T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİ BİLİM DALI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABILIM DALI

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

Dr. Mehdi HOUSSEİN

İç Hastalıkları

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2018

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GERİATRİ BİLİM DALI

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABILIM DALI

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

Dr. Mehdi HOUSSEİN

İç Hastalıkları

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Meltem Gülhan HALİL

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

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

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

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

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

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

ÖZET

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

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

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

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

İÇİNDEKİLER

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

2.2 Kırılganlık (Frailty)
2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji 17
2.2.2 Kırılganlığın dinamik model 17
2.2.3 Kırılganlığın süreci 18
2.2.4 Kırılganlığın sınıflaması 18
2.2.5 Kırılganlık patofizyolojisi 18
2.2.6 Kırılganlık için predispozan Faktörler 23
2.2.7 Kırılganlığın klinik Özellikleri 24
2.2.8 Kırılganlığın tedavisi 24
2.3 HIV ve kırılganlık
2.3.1 HIV enfeksiyonunda kırılganlığın epidemiyolojisi 26
2.3.2 HIV ile enfekte bireylerde kırılganlık ölçümü 26
2.3.3 HIV enfeksiyonunda kırılganlığın sağlık sorunları 27
3. HASTALAR VE YÖNTEM
3.1 Araştırmanın tipi ve amacı 29
3.2 Araştırmanın yeri ve zamanı
3.3 Araştırmanın evreni ve örneklemi
3.4 kullanılan gereçler 30
3.4.1 Kırılganlığa ilişkin ölçümler ve değişkenler 31
3.4.2 Sarkopeniye ilişkin ölçümler 33
3.5 Araştırmanın etik yönü 35
3.6 İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER 69
KAYNAKLAR 72
EKLER
EK 1: Fried Kırılganlık Fenotipi
EK 2: Edmonton Kırılganlık Ölçeği
EK 3: Veterans Aging Kohort Study
EK 4: D:A:D

SİMGE ve KISATLMALAR

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

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

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

ŞEKİLLER

Şekil 1: Fried kırılganlık Fenotipi'ne göre 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılganlık dağılımı

Şekil 2: Edmonton kırılganlık ölçeği'ne göre 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılganlık dağılımı

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

Şekil 4: FFMI ve el sıkma gücünün korelasyon grafisi

Şekil 5: Fried kırılganlık Fenotipine göre sınıflandırılan grupların MMT sonuçları

TABLOLAR

Tablo 1: Davranışa göre tahmini HIV bulaşma riski

Tablo 2: HIV tanı testlerinin pozitifleşme zamanı

Tablo 3: Anti-retroviral ilaçlar

Tablo 4: HIV tedavisinde tercih edilen ART rejimleri

Tablo 5: CHSA kırılganlık indeksinde kullanılan değişkenlerin listesi

Tablo 6: Fried Kırılganlık Fenotipi

Tablo 7: Edmonton Kırılganlık Ölçeği

Tablo 8: Anti-retroviral Tedavi alan HIV pozitif hastalarda kırılganlık ile ilişkili risk faktörler

Tablo 9: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların dermografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo 10: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların sigara içme ve alkol kullanım durumularının karşılaştırılması

Tablo 11: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların HIV enfeksiyonu takibinde kullanılan parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan + kırılgan olan hastaların CD4/CD8 oranın karşılaştırılması

Tablo 13: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 15: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların serolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların komorbidite durumlarının karşılaştırılması

Tablo 17: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların Charlson komotbidite indeksin sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 18: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların kırılganlık ile ilişkisi olası durumların karşılaştırılması

Tablo 19: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların geriatrik sendromlar açısından karşılaştırılması

Tablo 20: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların genel mortalite ve kardiovasküler mortalite riski açısından karşılaştırılması

Tablo 21: Kırılgan hastalarda mortalite açısından risk faktörleri

Tablo 22: Sarkopeni açısından gastroknemius kas kalınlığının optimal değeri

Tablo 23: Fried kırılganlık fenotipine göre sınıflandırılan hastaların eğitim düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 24: Sarkopeni tanısında kullanılabilen bazı kas kalınlıklarının optimal değeri

1.GİRİŞ

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

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

2.GENEL BİLGİLER

2.1 HIV

2.1.1 Epidemik Orijin

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

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

Zoonotik bulaşı destekleyen kanıtlar ise [10-11]:

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

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

2.1.2 Dünya İstatistiksel veriler

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

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

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

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

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

2.1.3 Bulaşma Yolları:

HIV bulaşının temel yolları [14-16]:

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

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

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

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

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

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

Tablo 1: Davranışa göre tahmini HIV bulaşmanın riski

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

2.1.4 Tanı yöntemleri

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

Kullanılan yöntemlerin mekanizmaları ve pozitifleşme zamanı tablo 2 de gösterilmiştir.

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

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

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

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

Tablo 2: HIV tanı testlerin pozitifleşme zamanı

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

2.1.4 Kronik HIV

2.1.4.1 Epidemiyoloji

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

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

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

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

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

2.1.5.2 Yaşam ve Ölüm

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

2.1.5.3 Ölümün değişen sebepleri

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

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

2.1.5.4 Kronik HIV Enfekisyonunda Yaşlanmanın Süreci

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

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

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

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

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

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

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

2.1.5.5 Kronik HIV Enfeksiyonu ve Komorbidite

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

2.1.5.4.1. Kardiyovasküler hastalık ve inme

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

2.1.5.4.2 Osteopeni ve Osteoporoz

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

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

2.1.5.4.3 Metabolik Sendrom ve Diyabetes Mellitus

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

2.1.5.4.4 Renal Hastalıklar

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

2.1.5.4.5 Geriatrik sendromlar ve kırılganlık

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

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

2.1.6 Antiretroviral Tedavi

2.1.6.1 Tedavi Prensipleri

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

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

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

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

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

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

2.1.6.2 Tedavinin Toksisitesi

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

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

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

ve ekstremite yağ kaybı yer almaktadır. AZT yaşlanan HIV ile enfekte olan hastalarda sarkopeni riski dolayısı ile kırılganlık riskini arttırmaktadır [56]

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

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

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

2.1.6.3 Yaşlanan HIV ile enfekte hastalarda Tedavi Önerileri

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

Bu hastaların tedavisinde önemli hususlar:

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

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

Tablo 3: ART ilaçları

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

Tablo 4: Tedavide tercih edilen rejimler

Tercih edilen rejimler
• Bictegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide • Dolutegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide (tenofovir alafenamide yoksa normal böbrek fonksiyonlarına sahip olan hastalara tenofovir disoproxil başlanabilir, • Dolutegravir-abacavir-lamividune • Elvitegravir-cobicistat-emtricitabine-tenofovir alafenamide (ayrıca tenofovir disoproxil özellikle ilaç etkileşimi açısından tenofovir alafenamide'nin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir (örneğin rifampisin, bazı anti epileptik ilaçlar) • Raltegravir-emtricitabine-tenofovir alafenamide Genellikle ilk iki rejim tercih edilmektedir, bunun en önemli nedeni bu rejimin dirence yüksek bariyer özelliğine sahip olması
Alternatif rejimler
PI Bazlı rejimler
• Darunavir (ritonavir veya cobicistat ile)-emtricitabine-tenofovir alafenamide (darunavir genellikle iyi tolere edilimektedir, ancak sulfonamid allerjisisi olan hastalarda dikkat edilmeli) • Atazanavir (ritonavir veya cobicistat ile)-emtricitabine-tenofovir alafenamide
NNRTI Bazlı rejimler
• Efavirenz-emtricitabine-tenofovir alafenamide • Efavirenz-emtricitabine-tenofovir disoproxil fumarat • Rilpvirine-emtricitabine-tenofovir alafenamide (rilpivirine ve emtricitabine kombinasyonu duygu durum bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, çünkü her ikisi depresyon ve artmış intihar riski ile ilişkilendirilmiş)
Tenofovir ve/veya abacavir'in kullanılamadığı durumlarda • Darunavir (cobicistat veya ritonavir ile)-dolutegravir • Darunavir (cobicistat veya ritonavir ile)-lamividune veya emtriciatbine

