

HIV İnfeksiyonu ve Antiretroviral Tedavinin Osteopeni Gelişimine Etkileri

Effects of HIV Infection and Antiretroviral Therapy on Development of Osteopenia

Elif Tükenmez-Tigen¹, Volkan Korten²

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

²Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Osteopeni, osteoporoz ve osteonekroz "human immunodeficiency virus" (HIV) ile infekte kişilerde sık görülmekte olan hastalıklardır. Antiretroviral tedavi başlanan HIV ile infekte hastalarda, ilk 2 yıl içinde %2-6 oranında kemik mineral dansitesi (KMD)'nde azalma görülmektedir. HIV enfeksiyonunun, geleneksel osteoporoz risk faktörlerinin ve tedavide kullanılan antiretrovirallerin KMD'de azalmaya neden olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda fraktür riskinin de HIV ile infekte bireylerde arttığı gösterilmiştir. Günümüzde tüm HIV-pozitif post-menopozal kadınların ve 50 yaş üstü erkeklerin fragilite kırıklarına yönelik olarak taranması önerilmektedir. Bu yazıda HIV ile infekte bireylerde osteopeniye yönelik tanı ve tedavi yaklaşımları irdelenmiştir. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 51-7.*

Anahtar Sözcükler: HIV, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi, metabolik kemik hastalıkları.

Abstract

Osteopenia, osteoporosis and osteonecrosis are frequently observed in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Low bone mineral density (BMD) is seen in 2–6% of patients with HIV infection within the first 2 years of antiretroviral therapy. It is generally believed that HIV infection itself and the antiretroviral therapy both contribute to low BMD, together with the traditional risk factors of osteoporosis. Recent studies have demonstrated an increased risk of fracture in HIV-infected patients. Today, it is suggested that all HIV-positive women and men aged over 50 years should be screened for fragility fractures. In this study, the diagnosis and treatment of osteopenia in HIV-infected individuals are discussed. *Klimik Dergisi 2012; 25(2): 51-7.*

Key Words: HIV, highly active antiretroviral therapy, metabolic bone disease.

Giriş

"Human immunodeficiency virus" (HIV) ile infekte bireyler, antiretroviral tedavi (ART) ile daha uzun yaşama-ya devam ettikçe sistemik metabolik komplikasyonlar da daha sık görülmeye başlamıştır. Kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari yapısı üzerinde gelişen olumsuz etkiler sebebiyle kemik mineral dansitesi (KMD)'nde azalma ve kemiklerde fraktür riski ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda, HIV ile infekte bireylerde KMD'de azalmaya neden olabilecek faktörler ortaya konulmuştur (Tablo 1) (1). Bu faktörler, sedanter yaşam, hormonal faktörler, kullanılan antiretroviral ilaçlar (proteaz inhibitörleri [PI], ya da nükleotid/nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri [NRTI]), HIV enfeksiyonunun süresi, saptanan en düşük CD4 sayısı, viral yükün yüksek olması, ART öncesi vücut kitle indeksi (VKİ)'nin düşük olması, kötü alışkanlık-

lar (tütün, alkol ve opiyat kullanımı), ileri yaş, erkek cinsiyet ve hepatit virüsleriyle infekte olmadır (1).

Osteopeni, Osteoporoz, Osteonekroz

Kemik, sürekli yapım ve yıkımın olduğu kalsifiye bir dokudur. Osteoporozda yapım ve yıkım arasındaki denge bozulmakta, KMD'nin azalmasıyla fraktürler ortaya çıkabilmektedir. "Dual-energy x-ray absorptiometry" (DEXA) yöntemi kullanılarak yapılan KMD değerlendirilmesi; Dünya Sağlık Örgütü kriterleri esas alınarak T skoruna (ölçülen KMD'nin genç erişkin referans popülasyonun ortalama KMD'siyle kıyaslanmasının standard sapma [SD] olarak tanımlanmasına) göre yapılmaktadır (2). Bu kriterlere göre postmenopozal kadın ve 50 yaş ve üstü erkeklerde T skorunun -1 SD'nin altında olması normal, -1 ile -2.5 SD arasında olması osteopeni, -2.5

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Elif Tükenmez-Tigen, İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Tel./Phone: 216 651 37 83 Faks/Fax: +90 216 566 40 23 E-posta/E-mail: fetukenmez@yahoo.com

(Geliş / Received: 11 Temmuz / July 2012; Kabul / Accepted: 20 Temmuz / July 2012)

doi:10.5152/kd.2012.16

SD'nin üzerinde olması osteoporoz olarak tanımlanmıştır. Elli yaşından daha genç kişilerdeyse (aynı yaştaki cins ve etnisite bakımından eşleştirilmiş bireyler esas alınarak) Z skoru kullanılması tercih edilir; bu skorun -2.0 ve üzerinde olması anormal kabul edilmektedir (3).

