksiyonunun klinik seyri, viral replikasyon ve CD4+ T hücre kaybı temelinde şekillenmekle birlikte, kronik immün aktivasyon ve düşük düzeyli inflamasyon da uzun dönem klinik sonuçlara katkıda bulunan önemli süreçler arasında yer almaktadır (23, 28). Baskılayıcı antiretroviral tedavi ile plazma viremisinin kontrol altına alındığı bireylerde dahi, bazı inflamasyon ve immün aktivasyon belirteçlerinin yüksek kalabildiği gösterilmiştir (28, 29). Bu durum, persistan viral rezervuarlar,

düşük düzeyli viral transkripsiyon, koenfeksiyonlar, lenfoid doku hasarı, konak faktörleri ve gastrointestinal mukozal bariyer bütünlüğündeki bozulmaya bağlı mikrobiyal ürün geçişi gibi birden fazla mekanizmanın birlikte etkilendiği, çok bileşenli bir süreç olarak değerlendirilmektedir (23, 28, 30). Bu biyolojik çerçeve, HIV enfeksiyonunun etkili antiretroviral tedavi altında dahi yaşam boyu izlem gerektiren kronik bir enfeksiyon olarak ele alınmasının temelini oluşturmaktadır (23, 24, 27, 28).

2.1.4. HIV Bulaş Yolları

HIV bulaşı, enfeksiyöz biyolojik sıvıların mukozal yüzeyler, bütünlüğü bozulmuş deri veya doğrudan kan dolaşımı ile temas etmesi sonucunda gerçekleşir. Bulaş açısından önem taşıyan başlıca biyolojik sıvılar kan, semen, preseminal sıvı, vajinal ve rektal sekresyonlar ile anne sütüdür (31). HIV'in temel bulaş yolları korunmasız anal veya vajinal cinsel temas, enfekte kan ya da kanla kontamine materyalle temas, ortak enjektör veya enjeksiyon ekipmanı kullanımı ve gebelik, doğum ya da emzirme döneminde anneden bebeğe vertikal geçiştir (32).

Bulaş riski yalnızca maruziyet yolu ve biyolojik sıvının niteliğiyle değil, kaynak bireyin plazma HIV RNA düzeyiyle de yakından ilişkilidir. Antiretroviral tedavi altında HIV RNA düzeyini kalıcı olarak 200 kopya/mL'nin altında sürdüren bireylerin HIV'i cinsel yolla bulaştırmadığı kabul edilmektedir; bu yaklaşım "Tespit Edilemeyen Eşittir Bulaştırılamayan" (Undetectable = Untransmittable, U=U) ilkesi ve tedavinin korunmadaki rolü (Treatment as Prevention, TasP) açısından temel dayanak oluşturmaktadır (33, 34).

2.1.5. HIV Enfeksiyonunda Klinik Seyir, Belirti-Bulgular ve Evreleme

Tedavi edilmeyen HIV enfeksiyonunun doğal klinik seyri, akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon ve ileri evre HIV enfeksiyonu/AIDS olmak üzere üç dönemde ele alınır (35). Akut dönemde viral replikasyon belirgin, bulaştırıcılık yüksek ve klinik bulgular çoğu zaman nonspesifiktir. Kronik dönemde enfeksiyon uzun süre asemptomatik seyredebilir; ancak tedavi edilmediğinde CD4+ T lenfosit sayısında progresif azalma gelişir. İleri evrede ise ağır hücrel immün yetmezlik, fırsatçı enfeksiyonlar ve AIDS tanımlayıcı durumlar ön plana çıkar (23, 35).

Akut HIV enfeksiyonu, virüsün edinilmesini izleyen erken dönemi kapsar. Bu dönemde HIV RNA ilk saptanabilir belirteçtir; bunu p24 antijeni ve daha sonra HIV'e özgül antikor yanıtı izler (35, 36). Erken dönemde plazma HIV RNA düzeyi hızla yükselir; akut viremi fazını izleyen haftalarda konağın immün yanıtı ile viral replikasyon arasındaki etkileşim sonucunda viral yük belirli bir denge düzeyine, yani viral sabitleme düzeyine (*viral set point*) ulaşır. Viral sabitleme düzeyi, hastalık progresyonu açısından prognostik önem taşır (23, 36). Klinik olarak akut enfeksiyon asemptomatik seyredebilir veya ateş, lenfadenopati, farenjit, döküntü, halsizlik, miyalji, gece terlemesi, baş ağrısı ve mukokütanöz ülserasyonlar gibi nonspesifik bulgularla karakterize akut retroviral sendrom şeklinde ortaya çıkabilir (35, 36). Ancak bu semptomların sıklıkla hafif ve geçici bir seyir izlemesi nedeniyle hastaların profesyonel tıbbi bakım arayışına girmemesi veya mevcut klinik tablonun, enfeksiyöz mononükleoz gibi diğer yaygın viral enfeksiyonların semptomları ile örtüşmesi, akut HIV enfeksiyonunun semptomatik olgularda dahi klinik olarak kolaylıkla gözden kaçabileceğini göstermektedir (37). Akut dönemde viral yükün yüksek olması nedeniyle bulaştırmalık riski artmış olup, bu evrede tanının konulması ve tedaviye erken başlanması hem bireysel prognoz hem de toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır (36).

Kronik HIV enfeksiyonu, akut HIV enfeksiyonu, serokonversiyon ve viral sabitleme düzeyinin ardından gelen, antiretroviral tedavi ile viral replikasyon baskılanabilse de latent rezervuarlar nedeniyle enfeksiyonun kalıcılığını sürdürdüğü uzun dönem klinik evredir (35) (38). Persistan jeneralize lenfadenopati, mukokütanöz bulgular, orofaringeal kandidiyazis, tekrarlayan herpes zoster, konstitüsyonel semptomlar, kronik ishal, periferik nöropati ve hematolojik bozukluklar bu dönemde görülebilecek klinik bulgular arasındadır (35). Tedavisiz olgularda zaman içinde CD4+ T lenfosit sayısında progresif azalma gelişir ve hücresel immüitenin bozulması ileri evre hastalık için zemin hazırlar (23).

İleri evre HIV enfeksiyonu/AIDS, ağır hücresel immün yetmezlik ve fırsatçı hastalıklarla karakterizedir. AIDS, CD4+ T lenfosit sayısının ciddi düzeyde azalması ve/veya AIDS tanımlayıcı klinik durumlardan birinin gelişmesi ile tanımlanır (35). *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, özofageal kandidiyazis, serebral toksoplazmoz,

sitomegalovirüs retinit, ekstrapulmoner kriptokokkoz, dissemine mikobakteriyel enfeksiyonlar, Kaposi sarkomu, bazı non-Hodgkin lenfoma alt tipleri, primer santral sinir sistemi lenfoması, invaziv serviks kanseri, HIV ilişkili ensefalopati ve HIV ilişkili tükenmişlik sendromu AIDS tanımlayıcı durumlar arasında yer alır (39). Bu durumlardan birinin varlığı, CD4+ T lenfosit sayısından bağımsız olarak ileri evre hastalık açısından belirleyicidir (39).

CDC'nin 2014 yılında yayımladığı revize sürveyans vaka tanımında HIV enfeksiyonu Evre 0, Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve bilinmeyen evre olarak sınıflandırılmıştır (40). Erişkinler ve 6 yaş üzeri bireylerde Evre 1, 2 ve 3 esas olarak CD4+ T lenfosit sayısı ve gerektiğinde CD4 yüzdesi temelinde tanımlanır. AIDS tanımlayıcı klinik durum varlığında, Evre 0 ölçütleri karşılanmıyorsa, olgu CD4+ T lenfosit düzeyinden bağımsız olarak Evre 3 kapsamında değerlendirilir (40).

Tablo 1. CDC 2014 Sınıflamasına Göre Erişkinler ve 6 Yaş Üzeri Bireylerde HIV Enfeksiyonunun Evrelendirilmesi

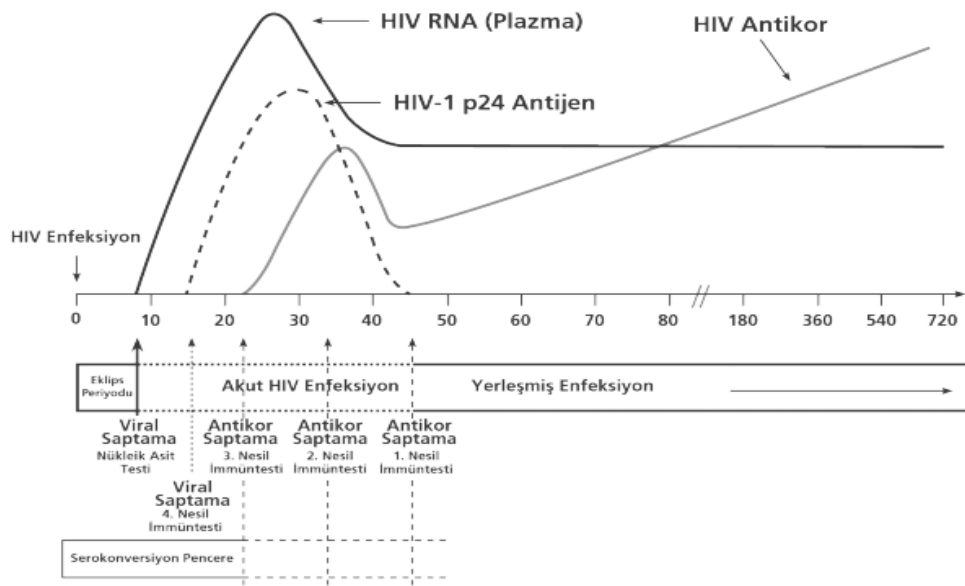
Evre	Temel ölçüt
Evre 0	Son 180 gün içinde negatif veya belirsiz HIV testini izleyen doğrulanmış HIV enfeksiyonu
Evre 1	CD4+ T lenfosit sayısı ≥ 500 hücre/mm ³ veya CD4 yüzdesi ≥ 26
Evre 2	CD4+ T lenfosit sayısı 200–499 hücre/mm ³ veya CD4 yüzdesi %14–25
Evre 3 / AIDS	CD4+ T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm ³ , CD4 yüzdesi < 14 veya AIDS tanımlayıcı klinik durum varlığı
Bilinmeyen evre	Evreleme için yeterli CD4+ T lenfosit sayısı/yüzdesi veya klinik bilgi bulunmaması

2.1.6. HIV Enfeksiyonunda Tanı

HIV enfeksiyonunda erken tanı, antiretroviral tedaviye (ART) gecikmeksizin başlanması, immünolojik hasarın sınırlandırılması, HIV ile ilişkili morbiditenin azaltılması ve toplum içi bulaşın önlenmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu doğrultuda güncel tanı yaklaşımları, yalnızca yerleşik enfeksiyonu doğrulamayı değil,

antikor yanıtı gelişmeden önceki akut/erken enfeksiyon dönemini de en kısa sürede saptamayı hedeflemektedir (41).

HIV maruziyetini izleyen ve mevcut testlerle enfeksiyonun saptanamadığı ilk 10 günü kapsayan *eklips dönemi*'nin ardından, kanda tespit edilebilen ilk belirteç HIV RNA'dır; bunu kısa süre sonra p24 antijeni izler. Antikor yanıtı daha geç gelişir; önce IgM, ardından daha kalıcı olan IgG antikorları saptanabilir hale gelir (42).



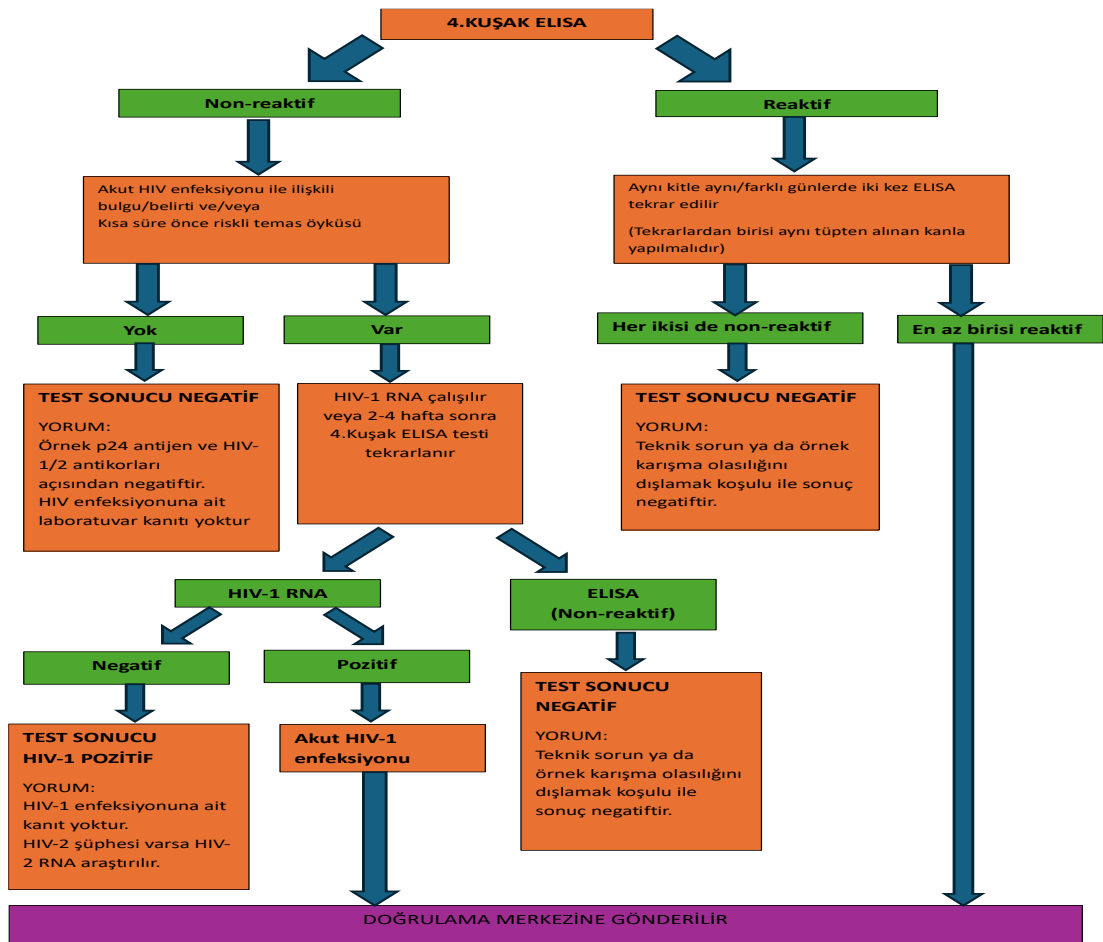
Şekil 1. HIV Enfeksiyonunun Seyri ve Virolojik Göstergeleri (43)

Erişkinlerde güncel laboratuvar tanı algoritmasının ilk basamağını, HIV-1 p24 antijeni ile IgM ve IgG antikorlarını eş zamanlı saptayan dördüncü kuşak *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) temelli testler oluşturur (41). Tarama testinin nonreaktif sonuçlanması ve yakın zamanlı temas ya da akut enfeksiyon şüphesi bulunmaması halinde HIV enfeksiyonu lehine laboratuvar kanıtı bulunmadığı kabul edilir. Ancak klinik şüphenin devam ettiği durumlarda doğrudan HIV-1 RNA çalışılması veya testin 2-4 hafta sonra tekrarlanması önerilir (35). Tarama testinin reaktif sonuçlanması HIV enfeksiyonu olasılığını gösterir; tanının doğrulanması için ikinci basamağa geçilir. Bu aşamada HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici test yapılır. Bu testin amacı, HIV antikorlu olup olmadığını göstermek ve varsa enfeksiyonun HIV-1 ya da HIV-2 olduğunu ayırt etmektir (44). HIV-1/HIV-2 antikor ayırt edici testin

negatif ya da belirsiz (*indetermine*) sonuçlanması durumunda ise üçüncü basamakta HIV nükleik asit amplifikasyon testi (NAAT) uygulanması önerilmektedir (45).

Güncel tanı stratejileri, temas öyküsü, klinik bağlam ve ardışık algoritma sonuçlarının entegre bir şekilde yorumlanmasına dayanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization WHO), tanıda yüksek pozitif prediktif değere sahip standardize algoritmaların kullanılmasını ve *Western blot* gibi tanı sürecini uzatan eski doğrulama yöntemlerinin rutin uygulamalardan çıkarılmasını önermektedir (41).

Ülkemizde kullanılmakta olan HIV Tanı Algoritması Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Erişkinlerde ve 18 Aydan Büyük Çocuklarda HIV Tarama Algoritması (46)

2.1.7. HIV Enfeksiyonunda Tedavi

HIV enfeksiyonunun tedavisinde temel yaklaşım, viral replikasyonun antiretroviral tedavi ile kalıcı biçimde baskılanmasıdır. Modern antiretroviral tedavi

HIV enfeksiyonunu eradike edememekle birlikte, HIV ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi belirgin şekilde azaltmakta, immünolojik fonksiyonun korunmasını veya yeniden kazanılmasını sağlamakta ve HIV bulaşının önlenmesinde merkezi rol oynamaktadır (47). Güncel kılavuzlarda, CD4+ T lenfosit sayısından ve klinik evreden bağımsız olarak tüm HİYB'lere ART başlanması önerilmektedir (48). Antiretroviral tedavinin hedefleri, plazma HIV RNA düzeyinin saptanabilir sınırın altına indirilmesi, viral baskılanmanın sürdürülebilmesi, CD4+ T lenfosit yanıtının desteklenmesi, ilaç direnci gelişiminin önlenmesi, fırsatçı enfeksiyonların ve HIV ile ilişkili komplikasyonların azaltılması, yaşam süresinin uzatılması ve HIV bulaşının önlenmesidir (47, 48).

Tedaviye başlama zamanlamasına ilişkin yapılan çalışmalarda, yüksek CD4+ T lenfosit düzeylerinde dahi ART'nin ertelenmesine kıyasla erken başlanmasının, HIV ilişkili ve HIV dışı klinik olayları azalttığı gösterilmiştir (49, 50). Bu nedenle güncel yaklaşım, HIV tanısı doğrulandıktan sonra bireyin klinik ve psikososyal durumu değerlendirilerek tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır. "Hızlı ART" veya "aynı gün ART" olarak tanımlanan bu yaklaşım, hem bireysel düzeyde viral baskılanmaya ulaşma süresini kısaltmakta hem de toplum düzeyinde bulaş riskini azaltmaktadır (47).

HIV tanısının doğrulanmasının ardından ART'ye başlanmadan önce, hastanın yalnızca virolojik durumu değil, tedavi seçimini ve tedavi güvenliğini etkileyebilecek tüm klinik değişkenler birlikte değerlendirilmelidir. Bu kapsamda ayrıntılı tıbbi, sosyal ve cinsel öykü alınmalı; olası bulaş zamanı, akut retroviral sendrom öyküsü, daha önceki HIV testleri, fırsatçı enfeksiyonlar, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar, psikososyal durum ve tedavi uyumunu etkileyebilecek faktörler sorgulanmalı; tam fizik muayene yapılmalıdır (35). Laboratuvar değerlendirmesinde HIV RNA düzeyi, CD4+ T lenfosit sayısı ve mümkünse CD8+ T lenfosit sayısı, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı ile immünolojik ve virolojik başlangıç durumu belirlenmeli; antiretroviral direnç testi tedavi başlanmadan önce veya tedavi başlangıcında uygulanmalıdır (46). Bunun yanında tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, glukoz/HbA1c, lipid profili ve idrar incelemesi gibi bazal laboratuvar testleri istenmeli; hepatit B, hepatit C, sifiliz ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ile tüberküloz açısından tarama

yapılmalıdır (46, 48). Bu değerlendirmelerle, ART rejiminin bireyselleştirilmesi, fırsatçı enfeksiyon profilaksisi gereksiniminin belirlenmesi, ilaç etkileşimlerinin ve organ toksisitelerinin öngörülmesi ve hastanın uzun dönem bakım sürecine güvenli biçimde bağlanması amaçlanmaktadır.

Tablo 2. Antiretroviral Tedavide Kullanılan İlaçlar

İlaç sınıfı	Örnek ilaçlar	Klinik kullanım ve dikkat edilmesi gereken noktalar
NRTI (Nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri)	Tenofovir disoproksil fumarat (TDF), Tenofovir alafenamid (TAF), Emtrisitabin (FTC), Lamivudin (3TC),	Çoğu rejimde omurga tedavisini oluşturur. TDF böbrek ve kemik toksisitesi açısından; TAF ise kilo artışı ve lipid değişiklikleri açısından değerlendirilmelidir.
INSTI (İntegraz zincir transfer inhibitörleri)	Biktegravir (BIC), dolutegravir (DTG), raltegravir (RAL), elvitegravir (EVG), kabotegravir (CAB)	Güncel başlangıç tedavisinde ön plandadır. Kilo artışı ve metabolik değişiklikler açısından özellikle uzun dönem izlemde dikkatli olunmalıdır.
NNRTI (Nükleozid olmayan revers transkriptaz inhibitörleri)	Doravirin (DOR), rilpivirin (RPV) etravirin (ETV)	Seçilmiş klinik durumlarda kullanılabilir.
PI (Proteaz inhibitörleri)	Darunavir (DRV), atazanavir (ATV), lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	Direnç şüphesi veya özel klinik senaryolarda değerlidir. İlaç etkileşimleri ve metabolik yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.
Giriş, bağlanma, bağlanma sonrası inhibitörleri	Maravirok, enfuvirtid, fostemsavir, ibalizumab	Genellikle çoklu ilaç direnci olan veya tedavi deneyimli bireylerde, özel endikasyonlarla kullanılır. Maravirok için CCR5 tropizminin gösterilmesi gerekir.
Farmakokinetik güçlendiriciler	Ritonavir, kobisistat	Bazı rejimlerin plazma düzeylerini artırmak amacıyla kullanılmaktadırlar.
Kapsid inhibitörü	Lenakapavir (LEN)	Çoklu ilaç direnci olan seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. Ayrıca HIV pre-ekspozure profilaksisinde (PreP) uzun etkili seçenektir, 6 ayda 1 olarak uygulanır. İlaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Daha önce tedavi almamış (*treatment-naive*) erişkinlerde başlangıç ART seçimi günümüzde çoğunlukla INSTI temelli güçlü rejimler üzerinden yapılır; 2 NRTI + INSTI'dan oluşan üçlü rejimler çoğu hasta için temel seçenek olmakla birlikte, HBV koenfeksiyonu, direnç belirsizliği veya temas öncesi profilaksi (PrEP) başarısızlığı şüphesi olmayan uygun bireylerde DTG/3TC gibi ikili rejimler de güncel kılavuzlarda başlangıç tedavisi seçeneği olarak yer almaktadır (51, 52).

Tablo 3. Tedavi Deneyimsiz Hastalarda Tercih Edilen Başlangıç Rejimleri

Rejim sınıfı	İlaç kombinasyonları	Kullanım koşulları	Notlar / Uyarılar
2 NRTI + INSTI	TAF/FTC/BIC	—	Kilo artışı açısından BIC ve TAF içeren rejimlerde dikkatli olunmalıdır.
2 NRTI + INSTI	TAF/FTC veya TDF/XTC + DTG	—	DTG ve TAF kilo artışı ile ilişkili olabilir. TDF kullanımı böbrek ve kemik toksisitesi açısından değerlendirilmelidir.
1 NRTI + INSTI	XTC + DTG veya 3TC + DTG	HBsAg negatif olmalı; şüpheli PrEP başarısızlığı sonrası önerilmez.	DTG kilo artışı ile ilişkili olabilir. 3TC/DTG, HBV koenfeksiyonu varlığında ve hızlı başlangıçta gerekli sonuçlar bilinmiyorsa tercih edilmemelidir.
2 NRTI + NNRTI	TAF/FTC veya TDF/XTC + DOR veya TDF/3TC/DOR	—	TAF kilo artışı ile ilişkili olabilir. TDF böbrek ve kemik toksisitesi açısından değerlendirilmelidir. DOR HIV-2'ye etkili değildir ve hızlı başlangıç için tercih edilmez.

Antiretroviral tedavideki gelişmeler, HIV enfeksiyonunun doğal seyrini köklü biçimde değiştirmiş; HIV, etkin tedaviye erişebilen bireylerde, mortal seyreden bir enfeksiyon olmaktan çıkarak uzun süreli izlem gerektiren kronik bir hastalık modeline dönüşmüştür (1). Bunun doğal sonucu olarak HİYB'lerin yaşam süresi uzamış ve yaşlanan HİYB popülasyonu giderek daha görünür hale gelmiştir (53). Yaşlanan HIV popülasyonunda antiretroviral tedavi seçimi, yalnızca viral baskılanma hedefi üzerinden değil, hastanın komorbidite yükü, organ fonksiyonları, polifarmasi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve geriatrik sendromlara yatkınlığı dikkate alınarak yapılmalıdır (54). Güncel kılavuzlarda ART'nin tüm HİYB'lere önerildiği, ancak yaşlı bireylerde ciddi

AIDS dışı komplikasyon riskinin daha yüksek olması ve ART'ye immünolojik yanıtın daha sınırlı olabilmesi nedeniyle erken tedavinin özellikle önemli olduğu vurgulanmaktadır (55). Yaşlı HİYB'lerde ART ile eş zamanlı kullanılan ilaçlara bağlı advers olayların daha sık görülebileceği; bu nedenle böbrek, kemik, metabolik, kardiyovasküler, bilişsel ve karaciğer sağlığının yakından izlenmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesinin gerektiği belirtilmektedir (55).

2.2. HIV ile Yaşayan Bireylerde Yaşlanma ve Biyolojik Mekanizmalar

Kombine ART'nin yaygınlaşmasıyla HIV ilişkili mortalite belirgin biçimde azalmış ve HİYB'lerin beklenen yaşam süresi genel popülasyona yaklaşmıştır (1). Avrupa ve Kuzey Amerika kohortlarında 2015 sonrası dönemi değerlendiren geniş ölçekli analizlerde, 40 yaşındaki HİYB'lerde beklenen kalan yaşam süresi ART'ye 2015 sonrası başlayan kadınlarda 39,0 yıl, erkeklerde 37,0 yıl olarak hesaplanmış; CD4+ T lenfosit sayısı ≥ 500 hücre/ μL olanlarda ise farkın daha da azaldığı bildirilmiştir (56). Yaşam süresindeki uzama, HİYB popülasyonunun yaş dağılımını belirgin biçimde değiştirmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılı itibarıyla HIV ile yaşayan bireylerin %38'i 55 yaş ve üzerinde, %13,2'si 65 yaş ve üzeri grubundadır (55). Fransa ulusal verilerine dayalı bir modellemede ise 2018'de tanıli erişkin HİYB popülasyonunun %55'i 50 yaş ve üzerinde, %22'si 60 yaş ve üzerinde, %8'i 70 yaş ve üzerinde iken; 2030'da bu oranların sırasıyla %65–72, %42–48 ve %17–19 düzeyine ulaşacağı tahmin edilmiştir. Aynı projeksiyonda 2030 yılında ≥ 60 yaş grubundaki bireylerin yaklaşık %69'unun 20 yıldan uzun, %39'unun ise 30 yıldan uzun süredir ART kullanıyor olacağı bildirilmiştir (57).

Bu demografik dönüşüm, HIV bakımında karşılaşılabilecek klinik yükü de değiştirmektedir. Hollanda modelinde 2030 yılına gelindiğinde HIV ile yaşayan bireylerin %84'ünde en az bir nonenfeksiyöz kronik hastalık, %28'inde üç veya daha fazla kronik hastalık, %54'ünde eş zamanlı ek ilaç kullanımı ve %20'sinde üç veya daha fazla ek ilaç kullanımı olacağı öngörülmüştür (58). *Global Burden of Disease Study* veri setine dayalı güncel bir modelleme analizinde, 60 yaş ve üzeri HİYB prevalansı ve mutlak vaka sayısının arttığı belirtilmiş; 2022–2035 döneminde de bu yaş grubunda insidans, prevalans ve mortalite göstergelerinde artış eğiliminin sürebileceği öngörülmüştür (59).

Bu nedenlerle, modern ART çağında HIV ile yaşlanma, yalnızca sağkalımın uzaması değil, ileri yaş, uzun süreli ART maruziyeti, multimorbidite, polifarmasi ve fonksiyonel rezerv kaybının birlikte yönetilmesi gereken yeni bir klinik dönemi ifade etmektedir (54, 60).

Antiretroviral tedavi ile kalıcı virolojik baskılanma sağlanması, HIV ilişkili morbidite ve mortaliteyi belirgin biçimde azaltmış olsa da HİVB’lerde immün sistem üzerindeki patobiyolojik etkiler tamamen ortadan kalkmamaktadır (47, 61, 62). Baskılanmış plazma HIV RNA düzeylerine rağmen immün aktivasyon, sistemik inflamasyon ve koagülasyon belirteçlerinde süregelen yük tanımlanmış; bu durum kalıcı viral rezervuar, düşük düzeyli viral gen ekspresyonu, bağırsak mukozal bariyer hasarı, mikrobiyal translokasyon, koenfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, yaşam tarzı faktörleri ve bazı antiretroviral ilaç maruziyetlerinin etkisiyle şekillenen çok bileşenli bir süreç olarak değerlendirilmiştir (61-63). Bu nedenle tedavi altında HIV enfeksiyonu, yalnızca virolojik olarak baskılanabilen kronik bir enfeksiyon değil, persistan immün disfonksiyon, inflamasyon ve yaşlanma ilişkili klinik sonuçlarla kesişen biyolojik bir süreç olarak ele alınmaktadır (63, 64).

HIV ile ilişkili biyolojik yaşlanma sürecinde, naif T hücre havuzunda azalma, farklılaşma göstermiş ve tükenmiş T hücre alt gruplarında artış, CD8+ T lenfosit aktivasyonu, monosit/makrofaj aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerde yükselme, mitokondriyal disfonksiyon ve epigenetik yaşlanma ile uyumlu değişiklikler tanımlanmıştır (63, 65). Bununla birlikte güncel literatür, HIV enfeksiyonunu tüm bireylerde aynı biçimde ilerleyen doğrudan bir “hızlanmış yaşlanma” modeli olarak değil, kronik inflamasyon, immün disfonksiyon ve uzun süreli antijenik uyarım aracılığıyla yaşlanma ilişkili biyolojik ve klinik fenotipleri belirginleştiren, çok bileşenli bir süreç olarak değerlendirmektedir (63, 64).

HIV ile ilişkili kalıcı inflamasyon ve immün yaşlanma yükü, klinik pratikte yalnızca virolojik baskılanma durumu ile değil, geçmiş immünolojik hasarı ve T hücre dengesindeki bozulmayı yansıtan parametrelerle birlikte değerlendirilmelidir. Nadir (en düşük) CD4+ T lenfosit sayısı, tedavi öncesi dönemde oluşmuş immünolojik hasarın ve geç tanı/geç tedavi başlangıcının bir göstergesi olup, uzun dönem immün toparlanma, biyolojik yaşlanma yükü ve klinik prognoz açısından önem taşımaktadır

(55, 56). Güncel CD4+ T lenfosit sayısı immün yeniden yapılanmayı değerlendirmede temel parametrelerden biri olmakla birlikte CD8+ T hücre yüksekliği ve düşük CD4+/CD8+ T lenfosit oranı, kronik antijenik uyarım, T hücre aktivasyonu, immünoşenesans ve AIDS dışı klinik olaylarla ilişkili tamamlayıcı göstergeler olarak değerlendirilmektedir (66-68). CD4+/CD8+ T lenfosit oranı için çalışmalarda farklı eşik değerler kullanılmış olmakla birlikte, özellikle 0,5'in altındaki değerler HİYB'lerde kalıcı T hücre dengesizliği, immünoşenesans ve AIDS dışı morbidite/mortalite riskiyle ilişkili tamamlayıcı bir immünolojik belirteç olarak görülmektedir (68, 69).

2.3. HIV ile Yaşayan Bireylerde Komorbiditeler ve Enfeksiyon Dışı Klinik Sonuçlar

Antiretroviral tedavinin yaygın kullanımıyla birlikte HIV enfeksiyonunda AIDS ilişkili mortalite azalmış, buna karşılık enfeksiyon dışı kronik hastalıklar HIV bakımının temel bileşenlerinden biri haline gelmiştir (70, 71). HİYB'de komorbidite yükü, uzun dönem mortalite, hastaneye yatış, polifarmasi, ilaç-ilâç etkileşimleri, fonksiyonel kayıp ve sağlık hizmeti kullanımı açısından belirleyici klinik sonuçlarla ilişkilidir (72, 73). Bu nedenle güncel kılavuzlarda, viral baskılanmanın sürdürülmesi temel hedef olarak korunmakla birlikte; komorbiditelerin düzenli taranması, risk azaltıcı müdahalelerin uygulanması ve yaşa duyarlı izlem stratejilerinin HIV bakımına entegre edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (70, 71).

Kardiyovasküler hastalıklar, HİYB'lerde enfeksiyon dışı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Bu popülasyonda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski, geleneksel risk faktörleri, HIV ile ilişkili immün aktivasyon ve inflamasyon, koagülasyon aktivasyonu ve ART maruziyetlerinin ortak etkisiyle artabilmektedir (73, 74). Genel popülasyon için geliştirilmiş kardiyovasküler risk skorlama sistemleri, HIV'e özgü immünolojik ve tedavi ilişkili risk faktörlerini doğrudan hesaba katmadığından, HİYB'lerde kardiyovasküler riski olduğundan düşük tahmin edebilmektedir (75, 76). Bununla birlikte Avrupa AIDS Klinik Derneği (European AIDS Clinical Society, EACS) güncel kılavuzu; yıllık kardiyovasküler risk değerlendirmesinde 40–69 yaş aralığındaki bireylerde SCORE2'nin, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ise SCORE2-OP'nin kullanılmasını önermektedir (54).

REPRIEVE çalışmasında, antiretroviral tedavi alan ve düşük-orta kardiyovasküler risk grubunda bulunan 7769 HİYB'de pitavastatin tedavisinin majör advers kardiyovasküler olay riskini plaseboya kıyasla anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (77).

Güncel yaklaşımda, bazal LDL seviyesi veya tahmini risk skorundan bağımsız olarak, 40 yaş ve üzerindeki tüm HİYB'lere primer koruma amacıyla statin başlanması önerilmektedir (78).

Metabolik sendrom; abdominal obezite, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi ve glukoz metabolizması bozukluğunun birlikte bulunduğu, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran önemli bir klinik tablodur (79). Güncel bir sistematik derleme ve meta-analizde, 102 çalışma ve 78.700 HİYB değerlendirilmiş; metabolik sendromun toplam prevalansı tüm grupta %25,3, ART alanlarda %25,6 ve ART almayanlarda %18,5 olarak bildirilmiştir. Aynı analizde HIV enfeksiyonu metabolik sendrom varlığı ile ilişkili bulunmuş; ART maruziyeti olan bireylerde metabolik sendrom olasılığı tedavi almayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (80). Antiretroviral tedavilerin metabolik etkileri ise kullanılan ilaç sınıfına, spesifik ajana, önceki tedavi maruziyetlerine ve bireysel risk profiline göre değişmekte; lipid profili, glukoz metabolizması, yağ dağılımı ve vücut ağırlığı üzerinden metabolik fenotipi etkileyebilmektedir. Önceki tedavi dönemlerinde proteaz inhibitörleri ve timidin analogları ile ilişkili lipodistrofi, insülin direnci ve dislipidemi daha belirgin; güncel rejimlerde INSTI ve TAF içeren tedavilerle ilişkili kilo artışı, yağ dağılımı değişiklikleri, lipid profili ve glukoz metabolizması üzerindeki etkiler tartışılmaktadır (81, 82). Yapılan çalışmalarda, INSTI ile vücut ağırlığı artışı arasında ilişki bildirilmiş; bu etkinin kadınlarda, siyah Afrika kökenli bireylerde, sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda ve ileri yaş grubunda daha belirgin olabileceği belirtilmiştir (81). TDF'den TAF'a geçiş ise düşük seviyede kilo artışı ile total kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artışla ilişkili bulunmuştur (82). ART başlangıcı sonrası ağırlık değişimini değerlendiren geniş kohort verilerinde de en belirgin kilo artışının INSTI ve TAF içeren rejimlerde gözlemlendiği bildirilmiştir (83).

Güncel literatür ve klinik verilere göre, HİYB'lerde renal hastalıkların epidemiyolojisi, antiretroviral tedavilerin yaygınlaşmasıyla belirgin bir profil

değişikliğine uğramıştır (84). Doğrudan viral gen ekspresyonunun renal epitel hücrelerinde oluşturduğu doku hasarına bağlı gelişen HIV ilişkili nefropati (HIVAN) insidansı, erken ve etkin ART kullanımı sayesinde belirgin şekilde azalmış olmakla birlikte, HİYB kohortlarında kronik böbrek hastalığı (KBH) prevalansı genel popülasyona kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir (85). Bu prevalans artışı yalnızca virüsün doğrudan etkilerinden değil, hastaların beklenen yaşam süresinin uzamasına sekonder gelişen diyabet ve hipertansiyon gibi komorbiditeler ile immünoşenesans ve inflammatuar yaşlanma (*inflammaging*) süreçlerinin renal doku üzerindeki kümülatif yükünden kaynaklanmaktadır (28). TDF gibi eski nesil ajanların belirgin tübüler toksisitesine kıyasla, güncel ART rejimleri daha düşük renal toksisite profiline sahiptir (86). Ancak kümülatif metabolik etkiler ve hücresel yaşlanma parametreleri nedeniyle rutin glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve proteinüri takibi, standart klinik yönetimin merkezinde kalmaya devam etmektedir (84).

Karaciğer hastalığı açısından viral hepatit koenfeksiyonları önemini korumakla birlikte, metabolik disfonksiyon ilişkili steatotik karaciğer hastalığı (MASLD), HİYB popülasyonunda giderek daha görünür hale gelmiştir (87). Bu değişim, özellikle integras inhibitörleri gibi modern ART ajanlarının yol açtığı glisemik/lipid metabolizma bozuklukları ve vücut kompozisyonu değişiklikleri ile doğrudan ilişkilendirilmektedir (88). Ayrıca, virolojik baskılanma altındaki hastalarda dahi devam eden düşük dereceli kronik immün aktivasyon ve *inflammaging* mekanizmaları, hepatik stellat hücre aktivasyonunu tetikleyerek steatoz ve fibrojeniz süreçlerini genel popülasyona kıyasla hızlandırmaktadır (89).