Özel durumlar

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

Abacavir, HLA B 5701 + olan hastalarda tercih edilmez

Gebelik planı olan kişilerde:

Raltegravir tercih edilen integraz inhibitörüdür,

PI-ritonavir alternatif olarak kullanılabilir,

Dolutegravir nöral tüp defekt riskini arttırmaktadır,

elvitegravir- cobicistat- emtricitabine-tenofovir gebelikte tercih edilmez

2.2 kırılganlık:

2.2.1 Tanım ve epidemiyoloji

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

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

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

2.2.1 Kırılganlığın Dinamik Modeli:

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

2.2.3 Kırılganlığın süreci:

Kırılganlık 3 aşamada incelenebilir:

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

2.2.4 Kırılganlığın Sınıflaması

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

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

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

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

Tablo 5: CHSA kırılganlık indeksinde kullanılan değişkenlerin listesi

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

Tablo 6: Fried Kırılganlık Fenotipi

KİLO KAYBI	Son yıl içinde >4,5 kg kilo kaybı ya da bir önceki takibine göre > %5 kilo kaybı
TÜKENMİŞLİK	CES-D* skalasında hastanın kendini yorgun hissetmesi (haftanın 3-4 günü) Yorgunlukla ilgili öz raporlamada dayanıksızlık ve düşük enerji
DÜŞÜK ENERJİ KULLANIMI	Erkekte < 383 kcal/hafta, Kadına <270 kcal /hafta
YAVAŞLIK	15 fit yürüme süresi Cinsiyet ve boya göre < 159 cm >7 sn >159 cm >6 sn
GÜÇSÜZLÜK	Kavrama küveti , VKI < 23 kg/m2 <17 VKI 23,1-26 kg/m2 <17,3 VKI 26,2-29 kg/m2 <18 VKI >29 kg/m2 <21

*CES-D:Epidemiyolojik çalışmalar merkezi depresyon skalası

Tablo 7: Edmonton Kırılganlık Ölçeği

Kırılganlık alanı	**Madde**	**O 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 sağlığınızı nasıl tanımlarsınız?	Mükemmel, çok iyi, iyi	İdare eder	Kötü
Fonksiyonel bağımsızlık	Aşağıdaki aktivitelerin kaçında yardıma ihtiyacınız olur? -Yemek hazırlama -Alışveriş yapma, -Ulaşım -Telefon -Ev temizliği -Çamaşır Yıkamak -Paranın idaresi -İlaç almak	0-1	2-4	5-8
Sosyal Destek	Yardıma ihtiyacınız olduğunda size yardım edebilecek ve istekli herhangi birine güvenebiliyor musunuz?	Her zaman	Bazen	Hiç
İlaç kullanımı	Düzenli olarak 5 veya daha	Hayır	Evet	

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

2.2.5 kırılganlığın Patofizyoloji

Kırılganlığı patofizyolojisinde 3 temel mekanizma yer almaktadır:

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

Diğer olası faktörler bu mekanizmalarla ilişkili, örneğin artmış CRP düzeyi ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyon belirteçlerindeki artış (faktör 8, fibrinojen, D

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

2.2.6 Kırılganlık için Predispozan Faktörler:

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

2.2.7 Kırılganlığın klinik Özellikleri

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

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

2.2.8 kırılganlığın Tedavi:

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

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

Çoğunun kontrollü randomize çalışması olmamakla birlikte denemiş tedavi yaklaşımları mevcut:

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

2.3 HIV ve kırılganlık:

2.3.1 HIV enfeksiyonunda kırılganlığın epidemiyolojisi:

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

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

2.3.2 HIV ile enfekte bireylerde kırılganlık ölçümü:

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

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

[84-85].

VACS indeksi, kırılganlığın bir ölçeği olması yanı sıra mortaliteyi öngörmektedir. Ayrıca kronolojik yaşı ve ırk içermesi nedeniyle diğer kırılganlık ölçeklerinden farklı kılmaktadır.[86]. Çoğu kırılganlık ölçeği, yaştan bağımsız olarak biyolojik yaş ile ilgili değişiklikleri tanımlamayı amaçladıklarından yaş içermemektedir. HIV ile enfekte kişilerde kırılganlığı tanımlamak için kullanılan bazı ölçekler, fiziksel performans ölçütlerini (örn. yürüme hızı) içerdikleri veya engellilik veya komorbiditelere dayalı dışlama kriterlerini uyguladıkları için, çok kırılgan veya hareketsiz olanlar için uygun değildir [87,88,89].

2.3.3 HIV enfeksiyonunda kırılganlık ve sağlık sorunları

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

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

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

3.HASTALAR ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi ve Amacı

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

3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

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

3.3 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

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

Araştırmaya dahil edilme kirterleri:

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

Dışlama kriterleri:

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

3.4 Kullanılan Gereçler

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

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

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

3.4.1 Kırılganlığa ilişkin ölçümler ve değişkenler

Hastaların kırılganlık durumları Fried ve Edmonton kırılganlık ölçekleri ile değerlendirildi

Fried kırılganlık ölçeği :(EK 1)

Fried ve ark. kırılganlığın tanısı için beş değişken belirlemiştir: İstemsiz kilo kaybı, tükenmişliğe ilişkin beyan, düşük enerji sarfiyatı, düşük yürüme hızı ve zayıf el sıkma gücü. Bunlardan üç ve daha fazlasına sahip bireyler kırılgan 'frail' olarak kabul edilmektedir. Bir ve iki puan alınması kırılganlık öncesi 'pre-frail' evre olarak değerlendirilmiştir Kırılganlığın Fenotipine ilişkin kriterler şunlardır:

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

Edmonton kırılganlık ölçeği:(EK 2)

Edmonton Kırılganlık Ölçeği yaşlılarda kırılganlığı tanımlamak amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek kapsamlı geriatrik değerlendirmede yer alan ve kırılganlıkta belirleyici olarak kabul edilen 9 kırılganlık boyutundan oluşmaktadır. Bu parametreler şunlardır:

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

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

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

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

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

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

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

Mini mental test

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

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

3.4.2 Sarkopeniye ilişkin ölçümler

- **Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA)**
- **Gastrorcnemius Kas Ultrasonografisi**
- **El sıkam gücü**

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

Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA)

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

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

Kas Ultrasonografisi (usg)

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

El sıkma gücü testi

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

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

3.5 Araştırmanın etik yönü

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

3.6 İstatistiksel Analiz

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

4.BULGULAR

Bu çalışmadaki bulgular 6 başlık altında inclenebilir:

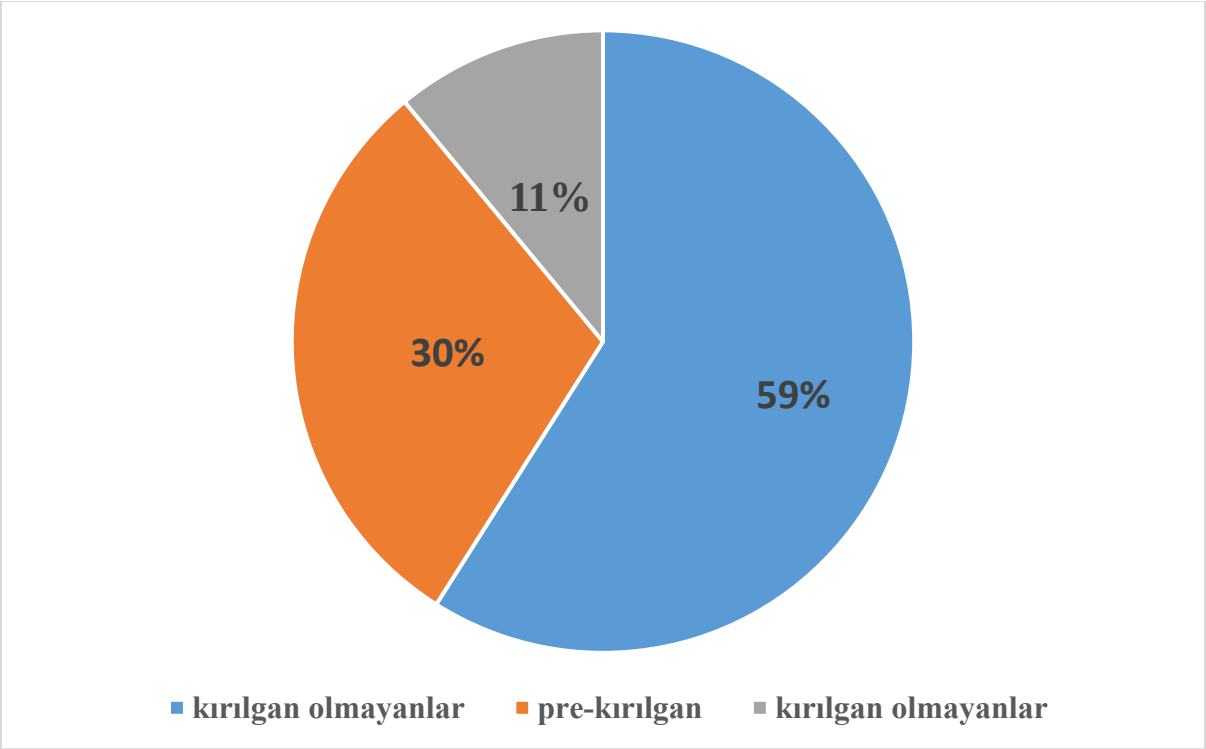
- Kırılganlık prevelansı
- Kırılganlık ile ilişkili risk faktörleri
- Kırılganlık ile ilişkili sağlık sorunları
- Kırılganlık ile mortalite ilişkisi
- Sarkopeni
- Nörokognitif kırılganlık

4.1 Kırılganlık prevelansı:

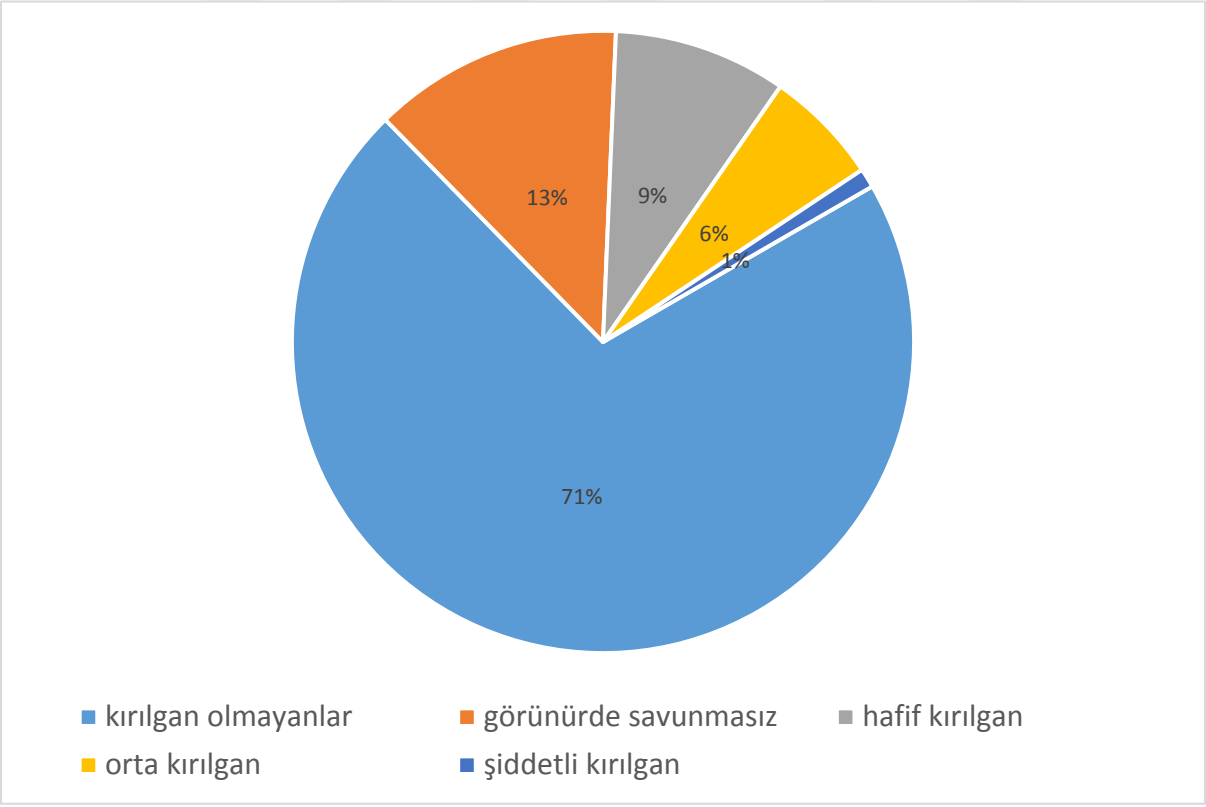
Çalışmaya alınan 100 hastanın 79'u (%79)erkek, 21'ı (%59) kadındı. Yaş ortalamaları 50.0 ± 8.3 yıldı. Ortalanca ART süresi 60 (6-312) aydı. Ortanca CD4 düzeyi 579 (39-1389) hücre/ml'dir. Ortalama ± SD HIV RNA viral yükü 0 kopya / ml. Ortalama ± SD VKİ 27.20 ± 4.09 kg / m2'idi. Ortalama ± SD bel ve kalça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

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

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



Şekil 2: Edmonton kırılganlık ölçeği'ne göre HIV ile enfekte bireylerde Kırılganlık dağılımı



4.2 kırılganlık ile ilişkili olabilecek risk faktörleri

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

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

Tablo 9: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

***istatistiksel olarak anlamlı**

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

Tablo 10: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların sigara içme ve alkol kullanım durumların karşılaştırılması

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

HIV enfeksiyonun rutin takibinde hastaların viral yükleri ve lenfosit alt gruplarına bakılmaktadır. Kırılgan, pre-kırılgan ve sağlam grupların bu yönden yapılan değerlendirilmesinde güncel bakılan CD4 T lenfosit hücre sayısı dışında diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 11). Sağlam grubunda bakılan CD4 T lenfosit sayısının

ortanca değeri 665 (365-1389), pre-kırılgan grubunda bakılan ise 514 (378-1396), kırılgan grubundaki 705 (481-1144) hücre / mm^3 şeklinde ($p<0.05$).