Avasküler nekroz olarak da isimlendirilen osteonekroz, kemiğin epifiz veya subartiküler bölgesinde gelişen infarkttr. Özellikle kalça kemiğinde meydana gelir. HIV enfeksiyonunda osteonekroz gelişimi ilk olarak 1990 yılında gösterilmiştir (4). Miller ve arkadaşları (5)'nin yaptığı çalışmada 339 asemptomatik HIV-pozitif hastanın %4.4'ünde femur başı avasküler nekrozu tespit edilmiştir.

Yirmi kesitsel çalışmayı içeren bir meta-analizde 884 HIV-pozitif hastanın %67'sinde KMD azalması ve %15'inde osteoporoz saptanmıştır (6). HIV enfeksiyonunun yaşlanmakta olan erkeklerde ortaya çıkardığı risklerin araştırıldığı "Cohort of HIV-at risk Aging Men's Prospective Study" (CHAMPS) kapsamına

Tablo 1. HIV ile İnfekte Hastalarda ve Genel Popülasyonda KMD Azalmasına Neden Olabilecek Faktörler

HIV-Pozitif Hastalara Özgü Risk Faktörleri	
HIV enfeksiyonunun süresi	
En düşük CD4 sayısı	
İleri yaş	
Erkek cinsiyet	
VKİ'nin düşük olması	
PI, NRTI ve NNRTI kullanımı	
Tütün kullanımı	
Opiyat (metadon) kullanımı	
Lipoatrofi	
Hepatit virüsleriyle koinfeksiyon (kadınlarda)	
Genel Popülasyondaki Ek Risk Faktörleri	
Menopoz	
Fiziksel inaktivite	
Yoğun alkol kullanımı	
Nütrisyonel eksiklik	
Hipogonadizm	
Kortikosteroidler	

Tablo 2. Sık Görülen Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Hipogonadal Durumlar	Erken menopoz, düşük testosteron, premenopozal oligomenore
Diğer Endokrin Bozukluklar	Adrenal yetmezlik
Gastrointestinal Hastalıklar	Malabsorpsiyon
Hematolojik Hastalıklar	Hemofili, orak hücreli anemi
Pulmoner Hastalıklar	Amfizem
Alışkanlıklar	Alkol (>3 kadeh/gün), sigara, düşük kalsiyum içeren beslenme, metadon/opiyat kullanımı, fiziksel inaktivite
Diğer	Kronik metabolik asidoz, kronik enfeksiyon, kronik böbrek hastalığı, depresyon, vitamin D eksikliği
İlaçlar	Antiretroviraller, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri, glitazonlar, fazla tiroksin kullanımı

49 yaş ve üzerinde %59'u HIV-pozitif olan 559 erkek katılımcı alınmıştır. Bu çalışmada enfeksiyonun kendisinin, ART'nin ve yaşam koşullarının KMD üzerine etkileri araştırılmış, sonuç olarak enfeksiyonun bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (7).

HIV enfeksiyonu dışında, genetik, hipogonadal ve diğer endokrin bozukluklar gibi sekonder nedenler de KMD azalmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle HIV-pozitif hastalarda öncelikle sekonder nedenler ekarte edilmelidir (Tablo 2) (8).

HIV Enfeksiyonunun Kemik Demineralizasyonuna Etkisi

Kemik dokusunun yapılması kompleks bir süreçtir. Bu yapılamada paratiroid hormonu (PTH), 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol), kalsitonin, östrojen ve androjen gibi çeşitli hormonlar etkilidir. *In vitro* çalışmalarda HIV viral proteini (gp120)'nin osteoblast fonksiyonu üzerinde inhibitör etkili olduğu gösterilmiştir (9). HIV gp120, primer osteoblast apoptozunu artırarak kalsiyum depolanmasını, alkalen fosfataz aktivitesini ve kemiğe spesifik "runt-related transcription factor 2" (RUNX2) ekspresyonunu azaltmaktadır (10). T hücrelerinden salınan interferon- α (IFN- α), interferon- β (IFN- β), tümör nekroz faktörü (TNF- α), IL-1, IL-6 ve IL-11, osteoklast formasyonunu etkilemektedir (11). HIV gp120, aynı zamanda osteoklastik aktivite için çok önemli olan "receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand" (RANKL)'in mononükleer kan hücrelerinden salınımını da artırmaktadır (9,12,13). Aukrust ve arkadaşları (14)'nin yaptığı 38 HIV-pozitif hastayı içeren bir çalışmada, osteokalsin düzeyinin azalması (kemik yapım ürünü) ve C-telopeptid (kemik yıkım ürünü) düzeyinin artmasıyla TNF- α arasındaki ilişkiye bakılmış ve ART alan 16 hastada osteokalsin düzeyinin arttığı, TNF- α ve HIV RNA düzeylerinin ise azaldığı saptanmıştır.

