



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ**

Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Gürkan MERT

**KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ TARAMASI
İÇİN RİSK GRUBU KABUL EDİLMİYEN HIV İLE
İNFEKTE BİREYLERDE KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU ÖLÇÜMÜ**

Dr. Cansu ÇİMEN

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Başasistan Uzm. Dr. Gülşen YÖRÜK

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Hocam olmasını hayatımdaki en büyük şanslarımdan biri olarak gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, aynı zamanda dertlerimi dinleyip yol gösteren, kendisini hep sevgi ve saygıyla hatırlayacağım kıymetli hocam *Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya*

Dr. Muzaffer FİNCANCI'ya

Beni uzmanlığa hazırlayan, destek ve özveriyle tecrübelerini paylaşan değerli hocam *Doç. Dr. Gürkan MERT'e,*

Dr. Gürkan MERT'e,

Bilgi ve tecrübelerini tez hazırlama sürecinde de benimle paylaşan tez danışmanım *Uzm. Dr. Gülşen YÖRÜK'e*

Dr. Gülşen YÖRÜK'e

Uzmanlık eğitimim boyunca yol göstericiliği, karamsarlığa düştüğüm zamanlarda telkin edici samimiyetiyle hep yanımda olduğunu bildiğim değerli *Uzm. Dr. Gülhan EREN'e*

Klinik ve laboratuvarında birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım *Uzm. Dr. Ferda SOYSAL, Uzm. Dr. Ümit TÖZALGAN, Uzm. Dr. Nagehan Didem SARI, Uzm. Dr. Münire FİDAN, Uzm. Dr. Mehmet Berfe CANBERK, Uzm. Dr. Ferda AKTAŞ, Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ'a*

Uzm. Dr. Ferda SOYSAL, Uzm. Dr. Ümit TÖZALGAN, Uzm. Dr. Nagehan Didem SARI, Uzm. Dr. Münire FİDAN, Uzm. Dr. Mehmet Berfe CANBERK, Uzm. Dr. Ferda AKTAŞ, Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ'a

Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ'a

Eğitim sürecinin zorluklarını ve güzel anlarını paylaştığım çalışma arkadaşlarım *Uzm. Dr. Hesna TAK, Uzm. Dr. Umut Devrim BİNAY, Dr. Burcu BAYRAK, Dr. Ayten İSGENDEROVA, Dr. Şaban GÖLCÜ, Dr. Fatma Merve KOÇAK, Dr. Azat ABUL'a*

Uzm. Dr. Hesna TAK, Uzm. Dr. Umut Devrim BİNAY, Dr. Burcu BAYRAK, Dr. Ayten İSGENDEROVA, Dr. Şaban GÖLCÜ, Dr. Fatma Merve KOÇAK, Dr. Azat ABUL'a

Dr. Şaban GÖLCÜ, Dr. Fatma Merve KOÇAK, Dr. Azat ABUL'a

Tez hazırlama sürecindeki araştırmalarıma yaptığı değerli katkılarından ötürü *Dr. Didem İNCEBOY YALÇIN'a*

Dr. Didem İNCEBOY YALÇIN'a

Gün içinde ve nöbetlerde en büyük destekçilerim saydığım hemşirelerimiz *Şükran CÜRGÜ, Ayşe KARAN, Dilan BULUT, Yağmur ATEŞÇİ, Vesile USTA, Cahit KARATAŞ,* personellerimiz *Ali Osman MAR, Bilsen ÇAY, Nihan SAĞLAM'a*

Şükran CÜRGÜ, Ayşe KARAN, Dilan BULUT, Yağmur ATEŞÇİ, Vesile USTA, Cahit KARATAŞ, personellerimiz *Ali Osman MAR, Bilsen ÇAY, Nihan SAĞLAM'a*

Ali Osman MAR, Bilsen ÇAY, Nihan SAĞLAM'a

Tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen sekreterlerimiz *Dilek ÇOBAN ve Mihrap Durmaz'a*

Dilek ÇOBAN ve Mihrap Durmaz'a

Destek, güven ve sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugün olduğum kişi olmamda büyük emekleri olan sevgili aileme,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER	İİİ
SEMBOLLER/KISALTMALAR LİSTESİ	İV
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.HIV VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU	4
2.1.1.Epidemiyoloji.....	4
2.1.2.Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.2.1.HIV İnfeksiyonunun Kemik Demineralizasyonuna Etkisi.....	5
2.1.2.2.Antiretrovirallerin Kemik Demineralizasyonuna Etkisi	6
2.1.3. HIV ile İnfekte Bireylerde Kemik Mineral Yoğunluğu Taraması.....	8
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
4.BULGULAR.....	13
5.TARTIŞMA	21
6.KAYNAKLAR	28

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrom
ART	: Anti Retroviral Tedavi
CD4	: Cluster of Differentiation 4
DEXA	: Dual-Energy X- Ray Apsorptiometry
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EACS	: European AIDS Clinical Society
EPK	: Eğitim Planlama Koordinasyonu
FRAT /FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IFN-α	: Interferon- α
IFN-β	: Interferon- β
IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IL-11	: Interleukin-11
İ.E.A.H	: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi
NNRTIs	: Non-Nucleoside Reverde Transcriptase Inhibitors
NRTIs	: Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
PIs	: Protease Inhibitors
PTH	: Parathormon
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-b Ligand
RNA	: Ribonucleik Asit
RUNX2	: Runt-related Transcription Factor 2
SD	: Standard Deviation
SPSS	: Statisitcal Package fort he Social Sciences

TAF : Tenofovir Alafenamid Fumarat
TDF : Tenofovir Disoprosil Fumarat
VKİ : Vücut Kitle İndeksi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1- Osteoporoz İçin Risk Faktörleri	3
Tablo 2.2- Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu	4
Tablo 2.3- HIV ile infekte hastalarda ve genel popölasyonda KMY azalmasına neden olabilecek faktörler	5
Tablo 2.4- HIV infeksiyonun kemik dokusuna olası etkileri	6
Tablo 2.5- Antiretrovirallerin kemik üzerindeki ve vitamin D, PTH veya fosfat dengesi üzerindeki etkisi	7
Tablo 4.1- çalışmaya katılan hastaların özellikleri.....	14
Tablo 4.2- Kemik mineral dansitometri sonuçları	14
Tablo 4.3- Lomber vertebra KMY değerleri.....	15
Tablo 4.4- Lomber vertebra ve femur boynu KMY karşılaştırması	15
Tablo 4.5- Hastaların bireysel özellikleri ve KMY arasındaki ilişki	17
Tablo 4.6- CD4+ T lenfosit sayısı ve KMY arasındaki ilişki	18
Tablo 4.7- TDF kullanımını ve KMY arasındaki ilişki.....	19
Tablo 4.8- TDF kullanma süresi ve KMY arasındaki ilişki.....	20

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 2.1-** HIV pozitif hastada osteoporoz yaklaşım 9
- Şekil 4.1-** Lomber vertebra ve femur boynu KMY karşılaştırması 16
- Şekil 4.2-** Aktüel ve nadir CD4 sayısı ve osteopeni arasındaki ilişki..... 19



ÖZET

HIV ile infekte bireyler antiretroviral tedavi (ART) ile daha uzun yaşamaya devam ettikçe sistemik metabolik komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlanmıştır. ART başlanan HIV ile infekte hastalarda, ilk iki yıl içinde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) %2-6 oranında azalma görülmektedir. KMY'deki bu azalmanın virüsün kendisi, ART ve geleneksel osteoporoz risk faktörleri arasındaki kompleks ilişkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda HIV ile infekte bireylerde KMY'deki azalmanın daha genç yaşta ortaya çıkma olasılığı ve bunu etkileyen faktörleri ortaya koymayı amaçladık.

Daha önce osteopeni veya osteoporoz tanısı ya da tedavisi almamış, fragil kırık öyküsü, semptomatik hipogonadizmi ve steroid kullanma öyküsü olmayan, Şubat 2017- Temmuz 2017 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'ne başvuran 72 HIV ile infekte hasta kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışmaya premenopozal kadınlar ve <50 yaş erkekler dahil edildi. KMY ölçümü için femur boynu, lomber vertebra ve tüm vücut DEXA taraması yapıldı.