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

Tablo 11: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların HIV enfeksiyonun parametrelerinin karşılaştırılması

n=100	**Kırılgan olmayan (n=59)**	**Pre-kırılgan (n=30)**	**Kırılgan (n= 11)**	**p**
Tanı anında CD4 T lenfosit (hücre/$mm^{3)}$	241 (15-690)	254 (39-897)	410 (104-603)	0,091
Güncel CD4 T lenfosit (hücre/$mm^{3)}$	665 (369-1389)	514 (378-1396)	705 (481-1144)	**<0.05***
Tanı anında CD8 T lenfosit (hücre/$mm^{3)}$	775 (137-2750)	758 (395-3748)	1129 (293-2610)	0,098
Güncel CD8 T lenfosit (hücre/$mm^{3)}$	885 (126-1909)	1031 (280-2551)	795 (511-2407)	0,607
CD4/CD8	0.79 (0.22-2.68)	0.60 (0.11-1.87)	0.87 (0.25-2.23)	0.07
Tanı anında HIV RNA (Kopya /ml)	89527,50 (1200-7861428)	141754 (402-3789258)	113174 (1320-415000)	0,982
Güncel HIV RNA (Kopya/ml)	0 (0-125)	0 (0-61)	0 (0-40)	0,860

*istatistiksel olarak anlamlı

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

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

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

Tablo 13: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

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

*istatistiksel olarak anlamlı

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

ÜÇ grup için laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasına ait veriler Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların laboratuvar sonuçları

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

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

Tablo 15: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların serolojik özelliklerin karşılaştırılması

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

*istatistiksel olarak anlamlı

3.3 kırılganlık ile ilişkili sağlık sorunları

Sağlam , pre-kırılgan ve kırılgan grupları hastalık yükü açısından karşılaştırıldığında kronik hastalık sayısı kırılgan grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,05$). Kronik hastalıklar ayrı ayrı değerlendirildiğinde kırılgan grubunda DM ($p<0.05$), KAH ($p<0,05$) ve hipertansyon ($p<0,05$) sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Osteoporoz ve kronik böbrek hastalığın sıklığı gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (tablo 16).

Komorbidite yükünü değerlendirmekte kullanılan Charlson komorbidite indeksi gruplar arasında hesaplandığında, kırılgan grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (tablo 17).

Tablo 16: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların komorbidite durumların karşılaştırılması

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

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 17: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların Charlson Komorbidite İndeksin sonuçlarının karşılaştırılması

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

*istatistiksel olarak anlamlı

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

anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05) (tablo 18).

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

Tablo 18: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların kırılganlık ile ilişkisi olası durumların karşılaştırılması

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

***istatistiksel olarak anlamlı**

Tablo 19: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların geriatrik sendromlar açısından değerlendirilmesi

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

*istatistiksel olarak anlamlı

3.5 kırılganlık ve mortalite

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

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

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

Tablo 20: Kırılgan olmayan, pre-kırılgan ve kırılgan olan hastaların kardiovasküler mortalite ve genel mortalite risklerin değerlendirilmesi

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

***istatistiksel olarak anlamlı**

Tablo 21: kırılganlık'da mortalite ile korele faktörler

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

***istatistiksel olarak anlamlı**

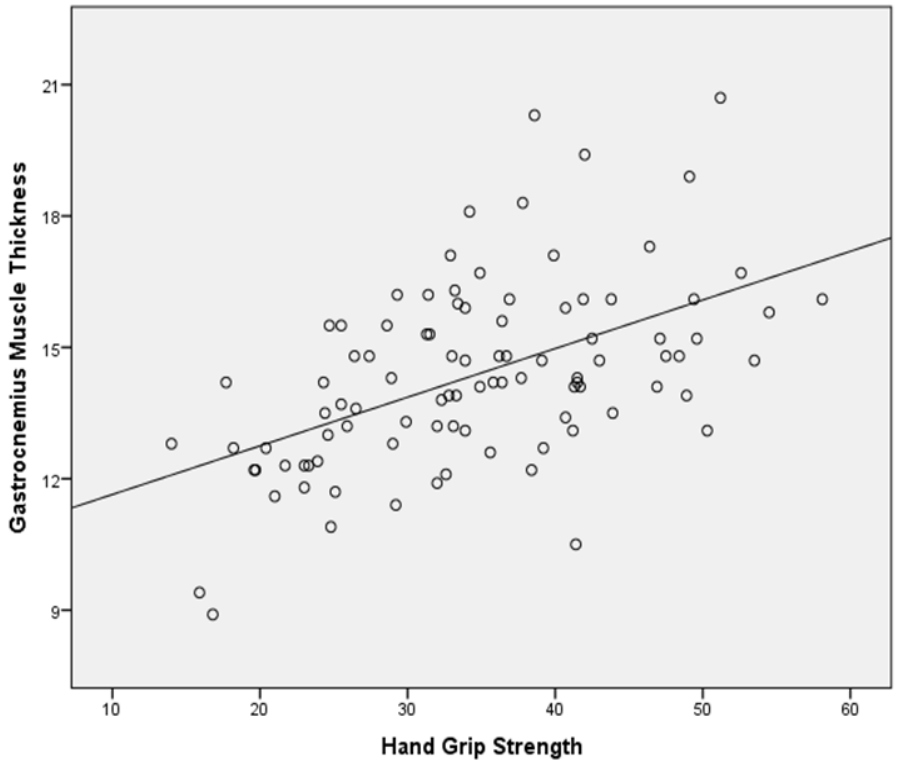
3.5 Sarkopeni:

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

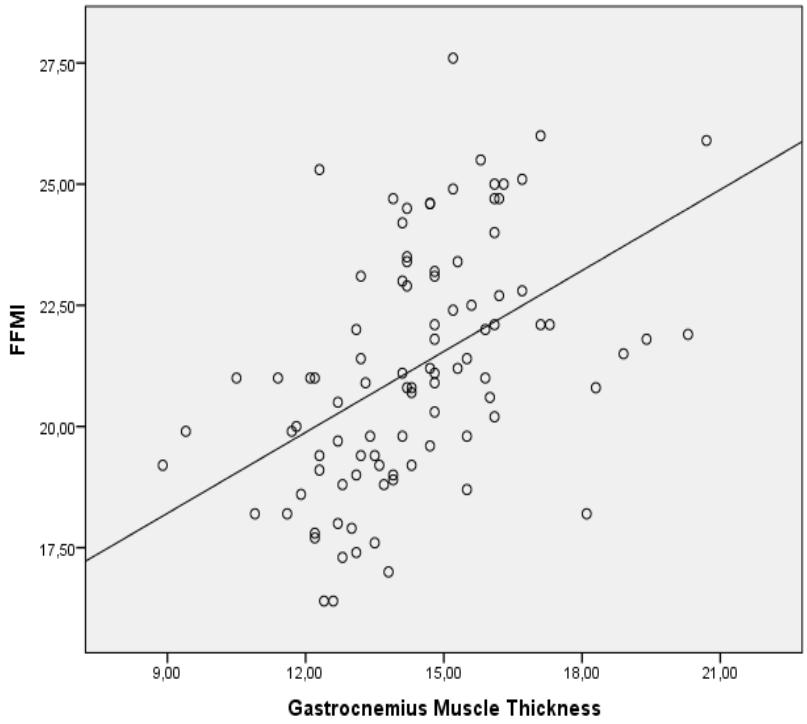
FFMI, sarkopeni tanısından kullanılan ve kas kütlesini gösteren bir parametre olarak gastroknemius kas kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (r:0.560, p<0.001) (şekil 4)