Özetle, HIV enfeksiyonu, tek başına kemik demineralizasyonuna neden olmakla birlikte HIV enfeksiyonuyla ilişkili pro-inflamatuvar yanıt ve immün aktivasyon da bu sürece katkıda bulunmaktadır (Tablo 3) (1).

Antiretrovirallerin Kemik Demineralizasyonuna Etkisi

Osteoporoz sıklığı ART alan HIV-pozitif hastalarda HIV-negatif hastalara göre üç kat daha yüksek bulunmuştur (6). Bazı çalışmalar iki yıllık ART sonrası KMD oranlarının %2-6 arasında azaldığını göstermiştir (15,16). On çalışmayı içeren

Tablo 3. HIV İnfeksiyonunun Kemik Dokusu Üzerindeki Olası Etkileri

Faktör	Osteoblast	Osteoklast
HIV Viral Proteinleri	Osteoblast fonksiyonunu azaltır. Apoptozu artırır. Osteoblastlara hücrel farklılaşmayı azaltır.	Osteoklastik aktiviteyi artırır.
Proinflamatuvar Yanıt ve İmmün Aktivasyon Durumu	TNF- α , osteoblast apoptozunu aktive edebilir.	RANKL, makrofaj koloni stimulan faktörü ve TNF- α , osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu artırabilir.

Tablo 4. Antiretrovirallerin Kemik Üzerindeki ve Vitamin D, PTH veya Fosfat Dengesi Üzerinden Olası Etkileri

Antiretroviral	Osteoblast	Osteoklast	Vitamin D/PTH Metabolizması ve Fosfat Dengesi
PI	Osteoblastik aktiviteyi azaltır. (indinavir, ritonavir)	Osteoklastik aktiviteyi artırır. (sakinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir)	25-hidroksilaz ve 1 α -hidroksilaz inhibisyonu (ritonavir, indinavir, nelfinavir)
NRTI		Osteoklastik aktiviteyi artırır. (zidovudin, didanozin, lamivudin)	Renal fosfat kaybı, intestinal fosfat emiliminde azalma (tenofovir), PTH artışı (tenofovir). 1 α -hidroksilaz fonksiyonunda azalma (tenofovir)
NNRTI			24-hidroksilazda artış yoluyla 25-hidroksi vitamin D metabolizmasında artma

bir meta-analizde ART alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında ART alanlardaki KMD azalmasının 2.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (6). HIV ile infekte olan ve olmayan erkeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada fraktür sıklığı HIV-pozitif olanlarda 2.5/1000 hasta yılı, HIV-negatif olanlarda 1.9/1000 hasta yılı olarak bulunmuştur (17). ART, kemik yapılanmasındaki hücrelere direkt etkiyle, renal fosfat kaybını artırarak ya da D vitamini ve PTH metabolizmasını modifiye ederek indirekt yolla osteopeniye neden olmaktadır (Tablo 4) (1).

In vitro çalışmalarda PI'ların osteoklast rezorpsiyonunu artırarak ve osteoblastların yapılanma fonksiyonunu azaltarak kemik kaybına neden olduğu gösterilmiştir (9,18). Nükleozid analogları, direkt veya indirekt olarak mitokondriyal toksisite üzerinden kemik demineralizasyonuna neden olmaktadır. NRTI'lar içinde didanozin, lamivudin ve zidovudinin osteoklastogenezi aktive ettiği gösterilmiştir. NRTI verilen bazı vakalarda osteopeni, mitokondriyal toksisiteye bağlı olarak gelişen hiperlaktik asidemiyeye veya aşırı üretilen laktik asidin tamponlanması için kalsiyum hidroksiapatitin kullanılması sonucunda ortaya çıkmaktadır (19). Randomize kontrollü bir çalışmada tenofovir (TDF) veya stavudin, lamivudin ve efavirenzle (EFV) kombine edilmiş ve tedavinin 48. haftasında TDF alan grupta lomber vertebralarda bazale göre belirgin bir değişiklik saptanmıştır (20). TDF, indirekt olarak proksimal tubuluslarda toksik etkiyle fosfat kaybına neden olurken, EFV ve PI'lar, vitamin D metabolizması üzerinden indirekt yolla kemik döngüsünü artırmaktadır. İndinavir *in vitro* kemik nodül formasyonunu ve osteoblasta dönüşümü inhibe etmektedir.