Çalışmamıza katılan hastaların %90.3'ünün erkek, %9.7'sinin kadın ve yaş ortalamaların 38; %100'ünün tedavi aldığı ve HIV-RNA'sının saptanabilir düzeyin altında olduğu; en düşük CD4+ T lenfosit sayısı ortalamasının 346.5 hücre/mm³, aktüel CD4+ T lenfosit sayısı ortalamasının 616 hücre/mm³ olduğu saptandı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 23.4 kg/mm² idi ve %61.1'i sigara, %41.7'si ise alkol kullanmaktaydı. Lomber vertebra Z skoruna göre hastaların %19.4'ünde 'kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi' olduğu saptandı.

KMY düşüklüğü ile düşük VKİ arasında anlamlı ilişki olduğu ortaya kondu.; cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, en düşük ve aktüel CD4+ T lenfosit sayısı, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanımı ve süresi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p>0.05).

Sonuç olarak çalışmamızda HIV ile infekte bireylerde KMY düşüklüğünün erken yaşta ortaya çıkabileceğini ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: HIV, KMY, osteopeni, osteoporoz

ABSTRACT

As HIV-infected individuals continue to live longer with antiretroviral therapy (ART), systemic metabolic complications are also becoming more frequent. HIV-infected patients who have ART have a 2-6% reduction in bone mineral density (BMD) over the first two years. This reduction in BMD is thought to be due to the complex relationship between the virus itself, ART and the traditional risk factors of osteoporosis. We aimed to reveal the possibility that the decrease in BMD in HIV-infected individuals in our study occurred at younger ages and the factors that affect it.

A total of 72 HIV-infected patients who didn't have osteopenia or osteoporosis and had not received treatment for osteopenia or osteoporosis and who had not had fragile fractures, symptomatic hypogonadism and who had not used steroids and who applied to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Polyclinic between February 2016- July 2016 were evaluated cross-sectionally. Premenopausal women and <50-year-old men were included in the study. The BMD was measured at the lumbar spine, femur neck and total body using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Of the patients who participated in the study, 90.3% were male, 9.7% were female and the average age was 38; 100% received treatment and HIV-RNA were below the detectable level, mean nadir CD4+ T lymphocyte count was 346,5 cells/mm³, mean CD4+ T lymphocyte count was 616 cells/mm³. The mean body mass index (BMI) of the patients was 23.4 kg / mm², 61.1% were smoking and 41.7% were using alcohol. According to Lumbar vertebra Z score, 19.4% of the patients were found to have 'expected low bone mass according to chronological age'.

There was a significant relationship between low BMD and low BMI. There was no statistically significant relationship between gender, smoking and alcohol use, nadir and actual CD4 + T lymphocyte count, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use and duration ($p > 0.05$).

In conclusion, our results indicated that low BMD in HIV-infected individuals may occur at an early age.

Key words: HIV, BMD, osteopenia, osteoporosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

HIV ile infekte bireyler antiretroviral tedavi (ART) ile daha uzun yaşamaya devam ettikçe sistemik metabolik komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlanmıştır. Kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısı üzerinde gelişen olumsuz etkiler sebebiyle KMY’de azalma ve kemiklerde fraktür riski ortaya çıkmaktadır (1). KMY’deki bu azalmanın virüsün kendisi, ART ve geleneksel osteoporoz risk faktörleri arasındaki kompleks ilişkiye bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

ART başlanan HIV ile infekte hastalarda, ilk iki yıl içinde %2-6 oranında KMY’de azalma görülmektedir (1-3). Aynı zamanda yapılan çalışmalar önemle vurgulamaktadır ki normal popülasyonla karşılaştırıldığında HIV ile infekte bireylerde kırık riski %30-70 oranında daha fazla bulunmuştur (2).

Kılavuzlar genel popülasyonda KMY’deki azalmanın tedavisi için ≥ 65 yaş kadın, ≥ 70 yaş erkek ve herhangi bir yaşta frajil kırık öyküsü olan bireylere tarama amaçlı “Dual-energy x-ray absorptiometry” (DEXA) yapılmasını önermektedir. Bunlara risk faktörleri ilave edilmesi durumunda ise postmenapozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde de DEXA yapılması önerilmektedir. HIV ile infekte olmak kemik mineral dansitesi azalmasında bağımsız risk faktörü olarak kabul edildiği için bireyin postmenopozal kadın ya da ≥ 50 yaş erkek olması halinde DEXA yapılması gerektiği vurgulanmıştır (1,2,4).

Bu çalışmanın amacı HIV ile infekte bireylerde kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın daha genç yaşta ortaya çıkma olasılığı nedeniyle tarama yaşının önerilenin aksine daha erken yaşlara çekilmesinin gerekip gerekmediğini ortaya koymak ve HIV ile infekte bireylerde KMY’yi etkileyen risk faktörlerini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Osteoporoz; düşük kemik kütlesi, kemik mikromimarisinde bozulma ve kırık riskinde artış ile karakterize, yaygın ve sessiz bir hastalıktır (5). Osteoporozun tüm dünyada en önemli toplumsal sağlık sorunlarının başında geldiği bilinmektedir (6). Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (7). Her yıl 1,5 milyondan fazla insan osteoporoz ile karşı karşıya gelmektedir ve bununla birlikte her yıl osteoporoz sebebiyle 700.000'den fazla vertebral kırık ve 300.000'den fazla kalça kırığı meydana gelmektedir (8). Türkiye'de kalça kırığı ve osteoporoz prevalansını belirlemek üzere 2009 yılında yapılmış olan FRACTURK çalışmasında bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır. 50 yaş ve üzerinde osteoporoz prevalansı erkeklerde %7,5, kadınlarda ise %12,9 olarak bildirilmiştir (9).

KMY değerlendirmesi, osteoporoz tanısı koymada önemli bir rol oynar. Kemik mineral ölçümünde DEXA, kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrason, dijital X-ışını radyogrametri ve radyografik absorpsiyometri gibi çeşitli görüntüleme teknikleri mevcuttur (5).

1987'de kullanıma giren DEXA ile KMY ölçümü osteoporozun tanımlanmasında ve değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir ve klinik pratikte en yaygın kullanılan tekniktir (10,11). DEXA yöntemi kullanılarak yapılan KMY değerlendirmesi, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri esas alınarak T skoruna (ölçülen KMY'nin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama KMY'siyle kıyaslanmasının standart sapma [SD] olarak tanımlanmasına) göre yapılmaktadır (12). Bu kriterlere göre

postmenopozal kadın ve 50 yaş ve üstü erkeklerde T skorunun -1 SD'nin üstünde normal, -1 ile -2,5 SD arasında olması osteopeni, -2,5 SD'nin altında olması osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Premenopozal kadın, elli yaşından daha genç erkek ve çocuklarda (aynı yaştaki cins ve etnisite bakımından eşleştirilmiş bireyler esas alınarak) Z skoru kullanılmalıdır; bu skorun -2.0 ve altında olması 'kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi' -2'nin üstünde ise 'kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir. Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altı erkeklerde tek başına KMY esas alınarak osteoporoz tanısı konulamaz. Bu grupta osteoporoz demek için frajilite kırığı ve herhangi bir diğer osteoporoz risk faktörü varlığı (glukokortikoidler, hipogonadizm, hiperparatiroidizm vb.) aranmalıdır (13-15).

Osteoporoz tanısı için geniş kapsamlı bir yaklaşım önerilir. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile birlikte kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemesi ve uygun durumda kırık riskinin değerlendirilmesi önemlidir (15). KMY kemik gücü ile yakın ilişkilidir, prospektif çalışmalar KMY azalması ile kırık riskinin arttığını göstermiştir ve ilerideki olası kırık riskinin mükemmel bir göstergesidir (16).