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

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



Şekil 4: FFMI ve Gastroknemius kas kalınlığının korelasyon grafisi



Tablo 22: Sarkopeni açısından optimal kas kalınlığı değeri

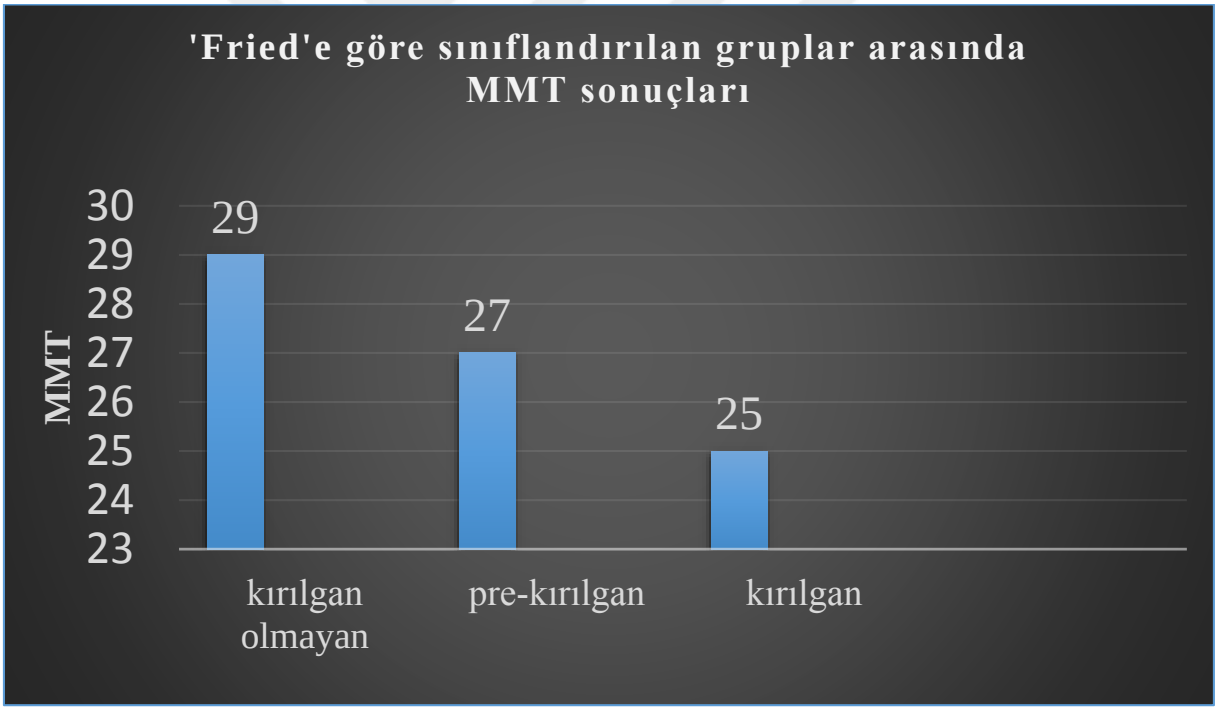
Gastrocnemius kas Kalınlığı	duyarlılık	Özgüllük	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer
13.05 mm	**% 84**	**% 83.3**	**% 42**	**% 97**

3.6 Nörokognitif kırılganlık

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

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

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



P<0.05

Tablo 23 : Fried kırılganlık fenotipine göre sınıflandırılan grupların eğitim düzeyleri

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

*istatistiksel olarak anlamlı

5.TARTIŞMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kırılganlık ile ilişkili saptadığımız risk faktörler, kırılganlık ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda saptanan risk faktörlerle paralellik göstermektedir.

1996 yılında ART'den önce yapılmış olan MACS (Multicenter AIDS Cohort Study) çalışmasına katılan HIV ile enfekte erkeklerin, enfekte olmayan erkeklere göre 9 kat daha kırılgan oldukları görülmüştür (% 13.9 'a karşılık % 1.5). MACS çalışmasında kırılganlık riskinin yaşlanma ve enfeksiyon süresi ile lineer arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca kırılganlığın düşük CD4 T lenfosit sayısı (CD4 sayısı <350 hücre / mm3), yüksek viral yük (≥50 000 kopya / ml) ve AIDS ile ilişkili olduğu saptanmıştır [102]. MACS çalışmasının devamında ART'nin yaygınlaşması ile kırılganlık prevelansının % 8'den % 5'e gerilediği görülmüştür. Bununla birlikte, 2007-2011 yılları arasında kırılganlık ölçeğine kavrama (el sıkma) gücü eklendiğinde, tüm katılımcıların % 25'i en az 1 çalışma ziyareti sırasında kırılgan olarak tanımlanmıştır [103]. Ve sonuç olarak MACS kohortunu zamansal olarak iki farklı bölümde incelemek mümkündür: 2007 öncesi ve sonrası. Her periodda kırılganlık tanımı için farklı bir ölçek kullanılmıştır, yine de her iki dönemde düşük CD4 sayısı, kırılganlık ile ilişkili bulunmuştur. 2007 öncesi verilerde, düşük viral yük (< 400 kopya / ml) HBV, HCV ko-enfeksiyonları ve düşük CD4 sayısı

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

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

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

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

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

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

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

1. **Yaş**
2. **HIV ile ilgili parametreler**
   - Tanıdan itibaren geçen süre
   - Düşük CD4 lenfosit sayısı
   - Düşük CD4 / CD8 oranı
   - Yüksek viral yük
   - ART tedavi süresi
   - Proteaz inhibitörü içeren ART rejimi
3. **Komorbidite**
   - Hepatit C ko-enfeksiyonu
   - Düşük VKI
   - Yüksek VKI
   - Lipodistrofi
   - Diyabet mellitüs
   - Böbrek hastalığı
   - Depresif belirtiler
   - Kognitif bozukluk
   - Inflamasyon
   - Düşme öyküsü
4. **Sosyal faktörler**
   - Düşük eğitim düzeyi
   - İşsizlik
   - Düşük gelir düzeyi

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

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

Komorbidite , HIV enfeksiyonuna ek olarak birden fazla kronik sağlık durumunun birlikte olmasıdır. Daha yüksek komorbidite, yaşam kalitesini düşürürken mortaliteyi, ve sağlık maliyetlerini arttırmaktadır [112]. Lancet'de yayınlanan bir çalışmada, 65 yaşın üzerindeki kişilerin % 50'sinin en az üç kronik hastalığa sahip olduğu bulunmuştur, bu HIV durumundan bağımsız olup yaşlanmanın komorbidite üzerindeki önemini vurgulamaktadır [113] Genel nüfus oranlarına kıyasla HIV ile yaşlanan kişiler arasında birçok farklı yaşla ilgili komorbiditenin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda hastaların % 57'sinde en az bir morbidite durumu saptanmıştır. En çok saptanan morbiditeler sırası ile DM (% 18) , HT (% 17) ve KAH (% 15) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında baktığımızda kırılgan grubunda komorbidite durumu daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Kırılgan hastalarda en az 2 morbidite var iken, pre-kırılganlıkta bu değer 1.5'a, kırılgan olmayanlarda 0'a düşmektedir. Çalışmamızda hastalık yükünü daha kapsamlı ve bilimsel bir şekilde değerlendirmek amacı ile çalışmaya katılan hastalara Charlson komorbidite indeksini hesapladık ve kırılgan grubunda indeksin diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu saptadık ($p<0.001$). Özetle komorbidite, HIV ile enfekte bireylerde daha sık görülmekle birlikte bu risk kırılgan bireylerde daha yüksektir.