Güncel epidemiyolojik verilere göre, HİYB’de osteopeni ve osteoporoz prevalansı, yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş HIV-negatif popülasyonlara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksektir (90, 91). Spesifik ART ajanları değerlendirildiğinde; TDF ve PI tedavi rejimleri, güncel TAF veya integras inhibitörlerine kıyasla çok daha belirgin bir kemik demineralizasyon profiline sahiptir (86). HİYB kohortlarında beklenen yaşam süresinin uzamasıyla birlikte; D vitamini eksikliği, sigara kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerinin yanında geriatrik bir sendrom olan sarkopeninin de tabloya eklenmesi, kemik mikromimarisini bozarak fragilite kırığı riskini kümülatif olarak artırmaktadır (92). Bu doğrultuda EACS kılavuzları, kırık riskinin tahmini için

40 yaş ve üzeri tüm bireylerde FRAX kullanımını önermekte; DXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) taramasına ise postmenopozal kadınlar ile 50 yaş ve üzeri erkeklerde başlanmasını standart kabul etmektedir (48).

Kombine antiretroviral tedavinin (cART) yaygınlaşmasıyla HIV ile ilişkili demans daha seyrek görülür hale gelmiş olsa da, HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluklar (*HIV-associated neurocognitive disorders*, HAND), özellikle yaşlanan HIV popülasyonunda klinik önemini koruyan nonenfeksiyöz komorbiditelerden biridir (93). HAND geleneksel olarak, asemptomatik nörokognitif bozukluk, hafif nörokognitif bozukluk ve HIV ile ilişkili demansı kapsayan bir spektrum olarak ele alınmakla birlikte, güncel yaklaşım düşük nöropsikolojik test performansının klinik bağlamdan bağımsız olarak doğrudan HAND şeklinde yorumlanmaması gerektiğini vurgulamaktadır (94). Bilişsel yakınma veya işlevsel etkilenme varlığında değerlendirmenin, eğitim düzeyi, depresyon, uyku bozuklukları, madde kullanımı, polifarmasi, vasküler-metabolik komorbiditeler ve yaşlanmayla ilişkili diğer nörolojik süreçleri kapsayacak biçimde yapılması önerilmektedir (93, 94).

Komorbidite yükündeki artış, HİYB’de mortalite profilindeki değişimle de paralellik göstermektedir. Etkin ART ile AIDS ilişkili fırsatçı enfeksiyonlara bağlı ölümler belirgin biçimde azalırken; güncel kohortlarda AIDS dışı maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, organ disfonksiyonları ve diğer enfeksiyon dışı klinik sonuçlar mortalitenin başlıca belirleyicileri arasında yer almaktadır (55, 95). Bu değişim, HİYB’de risk öngörüsünün yalnızca viral yük ve CD4+ T lenfosit sayısı üzerinden yapılamayacağını; komorbidite yükü, organ fonksiyonları, ilaç yükü, fonksiyonel kapasite ve yaşla ilişkili klinik durumların birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (48, 64). Bu nedenle yaşlanan HIV popülasyonunda izlem; kapsamlı geriatrik değerlendirme ve geriatrik sendromların erken tanınmasını da içeren çok boyutlu bir klinik yaklaşıma genişletilmelidir (2).

2.4. HIV ile Yaşayan Bireylerde Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme ve Geriatrik Sendromlar

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD), yaşlı bireylerin tıbbi, fonksiyonel, bilişsel, psikolojik, nütrisyonel ve sosyal durumlarının multidisipliner bir yaklaşımla

sistematik olarak değerlendirilmesini ve elde edilen bulgular doğrultusunda bütüncül bir bakım planı oluşturulmasını amaçlayan yapılandırılmış bir süreçtir (96, 97). Klasik tıbbi değerlendirme çoğunlukla hastalıkların tanı ve tedavisine odaklanırken, KGD’de bireyin fonksiyonel kapasitesi, bağımsız yaşam becerileri, bakım gereksinimleri ve sağlık sonuçlarını etkileyebilecek çok boyutlu faktörler birlikte ele alınır (96). KGD, geriatri uzmanı, geriatri hemşiresi, klinik eczacı, fizyoterapist, ergoterapist, diyetisyen, psikolog ve sosyal hizmet uzmanından oluşan, multidisipliner bir ekip tarafından yürütülür (97).

KGD'nin temel amacı yalnızca mevcut sağlık sorunlarını tanımlamak değil, önlenebilir veya geri döndürülebilir riskleri erken dönemde saptamak, tedavi ve bakım hedeflerini bireyselleştirmek ve fonksiyonel bağımsızlığı mümkün olduğunca korumaktır (96-98).

Geriatrik sendromlar, yaşlanma süreciyle birlikte hücresel ve sistemik düzeyde azalan homeostatik rezervin (*homeostenoz / homeostenosis*) klinik bir yansıması olarak ortaya çıkan, tek bir organ patolojisinden ziyade çoklu sistem yetersizliklerinin kümülatif etkisiyle şekillenen multifaktöriyel klinik tabloya verilen isimdir (99, 100). Epidemiyolojik veriler, 65 yaş ve üzeri toplumda yaşayan bireylerin yaklaşık %50'sinde en az bir geriatrik sendrom bulunduğunu, akut bakım ünitelerinde ve evde sağlık bakımı hizmeti alan kohortlarda ise bu prevalansın %80'lere kadar ulaştığını göstermektedir (101, 102). Geriatrik sendromların modern literatürde genel kabul gören temel bileşenleri arasında kırılganlık (*frailty*), deliryum, düşmeler, üriner inkontinans, polifarmasi, malnütrisyon, uyku bozuklukları ve kognitif disfonksiyon yer almaktadır (100).

Geriatrik sendromlar, kronolojik yaşlanmanın pasif ve kabul edilmesi gereken birer sonucu olarak değil, hastaneye yatış oranlarında artış, postoperatif komplikasyonlara yatkınlık, tedavi toleransında azalma ve progresif fonksiyonel bağımsızlık kaybı gibi olumsuz sağlık çıktıları için güçlü ve bağımsız prediktörler olarak görülmektedir. (103, 104).

Kombine antiretroviral tedavinin yaygınlaşmasıyla birlikte, HIV enfeksiyonu ölümcül bir hastalık olmaktan çıkarak yönetilebilir kronik bir duruma dönüşmüştür;

ancak bu demografik dönüşüm, "erken" veya "hızlanmış" yaşlanma (*accelerated/premature aging*) fenotipini beraberinde getirmiştir (105). EACS, yaşlanan HIV popülasyonunda temel hedefin yalnızca virolojik baskılanma değil, sağlıklı yaşlanmanın desteklenmesi ve fonksiyonel kapasitenin korunması olduğunu vurgulamaktadır. Bu doğrultuda, HIV ile yaşayan 50 yaş ve üzerindeki bireylerde fonksiyonel durumun rutin olarak değerlendirilmesini ve kırılabilirlik taramasının klinik izlemin bir parçası olmasını önermektedir (54). Benzer şekilde, Infectious Diseases Society of America/HIV Medicine Association tarafından yayımlanan 2024 HIV Birincil Bakım Rehberi'nde de 50 yaş üzerindeki bireylerde kırılabilirlik değerlendirmesine fizik muayene kapsamında yer verilmektedir; HIV bakım standartlarının komorbidite yönetimi, ruhsal durum, sosyal gereksinimler, ilaç yükü, kemik sağlığı ve fonksiyonel bağımsızlık gibi çok boyutlu alanları içerecek biçimde genişletilmesi gerektiği belirtilmektedir (93). Bununla birlikte, HİYB'lerde KGD'nin HIV bakımına hangi modelle ve hangi pratik araçlarla entegre edileceğine ilişkin standart bir yaklaşım henüz tanımlanmamış olup, bu alan son yıllarda giderek artan biçimde araştırılmaktadır (106, 107).

HİYB'lerde KGD'nin uygulanmasına yönelik tek bir evrensel model bulunmamakla birlikte, mevcut literatür zaman ve kaynak yönetimini gözetken, aşamalı ve hedefe yönelik bir triyaj yaklaşımını desteklemektedir. Bu yaklaşım, riskli bireylerin valide edilmiş hızlı tarama araçlarıyla belirlenmesi ve risk saptanan olgularda daha kapsamlı değerlendirmeye geçilmesi esasına dayanmaktadır (54, 108). EACS algoritması, 50 yaş ve üzerindeki HIV ile yaşayan bireylerde yürüme hızı, SPPB, FRAIL Ölçeği veya Klinik Kırılabilirlik Ölçeği (*Clinical Frailty Scale*, CFS) gibi araçlarla düzenli kırılabilirlik taraması yapılmasını önermektedir. Tarama sonucunda kırılabilirlik açısından risk saptanan bireylerde ise kapsamlı geriatrik değerlendirmeye geçilerek fonksiyonel durum, bilişsel işlevler, nütrisyon, psikolojik durum ve diğer geriatrik alanların ayrıntılı olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (54).

HİYB popülasyonunda uygulanan KGD'nin temel bileşenleri genel geriatri prensipleriyle paralellik gösterse de elde edilen bulgular kronik immün aktivasyon, uzun süreli antiretroviral tedavi maruziyeti ve HIV enfeksiyonuna özgü psikososyal dinamikler bağlamında yorumlanmalıdır. Bu değerlendirmede öncelikle fonksiyonel

kapasite ayrıntılı olarak ele alınmalı; temel günlük yaşam aktiviteleri, enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri, fiziksel performans, yürüme hızı, kas gücü ve bağımsız yaşam becerilerindeki değişiklikler sistematik biçimde değerlendirilmelidir (108). Fonksiyonel kayıp, HİYB’lerde yeti yitimi (*disability*), bağımsızlık kaybı ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunduğundan erken dönemde saptanması önem taşımaktadır (109, 110). Fiziksel performans ve mobilitenin değerlendirilmesinde yürüme hızı ölçümü, SPPB ve Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (*Timed Up and Go*, TUG) yaygın olarak kullanılan objektif performans ölçümleridir (54, 108). Düşme riski değerlendirilirken ise son bir yıl içindeki düşme öyküsü, düşme korkusu, yardımcı cihaz kullanımı, ortostatik hipotansiyon, periferik nöropati, görme bozuklukları ve düşmeye katkıda bulunabilecek ilaçlar sorgulanmalı; bu değerlendirme süreci gerekli durumlarda denge ve mobilitayı değerlendiren performans testleriyle desteklenmelidir (54, 111).

HİYB’lerde bilişsel bozukluk, yalnızca merkezi sinir sistemini değil, ilaç uyumu, günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım, sosyal katılım ve bakım gereksinimini de etkileyebildiğinden, bilişsel değerlendirme KGD’nin temel alanlarından biridir (112). Tarama amacıyla MoCA, Uluslararası HIV Demans Ölçeği ve benzeri kısa araçlar kullanılmakla birlikte, bu testlerin nöropsikolojik değerlendirmenin yerine geçmediği ve pozitif tarama sonucunun klinik bağlam içinde yorumlanması gerektiği vurgulanmaktadır (112, 113). Psikolojik değerlendirme, HİYB’lerde KGD’nin temel bileşenlerinden biridir. Bu değerlendirmenin depresyon ve anksiyete belirtilerinin yanı sıra travma sonrası stres belirtileri, madde ve alkol kullanımı, uyku bozuklukları, yalnızlık, sosyal izolasyon, damgalanma deneyimi ve tedaviye uyumu etkileyebilecek psikososyal sorunları da kapsamı önerilmektedir (98, 108, 114). Yaşlanan HIV popülasyonuna yönelik olarak depresyon için PHQ-2/PHQ-9, Beck Depresyon Envanteri-II veya CES-D; travma sonrası stres belirtileri için ise PCL-5 gibi araçların kullanılabileceği bildirilmektedir (108).

Beslenme değerlendirmesinde istemsiz kilo kaybı, vücut kitle indeksi, kas kütlesi kaybı, oral alım yetersizliği, çiğneme ve yutma güçlüğü, gastrointestinal semptomlar, gıda güvensizliği ve malnütrisyon riski birlikte ele alınmalıdır (108). Polifarmasi ve ilaç etkileşimleri ise KGD’nin HIV popülasyonuna özgü en kritik

bileşenlerinden biridir. ART rejimleri ile komorbidite tedavileri arasındaki farmakokinetik etkileşimler, kümülatif antikolinergik yük, benzodiazepin kullanımı, organ fonksiyonlarına uygun doz ayarlamaları ve depreskripsiyon gereksinimi düzenli aralıklarla ve sistematik biçimde gözden geçirilmelidir (54, 93).

Kırılgnlık, HİYB’lerde kapsamlı geriatrik değerlendirmenin merkezinde yer alan başlıca geriatrik sendromlardan biridir. Azalmış fizyolojik rezerv, stresörlere karşı artmış duyarlılık ve iyileşme kapasitesinde azalma ile karakterize olan kırılgnlık, düşme, hastaneye yatış, fonksiyonellik kaybı, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (115, 116). HİYB’lerde kırılgnlığın genel popülasyona kıyasla daha erken yaşlarda görülebildiği, yalnızca kronolojik yaşla değil, komorbidite yükü, inflamasyon, düşük fiziksel aktivite, depresif belirtiler, sosyal belirleyiciler ve HIV’e özgü klinik faktörlerle de ilişkili olduğu bildirilmektedir (117, 118).

Sarkopeni, iskelet kas kuvvetinde ve kütlesinde ilerleyici ve yaygın kayıp ile karakterize; fonksiyonel bağımsızlığı doğrudan etkileyen, önemli bir geriatrik sendromdur (4). HİYB’de sarkopeni, yaşlanma, kronik inflamasyon, endokrin-metabolik değişiklikler, fiziksel inaktivite, malnütrisyon, komorbiditeler, vücut kompozisyonu değişiklikleri ve uzun süreli antiretroviral tedavi maruziyeti gibi çoklu mekanizmaların kesişiminde gelişebilmektedir. Güncel sistematik derlemeler, HIV ile yaşayan bireylerde sarkopeninin klinik olarak anlamlı bir sorun olduğunu ve değerlendirmede yalnızca kas kütlesinin değil, kas kuvveti ve fiziksel performans ölçümlerinin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (119, 120).

Kırılgnlık ve sarkopeni, yaşlanan HIV popülasyonunda ayrı tanısall kavramlar olmakla birlikte, ortak biyolojik ve klinik belirleyiciler üzerinden kesişen iki önemli geriatrik sendromdur. Kronik inflamasyon, multimorbidite, malnütrisyon, fiziksel inaktivite, kas kuvveti kaybı ve fiziksel performans azalması her iki durumun gelişiminde de rol oynayabilmektedir (115, 119). Sarkopenide kas kuvveti ve performansın azalması mobiliteyi ve fiziksel aktivite düzeyini sınırlayarak kırılgnlık gelişimini kolaylaştırabilir; kırılgnlık ise stresörlere karşı azalmış tolerans, beslenme bozukluğu, inaktivite ve fonksiyonel rezerv kaybı üzerinden kas fonksiyonundaki gerilemeyi derinleştirebilir (121, 122). Bu nedenle HİYB’lerde kırılgnlık ve

sarkopeninin birlikte değerlendirilmesi, yalnızca mevcut fonksiyonel durumu tanımlamak için değil; düşme, fonksiyonel kayıp, hastaneye yatış ve mortalite gibi olumsuz klinik sonuçlara yatkınlığı belirlemek açısından da önem taşımaktadır (115, 123).

2.5. Kırılganlık

Kırılganlık, yaşlanma sürecinde birden fazla fizyolojik sistemde rezerv kapasitesinin azalması ve homeostatik yanıt mekanizmalarının zayıflaması sonucunda gelişen, bireyin iç veya dış stresörlere karşı duyarlılığının arttığı geriatrik bir sendromdur (124). Aynı yaş grubundaki bireyler arasında biyolojik rezerv, fonksiyonel kapasite, komorbidite yükü, bilişsel durum, sosyal destek ve stresörlere yanıt açısından farklılıklar bulunabileceğinden; kırılganlık, yaşlı bireyin kronolojik yaşından çok biyolojik yaşı, fizyolojik dayanıklılığını ve klinik rezervini yansıtan bütüncül bir kavram olarak değerlendirilmektedir (125).

Kırılganlığın patofizyolojisi tek bir mekanizmaya değil, genetik, hücrel ve sistemik faktörlerin dinamik etkileşimine dayanmakta ve dört temel eksenle incelenmektedir. Bunlar immün sistem disregülasyonu ve *inflammaging*, hücrel senesens ve oksidatif stres, nöroendokrin disregülasyon ve anabolik direnç, nöromüsküler dejenerasyon ve sarkopeni olarak sıralanabilir (124, 126).

- İmmün Sistem Disregülasyonu ve *Inflammaging*

Yaşlanmaya eşlik eden steril ve düşük dereceli kronik inflamasyon (*inflammaging*), artmış interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile seyrederek (127). Bu kalıcı proinflamatuvar yük, iskelet kasında katabolizmayı hızlandırır ve immüno-senesens ile birleşerek konağın fizyolojik streslere karşı adaptif yanıtını zayıflatır (127, 128).

- Hücrel Senesens ve Oksidatif Stres

Hücrel senesens, hücrelerin proliferatif kapasitelerini geri dönüşümsüz olarak kaybetmesi ancak metabolik olarak aktif kalması durumudur (129). Kırılğan bireylerde telomer kısalması, birikmiş DNA hasarı ve mitokondriyal disfonksiyon

neticesinde yaşılanan (*senescent*) hücre yükünün artmış olduğu düşünülmektedir (126, 129). Bu hücreler, Senesens ile ilişkili Sekretuar Fenotip (*Senescence-Associated Secretory Phenotype - SASP*) olarak adlandırılan bir mekanizma aracılığıyla çevre dokulara sürekli olarak proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve matriks metalloproteinazlar salgılar (129). Eş zamanlı olarak mitokondriyal solunum zincirindeki defektler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki dengenin bozulmasına neden olarak doku düzeyinde makromoleküler hasarı (lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu) derinleştirir (126, 130).

- Nöroendokrin Disregülasyon ve Anabolik Direnç

Yaşlanmayla birlikte GH/IGF-1 aksı, seks steroidleri ve DHEA-S düzeylerinde azalma, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktivitesi ve glukokortikoid etkisinde ise göreceli artış gözlenir (126, 131). Bu değişim anabolik sinyali zayıflatırken, iskelet kasında protein sentezinin azalmasına, proteolizin artmasına ve kas rejenerasyonunun bozulmasına yol açarak kırılabilirlik fenotipinin kas gücü, yürüme hızı ve fiziksel dayanıklılık bileşenlerine katkıda bulunur (126, 131). İnsülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki bozulma da kas protein sentezini azaltır; inflamasyonla çift yönlü ilişki içinde metabolik homeostazı daha da zayıflatır (128, 131). Vitamin D eksikliği ve buna eşlik edebilen parathormon artışı ise kas morfolojisi, güç üretimi ve fiziksel performans üzerindeki olumsuz etkileriyle bu sürece ek katkı sağlar (131).

- Nöromüsküler Dejenerasyon ve Sarkopeni

Yaşlanan iskelet kasında tip II lif atrofisi, motor ünite kaybı, kas içine yağ ve bağ dokusu infiltrasyonu ve hasar sonrası kas rejenerasyonunda yetersizlik gelişir (131). Kronik inflamasyon, IGF-1 aracılı anabolizmayı baskılayarak, kas perfüzyonunu ve dallı zincirli aminoasitlerin kas dokusuna alımını azaltarak ve uydu hücrelerin rejeneratif kapasitesini bozarak bu süreci şiddetlendirebilir. Mitokondriyal disfonksiyon ve yetersiz mitofaji, ROS'un artmasına ve NF-κB aracılı ubiquitin-proteazom aktivasyonu üzerinden protein yıkımına katkıda bulunur (128). Reaktif oksijen ve nitrojen türleri proteolizi artırıp kas protein sentezini azaltır; nöromüsküler kavşak morfolojisini, eksitasyon-kontraksiyon eşleşmesini, sarkoplazmik

retikulumdan kalsiyum salınımını ve aktin-miyozin çapraz köprü döngüsünü bozarak kas kalitesi ve kontraktil verimliliği azaltır (130). Bu mekanizmalar kas kalitesi, kontraktil verimlilik ve nöromusküler iletimdeki bozulma üzerinden sarkopeni gelişimini hızlandırarak fizyolojik rezervin azalmasına ve fiziksel kırılabilirlik fenotipinin ortaya çıkmasına zemin hazırlar (126, 130, 132).

İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum, yalnız yaşama, fiziksel inaktivite, malnütrisyon, düşük veya yüksek beden kütle indeksi, multimorbidite, polifarmasi, depresif belirtiler, bilişsel bozukluk, düşme öyküsü ve hastaneye yatış kırılabilirlikle ilişkili başlıca risk etmenleri arasında yer almaktadır (124, 133). Bu risk etmenlerinin önemli bir bölümü değiştirilebilir veya yönetilebilir niteliktedir. Bu nedenle kırılabilirliğin değerlendirilmesi yalnızca riskin tanımlanması değil, aynı zamanda müdahale edilebilir alanların belirlenmesi açısından da klinik değer taşır.

Kırılabilirlik, geriyatrik popülasyonda başta mortalite olmak üzere çok sayıda majör olumsuz sağlık sonlanımı için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olarak görülmektedir (124). Kapsamlı meta-analizler, kırılabilir bireylerde tüm nedenlere bağlı mortalite riskinin sağlam (*robust*) bireylere kıyasla belirgin şekilde arttığını; ayrıca acil servis başvuruları, akut hastaneye yatış ve taburculuk sonrası erken yeniden yatış (*readmission*) oranlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (134, 135). Sarkopeni ve nöromotor disfonksiyonun doğrudan klinik yansımaları olarak, rekürren düşmeler, majör osteoporotik kırıklar ve temel ile enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde ilerleyici bağımlılık gelişimi kırılabilirlik fenotipiyle sıkı bir korelasyon göstermektedir (3, 136). Ek olarak, kırılabilir hastalar cerrahi operasyonlar veya akut enfeksiyonlar sonrasında daha uzun hastanede kalış süreleri ve yüksek komplikasyon insidansı sergilemekte olup; bu durum hastaların uzun dönemde bakımevlerine yerleştirilme (*institüsyonalizasyon*) ihtimalini artırmaktadır (104, 135, 137).

Kırılabilirlik durumları arasında zaman içinde geçişler görülebilir. Sağlam bireyler kırılabilirlik öncesi döneme, kırılabilirlik öncesi dönemdeki bireyler ise kırılabilir duruma ilerleyebilir; bunun tersine, uygun müdahaleler ve klinik durumun iyileşmesiyle kırılabilirlik düzeyinde gerileme de mümkün olabilir (138). Bu geçişlerin yönü, akut hastalıklar, hastaneye yatış, fiziksel aktivite düzeyi, beslenme durumu,

komorbidite kontrolü, depresyon, bilişsel durum, ilaç yükü ve sosyal destek gibi faktörlerden etkilenir. Bu nedenle kırılğanlık öncesi dönemin tanınması, koruyucu ve geri döndürücü müdahaleler için kritik bir fırsat penceresi sunar (138, 139).

Kırılğanlığın tanımlanması ve ölçülmesinde farklı kavramsal modeller geliştirilmiştir. Bunlar arasında en yaygın kullanılan yaklaşımlardan biri Fried ve ark. tarafından tanımlanan Fried Kırılğanlık Fenotipidir (3, 140). Bu modelde kırılğanlık, istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik (bitkinlik), düşük enerji kullanımı (düşük fiziksel aktivite), yavaş yürüme hızı ve düşük el kavrama kuvveti olmak üzere beş fiziksel bileşen üzerinden değerlendirilir (Tablo 4). Üç veya daha fazla bileşenin varlığı kırılğanlık, bir veya iki bileşenin varlığı kırılğanlık öncesi dönem (*pre-frailty*), hiçbir bileşenin bulunmaması ise sağlamlık (*robust*) olarak sınıflandırılır (3). Fried fenotipi, kırılğanlığı özellikle enerji dengesi, kas gücü, mobilite ve fiziksel performans ekseninde tanımladığı ve objektif ölçümleri barındırdığı için yaşlanan popülasyon çalışmalarında ve klinik araştırmalarda yaygın biçimde kullanılmaktadır. Bununla birlikte fenotipik yaklaşım, kırılğanlığın bilişsel, psikolojik ve sosyal boyutlarını doğrudan kapsamaz. Bu nedenle fiziksel kırılğanlığı tanımlamada güçlü olmakla birlikte, çok boyutlu geriatrik değerlendirme gerektiren popülasyonlarda tek başına yeterli olmayabilir.

Kırılğanlığı açıklayan ikinci temel yaklaşım, Rockwood ve Mitnitski tarafından geliştirilen defisit birikimi modelidir. Bu modele göre kırılğanlık, yaşla birlikte biriken hastalıklar, semptomlar, fonksiyonel kayıplar, bilişsel sorunlar, laboratuvar anormallikleri ve sağlıkla ilişkili diğer defisitlerin kümülatif sonucudur (141). *Frailty Index* olarak bilinen bu yaklaşımda bireyin sahip olduğu defisit sayısı, değerlendirilen toplam defisit sayısına oranlanarak kırılğanlık düzeyi nicel olarak ifade edilir. Bu model, kırılğanlığı yalnızca fiziksel performansla sınırlamaması ve çoklu sağlık yükünü bütüncül biçimde ele alması açısından önem taşır (141).

Çok boyutlu kırılğanlık araçları, fiziksel performansın yanı sıra bilişsel, psikolojik, sosyal ve fonksiyonel alanları birlikte değerlendirmeyi amaçlar. Edmonton Kırılğanlık Ölçeği bu amaçla geliştirilmiş, kısa sürede uygulanabilen ve kapsamlı geriatrik değerlendirmenin bazı temel alanlarını taramaya olanak sağlayan bir ölçektir (142, 143). Edmonton Kırılğanlık Ölçeği toplam 11 maddeden oluşmakta ve dokuz

alandaki değerlendirme sağlamaktadır. Bu alanlar bilişsel durum, genel sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali, inkontinans varlığı ve fonksiyonel performans şeklindedir (Tablo 5). Edmonton ölçeğine göre olgular kırılabilir olmayan (0-4 puan), görünürde savunmasız (*vulnerable*) (5-6 puan), hafif düzeyde kırılabilir (7-8 puan), orta düzeyde kırılabilir (9-10 puan) ve şiddetli kırılabilir (11 veya daha yüksek puan) olacak şekilde kategorize edilmektedir. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği, kırılabilirliğin yalnızca fiziksel performans bozukluğundan ibaret olmayıp, çok boyutlu bir geriatrik sendrom olarak değerlendirilmesi gerektiğini yansıtır (142).

Kırılabilirliğin sosyal boyutu da son yıllarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Sosyal kırılabilirlik, bireyin sosyal ilişkilerinde, sosyal katılımında, destek kaynaklarına erişiminde ve toplum içindeki rolünü sürdürebilme kapasitesinde azalma ile karakterize, stresörlere karşı duyarlılığı artırabilen bir kırılabilirlik alanı olarak değerlendirilmektedir (144, 145). Bu amaçla geliştirilen 5 Maddeli Sosyal Kırılabilirlik İndeksi (*5-Item Social Frailty Index / Makizako Social Frailty Index*); son bir yıla göre dışarı çıkma sıklığında azalma, arkadaş ziyareti veya sosyal katılım, aile ya da arkadaşlara faydalı hissetme, yalnız yaşama ve günlük iletişim kurma gibi sosyal alanları sorgulayan kısa ve uygulanabilir bir değerlendirme aracıdır (144, 146). Güncel metaanaliz verileri, sosyal kırılabilirliğin fonksiyonel bağımlılık ve mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini desteklemektedir (145).

Kırılabilirlik yönetiminde temel yaklaşım, tek bir hastalığı tedavi etmekten ziyade, bireyin fizyolojik rezervini etkileyen çoklu alanları birlikte ele almaktır. Direnç ve denge egzersizleri, yeterli protein ve enerji alımının sağlanması, D vitamini eksikliği ve malnütrisyonun düzeltilmesi, polifarmasinin azaltılması, depresyon ve bilişsel bozuklukların tanınması, düşme riskinin azaltılması, komorbiditelerin optimize edilmesi ve sosyal destek mekanizmalarının güçlendirilmesi bu kapsamda önem taşır (124, 147). Bu yaklaşım, kırılabilirliği yalnızca geriatrik bir sendrom değil, aynı zamanda klinik müdahale için kullanılabilir bir hedef olarak konumlandırır.

Tablo 4. Fried Kırılgnlık Fenotipi

Kilo kaybı	Son 1 yıl içinde >4,5 kg kilo kaybı ya da $\geq 5\%$ kilo kaybı
Tükenmişlik	CES-D* skalasında hastanın kendini yorgun hissetmesi (haftanın 3–4 günü)
Düşük enerji kullanımı	Erkeklerde <383 kcal/hafta, kadında <270 kcal/hafta
Yavaşlık	15 fit (457,2 cm) yürüme süresi cinsiyet ve boya göre Erkeklerde ≤ 173 cm ≥ 7 sn Erkeklerde > 173 cm ≥ 6 sn Kadında ≤ 159 cm ≥ 7 sn Kadında > 159 cm ≥ 6 sn
Güçsüzlük	Kavrama kuvveti: Jamar el dinamometresi ile Erkeklerde VKİ** ≤ 24 kg/m ² ≤ 29 VKİ 24,1–26 kg/m ² ≤ 30 VKİ 26,1–28 kg/m ² ≤ 30 VKİ > 28 kg/m ² ≤ 32 Kadında VKİ ≤ 23 kg/m ² ≤ 17 VKİ 23,1–26 kg/m ² $\leq 17,3$ VKİ 26,1–29 kg/m ² ≤ 18 VKİ > 29 kg/m ² ≤ 21

*CES-D: Center for Epidemiological Studies–Depression; **VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 5. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği

Kırılgnlık 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

Tablo 5. (devam) Edmonton Kırılgnlık Ölçeği

Kırılgnlık alanı	Madde	0 puan	1 puan	2 puan
İlaç kullanımı	Düzenli olarak 5 veya daha fazla farklı ilaç kullanıyor musunuz?	Hayır	Evet	
	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 isteksizliği veya yardıma ihtiyaç duyması
Toplam	Toplam skor kolonların skorları toplamıdır			

2.5.1. HIV ve Kırılgnlık

Etkili antiretroviral tedavi ile viral baskılanma sağlanması ve yaşam süresinin uzaması, HIV bakımının odağını yalnızca fırsatçı enfeksiyonların önlenmesinden komorbidite yükü, fonksiyonel kapasite, fiziksel performans, bilişsel durum, psikososyal gereksinimler ve uzun dönem sağkalımın birlikte değerlendirildiği daha geniş bir klinik çerçeveye taşımıştır (115, 116).

HIV ile yaşayan bireylerde kırılgnlık prevalansı, çalışılan popülasyonun yaş aralığına, HIV hastalık süresine, ART dönemine, komorbidite yüküne ve kullanılan kırılgnlık ölçüm aracına göre değışkenlik göstermekle birlikte, 50 yaş ve üzerindeki enfekte bireylerde HIV negatif yaşlıtlarına kıyasla daha yüksek saptanmaktadır (5, 117, 148).

HIV enfeksiyonu ile kırılgnlık arasındaki ilişkinin erken dönem kanıtlarından biri, *Multicenter AIDS Cohort Study* (MACS) verilerinden elde edilmiştir. Desquilbet ve ark. HIV-1 enfeksiyonunun kırılgnlıkla ilişkili fenotipin daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına zemin hazırladığını bildirmiştir (149). Aynı araştırma grubu daha sonra, HAART öncesi dönemde saptanan kırılgnlıkla ilişkili fenotipin, tedavi sonrasında

AIDS veya ölüm gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (150).

Modern ART çağında yapılan çalışmalar ise HIV enfeksiyonunda kırılğanlığın tek başına viral replikasyon veya CD4+ T lenfosit sayısı ile açıklanamayacağını göstermiştir. Yaş, komorbidite yükü, AIDS öyküsü, düşük sosyoekonomik düzey, depresyon, hepatit C koenfeksiyonu, böbrek hastalığı, sigara kullanımı, düşük fiziksel aktivite ve polifarmasi gibi faktörler HIV ile yaşayan bireylerde kırılğanlıkla ilişkilendirilmiştir (115, 117, 148). Althoff ve arkadaşlarının çalışmasında, yaş, komorbiditeler ve AIDS öyküsünün MSM kohortunda kırılğanlık fenotipini öngörebildiği gösterilmiştir (117). Guaraldi ve ark. yaşlanan HIV popülasyonunda kırılğanlık şiddetinin CD4+ T lenfosit sayısı ve CD4+/CD8+ oranı ile ilişkisini değerlendirmiş ve düşük CD4+/CD8+ oranının, CD4+ sayısından bağımsız olarak kırılğanlık şiddetiyle ilişkili önemli bir gösterge olduğunu bildirmiştir (151). CD4+ T lenfosit sayısı, kullanılan ART rejimi ve viral baskılanma durumunun kırılğanlıkla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (152). Bu bulgu, HIV’de kırılğanlığın hem geriatrik yaş grubuna ait risk faktörleri hem de HIV’e özgü klinik geçmiş ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

HİYB’lerde kırılğanlık, olumsuz klinik sonuçlarla da ilişkilidir. Kırılğanlık, hastaneye yatış, düşme, fiziksel fonksiyon kaybı, bilişsel bozulma, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (123, 153-155). Piggott ve ark.larının enjeksiyon yoluyla madde kullanımı öyküsü olan HİYB’lerden oluşan kohortunda, kırılğanlığın mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (156). Daha güncel çalışma ve metaanalizlerde de, HİYB’lerde kırılğanlığın tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (155, 157). Bu bulgular, kırılğanlık değerlendirmesinin HIV bakımında yalnızca tanımlayıcı değil, prognostik bir değer de taşıdığını göstermektedir.

HİYB’de kırılğanlık, fizyolojik rezervlerin tek yönlü ve kaçınılmaz bir tükeniş süreci olmaktan ziyade; bireylerin sağlam (*robust*), kırılğanlık öncesi (*pre-frail*) ve kırılğan (*frail*) evreler arasında çift yönlü geçişler (*transitions*) sergileyebildiği dinamik bir süreç olarak değerlendirilmektedir. Longitudinal kohort çalışmalarında uygulanan Markov geçiş modelleri ve latent sınıf büyüme analizi (*latent class growth*

modeling) gibi metodolojiler, HİYB'lerin yaklaşık %17'sinin zaman içinde kötüleşen veya iyileşen kırılabilirlik yörüngeleri (*trajectories*) arasında dalgalanmalar yaşadığını doğrulamaktadır.(158). Bu dinamik süreçte hem HIV spesifik virolojik/immünolojik parametreler hem de sistemik inflamatuvar yük belirleyici rol oynamaktadır. ART ile plazma viral yükünün saptanamaz seviyelerde tutulması, yüksek CD4+ nadir seviyeleri (>500 hücre/ μ l), azalmış sistemik inflamatuvar yük (özellikle düşük IL-6 ve sTNFR1 düzeyleri) ve klinik olarak AIDS tanı öyküsünün bulunmaması, kırılabilirlik progresyonunu anlamlı ölçüde azaltırken fonksiyonel geri dönüşü (*recovery*) desteklemektedir (158). Kırılabilirlik geçişleri sadece viral ve immünolojik parametrelerle sınırlı kalmayıp, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve depresyon gibi kronik komorbiditelerin yanı sıra sigara kullanımı, alkol tüketimi ve düşük fiziksel aktivite gibi değiştirilebilir davranışsal faktörlerle de yakından ilişkilidir (159).

HİYB'lerde kırılabilirlik yönetimi, KGD ilkelerine dayanmaktadır (115). Bu multidisipliner yaklaşımın medikal ayağında öncelik, yaşa bağlı kronik komorbiditelerin proaktif kontrolü ve polifarmasiden kaçınılmasına verilmiştir (115, 160). Gereksiz, potansiyel olarak uygunsuz veya antikolinergik/sedatif yükü yüksek ilaçların kademeli olarak kesilmesi; ilaç-ilâç etkileşimlerini, advers farmakolojik reaksiyonları ve ortostatik hipotansiyon üzerinden gelişebilecek iatrojenik düşme risklerini doğrudan minimize ederek kırılabilirlik progresyonunu yavaşlatmak hedeflenmektedir (48, 116, 160). Fonksiyonel kapasitenin korunmasında yapılandırılmış egzersiz programları önemli bir müdahale aracı olarak değerlendirilmektedir (161). Literatürde, progresif direnç ve aerobik egzersiz kombinasyonlarının kas gücünü ve kardiyorespiratuar kapasiteyi desteklediği gösterilmektedir (109, 161). Kas protein sentezini optimize etmek amacıyla, bu egzersiz planlarının yeterli protein alımını içeren nutrisyonel stratejilerle birlikte yürütülmesi tavsiye edilmektedir (116). Fiziksel kırılabilirlik tablosuna sıklıkla eşlik eden depresyon, kognitif disfonksiyon ve sosyal izolasyon gibi geriatrik sendrom bileşenlerinin de taranması önerilmektedir (162).

2.6. Sarkopeni

Sarkopeni terimi ilk kez Irwin Rosenberg tarafından, ileri yaşla ilişkili iskelet kası kütleindeki azalmayı tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (163). Ancak zaman

içinde sarkopeninin yalnızca kas kütlesi kaybı ile açıklanamayacağı, kas kuvveti ve fiziksel performans azalmasının da klinik sonuçlar açısından belirleyici olduğu anlaşılmıştır. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nun (*European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP*) 2010 yılındaki ilk uzlaşi raporunda, düşük kas kütlesine ek olarak düşük kas kuvvetini de tanıma dahil edilmiştir (164). 2018 yılında güncellenen EWGSOP-2 uzlaşi raporunda ise sarkopeni, iskelet kası kuvvetinde, kas miktarında/kalitesinde ve fiziksel performansta azalma ile karakterize, düşme, kırık, fonksiyonel kayıp, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili ilerleyici ve yaygın bir kas hastalığı olarak tanımlanmaktadır (4).

EWGSOP2 yaklaşımında kas kuvveti, sarkopeni tanısında merkezi konuma alınmıştır. Buna göre düşük kas kuvveti saptanması “olası sarkopeni”, düşük kas kuvvetine düşük kas kütlesi veya kas kalitesindeki azalmanın eşlik etmesi “doğrulanmış sarkopeni”; bu bulgulara düşük fiziksel performansın eklenmesi ise “şiddetli sarkopeni” olarak kabul edilmektedir (4).

Genel popülasyonda yapılan metaanalizlerde sarkopeni %10-20 aralığında rapor edilmekte iken ileri yaş grubunda bu oran anlamlı şekilde daha yüksek görülmektedir. Toplumda yaşayan yaşlı bireylerde yapılan sistematik derlemelerde sarkopeni prevalansının kullanılan tanıma göre yaklaşık %9,9 ile %40,4 arasında değişebildiği, yalnızca kas kütlesine dayalı tanımların, kas kuvveti ve/veya fiziksel performansı da içeren bileşik tanımlara göre daha yüksek prevalans tahminleri verdiği bildirilmiştir (165, 166).