Osteoporoz için risk faktörleri Tablo 1 ve kemik mineral danistometri taraması yapılması gereken grup Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2.1- Osteoporoz için risk faktörleri

Modifiye edilemeyen	Modifiye edilebilen
İleri yaş	Sigara, alkol kullanımı
Kadın olmak	Kalsiyumdan fakir diyet
Beyaz/Asya ırkı	D vitamininden fakir diyet
Ailede osteoporoz öyküsü	Sedanter yaşam
Ailede kalça kırığı öyküsü	Düşük vücut kitle indeksi
Laktoz intoleransı	Stres/depresyon
İskeleti etkileyen metabolik hastalıklar	Cerrahi ya da ilaca bağlı hipogonadizm
Maligniteler (myelom, lenfoma)	Glikokortikoid tedavisi

Tablo 2.2- Osteoporoz açısından taranması önerilen hasta grubu

*65 yaş üstü bütün kadınlar ve 70 yaş üstü bütün erkekler
*Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-60 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı Risk faktörleri: <ul style="list-style-type: none">➤ Fragilite kırığı➤ Üç aydan uzun süre ≥ 5mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı➤ Artmış alkol tüketimi➤ Düşük vücut kütle indeksi (VKİ) (< 20 kg/m²) ya da major kilo kaybı➤ Romatoid artrit➤ Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü➤ Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü➤ Direkt grafilerde kırık varlığı
*<50 yaş kadın ve erkeklerde yukarıdaki risk faktörlerine ek olarak: <ul style="list-style-type: none">➤ Hipogonadizm ya da erken menopoz➤ Sekonder osteoporoz nedenlerin varlığı

2.1 HIV VE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU

HIV ile infekte bireylerde kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısı üzerinde gelişen olumsuz etkiler sebebiyle KMY’de azalma ve kemiklerde fraktür riski ortaya çıkmaktadır (17).

2.1.1 Epidemiyoloji

Yirmi kesitsel çalışmayı içeren bir meta-analizde 884 HIV-pozitif hastanın %67’sinde KMY azalması ve %15’inde osteoporoz saptanmıştır (1,3,18). HIV ile infekte olan yetişkinlerin azalmış KMY oranlarının 6.4 kat artmış olduğu ve normal popülasyonla kıyaslandığında 3.7 kat fazla osteoporoz oranına sahip olduğu tahmin edilmektedir (19). HIV ile infekte olmuş nüfusta kırık oranlarının arttığını rapor eden çalışmalar, eşleştirilmiş infekte olmayan kontrol bireylerinden %30-70 daha yüksek oranda ortaya çıkmaya başlamıştır (2,20,21).

2.1.2 Etyoloji ve patogenezi

HIV ile infekte bireylerdeki KMY'nin nedenleri çok faktörlü gibi görünmektedir. Muhtemelen HIV enfeksiyonu, kronik HIV enfeksiyonun etkisiyle daha da kötüleşen geleneksel osteoporoz risk faktörleri (yetersiz beslenme ve düşük vücut ağırlığı), yüksek oranda tütün ve alkol tüketimi, düşük D vitamini seviyeleri ve ART ile ilgili faktörlerin kompleks ilişkisiyle ortaya çıkmaktadır (2,22-25).

Tablo 2.3- HIV ile infekte hastalarda ve genel popülasyonda KMY azalmasına neden olabilecek faktörler

<p>HIV-pozitif hastalara özgü risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">➤ HIV enfeksiyonun süresi➤ En düşük CD4 sayısı➤ İleri yaş➤ Erkek cinsiyet➤ VKİ'nin düşük olması➤ PI, NRTI, NNRTI kullanımı➤ Tütün kullanımı➤ Opiyat (metadon) kullanımı➤ Lipoartrofi➤ Hepatit virüsleriyle koinfeksiyon (kadınlarda)
<p>Genel popülasyondaki ek risk faktörleri</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Menopoz➤ Fiziksel inaktivite➤ Yoğun alkol kullanımı➤ Nutrisyonel eksiklik➤ Hipogonadizm➤ Kortikosteroidler

2.1.2.1 HIV enfeksiyonunun kemik demineralizasyonuna etkisi

Yapılan çalışmalar HIV viral proteini (gp120)'nin osteoblast fonksiyonu üzerinde inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (26). HIV gp120, primer osteoblast apoptozunu artırarak kalsiyum depolanmasını, alkalen fosfataz aktivitesini ve kemiğe spesifik "runt-related transcription factor 2" (RUNX2) ekspresyonu azaltmaktadır (1,27). HIV gp120, aynı zamanda osteoklastik aktivite için çok önemli olan "receptor activator of nuclear

factor kappa-B ligand” (RANKL)’ın mononükleer kan hücrelerinden salınımını da artırmaktadır (26,28,29).

Bunun dışında HIV enfeksiyonu sonucu meydana gelen proinflatuar yanıt ve immün aktivasyon da bu sürece katkıda bulunmaktadır (Tablo 4) (17).

T hücrelerinden salınan IFN- α , IFN- β , TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-11 osteoklast farklılaşmasını ve aynı zamanda aktivasyonunu da artırmaktadır (30).

ART başlandıktan sonraki 12 haftada T hücrelerinde dikkat çekici bir iyileşme meydana gelmektedir ve bu süreç KMY kaybının en yüksek düzeyde gözleendiği dönemdir. Gözlenen bu immün rekonstrüksiyon süresince kemik formasyon ve rezorpsiyonunda etkili olan sitokinlerin konsantrasyonunda da değişiklikler gözlenmektedir (31).

Tablo 2.4- HIV enfeksiyonun kemik dokusuna olası etkileri

Faktör	Osteoblast	Osteoklast
HIV viral proteinleri	Osteoblast fonksiyonunu azaltır. Apoptozu artırır. Osteoblastlara hücrel farklılaşmayı azaltır.	Osteoklastik aktiviteyi artırır.
Proinflatuar yanıt ve immün aktivasyon durumu	TNF- α , osteoblast apotozunu aktive edebilir.	RANKL,makrofaj koloni stimulan faktörü ve TNF- α osteoklastik aktiviteyi artırabilir.

2.1.2.2 Antiretrovirallerin kemik demineralizasyonuna etkisi

ART’nin KMY ve kemik biyomarker değişikliği ile bağlantılı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (32). Kemik dokusundaki değişiklikler tedaviden sonraki ilk bir yıl içerisinde stabilize olmasına rağmen, ART başlanmış HIV ile enfekte hastalarda özellikle tedavinin ilk 24-48 haftasında KMY kaybı bildirilmiştir (18,24,33).

On çalışmayı içeren bir meta-analizde ART alan ve almayan grup karşılaştırılmış ve ART alan grupta KMY’deki azalma 2.4 kat daha fazla bulunmuştur (17,18). Osteoporoz sıklığı ise ART alan HIV-pozitif hastalarda HIV-negatif hastalara göre 3 kat yüksek bulunmuştur (17). Aynı zamanda kemik mineralizasyonunda önemli bir yeri olan 25,

hidroksi vitamin D'nin yetersizliği de ART alan HIV ile infekte bireylerde %60-90 bulunmuştur (34,35).

NNRTI, TDF ve PI'ların KMY azaltmasında çeşitli mekanizmaların rol aldığı gösterilmiştir (Tablo-5) (17).

Tablo 2.5- Antiretrovirallerin kemik üzerindeki ve vitamin D, PTH veya fosfat dengesi üzerindeki etkisi

ART	Osteoblast	Osteoklast	Vitamin D/PTH metabolizması ve fosfat dengesi
PI	Osteoblastik aktiviteyi azaltır. (indinavir, ritonavir)	Osteoklastik aktiviteyi artırır. (sakinavir,ritonavir, nelfinavir,indinavir)	25-hidroksilaz, 1 α -hidroksilaz inhibisyonu (ritonavir, indinavir, nelfinavir)
NRTI		Osteoklastik aktiviteyi artırır. (zidovudin,didanozin, lamivudin)	Renal fosfat kaybı, internal fosfat emiliminde azalma(TDF), PTH artışı(TDF) 1 α -hidroksilaz fonks. azalma (TDF)
NNRTI			24 hidroksilazda artış yoluyla 25-hidroksi vitamin D metabolizmasında artma

Ayrıca NRTI verilen bazı vakalarda osteopeni, mitokondriyal toksisiteye bağlı olarak gelişen hiperlaktikasidemiyle veya aşırı üretilen laktik asidin tamponlanması için kalsiyum hidroksiapatitin kullanılması sonucunda ortaya çıkmaktadır (36).

Bununla birlikte ART almakta olan ve KMY düşüklüğü saptanan hastaların aldığı tedavi rejiminin gözden geçirilmesi ve başka bir ajanla yer değiştirilmesi ABD Hasta ve Sağlık Hizmetleri Bakanlığı tarafından oluşturulan AIDS bilgilendirme kılavuzunda önerilmektedir. Kılavuz önerisinde tenofovir içeren rejim kullanan hastada KMY'de azalma saptandığında TDF tedavisi kesilerek yerine abakavir ya da TAF rejimi tercih edilmesi, NRTI kullanımı konusunda dikkatli olunması ve uygun ise lamivudin ya da emtristabin seçilmesi öneriliyor (37).

2.1.3 HIV ile infekte bireylerde KMY taraması

HIV ile infekte bireylerin hepsi tanı anında KMY düşüklüğü yapabilecek klasik risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstündeki erkeklerde ek risk faktörü aranmaksızın DEXA yapılması önerilmektedir (2,38,39).

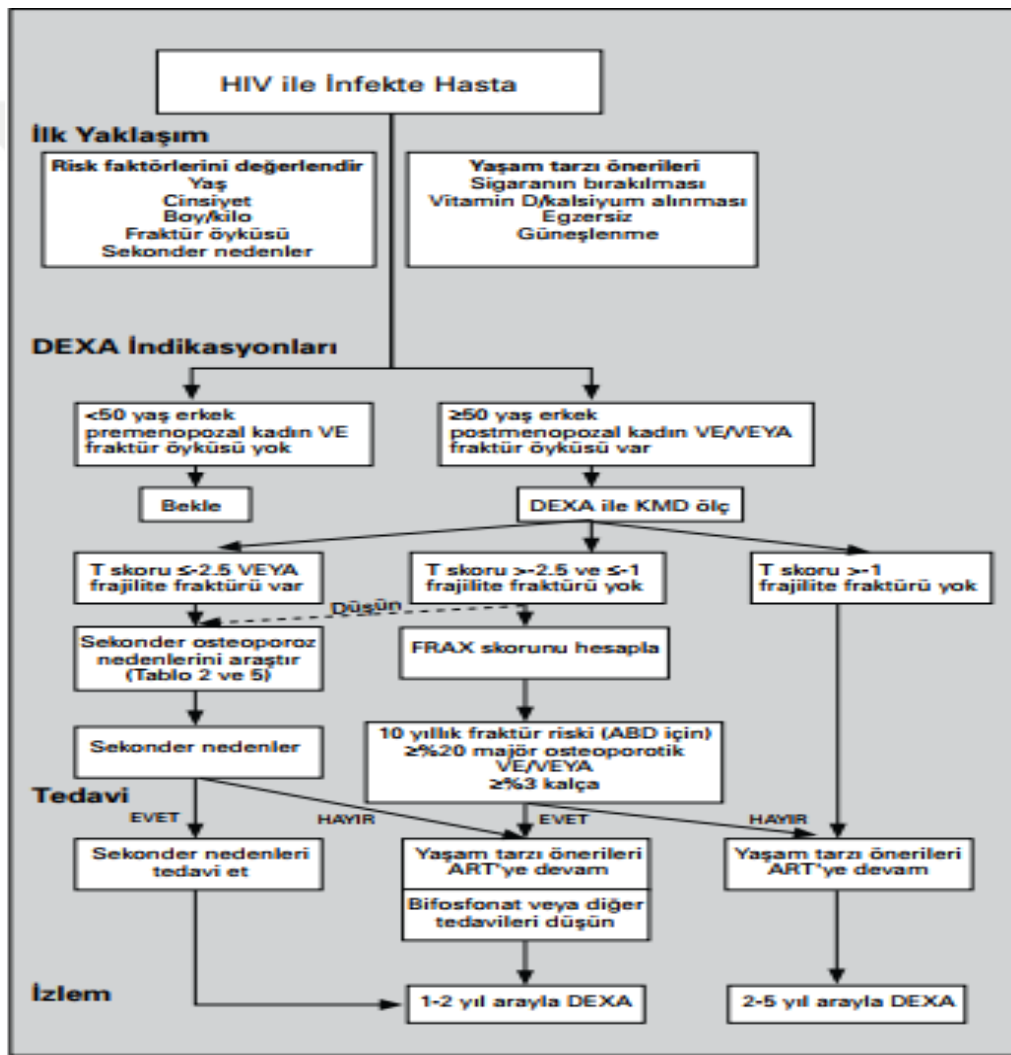
Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS) aşağıdaki risk faktörlerinde bir ya da daha fazlasını taşıyan tüm HIV ile infekte bireylere DEXA taraması önermektedir (40).

- Postmenopozal kadın
- 50 yaş üstü erkek
- Frajil kırık öyküsü ya da yüksek düşme riski
- Yüksek düşme riski
- Semptomatik/klinik hipogonadizm
- Oral glukokortikoid kullanımı (3 aydan fazla süredir minimum 5 mg prednisolon)

40 yaşın altındaki HIV ile infekte bireylerde rutin tarama önerilmezken, 40-50 yaş arası erkekler ve 40 yaş üstü postmenopozal kadınlarda da kırık riski değerlendirme aracı (FRAT) skorlaması önerilmektedir. Bu skorlama sistemi kişinin 10 yıllık kırık riskini hesaplamaktadır. FRAX, yaş, cinsiyet, frajilite kırığı öyküsü, uzun süreli glukokortikoid kullanımı, tütün içilmesi ve ebeveynde kalça kırığı öyküsü gibi klasik risk faktörlerini içeren DSÖ denklemidir. FRAX algoritmasının HIV pozitif hastalarda bu durumu göz ardı etmesi sebebiyle, bu hasta grubunda HIV'in sekonder osteoporoz sebebi olarak dahil edilmesi önerilmektedir. Buna rağmen bu algoritmanın HIV pozitif bireylerde sonuçların olduğundan düşük çıkacağı görüşü vardır (42,43,44). Bu skorlama sistemine göre 10 yıllık kırık riski %10 ve üzerinde çıkan premenopozal kadınlar ve 40-49 yaş arasındaki erkeklere DEXA yapılması önerilmektedir (19). DEXA raporları yine normal popülasyonda olduğu gibi 50 yaş ve üstü erkek, postmenopozal kadınlarda T, 50 yaş altı erkek ve premenopozal kadınlarda Z skoruna göre değerlendirilmelidir (44).

% 10 ya da daha düşük FRAX puanı olan HIV pozitif kişiler 2-3 yıl sonar tekrar FRAX skoru ile değerlendirilmelidir. Kırık öyküsü olmayan ve FRAX değeri% 20'nin

altında olup ağır osteopenisi olanlar (T skoru -2.00 ila -2.49) 1-2 yıl sonra ve hafif ve orta derecede osteopeni olanlar (T skoru -1.01 -1.99'a kadar) 5 yıl sonra tekrar DEXA ile değerlendirilmelidir.. Bisfosfonat kullananlar ise 2 yıl sonra kontrol DEXA ile takip edilmelidir (17).



Şekil 2.1. HIV pozitif hastada osteoporoz yaklaşım

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İ.E.A.H) Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nde HIV ile infekte hastalar, bilgi işlem tarafından elektronik ortamda, şifreli bir şekilde oluşturulmuş HIV Takip Formu ile takip edilmektedir. Hastaların bütün bilgileri (geçirilmiş hastalıklar, almakta olduğu tedavi, ne kadar süredir takipli olduğu, vb.) bu formda ayrıntılı bir şekilde yer almaktadır. Hastalar 3 ay aralıklarla HIV enfeksiyonunun durumu açısından CD4+ T lenfosit sayısı, HIV-RNA düzeyi, hemogram ve biyokimyasal testlerle izlenmektedir. Bunun yanında hastalar başta fırsatçı hastalıklar olmak üzere metabolik hastalıklar açısından da araştırılmaktadır.

Polikliniğimizde kılavuzların önerdiği şekilde postmenopozal kadın, ≥ 50 yaş erkek, herhangi bir yaşta fragil kırık öyküsü olan, hipogonadizmi olan, oral steroid kullanan, yüksek düşme riski olan hastalarımıza DEXA taraması yapılmakta, test sonuçlarına göre hasta Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon hekimi tarafından da değerlendirilmekte ve gereklilik halinde hastanın osteopeni ve osteoporoz açısından takibi iki klinik tarafından birlikte yürütülmektedir. Ayrıca polikliniğimize başvurmuş ve ART başlanmasına karar verilmiş 40 yaş üstü tüm hastalarımızda FRAX Skoru hesaplanmaktadır.

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi İ.E.A.H. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Polikliniği'nden bu şekilde 2008-2017 yılları arasında takip edilen hastaların tedavi alıp almama durumu, HIV enfeksiyonunun evresine bakılmaksızın, HIV

Takip Formu taranarak, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalara, Şubat 2017- Temmuz 2017 tarihleri arasında kemik mineral dansitometri taraması yapıldı.