Çalışmamızdaki bulgular HIV ile komorbidite ilişkisi inceleyen çoğu çalışmanın bulgularına benzerdir. Guaraldi ve ark. 2011 yılında 50 yaş üstü HIV ile enfekte bireyleri komorbidite açısından incelemiştir. HIV negatif bireyler ile kıyasla , HIV-pozitif hastalarda üç kat daha yüksek bir komorbidite durumu görülmüştür [114].

Schouten ve ark. 2014 yılında genel popülasyona göre HIV pozitif bireylerde yaptıkları komorbidite çalışmasında da HIV pozitif bireylerde daha yüksek bulaşıcı olmayan hastalık yükü olduğunu göstermişlerdir [115].

2015 yılında Avustralya'da HIV ile enfekte kişilerde multimorbidite durumunu araştıran bir çalışmaya 189 birey dahil edilmiştir, katılımcıların yaş ortalaması 51.8 , % 92.6 'sı erkek ve % 25.4'ü AIDS tanısı almıştır. Çalışmada komorbidite tanısı için CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, kümülatif hastalık ölçeği) kullanılmıştır. Çalışmanın

sonucunda hastaların % 54.5'inde iki veya daha fazla kronik hastalık saptanmıştır. Saptanan en yaygın komorbiditeler ise ruh sağlığı hastalıkları ve vasküler hastalıklardır. [116] .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Çalışma sürecinde, kırılganlık ile mortalite riski ile ilişkisini ve kırılgan bireylerde mortalite riski körele risk fakörleri inceleme fırastını yakaladık. Çalışma grubunda bakılan VACS indeksi, VACS 5 yıllık mortalite ve D:A:D skoru kırılgan kişilerde anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

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

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

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

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

göstergelerini toplayarak klinik HIV mortalite risk skorunu oluşturmaktadır.

Çalışmada genel mortalite ve 5 yıl mortalite riski açısından VACS indeksini kullandık ve bahsettiğimiz üzere kırılganlık daha yüksek VACS skoru ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$), Yaptığımız korelasyon analizleri sonucunda mortalite riski ile ilişkili faktörler, kırılganlığın şiddeti, azalmış kas kütlesi, düşük el sıkma gücü, düşük faz açısı ve yüksek charlson komorbidite skorudur. Çalışmamızın sonuçlarına göre mortalite ile ilişkisi en yüksek olan iki parametre sırası ile Charlson Komorbidite indeksi ($r=0.6$ $p<0.001$) ve el sıkma gücüdür ($r= 0.4$ $p<0.001$).

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

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

hastalarda daha yüksek mortaliteye sahip (p <0.001) olduğunu göstermiştir [134]. HIV ile enfekte hastalarda özellikle hastaneye yatanlarda beslenme göstergesi olarak PA'nın Antunes ve ark.tarafında dahil edilmesi önerilmiştir [135]. FFMI ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır, bizim çalışmamızın sonucunda düşük FFMI ve PA yüksek mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.

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

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

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

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

Multicenter AIDS Kohort Çalışmasının (MACS) sonuçlarında kırılganlık, orta ve yaşlı HIV ile enfekte erkeklerde HIV negatif akranlarına göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Saptanan risk faktörleri ise abdominal obezite ve sarkopenidir. Çalışma 399 kişiden (HIV ile enfekte birey sayısı : 199 kişi) oluşmaktadır. Medyan yaş 60 yıl . Tüm hastalarda ortalama tedavi süresi 12.5 yıl, ve medyan CD4 hücre sayısı 641 hücre / mm3 idi. Çalışmanın sonucunda HIV ile enfekte bireylerin % 16 sında ,HIV negatif bireylerin % 8'inde kırılganlık saptanmıştır. HIV ile enfekte bireylerde sarkopeni prevelans daha yüksek görülmüştür (% 41 karşılık % 36) [141]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tablo 24: Sarkopeni tanısında kullanılan bazı kas kalınlıkların optimal değeri

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

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

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

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

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

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

Kırılganlık kavramı sadece fiziksel kırılganlığı değil aynı zamanda psikolojik, kognitif ve sosyal kırılganlık kavramlarını da içermektedir. Kognitif disfonksiyonu olan bireylerde fiziksel kırılganlık sıklığı artmakta ve bununla birlikte fiziksel kırılganlığı olan bireylerde kognitif disfonksiyon prevalansı da artış göstermektedir. Günümüzde kırılganlığı inceleyen çalışmalarda artık kognitif kırılganlıktan sıklıkla bahsedilmektedir. Her geçen gün bu konuyu inceleyen yeni çalışmalar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmaların ortak kanısı kognitif fonksiyonlar ile fiziksel kırılganlık arasında kısır bir döngünün olduğu yönündedir. Bu döngünün vurgulanan en önemli ortak mekanizmaları şunlardır, biyolojik ve strese yanıt sistemlerinde bozukluklar, vasküler patolojiler, oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon, genetik faktörler, inflamasyon, hormonal faktörlerdir [159, 160]. Çalışmamızda MMT kullanılarak nörokognitif bozukluk hastaların % 5'inde saptanmıştır. Kırılganlık düzeyi arttıkça MMT sonucu istatistiksel anlamlı olarak azalmıştır.

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

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

Çalışmamıza dahil edilen hastaların, poliklinik muayenesi sonrasında klinisyen tarafından istenen laboratuvar testlerinin sonuçları kırılgan ve sağlam gruplar arasında için karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda kırılgan grubunda CRP düzeyleri ve HA1C düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca kırılgan gurbund LDL, trigliserid ve kolesterol düzeyleri de yüksesk saptanmıştır, ama istattistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde

HDL düzeyleri kırılgan grubunda daha düşük saptanmıştır. Kırılganlığın patogenezinde temel suçlanan olay viremik yükün düşük olmasına rağmen düşük düzeyde devam eden inflamasyondur. Bizim çalışmada akut inflamatuar olaylar dışlandıktan sonra kırılgan grubunda CRP'nn yüksek olması bu patogenezi desteklemektedir. Bir akut faz reaktanı olan D-Dimer çalışma grubunda değerlendirildi. Kırılganlığın şiddeti arttıkça D-dimerin arttığı görüldü, sağlam grubunda 0.22 iken pre-kırılgan ve kırılgan bireylerde sırası ile 0.255 ve 0.38 bulundu. Ancak muhtemelen hasta sayısına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

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

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

6. SONUÇLAR

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

2. Çalışmamızda 40 yaş üstü HIV ile enfekte bireylerde kırılganlık prevelansı %12 olarak bulunmuştur.