Plasebo kontrollü çift kör iPrEx çalışmasında HIV enfeksiyonu olmayan erkeklerle seks yapan erkeklere temas öncesi profilakside TDF/emtrisitabin verilmiş ve ilacın kemik yoğunluğu üzerine etkisi araştırılmıştır (21). TDF/emtrisitabin alan kolda plaseboyla karşılaştırıldığında KMD'de belirgin bir azalma tespit edilmiştir. "Metabolic Effects of Different Classes of Antiretrovirals" (MEDICLAS) çalışmasında zidovudin/la-

mivudin ve lopinavir/ritonavir kombinasyonunun, nevirapin ve lopinavir/ritonavir kombinasyonundan daha fazla kemik demineralizasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (22). TDF ve stavudin karşılaştırıldığı Gilead GS 903 çalışmasında kemik demineralizasyonunun ART'nin ilk aylarında geliştiği ve takip eden zamanlarda stabil kaldığı gösterilmiştir (23). Bu çalışmada üç yıllık ART sonrası tenofovir alan grupta stavudin alanlara göre KMD'de belirgin bir azalma saptanmıştır.

Osteopeni ve osteoporoz riski PI ve NRTI'lar birlikte kullanıldığında daha çok artmaktadır. Tebas ve arkadaşları (24)'nın yaptıkları çalışmada PI alan hastaların %50'sinde osteopeni ve %21'inde osteoporoz tespit edilmiştir. Moore ve arkadaşları (25), PI alan hastaların %71'inde KMD azalması saptamışlardır. Benzer olarak Tsekas ve arkadaşları (26), zidovudin ve diğer NRTI'ların vücut yağ oranını ve KMD'yi azalttığını göstermiştir. TDF kemik kaybında artışa neden olmaktadır; fakat kemik kırıklarına yol açtığına dair bir çalışma yoktur. Süregelen yeni çalışmalarda, TDF hepatit B tedavisinde de kullanılabilirliği için, HIV enfeksiyonundan bağımsız olarak TDF'nin kemik üzerine olan etkisi değerlendirilebilecektir. Bu bağlamda KMD azalması olan hastalarda TDF kullanılmaması için sağlam kanıtlar yoktur. Bununla beraber, osteoporozu veya kemik kırığı olduğu bilinen hastalarda alternatif ART'ye geçilmesi veya çok yakın takiple kemik dansitesi monitorizasyonu yapılarak TDF kullanılabilirliği belirtilmektedir.

Özetle, kemik kaybı ART başladıktan hemen sonra başlamakta ve 1-2 yıl sonra stabilize olmaktadır. TDF içeren rejimler verildiğinde kemik kaybının daha fazla olduğu ve PI'ların kemik demineralizasyonu üzerinde belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir.

Antiretrovirallerin Vitamin D veya Paratiroid Hormon Metabolizması ve Fosfat Dengesi Üzerine Etkisi

Vitamin D3 normal kemik dokusunun devamı için gerekli potent bir hormondur. Kemik yapılanmasındaki biyo-

lojik etkileri 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) üzerinden gerçekleşmektedir. Vitamin D'nin aktifleşmesi karaciğerde 25-hidroksilasyon ve takiben böbrek proksimal tubuluslarında 1α hidroksilasyon enzimleriyle olurken, inaktifleşmesi 24 hidroksilaz enzimiyle gerçekleşir. Osteomalasi kemik mineralizasyonunun bozulmasıdır ve şiddetli olduğu durumlarda kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü ve tutukluğa yol açabilir. Osteoporoz ve osteomalasi farklı tablolar olup, nedenleri ve tedavileri farklıdır. Vitamin D eksikliği kemikte fosfat kaybıyla beraber osteomalasiye neden olur (27). 25-hidroksi vitamin D'nin <20 ng/ml (50 nmol/l) olması, vitamin D eksikliği olarak tanımlanmaktadır. Serum 25-hidroksi vitamin D'nin <30 ng/ml (75 nmol/l) olmasıysa vitamin D yetersizliği olarak tanımlanır ve HIV-pozitif hastaların %60-90'ında görülür (28,29). NNRTI, TDF ve PI'ların vitamin D ve/veya PTH metabolizması ve fosfat dengesi üzerine etki edebildiği gösterilmiştir (30,31).

a) NNRTI: EFV ve diğer NNRTI'lar sitokrom P450'yi aktive ederek 25-hidroksi vitamin D'nin 24 hidroksilazla inaktive hale gelmesine neden olurlar (32). Brown ve McComsey (15), EFV içeren ART'nin EFV içermeyenlere göre 25-hidroksi vitamin D düzeyinde belirgin bir azalmaya ve hipovitaminoza neden olduğunu göstermiştir. MONET çalışmasında NNRTI veya PI bazlı ART alan hastalarda EFV ve/veya zidovudin tedavisinden darunavir/ritonavir tedavisine geçişin vitamin D düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (33).