Sarkopeni patofizyolojisi çok faktörlüdür. Yaşlanma ile birlikte gerçekleşen motor ünite kaybı, nöromüsküler kavşak bütünlüğünde bozulma, tip II kas liflerinde atrofi, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, anabolik direnç, uydu hücre fonksiyonunda azalma, hormonal değişiklikler, kronik düşük düzeyli inflamasyon, yetersiz protein-enerji alımı ve fiziksel inaktivite, kas kütlesi ve fonksiyon kaybına katkıda bulunur (167). Nöromüsküler kavşaktaki yaşa bağlı bozulma, denervasyon-reinnervasyon döngüsünün yetersizleşmesine yol açarak kas lifi atrofisini derinleştirebilir; bu nedenle sarkopenide yalnızca kas dokusu değil, motor nöron, nöromüsküler kavşak ve kas lifinden oluşan motor ünite bir bütün olarak değerlendirilmelidir (168).

Hücresel düzeyde ise mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres, azalmış mitokondriyal biyogenez, bozulmuş mitofaji ve enerji üretiminde azalma, sarkopeni gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, reaktif oksijen türlerinin artışı ve apoptoz sinyallerinin aktivasyonu yoluyla kas protein yıkımını artırabilir; aynı zamanda kasın egzersiz ve beslenme gibi anabolik uyarılara yanıt kapasitesini azaltabilir (167-169). Yaşlanma ile birlikte uydu hücre fonksiyonunda azalma ve kas rejenerasyon kapasitesinde düşüş de kas dokusunun hasar sonrası onarımını sınırlandırarak kas kütlesi ve kas kalitesindeki bozulmaya katkıda bulunur (167, 169).

Sarkopeninin gelişiminde protein sentezi ile protein yıkımı arasındaki dengenin bozulması da merkezi öneme sahiptir. Yaşlı kas dokusunda aminoasit alımı, insülin, egzersiz ve mekanik yüklenme gibi anabolik uyaranlara verilen kas protein sentezi yanıtı azalır; bu durum “anabolik direnç” olarak tanımlanır (170). Yetersiz protein-enerji alımı, fiziksel inaktivite, immobilizasyon, kronik hastalıklar ve inflamatuvar durumlar bu direnci artırarak katabolik süreci hızlandırabilir. Ayrıca büyüme hormonu/IGF-1 ekseni, seks steroidleri, D vitamini, insülin duyarlılığı ve kortizol yanıtı gibi endokrin-metabolik değişiklikler de kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans üzerinde etkili olabilir (169, 170).

Sarkopeninin klinik değerlendirilmesinde, kas kuvveti, kas miktarı/kalitesi ve fiziksel performans birlikte ele alınmalıdır. SARC-F anketi güçsüzlük, yürüme yardımı gereksinimi, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme öyküsünü sorgulayan kısa ve pratik bir tarama aracıdır (171, 172). Kas kuvveti çoğunlukla el kavrama kuvveti ve sandalyeye beş kez oturup kalkma testi ile, kas kütlesi ise BT, MRG, DXA veya biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile değerlendirilebilir (4). Fiziksel performansın değerlendirilmesinde yürüme hızı, TUG ve SPPB gibi testler kullanılmaktadır (4). Son yıllarda kas ultrasonografisi de kas kalınlığı, kesitsel alan, pennasyon açısı, fasikül uzunluğu ve ekojenite gibi parametrelerle kas miktarı ve kalitesini değerlendirmede giderek daha fazla önem kazanmaktadır; SARCUS (*SAR*Copenia through *Ultra*Sound) çalışma grubu önerileri bu alanda ölçümlerin standardizasyonu için önemli bir çerçeve sunmaktadır (173).

Sarkopeninin klinik önemi, kas kütlesi ve kas kuvvetindeki azalmanın bireyin mobilite, denge, bağımsızlık ve sağkalımı üzerinde doğrudan etkili olmasından kaynaklanır. Sarkopenik bireylerde yürüme hızında azalma, postüral stabilitenin bozulması ve kas kuvvetinin azalması, düşme ve düşmeye bağlı kırık riskini artıran temel mekanizmalar arasında yer almaktadır (174, 175). Sistematik derleme ve metaanalizlerde sarkopeninin düşme ve kırıklarla, yaşam kalitesinde azalma ve mortalite artışıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (174, 176, 177). Ayrıca sarkopeni, özellikle enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığın azalması, fiziksel performans kaybı ve bakım gereksiniminde artışla ilişkilidir; buna karşılık hastaneye yatış, kurumsal bakım ihtiyacı ve temel günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık ile ilişkisi çalışmalarda daha heterojen bildirilmiştir (176).

2.6.1. HIV ve Sarkopeni

HIV enfeksiyonunun kronik inflamasyon ve immün aktivasyonla seyretmesi, komorbidite yükü, fiziksel inaktivite, beslenme sorunları, metabolik bozukluklar ve uzun süreli antiretroviral tedavi maruziyeti, HİYB'lerde sarkopeni gelişimi için risk faktörlerini oluşturmaktadır (6). Özellikle eski kuşak nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri ve bazı proteaz inhibitörleriyle ilişkilendirilen mitokondriyal toksisite ve metabolik etkiler, kas fonksiyonunu olumsuz etkileyebilecek mekanizmalar arasında tartışılmaktadır; güncel ART rejimleri için ise kas dokusu üzerindeki uzun dönem etkiler konusunda veriler daha sınırlı ve heterojendir (178).

HIV popülasyonunda sarkopeni prevalansı çalışılan yaş grubu, kullanılan tanı kriterleri, kas kütlesi ölçüm yöntemi ve kohortun klinik özelliklerine göre farklılıklar göstermektedir. Oliveira ve ark.nın sistematik derleme ve metaanalizinde HİYB'lerde sarkopeni prevalansı %24,1 olarak bildirilmiş ve HİYB'lerde sarkopeni olasılığının HIV negatif kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir (178). Daha güncel bir metaanalizde ise prevalans %16 olarak tespit edilmiş, farklı tanı yaklaşımlarına bağlı belirgin heterojenite vurgulanmış ve özellikle EWGSOP-2 kriterleri kullanıldığında prevalans tahminlerinin daha düşük olabildiği bildirilmiştir (179).

Sistematik derleme verileri, HİYB'lerde sarkopeninin önemli bir klinik yük oluşturduğunu, kırılabilirlik, düşme, hastaneye yatış ve erken mortalite gibi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (6, 180). Bu nedenle HİYB'de

sarkopeninin erken tanısı ve yönetimi, yalnızca kas sağlığını tanımlamak için değil, kırılabilirlik, fonksiyonel rezerv kaybı ve olumsuz klinik sonuçlar açısından riskli bireyleri belirlemek için de önem taşımaktadır.

2.7. Türkiye’de HIV ile Yaşayan Bireylerde Kırılabilirlik ve Sarkopeni Durumu

Türkiye’de HİVB’lerde yaşlanma, kırılabilirlik ve sarkopeni alanındaki öncü çalışmalardan biri, Houssein tarafından Hacettepe Üniversitesi’nde yürütülen ve 40 yaş üzeri HİVB’lerde kırılabilirliğin tanımlanması ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesini amaçlayan uzmanlık tezidir (181). Bu çalışmanın daha sonra yayımlanan makalesinde, Türk HIV popülasyonunda kırılabilirlik ve sarkopeni birlikte değerlendirilmiş ve Fried kırılabilirlik fenotipine göre katılımcıların %11’inin kırılabilir, %30’unun kırılabilirlik öncesi dönemde olduğu bildirilmiştir. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği ile yapılan değerlendirmede de farklı düzeylerde kırılabilirlik saptanmış, iki ölçek arasındaki korelasyon anlamlı bulunmuştur (7). Çalışmada, Türkiye’de 40 yaş üzeri HİVB’lerde kırılabilirliğin yalnızca yaşla ilişkili bir durum olmadığı, komorbidite yükü, VACS indeksi, beş yıllık mortalite riski ve D:A:D kardiyovasküler risk skoru gibi prognostik göstergelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Aynı çalışmada sarkopeni sıklığı %12 olarak saptanmış; el kavrama kuvveti, yağsız vücut kütlesi indeksi ve gastroknemius kas kalınlığı gibi kas parametreleri değerlendirilmiştir. Gastroknemius kas kalınlığının sarkopeniyi öngörmeye kullanılabileceği ve 13,05 mm eşik değerinin ayırt edici olabileceği bildirilmiştir (7). Bu yönüyle çalışma, Türkiye’de HİVB’lerde kırılabilirlik ve sarkopeni arasındaki ilişkiyi birlikte ele alan ilk çalışma olmuştur.

Altunay tarafından 2020 yılında yürütülen bir çalışmada ise HİVB’lerde kırılabilirliği öngörmeye oksidatif stres belirteçlerinin rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada 40 yaş üzeri 71 HİVB değerlendirilmiş ve Fried kırılabilirlik fenotipine göre 3 hasta kırılabilir, 32 hasta ise kırılabilirlik öncesi dönemde bulunmuştur (182). Çalışmada malondialdehit ve total antioksidan kapasite düzeyleri ölçülmüş; malondialdehit düzeyinin kırılabilir olmayan grupta daha düşük olduğu, buna karşılık total antioksidan kapasite ile kırılabilirlik arasında anlamlı ilişki gösterilemediği bildirilmiştir. Ayrıca azalmış kas gücü, düşük Mini Mental Test skoru ve yüksek VACS skoru kırılabilirlikle ilişkili bulunmuştur (182).

Singil'in uzmanlık tezi kapsamında 139 HİYB, Fried Kırılgnlık Fenotipi ve Edmonton Kırılgnlık Ölçeği ile değerdendirilmiştir. Fried fenotipine göre kırılgnlık oranı %12,9, kırılgnlık öncesi dönem oranı ise %56,1 olarak saptanmıştır. Edmonton Kırılgnlık  l eği'ne göre görünürde savunmasız bireylerin oranı %10,8; hafif, orta ve şiddetli kırılgnlık oranları ise sırasıyla %11,5, %8,6 ve %0,7 olarak bildirilmiştir (183).

Ballı Turhan, yaşlı HİYB'de multidisipliner ekip değerdendirmesi ve klinik eczacının rolünü ele almıştır (184). Bu prospektif çalışmada 50 yaş  zeri 145 HİYB, 70 genç HİYB ve 70 HIV negatif birey değerdendirilmiştir. Yaşlı HİYB'ler başlangıçta ve altıncı ayda yeniden değerdendirilmiş; klinik eczacı, enfeksiyon hastalıkları ve geriatri uzmanlarını içeren multidisipliner yaklaşım ile potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı anlamlı olarak azaltılmış ve yaşam kalitesi göstergelerinde iyileşme sağlanmıştır. Bu yönüyle  alışma, HIV ile yaşayan yaşlı bireylerde polifarmasi, ilaçla ilişkili sorunlar, fonksiyonel durum, nütrisyon, kırılgnlık ve sarkopeni riskinin birlikte ele alınabileceği multidisipliner bir bakım modeline işaret etmektedir (184).

Türkiye'de yapılan bu çalışmalar birlikte değerdendirildiğinde, HİYB'lerde kırılgnlık ve sarkopeninin, dünya literatürü ile uyumlu olarak, ulusal HIV bakım pratiğinde de klinik açıdan anlamlı ve çok boyutlu ele alınması gereken durumlar olduğu görülmektedir.

Mevcut  alışmalar kesitsel tasarıma sahiptir veya kısa süreli müdahale/değerdendirme süreçlerine dayanmaktadır. Aynı bireylerde kırılgnlık ve sarkopeninin zaman içindeki değişimini, gerileme veya ilerleme paternlerini, ölüm, düşme, hastaneye yatış, bilişsel durum, nütrisyonel durum, sosyal kırılgnlık ve komorbidite yüküyle birlikte değerdendiren boylamsal (*longitudinal*) veri yoktur. Bu nedenle mevcut uzmanlık tezi çalışması, 2018 yılında Hacettepe  niversitesi'nde değerdendirilmiş 40 yaş  zeri HIV kohortunun 2026 yılında yeniden incelenmesiyle, Türkiye'de HİYB'lerde kırılgnlık ve sarkopeninin uzun dönem değişimini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu yolla, longitudinal bir perspektifle, HİYB'lerde fonksiyonel rezerv, kas sağlığı ve geriatrik sendromların zaman içindeki değişimi ve bunlarla ilişkili parametrelerin ortaya konulması amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Deseni

Bu araştırma, 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde değerlendirilmiş 40 yaş ve üzeri HİYB'lerden oluşan kohortun mevcut başlangıç verileri ile 2026 yılında aynı bireylerde gerçekleştirilen prospektif yeniden değerlendirme verilerini bir araya getiren, tek merkezli, longitudinal kohort çalışması olarak tasarlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Etik Kurul Onayı

Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, 1 Şubat 2026–22 Mayıs 2026 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Bu araştırma, T.C. Hacettepe Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: SBA 25/1004, Onay Tarihi: 12.01.2026). Çalışma süresince Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun hareket edilmiş ve araştırmaya katılan tüm bireylerden yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

3.3. Çalışma Popülasyonu

Çalışma popülasyonunu, 2018 yılında Houssein tarafından Hacettepe Üniversitesi'nde yürütülen çalışmaya katılmış olan 40 yaş ve üzeri HİYB'lerden oluşan başlangıç kohortu oluşturmuştur. Bahsi geçen başlangıç kohortunda 95 HİYB yer almakta olup, 2026 yılında, bu bireyler yeniden değerlendirme amacıyla iletişim bilgileri üzerinden araştırmaya davet edilmiştir. Ulaşılabilen, çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı aydınlatılmış onam veren toplam 56 HİYB yüz yüze değerlendirilmiştir.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 2018 yılında Houssein tarafından yürütülen orijinal kohort çalışmasına katılmış olmak,
- 2026 yeniden değerlendirmesine katılmayı kabul etmek,

- Yazılı aydınlatılmış onam vermiş olmak.

Araştırmadan dışlanma kriterleri:

- İleri evre demans tanısı bulunmak,
- Çalışmaya kooperasyonu engelleyecek düzeyde bilişsel bozukluk veya iletişim güçlüğü bulunmak,
- Araştırmaya gönüllü olmamak veya yazılı aydınlatılmış onam vermemek.

Başlangıç kohortunda yer almakla birlikte 2026 yılında yüz yüze değerlendirilemeyen bireyler, ulaşılamama, çalışmaya katılmayı kabul etmeme veya ölüm gibi nedenler açısından kaydedilmiş ve katılımcı akışı bulgular bölümünde çalışma akış şeması ile gösterilmiştir.

3.4. Veri Kaynakları ve Veri Toplama Süreci

Araştırma veri seti, 2018 başlangıç değerlendirmesi, 2026 yılında yeniden değerlendirmesi ve kurumsal hasta kayıtları olmak üzere üç tamamlayıcı kaynak üzerinden yapılandırılmıştır. Başlangıç verileri, Houssein tarafından 2018 yılında aynı merkezde yürütülen orijinal çalışmanın tez veri setinden ve gerekli durumlarda ilgili hasta kayıtlarından elde edilmiştir. Bu veriler, kohortun başlangıç durumunu temsil eden T0 veri matrisi olarak düzenlenmiştir. İzlem verileri, 2026 yılında çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin Geriatri Bilim Dalı'nda gerçekleştirilen yüz yüze değerlendirmeleri sırasında prospektif olarak toplanmıştır. Değerlendirmeler, katılımcıların rutin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji poliklinik izlemleriyle uyumlu olacak şekilde planlanmış; tüm bilgiler bu çalışma için tasarlanan standart veri toplama formuna kaydedilmiştir. Kurumsal hasta kayıtları ise Hacettepe Üniversitesi hastane otomasyon sistemi (Nucleus®) ve ilgili poliklinik elektronik dosyaları üzerinden incelenmiştir. Klinik öykü, laboratuvar sonuçları ve tedavi süreçlerine ilişkin bilgiler elektronik kayıtlarla doğrulanmış; eksik, çelişkili veya tarihsel olarak uyumsuz görülen veriler hasta e-dosyaları ile karşılaştırılarak kontrol edilmiştir. Analiz öncesinde, 2018 yılı başlangıç ve 2026 yılı izlem verileri birey düzeyinde eşleştirilmiştir.

3.5. Demografik, Klinik ve HIV ile İlişkili Değişkenler

Katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, birlikte yaşadığı kişi, sigara kullanımı, alkol kullanımı, madde kullanım öyküsü ve egzersiz alışkanlığı gibi demografik ve yaşam tarzına ilişkin bilgileri kaydedilmiştir. Klinik değerlendirme kapsamında boy, vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, bel, kalça, uyluk, baldır ve kol çevresi, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaç sayısı, çoklu ilaç kullanımı ve son bir yıl içinde istemsiz kilo kaybı sorgulanmıştır. HIV ile ilişkili değişkenler arasında HIV tanı yılı, hastalık süresi, tanı anında CDC evresi, antiretroviral tedavi süresi, kullanılan antiretroviral tedavi rejimi, CD4+ T lenfosit sayısı, CD8+ T lenfosit sayısı, CD4+/CD8+ T lenfosit oranı, HIV RNA düzeyi, güncel viral supresyon durumu (HIV RNA < 200 kopya/mL), CD4+/CD8+ T lenfosit <0.5 olarak geçen kümülatif süre (ay cinsinden), CD4+ T lenfosit <200 hücre/mm³ kümülatif süre (ay cinsinden) ve nadir CD4+ T lenfosit sayısı yer almıştır.

3.6. Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

Katılımcılara 2026 yeniden değerlendirme sürecinde yüz yüze görüşme yöntemiyle kapsamlı geriatrik değerlendirme uygulanmıştır. Fonksiyonel durum, temel günlük yaşam aktiviteleri için Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri için Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir (185, 186). Nutrisyonel durum Mini Nutrisyonel Değerlendirme-Kısa Form ile, bilişsel durum Mini Mental Durum Testi ve Quick Mild Cognitive Impairment Test-Türkçe formu (QMCI-TR) ile, depresif belirtiler ise 15 maddelik Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği-Kısa Form ile değerlendirilmiştir (187-190). Ayrıca son bir yıl içinde düşme öyküsü, son bir yıl içinde hastaneye yatış öyküsü ve üriner inkontinans varlığı sorgulanmıştır. HİYB'lerin kümülatif farmakolojik yükünü tam olarak yansıtabilmek amacıyla polifarmasi, ART ilaçları da dahil olmak üzere düzenli kullanılan toplam ilaç sayısının ≥ 5 olması şeklinde tanımlanmıştır.

3.7. Kırılgnlık Değerlendirmesi

Katılımcıların kırılgnlık durumu, Klinik Kırılgnlık Ölçeği, Fried Kırılgnlık Fenotipi, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği ve Beş Maddeli Sosyal Kırılgnlık İndeksi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Fried Kırılgnlık Fenotipi; istemsiz kilo kaybı, tükenmişlik, düşük fiziksel aktivite, azalmış el kavrama kuvveti ve yavaş yürüme hızı olmak üzere beş bileşen üzerinden uygulanmıştır. Toplam bileşen sayısına göre 0 puan alan bireyler sağlam, 1–2 puan alan bireyler pre-frail, 3–5 puan alan bireyler ise kırılgn olarak sınıflandırılmıştır.

Edmonton Kırılgnlık Ölçeęi, kırılgnlığın bilişsel durum, genel sağlık durumu, sosyal destek, fonksiyonel bağımsızlık, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali, kontinans ve fiziksel performanstan oluşan çok boyutlu yapısını ölçmek üzere uygulanmıştır. Ölçekten elde edilen toplam skor 0–17 arasında değişmekte olup; 0–4 puan kırılgn değil, 5–6 puan kırılgnlık ačısından hassas/görünürde savunmasız, 7–8 puan hafif kırılgn, 9–10 puan orta derecede kırılgn ve 11–17 puan ileri derecede kırılgn olarak kabul edilmiştir.

Sosyal kırılgnlık, Beş Maddeli Sosyal Kırılgnlık İndeksi ile değerlendirilmiştir. Ölçekten elde edilen toplam skor 0–5 arasında değişmektedir. Toplam skorun 0 olması sosyal kırılgnlık yokluğu, 1 olması sosyal kırılgnlık ačısından risk/prefrail durum, 2 ve üzerinde olması ise sosyal kırılgnlık varlığı olarak sınıflandırılmıştır.

3.8. Sarkopeni Değerlendirmesi ve Kas Ölçümleri

Katılımcıların sarkopeni durumu, EWGSOP2 önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Buna göre düşük kas kuvveti saptanan bireyler olası sarkopeni, düşük kas kuvvetine düşük kas kütleinin eşlik ettiği bireyler doğrulanmış sarkopeni, düşük kas kuvveti ve düşük kas kütleine ek olarak düşük fiziksel performans bulunan bireyler ise ağır sarkopeni olarak sınıflandırılmıştır (4). Ek olarak, kas yapısına ilişkin ayrıntılı değerlendirme amacıyla kas ultrasonografisi yapılmıştır.

Sarkopeni riskinin taranması amacıyla SARC-F ölçeği uygulanmıştır. Ölçekten elde edilen toplam skor 0–10 arasında değişmekte olup, 4 ve üzerindeki değerler sarkopeni riski açısından pozitif kabul edilmiştir (171). Kas kuvveti değerlendirmesinde el kavrama kuvveti ve beş kez otur-kalk testi kullanılmıştır. El kavrama kuvveti Takai® marka el dinamometresi ile kilogram cinsinden ölçülmüş; sağ ve sol el ölçümleri arasındaki en yüksek değer analizlerde esas alınmıştır. Düşük el kavrama kuvveti için erkeklerde <27 kg, kadınlarda <16 kg eşik değerleri kullanılmıştır (4). Beş kez otur-kalk testinde katılımcıdan sandalyeden kollarını kullanmadan beş kez ardışık olarak kalkıp oturması istenmiş ve testi tamamlama süresi saniye cinsinden kaydedilmiştir. Test süresinin 15 saniyenin üzerinde olması düşük kas kuvveti lehine değerlendirilmiştir (4).

Katılımcıların kas kütlesi ve vücut kompozisyonu, biyoelektrik impedans analizi (BIA) yöntemiyle değerlendirilmiştir. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde bulunan Tanita-BC418 marka BIA ile yapılmıştır. BIA ölçümlerinin standardizasyonu için katılımcıların en az 8 saatlik gece açlığı sonrasında, mesaneleri boşaltılmış halde ve son 24 saat içinde ağır egzersiz yapmamış olmalarına dikkat edilmiştir. Cihaz çıktısında yer alan yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, vücut yağ yüzdesi, toplam vücut suyu, toplam kas kütlesi, bazal metabolizma hızı, impedans değeri ve segmental vücut kompozisyonu ölçümleri kaydedilmiştir.

Kas kütlelerinin 2018 ve 2026 değerlendirmelerinde kullanılan BIA cihazları ve buna bağlı olarak, elde edilen vücut kompozisyonu değişkenleri arasında farklılık bulunmaktadır. 2018 başlangıç veri setinde yağsız vücut kütlesi (Fat-Free Mass, FFM) ve yağsız vücut kütle indeksi (Fat-Free Mass Index, FFMI) yer almakla birlikte, apendiküler iskelet kas kütlesi (Appendicular Skeletal Muscle Mass, ASM) ve apendiküler iskelet kas kütle indeksi (Appendicular Skeletal Muscle Mass Index, ASMI) değişkenleri bulunmamaktadır. Buna karşılık 2026 değerlendirmesinde kullanılan Tanita-BC418 cihazı segmental kas kütlesi ölçümü sağlayabilmekte ve ASMI hesaplanmasına olanak vermektedir. Ancak 2018 başlangıç verileriyle karşılaştırılabilirliği korumak amacıyla, longitudinal analizlerde ASMI kullanılmamış; her iki dönem için de FFM temel alınmıştır. Bunun için, iskelet kas kütlesi (skeletal muscle mass, SMM), daha önce EWGSOP tanımına göre sarkopeni

değerlendirmesinde kullanılmış ve kreatinin atılımına dayalı referans yöntemlerle doğrulanmış olan SMM (kg)= $0,566 \times \text{FFM}$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Ardından SMM, vücut kitle indeksine (VKİ) bölünerek VKİ'ye göre düzeltilmiş iskelet kas kütlesi indeksi (SMMI/VKİ) elde edilmiştir. Düşük kas kütlesi için Türk popülasyonuna özgü eşik değerler kullanılmış; erkeklerde $\text{SMM/VKİ} < 1,049$, kadınlarda $\text{SMM/VKİ} < 0,823$ düşük kas kütlesi olarak kabul edilmiştir (191, 192). Böylece düşük kas kütlesi, 2026 kesitsel değerlendirmesinde EWGSOP2 kriterlerine uygun olarak, ASMI üzerinden ve erkekler için $< 7 \text{ kg/m}^2$ kadınlar için $< 5.5 \text{ kg/m}^2$ kesim değerleri kullanılarak hesaplanmış; 2018 ve 2026 karşılaştırılmasında ise FFM değeri üzerinden türetilen türetilmiş SMMI/VKİ değişkeni üzerinden hesaplanmıştır.

Fiziksel performans değerlendirmesinde 4 metre yürüme testi (*gait speed*) ve Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (TUG) kullanılmıştır. 4 metre yürüme testinde katılımcının olağan yürüme hızı metre/saniye cinsinden hesaplanmıştır. Yürüme hızının $0,8 \text{ m/sn}$ ve altında olması düşük fiziksel performans olarak kabul edilmiştir. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi'nde ise katılımcının sandalyeden kalkması, üç metre yürümesi, geri dönmesi ve tekrar oturması için geçen süre saniye cinsinden kaydedilmiştir; 20 saniye ve üzeri değerler düşük fiziksel performans olarak kabul edilmiştir.

Kas ultrasonografisi ile alt ekstremit ve abdominal kas yapısına ilişkin ölçümler yapılmıştır. Bu kapsamda gastroknemius kas kalınlığı, fasikül uzunluğu ve pennasyon açısı; rektus femoris kas kalınlığı ve kesitsel alanı kaydedilmiştir. Ayrıca rektus abdominis, eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis kas kalınlıkları ile bacak ve karın yağ dokusuna ilişkin ultrasonografik ölçümler veri formuna işlenmiştir. Ölçülen kas kalınlıkları santimetre cinsinden kaydedilmiş; 2018 başlangıç verileriyle karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla Gastroknemius kas kalınlığı için milimetre cinsinden türetilmiş değişken ayrıca oluşturulmuştur. Tüm ultrasonografik ölçümler, araştırmacılar arası değişkenliği dışlamak amacıyla SARCUS protokolüne uygun olarak tek bir deneyimli araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir (173). Değerlendirmelerde General Electric LOGIQ 200 Pro ultrasonografi cihazı ve 12 MHz lineer prob kullanılmış; kas kompresyonunu önlemek için bol jel kullanılarak hastalar supin pozisyondayken ölçümler alınmıştır.

Sarkopeni progresyonu, 2018 değerlendirmesine kıyasla 2026 değerlendirmesinde daha ileri bir sarkopeni evresine geçişi olarak tanımlanmıştır. Buna göre sarkopeni olmayan bireylerin olası sarkopeni, doprulanmış sarkopeni veya şiddetli sarkopeni evresine geçmesi; olası sarkopenisi olan bireylerin doğrulanmış ya da şiddetli sarkopeni evresine ilerlemesi ve doğrulanmış sarkopenisi olan bireylerin şiddetli sarkopeni evresine ilerlemesi progresyon olarak kabul edilmiştir. Aynı evrede kalma stabil seyir, daha düşük evreye geçiş ise regresyon olarak değerlendirilmiştir.

3.9. Komorbidite, Kardiyovasküler Risk, Kırık Riski ve Mortalite İndeksleri

Katılımcıların komorbidite yükü Charlson Komorbidite İndeksi ile değerlendirilmiştir (193). Komorbid hastalıklar hasta beyanı, mevcut tanılar ve hastane kayıtları birlikte incelenerek kaydedilmiş; indeks puanı ilgili tanılar ve yaş bilgisi dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde, HİYB'ler için geliştirilmiş olan D:A:D kardiyovasküler risk skorlaması kullanılmıştır (194). D:A:D skoru, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, diyabet, kan basıncı ve lipid parametreleri gibi klasik kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak, HIV ile ilişkili değişkenleri ve antiretroviral tedavi maruziyetlerini de dikkate alan bir risk değerlendirme aracıdır. Hesaplama için D:A:D hesaplama aracı (<https://chip.dk/Resources/Clinical-risk-scores>) kullanılmış ve elde edilen kardiyovasküler risk değeri çalışma veri setine kaydedilmiştir.

Kırık riski değerlendirmesi için FRAX Kırık Riski Değerlendirme Aracı kullanılmıştır. FRAX hesaplamasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveyn kalça kırığı öyküsü, sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz nedenleri, alkol kullanımı ve femur boyun T skoru dikkate alınmıştır.

Hesaplamalar <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> internet sitesi üzerinden Türkiye modeli seçilerek yapılmış; 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski ve 10 yıllık kalça kırığı riski yüzde olarak kaydedilmiştir. Mortalite riskinin değerlendirilmesinde VACS 2.0 indeksi kullanılmıştır. VACS 2.0 indeksi; yaş, CD4+

T lenfosit sayısı, HIV RNA düzeyi, hemoglobin, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, hepatit C durumu, vücut kitle indeksi, albumin ve lökosit sayısı gibi HIV ile ilişkili ve sistemik klinik değişkenleri birlikte değerlendiren prognostik bir indekstir (195, 196). VACS 2.0 skoru ve öngörülen 5 yıllık mortalite riski, çevrimiçi VACS 2.0 Index hesaplama aracı kullanılarak hesaplanmış ve veri setine kaydedilmiştir.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenler sayı ve yüzde [n (%)] ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemlerle (histogram ve Q-Q grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk ve/veya Kolmogorov-Smirnov testleri) değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise medyan (25.–75. persentil) olarak raporlanmıştır.

Çalışmanın 2026 yılı kesitsel değerlendirmelerinde iki bağımsız grup arasındaki sürekli değişken karşılaştırmalarında, değişkenin dağılım özelliğine göre bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi uygulanmış; beklenen hücre sayılarının düşük olduğu 2x2 tablolarda Fisher kesin testi tercih edilmiştir. Beklenen hücre sayılarının düşük olduğu çok kategorili karşılaştırmalar dikkatli yorumlanmıştır.

Longitudinal analizlerde, 2018 ve 2026 yıllarında aynı bireylerden elde edilen eşleştirilmiş veriler değerlendirilmiştir. İki zaman noktası arasındaki sürekli değişken değişimleri, değişkenlerin dağılım özelliklerine göre eşleştirilmiş örneklem t-testi veya Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. İki kategorili eşleştirilmiş değişkenlerin zaman içindeki değişimi McNemar testi ile, ikiden fazla kategorisi olan eşleştirilmiş ordinal/kategorik değişkenlerin değişimi ise marjinal homojenlik testi ile değerlendirilmiştir. Kırılgnlık ve sarkopeni durumundaki 2018–2026 değişimleri ayrıca progresyon ve gerileme durumları üzerinden tanımlanmıştır.

Antiretroviral tedavi rejimlerine göre yapılan analizlerde, tüm güncel ART rejimleri tanımlayıcı olarak sunulmuştur. Ancak bazı ART rejimlerinde katılımcı sayısının çok düşük olması nedeniyle, istatistiksel karşılaştırmalar çalışma popülasyonunda en sık kullanılan iki güncel rejim olan TAF/FTC/BIC ve DTG/3TC grupları arasında yürütülmüştür. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre yapılan analizlerde katılımcılar, Pİ kullanım öyküsü olan ve olmayan bireyler olarak iki gruba ayrılmıştır.

Sarkopeni progresyonu ve hipertansiyon progresyonu, 2018–2026 izlem sürecinde ilgili klinik durumun başlangıç değerlendirmesine göre daha ileri kategoriye geçmesi veya yeni gelişmesi olarak değerlendirilmiştir. Sarkopeni progresyonu ile ilişkili olabilecek faktörler, değişken gruplarına göre oluşturulan çok değişkenli lojistik regresyon modelleri ile incelenmiştir. Olay sayısının sınırlı olması nedeniyle modeller keşifsel nitelikte kurulmuş ve sonuçlar nedensel veya kesin öngörücü ilişkiler olarak yorumlanmamıştır. Lojistik regresyon analizlerinde sonuçlar odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile sunulmuştur. Model uyumu uygun modellerde Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir.

İzlem sürecinde mortalite ile ilişkili değerlendirmelerde Cox regresyon analizi kullanılmıştır. İzlem sürecinde vefat ettiği belirlenen katılımcı sayısının sınırlı olması nedeniyle mortalite analizleri keşifsel nitelikte değerlendirilmiş ve sonuçlar hazard ratio (HR) ve %95 güven aralığı ile raporlanmıştır.

Eksik veriler her değişken için ayrıca değerlendirilmiş ve analizlerde ilgili değişken için mevcut verisi bulunan katılımcılar kullanılmıştır. Takipten düşme etkisini (attrition bias) dışlayabilmek amacıyla; 2026 yılındaki değerlendirmeye katılan bireyler (n=56) ile çalışmaya katılmayı reddeden bireylerin (n=35) 2018 yılına ait bazal demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, CD4+ sayısı vb.) karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir.

Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

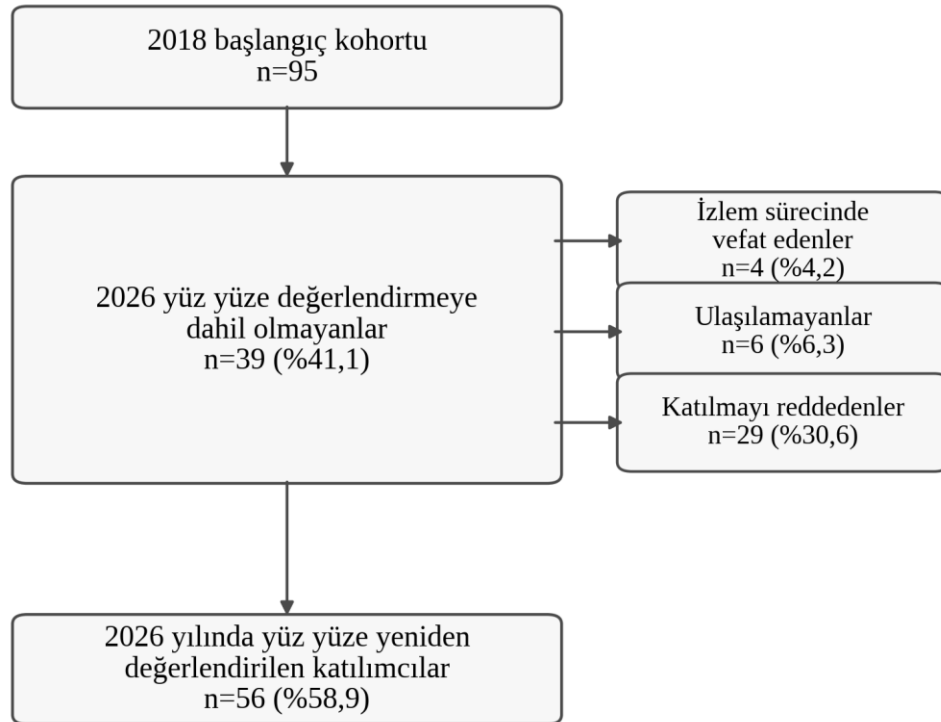
4. BULGULAR

4.1 Çalışma Popülasyonu ve İzlem Durumu

Çalışmanın başlangıç popülasyonunu, 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde değerlendirilmiş olan 40 yaş ve üzeri HIV ile yaşayan bireylerden oluşan 95 kişilik kohort oluşturmıştır. Bu kohortun 2018–2026 izlem sürecindeki değerlendirmesinde 56 katılımcı (%58,9) 2026 yılında yüz yüze yeniden değerlendirmeye katılmış; 4 katılımcının (%4,2) izlem sürecinde vefat ettiği belirlenmiştir. Başlangıç kohortundaki 6 katılımcıya (%6,3) ulaşılamamış, 29 katılımcı (%30,6) ise çalışmaya katılmayı reddetmiştir.

Bu doğrultuda, 2026 yılı kesitsel analizleri yüz yüze yeniden değerlendirilen 56 katılımcı üzerinden yürütülmüştür.

Çalışmanın akış şeması Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 3. Çalışma Akış Şeması

4.2. Çalışma Popülasyonunun Sosyodemografik, Klinik ve Antropometrik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen ve 2026 yılında yüz yüze yeniden değerlendirilen 56 katılımcının sosyodemografik özellikleri ve 2018–2026 izlem sürecindeki yaşam tarzı alışkanlıkları Tablo 6’da sunulmuştur. Katılımcıların yaş medyanı 2018 yılında 48,5 yıl (25.–75. persentil: 45,0–54,8), 2026 yılında ise 56,0 yıl (25.–75. persentil: 52,3–62,8) olarak kaydedilmiştir. Kohortun 43’ünü (%76,8) erkek, 13’ünü (%23,2) kadın katılımcılar oluşturmuştur. Eğitim düzeyi açısından en sık lisans (n=19, %33,9) ve ilkokul (n=17, %30,4) mezuniyeti izlenmiş; 2026 değerlendirmesinde katılımcıların 29’u (%51,8) eşi veya partneriyle, 21’i (%37,5) tek başına ve 6’sı (%10,7) akrabalarıyla birlikte yaşamaktaydı.

Yaşam tarzı alışkanlıkları değerlendirildiğinde, aktif sigara içiciliği oranı 2018 yılında %30,4 iken 2026 yılında %55,4’e yükselmiş ve sigara kullanımı kategorilerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Alkol kullanımı 2018 yılında %42,9’dan 2026 yılında %28,6’ya gerilemiş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,039). Madde kullanım öyküsünde ise 2018–2026 izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=1,000). Egzersiz ve fiziksel aktivite düzeyi yalnızca 2026 değerlendirmesinde kaydedilmiş olup, katılımcıların 18’i (%32,1) egzersiz yaptığını bildirmiştir. IPAQ sınıflamasına göre 39 katılımcı (%69,6) düşük, 17 katılımcı (%30,4) orta fiziksel aktivite düzeyinde yer almış, yüksek fiziksel aktivite düzeyinde katılımcı bulunmamıştır.