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

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

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

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

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

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

7. ÖNERİLER

1. Enfeksiyon hastalıkları pratiğinde HIV tanısı ve uygun şekilde tedavisinin düzenlenmesi yanında, kırılganlık sendromu ile birlikteliğinin değerlendirilmesi ve hastaların buna göre yönetilmesi önem arz etmektedir.

2. Bu amaçla Fried kırılganlık ölçeği ve Edmonton kırılganlık ölçeği kullanılabilir.

3. Kırılganlık tanısı alan HIV ile enfekte bireylerde mutlaka geriatrik sendromlar özellikle düşme ve sarkopeni değerlendirilmelidir. Sarkoeni tanısı için kas gücünün değerlendirilmesi amacıyla hastaların el sıkma gücü veya yürüme hızına bakılabilir. Kas kütlesi açısından ise BİA veya kas USG tekniği kullanılabilir. Kas USG için önerdiğimiz medial gastroknemius kas kalınlığının ölçümüdür. Optimal kas kalınlığı için önerdiğimiz cut off değer ise 13.05 mm'dir.

4. Diğer önemli bir geriatrik sendrom olan düşme , kırılgan bireylerde önemli bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda kırılgan bireylerin %80'inde düşme öyküsü saptandı. Bu nedenle HIV ile enfekte olmuş bireylerde düşme öyküsü açısından sorgulanmalı ve düşme ile ilgili risk fakörlerin belirlenmesi (multimorbidite durumu, polifarması) önerilir.

5. Kırılgan bireyler daha düşük MMT değerlerine sahiptir. Bu nedenle HIV ile enfekte bireylede kırılganlık açısından değerlendirilirken mutlaka kognitif fonksiyonlar açısından da değerlendirilmeli ve yine kognitif disfonksiyonu olan hastanın mutlaka fiziksel kırılganlık yönünden de ele alınması gerekmektedir

6. Dünya, HIV ile yaşayan insanları etkileyen yeni bir multimorbidite salgınıyla yüzleşleşebilir. Bu bireylerde komorbidite artmış kırılganlık ve mortalite riski ile ilişkilidir. Bundan dolayı yaşlanan HIV ile enfekte bireyler poliklinik kontrolleri sırasında , komorbidite ve polifarması açısından değerlendirilmeli.

7. Kırılganlık artmış mortalite riski ile ilişkildir. Çalışmamızda mortalite riski ile korele faktörlere bakıldığında korelasyon katsayısı en yüksek olan faktörler , el sıkma gücü ve kas kalınlığı. Bu nedenle kırılgan bireylerde bu faktörlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

8. ‘Geriatrik HIV hekimliği’ ne , HIV ile enfekte bireylerde kırılganlığın değerlendirilmesi ve geriatrik sendromlar açısından kapsamlı ve etkin bir şekilde ele alınması açısından ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR:

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

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

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

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

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

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

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

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

100. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62:1279

101. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. Biogerontol 2013; 14:709–17

102. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69:189–98.

103. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 50:299–306.

104. Brothers TD, Kirkland S, Theou O, Zona S, Malagoli A, Wallace LMK, et al. (2017) Predictors of transitions in frailty severity and mortality among people aging with HIV. PLoS ONE 12(10): e0185352.

105. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al. The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIV-infected persons. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015; 31: 313–7

106. Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, Detels R, Phair JP, Li X, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014; 69A: 189–198. https://doi.org/10.1093/gerona/glt148 PMID: 24127428

107. Richert L, Brault M, Mercie´ P, Dauchy F-A, Bruyand M, Greib C, et al. Decline in locomotor functions over time in HIV-infected patients: AIDS. 2014; 28: 1441–1449. https://doi.org/10.1097/QAD. 0000000000000246 PMID: 24566096

108. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. J Infect Dis. 2014; 210: 1170–1179. https://doi.org/10. 1093/infdis/jiu258 PMID: 249036

109.Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. HIV Clin Trials 2006; 7:97–106

110. Akgu¨n KM, Tate JP, Crothers K, Crystal S, Leaf DA, Womack J, et al. An adapted frailty-related phenotype and the VACS index as predictors of hospitalization and mortality in HIV-infected and uninfected individuals. J Acquir Immune Defic Syndr 2014; 67:397–404

111. Escota GV, Patel P, Brooks JT, Bush T, Conley L, Baker J, et al. The Veterans Aging Cohort Study Index is an effective tool to assess baseline frailty status in a contemporary cohort of HIVinfected persons. AIDS Res Hum Retroviruses 2015; 31:313– 317.

112. Correlates of frailty phenotype and frailty index and theirassociations with clinical outcomes DOI: 10.1111/hiv.12527©2017 British HIV AssociationHIV Medicine(2017),18, 764—771

113. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity AIDS 2015, 29:1633–1641

114. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: 146–56.

115. Abizanda P, Sánchez-Jurado PM, Romero L et al. Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete Study. J Am Geriatr Soc 2011; 59: 1356–9

116. Althoff KN, Jacobnson LP, Cranston RD et al. Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69: 189–98

117. Molsberry SA, Lecci F, Kingsley L, Junker B, Reynolds S, Goodkin K, et al. Mixed membership trajectory models of cognitive impairment in the multicenter AIDS cohort study: AIDS. 2015; 29: 713–21. https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000561 PMID: 25565498

118. Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: a field still in its infancy. Ann Intern Med 2010; 153:477–479.

119. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIVinfected persons compared with the general population. Clin Infect Dis 2011; 53:1120–1126.

120. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1- infected adults receiving effective antiretroviral therapy. J Infect Dis 2013; 208:249–259.

121.Landi F, Calvani R, Ortolani E, Salini S, Martone AM, Santoro L, et al. The association between sarcopenia and functional outcomes among older patients with hip fracture undergoing in-hospital rehabilitation. Osteoporos Int 2017[Epub ahead of print].

122. Morandi A, Onder G, Fodri L, Sanniti A, Schnelle J, Simmons S, et al. The association between the probability of sarcopenia and functional outcomes in older patients undergoing inhospital rehabilitation. J Am Med Direct Assoc 2015; 16:951–956.

123.Yamaguchi T, Katoh I, Kurata S. Azidothymidine causes functional and structural destruction of mitochondria, glutathione deficiency and HIV-1 promoter sensitization. Eur J Biochem 2002; 269:2782–2788.

124.Georges B, Galland S, Rigault C, Le Borgne F, Demarquoy J. Beneficial effects of L-carnitine in myoblastic C2C12 cells. Interaction with zidovudine. Biochem Pharmacol 2003; 65:1483–1488.

125.Payne BA, Hollingsworth KG, Baxter J, Wilkins E, Lee V, Price DA, et al. In vivo mitochondrial function in HIV-infected persons treated with contemporary antiretroviral therapy: a magnetic resonance spectroscopy study. PloS One 2014; 9:e84678.

126.Richert L, Dehail P, Mercie P, Dauchy FA, Bruyand M, Greib C, et al. High frequency of poor locomotor performance in HIVinfected patients. AIDS (London, England) 2011; 25:797–805.

