



HIV Pozitif Erkek Hastalarda Osteopeni/Osteoporoz Durumu ve D Vitamini Düzeyleri

Osteopenia/Osteoporosis and Vitamine D Levels in Our Group of Male HIV Positive Patients

Fatma GÜMÜŞER¹, Ferhat ARSLAN¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Gümüşer F, Arslan F. HIV pozitif erkek hastalarda osteopeni/osteoporoz durumu ve D vitamini düzeyleri. FLORA 2019;24(1):52-62.

ÖZET

Giriş: İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) pozitif bireylerde osteopeni/osteoporoz varlığı ve buna etki eden faktörlerle ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu konu ile ilgili veriler kısıtlıdır.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 2010-2015 yılları arasında takip edilen 18-65 yaş arası, eşlik eden hastalığı olmayan, erkek, parathormon (PTH), tiroid stimulan hormonu (TSH), testosteron, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal, D vitamini replasmanı almayan 135 HIV pozitif bireyin dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. DEXA (Dual Energy X-Ray absorptiometry) yapıldığı tarihteki CD4 sayıları, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları, antiretroviral tedavi (ART) alma/almama durumu, beden kitle indeksi (BKİ), 25 (OH) vitamin D düzeyleri ve T skorları tarandı. ART alan ve almayan grup osteopeni/osteoporoz varlığı açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 35 (18-65) yıl idi. Ortalama CD4 sayısı 431 hücre/ μ L idi, CD4 sayısı 200'ün altında olanlar grubun %12.8'ini oluşturuyordu (17/132). Grubun çoğunluğunun BKİ'si 18.5-24.9 kg/m² aralığında ve normaldi [81/135 (%60)]. D vitamini eksikliği hastaların %71.2'sinde tespit edildi. Grubun 22/135 (%16.3)'ünde osteoporoz, 74/135 (%54.8)'inde osteopeni saptandı. Tedavi alan ve almayanlar arasında osteopeni ve osteoporoz varlığı açısından istatistiksel farklılık yoktu (sırasıyla p= 0.3 ve p= 0.2).

Sonuç: Tüm toplumda olduğu gibi HIV pozitif bireylerde de D vitamini eksikliği prevalansını, osteopeni ve osteoporoz oranlarını belirleyen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteopeni; Osteoporoz; 25 (OH) vitamin D; HIV pozitif birey

SUMMARY

Osteopenia/Osteoporosis and Vitamine D Levels in Our Group of Male HIV Positive PatientsFatma GÜMÜŞER¹, Ferhat ARSLAN¹¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Goztepe Training and Research Hospital, University of Medeniyet, Istanbul, Turkey**Introduction:** Studies are still conducted on the presence and prevalence of osteopenia/osteoporosis among HIV positive individuals and associated factors. Data on this subject is scarce in developing countries.**Materials and Methods:** Medical records of 135 HIV positive individuals followed at our clinic between 2010-2015 were retrospectively reviewed. Male individuals aged between 18-65 years without any comorbid conditionS and with normal parathormone (PTH), thyroid stimulating hormone (TSH), testosterone, calcium and phosphorus levels not receiving vitamin D were included. CD4 counts, smoking and alcohol consumption habits, antiretroviral treatment (ART) status, body mass index (BMI), 25 (OH) vitamin D levels and T-scores of the individuals at the time of DEXA (Dual Energy X-Ray absorptiometry) examination were retrieved from the records. Individuals receiving and not receiving ART were compared in terms of presence of osteopenia/osteoporosis.**Results:** Mean age was 35 years (range, 18-65). Mean CD4 count was 431 cells/µl and individuals with CD4 count < 200 constituted 12.8% of the group (17/132). Majority had a normal BMI between 18.5-24.9 (81/135, 60%) kg/m² 71.2% of patients had vitamin D deficiency. Osteoporosis and osteopenia were present in 16.3% (22/135) and 54.8% (74/134), respectively. Patients receiving and not receiving ART did not differ with regard to the presence of osteopenia or osteoporosis (p= 0.3 and p= 0.2 respectively).**Conclusion:** As it is the case for overall population, new studies examining itamin D deficiency prevalence and osteopenia/osteoporosis rates among HIV positive individuals are warranted.**Key Words:** Osteopenia; Osteoporosis; 25 (OH) vitamin D; HIV positive individual**GİRİŞ**

İnsan ömrünün uzaması, hareketsiz yaşam tarzı, sigara kullanımı, zamanın büyük kısmının kapalı ortamlarda geçirilmesi, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, endüstriyel tarzda beslenme gibi sebeplerle insanlığın büyük çoğunluğu kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nda azalma ve D vitamini yetersizliği başta olmak üzere birçok kronik hastalık ve durumdan etkilenmektedir.