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik özellikleri ve yaşam tarzı alışkanlıklarının 2018–2026 izlem sürecindeki dağılımı

Değişken	2018	2026	p değeri
Yaş, yıl	48,5 (45,0–54,8)	56,0 (52,3–62,8)	—
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	43 (76,8)	43 (76,8)	—
Kadın	13 (23,2)	13 (23,2)	—
Eğitim düzeyi, n (%)			
Okuryazar değil	1 (1,8)	1 (1,8)	—
İlkokul	17 (30,4)	17 (30,4)	—
Ortaokul	10 (17,9)	10 (17,9)	—
Lise	9 (16,1)	9 (16,1)	—
Lisans	19 (33,9)	19 (33,9)	—
Sigara kullanımı, n (%)			0,001
Hiç içmemiş	24 (42,9)	18 (32,1)	
Bırakmış/eski içici	15 (26,8)	7 (12,5)	
Aktif içici	17 (30,4)	31 (55,4)	
Alkol kullanımı, n (%)	24 (42,9)	16 (28,6)	0,039
Madde kullanım öyküsü, n (%)	2 (3,6)	3 (5,4)	1,000
Birlikte yaşadığı kişi, n (%)			
Tek başına	—	21 (37,5)	—
Eşi/partneri ile	—	29 (51,8)	—
Akrabaları ile	—	6 (10,7)	—
Egzersiz yapma durumu, n (%)			
Hayır	—	38 (67,9)	—
Evet	—	18 (32,1)	—
IPAQ’a göre fiziksel aktivite düzeyi, n (%)			
Düşük	—	39 (69,6)	—
Orta	—	17 (30,4)	—
Yüksek	—	0 (0,0)	—

Not: Sürekli değişkenler medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur.
IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; —: karşılaştırma yapılmamıştır/uygun değildir.

Katılımcıların komorbidite profili Tablo 7’de verilmiştir. En az bir ek hastalık varlığı 2018 yılında %60,7 iken 2026 yılında %82,1’e yükselmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,012$). Ek hastalık sayısı da 2018 yılında medyan 1,0 (25.–75. persentil: 0,0–2,0) iken, 2026 yılında medyan 2,0 (25.–75. persentil: 1,0–4,0) olarak kaydedilmiş; 2018–2026 izlem sürecindeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$).

Spesifik komorbiditeler içinde hipertansiyon sıklığı 2018 yılında %21,4'ten 2026 yılında %41,1'e yükselmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$). Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve santral sinir sistemi tutulumu/hastalığı açısından iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Yalnızca 2026 değerlendirmesinde kaydedilen komorbiditeler arasında dislipidemi %44,6, serebrovasküler hastalık %10,7, malignite veya malignite öyküsü %8,9, KOAH %5,4, kalp yetersizliği ve astım ise %3,6 oranında saptanmıştır. Kemik sağlığı durumu kategorilerinde de 2018–2026 izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmiş; normal kemik mineral durumu oranı azalırken osteopeni ve osteoporoz oranları artmıştır ($p<0,001$).

Tablo 7. Çalışma popülasyonunda eşlik eden hastalıkların 2018–2026 izlem sürecindeki dağılımı

Değişken	2018	2026	p değeri
En az bir ek hastalık varlığı, n (%)	34 (60,7)	46 (82,1)	0,012
Ek hastalık sayısı	1,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–4,0)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	11 (19,6)	14 (25,0)	0,375
Hipertansiyon, n (%)	12 (21,4)	23 (41,1)	0,007
Koroner arter hastalığı, n (%)	10 (17,9)	14 (25,0)	0,388
Kronik böbrek hastalığı, n (%)	3 (5,4)	4 (7,1)	1,000
Kalp yetersizliği, n (%)	—	2 (3,6)	—
Astım, n (%)	—	2 (3,6)	—
Malignite/malignite öyküsü, n (%)	—	5 (8,9)	—
Serebrovasküler hastalık, n (%)	—	6 (10,7)	—
KOAH, n (%)	—	3 (5,4)	—
Dislipidemi, n (%)	—	25 (44,6)	—
Santral sinir sistemi tutulumu/hastalığı, n (%)	4 (7,1)	1 (1,8)	0,375
Kemik sağlığı durumu, n (%)			<0,001
Normal	44 (78,6)	26 (46,4)	
Osteopeni	5 (8,9)	25 (44,6)	
Osteoporoz	0 (0,0)	5 (8,9)	
Eksik veri	7 (12,5)	0 (0,0)	

Not: Sürekli değişkenler medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. Kemik sağlığı durumu karşılaştırması, her iki dönemde de verisi bulunan katılımcılar üzerinden (n:49) yapılmıştır. KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; —: 2018 başlangıç veri setinde kaydı olmadığı için karşılaştırma yapılmamıştır, 2026 kesitsel prevalansları verilmiştir.

Katılımcıların antropometrik ölçümlerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değişimi Tablo 8’de gösterilmiştir. Vücut ağırlığı 2018 yılında $77,23 \pm 11,06$ kg iken 2026 yılında $79,86 \pm 13,22$ kg olarak kaydedilmiş ve izlem sürecindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Benzer şekilde, BKİ 2018 yılında $26,61 \pm 3,38$ kg/m² iken 2026 yılında $27,93 \pm 4,50$ kg/m²’ye yükselmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

BKİ kategorileri değerlendirildiğinde, 2018 yılında toplam obezite oranı %17,9 iken 2026 yılında %28,6’ya yükselmiştir. BKİ kategorilerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$). Bel çevresi medyan değeri 2018 yılında 94,5 cm (25.–75. persentil: 86,3–101,8) iken 2026 yılında 95,0 cm (25.–75. persentil: 91,0–102,5) olarak kaydedilmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,047$). Kalça çevresi ve bel/kalça oranında ise iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,890$ ve $p=0,065$). Baldır çevresi yalnızca 2026 değerlendirmesinde ölçülmüş olup $37,4 \pm 4,31$ cm olarak kaydedilmiştir.

Tablo 8. Çalışma popülasyonunun antropometrik ölçümlerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değişimi

Değişken	2018	2026	p değeri
Boy, cm	170,0 (165,5–175,0)	170,5 (165,0–174,0)	0,010
Kilo, kg	$77,23 \pm 11,06$	$79,86 \pm 13,22$	0,003
BKİ, kg/m ²	$26,61 \pm 3,38$	$27,93 \pm 4,50$	<0,001
BKİ kategorisi, n (%)			0,010
Düşük kilolu (<18,5 kg/m ²)	1 (1,8)	1 (1,8)	
Normal kilolu (18,5–24,9 kg/m ²)	17 (30,4)	13 (23,2)	
Fazla kilolu (25,0–29,9 kg/m ²)	28 (50,0)	26 (46,4)	
1. derece obezite (30,0–34,9 kg/m ²)	9 (16,1)	11 (19,6)	
2. derece obezite (35,0–39,9 kg/m ²)	1 (1,8)	5 (8,9)	
Bel çevresi, cm	94,5 (86,3–101,8)	95,0 (91,0–102,5)	0,047
Kalça çevresi, cm	102,0 (97,0–107,8)	100,0 (95,0–107,8)	0,890
Baldır çevresi, cm	—	$37,4 \pm 4,31$	—
Bel/kalça oranı	0,93 (0,80–0,99)	0,95 (0,90–0,99)	0,065

Not: Sürekli değişkenler normal dağılım özelliklerine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler n (%) olarak verilmiştir.

BKİ: beden kitle indeksi; —: karşılaştırma yapılmamıştır/uygun değildir. BKİ kategorileri için eşleştirilmiş kategorik karşılaştırma yapılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.3. Çalışma Popülasyonunun HIV ile İlişkili Klinik, İmmünolojik, Virolojik ve Antiretroviral Tedavi Özellikleri

Katılımcıların HIV tanı anındaki immünolojik ve virolojik özellikleri, 2026 değerlendirmesindeki güncel HIV ilişkili parametreleri ve HIV ile ilişkili klinik öyküleri Tablo 9’da sunulmuştur. Tanı anında CD4+ T lenfosit sayısı medyan 274 hücre/ μ L (25.–75. persentil: 104–434), CD4+/CD8+ T lenfosit oranı medyan 0,30 (25.–75. persentil: 0,17–0,44) olarak kaydedilmiştir. Tanı anındaki HIV RNA düzeyi medyan 138.000 kopya/mL (25.–75. persentil: 32.456–374.500) olup, CDC evresi dağılımında katılımcıların %66,1’i CDC A, %16,1’i CDC B ve %17,9’u CDC C evresinde yer almıştır.

2026 değerlendirmesinde CD4+ T lenfosit sayısı medyan 901,0 hücre/ μ L (25.–75. persentil: 716,8–1139,2), CD4+/CD8+ T lenfosit oranı medyan 1,03 (25.–75. persentil: 0,81–1,38) olarak kaydedilmiştir. Güncel viral supresyon durumu değerlendirildiğinde, 54 katılımcıda (%96,4) HIV RNA düzeyi <200 kopya/mL, 2 katılımcıda (%3,6) ise $\geq$ 200 kopya/mL bulunmuştur. HIV RNA düzeyi $\geq$ 200 kopya/mL olan iki olgu incelendiğinde, ilki tedaviyi kendi isteği ile bırakmış olup, ikinci olguda bilinen çoklu ilaç direnci mevcuttur. Katılımcıların kırk dokuzunda (%87,5) HIV RNA düzeyi <50 kopya/mL (saptanamaz) ve yedisinde (%12,5) HIV RNA düzeyi $\geq$ 50 kopya/mL (saptanabilir) olarak tespit edilmiştir. Nadir CD4+ T lenfosit sayısı medyan 273 hücre/ μ L (25.–75. persentil: 94,25–431) idi. CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/ μ L’nin altında kaldığı toplam süre medyan 0,0 ay (25.–75. persentil: 0,0–2,0), CD4+/CD8+ T lenfosit oranının 0,5’in altında kaldığı toplam süre medyan 4,0 ay (25.–75. persentil: 0,0–34,0) olarak hesaplanmıştır. HIV RNA <200 kopya/mL olarak viral baskılanmış toplam süre medyan 129,0 ay (25.–75. persentil: 105,0–156,0) olarak kaydedilmiştir.

HIV ile ilişkili klinik öykü değerlendirildiğinde, AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü katılımcıların %28,6’sında (n=16) mevcuttu. HIV enfeksiyonu süresi medyan 13 yıl (25.–75. persentil: 10–18,75) olarak bulunmuştur.

Tablo 9. Çalışma popülasyonunun HIV tanı anındaki ve 2026 değerlendirmesindeki klinik, immünolojik ve virolojik özellikleri

Özellik	Değer
Tanı anındaki virolojik ve immünolojik durum	
Tanı anında CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	274 (104–434)
Tanı anında CD8+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	837,0 (574,2–1129,2)
Tanı anında CD4/CD8 oranı	0,30 (0,17–0,44)
Tanı anında HIV RNA, kopya/mL	138.000 (32.456–374.500)
Tanı anındaki CDC evresi, n (%)	
CDC A	37 (66,1)
CDC B	9 (16,1)
CDC C	10 (17,9)
Güncel virolojik ve immünolojik durum	
2026 CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	901,0 (716,8–1139,2)
2026 CD8+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	846,5 (609,0–1175,8)
2026 CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	1,03 (0,81–1,38)
2026 HIV RNA, kopya/mL	0 (0–0)
2026 viral supresyon durumu, n (%)	
HIV RNA <200 kopya/mL	54 (96,4)
HIV RNA $\geq$ 200 kopya/mL	2 (3,6)
HIV RNA <50 kopya/mL (saptanamaz)	49 (87,5)
HIV RNA $\geq$ 50 kopya/mL (saptanabilir)	7 (12,5)
Nadir CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	273 (94,25–431)
CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/ μ L’nin altında kaldığı toplam süre, ay	0,0 (0,0–2,0)
CD4/CD8 oranının 0,5’in altında kaldığı toplam süre, ay	4,0 (0,0–34,0)
HIV RNA <200 kopya/mL olarak baskılanmış toplam süre, ay	129,0 (105,0–156,0)
HIV ile ilişkili klinik öykü	
AIDS tanımlayıcı hastalık öyküsü, n (%)	
Yok	40 (71,4)
Var	16 (28,6)
HIV tanı süresi, yıl	13 (10–18,75)

Veriler medyan (25.–75. persentil) veya n (%) olarak sunulmuştur. Saptanamaz HIV RNA değerleri (<50 kopya/mL) analizde 0 kopya/mL olarak kodlanmıştır. CDC: Centers for Disease Control and Prevention; HIV RNA: insan immün yetmezlik virüsü ribonükleik asidi.

Katılımcıların 2026 yılındaki güncel antiretroviral tedavi rejimleri ve kümülatif ART sınıf maruziyetleri Tablo 10’da verilmiştir. Güncel ART rejimleri incelendiğinde en sık kullanılan rejim DTG/3TC (%57,1; n=32) olup, bunu TAF/FTC/BIC (%33,9;

n=19) izlemiştir. Diğer ART rejimleri daha sınırlı sayıda katılımcı tarafından kullanılmaktaydı.

Toplam ART kullanım süresi medyan 143,5 ay (25.–75. persentil: 110,8–170,5) olarak hesaplanmıştır. Tüm katılımcıların INSTI ve NRTI kullanım öyküsü mevcuttu. TDF kullanım öyküsü 52 katılımcıda (%92,9), proteaz inhibitörü kullanım öyküsü 22 katılımcıda (%39,3), toksik NRTI (zidovudin veya d4T) kullanım öyküsü ise 11 katılımcıda (%19,6) saptanmıştır. Kümülatif ART sınıf maruziyet süreleri Tablo 10’da sunulmuştur.

Tablo 10. Çalışma popülasyonunun güncel antiretroviral tedavi rejimleri ve kümülatif ART sınıf maruziyetleri

Özellik	Değer
Güncel antiretroviral tedavi rejimi	
2026 ART rejimi, n (%)	
TAF/FTC/BIC	19 (33,9)
DTG/3TC	32 (57,1)
TDF/FTC/DTG	2 (3,6)
DOR/3TC/TDF	2 (3,6)
DOR/TDF/FTC/DTG	1 (1,8)
Kümülatif ART maruziyeti	
Toplam ART kullanım süresi, ay	143,5 (110,8–170,5)
INSTI kullanım öyküsü, n (%)	
Var	56 (100,0)
INSTI kullanım süresi, ay	109,7 ± 24,6
NRTI kullanım öyküsü, n (%)	
Var	56 (100,0)
NRTI kullanım süresi, ay	143,5 (110,2–169,5)
Proteaz inhibitörü kullanım öyküsü, n (%)	
Yok	34 (60,7)
Var	22 (39,3)
Proteaz inhibitörü kullanım süresi, maruz kalanlar arasında, ay	47,5 (36,5–96,3)
TDF kullanım öyküsü, n (%)	
Yok	4 (7,1)
Var	52 (92,9)

Tablo 10. (devam) Çalışma popülasyonunun güncel antiretroviral tedavi rejimleri ve kümülatif ART sınıf maruziyetleri

Özellik	Değer
Toplam TDF kullanım süresi, maruz kalanlar arasında, ay	56,2 ± 34,9
Toksik NRTI (AZT veya d4T) kullanım öyküsü, n (%)	
Yok	45 (80,4)
Var	11 (19,6)
Toksik NRTI kullanım süresi, maruz kalanlar arasında, ay	94,6 ± 44,0

Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (25.–75. persentil) veya n (%) olarak sunulmuştur. ART: antiretroviral tedavi; AZT: zidovudin; BIC: biktegravir; d4T: stavudine; DOR: doravirin; DTG: dolutegravir; FTC: emtricitabin; INSTI: integras inhibitörü; NRTI: nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörü; PI: proteaz inhibitörü; TAF: tenofovir alafenamid; TDF: tenofovir disoproksil fumarat; 3TC: lamivudin. Proteaz inhibitörü, TDF ve toksik NRTI kullanım süreleri, ilaç ilaç/ilaç grubuna maruz kalan bireyler üzerinden hesaplanmıştır.

4.4. Çalışma Popülasyonunun 2026 Kesitsel Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Bulguları

2026 yılında yeniden değerlendirilen katılımcıların kırılabilirlik, fonksiyonellik, beslenme ve polifarmasi durumlarına ilişkin bulgular Tablo 11’de sunulmuştur. Klinik Kırılabilirlik Ölçeği skoru medyan 2,0 (25.–75. persentil: 2,0–3,0) olarak saptanmıştır. Klinik Kırılabilirlik Ölçeği kategorilerine göre katılımcıların 48’i (%85,7) CFS <4 ve 8’i (%14,3) ise CFS ≥4 kategorisinde yer almıştır. Fried kırılabilirlik fenotipi skoru medyan 1,0 (25.–75. persentil: 0,0–2,0) olarak kaydedilmiştir. Fried kırılabilirlik kategorilerine göre katılımcıların %44,6’sı (n=25) kırılabilir değil, %44,6’sı (n=25) pre-kırılabilir ve %10,7’si (n=6) kırılabilir olarak değerlendirilmiştir. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği skoru medyan 2,0 (25.–75. persentil: 0,0–3,8) olarak bulunmuştur. Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği kategorilerine göre katılımcıların %82,1’i (n=46) kırılabilir değil, %14,3’ü (n=8) görünürde savunmasız/pre-kırılabilir, %0,0’ı (n=0) hafif kırılabilir, %1,8’i (n=1) orta kırılabilir ve %1,8’i (n=1) ağır kırılabilir olarak kaydedilmiştir. Sosyal kırılabilirlik değerlendirmesinde 5 maddeli Sosyal Kırılabilirlik İndeksi skoru medyan 0,5 (25.–75. persentil: 0,0–1,0) olarak saptanmış; katılımcıların %50,0’si sosyal kırılabilir değil, %41,1’i pre-kırılabilir ve %8,9’u sosyal kırılabilir olarak sınıflandırılmıştır.

Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru medyan 6,0 (25.–75. persentil: 6,0–6,0) olarak kaydedilmiştir. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri kategorilerine göre katılımcıların %91,1’i (n=51) bağımsız ve %8,9’u (n=5) kısmi bağımlı olarak bulunmuştur. Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru medyan

8,0 (25.–75. persentil: 8,0–8,0) olarak kaydedilmiştir. Lawton-Brody kategorilerine göre katılımcıların %91,1'i (n=51) bağımsız, %5,4'ü (n=3) kısmi bağımlı ve %3,6'sı (n=2) bağımlı olarak değerlendirilmiştir. MNA-SF skoru medyan 14,0 (25.–75. persentil: 13,3–14,0) olarak bulunmuştur. MNA-SF kategorilerine göre katılımcıların %91,1'inde (n=51) normal beslenme durumu, %7,1'inde (n=4) malnütrisyon riski ve %1,8'inde (n=1) malnütrisyon kaydedilmiştir. ART dahil toplam düzenli ilaç sayısı medyan 3,0 (25.–75. persentil: 1,0–5,8) olarak bulunmuş; polifarmasi 20 katılımcıda (%35,7) tespit edilmiştir.

Tablo 11. Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde kırılgnlık, fonksiyonel durum, beslenme durumu ve polifarmasi bulguları

Özellik	Değer
Kırılgnlık değerlendirmesi	
Klinik Kırılgnlık Ölçeği skoru	2,0 (2,0–3,0)
Klinik Kırılgnlık Ölçeği kategorisi, n (%)	
CFS <4	48 (85,7)
CFS ≥4	8 (14,3)
Fried kırılgnlık fenotipi skoru	1,0 (0,0–2,0)
Fried kırılgnlık fenotipi kategorisi, n (%)	
Kırılgn değil	25 (44,6)
Pre-kırılgn	25 (44,6)
Kırılgn	6 (10,7)
Edmonton Kırılgnlık Ölçeği skoru	2,0 (0,0–3,8)
Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi, n (%)	
Kırılgn değil (0–4 puan)	46 (82,1)
Pre-kırılgn/görünürde savunmasız (5–6 puan)	8 (14,3)
Hafif kırılgn (7–8 puan)	0 (0,0)
Orta kırılgn (9–10 puan)	1 (1,8)
Ağır kırılgn (11–17 puan)	1 (1,8)
5 maddeli Sosyal Kırılgnlık İndeksi skoru	0,5 (0,0–1,0)
5 maddeli Sosyal Kırılgnlık İndeksi kategorisi, n (%)	
Sosyal kırılgn değil (0 puan)	28 (50,0)
Pre-kırılgn (1 puan)	23 (41,1)
Sosyal kırılgn (2–5 puan)	5 (8,9)

Tablo 11. (devam) Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde kırılglanlık, fonksiyonel durum, beslenme durumu ve polifarmasi bulguları

Özellik	Değer
Fonksiyonel durum ve günlük yaşam aktiviteleri	
Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru	6,0 (6,0–6,0)
Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri kategorisi, n (%)	
Bağımsız (6 puan)	51 (91,1)
Kısmi bağımlı (3–5 puan)	5 (8,9)
Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru	8,0 (8,0–8,0)
Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri kategorisi, n (%)	
Bağımsız (8 puan)	51 (91,1)
Kısmi bağımlı (5–7 puan)	3 (5,4)
Bağımlı (≤ 4 puan)	2 (3,6)
Beslenme durumu	
MNA-SF skoru	14,0 (13,3–14,0)
MNA-SF kategorisi, n (%)	
Normal beslenme durumu (12–14 puan)	51 (91,1)
Malnütrisyon riski (8–11 puan)	4 (7,1)
Malnütrisyon (0–7 puan)	1 (1,8)
İlaç kullanımı ve polifarmasi	
Toplam düzenli ilaç sayısı, ART dahil	3,0 (1,0–5,8)
Polifarmasi, n (%)	
Yok	36 (64,3)
Var	20 (35,7)

Veriler kategorik değişkenler için n (%), sayısal/ordinal değişkenler için medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. Polifarmasi, ART dahil toplam düzenli ilaç sayısının ≥ 5 olması olarak tanımlanmıştır. ART: antiretroviral tedavi; CFS: Clinical Frailty Scale/Klinik Kırılglanlık Ölçeği; GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri; EGYA: Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form.

Sarkopeni taraması, sarkopeni evresi, kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümlerine ilişkin 2026 bulguları Tablo 12’de sunulmuştur. SARC-F skoru medyan 0,0 (25.–75. persentil: 0,0–1,0) olarak kaydedilmiştir. SARC-F kategorilerine göre katılımcıların %92,9’u (n=52) düşük risk/sarkopeni şüphesi yok kategorisinde, %7,1’i (n=4) yüksek risk/sarkopeni şüphesi kategorisinde yer almıştır. EWGSOP2’ye göre yapılan değerlendirmede katılımcıların %69,6’sında (n=39)

sarkopeni saptanmamış, %26,8'i (n=15) olası sarkopeni ve %3,6'sı (n=2) kesin sarkopeni kategorisinde değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunda şiddetli sarkopeni saptanmamıştır.

Kas kuvveti değerlendirmesinde maksimum el kavrama kuvveti kadın ve erkek katılımcılar için ayrı olarak sunulmuştur. Kadın katılımcılarda maksimum el kavrama kuvveti medyan 23,4 kg (25.–75. persentil: 17,6–31,1), erkek katılımcılarda ise $36,74 \pm 8,31$ kg olarak bulunmuştur. EWGSOP2'de tanımlanan cinsiyete özgü eşik değerlerine göre katılımcıların 49'unda (%87,5) el kavrama kuvveti normal, 7'sinde (%12,5) el kavrama kuvveti azalmış olarak değerlendirilmiştir. Kas kütlesi değerlendirmesinde FFMI kadınlarda medyan $18,4 \text{ kg/m}^2$ (25.–75. persentil: 17,4–20,0), erkeklerde ise $20,55 \pm 2,18 \text{ kg/m}^2$ olarak kaydedilmiştir; kohortun ASMI ortalamaları kadın katılımcılarda $7.72 \pm 0.86 \text{ kg/m}^2$, erkek katılımcılarda $8.71 \pm 1.13 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır.

Fiziksel performans ölçümlerinde beş kez otur-kalk testi süresi medyan 11,39 saniye (25.–75. persentil: 8,62–13,95) olarak bulunmuş; katılımcıların %21,4'ünde (n=12) test süresi uzamış olarak değerlendirilmiştir. Dört metre yürüme süresi medyan 3,79 saniye (25.–75. persentil: 3,13–4,43), dört metre yürüme hızı ise medyan $1,05 \text{ m/sn}$ (25.–75. persentil: 0,90–1,25) olarak saptanmıştır. Dört metre yürüme testinde katılımcıların %14,3'ünde (n=8) azalmış yürüme hızı/uzamış süre mevcuttu. Zamanlı kalk ve yürü testi süresi medyan 8,00 saniye (25.–75. persentil: 6,70–9,30) olarak kaydedilmiş; 1 katılımcıda (%1,8) test süresi uzamış olarak bulunmuştur.

Tablo 12. Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde sarkopeni taraması, kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümleri

Özellik	Değer
Sarkopeni taraması ve sınıflaması	
SARC-F skoru	0,0 (0,0–1,0)
SARC-F kategorisi, n (%)	
Düşük risk / sarkopeni şüphesi yok (0–3 puan)	52 (92,9)
Yüksek risk / sarkopeni şüphesi (≥4 puan)	4 (7,1)
EWGSOP2’ye göre sarkopeni evresi, n (%)	
Sarkopeni yok/normal	39 (69,6)
Olası sarkopeni	15 (26,8)
Kesin sarkopeni	2 (3,6)
Kas kuvveti değerlendirmesi	
Maksimum el kavrama kuvveti, kg	
Kadın (n=13)	23,4 (17,6–31,1)
Erkek (n=43)	36,74 ± 8,31
El kavrama kuvveti kategorisi, n (%)	
Normal	49 (87,5)
Azalmış	7 (12,5)
Kas kütlesi değerlendirmesi	
Yağsız kütle indeksi (FFMI), kg/m ²	
Kadın (n=13)	18,4 (17,4–20,0)
Erkek (n=43)	20,55 ± 2,18
Apendiküler iskelet kası kütlesi indeksi (ASMI), kg/m ²	
Kadın	7,72 ± 0,86
Erkek	8,71 ± 1,13
Fiziksel performans ölçümleri	
Beş kez otur-kalk testi, saniye	11,39 (8,62–13,95)
Beş kez otur-kalk testi kategorisi, n (%)	
Normal	44 (78,6)
Uzamış (>15 saniye)	12 (21,4)
4 metre yürüme süresi, saniye	3,79 (3,13–4,43)
4 metre yürüme testi kategorisi, n (%)	
Normal	48 (85,7)
Azalmış yürüme hızı / uzamış süre (≥5 saniye)	8 (14,3)
4 metre yürüme hızı, m/sn	1,05 (0,90–1,25)
Zamanlı kalk ve yürü testi, saniye	8,00 (6,70–9,30)
Zamanlı kalk ve yürü testi kategorisi, n (%)	
Normal	55 (98,2)
Uzamış (≥20 saniye)	1 (1,8)

Veriler kategorik değişkenler için n (%), normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal/ordinal değişkenler için medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur.

SARC-F: Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls; EWGSOP2: European Working Group on Sarcopenia in Older People 2; FFMI: Fat-Free Mass Index; TUG: Timed Up and Go.

Duygudurum, bilişsel durum, diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçlarına ilişkin 2026 bulguları Tablo 13’te sunulmuştur. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği skoru medyan 0,0 (25.–75. persentil: 0,0–4,0) olarak kaydedilmiştir. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği kategorilerine göre katılımcıların %83,9’unda (n=47) depresyon riski yokken, %16,1’inde (n=9) depresyon şüphesi saptanmıştır. Klinik

depresyon tanısı varlığı değerlendirildiğinde katılımcıların %89,3'ünde (n=50) depresyon kaydedilmezken, %10,7'sinde (n=6) depresyon mevcuttur. Standardize Mini Mental Durum Testi skoru medyan 29,0 (25.–75. persentil: 28,0–30,0) olarak bulunmuştur. Standardize Mini Mental Durum Testi kategorilerine göre katılımcıların %96,4'ü (n=54) normal, %3,6'sı (n=2) kognitif bozukluk şüphesi kategorisinde yer almıştır.

qMCI-TR skoru 55 katılımcıda değerlendirilebilmiş olup $70,8 \pm 11,2$ olarak kaydedilmiştir. qMCI-TR kategorilerine göre katılımcıların %92,7'si (n=51) normal, %5,5'i (n=3) subjektif bilişsel yakınma ve %1,8'i (n=1) hafif bilişsel bozukluk kategorisinde yer almıştır. Saat çizme testi skoru 55 katılımcıda değerlendirilebilmiş olup medyan 6,0 (25.–75. persentil: 5,0–6,0) olarak bulunmuştur. Saat çizme testi kategorilerine göre katılımcıların %85,5'i (n=47) normal, %12,7'si (n=7) hafif bozukluk ve %1,8'i (n=1) ciddi bozukluk kategorisinde yer almıştır.

Son bir yıl içinde düşme öyküsü değerlendirildiğinde, katılımcıların %78,6'sında (n=44) düşme öyküsü bulunmazken, %21,4'ünde (n=12) düşme öyküsü mevcuttu. Kırık öyküsü ve lokalizasyonu değerlendirildiğinde, katılımcıların %91,1'inde (n=51) kırık öyküsü bulunmazken, %1,8'inde (n=1) vertebra kırığı ve %7,1'inde (n=4) vertebra dışı kırık kaydedilmiştir. Üriner inkontinans katılımcıların %82,1'inde (n=46) bulunmazken, %17,9'unda (n=10) mevcuttur. Çalışma popülasyonunun %92,9'unda (n=52) son 1 yılda hastaneye yatış kaydedilmezken, %7,1'inde (n=4) hastaneye yatış öyküsü mevcuttur.

Tablo 13. Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde duygudurum, bilişsel durum, diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçları

Özellik	Değer
Duygudurum değerlendirmesi	
Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği skoru	0,0 (0,0–4,0)
Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği kategorisi, n (%)	
Depresyon riski yok (0–5 puan)	47 (83,9)
Depresyon şüphesi (6–15 puan)	9 (16,1)
Depresyon varlığı, n (%)	
Yok	50 (89,3)
Var	6 (10,7)

Tablo 13. (devam) Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde duygudurum, bilişsel durum, diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçları

Özellik	Değer
Bilişsel durum değerlendirmesi	
Standardize Mini Mental Durum Testi skoru	29,0 (28,0–30,0)
Standardize Mini Mental Durum Testi kategorisi, n (%)	
Normal (24–30 puan)	54 (96,4)
Kognitif bozukluk şüphesi (0–23 puan)	2 (3,6)
qMCI-TR skoru	70,8 ± 11,2
qMCI-TR kategorisi, n (%)	
Normal	51 (92,7)
Subjektif bilişsel yakınma	3 (5,5)
Hafif bilişsel bozukluk	1 (1,8)
Saat çizme testi skoru	6,0 (5,0–6,0)
Saat çizme testi kategorisi, n (%)	
Normal (5–6 puan)	47 (85,5)
Hafif bozukluk (3–4 puan)	7 (12,7)
Ciddi bozukluk (0–2 puan)	1 (1,8)
Diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçları	
Düşme öyküsü, n (%)	
Yok	44 (78,6)
Var	12 (21,4)
Kırık öyküsü ve lokalizasyonu, n (%)	
Kırık öyküsü yok	51 (91,1)
Vertebra kırığı	1 (1,8)
Vertebra dışı kırık	4 (7,1)
Üriner inkontinans, n (%)	
Yok	46 (82,1)
Var	10 (17,9)
Son bir yılda hastaneye yatış, n (%)	
Yok	52 (92,9)
Var	4 (7,1)

Veriler kategorik değişkenler için n (%), normal dağılım gösteren qMCI-TR için ortalama ± standart sapma, diğer sayısal/ordinal değişkenler için medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. qMCI-TR ve saat çizme testi 55 katılımcıda değerlendirilmiştir; bu değişkenlere ait yüzdelere ilgili geçerli veri sayısı üzerinden hesaplanmıştır. GDS: Geriatrik Depresyon Ölçeği; MMSE: Mini-Mental State Examination; qMCI-TR: Quick Mild Cognitive Impairment Turkish version.

Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde kas ultrasonografisi parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 14’te ayrıntılı olarak sunulmuştur. Kas

ultrasonografisi ölçümleri 55 katılımcıda değerlendirilebilmiş olup abdominal kas kalınlıkları, rektus femoris ve anterior uyluk ölçümleri, gastroknemius kalınlığı ile subkutan bacak ve karın yağ kalınlıkları kadın ve erkek katılımcılar için ayrı olarak verilmiştir.

Tablo 14. Çalışma popülasyonunun 2026 değerlendirmesinde kas ultrasonografisi parametrelerinin cinsiyete göre dağılımı

Parametre	Cinsiyet	N	Değer
Rektus abdominis kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	8,30 (7,30–8,80)
	Erkek	42	10,40 ± 2,30
Eksternal oblik kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	4,10 (3,60–4,50)
	Erkek	42	4,10 (3,50–5,60)
İnternal oblik kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	6,70 (4,90–8,60)
	Erkek	42	8,10 (6,10–9,70)
Transversus abdominis kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	3,90 (2,50–4,50)
	Erkek	42	4,40 ± 1,10
Rektus femoris kas kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	18,50 (16,40–20,40)
	Erkek	42	19,60 (16,30–22,70)
Rektus femoris kesitsel alanı (CSA), cm ²	Kadın	13	7,48 (6,85–8,27)
	Erkek	42	7,42 ± 2,52
Anterior uyluk kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	35,70 (28,20–41,70)
	Erkek	42	35,80 ± 9,30
Gastroknemius kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	15,30 (13,30–17,70)
	Erkek	42	14,30 ± 3,10
Subkutan bacak yağ kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	13,80 (10,60–20,60)
	Erkek	42	7,20 ± 3,10
Subkutan karın yağ kalınlığı (USG), mm	Kadın	13	29,60 (17,40–36,20)
	Erkek	42	21,60 ± 7,30

Veriler cinsiyet alt gruplarındaki dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. Kas ultrasonografisi kalınlık ölçümleri mm cinsinden, rektus femoris kesitsel alanı cm² cinsinden verilmiştir. USG: ultrasonografi

4.5. Çalışma Popülasyonunda 2018–2026 İzlem Sürecinde Klinik, Laboratuvar ve Geriatrik Parametrelerdeki Değişimler

Çalışma popülasyonunda 2018–2026 izlem sürecinde immünolojik parametrelerdeki değişim Tablo 15’te gösterilmiştir. CD4+ T lenfosit sayısı 2018 yılında medyan 684,5 (25.–75. persentil: 469,0–926,0) hücre/μL iken, 2026 yılında medyan 901,0 (25.–75. persentil: 716,8–1139,3) hücre/μL olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). CD8+ T lenfosit sayısı 2018 yılında medyan 924,0 (25.–75. persentil: 618,8–1122,8) hücre/μL, 2026 yılında medyan 846,5 (25.–75. persentil: 609,0–1175,8) hücre/μL olarak bulunmuş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir

($p=0,173$). CD4+/CD8+ T lenfosit oranı 2018 yılında medyan 0,74 (25.–75. persentil: 0,60–1,02), 2026 yılında medyan 1,03 (25.–75. persentil: 0,82–1,37) olarak kaydedilmiş ve 2018–2026 değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 15. 2018–2026 izlem sürecinde immünolojik parametrelerin değişimi

Parametre	2018	2026	p değeri
CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	684,5 (469,0–926,0)	901,0 (716,8–1139,3)	<0,001
CD8+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	924,0 (618,8–1122,8)	846,5 (609,0–1175,8)	0,173
CD4+/CD8+ T lenfosit oranı	0,74 (0,60–1,02)	1,03 (0,82–1,37)	<0,001

Not: Veriler medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Metabolik, lipid ve D vitamini parametrelerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değişimi Tablo 16’da sunulmuştur. Açlık kan şekeri 2018 yılında medyan 96,0 (25.–75. persentil: 88,0–107,0) mg/dL iken, 2026 yılında medyan 97,5 (25.–75. persentil: 90,3–123,5) mg/dL olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). HbA1c düzeyi 2018 yılında medyan %5,5 (25.–75. persentil: 5,2–6,1), 2026 yılında medyan %5,7 (25.–75. persentil: 5,5–6,5) olarak bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Total kolesterol düzeyi 2018 yılında $207,59 \pm 40,05$ mg/dL, 2026 yılında $196,16 \pm 38,11$ mg/dL olarak kaydedilmiş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,226$). LDL kolesterol düzeyi 2018 yılında $139,11 \pm 29,74$ mg/dL, 2026 yılında $123,55 \pm 27,74$ mg/dL olarak bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). HDL kolesterol düzeyi 2018 yılında medyan 41,5 (25.–75. persentil: 38,0–47,5) mg/dL iken, 2026 yılında medyan 48,0 (25.–75. persentil: 43,0–55,0) mg/dL olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Trigliserid düzeyi 2018 yılında medyan 155,0 (25.–75. persentil: 112,5–211,5) mg/dL, 2026 yılında medyan 137,0 (25.–75. persentil: 110,0–174,8) mg/dL olarak bulunmuş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,052$). D vitamini düzeyi 2018 yılında $21,17 \pm 11,33$ μ g/L, 2026 yılında $23,60 \pm 12,62$ μ g/L olarak kaydedilmiş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,244$).

Tablo 16. 2018–2026 izlem sürecinde metabolik, lipid ve D vitamini parametrelerinin değişimi

Parametre	2018	2026	p değeri
Açlık kan şekeri, mg/dL	96,0 (88,0–107,0)	97,5 (90,3–123,5)	0,003
HbA1c, %	5,5 (5,2–6,1)	5,7 (5,5–6,5)	<0,001
Total kolesterol, mg/dL	207,59 ± 40,05	196,16 ± 38,11	0,226
LDL kolesterol, mg/dL	139,11 ± 29,74	123,55 ± 27,74	0,003
HDL kolesterol, mg/dL	41,5 (38,0–47,5)	48,0 (43,0–55,0)	<0,001
Trigliserid, mg/dL	155,0 (112,5–211,5)	137,0 (110,0–174,8)	0,052
D vitamini	21,17 ± 11,33	23,60 ± 12,62	0,244

Not: Total kolesterol, LDL kolesterol ve D vitamini değerleri ortalama ± standart sapma; diğer değişkenler medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AKŞ: açlık kan şekeri; HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein.

Kırılgnlık ölçekleri ve kırılgnlık kategorilerindeki 2018–2026 değışimi Tablo 17’de verilmiştir. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği skoru 2018 yılında medyan 2,0 (25.–75. persentil: 1,0–5,0), 2026 yılında medyan 2,0 (25.–75. persentil: 0,0–3,8) olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki değışim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,014$). Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorilerine göre 2018 yılında katılımcıların %73,2’si ($n=41$) kırılgn değil, %8,9’u ($n=5$) pre-kırılgn/görünürde savunmasız, %12,5’i ($n=7$) hafif kırılgn, %3,6’sı ($n=2$) orta kırılgn ve %1,8’i ($n=1$) ağır kırılgn olarak değerdendirilmiştir. 2026 yılında ise katılımcıların %82,1’i ($n=46$) kırılgn değil, %14,3’ü ($n=8$) pre-kırılgn/görünürde savunmasız, %0,0’ı ($n=0$) hafif kırılgn, %1,8’i ($n=1$) orta kırılgn ve %1,8’i ($n=1$) ağır kırılgn olarak kaydedilmiştir. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorilerindeki 2018–2026 değışimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$). Fried Kırılgnlık Fenotipi kategorilerine göre 2018 yılında katılımcıların %57,1’i ($n=32$) kırılgn değil, %26,8’i ($n=15$) pre-kırılgn ve %16,1’i ($n=9$) kırılgn olarak değerdendirilmiştir. 2026 yılında ise katılımcıların %44,6’sı ($n=25$) kırılgn değil, %44,6’sı ($n=25$) pre-kırılgn ve %10,7’si ($n=6$) kırılgn olarak kaydedilmiştir. Fried Kırılgnlık Fenotipi kategorilerindeki 2018–2026 değışimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,493$).