b) Tenofovir: TDF ile ilişkili osteopeni ve osteomalasiye en önemli mekanizma renal toksisiteye bağlı olarak gelişen fosfor dengesindeki ve vitamin D metabolizmasındaki bozulmadır (34,35). Proksimal tubulus epitel hücrelerinde gelişen hasarla renal toksisite meydana gelir. Bu durum glomerüller filtrasyonunun bozulmasına ve hipofosfatemiyeye neden olmaktadır. 25-hidroksi vitamin D'nin 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümü 1α -hidroksilaz enzimiyle proksimal tubuluslarda gerçekleştiğinden, TDF ile ilişkili proksimal tubulus disfonksiyonu vitamin D'nin aktifleşmesini de olumsuz etkilemektedir. Bazı çalışmalardaysa 1α -hidroksilaz düşük bulunmamıştır. Özellikle vitamin D düzeyleri suboptimal olan HIV-pozitif hastaların TDF tedavisi sonrası PTH düzeylerinin yükseldiği gözlenmiştir (36,37). Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada TDF tedavisinden kaçınılması gerektiği, vitamin D3 desteğiyle verilmesi halinde PTH değerlerini düşürerek TDF ile ilişkili kemik kaybından korunulabileceği gösterilmiştir (38).

Sonuç olarak TDF ile ilişkili kemik kaybı çok daha komplike bir durum olup, sadece proksimal tübülöpatiye bağlı fosfat kaybından veya vitamin D metabolitlerinin azalmasından kaynaklanmamaktadır.

c) Proteaz İnhibitörleri: PI'lar sitokrom P450 enzimleri için potent inhibitördür. 1α -hidroksilaz ve 25-hidroksilaz enzimleri birer sitokrom P450 monooksijenazı oldukları için PI tarafından inhibe edildiklerinde vitamin D3 biyoaktivasyonu bozulmaktadır. *In vitro* çalışmalarda ritonavir, indinavir ve nelfinavirin hepatik 25-hidroksilaz ve makrofajda 1α -hidroksilaz aktivitesini azaltarak vitamin D aktivitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir (39).

İmmün Rekonstitüsyonun Etkileri

ART alan HIV ile enfekte hastalarda hızlı bir şekilde lenfoid dokulardan fonksiyonel CD4 hücreleri salınarak immün

rekonstitüsyon meydana gelmektedir. ART başlandıktan sonraki 12 hafta içinde T hücrelerinde belirgin bir iyileşme meydana gelir. Bu dönem ART ilişkili kemik kaybının maksimum olduğu dönemdir. İmmün rekonstitüsyon süresince kemik formasyonunu ve rezorpsiyonunu etkileyen sitokin konsantrasyonları değişmektedir (40). Ofotokun ve arkadaşları (41), yaptıkları bir çalışmada immün rekonstitüsyonun ART ile ilişkili kemik kaybında önemli rolü olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada tedavi almamış HIV-pozitif hastalarda ART verildikten hemen sonra kemik rezorpsiyonunun arttığı, 12. haftada pik yaptığı ve 24. haftada belirgin yüksekliğin devam ettiği, aynı zamanda RANKL düzeylerinin devamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Bu 12 haftalık süre içinde yüksek RANKL ve TNF- α düzeyleriyle rezorpsiyon şiddetinin paralellik gösterdiği vurgulanmıştır.

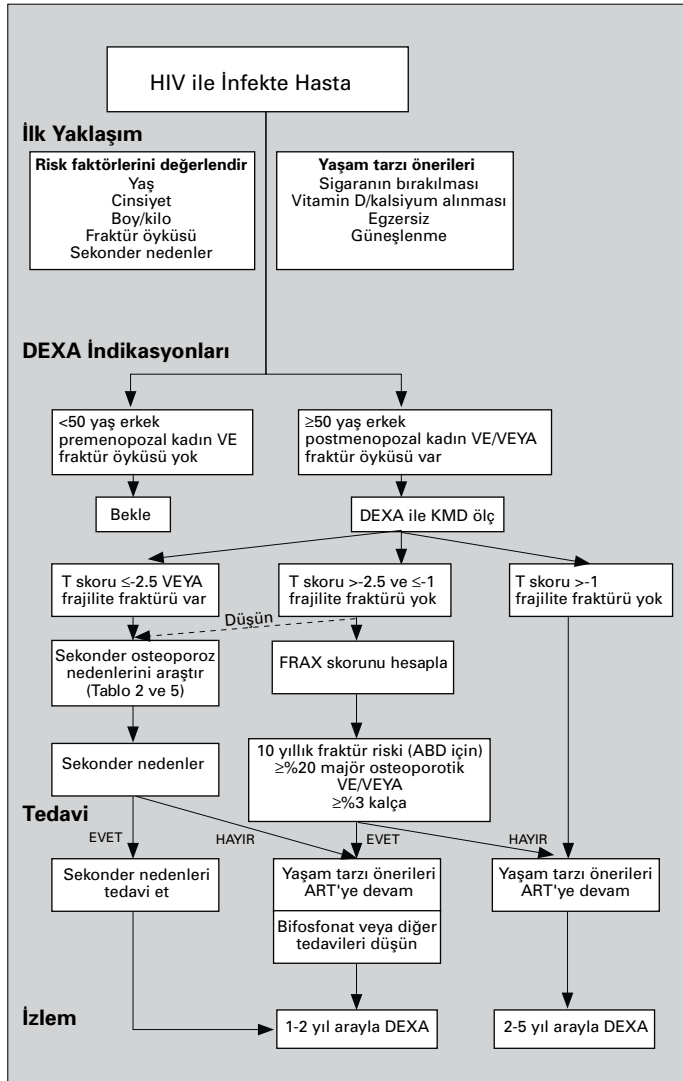
HIV-Pozitif Hastalarda Vertebral Kırık Değerlendirmesi

Son kılavuzlar genel popülasyonda KMD azalmasının tedavisi için ≥ 65 yaş kadın, ≥ 70 yaş erkek ve herhangi bir yaşta frajil fraktür öyküsü olan bireylere tarama amaçlı DEXA yapılmasını önermektedir (Şekil 1). Bunlara risk faktörleri ilave edilmesi durumunda daha genç postmenopozal kadınlara ve ≥ 50 yaş erkeklere de DEXA yapılması önerilmektedir (3). HIV enfeksiyonunun da bir risk faktörü olduğu konusunda yaygın bir görüş oluşmaya başlamıştır. Sonuç olarak HIV ile enfekte hastalara, postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkek olması halinde DEXA yapılması gerektiği vurgulanmıştır (8). Daha genç hastalarda fraktür riski düşük olduğu için önerilmemekteyse de, fraktür öyküsü olan kişilerde yaşa veya cinsiyete bakılmaksızın DEXA yapılması önerilmektedir (42). Osteoporoz veya osteopeni için genelde önerilen testler Tablo 5'te gösterilmiştir (8).

Tedavi

HIV enfeksiyonu ve ART ile osteoporoz arasındaki kompleks ilişki nedeniyle tedavi süresince stratejik önlemlerin alınması önem taşımaktadır. Osteoporozu tetikleyen inaktivite, sigara, alkol kullanımı, nütrisyonel yetmezlik ve hipogonadizm gibi faktörler için gerekli önlemler ve tedaviler düzenlenmelidir. Özellikle metadon, kortikosteroid, antikonvülan, pentamidin gibi ilaçlar kemik demineralizasyonunu tetiklediği için dikkatle kullanılmalıdır. Kalsiyum emilimi yeterli vitamin D düzeylerine bağlı olduğundan, Avrupa AIDS Klinik Derneği (EACS) önerilerine göre bütün HIV ile enfekte hastalarda vitamin D düzeylerine bakılması ve 25-hidroksi vitamin D düzeyini 40-60 ng/mL arasında tutmak için gereği halinde replasmanı önerilmektedir (43). Rutin olarak günde 1000-2500 mg kalsiyum, 800-1000 İÜ vitamin D alınması önerilmektedir (8). Yüksek protein içeren diyet, aşırı kafein tüketimi, fosfor ve sodyum alımı kalsiyum kaybını artırdığı için proteini azaltılmış diyet önerileri getirilmelidir. Glukokortikoid alan hastalar T skoru ≤ 1 olması halinde hemen destek tedavisi almalıdır. En sık kullanılan farmakolojik tedavi ajanları kalsiyum, vitamin D ve östrojen, bifosfonat, kalsitonin ve selektif östrojen modülatörleri gibi antirezorptif ajanlardır. Diğer ajanlar fluor tuzları, PTH, vitamin D'nin aktif formu (kalsitriol, alfafalsidol) ve anabolik steroidlerdir.

Osteonekroz tedavisinin esası ise cerrahi müdahaledir.



Şekil 1. HIV-pozitif hastada osteoporoz yaklaşım (44).

Sekonder Nedenlerin Tedavisi

KMD azalmasını açıklayacak sekonder nedenler saptanması halinde spesifik tedavisi yapılmalıdır (Şekil 1) (44). Sekonder hiperparatiroidizm veya osteomalasi varlığında yüksek doz vitamin D yüklemesi yapılması gerekmektedir.

Amerikan Ulusal Osteoporoz Vakfı önerilerine göre HIV ile infekte hastalarda osteoporoz tedavisi, KMD azalmasına neden olan sekonder nedenler tedavi edildikten sonra, postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaş erkeklerde T skoru -2.5 'in altında veya fraktür öyküsü varsa yapılmalıdır (3). Osteopenisi olan veya 10 yıllık major fraktür riski olan grup için "Fracture Risk Assessment Tool" (FRAX) skorlaması yapılarak tedaviye karar verilmelidir (45). On yıllık genel fraktür risk oranı $\geq 20\%$ veya kalça fraktür oranı $\geq 3\%$ ise farmakolojik tedavi verilmesi önerilmektedir. Osteopenisi ve kilo kaybı olan HIV-pozitif hastalar, dorsal ve lomber düz grafiler çekilerek sessiz vertebral fraktürler açısından araştırılmalıdır (46).

Spesifik Farmakolojik Tedavi

Hormon: Erken menopoz tanısıyla kemik kaybını önlemek için östrojen kullanılması gerektiği bilinmektedir. Ancak kan-

Tablo 5. Sekonder Osteopeni ve Osteoporoz İçin Önerilen Testler

Hemogram
BUN, kreatinin, total kalsiyum, fosfat, albümin, alkalen fosfataz
25-hidroksi vitamin D
PTH, TSH
24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin
Total ve serbest testosteron (erkeklerde)
Östradiol, FSH, LH, prolaktin (amenoreesi olan genç kadınlarda)
Spot idrarda fosfat ve kreatinin, eşzamanlı olarak kanda fosfat ve kreatinin (TDF alan hastalarda fraksiyonel fosfat atılımını hesaplamak için)

ser (meme, endometrium), kardiyovasküler hastalık ve derin ven trombozu riskleri nedeniyle birinci basamakta kullanılması önerilmemektedir. Postmenopozal kadınlarda göğüs kanseri riski oluşturmayan selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifen önerilmektedir.

Bifosfonatlar: Bifosfonat tedavisi osteoporoz riski olan premenopozal ve hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlara, osteoporozu olan erkeklere ve yüksek doz kortikosteroid alan tüm HIV hastalarına verilmelidir. Bifosfonatlar kemik matrikse yapışarak osteoklast inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir. Oral bifosfonatlar haftalık (alendronat) veya aylık (risedronat ve ibandronat) olarak verilirken; intravenöz bifosfonat (ibandronat) 3 ayda bir, zoledronik asid ise yılda bir sıklıkta verilir. Hepsı fraktür riskini azaltırken ibandronatın kalça fraktürünü önleyici etkisi daha zayıftır (47). Intravenöz formlar oral bifosfonatları tolere edemeyen veya tedaviye uyumu düşük hastalara verilmelidir.

Intranazal kalsitoninin etkisi bifosfonatlarla karşılaştırıldığında daha düşüktür. PTH analogu olan teriparatid, osteoblastları aktive ederek yeni kemik formasyonunu sağlamaktadır. Bununla beraber ciddi osteoporozu olan ve daha önce bifosfonat kullanmış hasta grupları için saklanmalıdır (48).

Osteoporoz beklenmedik şekilde şiddetliyse, KMD azalmasına yol açan önemli ikincil nedenler varsa veya tedavi başarısızlığı ve intoleransı söz konusuysa tecrübeli bir endokrinoloji, romatoloji veya fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanıyla konsültasyon düşünülmelidir.

Sonuç

Osteopeni, osteoporoz ve osteonekroz, ART alan HIV-pozitif hastalarda görülen önemli komplikasyonlardır. Multipl faktörler kemik bozuklukları patogeneğinde etkilidir. Osteopeni ve osteoporozun tersine osteonekroz nadir görülen bir sorundur. HIV enfeksiyonunun progresyonu ve ART kullanımı, osteoporozu kolaylaştırıcı etkenlerdir. HIV ile infekte hastaların ART ile beklenen yaşam süreleri uzamakta, dolayısıyla osteoporozun oluşması ve uzun süreli tedavisiyle ilgili geniş çaplı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011; 13(2): 109-18.
- Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994; 843: 1-129.
- Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008; 11(4): 473-7. [\[CrossRef\]](#)
- Goorney BP, Lacey H, Thurairajasingam S, Brown JD. Avascular necrosis of the hip in a man with HIV infection. *Genitourin Med.* 1990; 66(6): 451-2.
- Miller KD, Masur H, Jones EC, et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med.* 2002; 137(1): 17-25. [\[CrossRef\]](#)
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006; 20(17): 2165-74. [\[CrossRef\]](#)
- Arnsten JH, Freeman R, Howard AA, Floris-Moore M, Lo Y, Klein RS. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *AIDS.* 2007; 21(5): 617-23. [\[CrossRef\]](#)
- McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(8): 937-46. [\[CrossRef\]](#)
- Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem.* 2003; 278(48): 48251-8. [\[CrossRef\]](#)
- Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007; 23(12): 1521-30. [\[CrossRef\]](#)
- Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signalling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature.* 2000; 408:600-605. [\[CrossRef\]](#)
- Raisz L, Aubin JE, eds. Bone metabolism and HIV disease: meeting report [Internet]. Washington, DC: The Forum for Collaborative HIV Research, George Washington University School of Public Health and Health Services [erişim 1 Temmuz 2012]. <http://www.hivforumannals.org/index.php/annals/article/view/43/36>.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature.* 2000; 408(6812): 600-5. [\[CrossRef\]](#)
- Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(1): 145-50. [\[CrossRef\]](#)
- Brown TT, McComsey GA, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva BA. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 51(5): 554-61. [\[CrossRef\]](#)
- Duvivier C, Kolta S, Assoumou L, et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS.* 2009; 23(7): 817-24. [\[CrossRef\]](#)
- Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One.* 2011; 6(2): e17217. [\[CrossRef\]](#)
- Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem.* 2002; 277(22): 19247-50. [\[CrossRef\]](#)
- Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001; 15(6): 703-9. [\[CrossRef\]](#)
- Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004; 292(2): 191-201. [\[CrossRef\]](#)
- Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of FTC/TDF on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx study [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (February 27-March 2, 2011, Boston, MA). Alexandria, VA: CROI, 2011: Abstract 94LB.
- van Vonderen MG, Lips P, van Aagtmael MA, et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS.* 2009; 23(11): 1367-76. [\[CrossRef\]](#)
- Powderly W, Cohen C, Gallant J, Lu B, Enejosa J, Cheng AK. Similar incidence of osteopenia and osteoporosis in antiretroviral-naive patients treated with tenofovir DF or stavudine in combination with lamivudine and efavirenz over 144 weeks [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (February 22-25, 2005, Boston, MA). Alexandria, VA: CROI, 2005: Poster 823.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS.* 2000; 14(4): F63-7. [\[CrossRef\]](#)
- Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *AIDS.* 2001; 15(13): 1731-3. [\[CrossRef\]](#)
- Tsekes G, Chryso G, Douskas G, et al. Body composition changes in protease inhibitor-naive HIV-infected patients treated with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med.* 2002; 3(2): 85-90. [\[CrossRef\]](#)
- Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007; 24(12): 1017-29. [\[CrossRef\]](#)
- Bang UC, Shakar SA, Hitz MF, et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: a descriptive cross-sectional study. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(4): 306-10. [\[CrossRef\]](#)
- Dao CN, Patel P, Overton ET, 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(3): 396-405. [\[CrossRef\]](#)
- 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(4): 223-7. [\[CrossRef\]](#)
- Vescini F, Cozzi-Lepri A, Borderi M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and factors associated with vitamin D deficiency and morbidity among HIV-infected patients enrolled in a large Italian cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 58(2): 163-72. [\[CrossRef\]](#)
- Mouly S, Lown KS, Kornhauser D, et al. Hepatic but not intestinal CYP3A4 displays dose-dependent induction by efavirenz in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(1): 1-9. [\[CrossRef\]](#)
- Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moecklinghoff C. Improvement in vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: Results from the MONET trial. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011; 27(1): 29-34. [\[CrossRef\]](#)
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* 2008; 22(2): 99-103. [\[CrossRef\]](#)

35. Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev.* 2011; 13(2): 109-18.
36. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ, et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 54(5): 496-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Masiá M, Padilla S, Robledano C, López N, Ramos JM, Gutiérrez F. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012; 28(3): 242-6. [\[CrossRef\]](#)
38. Havens PL, Stephensen CB, Hazra R, et al. Vitamin D3 decreases parathyroid hormone in HIV-infected youth being treated with tenofovir: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(7): 1013-25. [\[CrossRef\]](#)
39. Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS.* 2003; 17(4): 513-20. [\[CrossRef\]](#)
40. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature.* 1999; 397(6717): 315-23. [\[CrossRef\]](#)
41. Ofotokun I, Weitzmann N, Vunnavu A, et al. HAART-induced immune reconstitution: a driving force behind bone resorption in HIV/AIDS [Abstract]. In: *Program and Abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (February 27- March 2, 2011, Boston, MA). Alexandria, VA: CROI, 2011: Abstract 78.
42. McComsey GA, Huang JS, Woolley IJ, et al. Fragility fractures in HIV-infected patients: need for better understanding of diagnosis and management. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic).* 2004; 3(3): 86-91. [\[CrossRef\]](#)
43. European AIDS Clinical Society Guidelines. Prevention and Management of Non-infectious Co-morbidities in HIV [Internet]. Paris: European AIDS Clinical Society [erişim 1 Temmuz 2012]. http://www.europeanidsclinicalociety.org/Guidelines/G2_p32.htm.
44. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(8): 937-46. [\[CrossRef\]](#)
45. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool [Internet]. Sheffield, UK: University of Sheffield [erişim 5 Temmuz 2012]. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>.
46. Lundgren JD, Battegay M, Behrens G, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines on the prevention and management of metabolic diseases in HIV. *HIV Med.* 2008; 9(2): 72-81. [\[CrossRef\]](#)
47. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet.* 1996; 348(9041): 1535-41. [\[CrossRef\]](#)
48. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003; 349(13): 1216-26. [\[CrossRef\]](#)