D vitamini önemli bir immünmodulatördür, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenler. D vitamini düzeyinde azalma otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler sistem hastalıkları, depresyon gibi birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Eksikliğinde osteopeni, osteoporoz, kas güçsüzlüğü ve kırık riskinde artış görülür^[1]. Dünya üzerinde her yaş ve etnik gruptan, yaklaşık olarak 1 milyar kişinin, D vitamini düzeyleri düşüktür^[2]. Gene

dünya üzerinde 200 milyondan fazla kişinin osteopenik olduğu tahmin edilmektedir^[3]. Türkiye'de ise 50 yaş ve üzeri erkeklerde osteoporoz %7.5 oranında bildirilmiştir^[4].

Ölümcül olmaktan uzaklaşan insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu yönetiminde de D vitamini eksikliği ve KMY'de azalma gibi yaşam kalitesini etkileyen kronik hastalıklar ve durumlar çok daha önemli hale gelmiştir^[5]. HIV pozitif bireylerde D vitamini eksikliği ile ilgili yapılan çalışmaların irdelendiği bir meta-analizde bu oranın %70.3 ile %83.7 arasında değiştiğinden bahsedilmektedir^[6].

Bu çalışmayla HIV ile enfekte erkek bireylerden oluşan grubumuzda KMY ve D vitamini düzeylerini belirlemek, bunları Türkiye ve dünya verileriyle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kliniğimizde 2010-2015 yılları arasında takip edilen HIV pozitif bireylerin dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Eşlik eden hastalığı olmayan, 18-65 yaş arası, erkek, 135 HIV pozitif birey çalışma kapsamına alındı. Parathormon (PTH), tiroid stimulan hormonu (TSH), testosteron, kalsiyum ve fosfor düzeyleri normal ve D vitamini replasmanı almayan erkek bireyler çalışmaya dahil edildi. Çalışma kapsamındaki bireylerin dosyaları DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) yapıldığı tarihteki 25 (OH) vitamin D3 düzeyleri, CD4 sayıları, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları, antiretroviral tedavi (ART) alma ve almama durumu, beden kitle indeksi (BKİ) ve T skorları açısından tarandı. ART alan ve almayan grup osteopeni/osteoporoz varlığı açısından karşılaştırıldı. 25 (OH) vitamin D3 ölçümleri standardize elektrokemilüminesans metod olan Cobas, 601, Roche ile yapıldı.

Tanımlar

BKİ < 18.5 kg/m² zayıf, 18.5-24.9 kg/m² normal ağırlık, 25-29.9 kg/m² şişman, 30 kg/m² ve üzeri obezite olarak kabul edildi^[7]. 25 (OH) vitamin D düzeyleri için 0-20 ng/mL eksiklik, 21-40 ng/mL yetersizlik, 40 ng/mL'nin üzeri yeterli düzey olarak kabul edildi. T skoru, 30 yastaki popülasyonun KMY'nin ortalamasının bir standart sapması; Z skoru, aynı yaş ve cinsiyetin ortalama KMY'nin bir standart sapması; osteopeni, T skorunun -2.5 ile -1 arasında olması; osteoporoz, T skorunun -2.5'in altında olması şeklinde tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS 17.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, numerik değişkenler medyan ve minimum-maksimum değerleri kullanılarak betimlendi. İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin analizinde ki-kare testi ya da Fisher'in kesin testi kullanıldı. İki bağımsız örnek medyanı Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Çalışma %95 güven aralığında gerçekleştirildi ve p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki 135 HIV pozitif bireyin yaş ortalaması 35 (18-65) yıl idi. Bunlardan 76 (%56.3)'sı tedavi almamış, 59 (%43.7)'u ise ART almaktaydı. Halen sigara içmekte olanlar 71 (%54.2), alkol kullanıcıları 55 (%41.7) kişiydi. Or-

talama CD4 sayısı 431 hücre/μL idi. CD4 sayısı ile ilgili veri olan hastalar incelendiğinde, CD4 sayısı 200'ün altında olan 17 kişi grubun %12.8 (17/133)'ini oluşturmaktaydı ve akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS) statüsündeydi.

BKİ 18.5 kg/m²'nin altında olanlar 6/135 (%4.4), 18.5-24.9 kg/m² arasında olanlar 81/135 (%60), 25-29.9 kg/m² arasında olanlar 38/135 (%28.1), 30 kg/m² ve üzeri olanlar 10/135 (%7.4) idi. Grubun çoğunluğunda BKİ normal iken, yaklaşık üçte birinde normalin hafif üzerindediydi.

25 (OH) vitamin D düzeyi ile ilgili veri olan hastalar incelendiğinde, bu düzey 0-20 arasında olanlar 79/111 (%71.2), 20-40 arasında olanlar 26/111 (%23.4), 40 ve üzerinde olanlar 6/111 (%5.4) idi. Grubun 22/135 (%16.3)'inde osteoporoz, 74/135 (%54.8)'inde osteopeni saptanmıştır.

Tedavi alan ve almayan grup yaş, CD4 sayısı, sigara ve alkol kullanımı açısından birbiriyile karşılaştırıldığında tedavi almakta olan grupta yaş ortalamasının ve CD4 sayısının belirgin şekilde yüksek, sigara ve alkol kullanımının ise düşük olduğu görülmüştür. BKİ'leri ve D vitamini düzeyleri açısından fark yoktur (Tablo 1).

Tedavi alan 59 hastadan 30 (%50)'unda, tedavi almayan 76 hastadan 34 (%44.7)'ünde osteopeni saptanmıştır. İki grup arasında osteopeni varlığı açısından istatistiksel farklılık yoktu (p= 0.3). Tedavi almakta olan 59 hastadan 12 (%20.3)'sinde, tedavi almayan 76 hastadan 10 (%13.2)'unda osteoporoz saptanmıştır. İki grup arasında osteoporoz varlığı açısından istatistiksel farklılık yoktur (p= 0.2) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Son 10 yılda HIV ile infekte bireylerde, D vitamini eksikliğini, düşük KMY prevalansını ve bunu etkileyen faktörleri araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. 2000 ve 2005 yılları arasındaki 11 çalışmanın ve toplam 884 HIV pozitif bireyin değerlendirildiği bir meta-analizde düşük KMY %67, osteoporoz %15 oranında saptanmıştır^[8].

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nden %77'si erkek, yaş ortalaması 41, CD4 ortalaması 464 ve ART almakta olan 653 HIV pozitif bireyde dört yıl süreyle KMY'nin izlendiği çalışmada bazal değerlendirmede %51 osteopeni, %10 osteoporoz saptanmış ve bu oranlar HIV ile infekte olmayan kontrol grubunun oranlarıyla karşılaştırıldığında HIV pozitif

Tablo 1. Tedavi alan ve almayan grubun karakteristik özellikler açısından karşılaştırılması

	Toplam	Tedavi var	Tedavi yok	p
Yaş (medyan)	35 (18)	43 (17)	31 (13.8)	< 0.001
BKİ (n, %)				0.634
Zayıf	6 (4.4)	2 (3.4)	4 (5.3)	
Normal ağırlık	81 (60)	33 (55.9)	48 (63.2)	
Şişman	38 (28.1)	18 (30.5)	20 (26.3)	
Obez	10 (7.4)	6 (10.2)	4 (5.3)	
Sigara kullanımı (n, %)				0.009
Yok	60 (45.8)	34 (58.6)	26 (35.6)	
Var	71 (54.2)	24 (41.4)	47 (64.4)	
Alkol kullanımı (n, %)				< 0.001
Yok	77 (58.3)	47 (81)	30 (40.5)	
Var	55 (41.7)	11 (19)	44 (59.5)	
CD4 (medyan)	431 (312.5)	513 (333.75)	368 (276)	0.017
CD4 (n, %)				0.829
< 200	17 (12.8)	7 (12.1)	10 (13.3)	
≥ 200	116 (87.2)	51 (87.9)	65 (86.7)	
D vitamini (medyan)	16.9 (18.3)	16.5 (21.1)	16.9 (14.8)	0.625
D vitamini (n, %)				0.159
Eksiklik	79 (71.2)	32 (66.7)	47 (74.6)	
Yetersizlik	26 (23.4)	15 (31.3)	11 (17.5)	
Yeterli düzey	6 (5.4)	1 (2.1)	5 (7.9)	
Osteoporoz (n, %)				0.262
Yok	113 (83.7)	47 (79.7)	66 (86.8)	
Var	22 (16.3)	12 (20.3)	10 (13.2)	

BKİ: Beden kitle indeksi.

grupta osteopeni ve osteoporoz oranlarının belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Dört yıl boyunca izlenen, virolojik baskılı, 170 HIV pozitif bireyin yaklaşık üçte birinde KMY'nin %5 veya üzerinde azaldığı gözlenmiştir. Düşük BKİ, beyaz olmayan ırk, uzun süreli tenofovir maruziyeti, ilerleyen yaş, işsiz veya emekli olmak osteoporoz için bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır^[9].

Fransa'dan Cazaneve ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları çalışmada ortalama yaşı 43, %73'ü erkek ve %93'ü ART almakta olan 492 HIV pozitif birey değerlendirilmiş ve osteopeni %54.6, osteoporoz %33.7 gibi çok yüksek bir oranda bildirilmiştir. İleri yaş, erkeklerle seks yapan erkek (ESE) olmak, düşük BKİ ve düşük viral yük, düşük KMY ile ilişkilendirilmiştir^[10].

İspanya'dan, 2010 yılında yayınlanan, Bonjoch ve arkadaşlarının çalışmasında %72'si erkek, ortalama yaşı 42, CD4 sayısı 219 olan 671 kişilik

HIV pozitif grupta osteopeni %47.5, osteoporoz %23 oranında saptanmış, 2.5 yıllık takip sonunda hastaların %28'inde KMY'de azalma (%15.6 osteoporozla ilerlemiş) tespit edilmiştir. Çalışma grubundan 105 bireyin beş yıllık takibinde ise ilerleme %47 (%29 osteoporoz) oranında olmuştur. İleri yaş, düşük BKİ, tenofovir maruziyet süresi, proteaz inhibitörü (PI) kullanımı düşük KMY ile ilişkili bulunmuştur^[11].

İspanya'da, ART almakta olan, yaş ortalaması 46.5 ve %74'ünü erkeklerin oluşturduğu 107 HIV ile infekte bireyde yapılan kesitsel bir çalışmada, %10'unu osteoporozun oluşturduğu, KMY'de azalma %58.9 oranında bulunmuştur. Vitamin D eksikliği %89'dur. İleri yaş, güçlendirilmiş PI ve tenofovir maruziyeti düşük KMY için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır^[12].

HIV pozitif bireylerde osteopeni ve osteoporoz oranları İtalya'dan %63.2 ve %15.1, İspanya'dan

%56.5 ve %10.7, kemik mineral dansitesinde azalma ise Brezilya'dan %14.6 olarak bildirilmiştir^[13-15].

Düşük ve orta gelirli ülkelerin HIV ile infekte bireylerinde metabolik bozuklukların değerlendirildiği bir çalışmada, Türkiye, Endonezya, Senegal ve Arjantin'de yapılan çalışmaların verileri sunulmuştur^[16,17]. Arjantin ve Türkiye'den ART alan ve hiç almamış bireylerin, Endonezya'dan ART almamış ve Senegal'den ise tedavi almakta olan bireylerin değerlendirildiği çalışmalarda osteopeni ve osteoporoz oranları sırasıyla Türkiye'den %53.9, %23.8; Endonezya'dan ileri aşamada HIV enfeksiyonu varlığına rağmen %35.6, %8.2; Arjantin'den %59, %22 ve kontrol grubundan belirgin yüksek; Senegal'den ise kontrol grubundan belirgin yüksek oranların saptandığı bildirilmiştir^[16,18-20].

ABD'de 2004-2006 yılları arasında daha önce D vitamini replasmanı almamış, ortalama yaşın 41, ortalama CD4 sayısının 471 olduğu, 672 HIV pozitif bireyin değerlendirildiği bir gözlemsel kohort çalışmasında D vitamini yetersizliği ve eksikliği %70.3 bulunmuştur. HIV ile infekte olmayan kontrol grubunda ise bu oran %79.1 olarak saptanmıştır. Çalışmada ritonavir kullanımı ile D vitamini eksikliği arasında ilişki saptanırken, KMY ile ilişki saptanmamıştır^[21]. Bu çalışma HIV pozitif bireylerde D vitamini yetersizliğini değerlendiren literatürdeki diğerlerinin aksine HIV ile infekte olmayan bireylerde D vitamini eksiklik ve yetersizliğinin, HIV ile infekte bireylere göre daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir.

Çoğunluğu ART almakta olan HIV pozitif popülasyonda D vitamini eksikliği İspanya'dan %44.2, Tayland'dan %29.9, Avustralya'dan %39, Brezilya'dan %1.6 olarak bildirilmiştir^[22-25]. ART almamış bireylerde Londra'da %58.5 olarak saptanmıştır^[26].

Türkiye'den HIV pozitif bireylerin KMY ve D vitamini düzeyleri açısından değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır. Bildiğimiz kadarıyla 2005 yılında Özçakar ve arkadaşlarının 27 HIV ile infekte bireyi değerlendirdikleri çalışmalarında osteopeni %51.8, osteoporoz %33.3 oranında saptanmıştır^[27]. Aydın ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında ise osteopeni %53.9, osteoporoz %23.8, D vitamini yetersizliği ise %68.8 olarak bildirilmiştir^[16].

HIV pozitif bireylerde en yüksek osteoporoz oranları %33.7 ile Fransa'dan Cazanave ve arkadaşları, %33.3 ile Özçakar ve arkadaşları, %23.8 ile Aydın ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir^[10,16,27]. Bizim çalışmamızda ise bu oran %16.3'tür. Cazanave ve arkadaşlarının değerlendirdiği grupta yaş ortalaması 43, Özçakar ve arkadaşlarının grubunda 27, Aydın ve arkadaşlarının grubunda 40.1 iken, bizim grubumuzda yaş ortalaması 35 idi. Aydın ve arkadaşlarının grubunun %35.7'si AIDS statüsünde iken, Cazanave'de bu oran yaklaşık %20, bizim grubumuzda ise %12.8 idi. Cazanave'nin ve Özçakar'ın grubunda neredeyse tüm grup ART alırken, bizim ve Aydın'ın grubunda ART almamış bireyler de değerlendirme kapsamına alınmıştır. Özçakar ve arkadaşları buldukları bu yüksek osteoporoz oranını etnik sebeplerle açıklamaya çalışmışlar, ayrıca kalsiyum metabolizma bozukluğu, kilo kaybı, hipogonadizm ve malnütrisyon gibi durumların KMY'sinde azalma gözlenen bireylerin yaklaşık yarısında mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Osteoporoz oranının en yüksek bildirildiği çalışmalarla karşılaştırıldığımızda grup yaşının Cazanave ve Aydın'ın gruplarından daha genç ve AIDS statüsündeki hasta oranının düşük olması, ayrıca KMY'de azalmaya sebep olabilecek faktörlerin (eşlik eden hastalık, PTH, TSH, kalsiyum, fosfor, testosteron düzeylerinde anormallik gibi) dışlanmış olması bizim çalışmamızdaki osteoporoz oranlarının yukarıda bahsedilen çalışmalara göre daha düşük olmasını açıklayabilir.

HIV pozitif bireylerde bildirilen osteoporoz oranları, ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Ancak önemli ortak nokta HIV negatif bireylerden oluşturulan kontrol gruplarına göre HIV pozitif gruplardaki osteoporoz oranlarının belirgin şekilde yüksek saptanmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda HIV negatif kontrol grubu oluşturulmamıştır. Ancak toplum bazlı çalışmalara bakıldığında, Keskin ve arkadaşlarının Trakya bölgesinde yaptıkları çalışmada 40 yaş civarı erkeklerde osteoporoz oranı %10.7, Tüzün ve arkadaşlarının Türkiye genelinde yaptıkları çalışmada ise 50 yaş üzeri erkeklerde osteoporoz oranı %7.5 olarak bildirilmiştir^[4,28].

Dünya genelinde, HIV ile infekte bireylerde yapılan çeşitli çalışmalarda osteoporoz oranı %8.2 ile %33.7 arasında bildirilmiştir^[10,18]. Bizim çalışmamızdaki osteoporoz oranının dünya genelinde HIV ile infekte bireyler için bildirilen değerlerin ortalamasında, Türkiye'de genel toplumda yapılmış çalışmalarda bildirilenlerden, özellikle yaş orta-

lamaları göz önüne alındığında, çok daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tablo 2’de sunulan uzunlamasına yapılmış olan iki çalışmada ART almakta olan bireylerde dört ya da beş yıllık gözlem sonunda KMY kaybının popülasyonun yaklaşık üçte birinde ortaya çıktığı görülmektedir^[9,11]. Burada yüksek anti-HCV pozitiflik oranı sonuçların daha da yüksek olmasına sebebiyet vermiş olabilir. Ancak genel olarak tabloda tedavi almamış hastaların dahil edildiği çalışmalarda osteoporoz oranlarının daha düşük olduğu dikkati çekmektedir. ART alan HIV pozitif bireylerde yapılan uzunlamasına çalışmalar ART kullanımı ile KMY’de azalma arasındaki ilişkiyi göstermiş olsa da bizim çalışmamızda tedavi alan ve almayan grup arasında osteopeni ve osteoporoz varlığı açısından fark saptanmamıştır. Bu durumun nedeni dahil edilen HIV pozitif birey sayısının azlığı, iki grup arasında yaş, CD4 sayısı, sigara ve alkol kullanımı açısından belirgin farklılıklar olması şeklinde açıklanabilir.

Dünya genelinde HIV pozitif bireylerde D vitamini düzeylerinin bildirildiği çalışmalardan bazıları Tablo 3’te sunulmuştur. D vitamini eksikliği oranları bu çalışmalarda %1.6 ile %89 arasında değişmektedir.^[12,23,25,29,30] Brezilya’da ekvatora yakın Maceio kentinden bildirilen bu çok düşük oran çalışma grubundaki bireylerin güneş koruyucu kullanmamaları ve güneş ışınlarına maruziyet sürelerinin uzun olmasıyla açıklanmıştır. Madrid’den bildirilen yüksek oranın ise çalışma grubunun üçte birinde sekonder hiperparatiroidizm bulgularının varlığı, ESE oranının ve yaş ortalamasının yüksekliği ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Tablodaki diğer düşük değerler Türkiye ve Tayland’dan bildirilmiştir^[16,23]. Tayland’dan bildirilen çalışmada ekvatora yakın olmasına rağmen D vitamini eksikliği prevalansının yüksek bulunduğu şeklinde yorum yapılmıştır.

Londra’dan HIV pozitif bireylerde D vitamini eksikliği oranları %58.5, %57 ve %73.5 olarak bildirilmiştir^[26,31,32]. Bu çalışmalardaki oranın yüksek olmasına sebep olan en belirgin faktörün siyah ırkın grup içinde yüksek oranda bulunması diye düşünülebileceği kanaatindeyiz.

D vitamini eksikliği, Türk halkında yaygın olarak görülmektedir. HIV pozitif bireylerde yapılan çalışmamızda saptanan %71.2 oranındaki D vitamini eksikliği prevalansı hastaneye herhangi bir sebeple başvuran, kronik hastalığı olmayan birey-

lerde saptanan %51.8 oranından ve Tamer ve arkadaşlarının çalışmalarında oluşturdukları kontrol grubunda belirlenen %63 oranından oldukça yüksektir.^[33,34] Ancak Türkiye’de ve Almanya’da yaşayan Türklerde belirlenen %78 oranından düşüktür. Bu son çalışmada dikkati çeken ise Almanlar’da bu oranın %29 olarak saptanmış olmasıdır ki bu da D vitamini eksikliğinde etnik farklılıklar için güzel bir örnek oluşturmaktadır^[35]. Türkiye’den HIV pozitif bireylerde D vitamini prevalansının gösterildiği tek çalışmayı yapmış olan Aydın ve arkadaşları ise bu oranı %14.6 olarak saptamışlardır^[16].

D vitamini eksikliği prevalansı ile ilgili çalışmalar genel toplumda ve HIV pozitif bireylerde tüm hızıyla devam etmektedir. Buna rağmen D vitamini eksikliği cut-off değerlerindeki farklılıklar, birçok çalışmada siyah ırkın çalışma kapsamına alınmış olması, gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerden ve kent dışı bölgelerden veri azlığı, çalışma kapsamına alınan bireylerin yaşam tarzı farklılıkları, kontrol gruplarının azlığı veya yokluğu net sonuçlara ulaşılamamasına sebep olmaktadır.

SONUÇ

D vitamini eksikliği HIV pozitif bireyler de dahil olmak üzere tüm dünya popülasyonunu etkilemektedir. Literatürdeki birçok çalışmaya rağmen HIV pozitif bireylerde D vitamini eksikliği prevalansının HIV negatif topluma göre yaygınlık durumunu gösteren, HIV pozitif bireylerde osteopeni ve osteoporoz varlığına etki eden faktörleri tam olarak belirleyebilmek için ise eşlik eden hastalığı olmayan, tedavi almamış hastalarda ve ART kullanımı boyunca osteopeni ve osteoporoz prevalansını izleyen kesitsel ve uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: FG, FA

Analiz/Yorum: FG, FA

Veri Sağlama: FG, FA

Yazım: FG, FA

Gözden Geçirme ve Düzeltme: FG, FA

Onaylama: FG, FA

Tablo 2. HIV pozitif bireylerde osteoporoz oranlarının sunulduğu bazı çalışmalar

Çalışma, yıllar	n	Erkek %	ESE %	Yaş* %	Güncel CD4		ART alan %	Osteoporoz %	Çalışma türü	Önemli notlar
					sayısı (hücre/ μ L)	%				
Brown TT, 2006 ABD, Almanya, Arjantin, Avustralya, Fransa, İngiltere, İspanya, İtalya, Japonya	884	76		45			80	1.5	Meta-analiz (11 çalışma)	HIV negatif bireylerden oluşan 654 kişilik kontrol grubu var HIV pozitif bireylerde osteoporoz kontrol grubuna göre üç kat, PI kullananlarda kullanmayanlara göre 1.6 kat fazla ART alan ve almamış gruplar karşılaştırıldığında ART alan grupta KMY'de azalma 2.5 kat fazla
Escota GV, 2016 ABD	653	77		41	464		79	10	Kohort Anti-HCV (+) %13	Dört yıl sonunda hastaların 1/3'ünde KMY'de %5 ve üzerinde azalma
Bonjoch A, 2010 İspanya	671	71.9		42	496		99	23	Kohort Anti-HCV- HBsAg pozitifliği %35.8	Beş yıl sonunda hastaların %47'sinde KMY'de azalma, 1/3'ünde osteoporoz gelişimi gözlenmiş, tenofovir maruziyeti ve PI kullanımını KMY'de azalma ile ilişkili
Cazanave C, 2008 Fransa	492	73	57	43	200 %19.7 AIDS		93.1	33.7	Kesitsel	İleri yaş, ESE olma, düşük Bkİ, düşük VY KMY'de azalma ile ilişkili
Cervero M, 2018 İspanya	107	69.2	13.1	46.5	497		100	10	Kesitsel	Hastaların %28'inde sekonder hiperparatiroidizm İleri yaş, tenofovir maruziyeti ve PI kullanımını KMY'de azalma ile ilişkili
Santi D, 2016 İtalya	1204	100		45	497		100	15.1	Kesitsel	D vitamini eksikliği ile düşük KMY arasında ilişki saptanmamış
Negredo E, 2014 İspanya	232	78.9	66.8	28	563 %6.9 AIDS		94	10.7	Vaka-kontrol (altı merkez)	HIV negatif bireylerden oluşan 75 kişilik kontrol grubu var Bu grupta osteoporoz oranı %4
Gomes DC, 2015 Brezilya	273	0		47.7	%25 AIDS		78		Kesitsel	HIV negatif 264 kadından oluşan kontrol grubu var HIV pozitif grupta düşük KMY oranı %14.6 iken kontrol grubunda %4.6
Masyeni S, 2013 Endonezya	73	65.2	37	33	144		Naive	8.2	Kesitsel	İleri aşamada HIV enfeksiyonu ve düşük KMY için yüksek risk faktörlerine sahip olan grupta osteoporoz oranı çok yüksek değil

Tablo 2. HIV pozitif bireylerde osteoporoz oranlarının sunulduğu bazı çalışmalar (devamı)

Çalışma, yıllar	n	Erkek %	ESE %	Yaş* %	Güncel CD4 sayısı (hücre/ μ L)	ART alan %	Osteoporoz %	Çalışma türü	Önemli notlar
Caurnil A, 2012 Senegal	207	32.3		47	496	100		Kohort Anti-HCV (+) %5.8	HIV negatif bireylerden oluşan 207 kişilik kontrol grubu var HIV pozitif bireylerde KMY'de azalma kontrol grubuna göre belirgin yüksek
Bruera D, 2003 Arjantin	127	79				87	22	Kesitsel	HIV negatif bireylerden oluşan 15 kişilik kontrol grubu var Kontrol grubunda osteoporoz oranı %0
Özçakar L, 2005 Türkiye	27	55		39.4	451	100	33.3		
Aydın OA, 2013 Türkiye	126	84		40.1	440 %35.7 AIDS	63.5	23.8	Kesitsel	Kadınlar erkeklerden daha yüksek osteoporoz oranlarına sahip bulunmuş Osteoporozu sebep olabilecek sekonder sebepler dışlanmış
Bu çalışma	135	100		35	431 %12.8 AIDS	43.7	16.3	Kesitsel	CD4 sayısının azlığı ile KMY'de azalma arasında ilişki saptanmış

* Yaş, ilgili çalışmada bildirilen yaş verisinin niteliğine göre ortalama ya da medyan yaş değeridir.

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, ESE: Erkeklerle seks yapan erkek, PI: Proteaz inhibitörü, AIDS: Akkiz immünyetmezlik sendromu, HCV: Hepatit C virüsü, VY: Viral yük, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, ART: Antiretroviral tedavi, BKİ: Beden kitle indeksi.

Tablo 3. HIV pozitif bireylerde D vitamini eksikliği oranlarının sunulduğu bazı çalışmalar

Çalışma, yıllar	n	Erkek %	ESE %	Yaş*	Güncel CD4 sayısı (hücre/ μ L)	ART alan %	D vitamini eksiklik sınırı	D vitamini eksikliği oranı	Çalışma türü	Önemli notlar
Dao CN, 2011, ABD	672	76	55	41	471	79.4	30 ng/mL	70.3		HIV ile enfekte olmayan kontrol grubunda D vitamini eksikliği %79 oranıyla HIV pozitif gruptan yüksek
Cervero M, 2018, İspanya	107	54	58.7	46.5	497	100	20 ng/mL	89	Kesitsel	Hastaların %28'inde sekonder hiperparatiroidizm
Cerverao M, 2013, İspanya	352	67.9	16.1	27.6	491	88.1	20 ng/mL	44.2	Kesitsel	ART ile D vitamini düzeyleri incelenmiş ve sadece güçlendirilmiş PI monoterapisi, D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmamış
Avihingsanon A, 2015, Tayland	673	53	18.8	41	571	99	20 ng/mL	29.9	Kesitsel	Ortalama 9 yıl ART almış Kadın cinsiyet ve efavirenz kullanımı D vitamini hipovitaminozu için bağımsız risk faktörü
Klassen KM, 2016, Avustralya	997	88	69	41	569	66	50 nmol/L	39	Kesitsel	HIV ile enfekte olmayan 3653 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırma yapılmış Bu grupta D vitamini eksikliği %23 oranında saptanmış
Canuto JMP, 2015, Brezilya	125	48.8	40.2	40.2	%12 AIDS	83.2	20 ng/mL	1.6	Kesitsel	HIV pozitif kadınlarda HIV negatiflere göre D vitamini eksikliği iki kat daha fazla bulunmuş
Gedela K, 2013, Londra	253	82	36	36	450	Naive	50 nmol/L	58.5	Kesitsel	D vitamini eksikliği saptanan HIV pozitif bireylerden %75'i siyah ırka mensup
Wasserman P, 2010, ABD	62	100	48	48	541	57	50 nmol/L	41.9	Kesitsel	%10'u siyah ırk Sigara ve NNRTI kullanımı D vitamini eksikliği ile ilişkili
Aydın OA, 2013, Türkiye	126	84	40.1	40.1	440	63.5	25 nmol/mL	14.6	Kesitsel	
Bu çalışma	135	100	35	35	431	43.7	20 ng/mL	71.2	Kesitsel	

* Yaş, ilgili çalışmada bildirilen yaş verisinin niteliğine göre ortalama ya da medyan yaş değeridir.

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü, ESE: Erkeklerle seks yapan erkek, ART: Antiretroviral tedavi, PI: Proteaz inhibitörü, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, NNRTI: Nonnükleozid revers transkriptaz inhibitörü.

KAYNAKLAR

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080S-6S.
3. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
4. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarimyak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012;23:949-55.
5. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JJ, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015;16 (Suppl 1):S137-46.
6. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in hiv infection: not only a bone disorder. *Biomed Res Int* 2015;2015:735615.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
8. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20:2165-74.
9. Escota GV, Mondy K, Bush T, Conley L, Brooks JT, Onen N, et al. High prevalence of low bone mineral density and substantial bone loss over 4 years among HIV-infected persons in the era of modern antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:59-67.
10. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008;22:395-402.
11. Bonjoch A, Figueras M, Estany C, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence of and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010;24:2827-33.
12. Cervero M, Torres R, Agud JL, Alcazar V, Jusdado JJ, Garcia-Lacalle C, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in Spanish treated HIV-infected patients. *PLoS One* 2018;13:e0196201.
13. Santi D, Madeo B, Carli F, Zona S, Brigante G, Vescini F, et al. Serum total estradiol, but not testosterone is associated with reduced bone mineral density (BMD) in HIV-infected men: a cross-sectional, observational study. *Osteoporos Int* 2016;27:1103-14.
14. Negredo E, Domingo P, Ferrer E, Estrada V, Curran A, Navarro A, et al. Peak bone mass in young HIV-infected patients compared with healthy controls. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:207-12.
15. Gomes DC, Valadares AL, Amaral E, Ferreira Nde O, Pinto-Neto AM, Baccaro LF, et al. Association between HIV infection and bone mineral density in climacteric women. *Arch Osteoporos* 2015;10:33.
16. Aydin OA, Karaosmanoglu HK, Karahasanoglu R, Tahmaz M, Nazlican O. Prevalence and risk factors of osteopenia/osteoporosis in Turkish HIV/AIDS patients. *Braz J Infect Dis* 2013;17:707-11.
17. Ali MK, Magee MJ, Dave JA, Ofotokun I, Tungsiripat M, Jones TK, et al. HIV and metabolic, body, and bone disorders: what we know from low- and middle-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;67 (Suppl 1):S27-39.
18. Masyeni S, Utama S, Somia A, Widiana R, Merati TP. Factors influencing bone mineral density in ARV-naive patients at Sanglah Hospital, Bali. *Acta Med Indones* 2013;45:175-9.
19. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:1917-23.
20. Cournil A, Eymard-Duvernay S, Diouf A, Moquet C, Coutherut J, Ngom Gueye NF, et al. Reduced quantitative ultrasound bone mineral density in HIV-infected patients on antiretroviral therapy in Senegal. *PLoS One* 2012;7:e31726.
21. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011;52:396-405.
22. Cervero M, Agud JL, Torres R, Garcia-Lacalle C, Alcazar V, Jusdado JJ, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected out-patients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy. *HIV Med* 2013;14:556-62.
23. Avihingsanon A, Kerr SJ, Ramautarsing RA, Praditpornsilpa K, Sophonphan J, Ubolyam S, et al. The Association of Gender, Age, Efavirenz Use, and Hypovitaminosis D Among HIV-Infected Adults Living in the Tropics. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2016;32:317-24.
24. Klassen KM, Fairley CK, Kimlin MG, Kelly M, Read TR, Broom J, et al. Ultraviolet index and location are important determinants of vitamin D status in people with human immunodeficiency virus. *Photochem Photobiol* 2015;91:431-7.
25. Canuto JM, Canuto VM, de Lima MH, de Omena AL, Morais TM, Paiva AM, et al. Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59:34-41.
26. Gedela K, Edwards SG, Benn P, Grant AD. Prevalence of vitamin D deficiency in HIV-positive, antiretroviral treatment-naive patients in a single centre study. *Int J STD AIDS* 2014;25:488-92.
27. Ozcakar L, Guven GS, Unal S, Akinci A. Osteoporosis In Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 2005;16:1363-7.
28. Keskin Y, Cekin MD, Gündüz H, Lüleci NE, Giray E, Sur H, et al. The prevalence of osteoporosis in the Thrace region of Turkey: a community-based study. *Turk J Phys Med Rehab* 2013;60:335-40.
29. Klassen KM, Fairley CK, Kimlin MG, Hocking J, Kelsall L, Ebeling PR. Vitamin D deficiency is common in HIV-infected southern Australian adults. *Antivir Ther* 2016;21:117-25.

30. Wasserman P, Rubin DS. Highly prevalent vitamin D deficiency and insufficiency in an urban cohort of HIV-infected men under care. *AIDS Patient Care STDS* 2010;24:223-7.
31. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, Wilkinson A, Sheehy CA, Bano G, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:496-9.
32. Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010;24:1923-8.
33. Ucar F, Yavuz-Taslipinar M, Ozden-Soydas A, Ozcan N. Ankara Etik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran hastalarda 25-OH vitamin D düzeyleri. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2:12-5.
34. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2011;21:891-6.
35. Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, Akinci A, Demir E, Bodeker RH, et al. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-40.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Fatma GÜMÜŞER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
İstanbul-Türkiye

E-posta: fatmasargin2002@yahoo.com