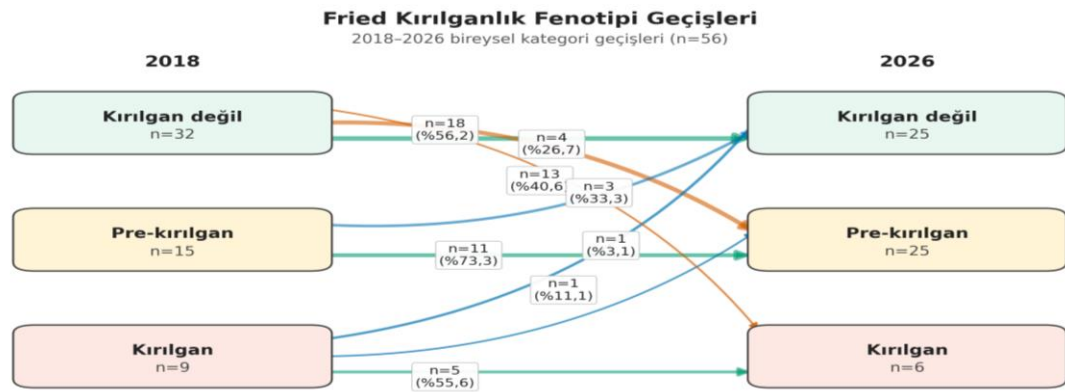
Tablo 17. 2018–2026 izlem sürecinde kırılgnlık ölçekleri ve kırılgnlık kategorilerindeki değışim

Değışken	2018	2026	p değeri
Edmonton Kırılgnlık Ölçeği skoru	2,0 (1,0–5,0)	2,0 (0,0–3,8)	0,014

Değişken	2018	2026	p değeri
Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi, n (%)			0,039
Kırılgn değil	41 (73,2)	46 (82,1)	
Pre-kırılgn/görünürde savunmasız	5 (8,9)	8 (14,3)	
Hafif kırılgn	7 (12,5)	0 (0,0)	
Orta kırılgn	2 (3,6)	1 (1,8)	
Ağır kırılgn	1 (1,8)	1 (1,8)	
Fried Kırılgnlık Fenotipi kategorisi, n (%)			0,493
Kırılgn değil	32 (57,1)	25 (44,6)	
Pre-kırılgn	15 (26,8)	25 (44,6)	
Kırılgn	9 (16,1)	6 (10,7)	

Not: Sayısal/ordinal değişkenler medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler n (%) olarak sunulmuştur. Edmonton Kırılgnlık Ölçeği skorlarının medyan değeri her iki dönemde de 2.0 olarak saptanmakla birlikte, Wilcoxon işaretli sıralar testinde birey bazlı negatif sıraların (kırılgnlık skorunda gerilemenin) pozitif sıralara baskın gelmesi nedeni ile zaman içinde iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Fried kırılgnlık fenotipindeki bireysel kategori geçişleri Şekil 4'te gösterilmiştir. 2018'de kırılgn olmayan 32 katılımcının 18'i (%56,2) 2026'da kırılgn olmayan grupta kalırken, 13'ü (%40,6) pre-kırılgn, 1'i (%3,1) kırılgn kategoriye geçmiştir. 2018'de pre-kırılgn olan 15 katılımcının 11'i (%73,3) pre-kırılgn kalmış, 4'ü (%26,7) kırılgn olmayan kategoriye gerilemiştir. 2018'de kırılgn olan 9 katılımcının 5'i (%55,6) kırılgn kalırken, 4'ünde daha düşük kırılgnlık kategorisine geçiş izlenmiştir.

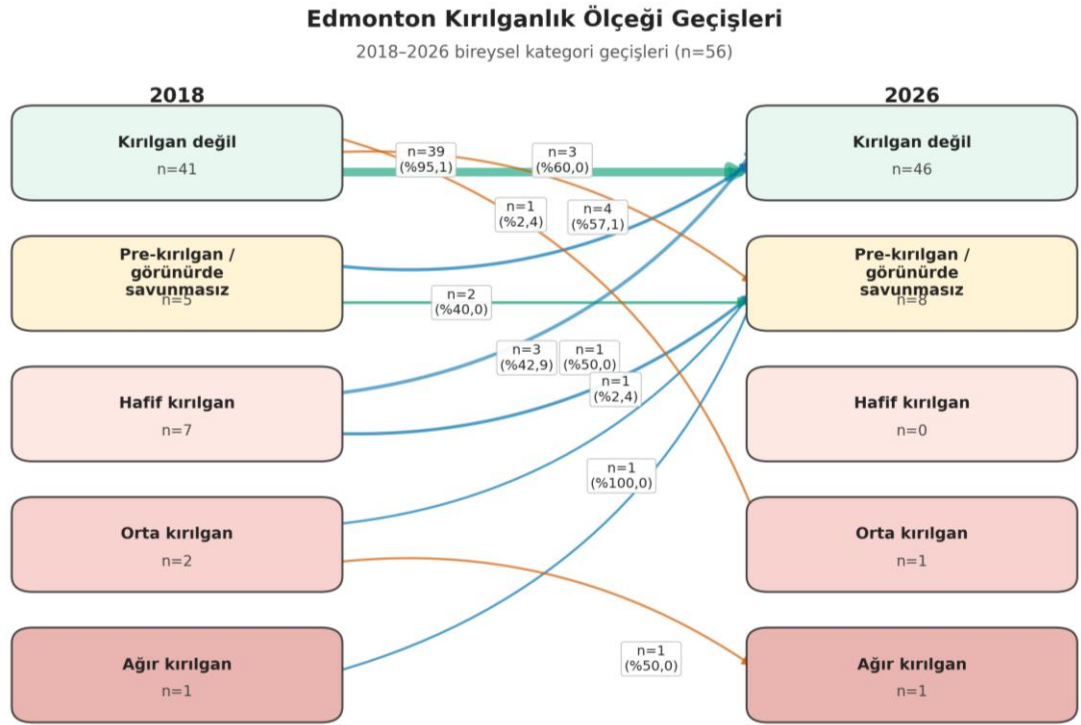


Şekil 4. 2018–2026 izlem sürecinde Fried kırılgnlık fenotipi kategorilerindeki bireysel geçişler

Not: Yeşil oklar aynı kategoride kalmayı, turuncu oklar daha ileri kırılgnlık kategorisine geçişi, mavi oklar daha düşük kırılgnlık kategorisine geçişi göstermektedir. Ok kalınlığı geçiş yapan katılımcı sayısı ile orantılıdır; yüzdelere 2018 başlangıç kategorisi içindeki satır yüzdesidir.

Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorilerindeki bireysel geçişler Şekil 5'te gösterilmiştir. 2018'de Edmonton'a göre kırılgn olmayan 41 katılımcının 39'u (%95,1) 2026'da da kırılgn olmayan grupta kalmış; 1'i (%2,4) pre-kırılgn/görünürde

savunmasız ve 1'i (%2,4) orta kırılğan kategoriye geçmiştir. 2018'de pre-kırılğan/görünürde savunmasız olan 5 katılımcının 3'ü (%60,0) kırılğan olmayan kategoriye gerilemiş, 2'si (%40,0) aynı kategoride kalmıştır. 2018'de hafif kırılğan olan 7 katılımcının 4'ü (%57,1) kırılğan olmayan, 3'ü (%42,9) pre-kırılğan/görünürde savunmasız kategoriye geçmiştir. Orta ve ağır kırılğan kategorilerindeki katılımcı sayılarının sınırlı olması nedeniyle bu kategoriler tanımlayıcı olarak yorumlanmıştır.



Şekil 5. 2018–2026 izlem sürecinde Edmonton Kırılğanlık Ölçeği kategorilerindeki bireysel geçişler

Not: Yeşil oklar aynı kategoride kalmayı, turuncu oklar daha ileri kırılğanlık kategorisine geçişi, mavi oklar daha düşük kırılğanlık kategorisine geçişi göstermektedir. Ok kalınlığı geçiş yapan katılımcı sayısı ile orantılıdır; yüzdelere 2018 başlangıç kategorisi içindeki satır yüzdesidir. 2026'da hafif kırılğan kategoriye geçiş izlenmemiştir.

Komorbidite yükü, klinik risk skorları ve bilişsel durumdaki 2018–2026 değişimi Tablo 18'de gösterilmiştir. Charlson Komorbidite İndeksi 2018 yılında medyan 0,0 (25.–75. persentil: 0,0–1,0), 2026 yılında medyan 2,0 (25.–75. persentil: 1,0–3,0) olarak kaydedilmiş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). VACS-2 indeks skoru 2018 yılında $40,09 \pm 9,17$, 2026 yılında $33,36 \pm 9,49$ olarak bulunmuş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). VACS-2 5 yıllık mortalite riski 2018 yılında medyan %7,25 (25.–75.

persentil: 4,30–9,90), 2026 yılında medyan %3,80 (25.–75. persentil: 2,70–6,40) olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). D:A:D kardiyovasküler risk skoru 2018 yılında medyan %15,6 (25.–75. persentil: 9,4–27,4), 2026 yılında medyan %32,2 (25.–75. persentil: 22,7–49,6) olarak bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Mini Mental Durum Testi skoru 2018 yılında medyan 28,0 (25.–75. persentil: 26,0–29,0), 2026 yılında medyan 29,0 (25.–75. persentil: 28,0–30,0) olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 18. 2018–2026 izlem sürecinde komorbidite yükü, klinik risk skorları ve bilişsel durum değişimi

Değişken	2018	2026	p değeri
Charlson Komorbidite İndeksi	0,0 (0,0–1,0)	2,0 (1,0–3,0)	<0,001
VACS-2 indeks skoru	40,09 ± 9,17	33,36 ± 9,49	<0,001
VACS-2 5 yıllık mortalite riski, %	7,25 (4,30–9,90)	3,80 (2,70–6,40)	<0,05
D:A:D 5 yıllık kardiyovasküler risk skoru, %	15,6 (9,4–27,4)	32,2 (22,7–49,6)	<0,001
Mini Mental Durum Testi skoru	28,0 (26,0–29,0)	29,0 (28,0–30,0)	<0,001

Not: VACS-2 indeks skoru ortalama ± standart sapma; diğer sayısal/ordinal değişkenler medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. D:A:D: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs; MMSE: Mini-Mental State Examination; VACS: Veterans Aging Cohort Study.

Sarkopeni evresi, kas kuvveti, kas kütlesi ve gastroknemius kas kalınlığı parametrelerinin 2018–2026 izlem sürecindeki değişimi Tablo 19’da verilmiştir. Kadın katılımcılarda el kavrama kuvveti 2018 yılında medyan 23,9 (25.–75. persentil: 19,6–32,25) kg, 2026 yılında medyan 23,4 (25.–75. persentil: 17,6–31,1) kg olarak kaydedilmiş ve iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,108$). Erkek katılımcılarda el kavrama kuvveti 2018 yılında $37,5 \pm 8,3$ kg, 2026 yılında $36,74 \pm 8,31$ kg olarak bulunmuş ve iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,072$). Kadın katılımcılarda FFMI 2018 yılında medyan 19,1 (25.–75. persentil: 18,4–19,9) kg/m², 2026 yılında medyan 18,4 (25.–75. persentil: 17,4–20,0) kg/m² olarak kaydedilmiş ve değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,152$). Erkek katılımcılarda FFMI 2018 yılında $21,6 \pm 2,4$ kg/m², 2026 yılında $20,55 \pm 2,18$ kg/m² olarak bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Kadın katılımcılarda gastroknemius kas kalınlığı 2018 yılında medyan 12,8 (25.–75. persentil: 12,1–14,35) mm, 2026 yılında medyan 15,30 (25.–75. persentil: 13,30–17,70) mm olarak kaydedilmiş ve değişim istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p=0,001$). Erkek katılımcılarda gastroknemius kas kalınlığı 2018 yılında $14,8 \pm 1,9$ mm, 2026 yılında $14,30 \pm 3,10$ mm olarak bulunmuş ve değişim istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Sarkopeni evrelemesi değerlendirildiğinde, 2018 yılında katılımcıların %85,7'sinde ($n=48$) sarkopeni yok/normal, %10,7'sinde ($n=6$) olası sarkopeni ve %3,6'sında ($n=2$) kesin/doğrulanmış sarkopeni kaydedilmiştir. 2026 yılında ise katılımcıların %69,6'sında ($n=39$) sarkopeni yok/normal, %19,6'sında ($n=11$) olası sarkopeni ve %10,7'sinde ($n=6$) kesin/doğrulanmış sarkopeni bulunmuştur. Sarkopeni evrelemesindeki 2018–2026 değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$).

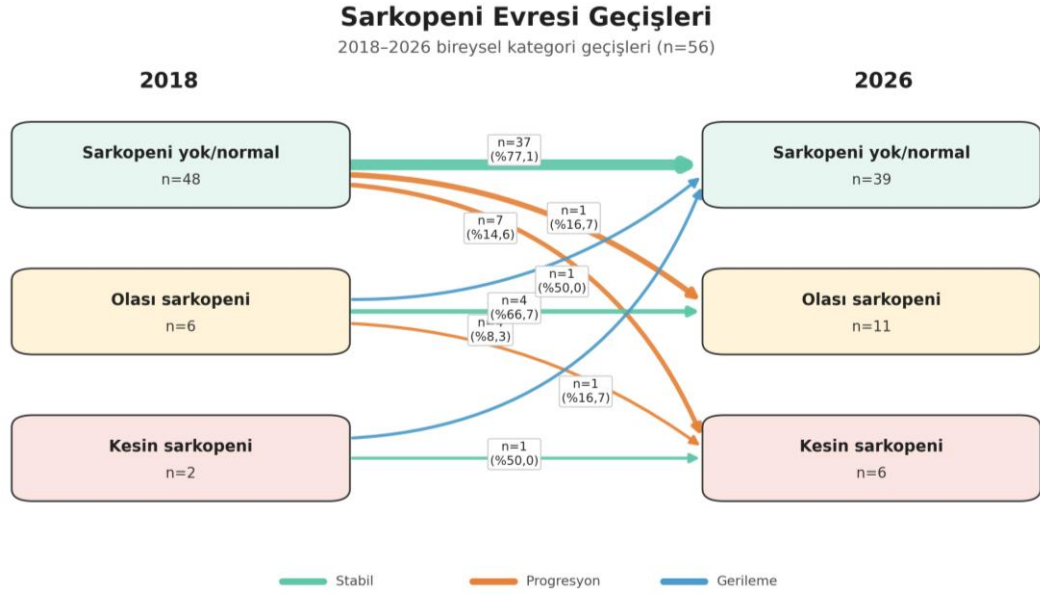
Tablo 19. 2018–2026 izlem sürecinde el kavrama kuvveti, FFMI, gastroknemius kas kalınlığı ve sarkopeni evresindeki değişim

Değişken	2018	2026	p değeri
El kavrama kuvveti, kg			
Kadın	23,9 (19,6–32,25)	23,4 (17,6–31,1)	0,108
Erkek	$37,5 \pm 8,3$	$36,74 \pm 8,31$	0,072
FFMI, kg/m²			
Kadın	19,1 (18,4–19,9)	18,4 (17,4–20,0)	0,152
Erkek	$21,6 \pm 2,4$	$20,55 \pm 2,18$	<0,001
Gastroknemius kas kalınlığı, mm			
Kadın	12,8 (12,1–14,35)	15,30 (13,30–17,70)	0,001
Erkek	$14,8 \pm 1,9$	$14,30 \pm 3,10$	<0,001
Sarkopeni evresi, n (%)			0,016
Sarkopeni yok / normal	48 (85,7)	39 (69,6)	
Olası sarkopeni	6 (10,7)	11 (19,6)	
Kesin/doğrulanmış sarkopeni	2 (3,6)	6 (10,7)	

Not: Veriler normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma; normal dağılım göstermeyen sürekli/ordinal değişkenler için medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler için n (%) olarak sunulmuştur. Cinsiyet alt gruplarında kadın $n=13$, erkek $n=43$ 'tür; gastroknemius kas kalınlığı ölçümünde toplam $n=55$ 'tir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sarkopeni evresi, 2018 ve 2026 ölçümlerinin karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla Gereç ve Yöntem bölümünde tanımlanan harmonize yaklaşım doğrultusunda sınıflandırılmıştır. FFMI: Fat-Free Mass Index.

2018–2026 izlem sürecinde harmonize edilmiş sarkopeni evresi kategorilerindeki bireysel geçişler Şekil 6'da gösterilmiştir. 2018'de sarkopeni yok/normal kategorisinde olan 48 katılımcının 37'si (%77,1) 2026'da aynı kategoride kalırken, 7'si (%14,6) olası sarkopeni, 4'ü (%8,3) kesin sarkopeni kategorisine geçmiştir. 2018'de olası sarkopeni kategorisinde olan 6 katılımcının 4'ü (%66,7) aynı kategoride kalmış; 1'i (%16,7) sarkopeni yok/normal kategorisine gerilemiş ve 1'i (%16,7) kesin sarkopeni kategorisine ilerlemiştir. 2018'de kesin sarkopeni

kategorisinde olan 2 katılımcıdan 1'i (%50,0) 2026'da aynı kategoride kalırken, 1'i (%50,0) sarkopeni yok/normal kategorisine geçmiştir. Genel olarak 42 katılımcıda (%75,0) sarkopeni evresi stabil seyrederken, 12 katılımcıda (%21,4) progresyon ve 2 katılımcıda (%3,6) gerileme izlenmiştir.



Şekil 6. 2018–2026 izlem sürecinde sarkopeni evresi kategorilerindeki bireysel geçişler

Not: Oklar 2018'den 2026'ya bireysel kategori geçişlerini göstermektedir. Ok kalınlığı geçiş yapan katılımcı sayısı ile orantılıdır. Yeşil oklar aynı kategoride kalmayı, turuncu oklar daha ileri sarkopeni evresine geçişi, mavi oklar daha düşük sarkopeni evresine geçişi göstermektedir. Yüzdelere satır yüzdesi olarak verilmiştir. Sarkopeni evreleri, 2018 ve 2026 ölçümlerinin karşılaştırılabilirliğini sağlamak amacıyla Gereç ve Yöntem bölümünde tanımlanan harmonize yaklaşım doğrultusunda değerlendirilmiştir.

FRAX ile değerlendirilen kırık riski değişimi, 2018 ve 2026 yıllarında karşılaştırılabilir verisi bulunan 29 katılımcı üzerinden değerlendirilmiş ve Tablo 20'de sunulmuştur. FRAX 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski 2018 yılında medyan %3,1 (25.–75. persentil: 2,6–5,3), 2026 yılında medyan %3,9 (25.–75. persentil: 2,3–5,5) olarak kaydedilmiş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,442$). FRAX 10 yıllık kalça kırığı riski 2018 yılında medyan %0,3 (25.–75. persentil: 0,2–1,2), 2026 yılında medyan %0,5 (25.–75. persentil: 0,4–1,4) olarak bulunmuş; iki dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,067$).

Tablo 20. 2018–2026 izlem sürecinde FRAX ile değerlendirilen kırık riski değişimi

Değişken	2018	2026	p değeri
FRAX 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski, %	3,1 (2,6–5,3)	3,9 (2,3–5,5)	0,442
FRAX 10 yıllık kalça kırığı riski, %	0,3 (0,2–1,2)	0,5 (0,4–1,4)	0,067

Not: Veriler medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. FRAX: Fracture Risk Assessment Tool.

4.6. Çalışma Popülasyonunda Sık Kullanılan Güncel ART Rejimlerine Göre 2026

Kesitsel Bulgularının ve 2018–2026 İzlem Değişimlerinin Karşılaştırılması

Bu bölümde, 2026 değerlendirmesinde çalışma popülasyonunda en sık kullanılan iki güncel ART rejimi olan TAF/FTC/BIC ve DTG/3TC kullanan katılımcılar; metabolik ve lipid parametreleri, antropometrik ölçümler, komorbidite ve ilaç yükü, klinik risk skorları, geriatrik sendromlar ve 2018–2026 izlem sürecindeki değişim/progresyon durumları açısından karşılaştırılmıştır. Güncel ART rejimi TAF/FTC/BIC olan 19 katılımcı ve DTG/3TC olan 32 katılımcı bu analizlere dahil edilmiştir. Diğer ART rejimlerini kullanan katılımcı sayısının sınırlı olması nedeniyle (TDF/FTC/DTG, $n=2$; DOR/3TC/TDF, $n=2$; DOR/TDF/FTC/DTG, $n=1$), karşılaştırmalı analizler iki ana rejim grubu üzerinden yürütülmüştür. TAF/FTC/BIC ve DTG/3TC grupları arasında yaş dağılımı [sırasıyla medyan 55,0 (25.–75. persentil: 50,5–59,5) ve 59,5 (25.–75. persentil: 53,0–64,3) yıl; $p=0,208$] ve cinsiyet dağılımı [kadın: 6 (%31,6) ve 7 (%21,9); erkek: 13 (%68,4) ve 25 (%78,1); $p=0,515$] açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre metabolik ve antropometrik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 21’de sunulmuştur. TAF/FTC/BIC ve DTG/3TC grupları arasında açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve baldır çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. HbA1c düzeyi DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur [sırasıyla medyan %6,00 (25.–75. persentil: 5,60–6,85) ve %5,60 (25.–75. persentil: 5,30–5,90); $p=0,010$]. LDL kolesterol düzeyi ise TAF/FTC/BIC grubunda DTG/3TC grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır ($134,11 \pm 21,73$ mg/dL ve $117,63 \pm 28,75$ mg/dL; $p=0,036$).

Tablo 21. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre metabolik, lipid ve antropometrik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
AKŞ, mg/dL	97,0 (90,0–105,0)	98,0 (91,0–132,0)	0,489
HbA1c, %	5,60 (5,30–5,90)	6,00 (5,60–6,85)	0,010
Total kolesterol, mg/dL	208,63 ± 27,43	188,84 ± 40,31	0,064
LDL kolesterol, mg/dL	134,11 ± 21,73	117,63 ± 28,75	0,036
HDL kolesterol, mg/dL	48,0 (43,0–55,0)	48,0 (43,0–59,0)	0,823
Trigliserid, mg/dL	147,0 (102,0–186,0)	134,0 (108,0–160,0)	0,668
Kilo, kg	79,21 ± 13,35	79,72 ± 14,08	0,899
BKİ, kg/m ²	27,49 ± 4,37	28,18 ± 4,87	0,619
Bel çevresi, cm	93,0 (91,0–96,0)	96,5 (90,0–104,5)	0,222
Kalça çevresi, cm	102,0 (98,0–107,0)	99,5 (94,5–108,0)	0,605
Bel/kalça oranı	0,92 (0,85–0,98)	0,96 (0,92–1,00)	0,155
Baldır çevresi, cm	36,3 ± 3,6	37,7 ± 4,5	0,356

Not: Veriler dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ART: antiretroviral tedavi; BIC: biktégravir; DTG: dolutegravir; FTC: emtrisitabin; TAF: tenofovir alafenamid; 3TC: lamivudin.

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre yaşam tarzı özellikleri ve seçilmiş ek hastalıkların karşılaştırılması Tablo 22’de gösterilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı açısından TAF/FTC/BIC ve DTG/3TC grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ek hastalıklar değerlendirildiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabet, kronik böbrek hastalığı, osteoporoz durumu, SSS hastalığı ve serebrovasküler hastalık açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Dislipidemi ise DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır [sırasıyla 19 (%59,4) ve 4 (%21,1); p=0,008].

Tablo 22. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre yaşam tarzı özellikleri ve seçilmiş ek hastalıkların karşılaştırılması

Değişken	Kategori	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
Yaşam tarzı özellikleri				
Sigara durumu	Hiç içmemiş	7 (36,8)	10 (31,3)	0,193
	İçmiş ve bırakmış	0 (0,0)	5 (15,6)	
	Aktif içiyor	12 (63,2)	17 (53,1)	
Alkol kullanımı	İçmiyor	13 (68,4)	23 (71,9)	0,794
	İçiyor	6 (31,6)	9 (28,1)	
Ek hastalıklar				
Hipertansiyon	Yok	14 (73,7)	18 (56,3)	0,213
	Var	5 (26,3)	14 (43,8)	
Koroner arter hastalığı	Yok	16 (84,2)	22 (68,8)	0,323
	Var	3 (15,8)	10 (31,3)	
Diyabet	Yok	17 (89,5)	22 (68,8)	0,171
	Var	2 (10,5)	10 (31,3)	
Kronik böbrek hastalığı	Yok	18 (94,7)	29 (90,6)	1,000
	Var	1 (5,3)	3 (9,4)	
Osteoporoz durumu	Yok	11 (57,9)	12 (37,5)	0,363
	Osteopeni	7 (36,8)	17 (53,1)	
	Osteoporoz	1 (5,3)	3 (9,4)	
SSS hastalığı	Yok	19 (100,0)	31 (96,9)	1,000
	Var	0 (0,0)	1 (3,1)	
Dislipidemi	Yok	15 (78,9)	13 (40,6)	0,008
	Var	4 (21,1)	19 (59,4)	
Serebrovasküler hastalık	Yok	18 (94,7)	27 (84,4)	0,392
	Var	1 (5,3)	5 (15,6)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi veya Fisher kesin testi kullanılmıştır. Yüzdelere her değişken için geçerli veri sayısı üzerinden hesaplanmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ART: antiretroviral tedavi; BIC: biktgravir; DTG: dolutegravir; FTC: emtrisitabin; KBH: kronik böbrek hastalığı; SSS: santral sinir sistemi; TAF: tenofovir alafenamid; 3TC: lamivudin.

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre kapsamlı geriatrik değerlendirme kategorilerinin karşılaştırılması Tablo 23'te sunulmuştur. Polifarmasi DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır; (sırasıyla 15 (%46,9) ve 3 (%15,8); $p=0,025$). Edmonton kırılabilirlik kategorisi, Fried Kırılabilirlik Fenotipi, 5 maddeli Sosyal Kırılabilirlik İndeksi kategorisi, Katz, Lawton-Brody, MNA-SF, SARC-F, Yesavage, MMSE, qMCI-TR ve saat çizme testi kategorileri ile kırık öyküsü/lokalizasyonu, düşme öyküsü, hastaneye yatış ve üriner inkontinans açısından iki ART rejimi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 23. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre kapsamlı geriatrik değerlendirme kategorilerinin karşılaştırılması

Değişken	Kategori	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
Geriatrik değerlendirme kategorileri				
Edmonton kırılabilirlik kategorisi	Kırılabilir değil	17 (89,5)	24 (75,0)	0,570
	Pre-kırılabilir/görünürde savunmasız	2 (10,5)	6 (18,8)	
	Orta kırılabilir	0 (0,0)	1 (3,1)	
	Ağır kırılabilir	0 (0,0)	1 (3,1)	
Fried Kırılabilirlik Fenotipi	Kırılabilir değil	8 (42,1)	13 (40,6)	0,977
	Pre-kırılabilir	9 (47,4)	15 (46,9)	
	Kırılabilir	2 (10,5)	4 (12,5)	
5 maddeli Sosyal Kırılabilirlik İndeksi	Sosyal kırılabilir değil	8 (42,1)	16 (50,0)	0,861
	Pre-kırılabilir	9 (47,4)	13 (40,6)	
	Sosyal kırılabilir	2 (10,5)	3 (9,4)	
Katz kategorisi	Bağımsız	17 (89,5)	29 (90,6)	1,000
	Kısmi bağımlı	2 (10,5)	3 (9,4)	
Lawton-Brody kategorisi	Bağımsız	18 (94,7)	28 (87,5)	0,528
	Kısmi bağımlı	1 (5,3)	2 (6,3)	
	Bağımlı	0 (0,0)	2 (6,3)	
MNA-SF kategorisi	Normal	17 (89,5)	29 (90,6)	0,646
	Malnütrisyon riski	2 (10,5)	2 (6,3)	
	Malnütrisyon	0 (0,0)	1 (3,1)	
SARC-F kategorisi	Düşük risk / sarkopeni şüphesi yok	18 (94,7)	29 (90,6)	1,000
	Yüksek risk / sarkopeni şüphesi	1 (5,3)	3 (9,4)	
Yesavage kategorisi	Risk yok	14 (73,7)	28 (87,5)	0,266
	Depresyon şüphesi	5 (26,3)	4 (12,5)	
MMSE kategorisi	Normal	19 (100,0)	30 (93,8)	0,523
	Kognitif bozukluk şüphesi	0 (0,0)	2 (6,3)	
qMCI-TR kategorisi	Normal	18 (94,7)	28 (90,3)	0,717
	SCC	1 (5,3)	2 (6,3)	
	MCI	0 (0,0)	1 (3,2)	
Saat çizme testi kategorisi	Normal	16 (84,2)	26 (83,9)	0,711
	Hafif bozukluk	3 (15,8)	4 (12,9)	
	Ciddi bozukluk	0 (0,0)	1 (3,2)	
Polifarmasi	Yok	16 (84,2)	17 (53,1)	0,025
	Var	3 (15,8)	15 (46,9)	
Kırık öyküsü ve lokalizasyonu	Yok	17 (89,5)	30 (93,8)	0,422
	Vertebra kırığı	0 (0,0)	1 (3,1)	
	Vertebra dışı kırık	2 (10,5)	1 (3,1)	
Düşme öyküsü	Yok	15 (78,9)	25 (78,1)	1,000
	Var	4 (21,1)	7 (21,9)	
Hastaneye yatış	Yok	19 (100,0)	27 (87,1)	0,284
	Var	0 (0,0)	4 (12,9)	
Üriner inkontinans	Yok	13 (68,4)	29 (90,6)	0,062
	Var	6 (31,6)	3 (9,4)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Yüzdelere her değişken için geçerli veri sayısı üzerinden hesaplanmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. SCC: Subjektif Bilişsel Yakınma; MCI: Hafif Bilişsel Bozukluk

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre klinik risk skorları ve geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 24'te sunulmuştur. Toplam ilaç sayısı DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [medyan 4,0 (25.–75. persentil: 2,0–7,0) ve 1,0 (25.–75. persentil: 1,0–3,0); p=0,011]. Charlson Komorbidite İndeksi de DTG/3TC grubunda daha yüksek saptanmıştır [medyan 2,0 (25.–75. persentil: 1,0–4,0) ve 1,0 (25.–75. persentil: 1,0–2,0); p=0,025]. VACS-2 indeks skoru, VACS-2 5 yıllık mortalite riski ve D:A:D kardiyovasküler risk skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Geriatrik ölçek skorları, bilişsel test sonuçları ve fiziksel performans ölçümleri açısından iki ART rejimi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. FRAX 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, FRAX 10 yıllık kalça kırığı riski DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur [medyan %1,10 (25.–75. persentil: 0,50–1,70) ve %0,40 (25.–75. persentil: 0,30–1,20); p=0,034].

Tablo 24. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre klinik risk skorları ve geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
Klinik risk skorları ve ilaç yükü			
Toplam ilaç sayısı	1,0 (1,0–3,0)	4,0 (2,0–7,0)	0,011
Charlson Komorbidite İndeksi	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,025
VACS-2 indeks skoru	31,6 ± 8,3	33,8 ± 10,0	0,441
VACS-2 5 yıllık mortalite riski, %	3,80 (2,70–5,30)	3,65 (2,50–6,60)	0,675
D:A:D 5 yıllık kardiyovasküler risk skoru, %	26,23 (17,45–40,76)	34,63 (23,86–48,96)	0,167
D:A:D 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru, %	46,86 (32,86–66,30)	58,67 (43,46–74,74)	0,167
Geriatrik ölçek skorları ve bilişsel testler			
Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği skoru	2,0 (0,0–3,0)	3,0 (1,0–5,0)	0,332
Fried Kırılabilirlik Fenotipi skoru	1,0 (0,0–2,0)	1,0 (0,0–2,0)	0,984
5 maddeli Sosyal Kırılabilirlik İndeksi skoru	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	0,627
Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru	6,0 (6,0–6,0)	6,0 (6,0–6,0)	0,850
Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri skoru	8,0 (8,0–8,0)	8,0 (8,0–8,0)	0,406
MNA-SF skoru	14,0 (14,0–14,0)	14,0 (13,0–14,0)	0,333
SARC-F skoru	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–2,0)	0,545

Tablo 24. (devam) 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre klinik risk skorları ve geriatrik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılması

Parametre	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
Yesavage Depresyon Ölçeği skoru	3,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–4,0)	0,309
MMSE skoru	29,0 (28,0–29,0)	29,0 (27,0–30,0)	0,849
qMCI-TR skoru	70,4 ± 8,6	68,9 ± 11,6	0,615
Saat çizme testi skoru	6,0 (5,0–6,0)	6,0 (5,0–6,0)	0,832
Kırık riski ve fiziksel performans testleri			
FRAX 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski, %	4,20 (3,00–5,20)	4,10 (2,90–5,60)	0,764
FRAX 10 yıllık kalça kırığı riski, %	0,40 (0,30–1,20)	1,10 (0,50–1,70)	0,034
4 metre yürüme hızı, m/sn	0,95 (0,90–1,60)	1,08 (0,90–1,12)	0,930
Zamanlı kalk ve yürü testi, sn	7,50 (6,56–9,21)	8,42 (7,26–9,57)	0,104
5 kez otur-kalk testi süresi, sn	9,50 (8,10–13,40)	11,53 (8,90–15,37)	0,202
El kavrama gücü, kg – Erkek	36,9 ± 9,4	36,3 ± 7,1	0,834
El kavrama gücü, kg – Kadın	20,8 (16,5–32,9)	23,4 (18,6–31,5)	0,731

Not: Veriler dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t-testi veya Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Geçerli veri sayıları değişken bazında esas alınmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. D:A:D: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment-Short Form; MMSE: Mini-Mental State Examination; qMCI-TR: Quick Mild Cognitive Impairment Turkish version; SARC-F: Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falls; TUG: Timed Up and Go; VACS: Veterans Aging Cohort Study.

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre 2018–2026 izlem sürecindeki metabolik, antropometrik ve kas kuvveti parametrelerindeki değişim miktarları Tablo 25’te karşılaştırılmıştır. HbA1c değişimi DTG/3TC grubunda TAF/FTC/BIC grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur [medyan 0,40 (25.–75. persentil: 0,20–0,70) ve 0,10 (25.–75. persentil: -0,10–0,30); $p=0,024$]. Total kolesterol değişimi açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır [TAF/FTC/BIC grubunda medyan 7,0 (25.–75. persentil: -17,0–34,0) mg/dL, DTG/3TC grubunda medyan -17,0 (25.–75. persentil: -48,0–21,0) mg/dL; $p=0,043$]. Diğer metabolik, antropometrik ve kas kuvveti değişim parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 25. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre 2018–2026 metabolik, antropometrik ve kas kuvveti parametrelerindeki değişim miktarlarının karşılaştırılması

Parametre değişimi (2026–2018)	TAF/FTC/BIC (n=19)	DTG/3TC (n=32)	p değeri
AKŞ değişimi, mg/dL	3,0 (-3,0–15,0)	9,5 (-3,0–22,5)	0,448
HbA1c değişimi, %	0,10 (-0,10–0,30)	0,40 (0,20–0,70)	0,024
Total kolesterol değişimi, mg/dL	7,0 (-17,0–34,0)	-17,0 (-48,0–21,0)	0,043
LDL kolesterol değişimi, mg/dL	-8,0 (-20,0–19,0)	-16,5 (-49,0–7,0)	0,056
HDL kolesterol değişimi, mg/dL	8,0 (4,0–13,0)	5,5 (2,0–10,0)	0,245
Trigliserid değişimi, mg/dL	-2,0 (-30,0–52,0)	-27,0 (-87,5–16,0)	0,066
Kilo değişimi, kg	2,60 (-1,00–5,90)	2,70 (-1,35–5,85)	0,606
BKİ değişimi, kg/m ²	1,04 (0,40–3,21)	0,81 (-0,30–2,62)	0,572
Bel çevresi değişimi, cm	2,0 (-2,0–6,0)	4,0 (-1,5–7,0)	0,334
Kalça çevresi değişimi, cm	0,0 (-2,0–4,0)	0,0 (-4,5–3,0)	0,446
Bel/kalça oranı değişimi	0,00 (-0,03–0,06)	0,04 (-0,02–0,07)	0,185
Maksimum el kavrama kuvveti değişimi, kg	-1,30 (-3,60–1,10)	-0,90 (-3,10–1,00)	0,360

Not: Fark/değişim değişkenleri 2026 değerinden 2018 değerinin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır; pozitif değerler artışı, negatif değerler azalışı göstermektedir. Veriler medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. AKŞ: açlık kan şekeri; ART: antiretroviral tedavi; BIC: biktegravir; BKİ: beden kitle indeksi; DTG: dolutegravir; FTC: emtrisitabin; HbA1c: glikozillenmiş hemogloblin; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; TAF: tenofovir alafenamid; 3TC: lamivudin.

Sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılgenlik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması Tablo 26’da verilmiştir. Sarkopeni progresyonu TAF/FTC/BIC grubunda %21,1 (n=4), DTG/3TC grubunda %21,9 (n=7) oranında saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1,000$). Hipertansiyon progresyonu TAF/FTC/BIC grubunda %15,8 (n=3), DTG/3TC grubunda %25,0 (n=8) olarak kaydedilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,505$). Edmonton progresyonu açısından TAF/FTC/BIC grubunda katılımcıların %89,5’inde (n=17) progresyon izlenmemiş, %0,0’ında (n=0) progresyon ve %10,5’inde (n=2) azalma kaydedilmiştir. DTG/3TC grubunda bu oranlar sırasıyla %81,3 (n=26), %9,4 (n=3) ve %9,4 (n=3) olarak bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,388$). Fried progresyonu açısından TAF/FTC/BIC grubunda progresyon yokluğu %57,9 (n=11), progresyon %21,1 (n=4) ve azalma %21,1 (n=4) olarak; DTG/3TC grubunda ise sırasıyla %62,5 (n=20), %28,1 (n=9) ve %9,4 (n=3) olarak kaydedilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,482$).

Tablo 26. 2026 yılında sık kullanılan güncel ART rejimlerine göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılgeçlilik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması

Değişken	Kategori	TAF/FTC/BIC n=19	DTG/3TC n=32	p değeri
Sarkopeni progresyonu	Yok	15 (78,9)	25 (78,1)	1,000
	Var	4 (21,1)	7 (21,9)	
Hipertansiyon progresyonu	Yok	16 (84,2)	24 (75,0)	0,505
	Var	3 (15,8)	8 (25,0)	
Edmonton değişim durumu	Stabil seyir	17 (89,5)	26 (81,3)	0,388
	Progresyon	0 (0,0)	3 (9,4)	
	Gerileme	2 (10,5)	3 (9,4)	
Fried değişim durumu	Stabil seyir	11 (57,9)	20 (62,5)	0,482
	Progresyon	4 (21,1)	9 (28,1)	
	Gerileme	4 (21,1)	3 (9,4)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi veya Fisher kesin testi kullanılmıştır. Edmonton ve Fried için “gerileme” kategorisi 2018–2026 izleminde kırılgeçlilik düzeyinde azalmayı ifade etmektedir. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ART: antiretroviral tedavi; BIC: biktegravir; DTG: dolutegravir; FTC: emtrisitabin; HT: hipertansiyon; TAF: tenofovir alafenamid; 3TC: lamivudin.

4.7. Proteaz İnhibitörü Kullanım Öyküsüne Göre Seçilmiş Klinik, Metabolik ve Geriatrik Bulguların Karşılaştırılması

Bu bölümde proteaz inhibitörü (Pİ) kullanım öyküsü, güncel ART rejiminden farklı olarak geçmiş/kümülatif ART maruziyetini yansıtan ikincil bir analiz değişkeni olarak ele alınmıştır. Çalışma popülasyonunda Pİ kullanım öyküsü bulunan 22 katılımcı ve Pİ kullanım öyküsü bulunmayan 34 katılımcı karşılaştırılmıştır. Pİ kullanım öyküsü olan katılımcılarda toplam Pİ maruziyet süresi medyan 47,5 ay (25.–75. persentil: 36,5–96,3) olarak hesaplanmıştır.

Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre temel demografik özellikler ve HIV/ART ilişkili süreler Tablo 27’de sunulmuştur. Pİ kullanım öyküsü olan ve olmayan gruplar arasında yaş dağılımı ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşılık, Pİ kullanım öyküsü olan grupta toplam ART kullanım süresi ve HIV tanı süresi daha uzun bulunmuştur.

Tablo 27. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre temel demografik özellikler, HIV enfeksiyonu tanı süresi ve toplam ART kullanım sürelerinin karşılaştırılması

Değişken	Pİ öyküsü yok n=34	Pİ öyküsü var n=22	p değeri
Yaş, yıl	57,0 (53,3–63,8)	55,0 (49,5–61,0)	0,166
Cinsiyet, n (%)			0,220
Kadın	6 (17,6)	7 (31,8)	
Erkek	28 (82,4)	15 (68,2)	
Toplam ART kullanım süresi, ay	120,0 (109,3–161,0)	157,5 (143,3–249,3)	0,015
HIV tanı süresi, yıl	11,0 (9,3–15,8)	14,0 (12,3–21,8)	0,005

Not: Veriler sürekli değişkenler için medyan (25.–75. persentil), kategorik değişkenler için n (%) olarak sunulmuştur. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre 2026 yılına ait metabolik parametreler, antropometrik ölçümler ve klinik risk parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 28’de sunulmuştur. Metabolik ve antropometrik parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam ilaç sayısı, Charlson Komorbidite İndeksi, VACS-2 indeks skoru, VACS-2 5 yıllık mortalite riski ve D:A:D kardiyovasküler risk skorları açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşılık, FRAX ile değerlendirilen 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski Pİ öyküsü olan grupta daha yüksek saptanmıştır (Pİ öyküsü yok: medyan %3,90 (25.–75. persentil: 2,30–5,00); Pİ öyküsü var: medyan %4,50 (25.–75. persentil: 3,60–5,60); $p=0,029$). Benzer şekilde, 10 yıllık kalça kırığı riski de Pİ öyküsü olan grupta daha yüksek bulunmuştur (Pİ öyküsü yok: medyan %0,50 (25.–75. persentil: 0,40–1,10); Pİ öyküsü var: medyan %1,15 (25.–75. persentil: 0,40–2,00); $p=0,042$).

Tablo 28. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre seçilmiş 2026 yılına ait metabolik parametreler, antropometrik ölçümler ve klinik risk parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Pİ öyküsü yok n=34	Pİ öyküsü var n=22	p değeri
Metabolik ve lipid parametreleri			
AKŞ, mg/dL	100,0 (91,0–122,0)	94,0 (90,0–124,0)	0,347
HbA1c, %	5,90 (5,50–6,30)	5,70 (5,50–7,00)	0,718
Total kolesterol, mg/dL	194,09 ± 42,22	199,36 ± 31,40	0,617
LDL kolesterol, mg/dL	124,21 ± 31,45	122,55 ± 21,43	0,829
HDL kolesterol, mg/dL	47,0 (42,0–53,0)	50,0 (46,0–57,0)	0,133
Trigliserid, mg/dL	143,0 (112,0–183,0)	132,0 (85,0–163,0)	0,268
Antropometrik ölçümler			
Kilo, kg	80,61 ± 12,20	78,71 ± 14,88	0,605
BKİ, kg/m ²	27,91 ± 3,70	28,14 ± 5,60	0,867
Bel çevresi, cm	95,5 (91,0–103,0)	93,5 (90,0–101,0)	0,401
Kalça çevresi, cm	101,0 (98,0–104,0)	97,5 (93,0–109,0)	0,502
Bel/kalça oranı	0,96 (0,92–0,99)	0,93 (0,86–1,00)	0,645
Baldır çevresi, cm	37,07 ± 3,56	38,00 ± 5,31	0,475
Klinik risk parametreleri			
Toplam ilaç sayısı	4,0 (1,0–7,0)	3,0 (1,0–5,0)	0,277
Charlson Komorbidite İndeksi	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–3,0)	0,305
VACS-2 indeks skoru	33,7 ± 9,6	32,7 ± 9,3	0,693
VACS-2 5 yıllık mortalite riski, %	3,80 (2,70–6,80)	3,20 (2,30–6,40)	0,608
D:A:D 5 yıllık kardiyovasküler risk skoru, %	30,12 (21,26–43,52)	38,85 (25,05–61,27)	0,214
D:A:D 10 yıllık kardiyovasküler risk skoru, %	52,50 (39,14–69,48)	64,00 (45,08–86,06)	0,205
FRAX 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski, %	3,90 (2,30–5,00)	4,50 (3,60–5,60)	0,029
FRAX 10 yıllık kalça kırığı riski, %	0,50 (0,40–1,10)	1,15 (0,40–2,00)	0,042

Not: Veriler normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan (25.–75. persentil) olarak sunulmuştur. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılabilirlik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması Tablo 29’da verilmiştir. Sarkopeni progresyonu Pİ öyküsü olmayan katılımcıların 4’ünde (%11,8), Pİ öyküsü olan katılımcıların ise 8’inde (%36,4) saptanmış ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,045). Hipertansiyon progresyonu, Edmonton Kırılabilirlik Ölçeği progresyon/gerileme durumu ve Fried Kırılabilirlik Fenotipi progresyon/gerileme durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 29. Proteaz inhibitörü kullanım öyküsüne göre sarkopeni, hipertansiyon ve kırılabilirlik progresyon/gerileme durumlarının karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Pİ öyküsü yok n=34	Pİ öyküsü var n=22	p değeri
Sarkopeni progresyonu	Yok	30 (88,2)	14 (63,6)	0,045
	Var	4 (11,8)	8 (36,4)	
Hipertansiyon progresyonu	Yok	27 (79,4)	16 (72,7)	0,563
	Var	7 (20,6)	6 (27,3)	
Edmonton progresyon/gerileme	Stabil seyir	28 (82,4)	20 (90,9)	0,358
	Progresyon	3 (8,8)	0 (0,0)	
	Gerileme	3 (8,8)	2 (9,1)	
Fried progresyon/gerileme	Stabil seyir	22 (64,7)	12 (54,5)	0,709
	Progresyon	8 (23,5)	6 (27,3)	
	Gerileme	4 (11,8)	4 (18,2)	

Not: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda beklenen hücre frekanslarına göre Pearson ki-kare testi veya Fisher kesin testi kullanılmıştır. Edmonton ve Fried için “gerileme” kategorisi 2018–2026 izleminde kırılabilirlik düzeyinde gerilemeyi ifade etmektedir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.8. Sarkopeni Progresyonu ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi

Bu bölümde, 2018–2026 izlem sürecinde sarkopeni progresyonu ile ilişkili olabilecek faktörler lojistik regresyon modelleri ile değerlendirilmiştir. Bağımlı değişken sarkopeni progresyonu olup, progresyon yokluğu referans kategori, progresyon varlığı ise olay kategorisi olarak ele alınmıştır. Sarkopeni progresyonu gelişen katılımcı sayısının sınırlı olması nedeniyle, lojistik regresyon modelleri değişken gruplarına göre ayrı ve keşifsel nitelikte kurulmuştur.

Sarkopeni progresyonu ile ilişkili klinik, tedavi ilişkili ve kas parametrelerine ait lojistik regresyon modelleri Tablo 30’da verilmiştir. Demografik ve antropometrik değişkenleri içeren modelde erkek cinsiyet, kadın cinsiyete göre sarkopeni progresyonu için daha düşük odds oranı ile ilişkili bulunmuştur (OR: 0,167; %95 GA: 0,029–0,955; $p=0,044$). Aynı modelde yaş, sigara paket-yıl ve BKİ ile sarkopeni progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ART rejimi ve Pİ öyküsünü içeren modelde, Pİ kullanım öyküsü sarkopeni progresyonu için daha yüksek odds oranı ile ilişkili bulunmuştur (OR: 4,392; %95 GA: 1,044–18,480; $p=0,044$). DTG/3TC kullanımı ile sarkopeni progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Klinik risk skorlarını içeren modelde

VACS-2 indeks skoru, D:A:D kardiyovasküler risk skoru ve Charlson Komorbidite İndeksi ile sarkopeni progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sarkopeni parametrelerini içeren modelde gastroknemius kas kalınlığı, maksimum el kavrama kuvveti, FFMI ve erkek cinsiyet değişkenlerinden hiçbirisi sarkopeni progresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir.

Tablo 30. Sarkopeni progresyonu ile ilişkili klinik, tedavi ilişkili ve kas parametrelerinin lojistik regresyon analizi

Model / Değişken	OR	%95 GA	p değeri
Model 1: Demografik ve antropometrik değişkenler			
Yaş	1,046	0,958–1,142	0,317
Erkek cinsiyet	0,167	0,029–0,955	0,044
Paket-yıl	1,027	0,987–1,067	0,193
BKİ	0,903	0,745–1,094	0,296
Model 2: ART rejimi ve Pİ öyküsü modeli			
Yaş	1,049	0,961–1,146	0,294
Erkek cinsiyet	0,398	0,090–1,757	0,223
DTG/3TC kullanımı	1,104	0,262–4,654	0,893
Pİ öyküsü	4,392	1,044–18,480	0,044
Model 3: Klinik risk skorları modeli			
Yaş	1,021	0,895–1,164	0,763
Erkek cinsiyet	0,247	0,054–1,139	0,073
VACS-2 indeks skoru	0,947	0,869–1,033	0,223
D:A:D skoru	1,038	0,977–1,103	0,228
Charlson Komorbidite İndeksi	0,818	0,263–2,544	0,728
Model 4: Sarkopeni parametreleri modeli			
Gastroknemius kas kalınlığı, mm	0,636	0,381–1,060	0,083
Maksimum el kavrama kuvveti, kg	0,922	0,831–1,023	0,125
FFMI, kg/m ²	1,039	0,724–1,490	0,836
Erkek cinsiyet	1,379	0,189–10,039	0,751

Not: Bağımlı değişken sarkopeni progresyonudur. “Yok” referans kategori olarak 0, “var” olay kategorisi olarak 1 kodlanmıştır. Cinsiyet değişkeninde OR erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre olasılık oranını ifade etmektedir. Sürekli değişkenlerde OR, ilgili değişkendeki bir birimlik artışa karşılık gelen olasılık oranını ifade etmektedir. Model 2’de DTG/3TC kullanımı, DTG/3TC dışındaki güncel ART rejimlerine göre; Pİ öyküsü ise Pİ öyküsü yokluğuna göre değerlendirilmiştir. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. ART: antiretroviral tedavi; BKİ: beden kitle indeksi; D:A:D: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs; DTG: dolutegravir; FFMI: fat-free mass index; GA: güven aralığı; OR: odds ratio; Pİ: proteaz inhibitörü; USG: ultrasonografi; VACS: Veterans Aging Cohort Study.

Sarkopeni progresyonu ile ilişkili geçmiş immünolojik parametrelerin lojistik regresyon analizi Tablo 31’de sunulmuştur. HIV ilişkili geçmiş immünolojik parametreler modelinde CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³ altında kaldığı toplam süre, CD4+/CD8+ T lenfosit oranının 0,5 altında kaldığı toplam süre ve nadir

CD4+ T lenfosit sayısı ile sarkopeni progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yaş ve cinsiyet ile ayarlanmış HIV ilişkili geçmiş immünolojik modelde de CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³ altında kaldığı toplam süre, CD4+/CD8+ T lenfosit oranının 0,5 altında kaldığı toplam süre ve nadir CD4+ T lenfosit sayısı sarkopeni progresyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir. Bu modelde erkek cinsiyet, kadın cinsiyete göre sarkopeni progresyonu için daha düşük odds oranı ile ilişkili bulunmuştur (OR: 0,215; %95 GA: 0,047–0,977; p=0,047).

Tablo 31. Sarkopeni progresyonu ile ilişkili geçmiş immünolojik parametrelerin lojistik regresyon analizi

Model / Değişken	OR	%95 GA	p değeri
Model 1: HIV ilişkili geçmiş immünolojik parametreler modeli			
CD4 <200 hücre/mm ³ altında kalma süresi, ay	1,047	0,970–1,130	0,238
CD4/CD8 oranı <0,5 altında kalma süresi, ay	1,002	0,986–1,018	0,824
Nadir CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/mm ³	0,999	0,995–1,003	0,749
Model 2: Yaş ve cinsiyet ile ayarlanmış HIV ilişkili geçmiş immünolojik model			
CD4 <200 hücre/mm ³ altında kalma süresi, ay	1,061	0,981–1,147	0,135
CD4/CD8 oranı <0,5 altında kalma süresi, ay	1,001	0,984–1,019	0,953
Nadir CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/mm ³	0,999	0,995–1,003	0,662
Yaş	1,040	0,954–1,133	0,377
Erkek cinsiyet	0,215	0,047–0,977	0,047

Not: Bağımlı değişken sarkopeni progresyonudur. “Yok” referans kategori olarak 0, “var” olay kategorisi olarak 1 kodlanmıştır. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. GA: güven aralığı. OR: odds ratio.

4.9. İzlem Sürecinde Mortalite ile İlişkili Faktörlere Yönelik Cox Regresyon Analizleri

İzlem sürecinde mortalite ile ilişkili olabilecek klinik, immünolojik ve geriatrik değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İzlemde vefat ettiği belirlenen katılımcı sayısının sınırlı olması (n=4) nedeniyle analizler keşifsel nitelikte ele alınmıştır.

Tek değişkenli Cox regresyon analizlerinde yaş, VACS-2 indeks skoru, D:A:D skoru, güncel CD4+ T lenfosit sayısı, Fried kırılgnlık fenotipi kategorisi ve Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi ile izlem sürecindeki mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 32). VACS-2 indeks skoru ve Edmonton

Kırılgnlık Ölçeği'nin bazı alt kategorilerinde hazard oranları 1'in üzerinde olmakla birlikte, güven aralıklarının geniş olması ve p değeriinin istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmaması nedeniyle bu bulgular keşifsel düzeyde değerlendirilmiştir.

Tablo 32. İzlem sürecinde mortalite ile ilişkili faktörlerin tek değişkenli Cox regresyon analizi

Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Yaş, yıl	1,072	0,967–1,189	0,184
VACS-2 indeks skoru	1,063	0,993–1,138	0,078
D:A:D skoru	1,020	0,974–1,067	0,404
Güncel CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/μL	0,995	0,987–1,002	0,166
Fried kırılgnlık fenotipi kategorisi (referans: kırılgn değil)	—	—	0,316
Pre-kırılgn	5,764	0,600–55,424	0,129
Kırılgn	—	—	0,992
Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi (referans: kırılgn değil)	—	—	0,339
Pre-kırılgn/görünürde savunmasız	10,841	0,982–119,659	0,052
Hafif kırılgn	—	—	0,991
Orta kırılgn	13,248	0,829–211,809	0,068
Ağır kırılgn	—	—	0,997

HR: hazard oranı; GA: güven aralığı; VACS-2: Veterans Aging Cohort Study 2.0; D:A:D: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs. Fried ve Edmonton için kategori satırlarında genel Wald p değeri, alt kategori satırlarında ilgili referans kategoriye göre karşılaştırma verilmiştir. Bazı alt kategorilerde ölüm olayı sayısının çok düşük olması nedeniyle HR ve %95 GA güvenilir biçimde hesaplanamadığından “—” ile gösterilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Mortalite ile ilişkili faktörleri değerlendirmek amacıyla iki ayrı çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturulmuştur. Model 1 yaş, cinsiyet ve Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisini; Model 2 ise yaş, güncel CD4+ T lenfosit sayısı ve Fried kırılgnlık fenotipi kategorisini içermektedir. Çok değişkenli modellerde değerlendirilen değişkenlerin hiçbirisi mortalite ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemiştir (Tablo 33).

Tablo 33. Mortalite ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesine yönelik keşifsel çok değişkenli Cox regresyon modelleri

Model	Değişken	HR	%95 GA	p değeri
Model 1	Yaş, yıl	1,042	0,880–1,233	0,636
	Erkek cinsiyet	—	—	0,969
	Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi (referans: kırılgn değil), genel test	—	—	0,578
	Pre-kırılgn/görünürde savunmasız	9,722	0,700–134,959	0,090
	Orta kırılgn	8,171	0,260–256,837	0,232
Model 2	Yaş, yıl	1,066	0,960–1,185	0,232
	Güncel CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/ μ L	0,996	0,988–1,004	0,297
	Fried kırılgnlık fenotipi kategorisi (referans: kırılgn değil), genel test	—	—	0,559
	Pre-kırılgn	3,560	0,355–35,711	0,281
	Kırılgn	—	—	0,992

HR: hazard oranı; GA: güven aralığı. Modeller ölüm olayı sayısının sınırlı olması nedeniyle keşifsel olarak kurulmuştur. Bazı kategorilerde olay sayısının çok düşük olması veya kategoriler arası dağılımın seyrek olması nedeniyle HR ve %95 GA güvenilir biçimde hesaplanamamış, ilgili satırlar “—” ile gösterilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10. Ek Analizler

4.10.1. Güncel Kohortta Yeniden Değerlendirilen ve Değerlendirilemeyen Katılımcıların Seçilmiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

İzlem sürecinde yeniden değerlendirmeye katılım durumuna bağlı olası seçim yanlılığını değerlendirmek amacıyla, 2026’da yüz yüze yeniden değerlendirilen katılımcılar ile vefat dışı nedenlerle 2026’da değerlendirilemeyen katılımcıların seçilmiş özellikleri karşılaştırılmış ve Tablo 34’te sunulmuştur. Bu karşılaştırmaya vefat eden 4 katılımcı dahil edilmemiştir.

2026’da yeniden değerlendirilen ve değerlendirilemeyen katılımcılar arasında cinsiyet dağılımı, 2026 için hesaplanan yaş, 2018’deki HIV tanı süresi, 2018 Charlson Komorbidite İndeksi skoru, 2018 Fried kırılgnlık fenotipi kategorisi, 2018 Edmonton Kırılgnlık Ölçeği kategorisi ve 2018 el kavrama kuvveti kategorisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (tüm $p > 0,05$).

Tablo 34. Güncel Kohortta yeniden değerlendirilen ve değerlendirilemeyen katılımcıların seçilmiş özelliklerinin karşılaştırılması

Değişken	2026'da yeniden değerlendirilenler (n=56)	2026'da değerlendirilemeyenler (n=35)	p değeri
2026 için hesaplanan yaş, yıl	56,5 (52,8–62,3)	59,0 (52,5–66,0)	0,475
Cinsiyet			0,969
Kadın	13 (23,2)	8 (22,9)	
Erkek	43 (76,8)	27 (77,1)	
2018'de HIV tanı süresi, yıl	5,0 (2,0–10,3)	5,0 (2,0–11,5)	0,784
2018 Charlson Komorbidite İndeksi skoru	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	0,766
2018 Fried kırılgenlik fenotipi kategorisi			0,334
Kırılgen değil	32 (57,1)	22 (62,9)	
Pre-kırılgen	15 (26,8)	11 (31,4)	
Kırılgen	9 (16,1)	2 (5,7)	
2018 Edmonton Kırılgenlik Ölçeği kategorisi			0,547
Kırılgen değil	41 (73,2)	25 (71,4)	
Görünürde savunmasız/pre-kırılgen	5 (8,9)	6 (17,1)	
Hafif kırılgen	7 (12,5)	2 (5,7)	
Orta kırılgen	2 (3,6)	2 (5,7)	
Ağır/şiddetli kırılgen	1 (1,8)	0 (0,0)	
2018 el kavrama kuvveti kategorisi			0,618
Normal	44 (78,6)	29 (82,9)	
Azalmış	12 (21,4)	6 (17,1)	

Veriler medyan (25.–75. persentil) veya n (%) olarak sunulmuştur. Vefat eden 4 katılımcı bu karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.10.2. İzlem Sürecinde Yeni Gelişen Hipertansiyon ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi

Ek analizler kapsamında, 2018–2026 izlem sürecinde yeni tanı hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olabilecek seçilmiş değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. İlk modelde yaş, erkek cinsiyet, 2026 yılında toplam paket-yıl sigara maruziyeti ve VKİ; ikinci modelde yaş, D:A:D 5 yıllık kardiyovasküler risk skoru ve IPAQ fiziksel aktivite kategorisi; üçüncü modelde ise HIV tanı süresi, nadir CD4+ T lenfosit sayısı ve toksik NRTI (zidovudin veya stavudin) kullanım öyküsü modele alınmıştır. Üç modelde de değerlendirilen değişkenler ile hipertansiyon progresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 35).

Tablo 35. Takip Sürecinde Yeni Gelişen Hipertansiyon ile İlişkili Faktörlere Yönelik Lojistik Regresyon Analizi

Model / Değişken	OR	%95 GA	p değeri
Model 1: Demografik ve antropometrik model			
Yaş	0,959	0,875–1,051	0,369
Erkek cinsiyet	0,631	0,117–3,420	0,594
Paket-yıl, 2026	1,024	0,989–1,061	0,194
VKİ	0,999	0,829–1,203	0,988
Model 2: Fiziksel aktivite ve kardiyovasküler risk modeli			
Yaş	0,952	0,859–1,054	0,341
D:A:D 5 yıllık kardiyovasküler risk skoru	0,999	0,962–1,036	0,937
IPAQ fiziksel aktivite kategorisi	1,039	0,256–4,221	0,957
Model 3: HIV ilişkili geçmiş parametreler modeli			
HIV tanı süresi, yıl	0,997	0,864–1,151	0,970
Nadir CD4+ T lenfosit sayısı, hücre/mm ³	0,998	0,994–1,002	0,302
Toksik NRTI kullanım öyküsü	0,625	0,086–4,543	0,642

Not: Bağımlı değişken hipertansiyon progresyonudur. OR: odds oranı; GA: güven aralığı; VKİ: vücut kitle indeksi; D:A:D: Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; NRTI: nükleoz(t)id revers transkriptaz inhibitörü. Sürekli değişkenlerde OR, ilgili değişkendeki bir birimlik artışa karşılık gelen odds oranını ifade etmektedir. Cinsiyet değişkeninde OR erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre odds oranını ifade etmektedir. IPAQ fiziksel aktivite kategorisinde orta fiziksel aktivite, düşük fiziksel aktivite referans kategorisine göre değerlendirilmiştir. Toksik NRTI kullanım öyküsü, kullanım öyküsü yokluğuna göre değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, 2018 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde değerlendirilmiş 40 yaş ve üzeri HİYB'den oluşan kohortun 2026 yılında yeniden değerlendirilmesiyle, Türkiye'den aynı bireyler üzerinde yürütülmüş sekiz yıllık longitudinal bir izlem verisi sunmaktadır. Kohortun kırılabilirlik ve sarkopeni yönünden yıllar içindeki değişimi ve bu değişimde rol oynayabilecek faktörlerin saptanması amaçlanmıştır. Ek olarak, HİYB'lerde geriatrik sendromların daha erken yaşlarda başladığı bilinmekte olup, kohortun kapsamlı geriatrik değerlendirmesi yapılarak kesitsel bir izlem de sunulmuştur.

Çalışmamızda 2018 yılında değerlendirilen Hacettepe HIV kohortundan yeniden ulaşılabilen ve değerlendirmeye alınan 56 HİYB incelenmiştir. Katılımcıların medyan yaşı 56,0 yıl olup kohortun yaklaşık dörtte üçü erkeklerden oluşmaktaydı. Katılımcılar uzun süredir antiretroviral tedavi kullanmakta olup büyük çoğunluğunda virolojik baskılanma korunmuştu. Güncel değerlendirmede HIV RNA düzeyi katılımcıların %87,5'inde <50 kopya/mL, %96,4'ünde ise <200 kopya/mL olarak saptandı. Bu özellikler, çalışmamızın ileri yaşa ulaşmış, uzun süreli ART maruziyeti bulunan ve büyük ölçüde başarılı virolojik kontrol altındaki bir HIV popülasyonunu temsil ettiğini göstermektedir. Bu nedenle elde edilen bulgular, kontrolsüz HIV enfeksiyonunun doğrudan etkilerinden çok, yaşlanan ve kronik HIV ile yaşayan bireylerde ortaya çıkan uzun dönem geriatrik ve metabolik sonuçları yansıtmaktadır.

Çalışmamızda sekiz yıllık izlem sonunda kohortun virolojik kontrolünün büyük ölçüde korunduğu, CD4+ T lenfosit sayısının arttığı ve CD4+/CD8+ T lenfosit oranının 0,74'ten 1,03'e yükseldiği görülmüştür. Bu bulgular, kohortta belirgin bir immünolojik toparlanma olduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde VACS-2 indeks skoru ve öngörülen beş yıllık mortalite riskindeki azalma, HIV'e özgü ve sistemik mortalite göstergeleri açısından olumlu bir seyri işaret etmektedir. Buna karşılık aynı izlem sürecinde komorbidite yükünde, hipertansiyon sıklığında, D:A:D kardiyovasküler risk skorunda, Charlson Komorbidite İndeksinde, osteopeni/osteoporoz yükünde ve sarkopeni evrelerinde artış izlenmiştir. Bu bütüncül tablo, başarılı virolojik baskılanma ve immünolojik toparlanmanın HİYB'de riskin

ortadan kalktığı anlamına gelmediğini; aksine risk profilinin AIDS ilişkili mortalite ekseninden kardiyometabolik hastalık, multimorbidite, kemik sağlığı, kas sağlığı ve fonksiyonel rezerv alanlarına doğru yeniden şekillendiğini söyleyen güncel literatürü desteklemektedir (65, 197).

İmmünolojik parametrelerdeki değişim incelendiğinde, çalışma popülasyonumuzda CD4+ T lenfosit sayısındaki artışa ek olarak CD4+/CD8+ T lenfosit oranının sekiz yıllık izlemde medyan 0,74'ten 1,03'e yükselmesi, başarılı ART'nin hücresel düzeyde sağladığı immünolojik restorasyonun önemli bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. CD4+/CD8+ T lenfosit oranı, yalnızca CD4+ T lenfosit sayısının tamamlayıcısı olan sayısal bir gösterge değil, kronik immün aktivasyon, CD8+ T hücre genişlemesi, immünoşenesens ve non-AIDS klinik olaylarla ilişkili olabilecek daha bütüncül bir immünolojik belirteç olarak kabul edilmektedir. Literatürde, CD4+/CD8+ oranının özellikle 1,0'in altında kalmasının, virolojik olarak baskılanmış HİYB'de dahi persistan immün aktivasyon ve AIDS dışı morbidite riskiyle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (69, 198). Bu bağlamda, kohortumuzda CD4+/CD8+ oranının medyan düzeyde 1,0 eşiğini aşması, yalnızca CD4+ T lenfosit sayısındaki niceliksel artışı değil, T hücre homeostazisinin daha dengeli bir profile doğru ilerlediğini düşündürmektedir.

Bu immünolojik toparlanmaya ve yüksek oranda korunan HIV RNA baskılanmasına paralel olarak, çalışmamızda VACS-2 indeks skoru ile öngörülen beş yıllık mortalite riskinde saptanan düşüş klinik açıdan dikkat çekicidir. VACS-2 indeksi, kronolojik yaşın yanı sıra CD4+ T lenfosit sayısı, HIV RNA düzeyi, hemoglobin, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, albumin, beden kitle indeksi ve hepatit C durumu gibi HIV'e özgü ve sistemik klinik değişkenleri birlikte değerlendirerek mortalite riskini öngören bir araçtır (196). Bu nedenle sekiz yıllık izlemde yaş artışına rağmen VACS-2 skorunda ve öngörülen beş yıllık mortalite riskinde azalma izlenmesi, kohortumuzda HIV ilişkili klasik mortalite göstergelerinin ve sistemik fizyolojik risk bileşenlerinin daha olumlu bir profile kaydığını düşündürmektedir. Bu bulgu, modern ART döneminde viral baskılanma sağlanan ve immünolojik yanıtı iyi olan HİYB'de sağkalımın belirgin biçimde iyileştiğini gösteren büyük kohort verileriyle uyumludur (56, 199). Avrupa ve Kuzey Amerika kohortlarını içeren güncel analizlerde de ART

altında mortalite oranlarının zaman içinde azaldığı, özellikle AIDS ilişkili ölümlerin belirgin şekilde gerilediği; buna karşılık ölüm nedenleri ve klinik yükün giderek non-AIDS komorbiditelere doğru kaydığı gösterilmiştir (199).

Klasik HIV ilişkili mortalite riskinin kontrol altında tutulduğunu yansıtan bu olumlu tabloya karşın, katılımcıların D:A:D kardiyovasküler risk skorlarında ve Charlson Komorbidite İndeksi değerlerinde sekiz yıllık izlem sürecinde belirgin artış izlenmiştir. VACS-2 skoru ile D:A:D ve Charlson İndeks skorlarının farklı yönlerde değişmesi, bu kohortta riskin ortadan kalkmadığını ancak niteliğinin değiştiğini göstermektedir. VACS-2 skoru daha çok HIV'e özgü immünolojik/virolojik durum ile sistemik fizyolojik rezervi birlikte yansıtan bir mortalite göstergesi iken; D:A:D skoru yaş, sigara kullanımı, diyabet, kan basıncı, lipid parametreleri, CD4+ T lenfosit sayısı ve antiretroviral tedavi maruziyetleri gibi kardiyovasküler risk bileşenlerini dikkate alan HIV'e özgü bir kardiyovasküler risk aracıdır (194, 195). Charlson Komorbidite İndeksi ise kohortun genel kronik hastalık yükünü yansıtmaktadır (193). Bu nedenle VACS-2'deki iyileşmeye eş zamanlı olarak D:A:D ve Charlson skorlarında artış görülmesi, AIDS ilişkili ve virolojik/immünolojik risk göstergeleri azalırken, kardiyometabolik risk ve multimorbidite yükünün ön plana çıktığını göstermektedir. Bu ayrışma, uluslararası *HIV-aging* kohortlarının bulgularıyla da uyumludur. AGEHIV çalışmasında, HİYB'de yaşla ilişkili komorbiditelerin ve bu komorbiditelere bağlı hastalık yükünün HIV negatif bireylerle karşılaştırıldığında klinik önemini koruduğu gösterilmiştir (197). Benzer şekilde Kopenhag merkezli COCOMO çalışması, modern ART döneminde non-AIDS komorbiditelerin HİYB'de giderek daha belirgin bir sağlık yükü oluşturduğunu ve bu durumun HIV bakımında yeni bir klinik odak gerektirdiğini ortaya koymuştur (200).

Çalışmamızda sekiz yıllık izlem sürecinde komorbidite yükündeki artış en belirgin klinik değişim alanlarından birini oluşturmuştur. Komorbidite profili açısından 2026 değerlendirmesinde kohortta en sık görülen komorbiditeler dislipidemi (%44,6) ve hipertansiyon (%41,1) olmuş, bunu diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı (%25,0) izlemiştir. Bu dağılım, modern ART döneminde yaşlanan HİYB'de kardiyometabolik hastalıklar, multimorbidite ve polifarmasinin giderek daha belirgin hale geldiğini bildiren *HIV-aging* literatürüyle uyumludur (201). En az bir ek hastalık

varlığı sekiz yıllık izlemde %60,7'den %82,1'e yükselmiştir; Charlson Komorbidite İndeksi ise medyan 0'dan 2'ye artmıştır. Bu değişim, kohortun sekiz yıl içinde yalnızca kronolojik olarak yaşlanmadığını; aynı zamanda klinik bakım gereksinimini belirleyen kronik hastalık birikiminin de arttığını göstermektedir. AGEHIV kohortunun uzun dönem izlem verilerinde de HİYB'de komorbidite prevalansının ve komorbiditelere bağlı hastalık yükünün HIV negatif bireylerle karşılaştırıldığında klinik önemini koruduğu gösterilmiştir (197). Benzer şekilde COCOMO çalışması, etkin ART döneminde HİYB'de non-AIDS komorbiditelerin uzun dönem sağlık sonuçlarını belirleyen temel klinik yük alanlarından biri haline geldiğini ortaya koymuştur (200). Bizim kohortumuzda Charlson İndeksi skorundaki artış, bu uluslararası gözlemlerle uyumlu biçimde, uzun dönem HIV izleminin enfeksiyon kontrolünün ötesinde hipertansiyon, metabolik hastalıklar, kemik sağlığı, renal ve kardiyovasküler risk yönetimini de içeren daha geniş kapsamlı bir klinik pratik gerektirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda komorbidite artışının en görünür bileşenlerinden biri hipertansiyon olmuştur. Hipertansiyon sıklığının 2018'de %21,4'ten 2026'da %41,1'e yükselmesi, kohortun yaşlanmasıyla birlikte kardiyometabolik risk profilinin belirginleştiğini düşündürmektedir. HİYB'de hipertansiyon prevalansının genel popülasyona kıyasla yüksek olabildiği; yaşlanma, artan beden kitle indeksi, metabolik sendrom, vasküler sertleşme, kronik inflamasyon ve ART ilişkili metabolik değişikliklerin bu tabloya katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (202, 203). Hacettepe HİYB kohortunda aktif sigara kullanım sıklığının 2018'de %30,4 iken 2026'da %55,4'e yükselmesi de kardiyometabolik risk yükünü artıracak dikkat çekici bir bulgudur. HİYB'de sigara kullanımı, kardiyovasküler hastalık, malignite, solunum sistemi hastalıkları ve genel mortalite açısından önemli ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Bu nedenle sigara kullanımındaki artış, D:A:D skorundaki yükselişi açıklayan olası bileşenlerden biri olarak değerlendirilebilir. Sigara kullanımındaki dikkat çekici artışın nedenleri bu çalışmanın tasarımı gereği doğrudan ortaya konulamamakla birlikte, sekiz yıllık izlem döneminin COVID-19 pandemisini de içermesi, kronik hastalıkla yaşamının psikososyal yükü, sosyal izolasyon, değişen risk algısı ve olumsuz başa çıkma mekanizmaları gibi faktörlerin davranışsal riskler üzerinde etkili olmuş olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim yaşlı HİYB'de

COVID-19 pandemisi döneminde sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, psikososyal iyilik hali ve madde kullanımı gibi alanların olumsuz etkilenebildiği bildirilmiştir (204). Bu nedenle çalışmamızdaki sigara kullanımı artışı, yalnızca bireysel yaşam tarzı tercihi olarak değil, psikososyal kırılabilirlik ve kronik hastalık yüküyle kesişebilen bir davranışsal risk alanı olarak yorumlanmalıdır. REPRIEVE çalışmasında düşük-orta kardiyovasküler risk grubundaki HİYB’de pitavastatin tedavisinin majör advers kardiyovasküler olay riskini anlamlı olarak azaltması, bu popülasyonda primer kardiyovasküler korunmanın önemini güçlü biçimde gündeme taşımıştır (77). Bizim kohortumuzda LDL kolesterol düzeyinde izlem sürecinde azalma izlenmiş olması lipid yönetimi açısından olumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir; ancak D:A:D skorunun yükselmesi, kardiyovasküler riskin yalnızca LDL düzeyiyle açıklanamayacağını göstermektedir. Yaş, sigara, hipertansiyon, diyabet eğilimi, beden kitle indeksi, ART maruziyetleri ve mevcut komorbidite birikimi birlikte ele alındığında, bu popülasyonda kardiyovasküler korunmanın çok bileşenli ve proaktif biçimde planlanması gerektiği anlaşılmaktadır.

Komorbidite ve kardiyometabolik risk yükündeki artışın klinik pratiğe yansıyan diğer önemli boyutu ilaç yüküdür. Çalışmamızda 2026 katılımcıların %35,7’sinde polifarmasi saptanmıştır. POPPY çalışması gibi Avrupa merkezli kohort verilerinde de HİYB’de multimorbidite ve ilaç yükünün yaşla birlikte arttığı, bu durumun potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve tedavi karmaşıklığı açısından dikkatle ele alınması gerektiği bildirilmiştir (205, 206). Güncel çalışmalarda polifarmasinin yalnızca ilaç sayısı üzerinden değil; ilaç uygunluğu, advers olay riski, antikolinerjik/sedatif yük, ART ile etkileşim potansiyeli, tedavi uyumu ve depreskripsiyon gereksinimi üzerinden değerlendirilmesi önerilmektedir (207). Bizim çalışmamızda potansiyel uygunsuz ilaç kullanımı ve ilaç-ilaç etkileşimleri ayrıntılı olarak analiz edilmemiş olmakla birlikte, dikkat çeken polifarmasi oranı HİYB’de düzenli ilaç gözden geçirme ve multidisipliner komorbidite yönetiminin önemini desteklemektedir.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, sekiz yıllık izlemde HIV enfeksiyonu kontrolü korunurken kronik hastalık yükü, davranışsal ve metabolik kardiyovasküler riskler ve tedavi karmaşıklığı artmıştır. HİYB’lerde uzun dönem klinik başarı; viral

baskılanmanın sürdürülmesi kadar kan basıncı kontrolü, sigara bırakma desteği, kilo ve glisemik risk yönetimi, lipid optimizasyonu, ilaç yükünün gözden geçirilmesi ve komorbiditelerin yapılandırılmış biçimde izlenmesiyle de ilişkilidir. Hacettepe kohortunun bu bulgusu, yaşlanan HIV popülasyonunda enfeksiyon hastalıkları, iç hastalıkları, geriatri, klinik eczacılık, beslenme ve gerektiğinde kardiyoloji iş birliğini gerektiren bütüncül bir bakım yaklaşımının önemini ortaya koymaktadır.

Hacettepe kohortunun antropometrik ölçümleri 2018–2026 izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir: vücut ağırlığı $77,23 \pm 11,06$ kg'dan $79,86 \pm 13,22$ kg'a yükselmiş; BKİ $26,61 \pm 3,38$ kg/m²'den $27,93 \pm 4,50$ kg/m²'ye ulaşmıştır. BKİ kategorik dağılımda en dikkat çekici bulgu, toplam obezite oranının %17,9'dan %28,6'ya yükselmesidir.

Venter ve ark.nın ADVANCE çalışmasında DTG + TAF kolunda en yüksek kilo artışının gözlenmesi ve Hester ve ark.nın derlemesinde INSTI'nin visseral obezite eğilimini artırdığının teyit edilmesi, çalışmamızdaki BKİ artışının INSTI temelli modern rejimlerin kümülatif metabolik iziyle tutarlı olarak değerlendirilmektedir (208, 209). Bununla birlikte kohortun lipid profilinde sekiz yıllık izlemde olumlu değişiklikler gözlenmiştir. LDL kolesterol medyan değeri 139,11 mg/dL'den 123,55 mg/dL'ye düşmüş olup, bu 15,56 mg/dL'lik azalmanın hastalara takipte statin başlanması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. HDL kolesterolde ise 41,5 mg/dL'den 48,0 mg/dL'ye yükselme izlenmiştir. Baldin ve ark.nın çalışmasında mevcut tedaviden DTG/3TC'ye geçilmesi sonrası HDL'nin +5,4 mg/dL arttığı ve 10 yıllık izlemde HDL'nin sürekli iyileştiği bulgusu, bizim HDL artışımızın da rejim sadeleşmesiyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir (210). Açlık kan şekeri 96,0 mg/dL'den 97,5 mg/dL'ye, HbA1c %5,5'ten %5,7'ye yükselmiş ve kohortta saklı ama anlamlı bir glukoz tolerans bozulmasının başladığına işaret etmiştir. Kohortun fiziksel aktivite düzeyi 2026 değerlendirmesinde IPAQ ile ölçülmüş olup, kohortun %69,6'sı düşük aktivite grubunda, kalan %30,4'ü orta fiziksel aktivite grubunda bulunmuştur. Bu bulgu, kohortun WHO haftalık fiziksel aktivite kılavuzunu (≥ 150 dk orta yoğunluk veya ≥ 75 dk yüksek yoğunluk) karşılama oranının yalnızca %30,4 olduğunu ve kohortun neredeyse %70'inin inaktif ya da minimal aktif kategorisinde yer aldığını göstermektedir. Montoya ve ark.nın HIV'de fiziksel aktivite ile ilgili metaanalizinde,

kohortumuzla benzer şekilde, 24 çalışmanın meta-analizinde HİYB'nin yalnızca yarısının 150 dk/hafta orta yoğunlukta fiziksel aktivite yaptığı bildirilmiştir. Aynı derlemede, Vietnam'da %32, İsviçre'de %41, Almanya'da %39, Brezilya'da %44 oranında düşük veya hiç fiziksel aktivite bildirildiği saptanmıştır (211). Çalışmamızda lipid panelinde iyileşme görülmüş olsa da D:A:D skorunun yaklaşık 2 kat artması, ilaç müdahalesi lipid bileşenini normalleştirse de geleneksel risk faktörü birikiminin (hipertansiyon, santral/kas içi obezite, glukoz diskordansı, sedanter yaşam) ve HIV'in genel popülasyondan farklı bir mekanistik yolla (yağ dağılımı bozukluğu + ART-spesifik toksisite + kronik inflamatuvar yük) metabolik fenotipi şekillendirmesinin kardiyovasküler riski artırdığını söyleyen literatürle uyumludur (212).

Kohortumuzun HIV sağlık bakımında etkin ART tedavisi ve komorbid durumların medikal tedavisinin yanında, bir müdehale alanı olarak egzersizin teşvik ve reçete edilmesi ön plana çıkmaktadır. Su ve ark.nın CHANGE HIV kohortunda (n=516, medyan yaş 69) komorbidite sayısının disabilite skoruyla pozitif korelasyon gösterdiği ($p=0,25$, $p<0,001$) ve fiziksel aktivitenin bu ilişkiyi anlamlı biçimde azalttığını bulunmuştur (213).

Çalışmamızda 2026 değerlendirmesindeki güncel rejim dağılımı, modern ART'nin metabolik sonuçları üzerine güncel literatürle paralel yorumlara olanak sağlamıştır. TAF/FTC/BIC grubunda LDL kolesterol düzeyinin DTG/3TC grubuna kıyasla anlamlı biçimde daha yüksek saptanması ve DTG/3TC grubunda HbA1c düzeyinin daha yüksek olması, metabolik yan etki spektrumunun iki rejim arasında farklılaştığını ortaya koymaktadır. Ancak böbrek yetmezliği, osteoporoz veya kardiyovasküler hastalık gibi öncül riskleri taşıyan hastalarda, klinisyen tarafından bilinçli olarak TDF yerine TAF'a veya DTG/3TC gibi spesifik INSTI rejimlerine yönlendirilmiş olması da güçlü bir olasılıktır. Endikasyon yanlılığı (*channeling bias*) olarak tanımlanan bu durum, zaten metabolik ya da geriatrik kırılganlığı olan hasta grubunun belirli ART gruplarında kümelenmesine yol açarak, ilgili ilaçların metabolik yan etkilerini olduğundan daha belirgin yansıtabilir.

Artan yaş ve multimorbidite yükünün doğal bir klinik sonucu olarak, yaşlanan HİYB'lerde kırılganlığın belirgin bir prgresyon göstermesi epidemiyolojik olarak beklenen bir durumdur. Ancak çalışmamızda, ağırlıklı olarak kas-iskelet sistemi

fonksiyonlarını, enerji tüketimini ve motor fonksiyonları yansıtan Fried Kırılgnlık Fenotipi ile yapılan boylamsal değerlendirmede, sekiz yıllık yaş ve hastalık yükü artışına rağmen fiziksel kırılgnlık evrelerinde dramatik bir kötüleşme saptanmamıştır. Çalışmamızda yeniden değerlendirilen 56 kişilik kohortun 2018 başlangıç verileri incelendiğinde, Fried Kırılgnlık Fenotipi'ne göre katılımcıların %57,1'i kırılgn olmayan, %26,8'i pre-kırılgn ve %16,1'i kırılgn kategorideydi. Sekiz yıllık izlem sonunda 2026 değerlendirmesinde kırılgn olmayanların oranı %44,6'ya gerilemiş, pre-kırılgnlık oranı %44,6'ya yükselmiş, kırılgnlık oranı ise %10,7 olarak saptanmıştır. Fried toplam skoru ve kategori dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir kötüleşme izlenmemiştir. Bu sonuç, kohort düzeyinde ileri fiziksel kırılgnlığa belirgin bir kayma olmadığını; ancak sağlam kategoriden pre-kırılgn kategoriye geçişlerle fiziksel rezervde erken düzeyde bir zayıflama başladığını göstermektedir. Fried toplam skorunda ve kategori dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamış olmakla birlikte, birey düzeyindeki geçişlerin incelenmesi kırılgnlığın izlem sürecindeki dinamik yapısını göstermesi açısından önemlidir. Sekiz yıllık izlem sonunda kırılgn olmayan bireylerin oranı azalırken pre-kırılgn bireylerin oranı belirgin şekilde artmış; buna karşılık kırılgn birey oranında artış izlenmemiştir. Bu görünümün temel nedeni, başlangıçta kırılgn olmayan bireylerin önemli bir bölümünün izlem sonunda pre-kırılgn kategoriye geçmesi, buna karşın başlangıçta kırılgn olan bazı bireylerin daha düşük kırılgnlık kategorilerine gerilemesidir. Bu ift yönlü geçiş paterni, kırılgnlığın HİYB'de tek yönlü ve kaçınılmaz bir kötüleşme süreci olmadığını; zaman içinde progresyon, stabilite ve regresyon gösterebilen dinamik bir sendrom olduğunu göstermektedir.

Fried fenotipine dayalı sistematik derleme ve metaanalizlerde, 50 yaş ve zeri HİYB'de kırılgnlık prevalansı yaklaşık %10–11, pre-kırılgnlık prevalansı ise yaklaşık %47 düzeyinde bildirilmektedir (5). Hacettepe'de 2018 yılında aynı merkezde yrtlen nc çalışmada Fried'a göre kırılgnlık %11, pre-kırılgnlık %30 olarak saptanmış; kırılgnlık komorbidite yükü, VACS indeksi, beş yıllık mortalite riski ve sarkopeni ile ilişkili bulunmuştur (7). Güncel alışma bulgularımız, kırılgnlık oranı açısından hem Houssein kohortunun başlangıç verileriyle hem de güncel meta-analiz verileriyle benzer aralıktaki yer almaktadır. Bununla birlikte pre-kırılgnlık oranının yüksekliği, kohortta fiziksel kırılgnlığın ileri evreye belirgin biçimde

ilerlemediğini; ancak tam kırılma gelişmeden önce izlem ve erken müdahale açısından değerlendirilebilecek önemli bir klinik pencerenin bulunduğunu göstermektedir.

İspanya’da Brañas ve arkadaşlarının ≥ 55 yaş HİYB’de yürüttüğü çalışmada kırılma %15,4, prefrailty %52,1 olarak bildirilmiş; depresif belirtiler ve düşük CD4+/CD8+ T lenfosit oranı kırılma ile ilişkili bulunmuştur (214). MACS verilerinde de yaş, komorbiditeler ve AIDS öyküsünün kırılma fenotipini öngörebildiği gösterilmiştir (117). Bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, bizim kohortumuzda CD4+/CD8+ T lenfosit oranındaki toparlanma, yüksek virolojik baskılanma oranı, düşük depresif belirti yükü, korunmuş temel/enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri ve iyi nütrisyonel durum, fiziksel kırılmanın ileri evreye taşınmamasında rol oynamış olabilecek klinik alanlar olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu yorum nedensel değil, klinik olarak olası bir açıklama düzeyinde ele alınmalıdır ve HİYB’de kırılmanın biyolojik zeminine ilişkin literatürle birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. HIV enfeksiyonunda etkili ART ile virolojik baskılanma sağlansa dahi, kronik immün aktivasyon, inflamatuvar yaşlanma, immünoşenescens, mitokondriyal disfonksiyon ve koenfeksiyon/metabolik hastalık yükü gibi mekanizmaların fizyolojik rezerv kaybına katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (215). Bu biyolojik süreçlerin kas gücü, yürüme hızı, enerji düzeyi, iştah, bilişsel performans ve komorbidite gelişimi üzerinden kırılma fenotipine yansması mümkündür. HAILO kohortunda hsCRP, IL-6, TNFR1, CXCL-9 ve inflamatuvar indeks skorunun prevalent frailty ve klinik olaylarla ilişkili bulunması; CXCL-9 ve TNFR1’in ise *incident frailty* ile ilişkili saptanması, inflamasyonun yaşlanan HİYB’de kırılma gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (216). Çalışmamızda inflamatuvar biyobelirteçler longitudinal olarak ölçülmediği için bu mekanizma doğrudan test edilememiştir; ancak CD4+/CD8+ T lenfosit oranındaki toparlanma, yüksek virolojik baskılanma oranı ve korunmuş fonksiyonel göstergeler, inflamasyon–immün yaşlanma eksenindeki yükün klinik kırılmağa yansmasının bu kohortta kısmen sınırlanmış olabileceğini düşündürmektedir.

Kırılğanlığın dinamik doğası dikkate alındığında, birey düzeyindeki geçişlerin tespiti çalışmamızın en değerli bulgularından biridir. AGEhIV kohortunda da kırılğanlık geçişleri uzunlamasına takiple incelenmiş; HİYB’de kırılğanlığa doğru geçiş olasılığının HIV negatif bireylere kıyasla daha yüksek olduğu, ancak geçişlerin önemli bir bölümünün komşu kategoriler arasında gerçekleştiği ve bel/kalça oranı, komorbidite sayısı ve depresif belirtiler gibi değiştirilebilir alanlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (217). Fransa’da 70 yaş ve üzeri ART alan HİYB’de yapılan bir yıllık izlem çalışmasında da robust, pre-frail ve frail kategorileri arasında hem kötüleşme hem de iyileşme yönünde geçişler saptanmış; özellikle pre-kırılğanlık ve kırılğanlık durumlarının kısa aralıklarla dahi değişebilen dinamik fenotipler olduğu gösterilmiştir (218). Benzer şekilde, Tayland’da ≥ 50 yaş HİYB’de Fried fenotipi kullanılarak yürütülen beş yıllık longitudinal çalışmada, katılımcıların %34’ünde kırılğanlık durumunda kötüleşme, %49’unda stabil seyir ve %17’sinde gerileme bildirilmiştir. Aynı çalışmada başlangıçta kırılğan olan bireylerin yarısından fazlasının izlem sonunda pre-kırılğan veya sağlam kategoriye gerilemesi, HİYB’de fiziksel kırılğanlığın yalnızca ilerleyici değil, uygun klinik koşullarda gerileyebilen dinamik bir sendrom olduğunu desteklemektedir (219). Çalışmada kırılğanlık ile ilgili bulgularımız, kırılğanlığın HİYB’de tek yönlü ve kaçınılmaz bir kötüleşme süreci olmadığını, zaman içinde kötüleşme kadar stabil kalma ve gerileme paternlerinin de görülebileceğini söyleyen güncel literatürle uyumlu bulunmuştur.

Edmonton ölçeği bilişsel durum, genel sağlık algısı, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, ruh hali, kontinans ve fonksiyonel performans gibi çok boyutlu alanları birlikte değerlendiren bir araçtır (142). Çalışmamızda Edmonton skorlarının medyan değeri her iki dönemde de 2 olarak izlenmiş olsa da, birey düzeyinde iyileşme yönündeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, Edmonton’a göre kırılğan olmayan bireylerin oranı %73,2’den %82,1’e yükselmiştir. Kohortun 2026 değerlendirmesinde katılımcıların büyük çoğunluğunun temel ve enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde bağımsız olması, normal beslenme durumunun yüksek oranda korunması, MMSE ve qMCI-TR sonuçlarında bilişsel bozukluk oranının düşük olması, depresyon riskinin sınırlı kalması ve son bir yılda hastaneye yatış oranının düşük olması Edmonton’daki bu iyileşmeyi açıklayabilecek klinik zeminlerdir.

Katılımcılarda sosyal kırılğanlığın sorgulanması, çalışmamızda çok boyutlu kırılğanlık yorumunun önemli bir tamamlayıcısı olarak planlanmıştır. Çalışmamızda uygulanan 5 maddeli Sosyal Kırılğanlık İndeksi'ne göre katılımcıların %50'si sosyal kırılğan değilken, %41,1'i sosyal pre-kırılğan, %8,9'u ise sosyal kırılğan olarak sınıflandırılmıştır. Literatürde HIV ile yaşayan yaşlı bireylerde sosyal kırılğanlığı doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır; ancak mevcut veriler, sosyal kırılğanlığın fiziksel ve bilişsel kırılğanlıktan bağımsız düşünölemeyeceğini göstermektedir. Çin'de ≥ 50 yaş 335 HİYB üzerinde yapılan 2025 tarihli kesitsel çalışmada sosyal kırılğanlık prevalansı %31,34 olarak bildirilmiş; azalmış günlük yaşam aktivitesi, egzersiz yapmama, bilişsel bozukluk, depresyon ve düşük sosyal destek en önemli ilişkili faktörler olarak saptanmıştır (220). Kanada CHANGE HIV kohortunda ise ≥ 65 yaş HİYB'de kırılğanlığın ilişki durumu ve yalnızlıkla ilişkili bulunması, yaşlanan HIV popölasyonunda sosyal bağların klinik kırılğanlık üzerinde belirleyici olabileceğini desteklemektedir (221). Bu çerçevede bizim kohortumuzda sosyal kırılğanlık oranının düşük kalması olumlu bir bulgu olmakla birlikte, sosyal pre-kırılğanlık oranının yüksekliği ilerleyen yıllarda yalnızlık, sosyal izolasyon, aktivite azalması, depresif belirtiler ve fonksiyonel kayıp açısından izlem gerektiren bir alanı işaret etmektedir.

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki kırılğanlık verileri basit bir "iyileşme" veya "kötüleşme" anlatısından daha çok katmanlı bir tabloyu ortaya koymaktadır. Yaş, hipertansiyon, komorbidite yükü, kardiyovasküler risk ve sarkopeni evrelerinde artış olmasına rağmen, Fried kırılğanlığında dramatik kötüleşme izlenmemesi ve Edmonton ölçeğinde çok boyutlu kırılğanlık göstergelerinin iyileşme yönünde seyretmesi, bu kohortta biyopsikososyal rezervin belirli ölçüde korunmuş olabileceğini düşündürmektedir. HIV literatüründe dirençlilik (*resilience*) kavramı, stresörler ve adversiteler karşısında olumlu uyum gösterebilme kapasitesi olarak tanımlanmakta; kırılğanlık (*frailty*) ile birebir zıt değil, sağlık yörüngesini birlikte şekillendiren tamamlayıcı bir yapı olarak ele alınmaktadır (222, 223). Bu açıdan bakıldığında, kohortumuzda düzenli HIV izlemi, yüksek virolojik kontrol, immünolojik toparlanma, korunmuş günlük yaşam aktiviteleri, iyi beslenme durumu, sınırlı depresyon yükü ve sosyal desteğin belirli ölçüde korunması, kırılğanlığın ileri evreye dramatik biçimde ilerlememesini açıklayabilecek olası dirençlilik bileşenleri

olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte çalışmamızda *resilience* doğrudan ölçülmediği için bu yorum hipotez oluşturucu niteliktedir.

Güncel literatüre bakıldığında, HAILO kohortunda kırılğanlığın kardiyovasküler hastalık, diyabet, osteoporoz ve mortalite gibi olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili bulunması (155), CNICS kohortunda ise yalnızca kırılğanlığın değil pre-kırılğanlığın da tüm nedenlere bağlı mortalite açısından prognostik önem taşıması, HİYB’de kırılğanlık değerlendirmesinin uzun dönem risk sınıflamasında önemli bir araç olduğunu göstermektedir (224). Bu nedenle çalışmamızda kırılğanlık oranının belirgin artmamasından çok, pre-kırılğanlık ve sosyal pre-kırılğanlık kümelerinin görünür hale gelmesi klinik açıdan önemlidir. Bu kümeler, fiziksel aktivite, kas gücü, beslenme, depresif belirtiler, sosyal destek, ilaç yükü ve komorbidite kontrolü gibi müdahale edilebilir alanların erken dönemde değerlendirilmesine olanak sağlayabilir. Bu açıdan çalışmamızın kırılğanlık bulguları, HİYB’de kırılğanlığın yalnızca tanımlanması gereken bir sonuç değil, izlenebilir, klinik risk yönetiminde kullanılabilir ve potansiyel olarak müdahale edilebilir bir geriatrik sendrom olduğunu desteklemektedir.

Antiretroviral tedavi sayesinde HIV, artık uzun süre yaşanabilen kronik bir enfeksiyon olarak değerlendirilmekle birlikte, virüsün kontrolünün ötesinde bireylerin fonksiyonel rezervi ve kas sağlığı giderek daha belirgin klinik sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (119). Çalışmamızın 2026 kesitsel EWGSOP2 değerlendirmesinde katılımcıların %69,6’sında sarkopeni saptanmamış, %26,8’i olası sarkopeni ve %3,6’sı kesin sarkopeni olarak sınıflandırılmıştır; hiçbir katılımcıda şiddetli sarkopeni izlenmemiştir. Houssein ve arkadaşlarının 2018 Hacettepe çalışmasında sarkopeni sıklığı %12 olarak bildirilmiş ve sarkopeninin düşük FFMI ile düşük el kavrama gücü üzerinden tanımlandığı belirtilmiştir (7). Bizim yeniden değerlendirilen 56 kişilik alt kohortumuzda 2018’de karşılaştırılabilir evreleme ile olası veya kesin sarkopeni toplamı %14,3 iken, 2026’da bu oran longitudinal değerlendirmede %30,3’e yükselmiştir. Bu bulgu, başlangıç Hacettepe verisiyle uyumlu bir başlangıç kas sağlığı yükünden, sekiz yıllık izlem sonunda belirgin bir sarkopeni progresyonuna gidildiğini göstermektedir.

Güncel literatürde HİYB’de sarkopeni prevalansı kullanılan tanı yaklaşımına göre değişmekle birlikte, geniş kapsamlı metaanalizlerde yaklaşık %24 düzeyinde bildirilmiş ve HİYB’nin HIV negatif kontrollere kıyasla sarkopeni geliştirme açısından anlamlı biçimde daha yüksek riske sahip olduğu vurgulanmıştır (6). Türkiye’den yakın tarihli bir çalışmada olası sarkopeni %31,1 ve kesin sarkopeni %8,9 olarak raporlanmıştır.

Kohortumuzda katılımcıların büyük çoğunluğu SARC-F’ye göre düşük riskli sınıfta yer almasına rağmen, objektif EWGSOP2 değerlendirmesinde olası veya kesin sarkopeni saptanan bireylerin bulunması, öz-bildirime dayalı taramanın erken kas sağlığı bozukluğunu yakalamada yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. HİYB’de SARC-F ve SARC-CalF’nin tarama performansını inceleyen güncel çalışmalarda da kullanılan tarama aracına göre risk sınıflamasının değişebildiği ve tek başına SARC-F kullanımının duyarlılık açısından sınırlı kalabileceği bildirilmiştir (225).

Seyed Alinaghi ve ark.nın 2023 yılına ait kapsamlı metaanalizinde, HİYB popülasyonunda sarkopeniyi hızlandıran başlıca faktörler ART maruziyet süresi, fiziksel inaktivite, santral obezite, ilaç kullanımı, düşük eğitim seviyesi, HIV tanı süresi, 30-50 yaş arası kadın cinsiyet, >5 yıl HIV ile yaşama, multipl vertebral kırıklar, kokain/eroin kullanımı ve düşük gama-glutamil transferaz düzeyleri olarak belirtilmiştir. Aynı sistematik derlemede sarkopeniyi azaltan faktörler, fiziksel egzersiz, baldır çevresinin >31 cm olması, yüksek eğitim düzeyi, istihdam durumu ve yürüme hızının >0,8 m/s olması şeklinde sıralanmıştır (120). Peng ve ark.nın 2024 çalışmasında ise erkek cinsiyet koruyucu faktör olarak verilmiş, ek olarak ART’nin immün aktivasyon, metabolik bozukluk ve iskelet kası protein sentez/yıkım dengesinde değişikliklere yol açtığı; bazı antiretroviral ajanların mitokondriyal disfonksiyon ve insülin direncini artırarak inflamasyonu ve kas protein yıkımını hızlandırdığı bildirilmiştir (226).

Çalışmamızda erkek cinsiyet sarkopeni riskini azaltan bir faktör olarak bulunmuştur. Pİ kullanım öyküsü olan bireylerde sarkopeni progresyonunun Pİ öyküsü olmayanlara göre daha sık izlenmesi ve bu ilişkinin lojistik regresyon analizinde de korunması, Hacettepe kohortunun 8 yıllık izleminde ortaya çıkan dikkat çekici bulgulardan biridir. Bu bulgu, Quaresma ve ark.nın mekanistik derlemesinde

vurgulanan Pİ'ların mitokondriyal otofaji azalması ve insülin direnci artışına yol açarak kas protein yıkımını artırdığı hipoteziyle örtüşmektedir (227). Schank ve ark.nın derlemesinde de ART'nin, özellikle Pİ ve NRTI sınıflarının, mitokondriyal DNA (mtDNA) replikasyonunu bozarak ve DNA polimeraz gamma inhibitörü etkisiyle uzun vadede hücrel senesens ve doku düzeyinde erken yaşlanmayı tetikleyebileceği ileri sürülmüştür (228). Bununla birlikte Pİ maruziyeti; daha uzun HIV süresi, daha kompleks tedavi öyküsü, önceki immün yetmezlik, lipodistrofi ve komorbidite kümelenmesiyle iç içe olabileceğinden, daha büyük örneklemli, kümülatif ilaç maruziyet süresini ve başlangıç immünolojik durumu ayrıntılı modelleyen prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Güncel ART rejimleri açısından bakıldığında, çalışmamızda modern INSTI temelli rejimler arasında sarkopeni progresyonu bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Güncel HIV pratiğinde yaygın olarak kullanılan modern antiretroviral rejimlerin (özellikle integras zincir transfer inhibitörleri [INSTI] ve tenofovir alafenamid [TAF] içeren kombinasyonların) iskelet kası sağlığı üzerindeki etkileri, klasik ajanların neden olduğu doğrudan atrofiden (*wasting*) oldukça farklı bir patofizyolojik zemin sunmaktadır. Son yıllardaki klinik çalışmalar, bu modern ajanların belirgin bir kilo artışına yol açtığını; ancak kazanılan bu kütlenin sağlıklı kas dokusundan ziyade büyük ölçüde adipoz doku (yağ) kaynaklı olduğunu kanıtlamaktadır (229). İYB'lerde artan bu yağ yükü yalnızca visseral depolarda sınırlı kalmamakta, ektopik bir yayılımla doğrudan iskelet kası liflerinin arasına sızarak "miyosteatoz" (kas içi yağlanma) gelişimini tetiklemektedir. Çalışma tasarımı gereği tarafımızca bu kohortta araştırılmamış olmakla birlikte, HİYB'lerde sarkopenik obezite fenotipleri kardiyovasküler risk artışıyla ilişkili bulunmuş olup, INSTI temelli rejim alan HİYB'lerde akılda bulundurulmalı, tanınmasında geç kalınmamalıdır (230).

Kohortumuzda sarkopeni progresyonunun önemli bir klinik karşılığı, müdahale edilebilir alanların görünür hale gelmesidir. 2026 değerlendirmesinde katılımcıların %69,6'sının IPAQ'a göre düşük fiziksel aktivite düzeyinde olması, kas sağlığı açısından önemli bir risk zemini. Fiziksel inaktivite, hem kırılabilirlik hem de sarkopeninin ortak ve değiştirilebilir belirleyicilerinden biridir. HIV ile yaşayan bireylerde yapılandırılmış egzersiz programlarının kas gücü, fiziksel performans ve

kırılganlık üzerinde olumlu etkileri olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. MOVİhNG çalışmasında 12 haftalık çok bileşenli egzersiz programının yaşlı HIV ile yaşayan bireylerde robust kategoriyi artırdığı, fiziksel performansı iyileştirdiği ve kas kütlesini koruduğu bildirilmiştir (231). Bu nedenle çalışmamızın sarkopeni bulguları yalnızca epidemiyolojik bir gözlem değil, doğrudan klinik eylem çağrısı olarak değerlendirilmelidir. Olası sarkopeni evresi, ileri kas kaybı ve ağır performans bozukluğu gelişmeden önce yakalanan bir müdahale penceresidir. Bu evrede direnç egzersizi, protein ve D vitamini dahil nütrisyonel optimizasyon, düşme riskinin azaltılması, polifarmasinin gözden geçirilmesi, komorbidite kontrolü ve depresyon/sosyal izolasyon gibi eşlik eden alanların yönetimi bir arada düşünülmelidir. HIV bakımında kas sağlığı değerlendirmesinin yalnızca ileri yaşta veya belirgin kilo kaybı olduğunda değil, 50 yaş üzeri ve uzun süreli ART maruziyeti olan bireylerde düzenli tarama yaklaşımıyla ele alınması daha uygun görünmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızın sarkopeni bulguları, yaşlanan HİYB’de kas sağlığının yalnızca ileri evre kas kütlesi kaybı geliştiğinde değil, kas kuvveti ve performans alanındaki erken değişiklikler ortaya çıktığında değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Sekiz yıllık izlemde BKİ ve obezite göstergeleri artarken sarkopeni evrelerinde progresyon izlenmesi, artan vücut ağırlığının kas sağlığını maskeleyebileceğini; bu nedenle objektif kas kuvveti, vücut kompozisyonu ve kas morfolojisi ölçümlerinin HIV izleminin geriatrik boyutuna entegre edilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Kırılganlık ve sarkopeni dışında değerlendirilen kapsamlı geriatrik değerlendirme alanları incelendiğinde, 2026 kohortumuzda fonksiyonel bağımsızlığın büyük ölçüde korunduğu görülmüştür. Katılımcıların %91,1’i Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri’ne göre bağımsız, yine %91,1’i Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri’ne göre bağımsız bulunmuştur. Bu oranlar, yaş ortancası 56 yıl olan ve uzun süreli HIV öyküsü bulunan bir kohort için dikkat çekici düzeyde korunmuş fonksiyonel kapasiteye işaret etmektedir. Literatürde yaşlanan HİYB’de IADL güçlüğü oranlarının %40’ın üzerine çıkabildiği ve fonksiyonel bozulmanın en sık geriatrik sendromlardan biri olduğu bildirilmektedir (162). Bu açıdan kohortumuzda günlük yaşam aktivitelerinin büyük ölçüde korunmuş olması, yüksek virolojik

baskılanma, düzenli takip ve görece sınırlı depresif/nütrisyonel yük ile ilişkili olabilecek olumlu bir klinik özellik olarak değerlendirilebilir.

Beslenme ve duygudurum alanlarında da benzer şekilde görece korunmuş bir profil izlenmiştir. MNA-SF'ye göre katılımcıların %91,1'inde beslenme durumu normal bulunmuş; %7,1'inde malnütrisyon riski, %1,8'inde ise malnütrisyon saptanmıştır. Yesavage Geriatrik Depresyon Ölçeği'ne göre depresyon şüphesi %16,1, klinik depresyon varlığı ise %10,7 oranında kaydedilmiştir. Oysa yaşlanan HİYB'de depresyon, malnütrisyon riski ve fonksiyonel bozulmanın kırılabilirlik, düşme ve sağlık hizmeti kullanımıyla birlikte kümelenebileceği bilinmektedir (123, 162). Çalışmamızda depresif belirti ve malnütrisyon yükünün düşük kalması, Edmonton ölçeğinde çok boyutlu kırılabilirliğin artmamasını açıklayabilecek klinik zeminlerden biri olabilir; ancak bu ilişki kesitsel nitelikte olduğundan nedensel yorum yapılmamalıdır.

Bilişsel değerlendirme bulguları da kohortta ağır bilişsel bozukluk yükünün düşük olduğunu göstermiştir. Standardize MMSE'ye göre katılımcıların %96,4'ü normal sınıfta yer alırken, kognitif bozukluk şüphesi %3,6 olarak saptanmıştır. qMCI-TR değerlendirmesinde normal bilişsel performans %92,7, subjektif bilişsel yakınma %5,5 ve hafif bilişsel bozukluk %1,8 oranında bulunmuştur. Saat çizme testinde ise katılımcıların %85,5'i normal, %12,7'si hafif bozukluk, %1,8'i ciddi bozukluk kategorisinde yer almıştır. Yaşlanan HİYB'de bilişsel bozukluk oranlarının bazı kohortlarda oldukça yüksek bildirildiği dikkate alındığında, çalışmamızdaki düşük kognitif bozukluk oranı, kohortun eğitim düzeyi, düzenli sağlık hizmeti erişimi, yüksek ART başarısı ve düşük depresyon yükü ile birlikte yorumlanmalıdır (162). Bununla birlikte qMCI-TR ve saat çizme testinde saptanan sınırlı bozulma, MMSE'nin normal olduğu bireylerde dahi daha duyarlı tarama araçlarıyla erken bilişsel değişikliklerin yakalanabileceğini göstermektedir.

Diğer geriatrik sendromlar ve klinik sonuçları açısından bakıldığında, son bir yılda düşme öyküsü %21,4, üriner inkontinans %17,9, kırık öyküsü %8,9 ve son bir yılda hastaneye yatış %7,1 oranında saptanmıştır. Bu bulgular, kohortun genel fonksiyonel ve bilişsel durumunun korunmuş olmasına rağmen, düşme ve inkontinans gibi klasik geriatrik sendromların tamamen düşük düzeyde olmadığını göstermektedir.

Greene ve arkadaşlarının yaşlanan HİYB kohortunda düşme oranını yaklaşık %30, inkontinans oranını yaklaşık %25 olarak bildirmesi; Brañas ve arkadaşlarının ise yaşlı HİYB’de düşme, depresyon, bilişsel bozukluk ve malnütrisyon riskinden en az birinin yaklaşık yarı olguda bulunduğunu göstermesi, bu sendromların HIV bakımında sistematik olarak sorgulanması gerektiğini desteklemektedir (123, 162). Çalışmamızda hastaneye yatış oranının düşük olması olumlu bir klinik gösterge olmakla birlikte, düşme ve üriner inkontinans oranları, başarılı virolojik kontrol altındaki bireylerde bile geriatrik risk taramasının yalnızca kırılabilirlik ve sarkopeni ile sınırlı kalmaması gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle yaşlanan HİYB’de kapsamlı geriatrik değerlendirme; fonksiyonellik, beslenme, depresyon, bilişsel durum, düşme, inkontinans, ilaç yükü ve sosyal destek alanlarını birlikte içeren yapılandırılmış bir izlem modeli olarak uygulanmalıdır.

Çalışmamızda 2018–2026 izleminde dört ölüm saptanmış; olay sayısının düşük olması nedeniyle mortalite analizleri keşifsel düzeyde değerlendirilmiştir. İncelenen HIV ilişkili, geriatrik ve klinik değişkenlerle mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Güncel literatürde etkili ART ile HİYB’de AIDS ilişkili mortalitenin belirgin azaldığı; buna karşılık non-AIDS maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer-böbrek hastalıkları, multimorbidite, kırılabilirlik ve geriatrik rezerv kaybının uzun dönem mortalite üzerinde giderek daha belirleyici hale geldiği bildirilmektedir (199, 224).

Bu nedenle kohortumuzda mortaliteyle anlamlı ilişki saptanamamış olması güncel literatürle çelişen bir bulgu olarak değil, virolojik kontrolü yüksek, olay sayısı düşük ve örneklem büyüklüğü sınırlı bir kohortta mortalite analizinin istatistiksel olarak kısıtlı kalması şeklinde yorumlanmalıdır.

Araştırmamızın bulguları yorumlanırken, çalışma tasarımının sunduğu güçlü yönler ve sahip olduğu metodolojik kısıtlılıklar bir arada değerlendirilmelidir. Bu çalışmanın en temel güçlü yönü, virolojik kontrolü sağlanmış aynı HİYB kohortunun sekiz yıllık boylamsal (longitudinal) bir perspektifle prospektif olarak yeniden değerlendirilmesidir. Literatürde yaşlanan HİYB’leri inceleyen araştırmaların önemli bir kısmı kesitsel (*cross-sectional*) tasarıma sahipken; çalışmamız, yaşlanma yörüngelerini (*trajectories*) ve geriatrik sendromların zamansal değişimlerini objektif

olarak izleme olanağı sunmaktadır. Klasik virolojik ve immünolojik HIV parametrelerinin; çoklu komorbidite ve mortalite risk skorlarıyla (VACS-2, D:A:D, Charlson), Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme araçlarıyla ve nesnel kas-iskelet sistemi ölçümleriyle entegre bir biçimde ele alınması, çalışmanın metodolojik derinliğini artırmaktadır. Kırılganlığın fiziksel (Fried), çok boyutlu (Edmonton) ve sosyal indekslerle eşzamanlı olarak incelenmesi; sarkopeni progresyonunun ise yalnızca güncel EWGSOP2 kriterleri rehberliğinde fiziksel performans testleri, biyoelektrik empedans analizi (BİA) ve kas ultrasonografisi (USG) kombinasyonu ile nesnelleştirilmesi, çalışmanın klinik güvenilirliğini ve literatüre katkısını belirgin şekilde güçlendirmektedir.

Tüm bu güçlü metodolojik adımlara karşın, çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken göz önünde bulundurulması gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Araştırmanın tek merkezli doğası ve sekiz yıllık izlem sonunda ulaşılan örneklem büyüklüğünün, özellikle de kadın katılımcı sayısının sınırlı kalması, saptanan bulguların genel HIV popülasyonuna doğrudan genellenebilirliğini kısıtlayabilir. İzlem süresince saptanan mortalite olay sayısının düşük düzeyde kalması, sağkalım (*survival*) analizlerinin istatistiksel gücünü daraltan bir faktördür. Ölçüm yöntemleri bağlamında; sekiz yıllık süreçte BİA ölçümlerinde olası cihaz ve kalibrasyon farklılıklarının bulunabilmesi ve kas USG değerlendirmelerinin doğası gereği operatör bağımlı (*operator-dependent*) olması potansiyel teknik kısıtlılıklar arasında yer almaktadır. Gözlemsel ve analitik boyutta; bazı başlangıç değişkenlerinin retrospektif tıbbi kayıtlardan elde edilmesi ve farklı antiretroviral rejimler ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiler değerlendirilirken, hekim tercihlerini yansıtan endikasyon yanlılığı (*channeling bias/confounding by indication*) olasılığının bulunması, spesifik ilaçlara yönelik kesin nedensel çıkarımlar yapılmasını güçleştirmektedir.

Son olarak, boylamsal çalışmalarda sıklıkla karşılaşılan takip kaybı riski incelendiğinde; takibe katılan ve katılmayan bireylerin başlangıç özellikleri arasında istatistiksel olarak fark olmaması, izlem bulgularının yalnızca daha sağlıklı bireylerin çalışmaya dönmesiyle açıklanması olasılığını azaltmaktadır; ancak takip kaybına bağlı seçim yanlılığı tamamen dışlanamaz.

Bu çalışmanın bulguları birlikte değerlendirildiğinde, Hacettepe HIV kohortunda sekiz yıllık izlem sonunda klasik HIV bakım göstergeleri açısından başarılı bir klinik seyir izlenirken, yaşlanma ilişkili kronik hastalık ve geriatrik risk alanlarının belirginleştiği görülmektedir. Yüksek virolojik baskılanma oranı, CD4+ T lenfosit sayısındaki artış, CD4+/CD8+ T lenfosit oranının 1,0 eşiğini aşması ve VACS-2 ile öngörülen mortalite riskindeki azalma, kohortun HIV ilişkili immünolojik ve sistemik risk göstergeleri açısından olumlu bir profile ilerlediğini göstermektedir. Ancak aynı dönemde komorbidite yükü, hipertansiyon, kardiyovasküler risk, kemik mineral bozukluğu, polifarmasi ve sarkopeni evrelerinde artış izlenmesi, başarılı ART'nin yaşlanan HİYB'de tüm klinik riski ortadan kaldırmadığını; riskin niteliğini değiştirdiğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızın temel mesajı, modern HIV bakımında viral baskılanmanın artık yeterli bir sonlanım olmadığı; uzun dönem başarının kardiyometabolik risk, kas-kemik sağlığı, fonksiyonel kapasite, sosyal rezerv ve ilaç yükünün birlikte yönetilmesiyle tanımlanması gerektiğidir.

Kırılgnalık bulguları bu bütüncül yorumun önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Fried fenotipinde dramatik bir kötüleşme saptanmaması ve Edmonton ölçeğinde çok boyutlu kırılgnalık göstergelerinde iyileşme yönünde değişim izlenmesi, kohortun belirli alanlarda klinik rezervini koruyabildiğini düşündürmektedir. Buna karşın pre-kırılgnalık ve sosyal pre-kırılgnalık oranlarının yüksekliği, bu bireylerin “sağlam” kabul edilerek rutin izlem dışında bırakılmaması gerektiğini göstermektedir. Sarkopeni evrelerindeki progresyon ise, kas sağlığındaki bozulmanın kırılgnalık tam gelişmeden önce yakalanabilecek daha erken ve ölçülebilir bir alan olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle BKİ ve obezite göstergeleri artarken sarkopeni progresyonunun izlenmesi, kilo artışının kas sağlığını yansıtmadığını; aksine kas kuvveti, fiziksel performans ve vücut kompozisyonu ölçümleri yapılmadan kas-kemik riskinin gözden kaçabileceğini göstermektedir.

Bu bulgular doğrultusunda yaşlanan HİYB'nin izlemi, HIV RNA ve CD4+ T lenfosit düzeyi ile sınırlı kalmamalıdır. Klinik pratikte en az yıllık olarak kırılgnalık ve sarkopeni taraması yapılmalı; kan basıncı, lipid profili, glisemik risk, sigara kullanımı, kemik mineral yoğunluğu, düşme öyküsü, üriner inkontinans, bilişsel

durum, beslenme, depresif belirtiler, sosyal destek ve polifarmasi yapılandırılmış biçimde değerlendirilmelidir. Pre-kırılgnlık, sosyal pre-kırılgnlık ve olası sarkopeni evreleri, geri dönüşsüz kayıp dönemleri olarak değil; direnç egzersizi, fiziksel aktivite reçetesi, nütisyonel destek, D vitamini ve kemik sağlığı optimizasyonu, sigara bırakma müdahalesi, kardiyovasküler risk azaltımı, ilaç gözden geçirme ve gerektiğinde geriatri yönlendirmesi için erken müdahale pencereleri olarak ele alınmalıdır.

Bu çalışma, Türkiye’de aynı HIYB kohortunda uzun dönem kırılgnlık, sarkopeni, komorbidite ve kapsamlı geriatrik değerlendirme değişimini birlikte ortaya koyarak, HIV bakımının enfeksiyon hastalıkları, iç hastalıkları, geriatri, klinik eczacılık, beslenme ve rehabilitasyon bileşenlerini içeren multidisipliner bir modele doğru evrilmesi gerektiğini desteklemektedir.

6. SONUÇ

1. Bu çalışma, 2018 yılında değerlendirilen Hacettepe HIV kohortunun sekiz yıl sonra yeniden incelenmesiyle, HIV ile yaşayan bireylerde yaşlanma, kırılabilirlik ve sarkopeni değişimini aynı bireyler üzerinde değerlendiren longitudinal bir veri sunmuştur.
2. Sekiz yıllık izlem sonunda katılımcılarda virolojik kontrolün yüksek oranda sürdüğü, CD4 düzeylerinde artış ve CD4/CD8 oranında anlamlı toparlanma olduğu; VACS-2 mortalite riskinin ise azaldığı görülmüştür.
3. Buna karşın komorbidite yükü, hipertansiyon sıklığı, polifarmasi, D:A:D kardiyovasküler risk skoru ve osteopeni/osteoporoz sıklığında artış saptanmıştır. Bu bulgular, yaşlanan HIV popülasyonunda risk profilinin klasik AIDS ilişkili mortaliteden çok enfeksiyon dışı kronik hastalıklar ve geriatrik sendromlar yönüne kaydığını göstermektedir.
4. Fried kırılabilirlik fenotipinde toplam skor ve kategori dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir kötüleşme saptanmamış; ancak birey düzeyinde sağlam gruptan pre-kırılabilir kategoriye geçişler izlenmiştir. Edmonton ölçeğinde çok boyutlu kırılabilirlik göstergelerinde iyileşme yönünde değişim saptanması, kırılabilirliğin tek yönlü ve kaçınılmaz bir kötüleşme süreci olmadığını desteklemiştir.
5. Sosyal kırılabilirlik değerlendirmesinde sosyal kırılabilirlik oranı düşük olmakla birlikte sosyal pre-kırılabilirlik oranının yüksek olması, yaşlanan HIV ile yaşayan bireylerde sosyal rezervin izlenmesi gereken ayrı bir klinik alan olduğunu göstermiştir.
6. Sarkopeni açısından EWGSOP2 evrelerinde sekiz yıllık izlemde anlamlı progresyon saptanmış; ağır sarkopeni izlenmemesine rağmen olası ve doğrulanmış sarkopeni oranları artmıştır. Bu bulgu, kas sağlığındaki bozulmanın ileri evre sarkopeni gelişmeden önce kas gücü ve performans alanlarında yakalanabileceğini göstermektedir.

7. Keşifsel analizlerde erkek cinsiyet sarkopeni progresyonu açısından daha düşük odds ile ilişkili bulunurken, Pİ kullanım öyküsü sarkopeni progresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, geçmiş ART maruziyetlerinin yaşlanan HIV ile yaşayan bireylerde kas sağlığı üzerinde uzun dönemli klinik yansımaları olabileceğini düşündürmektedir; ancak nedensel yorum için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
8. Kapsamlı geriatrik değerlendirmede katılımcıların büyük çoğunluğunda temel ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri, beslenme durumu ve bilişsel performansın korunduğu; depresif belirti yükünün sınırlı olduğu görülmüştür. Buna karşılık düşme, üriner inkontinans, polifarmasi ve sosyal pre-kırılgnlık gibi alanlar düzenli izlem gerektiren geriatrik risk başlıkları olarak öne çıkmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
2. Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV Medicine Is Born. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(3):507-9.
3. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
5. Yamada Y, Kobayashi T, Condo A, Sangarlangkarn A, Ko F, Taniguchi Y, et al. Prevalence of Frailty and Prefrailty in People With Human Immunodeficiency Virus Aged 50 or Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(5):ofac129.
6. Oliveira VHF, Borsari AL, Webel AR, Erlandson KM, Deminice R. Sarcopenia in people living with the Human Immunodeficiency Virus: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020;74(7):1009-21.
7. Houssein M, Inkaya A, Balci C, Esme M, Sönmezer M, Unal S, et al. Frailty and sarcopenia among Turkish people aged 40 and above living with HIV. *HIV Med*. 2022;23(10):1061-8.
8. Gottlieb MS. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. 1981. *Am J Public Health*. 2006;96(6):980-1; discussion 2-3.
9. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1981;30(25):305-8.
10. Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(24):2283-5.

11. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;1(1):a006841.
12. Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, Baele G, Bedford T, Ward MJ, et al. HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science*. 2014;346(6205):56-61.
13. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
14. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984;224(4648):497-500.
15. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science*. 1984;225(4664):840-2.
16. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science*. 1986;232(4751):697.
17. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-6.
18. Tümer DA, Ünal PDS. HIV/AIDS Epidemiyolojisi ve Korunma. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*. 2001;4(4).
19. UNAIDS. Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. UNAIDS. July 2025. 2025 [Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf].
20. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). AIDS, Crisis and the Power to Transform: UNAIDS Global AIDS Update 2025. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; 2025 July 2025. Report No.: JC3153.

21. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye HIV/AIDS İstatistikleri. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı; 2025 10 Kasım 2025.
22. HIVinfo NIOHN. HIV and Older People: National Institutes of Health; 2026 [Available from: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-older-people>].
23. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers. 2015;1(1):15035.
24. Siliciano RF, Greene WC. HIV latency. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1):a007096.
25. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. Rev Med Virol. 2013;23(4):221-40.
26. Swanstrom R, Coffin J. HIV-1 pathogenesis: the virus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(12):a007443.
27. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE, et al. Identification of a Reservoir for HIV-1 in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy. Science. 1997;278(5341):1295-300.
28. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. Immunity. 2013;39(4):633-45.
29. Tenorio AR, Zheng Y, Bosch RJ, Krishnan S, Rodriguez B, Hunt PW, et al. Soluble markers of inflammation and coagulation but not T-cell activation predict non-AIDS-defining morbid events during suppressive antiretroviral treatment. J Infect Dis. 2014;210(8):1248-59.
30. Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. Nat Med. 2006;12(12):1365-71.

31. World Health Organization. HIV and AIDS: World Health Organization; 2025 [updated 15.07.2025. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
 32. National Institutes of Health (NIH). HIV and AIDS: The Basics 2025 [Available from: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-aids-basics>.
 33. Centers for Disease Control and Prevention DoGHaT. Implementing and Scaling up Undetectable = Untransmittable (U=U): A Resource Guide. Atlanta, GA; 2024.
 34. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Antiretroviral Therapy to Prevent Sexual Transmission of HIV (Treatment as Prevention): Department of Health and Human Services (HHS); 2025 [Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/arv-therapy-as-prevention>.
 35. Türk HIV/AIDS Platformu. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. Sürüm 3.1 ed. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, editors: Nobel Tıp Kitabevleri; 2024.
 36. Robb ML, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11(6):555-60.
 37. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. Ann Intern Med. 1996;125(4):257-64.
 38. Bekker L-G, Beyrer C, Mgodhi N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers. 2023;9(1):42.
 39. Swinkels HM, Nguyen AD, Samandari T, Gulick PG. HIV and AIDS. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2026, StatPearls Publishing LLC.; 2026.
40. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(Rr-03):1-10.

41. World Health Organization. Consolidated guidelines on differentiated HIV testing services. World Health Organization; 2024.
42. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *Aids*. 2003;17(13):1871-9.
43. Aslan FG, Altındış M. Current Diagnostic Algorithm of HIV and Emerging Prevention Methods. *Turk Mikrobiyol Cem Derg*. 2017;47(2):47-60.
44. Association of Public Health Laboratories (APHL). Suggested Reporting Language for the HIV Laboratory Diagnostic Testing Algorithm. Association of Public Health Laboratories; 2025 October 2025.
45. Branson BM, Owen SM, Wesolowski LG, Bennett B, Werner BG, Wroblewski KE, et al. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations. 2014.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019.
47. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services; 2026.
48. Society EAC. EACS Guidelines version 13.0, October 2025 2025 [Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/>].
49. Group TTAS. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):808-22.
50. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
51. European AIDS Clinical Society. Initial regimens for antiretroviral-naïve adults: European AIDS Clinical Society (EACS); 2025 [Available from:

<https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-hiv/art/eacs-initial-regimens-arv-naive-adults>.

52. Gandhi RT, Landovitz RJ, Sax PE, Smith DM, Springer SA, Günthard HF, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV in Adults: 2024 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2025;333(7):609-28.
53. Autenrieth CS, Beck EJ, Stelzle D, Mallouris C, Mahy M, Ghys P. Global and regional trends of people living with HIV aged 50 and over: Estimates and projections for 2000-2020. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207005.
54. European AIDS Clinical Society. Managing Older Persons with HIV 2025 [Available from: <https://eacs.sanfordguide.com/en/eacs-part2/eacs-part2-section8/managing-older-plwh>
55. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Special Populations: HIV and the Older Person. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV: Department of Health and Human Services; 2024. p. J40-J63.
56. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2023;10(5):e295-e307.
57. Marty L, Diawara Y, Rachas A, Grabar S, Costagliola D, Supervie V. Projection of age of individuals living with HIV and time since ART initiation in 2030: estimates for France. *J Int AIDS Soc*. 2022;25 Suppl 4(Suppl 4):e25986.
58. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(7):810-8.
59. Ma Y, Tong W, Liu Y, Yin N, Shen L, Yue C. Longitudinal trends in HIV/AIDS adults aged over 60 years: A multidimensional decomposition with global and regional comparisons, 1990–2021. *Journal of Infection and Public Health*. 2025;18(11):102944.

60. Guaraldi G, Palella FJ, Jr. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *Aids*. 2017;31 Suppl 2:S129-s35.
61. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-55.
62. Hunt PW. HIV and inflammation: mechanisms and consequences. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2012;9(2):139-47.
63. Gabuzda D, Jamieson BD, Collman RG, Lederman MM, Burdo TH, Deeks SG, et al. Pathogenesis of Aging and Age-related Comorbidities in People with HIV: Highlights from the HIV ACTION Workshop. *Pathog Immun*. 2020;5(1):143-74.
64. Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019;16(6):475-81.
65. Jin J, Xu Q, Zhang X, Zhu A, Xia W, Moog C, et al. HIV infection and immunosenescence: challenges and intervention strategies. *BMC Med*. 2025;24(1):8.
66. HIV Surrogate Marker Collaborative Group. Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points: a meta-analysis. . *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000;16(12):1123-33.
67. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services; 2026.
68. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS Pathog*. 2014;10(5):e1004078.
69. Ron R, Martínez-Sanz J, Herrera S, Ramos-Ruperto L, Díez-Vidal A, Sainz T, et al. CD4/CD8 ratio and CD8+ T-cell count as prognostic markers for non-AIDS

- mortality in people living with HIV. A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2024;Volume 15 - 2024.
70. European Centre for Disease Prevention and Control. European standards of HIV prevention and care: module on HIV and co-morbidities. ECDC; 2025. Contract No.: October, 2025.
 71. Ambrosioni J, Levi LI, Alagaratnam J, Sempere A, Mastrangelo A, Paioni P, et al. Major revision version 13.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2025. *HIV Med*. 2026;27(1):18-32.
 72. Eke AC, Eke UA. Beyond Viral Suppression: Navigating Structural Barriers, Aging and Frailty, Drug Resistance, Therapeutic Innovations, and Reproductive Health Challenges in the Global HIV/AIDS Epidemic. *J AIDS HIV Treat*. 2025;7(1):108-22.
 73. Althoff KN, Gebo KA, Moore RD, Boyd CM, Justice AC, Wong C, et al. Contributions of traditional and HIV-related risk factors on non-AIDS-defining cancer, myocardial infarction, and end-stage liver and renal diseases in adults with HIV in the USA and Canada: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. 2019;6(2):e93-e104.
 74. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2018;138(11):1100-12.
 75. Triant VA, Lyass A, Hurley LB, Borowsky LH, Ehrbar RQ, He W, et al. Cardiovascular Risk Estimation Is Suboptimal in People With HIV. *Journal of the American Heart Association*. 2024;13(10):e029228.
 76. Soares C, Kwok M, Boucher KA, Haji M, Echouffo-Tcheugui JB, Longenecker CT, et al. Performance of Cardiovascular Risk Prediction Models Among People Living With HIV: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2023;8(2):139-49.
 77. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med*. 2023;389(8):687-99.

78. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026
ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA
Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American
College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical
Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026;87(19):2624-757.
79. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.
Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the
International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;
National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World
Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International
Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
80. Trachunthong D, Tipayamongkhogul M, Chumseng S, Darasawang W,
Bundhamcharoen K. Burden of metabolic syndrome in the global adult HIV-
infected population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*.
2024;24(1):2657.
81. Savinelli S, Newman E, Mallon PWG. Metabolic Complications Associated with
Use of Integrase Strand Transfer Inhibitors (InSTI) for the Treatment of HIV-1
Infection: Focus on Weight Changes, Lipids, Glucose and Bone Metabolism.
Curr HIV/AIDS Rep. 2024;21(6):293-308.
82. Martínez-Sanz J, Serrano-Villar S, Muriel A, García Fraile LJ, Orviz E, Mena de
Cea Á, et al. Metabolic-Related Outcomes After Switching From Tenofovir
Disoproxil Fumarate to Tenofovir Alafenamide in Adults With Human
Immunodeficiency Virus (HIV): A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin
Infect Dis*. 2023;76(3):e652-e60.
83. Pantazis N, Sabin CA, Grabar S, Van der Valk M, Jarrin I, van Sighem A, et al.
Changes in bodyweight after initiating antiretroviral therapy close to HIV-1
seroconversion: an international cohort collaboration. *Lancet HIV*.
2024;11(10):e660-e9.
84. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al.
Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney

- Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2018;93(3):545-59.
85. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, Effa EE, Noubiap JJ, Salako BL, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195443.
 86. Wang H, Lu X, Yang X, Xu N. The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(41):e5146.
 87. Cervo A, Milic J, Mazzola G, Schepis F, Petta S, Krahn T, et al. Prevalence, Predictors, and Severity of Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):e694-e701.
 88. Biały M, Czarnecki M, Inglot M. Impact of Combination Antiretroviral Treatment on Liver Metabolic Health in HIV-Infected Persons. *Viruses.* 2023;15(12).
 89. Merriman RB. Nonalcoholic fatty liver disease and HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006;3(3):113-7.
 90. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids.* 2006;20(17):2165-74.
 91. Chang CJ, Chan YL, Pramukti I, Ko NY, Tai TW. People with HIV infection had lower bone mineral density and increased fracture risk: a meta-analysis. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):47.
 92. Afraie M, Zamani K, Moradi G, Khateri S, Nikbakht N, Moradi Y. Osteoporosis and fracture risk among individuals with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Discover Public Health.* 2025;22(1):251.
 93. Horberg M, Thompson M, Agwu A, Colasanti J, Haddad M, Jain M, et al. Primary Care Guidance for Providers Who Care for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2024 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2024.

94. Nightingale S, Ances B, Cinque P, Dravid A, Dreyer AJ, Gisslén M, et al. Cognitive impairment in people living with HIV: consensus recommendations for a new approach. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(7):424-33.
95. Weber MSR, Duran Ramirez JJ, Hentzien M, Cavassini M, Bernasconi E, Hofmann E, et al. Time Trends in Causes of Death in People With HIV: Insights From the Swiss HIV Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;79(1):177-88.
96. Parker SG, McCue P, Phelps K, McCleod A, Arora S, Nockels K, et al. What is Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)? An umbrella review. *Age Ageing*. 2018;47(1):149-55.
97. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(9).
98. Briggs R, McDonough A, Ellis G, Bennett K, O'Neill D, Robinson D. Comprehensive Geriatric Assessment for community-dwelling, high-risk, frail, older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):Cd012705.
99. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.
100. Morley JE. The Importance of Geriatric Syndromes. *Mo Med*. 2017;114(2):99-100.
101. Chew J, Chia JQ, Kyaw KK, Fu KJ, Lim C, Chua S, et al. Frailty Screening and Detection of Geriatric Syndromes in Acute Inpatient Care: Impact on Hospital Length of Stay and 30-Day Readmissions. *Ann Geriatr Med Res*. 2023;27(4):315-23.
102. Tasioudi L, Aravantinou-Karlatou A, Karavasileiadou S, Almegewly WH, Androulakis E, Kleisaris C. The Impact of Frailty and Geriatric Syndromes on the Quality of Life of Older Adults Receiving Home-Based Healthcare: A Cross-Sectional Survey. *Healthcare (Basel)*. 2022;11(1).

103. Lujic S, Randall DA, Simpson JM, Falster MO, Jorm LR. Interaction effects of multimorbidity and frailty on adverse health outcomes in elderly hospitalised patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):14139.
104. Kim S, Lee JR, Kim K, Park J, Lee K, Koo HY, et al. Influence of comorbidities, geriatric syndromes, and frailty on mortality risk by discharge destination in older adults after acute hospitalization: a nationwide cohort study. *Front Public Health*. 2026;14:1754972.
105. 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(11):1120-6.
106. Kokorelias KM, Grosse A, Zhabokritsky A, Sirisegaram L. Understanding geriatric models of care for older adults living with HIV: a scoping review and qualitative analysis. *BMC Geriatr*. 2023;23(1):417.
107. Puig J, Satorra P, Martínez A, González S, Güerri-Fernández R, Arrieta-Aldea I, et al. Short Assessment for People with Human Immunodeficiency Virus (HIV) Aged 50 Years or Older: Essential Tests from Comprehensive Geriatric Assessment. *Viruses*. 2025;17(7).
108. Sangarlangkarn A, Appelbaum JS. Comprehensive Geriatric Assessment in Older Persons With HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa485.
109. Erlandson KM. Physical Function and Frailty in HIV. *Top Antivir Med*. 2020;28(3):469-73.
110. Erlandson KM, Schrack JA, Jankowski CM, Brown TT, Campbell TB. Functional impairment, disability, and frailty in adults aging with HIV-infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2014;11(3):279-90.
111. 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(4):484-9.
112. Valcour V, Paul R, Chiao S, Wendelken LA, Miller B. Screening for cognitive impairment in human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2011;53(8):836-42.

113. Rosca EC, Albarqouni L, Simu M. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for HIV-Associated Neurocognitive Disorders. *Neuropsychol Rev.* 2019;29(3):313-27.
114. WHO U. Integration of mental health and HIV interventions. 2022.
115. Kehler DS, Milic J, Guaraldi G, Fulop T, Falutz J. Frailty in older people living with HIV: current status and clinical management. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):919.
116. Erlandson KM, Piggott DA. Frailty and HIV: Moving from Characterization to Intervention. *Current HIV/AIDS Reports.* 2021;18(3):157-75.
117. 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;69(2):189-98.
118. Eke UA, Mohanty K, Gruber-Baldini AL, Ryan AS. Frailty and Aging in HIV-Status Post 13 Years of National Awareness. *J Frailty Aging.* 2023;12(1):49-58.
119. Hawkins KL, Brown TT, Margolick JB, Erlandson KM. Geriatric syndromes: new frontiers in HIV and sarcopenia. *Aids.* 2017;31 Suppl 2(Suppl 2):S137-s46.
120. SeyedAlinaghi S, Ghayomzadeh M, Mirzapour P, Maroufi SF, Pashaei Z, Ali Z, et al. A systematic review of sarcopenia prevalence and associated factors in people living with human immunodeficiency virus. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(3):1168-82.
121. Sato R, Vatic M, Peixoto da Fonseca GW, Anker SD, von Haehling S. Biological basis and treatment of frailty and sarcopenia. *Cardiovasc Res.* 2024;120(9):982-98.
122. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1):5-8.
123. Brañas F, Torralba M, Antela A, Vergas J, Ramírez M, Ryan P, et al. Effects of frailty, geriatric syndromes, and comorbidity on mortality and quality of life in older adults with HIV. *BMC Geriatrics.* 2023;23(1):4.

124. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
125. Cohen CI, Benyamini R, Rahman M, Ngu D, Reinhardt M. Frailty: A Multidimensional Biopsychosocial Syndrome. *Med Clin North Am*. 2023;107(1):183-97.
126. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991-1001.
127. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 Suppl 1:S4-9.
128. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-22.
129. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, et al. Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell*. 2019;179(4):813-27.
130. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72.
131. Vitale G, Cesari M, Mari D. Aging of the endocrine system and its potential impact on sarcopenia. *Eur J Intern Med*. 2016;35:10-5.
132. Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG. The aging neuromuscular system and motor performance. *J Appl Physiol* (1985). 2016;121(4):982-95.
133. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-75.
134. Kojima G. Frailty as a predictor of disabilities among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2017;39(19):1897-908.

135. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(12):1163.e1-.e17.
136. Kojima G. Frailty as a Predictor of Future Falls Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(12):1027-33.
137. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, et al. Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210(6):901-8.
138. Kojima G, Taniguchi Y, Iliffe S, Jivraj S, Walters K. Transitions between frailty states among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2019;50:81-8.
139. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions Between Frailty States Among Community-Living Older Persons. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(4):418-23.
140. Varan HD, Deniz O, Çöteli S, Doğrul RT, Kızıllarslanoğlu MC, Göker B. Validity and reliability of Fried frailty phenotype in Turkish population. *Turk J Med Sci*. 2022;52(2):524-7.
141. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(7):722-7.
142. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5):526-9.
143. Aygör HE, Fadıloğlu Ç, Şahin S, Aykar F, Akçiçek F. Validation Of Edmonton Frail Scale Into Elderly Turkish Population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;76:133-7.
144. Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, Lee S, Doi T, Nakakubo S, et al. Social Frailty in Community-Dwelling Older Adults as a Risk Factor for Disability. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(11):1003.e7-11.

145. Goto T, Kishimoto T, Fujiwara S, Shirayama Y, Ichikawa T. Social frailty as a predictor of all-cause mortality and functional disability: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2024;14(1):3410.
146. Karakurt N, Çataltepe E, Çeker E, Fadiloğlu A, Güngör F, Varan HD. Validity and Reliability of the Turkish version of the Five Item Social Frailty Scale. *Turk Psikiyatri Derg.* 2025;36:659-65.
147. Allison R, 2nd, Assadzandi S, Adelman M. Frailty: Evaluation and Management. *Am Fam Physician.* 2021;103(4):219-26.
148. Levett TJ, Cresswell FV, Malik MA, Fisher M, Wright J. Systematic Review of Prevalence and Predictors of Frailty in Individuals with Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(5):1006-14.
149. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 Infection Is Associated With an Earlier Occurrence of a Phenotype Related to Frailty. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2007;62(11):1279-86.
150. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(9):1030-8.
151. Guaraldi G, Zona S, Silva AR, Menozzi M, Dolci G, Milic J, et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PLoS One.* 2019;14(2):e0212283.
152. Melo GC, Carvalho ACA, Mendes MLT, do Nascimento RO, de Araújo KCGM, Tanajura DM, et al. Association between frailty phenotype, quantification of plasma HIV-1 RNA, CD4 cell count and HAART in HIV-positive subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *AIDS Care.* 2022;34(9):1159-68.
153. Piggott DA, Muzaale AD, Varadhan R, Mehta SH, Westergaard RP, Brown TT, et al. Frailty and Cause-Specific Hospitalization Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(3):389-94.

154. Krankowska DC, Załęski A, Wiercińska-Drapało A. Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV. *Int J STD AIDS*. 2022;33(13):1106-10.
155. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, Erlandson KM, Koletar SL, Palella FJ. Frailty Is an Independent Risk Factor for Mortality, Cardiovascular Disease, Bone Disease, and Diabetes Among Aging Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1370-6.
156. Piggott DA, Muzaale AD, Mehta SH, Brown TT, Patel KV, Leng SX, et al. Frailty, HIV infection, and mortality in an aging cohort of injection drug users. *PLoS One*. 2013;8(1):e54910.
157. Liu S, Yan Q, Jiang Y, Xiao M, Zhao J, Wang Y, et al. The Impact of Frailty on All-Cause Mortality in Patients with HIV Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022;38(9):692-9.
158. Iriarte E, Smyth HL, Schmiede S, Tassiopoulos K, Jankowski CM, Erlandson KM. Predictors of frailty trajectories among people with HIV. *AIDS*. 2025;39(4):373-80.
159. Piggott DA, Bandeen-Roche K, Mehta SH, Brown TT, Yang H, Walston JD, et al. Frailty transitions, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *AIDS*. 2020;34(8).
160. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet*. 2019;394(10206):1376-86.
161. Chetty L, Cobbing S, Chetty V. Physical Activity and Exercise for Older People Living with HIV: A Scoping Review. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021;13:1079-90.
162. 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(2):161-7.
163. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. Proceedings of a conference. Albuquerque, New Mexico, October 19-21, 1988. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(5 Suppl):1121-235.

164. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
165. Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, Ahadi Z, Larijani B, Heshmat R. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:21.
166. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86-99.
167. Larsson L, Degens H, Li M, Salviati L, Lee YI, Thompson W, et al. Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiol Rev*. 2019;99(1):427-511.
168. Anagnostou ME, Hepple RT. Mitochondrial Mechanisms of Neuromuscular Junction Degeneration with Aging. *Cells*. 2020;9(1).
169. Sayer AA, Cooper R, Arai H, Cawthon PM, Ntsama Essomba MJ, Fielding RA, et al. Sarcopenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):68.
170. Tezze C, Sandri M, Tessari P. Anabolic Resistance in the Pathogenesis of Sarcopenia in the Elderly: Role of Nutrition and Exercise in Young and Old People. *Nutrients*. 2023;15(18).
171. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-2.
172. Bahat G, Yilmaz O, Kılıç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):898-903.
173. Perkisas S, Baudry S, Bauer J, Beckwée D, De Cock AM, Hobbelen H, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(6):739-57.

174. Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169548.
175. Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500.
176. Beaudart C, Alcazar J, Aprahamian I, Batsis JA, Yamada Y, Prado CM, et al. Health outcomes of sarcopenia: a consensus report by the outcome working group of the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). *Aging Clin Exp Res*. 2025;37(1):100.
177. Xu J, Wan CS, Ktoris K, Reijnierse EM, Maier AB. Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*. 2022;68(4):361-76.
178. Deminice R, Oliveira VHF, Webel AR, Erlandson KM. Sarcopenia Related to Human Immunodeficiency Virus: Protective Effects of Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 2022;50(2):73-80.
179. Shrivastav VN, Makwana MN, Shah DP, Surti ZN. The burden of sarcopenia in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis across WHO regions. *BMC Infectious Diseases*. 2026.
180. Conde-Higuera P, Garduño-García JJ, Cruz-Jentoft AJ, Peña-Ordóñez GG, Huitrón-Bravo GG. Sarcopenia in people living with HIV. A review. *AIDS Rev*. 2022;24(4):166-72.
181. Houssein M. HIV İle Enfekte 40 Yaş Üstü Bireylerde Kırılganlığın Tanımlanması ve İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi [Uzmanlık Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
182. Hayriye A. The role of oxidative stress indicators in predicting frailty in HIV-infected individuals [Dissertation Thesis]: Hacettepe University Faculty of Medicine; 2020.

183. Singil S. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE KIRILGANLIKVEBİLEŞENLERİNİN BİYOPSİKOSOSYALDURUMLAİLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2024.
184. Balli Turhan FN. Multidisciplinary team evaluation of treatment of elderly HIV-infected individuals and the role of clinical pharmacist [Doctor of Philosophy Thesis]. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences: Hacettepe University 2025.
185. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2015;61(3):344-50.
186. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24(1):35-40.
187. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(4):737-57.
188. Güngen C, Ertan T, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-81.
189. Yavuz BB, Varan HD, O'Caoimh R, Kizilarlanoglu MC, Kilic MK, Molloy DW, et al. Validation of the Turkish Version of the Quick Mild Cognitive Impairment Screen. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017;32(3):145-56.
190. Durmaz B, Soysal P, Ellidokuz H, Isik AT. Validity and reliability of geriatric depression scale-15 (short form) in Turkish older adults. *North Clin Istanbul*. 2018;5(3):216-20.
191. Bahat G, Tufan A, Kilic C, Öztürk S, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points for weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis measurements of muscle mass. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2019;31(7):935-42.
192. Bahat G, Tufan A, Kilic C, Aydın T, Akpınar TS, Kose M, et al. Cut-off points for height, weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis

- measurements of muscle mass with use of different threshold definitions. *The Aging Male*. 2020;23(5):382-7.
193. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-83.
 194. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016;23(2):214-23.
 195. Ambia J, Ingle SM, McGinnis K, Pantazis N, Silverberg MJ, Wittkop L, et al. Discrimination of the Veterans Aging Cohort Study Index 2.0 for Predicting Cause-specific Mortality Among Persons With HIV in Europe and North America. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11(7):ofae333.
 196. McGinnis KA, Justice AC, Moore RD, Silverberg MJ, Althoff KN, Karris M, et al. Discrimination and Calibration of the Veterans Aging Cohort Study Index 2.0 for Predicting Mortality Among People With Human Immunodeficiency Virus in North America. *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):297-304.
 197. Verheij E, Boyd A, Wit FW, Verboeket SO, Verburgh ML, van der Valk M, et al. Long-term evolution of comorbidities and their disease burden in individuals with and without HIV as they age: analysis of the prospective AGE_hIV cohort study. *The Lancet HIV*. 2023;10(3):e164-e74.
 198. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastrì E, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS-related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(3):e98-106.
 199. Trickey A, McGinnis K, Gill MJ, Abgrall S, Berenguer J, Wyen C, et al. Longitudinal trends in causes of death among adults with HIV on antiretroviral therapy in Europe and North America from 1996 to 2020: a collaboration of cohort studies. *Lancet HIV*. 2024;11(3):e176-e85.

200. Ronit A, Haissman J, Kirkegaard-Klitbo DM, Kristensen TS, Lebech AM, Benfield T, et al. Copenhagen comorbidity in HIV infection (COCOMO) study: a study protocol for a longitudinal, non-interventional assessment of non-AIDS comorbidity in HIV infection in Denmark. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):713.
201. Althoff KN, Stewart C, Humes E, Gerace L, Boyd C, Gebo K, et al. The forecasted prevalence of comorbidities and multimorbidity in people with HIV in the United States through the year 2030: A modeling study. *PLoS Med.* 2024;21(1):e1004325.
202. Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, Mackman N. Cardiovascular Disease and Thrombosis in HIV Infection. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2023;43(2):175-91.
203. De Anda-Duran I, Kimbrough AD, Bazzano LA. HIV and hypertension epidemiology. *Curr Opin Cardiol.* 2023;38(4):297-303.
204. Brown MJ, Weissman SB. The Impact of COVID-19 on Older Adults Living with HIV: HIV Care and Psychosocial Effects. *J Gerontol Soc Work.* 2020;63(6-7):602-6.
205. Sukumaran L, Winston A, Post FA, Anderson J, Boffito M, Sachikonye M, et al. Changes in multimorbidity burden and their impact on patient and healthcare outcomes in people with HIV over a 3-5-year period. *Aids.* 2025;39(12):1784-93.
206. Sukumaran L, Winston A, Marzolini C, Khoo S, Boffito M, Naous N, et al. Polypharmacy in HIV: Rethinking what counts and why it matters. *HIV Med.* 2026;27(2):186-99.
207. Bortolussi-Courval É, Smyth E, Costiniuk C, Falutz J, Ross SB, Liu K, et al. Prevalence of medication overload among older people with HIV: a MedSafer study. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):1204.
208. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(9):803-15.

209. Hester EK, Greenlee S, Durham SH. Weight Changes With Integrase Strand Transfer Inhibitor Therapy in the Management of HIV Infection: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2022;10600280211073321.
210. Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, Capetti A, Sterrantino G, Colafigli M, et al. Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019;54(6):728-34.
211. Montoya JL, Jankowski CM, O'Brien KK, Webel AR, Oursler KK, Henry BL, et al. Evidence-informed practical recommendations for increasing physical activity among persons living with HIV. *AIDS*. 2019;33(6):931-9.
212. Nix LM, Tien PC. Metabolic Syndrome, Diabetes, and Cardiovascular Risk in HIV. *Current HIV/AIDS Reports*. 2014;11(3):271-8.
213. Su TT, O'Brien KK, Zhabokritsky A, Boyachuk B, Walmsley S. The interplay of comorbidity, disability, and physical activity among older adults living with HIV: insights from the CHANGE HIV study. *BMC Geriatr*. 2026;26(1):159.
214. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Dronda F, López-Bernaldo De Quirós JC, Pérez-Elías MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing*. 2017;46(3):522-6.
215. Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: Epidemiology, Biology, Measurement, Interventions, and Research Needs. *Current HIV/AIDS Reports*. 2016;13(6):340-8.
216. Han WM, Wu K, Tassiopoulos K, Knowles K, Ailstock K, Cummings M, et al. Inflammation in frailty, cognitive impairment, clinical events and mortality among older adults with HIV in the ACTG HAILO cohort. *AIDS*. 2025;39(15):2218-28.
217. Verheij E, Wit FW, Verboeket SO, Schim van der Loeff MF, Nellen JF, Reiss P, et al. Frequency, Risk Factors, and Mediators of Frailty Transitions During Long-Term Follow-Up Among People With HIV and HIV-Negative AGEHIV Cohort Participants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;86(1):110-8.

218. Achour J, Abulizi D, Makinson A, Arvieux C, Bonnet F, Goujard C, et al. One-Year Frailty Transitions Among Persons With HIV Aged 70 Years or Older on Antiretroviral Treatment. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(7):ofae229.
219. Apornpong T, Han WM, Hiransuthikul A, Lwin HMS, Hiranburana N, Ubolyam S, et al. Frailty Transition Among Older Adults Living With HIV in Thailand: A 5-Year Longitudinal Study. *J Int AIDS Soc.* 2026;29(4):e70099.
220. Li M, Xu Y, Zou J, Liu Q, Bao Z, Zhang X, et al. Analysis of risk factors of social frailty in older adults living with HIV/AIDS. *Scientific Reports.* 2025;15(1):12769.
221. Zhabokritsky A, Klein M, Harris M, Loutfy M, Guillemi S, Tan DHS, et al. Prevalence and Correlates of Frailty Among Older Adults Living With HIV in the CHANGE HIV Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2024;97(3):226-31.
222. Guaraldi G, Milic J, Barbieri S, Marchiò T, Caselgrandi A, Volpi S, et al. Resilience and Frailty in People Living With HIV During the COVID Era: Two Complementary Constructs Associated With Health-Related Quality of Life. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2022;89(Suppl 1):S65-s72.
223. Dulin AJ, Dale SK, Earnshaw VA, Fava JL, Mugavero MJ, Napravnik S, et al. Resilience and HIV: a review of the definition and study of resilience. *AIDS Care.* 2018;30(sup5):S6-s17.
224. Ruderman SA, Fahey CA, Delaney JA, Kyle R, Bamford L, Karris M, et al. Frailty and All-Cause Mortality Among People With HIV Engaged in Clinical Care in the United States. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2026;101(5):488-95.
225. Vieira LC, Ximenez JA, Spexoto MCB. Agreement analysis and associated factors of SARC-F and SARC-CALF in screening of risk sarcopenia in people living with human immunodeficiency virus. *Clinics (Sao Paulo).* 2025;80:100565.
226. Peng T, Jin X, Xiong C, Juan H, Juhai C, Longhang W, et al. Prevalence of sarcopenia and association with HIV infection in China elderly: An observational study. *Medicine.* 2024;103(26):e38532.

227. Dos-Santos-Quaresma MVL, Lima-Ribeiro SM. Sarcopenia in Persons Living with HIV under Antiretroviral Therapy: Literature Review. *AIDS Rev.* 2022;24(1):1-15.
228. Schank M, Zhao J, Moorman JP, Yao ZQ. The Impact of HIV- and ART-Induced Mitochondrial Dysfunction in Cellular Senescence and Aging. *Cells.* 2021;10(1).
229. Bourgi K, Bian A, Boyd L, Gupta SK, Cohen C, Lee JC, et al. Weight Gain on Contemporary Integrase Strand Transfer Inhibitors and Tenofovir Alafenamide in Persons with HIV Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *J Infect Dis.* 2026.
230. Milic J, Calza S, Cantergiani S, Albertini M, Gallerani A, Menozzi M, et al. Sarcopenic Obesity Phenotypes in Patients With HIV: Implications for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Can J Cardiol.* 2023;39(11s):S359-s67.
231. Brañas F, Díaz-Álvarez J, Fernández-Luna J, Vázquez-Brolen BD, García-Molina R, Moreno E, et al. A 12-week multicomponent exercise program enhances frailty by increasing robustness, improves physical performance, and preserves muscle mass in older adults with HIV: MOVihNG study. *Front Public Health.* 2024;12:1373910.