Çalışma grubunu, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalardan, polikliniğe başvuru sırasına göre çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar oluşturdu. Çalışma öncesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (2011-KAEK-50). Çalışmamızın DEXA görüntüleme giderleri, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İ.E.A.H. Eğitim Planlama ve Koordinasyon (EPK) Fonu tarafından, 03.10.2016 tarihinde alınan EPK kurul kararıyla karşılandı.

a. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ✓ Başvuru anında veya son 1 ay içerisinde HIV-RNA, CD4+ T lenfosit düzeyi bakılmış olmak,
- ✓ <50 yaş olmak
- ✓ Premenopozal olmak
- ✓ Daha önce osteopeni veya osteoporoz tanısı ya da tedavisi almamış olmak
- ✓ Frajil kırık öyküsü olmamak olarak kabul edildi.

b. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak;

- ✓ ≥ 50 yaş ve postmenopozal hastalar,
- ✓ Başvuru anında osteopeni veya osteoporoz için tedavi alan hastalar,
- ✓ Daha önce osteopeni veya osteoporoz tanı veya tedavisi almış olan hastalar,
- ✓ Frajil kırık öyküsü olan hastalar
- ✓ Hipogonadizmi olan hastalar (semptomatik),
- ✓ Oral steroid kullanan hastalar olarak kabul edildi.

c. Çalışmaya dahil edilen her hastaya ayrıntılı onam formu imzalatıldı.

d. Hastalarda KMY'yi belirlemek amacıyla bu hasta grubuna Sağlık Bilimleri Üniversitesi İ.E.A.H Radyoloji Kliniği'nde femur boynu, lomber vertebra ve tüm vücut

DEXA çekimi yapıldı. DEXA sonucu DSÖ'nün belirlemiş olduğu T skorlarına göre değerlendirilerek normal, osteopeni ve osteoporoz şeklinde raporlanıp aynı gün içinde tarafımıza ulaştırıldı. Çalışmamıza aldığımız hasta grubu premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerden oluştuğu için değerlendirme en düşük Z skoru esas alınarak yapıldı.

e. Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi sigara ve alkol kullanma alışlanlıkları, nadir ve aktüel CD4+ T lenfosit düzeyi, TDF kullanma durumu ve süresi kaydedildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 for Windows programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov smirnov testi ile ölçülmüş olup nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, mann-whitney u test kullanıldı. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcon testi, niteş bağımsız verilerin analizinde ise ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında ise fischer test kullanıldı.

4.BULGULAR

Bu bölümde, kemik mineral dansitometri taraması için risk grubu kabul edilmeyen HIV ile infekte bireylerde kemik mineral yoğunluğu değerlerini belirlemek amacı ile gerçekleştirilen araştırmadan elde edilen bulgular ve istatistiki analizler tablolar halinde sunuldu.

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini sağlayan 72 hasta katıldı. Bu hastaların %90.3'ü erkek, %9.7'si kadındı ve yaş ortalamaları 38(26-48) olarak saptandı. En düşük CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması 346.5 hücre/mm³ (2-815) olup, aktüel CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması 616 hücre/mm³ (29-1412) olarak saptandı. Hastaların %100'ü ART kullanmakta idi ve hepsinin HIV-RNA yükü saptanabilir düzeyin altındaydı.

Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 23.4 kg/mm² ve hastaların %2.7'i ideal kilosunun altındaydı.

Hastaların %61.1'i sigara kullanıyorken %38.9'u sigara kullanmıyordu. Ortalama paket/yıl sigara kullanımını ise 10 paket/yıl olarak saptandı. Alkol kullanan hasta yüzdesi 41.7 olarak saptandı. Bunların %9.7'si ortalamanın üstünde alkol tüketicisiydi.

Tablo 4.1- Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	26 - 49	38,0	38,0 ± 5,9
Cinsiyet	Erkek		65 90,3%
	Kadın		7 9,7%
BMI	17,0 - 30,7	23,4	23,9 ± 3,1
Sigara Kullanımı	(-)		28 38,9%
	(+)		44 61,1%
Paket/Yıl	0,0 - 60,0	10,0	13,8 ± 13,0
Alkol Kullanımı	(-)		42 58,3%
	(+)		30 41,7%
	Sık		7 9,7%
	Az		23 31,9%
En düşük CD4+Th sayısı	2 - 815	346,5	320,3 ± 200,4
Aktüel CD4 + Th sayısı	29 - 1412	616,0	610,0 ± 279,9

Tablo 4.2- Kemik mineral dansitometri sonuçları

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Total Vücut T skoru	-2,60 2,50	0,00	-0,02 ± 0,91
Total Vücut Z skoru	-2,60 2,70	0,20	0,13 ± 0,93
Femur Boynu T skoru	-2,90 3,30	-0,70	-0,49 ± 1,13
Femur Boynu Z skoru	-2,60 3,60	-0,10	-0,07 ± 1,13
Lomber Vertebra T skoru	-3,50 2,10	-1,10	-0,98 ± 1,23
Lomber Vertebra Z skoru	-3,50 2,30	-0,90	-0,88 ± 1,24

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama total vücut Z skoru: 0, ortalama femur boynu Z kuru: -0.10 ve ortalama lomber vertebra skoru: -0.90 saptandı.

Lomber vertebra (L1-L4) Z skoruna göre 14 (%19.4) kişide 'kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi' saptandı. Total vücut ve femur boynu Z skorlarına göre ise sadece 1 kişide Z skoru ≤ -2 olarak saptandı.

Tablo 4.3- Lomber vertebra KMY değerleri

	Normal KMY		Düşük KMY		P
	Ort.±s.s.	Medyan	Ort.±s.s.	Medyan	
Lomber Vertebra T	-0,59 ± 0,99	-0,70	-2,62 ± 0,56	-2,40	0,000 ^m
Lomber Vertebra Z	-0,48 ± 1,00	-0,65	-2,56 ± 0,56	-2,40	0,000 ^m

^m Mann-whitney u test

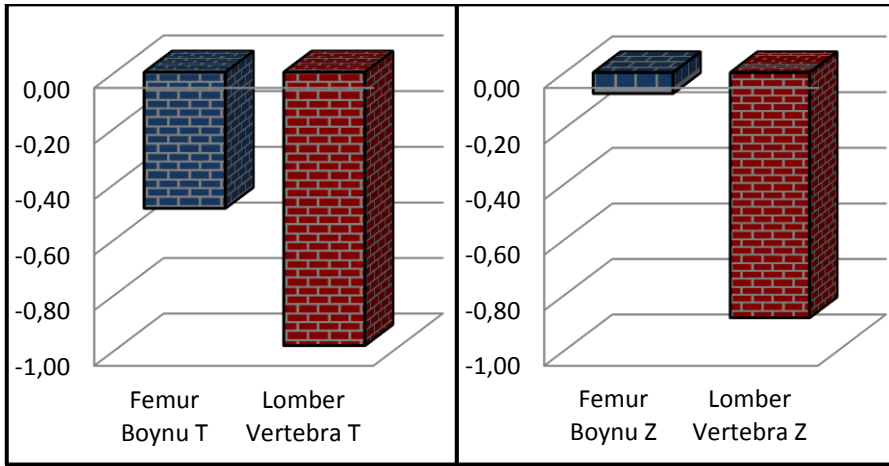
Kemik mineral dansitometri sonuçlarına göre ortalama Z ve T skorlarındaki en düşük değer (-2.4) lomber vertebra ölçümlerinde olduğu saptandı.

Tablo 4.4- Lomber vertebra ve femur boynu KMY karşılaştırması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Femur Boynu T	-2.90 - 3.30	-0.70	-0.49 ± 1.13	0.000 ^w
Lomber Vertebra T	-3.50 - 2.10	-1.10	-0.98 ± 1.23	
Femur Boynu Z	-2.60 - 3.60	-0.10	-0.08 ± 1.13	0.000 ^w
Lomber Vertebra Z	-3.50 - 2.30	-0.90	-0.88 ± 1.24	

^w Wilcoxon test

Lomber vertebra T skoru, femur boynu T skorundan ve lomber vertebra Z skoru da femur boynu Z skorundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1)



Şekil 4.1- Lomber vertebra ve femur boynu KMY karşılaştırması

Çalışmaya katılan hastalarımız premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkek olduğu için KMY değerlendirilirken önerildiği üzere Z skoru kullanıldı. Değerlendirmede en düşük Z skorları (lomber vertebra) kullanılarak ‘normal KMY’ ya da ‘düşük KMY’ tanımları kullanıldı.

Tablo 4.5’te hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol kullanımına göre KMY düşüklüğü varlığı ve yüzdesi verilmiştir.

Tablo 4.5- Hastaların bireysel özellikleri ve KMY arasındaki ilişki

	Normal KMY		Düşük KMY		P
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş	38,5 ± 6,0	38,5	36,0 ± 5,3	36,0	0,162 ^t
Cinsiyet	Erkek	51 87,9%	14 100%		0,171 ^{x²}
	Kadın	7 12,1%	0 0,0%		
BMI	24,3 ± 3,1	23,9	21,9 ± 2,4	22,2	0,010 ^m
Sigara Kullanımı	(-)	22 37,9%	6 42,9%		0,734 ^{x²}
	(+)	36 62,1%	8 57,1%		
Paket/Yıl	15,0 ± 13,7	10,0	9,4 ± 8,5	10,0	0,313 ^m
Alkol Kullanımı	(-)	35 60,3%	7 50,0%		0,481 ^{x²}
	(+)	23 39,7%	7 50,0%		
Sık	5 8,6%		2 14,3%		
Az	18 31,0%		5 35,7%		

^t t test / ^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test

Erkek hastaların %21.5’inde (14) ‘kronolojik yaşa göre düşük kemik kütlesi’ saptanırken, kadın hastalarda saptanmadı. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.5).

KMY düşüklüğü saptanan hasta grubunun yaş ortalaması 36 iken saptanmayan gruptaki yaş ortalaması 38.5 idi. Bu iki grup arasındaki yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.5).

KMY düşüklüğü olan gruptaki ortalama VKİ: 22.2, olmayan grupta ortalama VKİ: 23.9 saptandı. KMY düşüklüğü olan grupta VKİ değeri KMY düşüklüğü olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü (Tablo 4.5).

KMY düşüklüğü olan gruptaki sigara kullanma oranı: %64.2, olmayan grupta ise %57.1 saptandı. Alkol kullanma oranı KMY düşüklüğü olan grupta: %50, olmayan grupta: %39.7 saptandı. KMY düşüklüğü olan ve olmayan grupta sigara kullanım oranı – sigara kullanım süresi ve alkol kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermedi (Tablo 4.5).

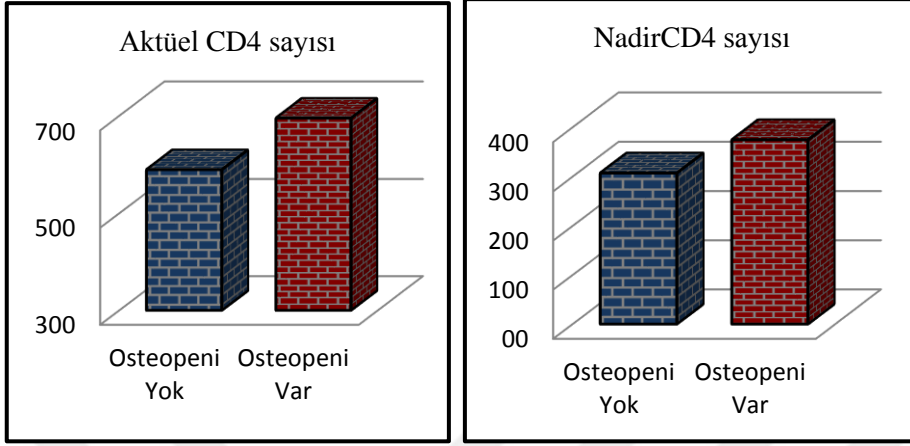
Tablo 4.6- CD4+ T lenfosit sayısı ve KMY arasındaki ilişki

	Normal KMY		Düşük KMY		P
	Ort.±s.s.	medyan	Ort.±s.s.	medyan	
En düşük CD4+ T lenfosit sayısı	307,2 ± 185,5	338,5	374,5 ± 254,1	350,5	0,522 ^m
Aktüel CD4+ T lenfosit Sayısı	589,5 ± 281,8	598,0	695,0 ± 264,7	668,0	0,191 ^m

^mMann whitney u test

KMY düşüklüğü olan grupta ortalama nadir CD4+ T lenfosit sayısı: 350.5 hücre/mm³ iken, olmayan grupta 338.5 hücre/mm³ saptandı. İki grup arasındaki ortalama değer istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Ortalama aktüel CD4+ T lenfosit sayısı KMY düşüklüğü olan grupta 668 hücre/mm³, olmayan grupta: 598 hücre/mm³ saptandı ve iki grup arasında aktüel CD4+ T lenfosit sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).



Şekil 4.2. Aktüel ve nadir CD4 sayısı ve osteopeni arasındaki ilişki

Tablo 4.7- TDF kullanımı ve KMY arasındaki ilişki

		Normal KMY		Düşük KMY		P
		n	%	n	%	
TDF Kullanımı	(-)	3	5,2%	1	7,1%	1,00
	(+)	55	94,8%	13	92,9%	

χ^2 Ki-kare test

Tablo 4.8- TDF kullanma süresi ve KMY arasındaki ilişki

KMY	TDF kullanma süresi(yıl)			
	n	Min-max	medyan	Ort.±s.s.
normal	14	0-7	2.5	2.8 2.1
düşük	58	0-8	2.0	3.07 2.1

^{x2} Ki-kare test

KMY düşüklüğü olan grupta TDF kullanma oranı %94.8 iken, olmayan grupta %92,9 saptandı. KMY düşüklüğü olan grupta TDF kullanma süresi ortalaması 2.5 yıl (0-8), olmayan grupta ise 2 yıl (0-7) olarak saptandı. İki grup arasında ne TDF kullanımı ne de TDF kullanma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7- 8).

5.TARTIŞMA

Günümüzde HIV ile infekte bireylerde KMY düşüklüğünün normal popülasyonla kıyaslandığında hem daha erken yaşta ortaya çıktığı hem de daha sık karşılaştığı kabul görmüş bir bilgidir. HIV pozitif bireylerle yapılan çalışmalarda osteopeni aralığı %22 ile %71 arasında, osteoporoz aralığı ise %3 ile %33 arasında değişkenlik göstermiştir (36,44,45,46).

Biz çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubunun yaş ve menopozal durumunu göz önüne alarak DSÖ ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önermiş olduğu gibi kemik mineral dansitometri sonuçlarını Z skoru üzerinden değerlendirdik. Değerlendirilen üç ayrı alanda da (femur başı, lomber vertebra, tüm vücut) T ve Z skorlarının korelasyon gösterdiğini saptadık. Çalışmamızda 'kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi' oranı %19.4 olarak saptandı. Bulduğumuz yüzdenin literatürün aksine düşük olmasının sebebi ise çalışmalarda verilen yüksek oranların T skoruna göre hesaplanmış olmasıdır. Bilindiği gibi 50 yaş altındaki erkekler ve premenopozal kadınlardaki KMY değerlendirilmesi Z skoruna göre yapılmalıdır. Osteopeni ve osteoporoz tanıları ise T skoruna göre konulmaktadır ve bu tanımlar ancak 50 yaş üstü veya postmenopozal dönemdeki bireyler için tanımlanmıştır. Genç bireylerde sadece Z skoruna göre osteoporoz tanısı konulamayacağı da ayrıca belirtilmiştir (14). Literatürdeki HIV pozitif bireylerle yapılmış çalışmalar incelendiğinde çoğunun genç popülasyonla (<50 yaş) gerçekleştirildiği gözlenmektedir. Buna rağmen KMY yorumlanmasında Z skoru yerine T skoru kullanılmış olup özellikle osteopeni için yüksek

prevalans değerleri ortaya konmuştur ve bu değerler 50 yaş üstü bireylerde saptanmış oranlardan çok da düşük değildir (4,45,47,48,49,50). Haliyle 50 yaş altındaki bireylerde saptanmış yüksek KMY düşüklüğü oranı, tarama yaşının neden 50 yaş ile sınırlı olduğunu akla getirmektedir; fakat sonuçlar Z skoruna göre değerlendirildiğinde görülecektir ki T skoruna göre verilen yüzdelerden daha düşüktür. Örneğin 22-49 yaş aralığındaki HIV pozitif bireylerle yapılmış bir çalışmada Z skoruna göre KMY düşüklüğü %21.7 iken, T skoruna göre %43.3 olarak verilmiştir (4).

Normal popülasyonda ise 50 yaş altı ve premenopozal dönemdeki kişilerle yapılmış çalışma olmadığı için KMY açısından bu iki grup arasında karşılaştırma yapılamadı. Çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubunun olmaması sebebiyle de bulunan bu %19,4 KMY düşüklüğünün tarama endikasyonu için anlamlı olup olmayacağı da karşılaştırılamamıştır. 50 yaş öncesi taramanın gerekip gerekmeyeceğine karar verilmesi için ise hem daha geniş bir hasta grubu hem de benzer özellikteki bir sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmesi gerektiği düşünöldü.

İleri yaş hem normal hem de HIV ile infekte bireylerde düşük KMY için risk kabul edilmektedir (1,4,44). HIV pozitif ve negatif 49 yaş üstü 559 hastalardan oluşan bir çalışmada osteopeni oranı %55 saptanmış olup bizim çalışmamıza oranla oldukça yüksek bir yüzde saptanmıştır (45). Bu da bu bireylerde rutinde neden 50 yaş üstüne tarama önerildiğini açıklar niteliktedir. Fakat diğer taraftan tarama önerilmemesine rağmen ART almakta ve buna uzun yıllar devam edecek olan bireylerin beşte birinin bu sayede kullanmakta olduğu tedavi rejiminin değiştirilmesi durumunun gündeme gelmesi ise hasta özelinde önemli bir gelişmedir.

HIV ile infekte bireylerde kemik metabolizması üzerinde geleneksel risk faktörlerinin dışında HIV virüsünün kendisi, immün durum ve ART'nin de etkili olduğunun açıklığa kavuşmasıyla risk faktörlerini belirlemek üzere birçok çalışma yapılmış ve sonunda ortak bir risk faktörleri listesi çıkarılsa da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. HIV ile infekte türk popülasyonunda ise bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Yapılan iki çalışmadan birinde 22-70 yaş arasındaki 129 HIV- pozitif hastada yalnızca ART, ART kullanma süresi ve HIV-RNA ile KMY düşüklüğü arasında

ilişki saptanmıştır ve tüm HIV- pozitif bireylerin KMY açısından taranması gerekliliği vurgulanmıştır (51). Bizim çalışmamızda ise VKİ ile KMY düşüklüğü arasındaki ilişki ortaya konmuş; yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanma alışkanlığı, en düşük CD4+ T lenfosit sayısı, aktüel CD4+ T lenfosit sayısı, ART ile KMY arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Düşük VKİ'ne sahip olmak HIV ile infekte bireylerde düşük KMY için iyi tanımlanmış risk faktörlerinden biridir (52). Yapılan geniş kapsamlı bir meta-analizde sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu da ele alınan çalışmalar incelenmiş ve bunun sonucunda HIV ile infekte hastalardaki düşük KMY büyük ölçüde düşük vücut ağırlığı veya düşük VKİ ile açıklanabilir sonucuna varılmıştır. Bu sonucun HIV ile infekte grupta birden fazla nedenle açıklanabileceği belirtilmiştir ve bunlar arasında kronik hastalık, ilerleyen HIV enfeksiyonu, malabsorbsiyon, kötü beslenme, sigara ve toksik madde tüketim oranının yüksekliğiyle açıklanmaya çalışılmıştır (53). Bununla birlikte 166 HIV-pozitif hasta ile yapılan ve 96 hafta süren prospektif çalışmalarının başlangıcında düşük vücut ağırlığına sahip olan bireyler en düşük KMY sahip iken çalışmanın sonunda düşük vücut ağırlığı ve KMY düşüklüğü arasında bir ilişki saptanmamıştır (54). Bizim çalışmamızda da literatürdekine benzer şekilde düşük KMY ve düşük VKİ arasındaki ilişki ortaya konmuştur.

Yapılan birçok çalışmanın sonucunda HIV ile infekte bireylerde erkek cinsiyetin risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (44). Nijerya'da 1005 HIV ile infekte hasta ile yaptıkları çalışmada kadın olmak osteoporoz için risk faktörü olarak ortaya konmuştur (55). Bizim çalışmamıza katılan kadın hastalarda kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi saptanmış olup, 65 erkekte 14'ünde (%21.5) 'kronolojik yaşa göre düşük kemik kütlesi' saptanmıştır. Çalışmamızda da literatüre benzer olarak erkek HIV ile infekte bireylerde KMY etkilenmesi kadınlara göre daha yüksek bir oranda saptanmış; fakat çalışmamıza dahil edilen hasta sayısı kısıtlı olduğu için iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Normal popülasyonda KMY düşüklüğü için risk faktörü kabul edilen sigara ve alkol kullanımı HIV ile infekte bireylerde de aynı öneme sahiptir. Bizim çalışmamızla benzer nitelikler taşıyan kesitsel bir çalışmada hastalar KMY ölçümlerine göre iki ayrı gruba bölünmüş ve osteopeni veya osteoporozu olan grup, olmayan grup ile karşılaştırıldığında sigara ve alkol kullanımının KMY düşüklüğü olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (23). Hatta bu çalışmada bireylerin taşıdıkları geleneksel risk faktörlerinin KMY azalmasında kullanmakta oldukları ART rejiminden de daha önemli olduğu saptanmıştır. SMART çalışmasında ise alkol ve sigara kullanımı ile düşük KMY arasında herhangi bir ilişki bulunmamış, bunun sebebi olarak ise bu geleneksel risk faktörlerinin etkisini görebilmek için hastaların daha uzun dönemde izlenmesi gerekebileceği belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da sigara ve alkol kullanma alışkanlığı ile KMY arasında bir ilişki saptanmadı ve hastaların daha uzun dönemde ardışık taramalarla takibi ile bu geleneksel faktör etkilerinin ortaya konabileceği düşünüldü.

En düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve aktüel CD4+ T lenfosit sayısının düşüklüğü HIV ile infekte bireylerde KMY düşüklüğü için risk faktörü olarak kabul görmesine rağmen birçok çalışma bu ilişkiyi göstermekte başarısız olmuştur (4,49). Cazanave ve arkadaşlarının 492 HIV-pozitif bireyle yaptıkları çalışmada en düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile kadınlardaki osteopeni/osteoporoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu ilişki ise düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve uzamış immunsupresyon arasındaki ilişkinin kemik demineralizasyonu üzerindeki olumsuz etkisi hipoteziyle açıklanmaya çalışılmıştır (46). Bunun yanında yine başka bir randomize prospektif çalışmada düşük CD4+ T lenfosit sayısı ile özellikle lomber vertebra KMY düşüklüğü arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (57). Bizim çalışmamızda ise hastaların hem en düşük CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması (346 hücre/mm³) hem de ART tedavisi altında oldukları için aktüel CD4+ T lenfosit sayısı ortalaması (616 hücre/mm³) Cazanave ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yüksekti. Bu iki parametre ve KMY düşüklüğü arasında ilişki bulunmamasının sebebinin bu olabileceği düşünüldü.

ART rejimi ve KMY düşüklüğü arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmış, bazı çalışmalar özellikle TDF ve PI rejimlerinin KMY üzerindeki negatif etkisini göstermekte başarılı olurken böyle bir ilişkinin varlığını gösterememiş çalışmalar da literatürde yer almaktadır. ART alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında ise ART alanlardaki KMY azalmasının almayanlara oranla 2.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (18). Kabul görmüş bilgi ise ART başlanan tüm bireylerde ilk haftaların sonunda tüm %2-6 oranında bir KMY düşüklüğü saptanacağı ve bir-iki yılın sonunda kendini sınırlayacağı yönündedir (1). Bizim çalışmamızda hastaların %100'ü ART altında olmakla birlikte %94.4'ü TDF temelli ART almaktaydı. KMY düşüklüğü ile ne TDF kullanımını ne de TDF kullanma süresi arasında ilişki bulunmadı. Bunun sebebi KMY düşüklüğü olan (2.5 yıl) ve olmayan (2 yıl) grup arasında TDF kullanma süresi ortalaması açısından belirgin bir fark olmamasıyla açıklanabilir. Diğer taraftan bu durum kohortların sunduğu 'uzun periyotta ART alan hastaların ilk haftalara kıyasla KMY stabil kalması ya da zamanla iyileşmesi' hipotezi ile açıklanabilir (58). Bu da TDF kullanımının HIV pozitif hastalarda KMY düşüklüğü için bağımsız bir risk faktörü olmadığını gösterebilir.

Kemik demineralizasyonu her hasta grubunda aynı kemik grubunda görülmemektedir. HIV ile infekte bireylerde yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda kemik demineralizasyonunun trabeküler kemikte baskın olduğunu bulmuştur (4). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak lomber vertebra T skoru, femur boynu T skorundan ve lomber vertebra Z skoru da femur boynu Z skorundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p<0,05$) daha düşük bulunmuş ve dolayısıyla lomber vertebranın (trabeküler kemik) femur boynuna (kortikal kemik) göre daha fazla etkilendiği saptanmıştır.

Sonuç olarak;

Çalışmamız HIV ile infekte bireylerde KMY düşüklüğünün erken yaşta ortaya çıkabileceğini ortaya koymuştur; fakat genç hastalardaki KMY düşüklüğü riski HIV ile enfekte 50 yaş üstü erkek ve postmenapozal kadınlara göre çok daha azdır ve bu nedenle bu grupta KMY taraması yapıp yapılmamasına karar verebilmek ancak maliyet etkinlik analizleri ile mümkün olabilir.

Aynı zamanda alıřmamızda HIV ile infekte kiřilerde erken yařlarda ortaya çıkabilen KMY dūřuklūęu ile dūřuk VKİ arasında anlamlı iliřki bulunmuř; cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, en dūřuk ve aktüel CD4+ T lenfosit sayısı, TDF kullanımı ve süresi arasında ise anlamlı bir iliřki bulunmamıřtır.



6. KAYNAKLAR

1. Tigen E, Korten V, HIV infeksiyonu ve antiretroviral tedavinin osteopeni gelişimine etkileri. KLİMİK Dergisi 2012;25(2):51-7
2. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT ve ark. Bone disease in HIV infection: A practical review and recommendations for HIV care providers. Clinical Inf. 2010,51(8):937-46
3. Weinberg M, Schambelen M. Erişim Tarihi: 03.07.2016 Bone and calcium disorders in HIV infected patients, <http://www.uptodate.com/contents/bone-and-calcium-disorders-in-hiv-infected-patients>
4. Chitu-Tisu CE, Barbu EC, Lazar M, Ion DA, et al. Low bone mineral density and associated risk factors in HIV infected patients. Germs 2016;6(2):50-59
5. Sindel D, Gula G. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi. Türk Osteoporoz Dergisi 2015;21:23-29
6. Parsons L. Osteoporosis: incidence, prevention and treatment. Silent Killer, Nursing clinics of North America 2005;40:119-33

7. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis int.* 1992;2(6):285-9
8. Staa T, Dennison E, Leufkens H, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Walles. *Bone* 2001;29: 517-22
9. Tuzun S, Eskiyurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M ve ark. Incidence of hip fracture and prevalance of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis int.* 2012;23:949-55
10. Sindel D. Osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ölçümünde DXA yöntemi. *Galenos Dergisi* 1988;11:8-11
11. Erdem HR. Osteoporozda tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R- Special Topics* 2012;5:6-10
12. World Health Organisation. Erişim tarihi: 16.06.2017. WHO scientific group on the assesment of osteoporosis at primary health care level.
<http://who.int/chp/topics/osteoporosis.pdf>
13. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National osteoporosis foundation 2008 clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis and the world health organisation fracture risk assessment tool (FRAX): what they mean to the bone dansimetrist and bone thecnologist. *J Clin Densitom.* 2008;11(4):473-7
14. Yavuz DG, Alış M, Altun B, Atmaca A ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu. "Osteoporoz tanısı ve kırık riskinin değerlendirilmesi". 8. Baskı., Miki matbaacılık, Ankara, 2016:13

15. Cosman F, Beur S, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81
16. Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18:1033-46
17. Gutierrez F, Masia M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011;13(2):109-18
18. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20(7):2165-74
19. Tişu CEC, Barbu EC, Lazar M, Ionescu R ve ark. An overview of bone disease in HIV-infected patients. *Acta medica mediterranea.* 2015;32:1139-51
20. Triant VA, Brown TT, Lee H, Gripson SK. Fracture prevalence among HIV-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3499-3504
21. Collin F, Duval X, Le Moing V, et al. Ten year incidence and risk factors of bone fractures in a cohort of treated HIV1-infected adults. *AIDS* 2009;23(8):1021-24
22. Tabes W, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001;15(6):807-08
23. Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36(4):482-90

24. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292(2):191-201
25. Overton E, Mondy K, Bush T, et al. Factors associated with low bone mineral density (BMD) in a cohort of HIV-infected U.S. adults-baseline results from the SUN study. IN: program and abstracts of the 13th conference on retroviruses and opportunistic infections, 26 February 2007, Los Angeles, CA.
26. Fakruddin JM, Laurance J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem*. 2003;278(48):251-8
27. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powdey WG, et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblast with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res hum retroviruses*. 2007;23(12):1521-30
28. Raisz L, Aubin JE. Bone metabolism and HIV disease meeting report. Washington, DC: the forum for collaborative HIV research, George Washington University school of public health and health services.
<http://hivforumannals.org/index.php/annals/article/view/43/36>
29. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 2000;408(6812): 60

30. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, Chiba T, et al. T-cell mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature* 2000;408:600-605
31. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999;397(6717):315-23
32. Tebas P, Kumar Princy, Hicks C, Granier C, et al. Greater change in bone turnover markers for efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus dolutegravir+abacavir/lamivudine in antiretroviral therapy-naive adults over 144 weeks. *AIDS* 2015;29(18):2459-64
33. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabin or abacavir-lamivudinr: a randomised, 96-week trial. *Clin infect dis.* 2009;49(10):1591-1601
34. Bang UC, Shakar SA, Hitz MF, Jespersen MS, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: a descriptive cross-sectional study. *Scand J infect dis.* 2010;42(4):306-10
35. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in US general population. *Clin infect dis.* 2011;52(3):396-405
36. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and low weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15(6):703-9

37. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 –infected adults and adolescents. <http://aidsinfo.nih.gov/trguidelines/html>
38. McComsey GA, Huang JS, Woolley IJ, Young B, et al. Fragility fractures in HIV-infected patients: need for better understanding of diagnosis and management. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic. III* 2004;3(3):86-91
39. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;58(1):e1-e34
40. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Bone disease: screening, DXA. <http://eacssociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
41. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgstrom F, Strom O, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 2009;44:734-43
42. Gazzola L, Comi L, Savoldi A, Tagliabue L, et al. Use of the FRAX equation as first-line-screening of bone metabolism alteration in the HIV-infected population. *J Infect Dis* 2010;2012:330-1
43. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1442-51
44. Powdery WG. Osteoporosis and bone health in HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9:218-22.

45. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17: 917-23
46. Cazaneve C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22:395-402.
47. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez NA, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24(18):2827-33
48. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, et al. *J of bone and mineral research.* 2004;19(3):402-406
49. Dolan SE, Huang JS, Killieala KM, Sullivan MP, et al. Reduced bone density in HIV-infected women. *AIDS* 2004;18(3):475-483
50. Louseau S, Delaunay C, Poupon S, Lespessailles E, et al. Osteopenia in patients infected by the human immunodeficiency virus. A case control study. *Joint bone spine.* 2020;69(5):482-485
51. Aydın OA , Karaosmanoğlu HK, Karahasonoğlu R, Tahmaz M, et al. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *Braz J infect dis.* 2013;17(6):707-11
52. Cohn SE, Clark RA. Human immunodeficiency virus infection in women. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), *Principles and practice of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone Philadelphia 2015:1590-1615

53. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:455-8
54. Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;51:554-561
55. Alonge TO, Okoje-Adesomoju VN, Atalabi OM, Obamuyide HA, et al. Prevalence of abnormal bone mineral density in HIV-positive patients in Ibadan, Nigeria. *J West Afr Coll Surg*. 2013;3(4):1-14
56. Grund B, Peng G, Gilbert CL, Hoy JF, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009;23(12):1519-29.
57. Hansel AB, Obel N, Nielsen H, Pedersen C, et al. Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: data from a randomised trial. *HIV Medicine* 2011;12(3):157-165.
58. Bolland MJ, Wang TK, Grey A, Gamble GD, et al. Stable bone mineral density in HAART-treated individuals with HIV: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2721-31