127.Schrack JA, Althoff KN, Jacobson LP, Erlandson KM, Jamieson BD, Koletar SL, et al. Accelerated longitudinal gait speed decline in HIV-infected older men. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 70:370–376.

128.Pinto Neto LF, Sales MC, Scaramussa ES, da Paz CJ, Morelato RL. Human immunodeficiency virus infection and its association with sarcopenia. Braz J Infect Dis 2016; 20:99–102.

129.Natsag J, Erlandson KM, Sellmeyer DE, Haberlen SA, Margolick J, Jacobson LP, et al. HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution. PloS One 2017; 12:e0169184.

130.Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Duong S, MaWhinney S, Kohrt WM, et al. Risk factors for falls in HIVinfected persons. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 61:484– 489.

131.Sharma A, Hoover DR, Shi Q, Holman S, Plankey MW, Wheeler AL, et al. Falls among middle-aged women in the Women's Interagency HIV Study. Antivir Ther 2016; 21:697–706.

132. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. AIDS (London, England) 2013; 27:1949–1957.

133. Hansen AB, Gerstoft J, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study. AIDS (London, England) 2012; 26:285–293.

134. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, MaWhinney S, Kohrt WM, Campbell TB. Functional impairment is associated with low bone and muscle mass among persons aging with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2013; 63:209–215.

135. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 69:161±167. https://doi.org/10.1097/QAI. 0000000000000556 PMID: 26009828

136. Miller RA. The aging immune system: primer and prospectus. Science 1996; 273: 70±74. PMID: 8658199

137. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment Achim Schwenk Alexander Beisenherz Katja Römer Gisela Kremer Bernd Salzberger Marinos Elia The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 72, Issue 2, 1 August 2000, Pages 496–501, https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.496

138. Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with the human immunodeficiency virus infection. J Acquir Immun Defic Syndr Hum Retroviral 1995;9:20–5

139. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, Grimaldi C, Rossi GA, Michelassi C. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-2108.

140. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Post CLA, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition* 2003; 19: 422-426.

141. Schwenk A, Beisenherz A, Romer K, Kremer G, Salzberger B, Elia M. Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 496-501

142. Araujo Antunes, Nutritional assessment of hospitalized HIV-infected patients by the phase angle z-score measurement Botucatu School of Medicine. São Paulo State

University. UNESP. Brazil. 2Institute of Biosciences. São Paulo State University. UNESP. Brazil. Nutr Hosp. 2012;27(3):771-774 ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

143. Natsag, K.M. Erlandson, D.E. Sellmeyer, et al HIV infection is associated with increased fatty infiltration of the thigh muscle with aging independent of fat distribution PLoS One, 12 (2017), Article e0169184

144. L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 56 (2001), pp. M146-M156

145. physical function, grip strength and frailty in people living with hıv in sub-saharan africa: systematic review charlotte bernard, pmcıd: pmc5413440 nıhmsıd: nıhms849922 pmıd: 28170120

146. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. J Am Geriatr Soc. 2003;51:636–641

147. Justice A. Overview of Ageing: a. How Can We Optimize Care in the Context of Multimorbidity? Amy C. Justice, MD, PhD Professor, Yale University. Schools of Medicine. 2011.

148. Chu C, Umanski G, Blank A, et al. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-infected adults in the Bronx. NY J Urban Health 2011; 88:507–516.

149. Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: A field still in its infancy. Ann Intern Med 2010; 153:477–479.

150. Greenberg RS, Flanders WD, Eley JW, Boring JR. Variability & bias. In: Medical epidemiology. 4th ed New York: Lange; 2004.

151. Macaulay R, Akbar AN, Henson SM. The role of the T cell in age-related inflammation. Age (Dordrecht, The Netherlands) 2013; 35:563–572.

152. Chu C, Umanski G, Blank A, et al. Comorbidity-related treatment outcomes among HIV-infected adults in the Bronx. NY J Urban Health 2011; 88:507–516.

153. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. Clin Infect Dis 2008; 47:542–553

154.High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. J Acquir Immune Defic Syndr 012; 60 (Suppl 1):S1–18.

155.Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet 2013; 382:1525–33.

156.High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research: a report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. J Acquir Immune Defic Syndromes 2012;60:S1–18.

157.Fried L, Tangen C, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56:M146.

158.Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. Clin Geriatr Med 2011; 27:1–15.

159.Onen NF, Agbebi A, Shacham E, Stamm KE, Onen AR, Overton ET. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting. J Infect 2009; 59:346–52.

160.Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69:189–98.

161.Justice A. Overview of Ageing: a. How Can We Optimize Care in the Context of Multimorbidity? Amy C. Justice, MD, PhD Professor, Yale University. Schools of Medicine. 2011.

162.Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:615–622.

163.Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. Drug Saf 2008; 31:545–556.

164.Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. Clin Geriatr Med 2012; 28:237–253

Ek 1- Fried Frailite İndeksi

FRİED FRAİLİTE İNDEKSİ	
KİLO KAYBI	SON YIL İÇİNDE >4.5 KG KİLO KAYBI YA DA %5 KİLO KAYBI
TÜKENMİŞLİK	CES-D SKALASINDA HASTANIN KENDİNİ YORGUN HİSSETMESİ(HAFTANIN 3-4 GÜNÜ)
DÜŞÜK ENERJİ KULLANIMI	ERKEKTE <383 KCAL/HAFTA , KADINDA <270 KCAL/HAFTA
YAVAŞLIK	15 FİT YÜRÜME SÜRESİ CİNSİYET VE BOYA GÖRE ≤159 CM ≥7 SN , >159 CM ≥6 SN
GÜÇSÜZLÜK	KAVRAMA KUVVETİ: JAMAR EL DİNAMOMETRESİ İLE BMI≤23 kg/m² ≤17 BMI 23.1-26 kg/m² ≤17.3 BMI 26.2-29 kg/m² ≤18 BMI>29 kg/m² ≤21

Ek 2-EDMONTON KIRILGANLIK SKALASI-Türkçe Versiyonu

Kırılganlık alanı	**Madde**	**O 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 sağlığınızı 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	Her zaman	Bazen	Hiç

	istekli herhangi birine güvenebiliyor musunuz?			
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			

Kırılganlık Analiz Skoru:	
0-4	Kırılgan Değil
5-6	Görünürde Savunmasız
7-8	Hafif Kırılgan
9-10	Orta Kırılgan
11 veya daha fazla	Şiddetli Kırılgan

EK 3

Veterans Aging Cohort Study (VACS) Index

Estimates risk of 5-year all-cause mortality in patients with HIV and/or HCV.

- **Age**
- **CD4 count**
- **HIV-1 RNA**
- **Hemoglobin**
- **FIB-4 Index**
  Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis
- **eGFR**
- Estimated Golmerular Filtration Rate
- **Hepatitis C co-infection**

Build form

Please fill out the following form consisting of 13 items.

---

1. Age:

---

2. Gender: ☐ Male ☐ Female

---

3. Previous smoker? ☐ Yes ☐ No

---

4. Smoker? ☐ Yes ☐ No

---

5. Family CVD history? ☐ Yes ☐ No

---

6. Diabetes? ☐ Yes ☐ No

7. Abacavir treatment? ☐ Yes ☐ No

8. PI exposure:

9. NRTI exposure:

10. CD4 cell count:

11. Systolic blood pressure:

12. Total cholesterol:

13. HDL: