

İT.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**HIV İLE YAŞAYAN HASTALARDA KEMİK HOMEOSTAZİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÜKLEER FAKTÖR KAPPA-B LİGANDININ
RESEPTÖR AKTİVATÖRÜ VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİ İLE
DİĞER SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. PINAR BELVİRANLI KESKİN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**HIV İLE YAŞAYAN HASTALARDA KEMİK HOMEOSTAZİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÜKLEER FAKTÖR KAPPA-B LİGANDININ
RESEPTÖR AKTİVATÖRÜ VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİ İLE DİĞER
SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. PINAR BELVİRANLI KESKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. İBRAHİM ERAYMAN

KONYA, 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan gurur duyduğum, yetişmemde büyük emeği olan; mesleki, etik ve insani değerlerini örnek alacağım değerli tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim ERAYMAN'a,

Bilgisi, sakinliği ve tecrübesiyle eğitimimi tamamlamamda büyük katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Bahar KANDEMİR'e,

Eğitimim boyunca çalışma azmi ile örnek aldığım ve desteğiyle üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Esmâ KEPENEK KURT'a,

Başım sıkıştığında kapısını rahatça çaldığım, deneyimleri ile yolumu doğru çizmeme yardım eden hem ablam hem hocam değerli Dr. Öğr. Üyesi Rukiyye BULUT'a,

Bu zorlu süreçte sadece çalışma ortamını değil her anımı paylaştığım, arkadaştan öte kardeş olduğum asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Zeynep GÜREL, Uzm. Dr. Sümeyye ATASEVER YÜCE, Uzm. Dr. Nagehan GENÇ, Dr. Esra KOCAKIR, Uzm. Dr. Rümeyza ÇAĞAN KABAK'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve numunelerin toplanmasında gösterdikleri tüm yardımları için minnettar olduğum Dr. Ceren ERYILMAZ YAMAN ve Dr. Sümeyye MALKONDU'ya,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma,

Emektar ve vefakâr tüm sağlık memuru, hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Bugünlerimin mimarı; destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan; üzerimde sonsuz hak ve emekleri olan, çok sevdiğim annem Selma BELVİRANLI ve babam Ahmet Nuri BELVİRANLI'ya,

Dünyanın en şanslı kardeşi hissettirdikleri için ablalarım Momo'm ve Züloş'uma,

Tek kişilik dev teknik desteğim Hakkı abime, bu süreçte varlıklarıyla beni mutlu eden canım yeğenim Zeynep ve babası Mehmet abime,

Hayatımın her anında özellikle eğitimim süresince sonsuz sabır ve desteğiyle yanımda olan, o olmasaydı yapamayacağım çok sevgili hayat arkadaşım Uzm. Dr. Doğukan Mustafa KESKİN' e,

Varlığıyla gücüme güç katan, yüzüne her baktığımda kalbimde çiçekler açtıran canım kızım Eda' ma teşekkürlerimle...

HAZİRAN, 2025

Dr. Pınar BELVİRANLI KESKİN

ÖZET

HIV İLE YAŞAYAN HASTALARDA KEMİK HOMEOSTAZİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE NÜKLEER FAKTÖR KAPPA-B LİGANDININ RESEPTÖR AKTİVATÖRÜ VE OSTEOPROTEGERİN DÜZEYLERİ İLE DİĞER SERUM BİYOBELİRTEÇLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. PINAR BELVİRANLI KESKİN

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2025

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile yaşayan bireylerde kemik homeostazisinin değerlendirilmesinde RANKL (Nükleer Faktör Kappa-B Ligandının Reseptör Aktivatörü), OPG (Osteoprotegerin) ve RANKL/OPG oranı gibi serum biyobelirteçlerinin rolünü incelemek ve bu belirteçlerin kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

YÖNTEM: Çalışmaya 80 HIV pozitif birey dahil edildi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri, yaşam tarzı alışkanlıkları, antiretroviral tedavi (ART) rejimleri ve laboratuvar parametreleri kayıt altına alındı. Serum RANKL, OPG, vitamin D, paratiroid hormonu, inflamatuvar belirteçler ve immün sistem parametreleri ile KMY ölçümleri değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların yaşlarının ortanca değeri 37 yıl olup, yaş ile RANKL ($r=-0,381$, $p<0,001$) ve OPG ($r=-0,355$, $p=0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. RANKL (ortanca: 95,9 pg/mL), OPG (ortanca: 1,8 ng/mL) ve RANKL/OPG oranı (ortalama $55,9\pm 12,6$) ile KMY arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). CD4/CD8 oranı ile RANKL ($r=0,311$; $p=0,005$) ve OPG ($r=0,333$; $p=0,003$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Başvuru anı HIV RNA düzeyi ile RANKL ($r=-0,232$; $p=0,038$) ve OPG ($r=-0,263$; $p=0,018$) düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. Hemoglobinin ($r=-0,250$; $p=0,025$) ve albümin ($r=-0,268$; $p=0,016$) düzeyleri RANKL/OPG oranı ile negatif korelasyon gösterdi. İnflamatuvar belirteçler (C-reaktif protein, interlökin-6, eritrosit sedimentasyon hızı) ve vitamin D düzeyleri ile RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

SONUÇ: HIV ile yaşıyan bireylerde kemik döngüsü; immünolojik durum, viremi düzeyi, ART ve yaş gibi çok sayıda faktörün etkileşimiyle şekillenen karmaşık bir süreçtir ve RANKL/OPG sistemi bu sürecin yalnızca bir parçasını oluşturmaktadır. Bu nedenle biyobelirteçlerin hem sistemik hem de lokal düzeyde birlikte değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Antiretroviral Tedavi, HIV, Kemik Mineral Yoğunluğu, Osteoprotegerin, RANKL

ABSTRACT

COMPARISON OF RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR KAPPA-B LIGAND, OSTEOPROTEGERIN LEVELS AND OTHER SERUM BIOMARKERS IN THE ASSESSMENT OF BONE HOMEOSTASIS IN PATIENTS LIVING WITH HIV

DR. PINAR BELVİRANLI KESKİN

DISSERTATION, KONYA, 2025

OBJECTIVE: This study aimed to investigate the role of serum biomarkers such as RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), OPG (Osteoprotegerin), and the RANKL/OPG ratio in the assessment of bone homeostasis among individuals living with human immunodeficiency virus (HIV), and to explore their relationship with bone mineral density (BMD).

METHOD: A total of 80 HIV-positive individuals were included in the study. Sociodemographic characteristics, lifestyle habits, antiretroviral therapy (ART) regimens, and laboratory parameters of the participants were recorded. Serum levels of RANKL, OPG, vitamin D, parathyroid hormone, inflammatory markers, and immune system parameters were assessed along with BMD measurements.

RESULTS: The median age of the patients was 37 years. A significant negative correlation was found between age and RANKL ($r=-0.381$, $p<0.001$) and OPG ($r=-0.355$, $p=0.001$) levels. No significant association was observed between RANKL (median: 95.9 pg/mL), OPG (median: 1.8 ng/mL), or the RANKL/OPG ratio (mean: 55.9 ± 12.6) and BMD ($p>0.05$). The CD4/CD8 ratio showed a significant positive correlation with both RANKL ($r=0.311$, $p=0.005$) and OPG ($r=0.333$, $p=0.003$). Initial HIV RNA levels were significantly negatively correlated with RANKL ($r=-0.232$, $p=0.038$) and OPG ($r=-0.263$, $p=0.018$) levels. Hemoglobin ($r=-0.250$, $p=0.025$) and albumin ($r=-0.268$, $p=0.016$) levels were negatively correlated with the RANKL/OPG ratio. No statistically significant association was found between inflammatory markers (c-reactive protein, interleukin-6,

erythrocyte sedimentation rate), vitamin D levels, and RANKL, OPG, or the RANKL/OPG ratio ($p > 0.05$).

CONCLUSION: Bone remodelling in individuals living with HIV is a complex process shaped by multiple factors, including immunological status, viral load, ART, and age. The RANKL/OPG system constitutes only a part of this process. Therefore, it is suggested that biomarkers be evaluated comprehensively at both systemic and local levels.

Keywords: Antiretroviral Therapy, HIV, Bone Mineral Density, Osteoprotegerin, RANKL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. HIV	3
2.1.1. TARİHÇE	4
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3. PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.1.4. KLİNİK	9
2.1.5. TANI	11
2.1.6. TEDAVİ.....	15
2.2. KEMİK HOMEOSTAZI	18
2.2.1. KEMİK METABOLİZMASINI DÜZENLEYEN FAKTÖRLER	18
2.2.3. OSTEOPOROZ VE KEMİK METABOLİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ ...	20
2.2.4. HIV ENFEKSİYONUNUN KEMİK METABOLİZMASI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇLAR.....	50

7. KAYNAKLAR.....51

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. HIV tedavisinde geçmişten günümüze kullanılan ilaçlar	16
Tablo 2.2. DSÖ'nün DEXA ile KMY ölçülen hastaların osteoporoz sınıflandırılması	22
Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Yaşam Tarzı Alışkanlıkları ve Bulaş Yolu.....	29
Tablo 4.2. Hastaların Ek Hastalıkları.....	30
Tablo 4.3. Hastaların Mevcut Kullandığı ART Rejimleri.....	31
Tablo 4.4. Hastaların Hematolojik Parametreleri.....	32
Tablo 4.5. Hastaların Elektrolit ve Biyokimyasal Parametreleri	34
Tablo 4.6. Hastaların İnflamatuvar Belirteçlerinin Sayısal Değerleri	35
Tablo 4.7. Hastaların Viral Yükü ve Bağışıklık Sistemi Parametreleri	35
Tablo 4.8. Hastaların Lipid Profili Değerleri	36
Tablo 4.9. Kemik Mineral Yoğunluğunun Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 4.10. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi	39
Tablo 4.11. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranlarının Demografik, Klinik, Yaşam Tarzı Faktörleri ile Kemik Sağlığı Üzerine İlişkisi	41

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 2.1. HIV Virion Yapısı.....	6
Şekil 2.2 Tedavisiz HIV Enfeksiyonunun Seyri.....	10
Şekil 2.3. HIV enfeksiyonunun seyrinde saptanabilen virolojik göstergeler	12
Şekil 2.4. HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritması	14
Şekil 2.5. HIV enfeksiyonlarının doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma	15
Şekil 2.6. HIV'in neden olduğu kemik kaybında immun sistem temelli mekanizması	23

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABC	: Abakavir
AIDS	: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AZT	: Zidovudin
BİC	: Biktegravir
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
COB	: Kobisistat
CPK	: Kreatinin Fosfokinaz
CRP	: C-Reaktif Protein
DEXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyometri
DNA	: Deoksiriboz Nükleik Asit
DRV/R	: Darunavir/Ritonavir
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Dolutegravir
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EVG	: Elvitegravir
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
FTC	: Emtrisitabin
HBV	: Hepatit B Virüs
HCV	: Hepatit C Virüs

HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HTLV	: İnsan T-Lenfotropik Virüsleri
IFA	: İndirekt İmmünfloresan Antikor
IL	: İnterlökin
INSTI	: İntegraz İnhibitörü
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LIA	: Line İmmunoassay
NIH	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri
NNRTI	: Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
NRTI	: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü
OD	: Optik Dansite
OPG	: Osteoprotegerin
PI	: Proteaz İnhibitörü
PTH	: Paratiroid Hormonu
RAL	: Raltegravir
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
RANKL	: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand
RNA	: Ribonükleik Asit
TAF	: Tenofovir Alafenamid
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
UNAIDS	: Birleşmiş Milletler HIV ve AIDS Ortak Programı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

3TC : Lamivudin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), bağışıklık sistemini hedef alarak ciddi immün yetmezliğe neden olan ve dünya genelinde sağlık sorunlarına yol açan önemli bir viral enfeksiyondur. Birleşmiş Milletler HIV ve AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2024 verilerine göre günümüzde 39,9 milyon kişi HIV ile yaşamaya devam etmekte ve enfeksiyonla ilişkili morbidite ve mortalite önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır (Gayle ve Hill 2001). Modern antiretroviral tedaviler (ART), HIV'i kronik bir hastalık olarak yönetmeyi sağlamakla birlikte, uzun vadede hastaların yaşam kalitesini ve genel sağlığını etkileyebilir (Aydın ve Koç 2017).

HIV enfeksiyonu ve ART'nin yan etkileri, metabolik değişiklikler, kardiyovasküler hastalık riskinde artış ve özellikle kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkilerle ilişkilendirilmiştir. Çeşitli çalışmalar, HIV ile yaşayan bireylerde kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma, osteopeni ve osteoporoz insidansında artış gibi sorunların yaygın olduğunu göstermektedir (Compston 2016, Shawa ve ark 2024). Bu durumun nedenleri arasında HIV enfeksiyonunun kendisi, kronik inflamasyon, ART'nin etkileri ve bağışıklık sistemindeki fonksiyon bozuklukları ve yetersizlikler yer almaktadır (Schinas ve ark 2024).

Kemik homeostazisi, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dinamik denge ile sağlanmaktadır. Bu dengeyi düzenleyen en önemli sistemlerden biri, nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve Osteoprotegerin (OPG) sistemidir. RANKL, osteoklast aktivitesini ve kemik yıkımını teşvik ederken, OPG RANKL'ı bağlayarak bu süreci inhibe eder ve kemik koruyucu bir rol üstlenir (Udagawa ve ark 2021). HIV ile yaşayan bireylerde RANKL/OPG dengesindeki bozulmalar, kemik homeostazisinde önemli bir rol oynamaktadır. Ancak bu mekanizmaların detayları tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (Kelesidis ve ark 2014).

Bu bağlamda, HIV ile yaşayan bireylerde kemik sağlığını değerlendirmek için RANKL, OPG ve diğer serum biyobelirteçlerinin incelenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın amacı, HIV ile yaşayan bireylerde kemik homeostazisini değerlendirmek ve bu hastalarda RANKL, OPG ile diğer serum biyobelirteçlerinin düzeylerini incelemektir.

Çalışma, HIV enfeksiyonu ve ART'nin kemik metabolizması üzerindeki etkilerini anlamayı ve bu biyobelirteçlerin klinik uygulamalardaki potansiyel değerini ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Ayrıca, RANKL ve OPG seviyelerinin diğer serum biyobelirteçleri ile olan ilişkileri değerlendirilerek, HIV ile ilişkili kemik sağlığı bozukluklarının mekanizmalarına ışık tutulması amaçlanmaktadır. Bu kapsamda elde edilecek verilerin, HIV ile yaşayan bireylerde kemik sağlığı değerlendirmesi ve yönetimine yönelik klinik yaklaşımları geliştirmeye katkıda bulunması beklenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HIV

HIV, Retroviridae ailesi içinde Lentivirus cinsine dahil edilen bir retrovirüstür. Lipid zarfla çevrili olan bu virüs, pozitif polariteli Ribonükleik asit (RNA) genomuna sahiptir ve yaklaşık 110 nm çapında bir virion yapısı sergiler. Enfekte edici viral partiküller, her biri 9-10 kb uzunluğunda iki kopya tek zincirli RNA molekülü içerir. Bu genomik yapı, HIV'in replikasyon ve patogenez mekanizmalarındaki özgün biyolojik işlevlerin temelini oluşturarak, virüsün yüksek mutasyon hızı ve adaptasyon kabiliyeti ile ilişkili özelliklerini destekler (Swinkels ve ark 2025).

HIV, bağışıklık sistemine zarar veren ve tedavi edilmediği takdirde edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) olarak bilinen ilerleyici bir duruma yol açabilmektedir. Öncelikli olarak CD4+ T lenfositlerini enfekte ederek bağışıklık yanıtını zayıflatır. Ters transkriptaz enzimi aracılığıyla kendi genetik materyalini konak hücrenin deoksiriboz nükleik asidine (DNA) entegre eder ve bu şekilde enfekte hücrelerin çoğalması sırasında viral replikasyonu sağlar (Balasubramaniam ve ark 2019). Tedavi edilmediğinde, HIV enfeksiyonu bağışıklık sisteminde ciddi bir zayıflamaya neden olur, bu da fırsatçı enfeksiyonlara ve çeşitli kanser türlerine karşı artmış duyarlılık ile sonuçlanır (Carbone ve ark 2022, Justiz Vaillant ve Naik 2025).

HIV, kan ve vücut sıvıları yoluyla bulaşır. En yaygın bulaşma yolları arasında korunmasız cinsel ilişki, kontamine iğne veya enjektörlerin paylaşılması, HIV pozitif bir anneden çocuğuna gebelik, doğum veya emzirme yoluyla bulaş ve HIV ile enfekte kan ürünlerinin kullanımı yer alır (Shaw ve Hunter 2012). Bununla birlikte etkili test yöntemleri ve tedavi stratejileri sayesinde bu yollarla bulaşın kontrol altına alınması konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir.

HIV enfeksiyonunun tedavisinde, ART geliştirilmesiyle birlikte önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. ART, HIV viral yükünü baskılayarak bağışıklık fonksiyonlarını korur ve hastalığın ilerlemesini önler. Günümüzde HIV ile yaşayan bireyler, düzenli tedavi ve takiplerle uzun ve sağlıklı bir yaşam sürdürebilmektedir. Ancak bu tedavilerin uzun süreli yan etkileri özellikle metabolik bozukluklar, kardiyovasküler risk ve kemik sağlığı

üzerindeki etkiler klinik olarak önemli sorunlar arasında yer almaktadır (Swinkels ve ark 2025). Bu nedenle, HIV enfeksiyonu ve ART'nin sistemik etkilerinin anlaşılması hem hastaların yaşam kalitesini artırmak hem de hastalık yönetimini optimize etmek açısından kritik öneme sahiptir.

2.1.1. Tarihçe

HIV'in modern anlamda fark edilmesi, 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından genç, sağlıklı bireylerde nadir görülen *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve Kaposi sarkomu vakalarının raporlanmasıyla başlamıştır. Bu olguların ortak özelliği, ciddi bağışıklık baskılanmasıydı. Eylül 1982'de CDC tarafından ilk defa AIDS terimi kullanılmıştır. 1983 yılında Fransız araştırmacı Luc Montagnier ve ekibi, HIV'i izole ederek "lenfadenopati ile ilişkili virüs" olarak adlandırmıştır (Barré-Sinoussi ve ark 1983). Aynı dönemde Amerikalı bilim insanı Robert Gallo liderliğindeki bir grup, virüsü "human T-cell lymphotropic virus type III" (HTLV-III) adıyla tanımlamıştır (Gallo ve ark 1983). Daha sonra yapılan araştırmalar, iki grup tarafından tanımlanan virüsün aynı olduğu sonucuna ulaşmış ve 1986 yılında bu virüs HIV olarak isimlendirilmiştir (Coffin ve ark 1986).

1987'de, ilk antiretroviral ilaç olan azidotimidin veya zidovudin (AZT), İspanya'da piyasaya sürüldü ve HIV replikasyonunu kısmen ve geçici olarak engelleme kapasitesine sahipti. Randomize, çift kör klinik bir çalışmada bu tedaviyi alan hastaların önemli ölçüde daha uzun bir sağ kalım süresine sahip olduğu gösterildi. Bu keşif HIV'e karşı mücadelede atılan ilk terapötik adımdır (Fischl ve ark 1987).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya genelinde milyonlarca bireyi etkileyen HIV, küresel boyutta yayılım göstermektedir. UNAIDS verilerine göre, HIV salgınının başlangıcından bu yana tahmini 88,4 milyon kişinin HIV ile enfekte olduğu, 42,3 milyon kişinin ise AIDS ile ilişkilendirilen hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir. Aynı rapora göre, dünya genelinde 39,9 milyon kişi HIV ile yaşamaya devam ederken 2023 yılında 1,3 milyon yeni enfeksiyon saptanmıştır. AIDS ile ilişkilendirilen hastalıklar sonucu 630.000

kişi hayatını kaybederken, antiretroviral tedaviye erişim ise 30,7 milyon bireyle sınırlı kalmıştır.

Ülkemizde HIV/AIDS, bildiri mi zorunlu hastalıklar arasında yer almakta olup, ilk vaka 1985 yılında kaydedilmiştir. Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS istatistikleri verilerine göre, 1 Ocak-7 Kasım 2024 tarihleri arasında 1.527 HIV pozitif birey ve 40 AIDS vakası olmak üzere toplam 1.567 yeni vaka doğrulama testi ile tespit edilmiştir. İlk vakanın kaydedildiği 1985 yılından 7 Kasım 2024 tarihine kadar doğrulama testi ile tespit edilerek bildiri mi yapılan toplam 45.835 HIV pozitif birey ve 2.438 AIDS vakası bulunmaktadır. HIV ve AIDS vakalarının %81,8'i erkek, %18,2'si kadın olup, %16,1'i yabancı uyruklu bireylerden oluşmaktadır. Vakalar en sık 25-29 ve 30-34 yaş gruplarında görülmektedir. Bulaşma yolları incelendiğinde, bildirilen vakaların %58,9'unda bulaşma yolu belirtilmemiştir. Bildirilen vakaların %94,4'ünde HIV'in en yaygın bulaşma yolu cinsel temastır. Damar içi madde kullanımı %1,2, anneden bebeğe geçiş %1,2, çoklu bulaşma ise %2,2 oranında rapor edilmiştir. Yıllar içinde vaka sayılarında artış gözlenmekte olup, 2020 yılında 3.137 HIV pozitif vaka bildirilmişken, 2023 yılında bu sayı 6.185'e yükselmiştir.

2.1.3. Patofizyoloji

2.1.3.1. HIV'in Yapısı

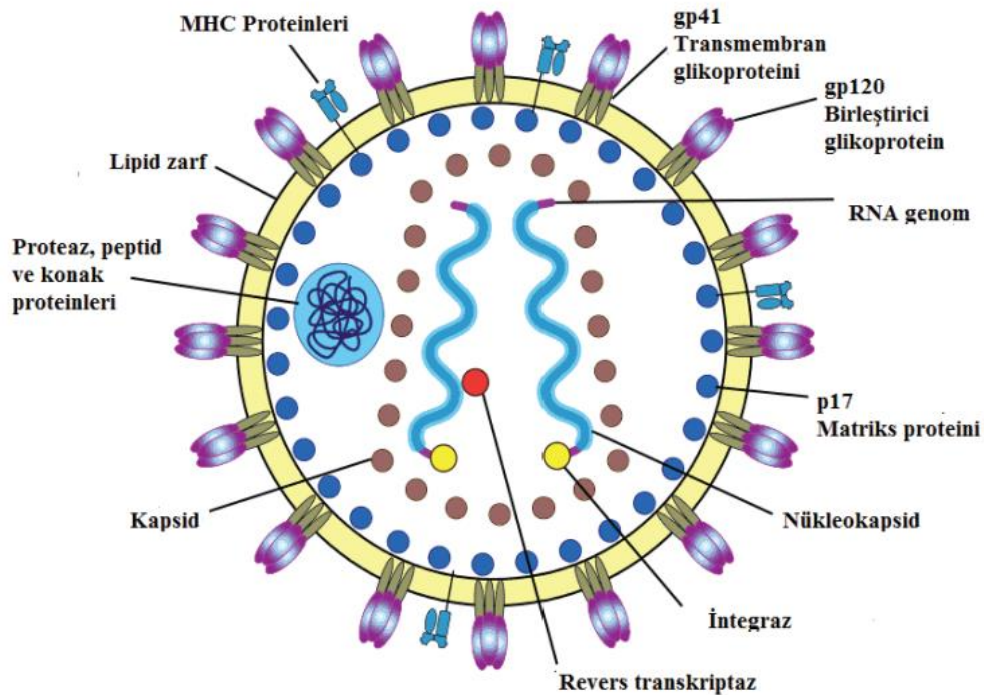
Retroviridae ailesi, genomunu RNA'dan DNA'ya eviren ve bu DNA'yı konak hücrenin genomuna entegre ederek yaşam boyu enfeksiyona neden olan reverse transkripsiyon süreciyle diğer virüslerden ayrılan benzersiz özelliklere sahiptir. Bu süreç HIV enfeksiyonunun temelini oluşturur ve virüsün kronik enfeksiyon yapmasına neden olur. HIV-1'in patofizyolojik süreçleri daha ayrıntılı olarak bilinmekte olup, HIV-2 ve insan T-lenfotropik virüs (HTLV) gibi diğer retrovirüslerin biyolojisi ve replikasyonuna dair yakın dönem çalışmaları bu farklılıkların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (Swinkels ve ark 2025).

HIV partikülü çift tabakalı lipit bir zarf membranla çevrilidir (şekil 2.1.). Bu membranda gp160 olarak isimlendirilen zarf glikoproteini bulunur. Gp160, yüzeyde serbest halde bulunan gp120 ve membrana gömülü olan gp41 olarak iki ana alt birimden meydana gelir (Sakuragi 2011). Gp120, HIV'in konak hücreyi enfekte etme sürecinde

kritik bir rol oynar ve konak hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanarak virüsün hücreye girişinin ilk aşamasını başlatır. Transmembran protein olan gp41 ise viral zarf ile konak hücre zarının füzyonunu gerçekleştirerek virüsün hücre içerisine girmesini sağlar. Bu glikoproteinler, HIV enfeksiyonunun başlaması ve ilerlemesinde temel işlevlere sahiptir (Chen 2019).

Virionun diğer önemli yapısal bileşenleri arasında, enfekte hücrelerden virion oluşumunu yönlendiren Grup antijenleri ve viral replikasyon için kritik enzimleri (ters transkriptaz, proteaz ve integras) içeren Pol proteini bulunmaktadır (McGettigan ve ark 2003, Hill ve ark 2005)

Ayrıca, HIV-1'in viral proteinleri olan Viral Protein R, Viral Protein U ve Virion Enfektivite Faktörü, virüsün patojenitesinin artırılmasında ve enfeksiyon döngüsünde önemli roller oynar. Bu proteinler, nükleer taşınımın düzenlenmesi, replikasyonun desteklenmesi, CD4 moleküllerinin yıkımı, hücrelerden virion salınımının kolaylaştırılması ve virüsün enfektivitesinin artırılmasında görev alır (Staudt ve ark 2020).



Şekil 2.1. HIV Virion Yapısı (Sağlık Bakanlığı 2019)

2.1.4.1 Primer HIV Enfeksiyonu

Akut HIV enfeksiyonu, virüsle temasın ardından genellikle 2 ila 4 hafta içerisinde ortaya çıkan, primer viremiye bağlı sistemik belirtilerin gözleendiği dönemdir. Bu evrede, viral yük hızla artarken CD4+ T lenfosit sayısı düşmeye başlar. Klinik tablo genellikle mononükleoz benzeri sendrom ile karakterizedir ve ateş, lenfadenopati, farenjit, döküntü, miyalji, artralji, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar gibi belirtiler görülebilir. Bununla birlikte, bazı bireylerde akut dönem tamamen asemptomatik seyredebilir. Bu evrede HIV antikor testleri genellikle negatif olup, tanı koymada HIV RNA veya p24 antijen testleri daha güvenilir yöntemlerdir (Cowan ve ark 2024).

Semptomlar genellikle 1 ila 2 hafta boyunca devam eder. Bu dönemde gözlenen semptomların spesifik olmaması, klinik tanının sıklıkla gözden kaçmasına neden olmaktadır (Gökengin ve ark 2024).

2.1.3.2. Hücrelere Giriş ve Viral Replikasyon

HIV'in birincil hedefi, yüzeylerinde CD4 antijeni bulunan hücrelerdir. Bu bağlamda, CD4+ T lenfositleri ve makrofajlar, virüsün ana hedef hücreleridir. Virüsün zarfında bulunan gp120 glikoproteini, konak hücrenin yüzeyindeki CD4 reseptörüne bağlanarak enfeksiyonun ilk adımını başlatır. Bağlanmayı takiben, hücre yüzeyindeki CCR5 veya CXCR4 koreseptörleriyle etkileşim sonucu zarf glikoproteininde konformasyonel bir değişiklik meydana gelir. Bu süreç, viral zarf ve konak hücre zarı arasındaki füzyonu tetikleyerek viral kapsidin hücre içine salınmasını sağlar. (Chen 2019, Knipping ve ark 2022).

HIV'in replikasyon döngüsü, ters transkripsiyonun başlamasıyla hız kazanır. Ters transkripsiyon süreci, viral RNA'nın negatif polariteli tek iplikli DNA'ya çevrilmesiyle başlar. DNA'nın çift iplikli hale gelmesiyle süreç tamamlanır. Viral ters transkriptaz enzimi, bu dönüşümü gerçekleştirirken, RNA molekülüne bağlı konak transfer RNA'sını primer olarak kullanır. Negatif anlamda tek iplikli DNA, viral genom boyunca kısmen ilerleyerek oluşturulur ve bu süreç sonunda çift iplikli DNA sentezi tamamlanır. Ardından,

viral integras proteini, bu çift iplikli DNA'yı konak hücrenin genomuna entegre eder. Entegrasyon, genellikle rastgele bir bölgede gerçekleşir ve virüsün latent bir rezervuar oluşturmasına olanak tanır (Hu ve Hughes 2012).

2.1.3.3. Bağışıklık Yanıtı

HIV enfeksiyonu, genellikle mukozal bir yüzeyden giriş yapar. Enfekte hücreler, enfeksiyondan sonraki 2 gün içinde bölgesel lenf nodlarında tespit edilebilir. Virüs, bu lenfoid dokulardan hızla sistemik dolaşıma yayılır. Sistemik yayılım, viral replikasyonun etkinliğini artırır ve bağışıklık sisteminin zayıflamasını hızlandırır (Kahn ve Walker 1998).

HIV enfeksiyonunun erken döneminde, duyarlı CD4+ T hücre popülasyonunun genişliği nedeniyle viral replikasyon hızla artar ve plazmadaki HIV RNA seviyesi yükseliş gösterir. Bu aşamada immün sistem herhangi bir etkili tepki oluşturamaz ve CD4+ T lenfosit hücre sayısı azalır. Ancak enfeksiyona özgü sitotoksik CD8+ T hücreleri, HIV'e karşı spesifik bir bağışıklık yanıtı geliştirerek vireminin zirve yaptığı seviyeden düşüşüne neden olur. Akut enfeksiyon dönemini takiben bağışıklık sistemi başlangıçtaki güçlü tepkisinden sonra zayıflar. HIV replikasyonu ve yayılımı kronik bir sürece girer (Cadogan ve Dalglish 2008).

2.1.3.4. Genetik Çeşitlenme ve Mutageniz

HIV'in genetik çeşitlenmesi, virüsün patogenezindeki en kritik unsurlardan biridir. Viral çeşitlenme, enfeksiyonun şiddetini, bağışıklık sisteminin yanıtını ve ART' ye verilen cevabı etkiler. HIV'in genetik çeşitlenmesinin en önemli nedeni, viral ters transkriptaz enziminde meydana gelen mutasyonlardır. HIV-1'in ters transkriptaz enzimi, hücresel DNA polimerazlarına kıyasla 100 ila 1000 kat daha yüksek hata oranına sahiptir. Bu hatalar viral genoma eklenir ve virüsün antijenik çeşitliliğini artırarak ART başarısızlıklarına yol açabilir (Das ve Arnold 2013).

Viral çeşitlenme yalnızca mutasyonlarla sınırlı değildir; rekombinasyon hataları, konak kısıtlama faktörleri ve deoksinükleozid trifosfatların tükenmesi gibi ek mekanizmalar da bu süreci destekler. Bu süreçler, ART tedavisinin etkinliğini azaltarak dirençli viral türlerin gelişimine neden olabilir (Iyidogan ve Anderson 2014).

2.1.4. Klinik

HIV enfeksiyonu, bağışıklık sisteminin ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir şekilde zayıflamasına yol açan kronik bir hastalık olup klinik seyri belirli evrelere ayrılmaktadır. Hastalık, bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte, tipik olarak akut HIV enfeksiyonu, kronik veya asemptomatik dönem ve AIDS olmak üzere üç ana evrede incelenmektedir. Bu evrelerin belirlenmesi, hastalığın prognozunun değerlendirilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kritik öneme sahiptir (The Stages of HIV Infection, 2023).

2.1.4.2 Kronik (Asemptomatik) HIV Enfeksiyonu

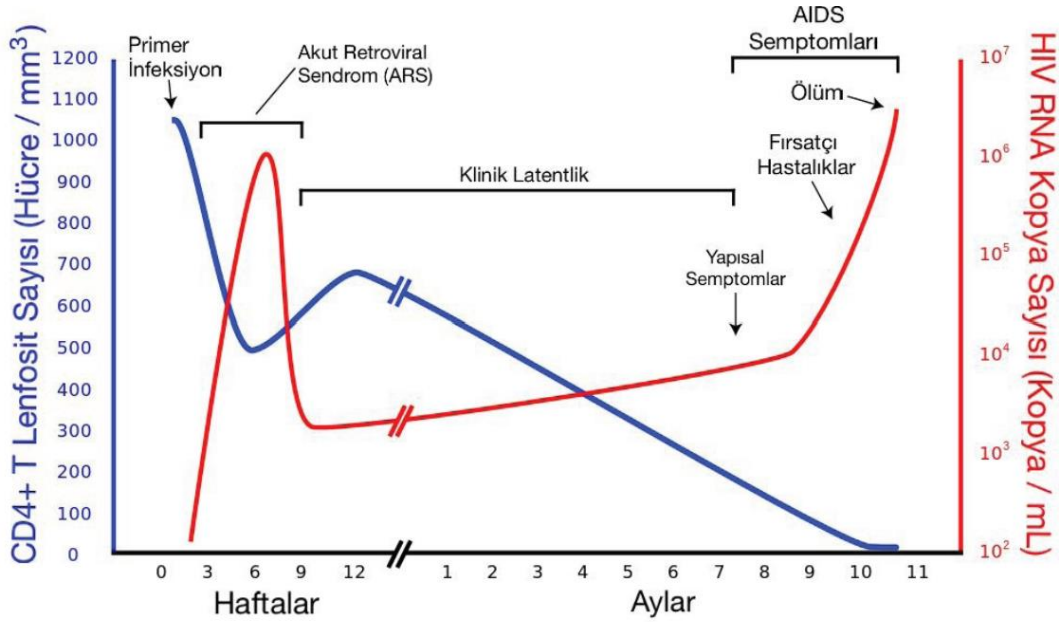
Akut enfeksiyon sonrası vücut, belirli bir immün yanıt geliştirerek serokonversiyonla viral replikasyonu kısmen kontrol altına alır. Bu dönemde hastalar uzun yıllar boyunca herhangi bir belirti göstermeyebilir. Ancak virüs, CD4+ T hücrelerini enfekte etmeye ve bağışıklık sistemini yavaş yavaş zayıflatmaya devam eder. ART uygulanmadığında, kronik dönem genellikle ortalama 8-10 yıl sürebilir (Sabin ve Lundgren 2013, Poorolajal ve ark 2016). CD4+ T hücre sayısı zamanla azaldıkça, immün sistemin baskılanmasıyla ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili klinik sendromlar ortaya çıkabilir (Şekil 2.2.).

2.1.4.3 AIDS

AIDS, HIV enfeksiyonunun en ileri evresidir ve ciddi immün yetmezlik nedeniyle fırsatçı enfeksiyonların, malignitelerin ve diğer komplikasyonların geliştiği bir dönemdir. Tanı kriterleri arasında CD4+ T hücre sayısının 200 hücre/mm³'ün altına düşmesi veya AIDS ile ilişkili tanımlayıcı hastalıklardan birinin varlığı yer almaktadır. Bu aşamada, hastalar genellikle tüberküloz, Pneumocystis jirovecii pnömonisi, kandidiyazis, toksoplazmoz, sitomegalovirüs retinitisi gibi fırsatçı enfeksiyonlara veya Kaposi sarkomu gibi HIV ile ilişkili malignitelere yatkın hale gelirler (Swinkels ve ark 2025). Tedavi edilmediğinde, AIDS evresine ulaşan bireylerin neredeyse yarısı 2 yıl içinde ölecektir (Sabin ve Lundgren 2013, Poorolajal ve ark 2016). Ancak erken tanı ve etkili antiretroviral tedavi ile hastalığın bu aşamaya ilerlemesi büyük ölçüde önlenebilmektedir.

2.1.4.4 Evreleme Sistemleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), HIV enfeksiyonunun klinik seyrini primer HIV enfeksiyonu, kronik veya asemptomatik HIV enfeksiyonu ve AIDS olmak üzere üç ana evrede sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırma, hastalığın doğal progresyonunu anlamak ve klinik yönetimi yönlendirmek açısından önemli bir çerçeve sunmaktadır. Bununla birlikte CDC, HIV gözetimi için CD4+ T lenfosit sayısı ve AIDS'i tanımlayan fırsatçı enfeksiyonlar temelinde bir evreleme sistemi kullanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ise CD4+ testlerinin sınırlı olduğu veya hiç bulunmadığı bölgelerde, klinik bulgulara dayalı bir evreleme sistemi geliştirmiştir. Bu farklı evreleme sistemleri, HIV enfeksiyonunun tanı, izlem ve tedavi süreçlerinde küresel ölçekte uyumlu bir yaklaşım sağlanmasına katkıda bulunmaktadır.



Şekil 2.2 Tedavisiz HIV Enfeksiyonunun Seyri (Fauci ve Desrosiers 1997)

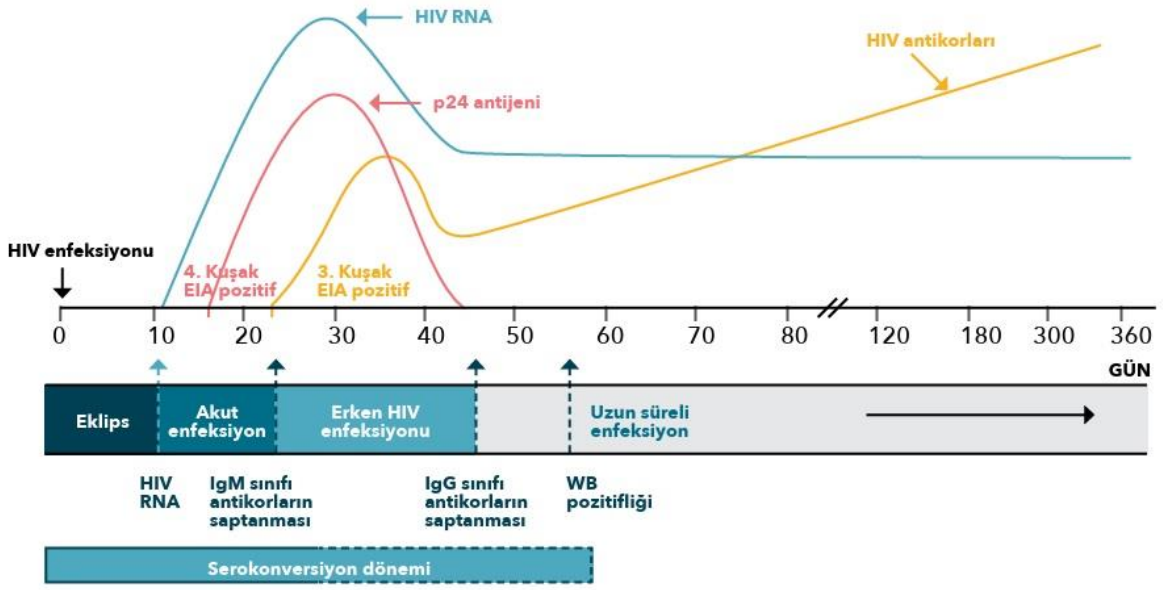
Antiretroviral tedavi almamalarına rağmen, CD4 T lenfosit sayıları uzun süre korunan ve fırsatçı enfeksiyonlara karşı bağışıklıkları görece güçlü kalan grup uzun dönem ilerleme göstermeyenler olarak adlandırılır. Ancak zamanla CD4 T hücre sayısında azalma olabilir ve AIDS aşamasına geçiş görülebilir.

HIV taşıdıkları halde virüsü baskı altında tutabilen, plazmalarında HIV RNA düzeyi tespit edilemeyecek kadar düşük olan ve bağışıklık sistemleri güçlü bir şekilde çalışmaya devam eden grup ise elit kontrol sağlayanlardır. Bu durumun genetik ve immünolojik mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Gökengin ve ark 2024).

2.1.5. Tanı

HIV enfeksiyonunun erken tanısı; tedaviye zamanında başlanması, hastalık progresyonunun önlenmesi ve bulaş riskinin azaltılması açısından hayati öneme sahiptir. Gelişmiş ülkelerde HIV tanılarının yaklaşık %21 ila %45'i enfeksiyonun ileri evresinde konulmaktadır (Gbadamosi ve ark 2022). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalar da benzer oranlarda geç tanı vakalarının olduğunu göstermektedir (Erdinc ve ark 2020, Kepenek Kurt ve ark 2020). Geç tanı, ART' nin erken dönemde başlanmasını engelleyerek; bağışıklık sisteminin daha fazla hasar görmesine, viral yükün baskılanamamasına ve sağlık hizmeti maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır.

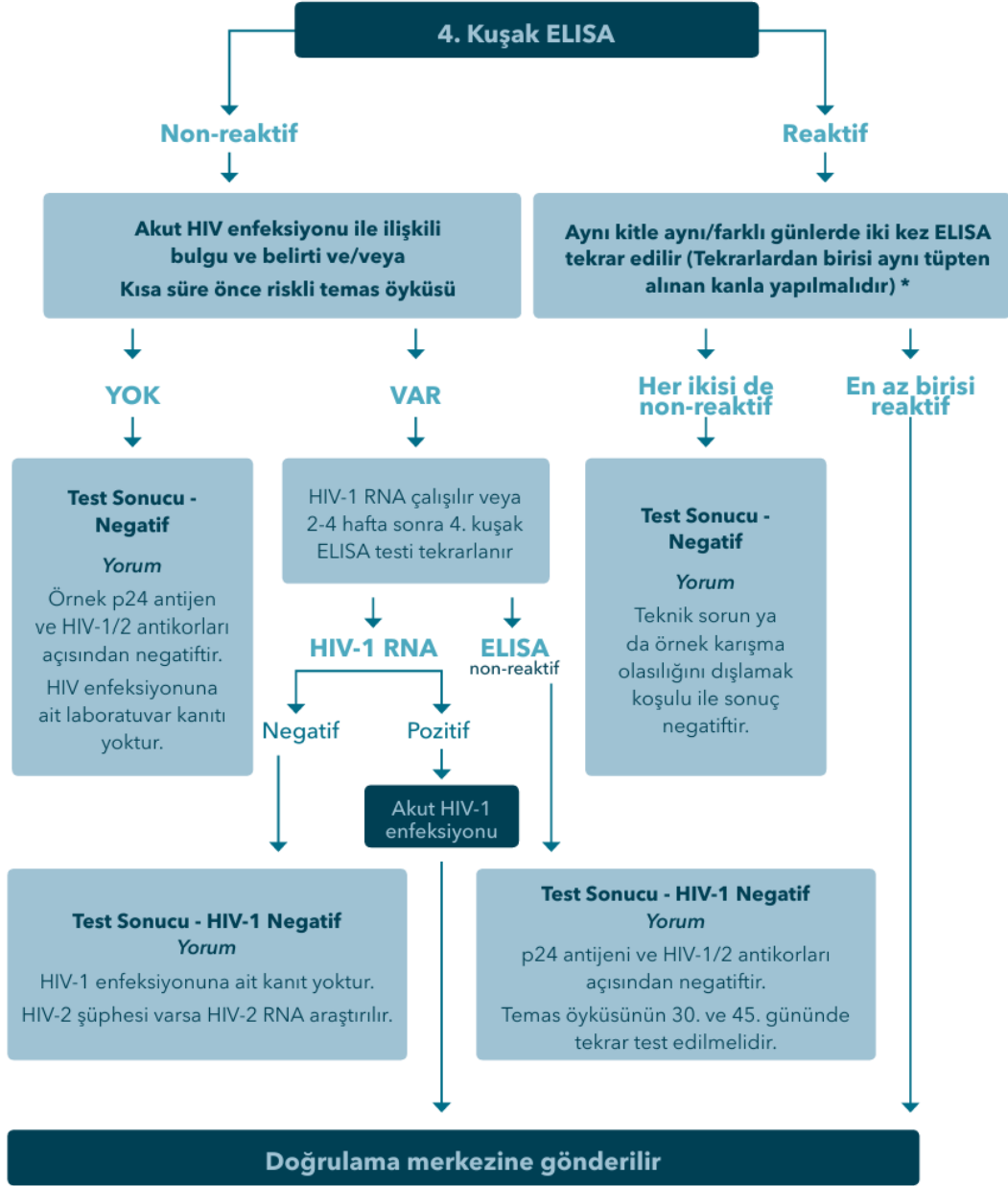
HIV tanısı, klinik bulguların yanı sıra laboratuvar testleriyle doğrulanır. Tanı algoritmaları genellikle tarama ve doğrulama testlerini içeren iki aşamalı bir yaklaşım izler. Tarama testlerinde yüksek duyarlılık, doğrulama testlerinde ise yüksek özgüllük beklenir. HIV taramasında en yaygın olarak ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testleri kullanılmaktadır. Tarama testleri pozitif sonuç verdiğinde, doğrulama amacıyla Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immünfloresan antikor (IFA) testi ve HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri gibi antikor tespitine yönelik yöntemler tercih edilir. Günümüzde ülkemizde HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama testleri için Geenius™ HIV 1/2 Supplemental System kullanılmaktadır. Aşağıdaki şekilde HIV enfeksiyonunun dönemlerine bağlı olarak uygulanabilecek tanı yöntemleri sunulmaktadır (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. HIV enfeksiyonunun seyrinde saptanabilen virolojik göstergeler (CDC 2014)

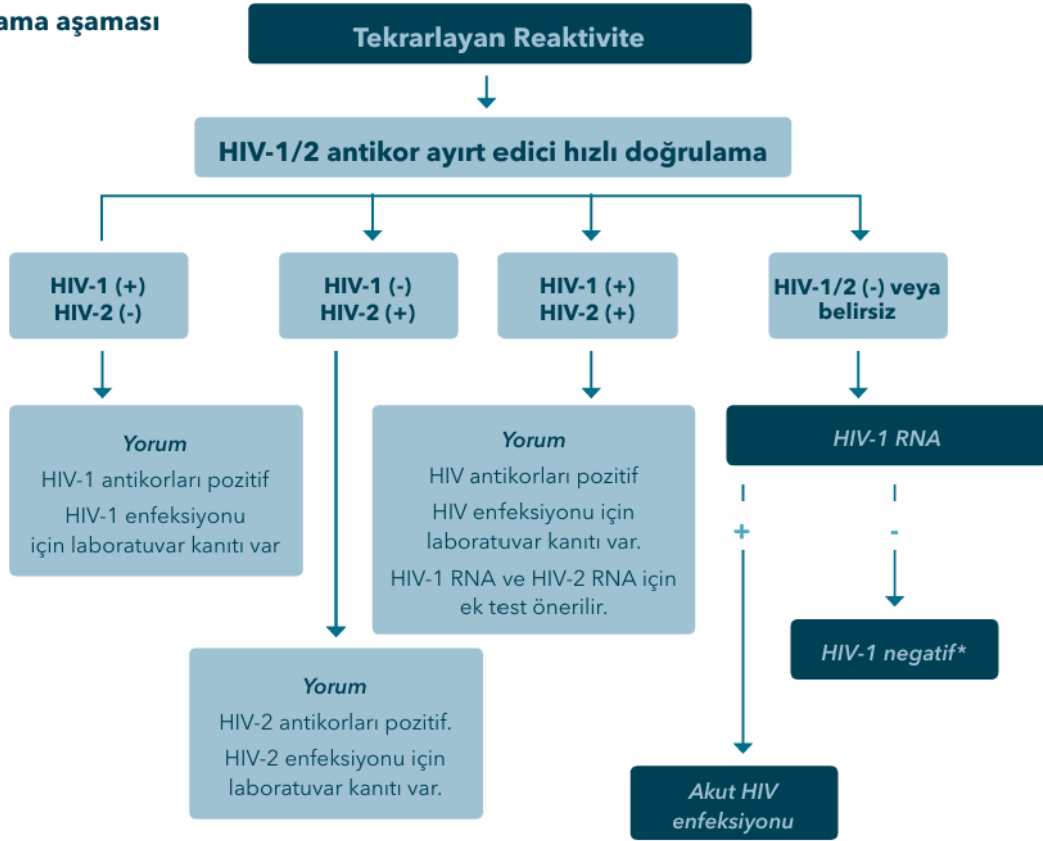
Ülkemizdeki ulusal HIV tanı algoritması, DSÖ ve diğer uluslararası kılavuzların önerileri doğrultusunda şekillendirilmiştir ve 2018 yılında güncellenmiştir (Sağlık Bakanlığı 2019). HIV enfeksiyonu şüphesi olan bireylerde ilk aşamada dördüncü nesil ELISA yöntemi ile çalışılan HIV-1/HIV-2 Antijen/Antikor testleri uygulanır (Şekil 2.4.). Bu testler HIV-1 ve HIV-2 antikorları ile p24 antijenini tespit ederek enfeksiyonun erken tanısına olanak tanır. Dördüncü nesil ELISA testinde hastalardan reaktif sonuç elde edilmesi durumunda, aynı test kiti kullanılarak ve daha önce test edilen örneklerden en az biri aynı olacak şekilde, ELISA testi iki kez daha tekrarlanmalıdır. Eğer yapılan toplam üç testin en az ikisi reaktif bulunursa, örnek soğuk zincir kurallarına uygun şekilde doğrulama testlerinin gerçekleştirileceği referans laboratuvarına gönderilmelidir. Bu süreç, yanlış pozitif sonuçların önlenmesi ve tanının kesinleştirilmesi amacıyla uygulanmaktadır. Dördüncü nesil ELISA testi non-reaktif sonuçlanan hastalar HIV negatif olarak kabul edilir. Ancak yakın zamanda riskli temas öyküsü veya akut HIV enfeksiyonu ile ilişkili bulgu ve belirtiler varsa HIV-1 RNA çalışılır veya ELISA testi 4-6 hafta sonra tekrarlanır. HIV-1 RNA pozitif gelen hastalar “HIV-1 pozitif”, negatif ise “HIV-1 negatif” olarak raporlandırılır. HIV-1 RNA negatif gelen hastalarda ise HIV-2 şüphesi varsa HIV-2 RNA araştırılır.

HIV-1/2 antikor ayırt edici hızlı doğrulama sonucu pozitif gelen hastaların HIV enfeksiyonu kesinleşir. Negatif veya belirsiz sonuç gelen hastalara akut enfeksiyon ihtimali göz önünde bulundurularak HIV RNA testi uygulanmalıdır (Şekil 2.5.).



Şekil 2.4. HIV enfeksiyonlarının taramasına yönelik ulusal algoritması (Sağlık Bakanlığı 2019)

Doğrulama aşaması



*HIV-2 enfeksiyonu varlığı yönünden araştırılmalıdır. Genellikle hatalı pozitif ELISA test sonucunu göstermektedir.

Şekil 2.5. HIV enfeksiyonlarının doğrulanmasına yönelik ulusal algoritma (Sağlık Bakanlığı 2019)

2.1.6. Tedavi

HIV enfeksiyonunun tedavisinde temel amaç, viral replikasyonu baskılamak, bağışıklık sistemini korumak ve fırsatçı enfeksiyonları önlemektir. Günümüzde, HIV enfeksiyonu tamamen eradike edilemese de ART sayesinde hastaların yaşam süresi ve kalitesi belirgin şekilde artırılmıştır (Sağlık Bakanlığı 2019).

HIV tedavisinde erken tanı ve tedaviye hızlı başlanması, mortalite ve morbiditeyi azaltmada kritik öneme sahiptir. DSÖ 2016 rehberinde, HIV tanısı konan tüm bireylerde CD4 hücre sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerilmektedir. Günümüzde kullanılan güçlü ve iyi tolere edilen ART rejimleri, HIV enfeksiyonunu kontrol altına

almakta ve bulaş riskini en aza indirmektedir. Tedaviye uyum, direnç gelişiminin önlenmesi ve düzenli takip ile optimal tedavi başarısı sağlanmaktadır.

HIV tedavisinin temelini, ART oluşturmaktadır. ART, HIV'in replikasyonunu inhibe ederek bağışıklık sisteminin korunmasını sağlar ve bulaştırıcılığı azaltır. Aynı zamanda, CD4 T lenfosit sayısını artırarak bağışıklık sisteminin güçlenmesine katkıda bulunur. Bu tedavi, fırsatçı enfeksiyonların ve HIV ile ilişkili komplikasyonların gelişme riskini düşürerek hastalığın seyrini iyileştirir (Kemnic ve Gulick 2022). Sonuç olarak HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süresini uzatırken yaşam kalitesini de belirgin şekilde artırır. HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar, etki mekanizmalarına göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır (Tablo 2.1.) (Zöğ Yavuz MÇ 2023).

Tablo 2.1. HIV tedavisinde geçmişten günümüze kullanılan ilaçlar (Zöğ Yavuz MÇ 2023)

NRTI	NNRTI	PI
Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)	Efavirenz (EFV)	Darunavir (DRV)
Tenofovir alafenamid (TAF)	Nevirapin (NVP)	Atazanavir (ATV)
Abakavir (ABC)	Rilpivirin (RPV)	Lopinavir (LPV)
Lamivudin (3TC)	Delavirdin (DLV)	Ritonavir (RTV)
Emtrisitabin (FTC)	Etravirin (ETR)	Tipranavir (TPV)
Zidovudin (AZT)	Doravirin (DOR)	İndinavir (IDV)
Didanozin (ddI)		Sakinavir (SQV)
Stavudin (d4T)		Amprenavir (APV)
Zalsitabin (ddC)		Fosamprenavir (FPV)
		Nelfinavir (NFV)

Tablo 2.1. HIV tedavisinde geçmişten günümüze kullanılan ilaçlar (Devamı)

INSTI	CCR5 İnhibitörü	Füzyon İnhibitörü
Raltegravir (RAL) Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Biktegravir (BIC) Cabotegravir (CAB)	Maravirok (MVC)	Enfuvirtid (T20)

CCR5: C-C Chemokine Receptor Type 5, INSTI: İntegraz İnhibitörü, NNRTI: Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü, NRTI: Non-Nükleozid Revers Transkriptaz İnhibitörü, PI: Proteaz İnhibitörü, T20: Enfuvirtid

Daha önce ART kullanmamış bireylerde, başlangıç tedavi rejimi genellikle bir veya iki nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NRTI) içeren bir omurgaya, integraz inhibitörü (INSTI), proteaz inhibitörü (PI), non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörü (NNRTI) sınıfından bir ajan eklenerek oluşturulmaktadır. Önerilen NRTI kombinasyonları arasında abakavir/lamivudin (ABC/3TC) veya tenofovir (TDF veya TAF) ile emtrisitabin (FTC) yer almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar doğrultusunda, ART'ye yeni başlayacak bireyler için dolutegravir/lamivudin (DTG/3TC) ikili rejimi, etkinlik ve güvenilirlik açısından önerilen ilk basamak tedavi seçenekleri arasında kabul edilmektedir (Gökengin ve ark 2024).

2.2. KEMİK HOMEOSTAZI

Kemik, hücre dışı bir matristen ve kemik hücrelerinden (osteositler) oluşur. Kemik homeostazi, kemik dokusunun sürekli yenilenmesini sağlayan dinamik bir süreçtir. Bu süreç, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengeli etkileşimle düzenlenir. Kemik metabolizması hem mekanik stres hem de hormonal ve sitokin aracılı sinyaller tarafından kontrol edilir. Kemik dokusu, vücudun mineral deposu olarak işlev görürken, aynı zamanda hematopoetik kök hücreler için bir niş görevi üstlenir (Clarke 2008, Dallas ve ark 2013, İnsal ve Pişkin 2017).

Kemik yapımı, osteoblastlar tarafından gerçekleştirilir. Osteoblastlar, kemik matriksinin sentezinden ve mineralizasyonundan sorumludur. Bu hücreler, kollajen ve diğer matriks proteinlerini sentezleyerek osteoid oluşturur. Daha sonra kalsiyum ve fosfat mineralleri osteoid üzerine birikerek kemik dokusunu sertleştirir (Caetano-Lopes ve ark 2017, Kim ve ark 2020, Šromová ve ark 2023).

Kemik yıkımı osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Osteoklastlar, asit ve proteazlar salgılayarak kemik matriksini parçalar. Bu süreç kemik dokusunun yeniden şekillenmesi ve mineral homeostazının sağlanması için gereklidir. Ancak osteoklast aktivitesinin aşırı artması, kemik kaybına ve osteoporoz gibi hastalıklara yol açabilir (Henriksen ve ark 2006, Kim ve ark 2020).

2.2.1. Kemik Metabolizmasını Düzenleyen Faktörler

Kemik metabolizması birçok faktör tarafından düzenlenen vücudun dinamik bir sürecidir. Kemik dokusu sürekli bir yenilenme ve yeniden şekillenme süreci içindedir. Bu süreç osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengeli etkileşimle gerçekleşir. Kemik metabolizmasını düzenleyen faktörler arasında hormonlar, sitokinler, mekanik stres, beslenme ve genetik faktörler öne çıkar (Wawrzyniak ve Balawender 2022).

Hormonlar, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Paratiroid hormonu (PTH), kemik rezorpsiyonunu uyararak kalsiyumun kana salınmasını sağlar. PTH'nin katabolik işlevi esas olarak OPG-RANKL-RANK yoluyla osteoklastlar üzerinde etki ederek dolaylı olarak gerçekleştirilir (Liu ve ark 2016). D vitamini, kalsiyum ve fosfat emilimini artırarak kemik mineralizasyonunu destekler (Zhou ve ark 2021). Östrojen ve testosteron gibi seks hormonları ise kemik yapımını artırır ve kemik yıkımını baskılar. Özellikle postmenopozal östrojen eksikliği, östrojenin osteoklast apoptozunu östrojen reseptörleri aracılığıyla indüklemesi ve RANKL ile sklerostin gibi inflamatuvar mediyatörler üzerinden kemik koruyucu etkisini sürdürmesi mekanizmalarının bozulması sonucunda osteoporoz gelişimine neden olmaktadır (Novack 2007, Kondoh ve ark 2014, Streicher ve ark 2017, Hayashi ve ark 2019).

RANK/RANKL/OPG sistemi, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde kritik bir mekanizmadır. RANKL, osteoklast öncüllerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu sağlayarak kemik yıkımını uyarır. OPG ise RANKL'in inhibitörüdür ve RANKL'in osteoklastlar üzerindeki etkisini engelleyerek kemik rezorpsiyonunu baskılar. RANKL/OPG oranı, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin korunmasında belirleyicidir. Bu sistemdeki bozulmalar osteoporoz gibi kemik hastalıklarına yol açabilir (Kiechl 2006, Zhang ve ark 2022).

Mekanik stres ve fiziksel aktivite, kemik metabolizmasını önemli ölçüde etkiler. Kemik dokusu, üzerine uygulanan mekanik yüklere yanıt olarak kendini güçlendirir. Düzenli egzersiz, özellikle yük taşıyıcı aktiviteler, kemik yapımını uyararak KMY'yi artırır. Hareketsizlik ise kemik kaybını hızlandırabilir (Chang ve ark 2022).

Beslenme, kemik sağlığı için vazgeçilmezdir. Kalsiyum ve fosfat, kemik mineralizasyonu için temel yapı taşlarıdır. D vitamini kalsiyum emilimini artırarak kemik sağlığını destekler. Yetersiz beslenme kemik metabolizmasını olumsuz etkileyerek osteoporoz riskini artırır (Kueper ve ark 2015).

Genetik faktörler, KMY ve kemik yapısı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Aile öyküsünde osteoporoz bulunan bireylerde kemik hastalıklarına yatkınlık daha yüksektir.

Ayrıca LRP5 gibi kemik metabolizmasıyla ilişkili genlerdeki mutasyonlar kemik kütlesini etkileyebilir (Stürznickel ve ark 2021).

2.2.3. Osteoporoz ve Kemik Metabolizmasının Değerlendirilmesi

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısal bozulması ile karakterize artmış kırık riski ile ilişkili sistemik bir iskelet hastalığıdır (Cosman F ve ark 2014). Dünya genelinde yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun artmasıyla birlikte, giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Dünya genelinde 200 milyondan fazla insan osteoporozdan etkilenmekte olup hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Özellikle 80 yaş üstü bireylerin %70'inden fazlasında osteoporoz tespit edilmektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla daha yaygın görülen bu hastalık, gelişmiş ülkelerde erkeklerin %2 ila %8'ini, kadınların ise %9 ila %38'ini etkilemektedir. Osteoporoz, küresel çapta her yıl yaklaşık 9 milyon kırığa yol açarak ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (Khadka ve ark 2018, Rachner ve ark 2019, Prince ve ark 2019).

Türkiye'de yaşlanan nüfus, osteoporozu giderek daha önemli bir sağlık problemi haline getirmektedir. 2010 yılında gerçekleştirilen FRAKTÜRK çalışmasında, 50 yaş ve üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz tespit edilmiştir. 2010 yılında Türkiye'de 50 yaş üzerindeki bireylerde yıllık kalça kırığı insidansının yaklaşık 24.000 olduğu ve bu vakaların %73'ünün kadınlarda görüldüğü, özellikle 75 yaş sonrası dönemde arttığı belirlenmiştir (Tuzun ve ark 2012).

Bu yüksek prevalans ve kırık sıklığı, osteoporozun temelinde yatan biyolojik mekanizmalarla doğrudan ilişkilidir. Hastalık, kemik rezorpsiyonu ile kemik yeniden şekillenmesi arasındaki dengenin bozulması sonucu iskelet kütlesinin azalmasıyla karakterizedir. Çoğu bireyde kemik kütlesi üçüncü dekatta zirveye ulaşır ve bu noktadan sonra kemik rezorpsiyonu, kemik oluşum hızını aşmaya başlar. Normal bir kemik kütlesi zirvesine ulaşamaması veya kemik kaybının hızlanması durumunda, osteoporoz gelişme riski önemli ölçüde artar (Varacallo ve Fox 2014, Rosen 2020).

Osteoporoz tanısında kapsamlı bir değerlendirme yaklaşımı benimsenmelidir. Bu kapsamda detaylı anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra kemik yoğunluğu ölçümü, vertebra görüntülemesi ve kırık risk değerlendirmesi önemli bileşenlerdir (Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021).

Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), KMY değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan ve klinik pratikte en çok tercih edilen, altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Klinik olarak önemli kemik bölgeleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlamaktadır (Jain ve Vokes 2017, Link ve Kazakia 2020). Bu yöntemin avantajları arasında kullanım kolaylığı, düşük radyasyon maruziyeti ve yüksek doğruluk oranı bulunmaktadır. Ancak ölçüm sırasında çekim tekniği ve cihaz kalibrasyonuna bağlı hatalar oluşabilmektedir. DEXA ile KMY, alansal olarak ölçülerek her santimetrekareye düşen mineral miktarı gram cinsinden ifade edilmektedir (g/cm^2) (Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2021)).

DEXA sonuçlarının osteoporoz açısından değerlendirilmesinde doğrudan KMY değeri yerine T ve Z skorları esas alınmaktadır. T skoru, bireyin KMY değerinin, aynı cinsiyetteki sağlıklı genç yetişkinlerin ortalama KMY değeri ile karşılaştırılması sonucu kaç standart sapma farklı olduğunu gösterir. Bu skor özellikle postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üzerindeki erkeklerde osteoporoz tanısı koymak için kullanılmaktadır. Öte yandan Z skoru bireyin KMY değerinin, aynı yaş ve cinsiyetteki bireylerin ortalama KMY değeri ile kıyaslanarak kaç standart sapma farklı olduğunu ifade eder. Premenopozal kadınlar ve 50 yaş altındaki erkeklerde osteoporoz değerlendirmesi için Z skoru tercih edilir. Z skoru -2 standart sapma veya daha düşükse bireyin kemik kütlelerinin yaşına göre beklenenden düşük olduğu, -2 standart sapmanın üzerindeki değerlerde ise kemik kütlelerinin yaşa uygun olduğu kabul edilir. DSÖ'nün 2014'teki osteoporoz tanımına ilişkin kriterler, kemik yoğunluğu ölçüm sonuçlarına dayalı olarak belirlenmiş olup, bu kriterler Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. DSÖ'nün DEXA ile KMY Ölçülen Hastaların Osteoporoz Sınıflandırılması

Sınıflama	Kemik Mineral Yoğunluğu	T Skoru
Normal	Genç-erişkin referans nüfus ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Düşük Kemik Kütlesi (Osteopeni)	Genç-erişkin referans nüfus ortalamasının 1,0 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans nüfus ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Ciddi ya da Yerleşmiş Osteoporoz	Genç-erişkin referans nüfus ortalamasının 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden frajilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık

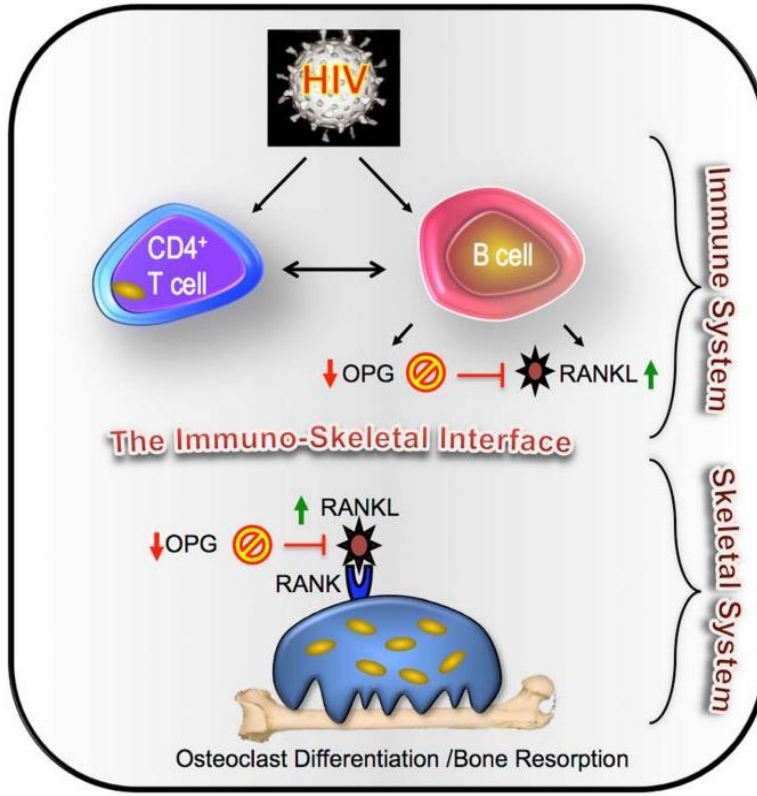
2.2.4. HIV Enfeksiyonunun Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri

HIV enfeksiyonu, bağışıklık sistemini hedef alan ve kronik inflamasyona yol açan viral bir hastalıktır (Mu ve ark 2024). Bu enfeksiyon sadece immün sistemi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda kemik metabolizması üzerinde de önemli etkilere sahiptir. HIV ile yaşayan bireylerde kemik yoğunluğunda azalma, osteopeni ve osteoporoz sıklığı artmıştır. Bu durum hem virüsün doğrudan etkileri hem de ART'lerin yan etkileriyle ilişkilidir. Ayrıca kronik inflamasyon, hormonal değişiklikler ve yaşam tarzı faktörleri de kemik sağlığını olumsuz etkileyebilir (Schinas ve ark 2024).

HIV enfeksiyonu kemik metabolizmasını doğrudan etkileyebilir. Virüs, osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde toksik etkilere sahiptir. Osteoblastların fonksiyonunu baskılayarak kemik yapımını azaltırken, osteoklast aktivitesini artırarak

kemik yıkımını hızlandırır. Bu durum kemik kütlesinde azalmaya ve osteoporoz riskinin artmasına yol açar (Olali ve ark 2022).

HIV ayrıca kemik metabolizmasını düzenleyen RANK/RANKL/OPG sistemini de etkiler (Şekil 2.6.). HIV enfeksiyonu sırasında, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-6) artışı, RANKL ekspresyonunu artırır. Aynı zamanda OPG düzeylerini azaltarak RANKL/OPG oranını yükseltir. Bu durum osteoklast aktivitesini artırarak kemik kaybını hızlandırır. RANKL/OPG dengesindeki bozulma, HIV ile yaşayan bireylerde kemik kaybının temel nedenlerinden biridir (Kelesidis ve ark 2014). Aynı zamanda oluşan kronik inflamatuvar durum da kemik metabolizmasını olumsuz etkileyerek osteoblast fonksiyonunu baskılayarak kemik yapımını azaltırken, osteoklast aktivasyonunu artırarak kemik yıkımını hızlandırır (Lerma-Chippirraz ve ark 2019).



Şekil 2.6. HIV'in neden olduğu kemik kaybında immün sistem temelli mekanizması (Titanji ve ark 2014)

ART'ler, HIV ile yaşıyan bireylerin yaşam süresini uzatmış olsa da kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olabilir. Özellikle tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren rejimler, KMY'de azalma ile ilişkilendirilmiştir. TDF, renal tübüler disfonksiyona neden olarak fosfat kaybına ve sekonder hiperparatiroidizme yol açabilir. Bu durum kemik rezorpsiyonunu artırarak osteoporoz riskini yükseltir (Schinas ve ark 2024). Proteaz inhibitörleri ve nükleozid reverse transkriptaz inhibitörleri gibi diğer ART sınıfları da kemik kaybıyla bağlantılıdır (Stellbrink ve ark 2010, Han ve ark 2020).

Kısa vadede ART başlangıcında özellikle ilk iki yılda %2 ila %6 arasında değişen belirgin bir KMY kaybı görülür ancak bu kayıp zamanla stabilize olur (Hoy ve ark 2017). Bu durum immunrestorasyonla ilişkilendirilmiştir. AIDS Klinik Araştırmalar Grubu tarafından yürütülen bir çalışmada ART başlatılmasının ardından görülen kısa vadeli yüksek kırık riskinin, spesifik antiretroviral ilaçlardan ziyade sigara kullanımı ve glukokortikoid tedavisi gibi ek risk faktörleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu nedenle ART'nin başlangıcını takip eden erken dönem, KMY'deki kaybı en aza indirmek ve ilerleyen süreçte kırık riskini azaltmak için kritik bir müdahale fırsatı sunmaktadır. Bu dönemde özellikle değiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve yönetilmesi, uzun vadeli kemik sağlığının korunması açısından önemli bir strateji olarak öne çıkmaktadır (Yin ve ark 2012).

Uzun vadede tedavi gören ve görmeyen bireyler arasında KMY seviyeleri zamanla birleşme eğiliminde olsa da uzun süreli ART kullanımı osteopeni, osteoporoz ve kırık riskini artırabilir. Yaş, fiziksel aktivite düzeyi ve ART'nin bileşimi gibi faktörler kemik sağlığını etkileyen temel unsurlardır. Uzun süreli ART'nin kemik mikro yapısında bozulmalara neden olduğu, özellikle ileri yaşta HIV pozitif bireylerde kemik kalitesinin azaldığı gösterilmiştir. CD4+ hücre sayısının kemik sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkileri belirsizliğini korurken, düşük CD4 seviyeleri ile artan kırık riski arasında olası bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle ART yönetiminde kemik sağlığını korumaya yönelik dikkatli izleme ve müdahaleler kritik öneme sahiptir (Schinas ve ark 2024).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Şekli

Çalışmaya Ekim 2023 ile Ocak 2025 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 18 yaş üstünde HIV/AIDS tanısı serolojik olarak doğrulanmış olan gönüllü 80 hasta alınmıştır. 18 yaş altında olanlar, HIV ilişkili malignitesi olanlar, hamileler, emzirenler, aktif enfeksiyonu olanlar ve osteoporoz için aktif tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma öncesinde hastalara bilgi verilerek sözlü ve yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

Çalışmaya katılan hastalara ait sosyodemografik veriler, tıbbi geçmiş ve HIV hastalığına dair klinik özellikler ayrıntılı olarak kaydedilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, egzersiz alışkanlığı ve menopoiz durumu gibi sosyodemografik özellikleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, eşlik eden hastalıklar, ek ilaç kullanımı, HIV'in bulaş yolu, HIV enfeksiyonu süresi, ART süresi, tedavi rejimi, daha önceki kırık öyküsü, ailedeki kırık öyküsü ve Hepatit B Virüs (HBV)/Hepatit C Virüs (HCV) koenfeksiyonu gibi tıbbi geçmişe dair bilgiler de kaydedilmiştir.

Hastaların VKİ, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplanmıştır. DSÖ 2024 verilerine göre VKİ' ne bireyler dört gruba ayrılmıştır:

- VKİ $<18,5$ olanlar zayıf,
- VKİ $18,5 - 24,9$ olanlar normal kilolu,
- VKİ $25 - 29,9$ olanlar fazla kilolu,
- VKİ ≥ 30 olanlar ise obez olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların laboratuvar parametrelerinde lökosit ($4000-10000/\text{uL}$), nötrofil ($1500-7300/\text{uL}$), lenfosit ($800-5500/\text{uL}$), nötrofil yüzdesi (%37-73), lenfosit yüzdesi (%20,5-55,5), nötrofil/lenfosit oranı, hemoglobin ($12,1-17,1 \text{ g}/\text{dL}$), trombosit ($150-400 \cdot 10^3/\text{uL}$), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ($0-20 \text{ mm}/\text{h}$), CD4 T lenfosit sayısı ($\text{hücre}/\text{mm}^3$), CD8 T lenfosit sayısı ($\text{hücre}/\text{mm}^3$) ve CD4/CD8 T lenfosit oranı, tanı anı ve başvuru anı HIV RNA (kopya/ml), üre ($16,6-48,5 \text{ mg}/\text{dL}$), kreatinin ($0,7-1,2 \text{ mg}/\text{dL}$), ürik asit ($3,4-7 \text{ mg}/\text{dL}$), sodyum ($136-145 \text{ mmol}/\text{L}$), potasyum ($3,5-5,1 \text{ mmol}/\text{L}$), kalsiyum ($8,8-10,2 \text{ mg}/\text{dL}$), fosfor ($2,5-4,5 \text{ mg}/\text{dL}$), aspartat aminotransferaz (AST) ($0-41 \text{ u}/\text{L}$), alanin

aminotransferaz (ALT) (0-40 u/L), laktat dehidrogenaz (LDH) (135-214 u/L), kreatinin fosfokinaz (CPK) (39-308 u/L), alkalen fosfataz (ALP) (40-129 u/L), albümin (35-52 g/L), lipid profili, C- reaktif protein (CRP) (0,1-5 mg/L), interlökin-6 (0-7 pg/mL), ferritin (30-400 ug/mL), d-dimer (0-0,55 mg/L), D vitamini (30-100 ug/L), PTH (15-65 ng/L), RANKL (pg/ml) ve OPG (ng/ml) düzeyleri değerlendirilmiştir. D vitamini düzeyi 10 ug/L altında olması D vitamini eksikliği, 20 ug/L altında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda serum RANKL ve OPG düzeyleri ölçülmüş olmakla birlikte, bu moleküller için literatürde kabul görmüş mutlak bir referans aralığı bulunmamaktadır. Bu nedenle elde edilen değerler, grup karşılaştırmaları yoluyla yorumlanmıştır.

Hastaların KMY ölçümleri, DEXA yöntemi kullanılarak OsteoSys, Primus cihazı ile gerçekleştirilmiştir. KMY değerlendirmesi için, hastaların femur boynu ve L1-4 lomber vertebra DEXA ölçümleri kaydedilmiştir. Elli yaş ve üzerindeki erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda T skoru esas alınmış olup, T skoru -2,5 veya daha düşük olanlar osteoporoz, -1 ile -2,5 arasında olanlar osteopeni, -1 ve üzerinde olanlar ise normal olarak sınıflandırılmıştır. Elli yaşın altındaki erkekler ve premenopozal kadınlar için Z skoru kullanılmış, bu grupta Z skoru -2 veya daha düşük olan hastalar “kronolojik yaşa göre beklenenin altında kemik kütlesi” olarak değerlendirilirken, -2'nin üzerindeki değerler “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” olarak kabul edilmiştir.

Hastaların serum örnekleri RANKL ve OPG çalışılması için sarı kapaklı jelli tüplere alınarak 3000 devirde 20 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Çalışma zamanına kadar sorumlu hekim tarafından -80 °C derin dondurucuda muhafaza edilmiştir.

Çalışmada, serumda RANKL ve OPG düzeylerini belirlemek amacıyla Çin menşeli BT-LAB marka E-0620Hu ve E-1558Hu katalog numaralı ELISA kitleri kullanılmıştır. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler üretici firmanın talimatlarına uygun şekilde hazırlanıp oda sıcaklığına getirilmiştir. Analizler oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Analiz öncesinde gerekli mikrotitre plakaları hazırlanarak kullanılacak şeritler çerçevelere yerleştirilmiştir. Kullanılmayan şeritler 2-8°C'de muhafaza edilmiştir. Her bir standart kuyucuğuna 50 µL standart solüsyon eklenmiştir. Standart çözeltinin içerisinde biotinyalatlı antikor olduğundan kuyucuklara antikor eklenmemiştir. Örnek kuyucuklarına sırasıyla 40 µL serum örneği ve 10 µL özgül antikor (RANKL için anti-RANKL antikor, OPG için anti-OPG antikor) eklenmiştir. Ardından örnek ve standart

kuyucuklarına 50 µL streptavidin-HRP (kontrol kuyucukları hariç) ilave edilmiştir. Plaka iyice karıştırılarak kapatılıp 37°C'de 60 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında plaka 5 kez yıkama tamponu ile yıkanmıştır. Her bir kuyucuğa 300 µL yıkama tamponu eklenip 30 saniye ile 1 dakika arasında bekletip ardından aspire edilerek temizlenmiştir. Yıkama işlemini takiben her kuyucuğa sırasıyla 50 µL Substrat Solüsyon A ve 50 µL Substrat Solüsyon B eklenmiştir. Plaka tekrar kapatılarak karanlık ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Ardından her kuyucuğa 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendiğinde mavi renk anında sarıya dönüşmüştür. Optik dansite (OD) değerleri, durdurma solüsyonunun eklenmesini takiben 10 dakika içinde, 450 nm dalga boyuna ayarlanmış bir mikropilaka okuyucusu ile ölçülmüştür. Sonuçlar standart optik dansite eğrisi oluşturularak elde edilmiştir.

3.2 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, 2019) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Betimsel istatistikler kapsamında, sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma veya ortanca (1.-3.çeyreklik) şeklinde, kategorik değişkenler ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak raporlandı.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t-testi ve ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı.

Değişkenler arasındaki ilişkileri değerlendirmek için korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi belirlemek amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulandı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler veya sıralı veriler arasındaki ilişki ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayıları 0,00-0,19 ise çok zayıf, 0,20-0,39 ise zayıf, 0,40-0,59 ise orta, 0,60-0,79 ise güçlü ve 0,80-1,00 ise çok güçlü ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi.

3.3 Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 06.10.2023 tarihli ve 2023/4559 sayılı kararı ile Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edildi. Hastaların 65'i (%81,3) erkek, 15'i (%18,8) kadın olup, yaşlarının ortanca değeri 37 (27-57,5) yıl olarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) açısından değerlendirildiğinde, 3 hasta (%3,8) zayıf, 36 hasta (%45) normal kilolu, 30 hasta (%37,5) fazla kilolu ve 11 hasta (%13,8) obez olarak saptanmıştı. Hastaların ortalama VKİ $25,3 \pm 4,3$ olarak bulunmuştu.

Sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde 38 hastanın (%47,5) sigara içtiği belirlenmiş olup günlük tüketim miktarının ortanca değeri 20 (11-20) adet olarak tespit edilmişti. Alkol kullanımı 15 hastada (%18,8) saptanırken, 1 hastanın (%1,3) uyuşturucu madde kullandığı belirlenmişti. Ayrıca hastaların 10'u (%12,5) düzenli olarak egzersiz yaptığını bildirdi.

Kadın hastalar arasında 7'sinin (%46,7) menopozda olduğu saptanmış ve menopoz süresinin ortanca değeri 5 (3-10) yıl olarak hesaplandı.

HIV enfeksiyonunun bulaş yolları incelendiğinde 35 hastada (%43,8) heteroseksüel yolla, 15 hastada (%18,8) homoseksüel yolla, 2 hastada (%2,5) kan transfüzyonu yoluyla bulaştığı belirlenmiş olup, 28 hastada (%35) bulaş yolu bilinmemektedir (Tablo 4.1.). Hastaların HIV tanısı aldıktan sonraki hastalık süresinin ortanca değeri 24 (1-78) ay olarak hesaplandı. HIV tanısı konulduğunda 74 hasta (%92,5) ART'ye başlamış, 6 hasta (%7,5) tedaviye uyum sağlamayarak başlamamıştı.

Tablo 4.1. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Yaşam Tarzı Alışkanlıkları ve Bulaş Yolu

Cinsiyet, n (%)	
Kadın	15 (18,8)
Erkek	65 (81,3)
Yaş (Yıl), Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	37 (27-57,5)

Tablo 4.2. Hastaların Sosyodemografik Özellikleri, Yaşam Tarzı Alışkanlıkları ve Bulaş Yolu (Devamı)

Beden Kitle İndeksi, Ortalama±Sd	25,3±4,3
Sigara Kullananlar, n (%)	38 (%47,5)
Alkol Kullananlar, n (%)	15 (%18,8)
Uyuşturucu Kullananlar, n (%)	1 (%1,3)
Egzersiz Yapanlar, n (%)	10 (%12,5)
Kırık Öyküsü Olanlar, n (%)	19 (%23,8)
Ailede Kırık Öyküsü Olanlar, n (%)	5 (%6,3)
HIV Enfeksiyonu Süresi (Ay), Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	24 (1-78)
HIV Bulaş Yolu	
Heteroseksüel	35 (%43,8)
Homoseksüel	15 (%18,8)
Kan Transfüzyonu	2 (%2,5)
Bilinmeyen	28 (%35)

Ek hastalıklar değerlendirildiğinde 7 hastada (%8,8) diabetes mellitus, 7 hastada (%8,8) hipertansiyon, 4 hastada (%5) koroner arter hastalığı, 2 hastada (%2,5) epilepsi, 2 hastada (%2,5) talasemi majör, 1 hastada (%1,3) hipotiroidi, 1 hastada (%1,3) Behçet hastalığı, 1 hastada (%1,3) romatoid artrit ve 1 hastada (%1,3) astım tespit edildi (Tablo 4.2.). 59 hastada ek hastalık tespit edilmedi. Hastaların 4'ünde (%5) birden fazla ek hastalık tespit edildi. Hastaların özgeçmişlerinde, 19 hastada (%23,8) geçirilmiş kırık öyküsü, 5 hastada (%6,3) ise ailede kırık öyküsü olduğu tespit edildi.

Tablo 4.3. Hastaların Ek Hastalıkları

Ek Hastalıklar	n (%)
Diabetes Mellitus	7 (8,8)
Hipertansiyon	7 (8,8)
Koroner Arter Hastalığı	4 (5)
Epilepsi	2 (2,5)

Tablo 4.4. Hastaların Ek Hastalıkları (Devamı)

Ek Hastalıklar	n (%)
Talasemi Majör	2 (2,5)
Hipotroidi	1 (1,3)
Behçet	1 (1,3)
Romatoid Artrit	1 (1,3)
Astım	1 (1,3)

Hastaların mevcut ART rejimleri incelendiğinde, 66 hasta (%82,5) Tenofovir afeenamid (TAF)-Emstrisitabin (FTC)-Biktegravir (BİC), 4 hasta (%5) Tenofovir disoproksil fumarat (TDF)-FTC-Dolutegravir (DTG), 3 hasta (%3,8) Abakavir (ABC)-DTG-Lamivudin (3TC), 2 hasta (%2,5) TDF-FTC- Darunavir/ritonavir (DRV/R), 2 hasta (%2,5) TDF-FTC-Elvitegravir (EVG)- Kobisistat (COB), 1 hasta (%1,3) TDF-FTC-Raltegravir (RAL), 1 hasta (%1,3) TAF-FTC-EVG-COB ve 1 hasta (%1,3) DTG-3TC tedavisi aldığı belirlendi (Tablo 4.3.). ART süresinin ortanca değeri 23 ay (1-72,8) olarak hesaplandı.

Tablo 4.5. Hastaların Mevcut Kullandığı ART Rejimleri

İlaçlar	n (%)
TAF-FTC-BİC	66 (82,5)
TDF-FTC-DTG	4 (5)
ABC-DTG-3TC	3 (3,5)
TDF-FTC-DRV/R	2 (2,5)
TDF-FTC-EVG-COB,	2 (2,5)
TDF-FTC-RAL	1 (1,3)
TAF-FTC-EVG-COB	1 (1,3)
DTG-3TC	1 (1,3)

ABC: Abakavir BİC: Biktegravir COB: Kobisistat
DRV/R: Darunavir/Ritonavir DTG: Dolutegravir EVG:
Elvitegravir FTC: Emstrisitabin, RAL: Raltegravir, TAF:
Tenofovir afeenamid, TDF: Tenofovir disoproksil fumarat,
3TC: Lamivudin

Çalışmada, güncel tedavi rejiminden önce farklı antiretroviral tedavi (ART) kullanan 22 hastanın (%27,5) bulunduğu belirlendi. Önceki ART rejimleri incelendiğinde 4 hastada (%5) TDF-FTC-DTG-COBİ, 4 hastada (%5) ABC-DTG-3TC, 3 hastada (%3,8) TDF-FTC-LPV, 3 hastada (%3,8) TDF-FTC-DRV-RTV, 3 hastada (%3,8) TAF-FTC-DTG-COBİ, 2 hastada (%2,5) 3TC-ZDV-LPV, 1 hastada (%1,3) TDF-FTC-ELV, 1 hastada (%1,3) TDF-FTC-DTG ve 1 hastada (%1,3) TAF-FTC-BİC kullanıldığı belirlendi.

Hastaların ART dışında kullandıkları ek ilaçlar değerlendirildiğinde, 6 hasta (%7,5) anjiyotensin reseptör blokleri ve 6 hasta (%7,5) linagliptin kullanmaktaydı. Atorvastatin kullanan hasta sayısı 5 olup bu ilaç toplam hasta grubunun %6,3'ünü oluşturdu. Levetirasetam, asetilsalisilik asit ve sertralin kullanan hasta sayısı 3'er olup her biri toplam hasta grubunun %3,8'ini oluşturdu. Deferasiroks kullanan hasta sayısı 2 olup bu ilaç %2,5 oranında kullanıldı. Sulfasalazin, adalimumab, pantoprazol, silastazol, gabapentin, bupropiyon, olanzapin, metoprolol ve insülin kullanan hasta sayısı ise birer kişi olup her biri toplam hasta grubunun %1,3'ünü oluşturdu. Hastaların 13'ünün (%16,5) birden fazla ilaç kullandığı görüldü.

4.2 Laboratuvar Bulguları

Çalışmamızda hastaların hematolojik ve biyokimyasal parametreleri detaylı olarak incelendi.

Beyaz küre sayısı ortanca değeri 6910/uL (6005-8187/uL) olarak belirlendi. Lenfosit sayısı ortalama $2310 \pm 724,9$ /uL olup, lenfosit yüzdesi $33 \pm 9,8$ olarak hesaplandı. Nötrofil sayısı ortanca 3800/uL (3120-4880/uL) olup, nötrofil yüzdesi ortalama $56,6 \pm 10,5$ olarak belirlendi. Nötrofil/lenfosit oranı ise 1,7 (1,3-2,4) olarak hesaplandı. Hemogloblin değeri ortanca 15,2 g/dL (14,1-16,1 g/dL) olarak bulundu. Trombosit sayısı ortanca $253,5 (213,3-292) \times 10^3$ /uL olarak ölçüldü (Tablo 4.4.).

Tablo 4.6. Hastaların Hematolojik Parametreleri

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Beyaz Küre	6910 (6005-8187)	4000-10000/uL

Tablo 4.7. Hastaların Hematolojik Parametreleri (Devamı)

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Lenfosit	2310±724,9	800-5500/ uL
Lenfosit yüzdesi	33±9,8	%20,5-55,5
Nötrofil	3800 (3120-4880)	1500-7300 uL
Nötrofil Yüzdesi	56,6±10,5	%37-73
Nötrofil/Lenfosit Oranı	1,7 (1,3-2,4)	
Hemoglobin	15,2 (14,1-16,1)	12,1-17,1 g/dL
Trombosit	253,5 (213,3-292)	150-400 10 ³ /uL

Hastaların elektrolit ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde; sodyum seviyesi ortalanca 139 mmol/L (138-140 mmol/L), potasyum seviyesi ortalanca 4,3 mmol/L (4,1-4,5 mmol/L), kalsiyum seviyesi ortalanca 9,5 mg/dL (9,3-9,7 mg/dL) olarak bulundu. Fosfor seviyesi ortalama 3,2±0,5 mg/dL olup üre seviyesi 27,2±7,3 mg/dL olarak tespit edildi. Kreatinin seviyesinin ortalanca değeri 0,9 mg/dL (0,8-1 mg/dL) olup ürik asit seviyesi ortalama 5,3±1,3 mg/dL'dir. Albümin düzeyi ortalanca 46,2 g/L (43,2-48,3 g/L) olup AST ve ALT seviyeleri sırasıyla 18,5 u/L (15,5-24,1 u/L) ve 18 u/L (13,5-29,6 u/L) olarak belirlendi. LDH seviyesi ortalanca 172,5 u/L (153,5-199 u/L), CPK seviyesi 80 u/L (57-116,8 u/L), ALP seviyesi ortalama 78,9±19,5 u/L'dir. PTH düzeyi ortalanca 31,2 ng/L (22,2-42,5 ng/L), vitamin D seviyesi 16,6 ng/mL (12-24,1 ng/mL) olarak ölçüldü (Tablo 4.5.). 47 hastada (%58,8) D vitamini yetersizliği, 12 hastada (%15) ise D vitamini eksikliği saptandı.

Tablo 4.8. Hastaların Elektrolit ve Biyokimyasal Parametreleri

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Sodyum	139 (138-140)	136-145 mmol/L
Potasyum	4,3 (4,1-4,5)	3,5-5,1 mmol/L
Kalsiyum	9,5 (9,3-9,7)	8,8-10,2 mg/dL
Fosfor	3,2±0,5	2,5-4,5 mg/dL
Üre	27,2±7,3	16,6-48,5 mg/dL
Kreatinin	0,9 (0,8-1)	0,7-1,2 mg/dL
Ürik Asit	5,3±1,3	3,4-7 mg/dL
Albümin	46,2 (43,2-48,3)	35-52 g/L
AST	18,5 (15,5-24,1)	0-41 u/L
ALT	18 (13,5-29,6)	0-40 u/L
LDH	172,5 (153,5-199)	135-214 u/L
CPK	80 (57-116,8)	39-308 u/L
ALP	78,9±19,5	40-129 u/L
Paratiroid Hormonu	31,2 (22,2-42,5)	15-65 ng/L
Vitamin D	16,6 (12-24,1)	30-100 ug/L
RANKL	95,9 (65,5-354,6)	pg/ml
OPG	1,8 (1,3-5,6)	ng/ml
RANKL/OPG Oranı	55,9±12,6	

ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, CPK: Kreatinin fosfokinaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü

Hastaların inflamatuvar belirteçleri incelendiğinde ESH ortalama 11 mm/saat (4-18 mm/saat), CRP seviyesi 2,2 mg/L (0,9-4,7 mg/L) olarak tespit edildi. İnterlökin-6 düzeyi ortalama 2,2 pg/mL (1,5-4,7 pg/mL), ferritin seviyesi 77,8 µg/L (37,2-146 µg/L), D-dimer seviyesi ise 0,2 mg/L (0,2-0,4 mg/L) olarak bulundu (Tablo 4.6.).

Tablo 4.9. Hastaların İnflamatuvar Belirteçlerinin Sayısal Değerleri

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
ESH	11 (4-18)	0-20 mm/saat
CRP	2,2 (0,9-4,7)	0,1-5 mg/L
İnterlökin-6	2,2 (1,5-4,7)	0-7 pg/mL
Ferritin	77,8 (37,2-146)	30-400 µg/mL
D-dimer	0,2 (0,2-0,4)	0-0,55 mg/L

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

İmmün sistem parametrelerinde CD4 T lenfosit sayısı ortalama $630 \pm 369,4$ hücre/mm³, CD4 T lenfosit yüzdesi ortalama %27 (19-34), CD8 T lenfosit sayısı ortalama $875,8 \pm 452,6$ hücre/mm³ ve CD8 T lenfosit yüzdesi ortalama %39 (30-48) olarak hesaplandı. CD4/CD8 oranı ise ortalama 0,7 (0,5-1) olarak bulundu. Tanı anı HIV RNA seviyesi ortalama 69801 (10400-471000) kopya/mL iken başvuru anı HIV RNA seviyesi ortalama 0 (0-3056) kopya/mL olarak bulundu (Tablo 4.7.).

Tablo 4.10. Hastaların Viral Yükü ve Bağışıklık Sistemi Parametreleri

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Başvuru Anı HIV RNA	0 (0-3056)	Kopya/mL

Tablo 4.11. Hastaların Viral Yükü ve Bağışıklık Sistemi Parametreleri (Devamı)

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Tanı Amı HIV RNA	69801 (10400-471000)	Kopya/mL
CD 4 T Lenfosit	630±369,4	Hücre/mm ³
CD 4 T Lenfosit Yüzdesi	27 (19-34)	
CD 8 T Lenfosit	875,8±452,6	Hücre/mm ³
CD 8 T Lenfosit Yüzdesi	39 (30-48)	
CD 4/CD 8 T Lenfosit Oranı	0,7 (0,5-1)	

CD4: T yardımcı hücre, CD8: Sitotoksik T hücre

Hastaların lipid profili değerlendirildiğinde kolesterol seviyesi ortalama 170,1±42,3 mg/dL, trigliserid seviyesi ortanca 123,3 mg/dL (90,9-192,2 mg/dL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) seviyesi ortalama 43,5±11,4 mg/dL ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) seviyesi ortanca 26,2 mg/dL (19-39,1 mg/dL) olarak belirlendi(Tablo 4.8.).

Tablo 4.12. Hastaların Lipid Profili Değerleri

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
Kolesterol	170,1±42,3	0-200 mg/dL
Trigliserit	123,3 (90,9-192,2)	0-150 mg/dL

Tablo 4.13. Hastaların Lipid Profili Değerleri (Devamı)

Parametre	Ortalama±Sd veya Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Normal Değerler
HDL	43,5±11,4	0-40 mg/dL
VLDL	26,2 (19-39,1)	0-30 mg/dL

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Hastalar 50 yaş altı erkekler ve premenopozal kadınlar ile 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlar olarak 2 gruba ayrılıp KMY incelenmiştir. 50 yaş altı erkekler ve premenopozal kadınların KMY değerleri incelendiğinde vertebra Z skoru ortanca değeri -0,6 (1.-3.çeyreklik: -1,5 – 0,7) olarak hesaplandı. Bu grupta vertebra değerlendirmesinde 50 birey (%87,7) yaşa göre normal kemik kütlelerine sahipken 7 bireyin (%12,3) yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlelerine sahip olduğu saptandı. Femur Z skoru ortanca değeri -0,4 (1.-3.çeyreklik: -1,4 – 0,5) olarak belirlendi; femur değerlendirmesi sonucunda 52 birey (%91,2) yaşa göre normal kemik kütlelerine sahipken, 5 bireyin (%8,8) ise yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlelerine sahip olduğu bulundu.

50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınların KMY değerlendirildiğinde vertebra T skoru ortanca değeri 0,1 (1.-3.çeyreklik: -0,7 – 0,9) olarak hesaplandı. Vertebra değerlendirmesi sonucunda 18 birey (%78,3) normal, 4 birey (%17,4) osteopenik ve 1 birey (%4,3) osteoporotik olarak sınıflandırıldı. Aynı grubun femur T skoru ortanca değeri -1 (1.-3.çeyreklik: -1,7 – 0,1) olarak saptandı; femur değerlendirmesi sonucunda 11 birey (%47,8) normal, 8 birey (%34,8) osteopenik ve 4 birey (%17,4) osteoporotik olarak değerlendirildi (Tablo 4.9.).

Tablo 4.14. Kemik Mineral Yoğunluğunun Yaş Grupları ve Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi

50 Yaş Altı Erkekler ve Premenapozal Kadınlar n:58	Vertebra Z Skoru, Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Vertebra, n (%)		
		Yaşa Göre Normal Kemik Kütlesi	Yaşa Göre Beklenenden Düşük Kemik Kütlesi	
	-0,6 (-1,5-0,7)	50 (%87,7)	7 (%12,3)	
	Femur Z Skoru Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Femur, n (%)		
		Yaşa Göre Normal Kemik Kütlesi	Yaşa Göre Beklenenden Düşük Kemik Kütlesi	
-0,4 (-1,4-0,5)	52 (%91,2)	5 (%8,8)		
50 Yaş Üstü Erkekler ve Postmenapozal Kadınlar n:22	Vertebra T Skoru, Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Vertebra, n (%)		
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz
	0,1 (-0,7-0,9)	18 (%78,3)	4 (%17,4)	1 (%4,3)
	Femur T Skoru, Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	Femur, n (%)		
		Normal	Osteopeni	Osteoporoz
-1 (-1,7- -0,1)	11 (%47,8)	8 (%34,8)	4 (%17,4)	

RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranı ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizinde, yaş ile RANKL ($r=-0,381$, $p<0,001$) ve OPG ($r=-0,355$, $p=0,001$) arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Nötrofil yüzdesi ile RANKL ($r=-0,264$, $p=0,018$) ve OPG ($r=-0,254$, $p=0,023$) arasında negatif korelasyon bulunurken, lenfosit yüzdesi ile RANKL arasında pozitif korelasyon ($r=0,222$, $p=0,048$) tespit edildi. Hemogloblin ($r=-0,250$, $p=0,025$) ve albümin ($r=-0,268$, $p=0,016$) düzeyleri RANKL/OPG oranı ile negatif korelasyon gösterdi. CD4/CD8 T lenfosit oranı ile RANKL ($r=0,311$, $p=0,005$) ve OPG ($r=0,333$, $p=0,003$) arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunurken, CD8 T lenfosit yüzdesi ile OPG arasında negatif korelasyon ($r=-0,227$, $p=0,043$) saptandı. HIV RNA düzeyi ile RANKL ($r=-0,232$, $p=0,038$) ve OPG ($r=-0,263$, $p=0,018$) arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi (Tablo 4.10.).

Tablo 4.15. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

	RANKL, n:80		OPG, n:80		RANKL/OPG oranı, n:80	
	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri
Yaş	-0,381	<0,001	-0,355	0,001	-0,184	0,101
Vücut Kitle İndeksi	-0,119	0,294	-0,135	0,231	-0,005	0,963
HIV Tanı Süresi	0,104	0,361	0,136	0,230	-0,073	0,518
HIV Tedavi Süresi	0,131	0,249	0,171	0,130	-0,078	0,491
Beyaz Küre	0,024	0,832	-0,012	0,913	0,094	0,406
Lenfosit	0,224	0,046	0,182	0,106	0,174	0,123
Lenfosit Yüzdesi	0,222	0,048	0,218	0,053	0,007	0,954
Nötrofil	-0,097	0,394	-0,110	0,329	0,020	0,861
Nötrofil Yüzdesi	-0,264	0,018	-0,254	0,023	-0,024	0,835
Nötrofil/Lenfosit Oranı	-0,170	0,131	-0,151	0,181	0,028	0,803
Hemogloblin	0,073	0,523	0,111	0,327	-0,250	0,025
Trombosit	0,193	0,087	0,199	0,077	0,090	0,426
Sodyum	-0,080	0,479	-0,031	0,785	-0,171	0,129
Potasyum	-0,088	0,436	-0,035	0,758	-0,174	0,122
Kalsiyum	0,070	0,538	0,102	0,367	-0,149	0,186
Fosfor	0,071	0,533	0,079	0,487	0,036	0,748
Üre	-0,218	0,052	-0,207	0,066	-0,079	0,487

Tablo 4.10. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi (Devamı)

	RANKL, n:80		OPG, n:80		RANKL/OPG oranı, n:80	
	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri
Kreatinin	-0,040	0,723	-0,018	0,873	-0,081	0,478
Ürik Asit	0,208	0,064	0,212	0,059	-0,002	0,984
Albümin	0,045	0,691	0,118	0,298	-0,268	0,016
AST	0,057	0,619	0,096	0,398	-0,069	0,541
ALT	-0,047	0,677	-0,030	0,790	-0,078	0,490
LDH	-0,023	0,842	0,001	0,993	-0,115	0,312
CPK	0,120	0,290	0,188	0,095	-0,202	0,072
ALP	0,138	0,222	0,119	0,293	0,088	0,436
Paratiroid Hormonu	-0,118	0,296	-0,056	0,624	-0,156	0,168
Vitamin D	-0,107	0,345	-0,144	0,203	0,024	0,831
ESH	0,055	0,628	0,046	0,686	0,133	0,238
CRP	0,049	0,667	-0,006	0,956	0,214	0,057
İnterlökin-6	0,111	0,328	0,077	0,496	0,159	0,159
Ferritin	-0,058	0,608	-0,092	0,419	0,085	0,455
D-dimer	-0,044	0,698	-0,067	0,554	0,040	0,726
CD 4 T Lenfosit	0,197	0,079	0,206	0,067	-0,028	0,808
CD 4 T Lenfosit Yüzdesi	0,149	0,187	0,171	0,129	-0,052	0,647
CD 8 T Lenfosit	-0,025	0,825	-0,044	0,701	-0,026	0,817
CD 8 T Lenfosit Yüzdesi	-0,207	0,066	-0,227	0,043	0,016	0,886
CD 4/CD 8 T Lenfosit Oranı	0,311	0,005	0,333	0,003	0,018	0,876
Başvuru Anı HIV RNA	-0,232	0,038	-0,263	0,018	0,017	0,880
Tanı Anı HIV RNA	-0,042	0,729	0,008	0,950	-0,159	0,185
Kolesterol	-0,066	0,562	-0,104	0,360	-0,070	0,537
Trigliserit	-0,140	0,217	-0,141	0,214	-0,011	0,922
HDL	-0,002	0,987	0,011	0,925	-0,102	0,367
VLDL	-0,225	0,052	-0,245	0,034	0,038	0,746
Vertebra Z Skoru	0,005	0,968	-0,31	0,785	0,012	0,914
Vertebra T Skoru	0,084	0,460	0,041	0,717	0,062	0,585

Tablo 4.10. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranı ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi (Devamı)

	RANKL, n:80		OPG, n:80		RANKL/OPG oranı, n:80	
	r	p-değeri	r	p-değeri	r	p-değeri
Femur Z Skoru	0,022	0,849	-0,011	0,923	0,089	0,433
Femur T Skoru	0,197	0,079	0,147	0,194	0,193	0,086

ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, AST: Aspartat aminotransferaz, CD4: T yardımcı hücre, CD8: Sitotoksik T hücre, CPK: Kreatinin fosfokinaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDH: Laktat dehidrogenaz, OPG: Osteoprotegerin, r: Spearman korelasyon katsayısı, RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör aktivatörü

RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranlarının çeşitli değişkenlerle ilişkisi incelendiğinde, femur kemik yapısı bozulmuş bireylerde RANKL/OPG oranının normal femur yapısına sahip bireylere kıyasla daha düşük olduğu fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,052$). Bunun dışında incelenen diğer demografik, klinik ve yaşam tarzı faktörleri ile RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 4.11.).

Tablo 4.16. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranlarının Demografik, Klinik, Yaşam Tarzı Faktörleri ile Kemik Sağlığı Üzerine İlişkisi

	RANKL		OPG		RANKL/OPG Oranı	
	Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	p-Değeri	Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	p-Değeri	Ortalama±Sd	p-Değeri
Erkek	97,9 (64,2-365,5)	0,471	1,9 (1,3-6,9)	0,392	55,4±12,6	0,466
Kadın	91,7 (65,2-234,4)		1,6 (1,3-3,6)		58±12,9	
Sigara Kullananlar	96,8 (66,9-337,2)	0,665	1,8 (1,3-5)	1,762	54,8±12,2	0,475
Sigara Kullanmayanlar	95,1 (61,8-35,4)		1,9 (1,3-5,9)		56,8±12,2	
Alkol Kullananlar	139,1 (96,1-502)	0,166	2,1 (1,8-7,2)	0,183	59,1±13,8	0,278
Alkol Kullanmayanlar	91,6 (61,7-350,6)		1,6 (1,3-)		55,1±12,4	

Tablo 4.17. RANKL, OPG ve RANKL/OPG Oranlarının Demografik, Klinik, Yaşam Tarzı Faktörleri ile Kemik Sağlığı Üzerine İlişkisi (Devamı)

	RANKL		OPG		RANKL/OPG Oranı	
	Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	p-Değeri	Ortanca (1.-3.Çeyreklik)	p-Değeri	Ortalama±Sd	p-Değeri
Uyuşturucu Kullananlar	55,4	0,200	1,1	0,250	48,8	0,575
Uyuşturucu Kullanmayanlar	96,1 (66,4-358,7)		1,8 (1,3-5,7)		56±12,7	
Egzersiz Yapanlar	78,2 (54-489,7)	0,337	1,5 (1,1-6,8)	0,471	54,6±13	0,739
Egzersiz Yapmayanlar	98,6 (66,9-346,6)		1,8 (1,3-5,5)		56±12,7	
Homoseksüel	163,7 (75-517,9)	0,073	2,4 (1,3-11,6)	0,139	59,5±16,2	0,104
Heteroseksüel	86,3 (60,7-99,4)		1,6 (1,2-2,1)		52±9,1	
Kan Transfüzyonu	213 (191,5-.)		3,7 (2,8-.)		62,3±28,8	
Bilinmeyen	135 (62,4-454,6)		2,4 (1,4-5,9)		58,3±12,6	
Kırık Öyküsü Olanlar	70,2 (59,8-234,4)	0,123	1,6 (1,2-2,8)	0,154	53,8±11,6	0,426
Kırık Öyküsü Olmayanlar	97,9 (70,2-35,2)		1,9 (1,4-5,9)		56,5±13	
Ailede Kırık Öyküsü Olanlar	72,7 (62,4-430,2)	0,847	1,5 (1,2-6,6)	0,700	56,3±8,6	0,931
Ailede Kırık Öyküsü Olmayanlar	96,1 (66,4-358,7)		1,8 (1,3-5,4)		55,8±12,9	
Femur Kemik Durumu Normal	95,7 (66,4-367,2)	0,394	1,8 (1,3-5,8)	0,755	57,3±12,9	0,052
Femur Kemik Durumu Bozulmuş	96,1 (60,9-274)		1,7 (1,3-4,5)		50,6±10,5	
Vertebra Kemik Durumu Normal	94,9 (67,2-366,4)	0,281	1,8 (1,3-5,7)	0,509	56,3±12,3	0,484
Vertebra Kemik Durumu Bozulmuş	98,7 (55,5-303,7)		1,7 (1,3-5)		53,5±14,7	

OPG: Osteoprotegerin, RANKL: Nükleer faktör kappa B ligandının reseptör aktivatörü

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, HIV ile yaşayan bireylerde kemik homeostazisinin değerlendirilmesi amacıyla serumda RANKL, OPG düzeyleri ve diğer biyobelirteçler ile KMY parametreleri analiz edilmiştir. Bulgularımız, HIV ile yaşayan bireylerde kemik metabolizmasının çeşitli düzeylerde etkilendiğini ve bu etkinin hem HIV enfeksiyonunun kendisi hem de ART'nin potansiyel yan etkileriyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.

UNAIDS'in 2024 yılında yayımladığı rapora göre HIV enfeksiyonu dünya genelinde kadın ve erkekleri neredeyse eşit oranlarda etkilemektedir. Ancak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2024 yılı verilerine göre, HIV enfeksiyonu tanısı alan bireylerin yalnızca %18,2'sini kadınlar oluşturmaktadır ve en fazla 25-29 yaş arasında görülmektedir. Çalışmamızda da hastaların %81,3 erkek, %18,8'i kadındır. Vakaların yaşlarının ortanca değeri 37 olup, en sık görülen yaş grubu yine 25-29 yaş aralığındadır. Bu bulgular, çalışmamızın demografik özellikler açısından ülke verileriyle uyumlu olduğunu göstermektedir.

Dünya genelinde yeni HIV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu cinsel temas yoluyla meydana gelmekte olup, özellikle Sahra Altı Afrika bölgesi başta olmak üzere pek çok bölgede bulaşma ağırlıklı olarak heteroseksüel cinsel temasla gerçekleşmektedir. Buna karşılık, dünyanın diğer bölgelerinde, özellikle gelişmiş ülkelerde, yeni tanı alan HIV olgularının çoğu erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler arasında görülmektedir (Swinkels ve ark 2025). CDC'nin 2022 yılı verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni HIV enfeksiyonlarının %67'si erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkek bireylerde, %22'si heteroseksüel temas yoluyla, %7'si ise damar içi madde kullanımı yoluyla meydana gelmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2024 yılı verilerine göre HIV enfeksiyonunun bulaşma yolu olguların %58,9'unda bildirilememiştir. Bildirilen vakalar arasında bulaşma %11,9 oranında homoseksüel/biseksüel cinsel temas, %26,8 oranında heteroseksüel cinsel temas, %0,5 oranında damar içi madde kullanımı ve %0,2 oranında enfekte kan transfüzyonuna atfedilmiştir. Mevcut çalışmamızda ise HIV enfeksiyonunun bulaşma yolu olguların %43,8'inde heteroseksüel cinsel temas, %18'inde homoseksüel

cinsel temas ve %2,5'inde kan transfüzyonu olarak belirlenmiş; %35'inde ise bulaşma yolu saptanamamıştır. Bilinmeyen bulaşma yolu oranının çalışmamızda daha düşük bulunması, kullanılan verilerin daha güncel olması ve vaka sorgulama sürecinin daha detaylı yürütülmesi ile ilişkili olabilir. Öte yandan, Sağlık Bakanlığı verilerinin 1985-2024 yıllarına ait olguları da içermesi, bildirilemeyen bulaşma yolu oranının yüksekliğini açıklayan bir etken olarak değerlendirilmektedir.

HIV ile yaşayan bireyler arasında aşırı kilo alımı ve obezite giderek daha önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıkmaktadır (Crum-Cianflone ve ark 2010, Bailin ve ark 2020). Son otuz yılda, bu bireyler arasında obezite prevalansında ve insidansında istikrarlı bir artış gözlemlenmiştir (Hasse ve ark 2014, Koethe ve ark 2016, Lam ve ark 2024). Ancak bu eğilime katkıda bulunan etmenler hala tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Son dönemdeki çalışmalar, ART'nin kardiyometabolik sağlık üzerindeki olumsuz etkilerine odaklanmakla birlikte bu etkileri yaşlanmaya bağlı kilo artışı, HIV'in neden olduğu sistemik inflamasyon ve obezite salgını gibi HIV ile doğrudan ilişkili olmayan faktörlerden ayırt etmek güçtür (Lam ve ark 2024). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %37,5'inin fazla kilolu ve %13,8'inin ise obez olduğu saptanmıştır.

ART kombinasyonlarındaki sürekli ilerlemeler, HIV ile yaşayan bireylerin yaşam beklentisini önemli ölçüde artırmış ve HIV negatif bireylerle benzer seviyelere getirmiştir. Bu gelişmeler, HIV ile enfekte bireylerin demografik yapısında bir kaymaya neden olmuş ve özellikle Avrupa ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaş üzerindeki bireylerin oranı %50'yi aşmıştır (Alvarez ve ark 2016, Scherre ve ark 2022). Buna bağlı olarak, HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz ve kırıklar başta olmak üzere yaşa bağlı bulaşıcı olmayan hastalıkların görülme riski anlamlı biçimde artmıştır (Marcus ve ark 2020, Kim ve ark 2021). Bir meta analizde HIV ile enfekte olmuş hastalarda vertebra Z skoru ortalama -0,36 g/cm² iken kalça Z skoru -0,31 g/cm² olduğu saptanmıştır (Starup-Linde ve ark 2020). Çalışmamızda ise 50 yaş altı erkekler ve premenopozal kadınlarda vertebra Z skoru ortalama değeri -0,6 g/cm², femur Z skoru ise -0,4 g/cm² olarak bulunmuştur. 50 yaş üstü erkekler ve postmenopozal kadınlarda ise vertebra T skoru ortalama değeri 0,1 g/cm², femur T skoru ise -1 g/cm² olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu görünmektedir.

Bu bilgiler ışığında kemik sağlığı değerlendirmesinde hastanın yaşı ve mevcut risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Postmenopozal kadın ve ≥ 50 yaşındaki erkek hastalar DEXA ile değerlendirilmelidir. (Gökengin ve ark 2024).

RANKL, osteoklast aktivitesini artırarak kemik rezorpsiyonunu başlatan temel bir sitokindir. OPG ise RANKL'a bağlanarak onun RANK ile etkileşimini engelleyen bağlanmayı engelleyici bir reseptör görevi görür. RANKL/OPG oranı, osteoklastik aktivitenin ve dolayısıyla kemik kaybının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. HIV enfeksiyonunda bu sistemin bozulduğu ve özellikle RANKL düzeyinin arttığı, OPG düzeyinin ise baskılandığı pek çok çalışmada bildirilmiştir. Titanji 2017'de, HIV'in bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin, özellikle B hücre alt popülasyonları aracılığıyla, RANKL/OPG dengesini bozduğunu ve bu mekanizmanın kemik kaybına katkıda bulunduğunu ileri sürmüştür. Başka bir çalışmada da HIV ile enfekte bireylerde özellikle B hücrelerinde artmış RANKL ve azalmış OPG ekspresyonu olduğu, bu durumun da özellikle femur ve kalça KMY'si ile negatif korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir (Titanji ve ark 2014). Ancak çalışmamızda elde edilen bulgular bu yaygın varsayımlarla örtüşmemektedir. HIV ile yaşayan bireylerde plazma RANKL ve OPG ortanca değerleri sırasıyla 95,9 pg/mL ve 1,8 ng/mL olarak bulunmuş; ortalama RANKL/OPG oranı ise $55,9 \pm 12,6$ olarak hesaplanmıştır. RANKL ve OPG'de KMY ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. En dikkat çekici bulgu ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da femur KMY bozulmuş bireylerde RANKL/OPG oranının daha düşük bulunmuş olmasıdır ($p=0.052$). Bu durum, klasik modelde beklenenin aksine, artmış RANKL/OPG oranının kemik kaybı ile birebir ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Başka bir prospektif klinik çalışmada ise ART başlanan ve başarılı şekilde virolojik baskı sağlanan 234 HIV pozitif bireyde, plazma RANKL ve RANKL/OPG oranlarında anlamlı düşüş gözlenmiş, ancak bu biyobelirteçlerle KMY kaybı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sadece yüksek OPG düzeyleri ile vertebra KMY kaybı arasında zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Araştırmacılar, bu durumun OPG'deki artışın inflamatuvar süreçlere veya kemik rezorpsiyonuna karşı bir kompensatuar yanıt olabileceğini öne sürmüştür. Aynı çalışmada, plazma düzeylerinin kemik dokusundaki lokal aktiviteyi tam olarak yansıtmayabileceği ve bu nedenle plazma RANKL/OPG oranının, kemik kaybını öngörmede her zaman yeterli bir biyobelirteç olmayabileceği belirtilmiştir (Kelesidis ve ark 2018). Titanji ve arkadaşlarının

2014'teki çalışmasında da dikkat çekildiği üzere, plazma düzeyleri çoğu zaman hücrel ekspresyon değişimlerini yansıtmayabilir. Başka bir çalışmada da serum OPG düzeyinin osteopenik hastalarda daha yüksek saptandığı fakat RANKL ve RANKL/OPG oranının KMY ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (Seminari ve ark 2005). Çalışmamızda da plazma düzeyleri esas alınarak yapılan değerlendirmede, hücrel düzeydeki dengesizlikler gözlemlenememiş olabilir. Ayrıca hem RANKL hem de OPG düzeylerinin yaş ile negatif korelasyon göstermesi, RANKL/OPG oranının ise hemoglobin ve albümin düzeyleriyle negatif ilişkili olması, bu sistemin yalnızca osteoklast aktivitesini değil, aynı zamanda genel sağlık durumu ve immün dengeyi de yansıttığını göstermektedir.

RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranı üzerindeki değişikliklerin ART rejimlerinden nasıl etkilendiği, HIV ile yaşayan bireylerde kemik sağlığının korunması açısından temel bir araştırma konusudur. ART'nin başlangıç döneminde, özellikle ilk 6–12 ay içerisinde KMY'de belirgin bir azalma meydana geldiği çeşitli prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (Mathiesen ve ark 2017, Yin ve ark 2019). Bu kaybın mekanizmasında RANKL/OPG dengesinin nasıl rol oynadığı halen tartışmalı olmakla birlikte, bazı ART rejimlerinin bu biyobelirteçler üzerinden doğrudan ya da dolaylı etkiler oluşturduğu düşünülmektedir. Özellikle tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren rejimlerin, hem doğrudan osteoblast/osteoklast hücre aktivitesi üzerinde toksik etkilere neden olduğu hem de mineral metabolizmasında bozulma yoluyla sekonder hiperparatiroidizmi tetiklediği, böylece RANKL/OPG oranını artırarak osteoklastik aktiviteyi uyardığı bildirilmektedir. Buna karşılık, daha güncel bir tedavi seçeneği olan tenofovir alafenamid (TAF) içeren rejimlerin, TDF'ye kıyasla KMY üzerinde daha az olumsuz etkiye sahip olduğu ve RANKL/OPG dengesini daha az bozduğu gösterilmiştir (Brown ve ark 2011, Titanji ve ark 2014, Ofotokun ve ark 2016, Zheng ve ark 2023). Bizim çalışmamızdaki bireylerin büyük bir kısmının (%82,5) TAF içeren modern rejimler (örneğin TAF/FTC/BIC) kullanıyor olması, önceki jenerasyon ART ajanlarının (örneğin TDF) aksine kemik sağlığı üzerinde daha nötr ya da koruyucu bir etki yaratmış olabilir.

Başka bir çalışmada ART başlanan bireylerde sRANKL düzeylerinde anlamlı azalma görülmüş, ancak bu değişimin KMY ile doğrudan ilişkilendirilemediği bildirilmiştir (Mathiesen ve ark 2017). OPG düzeyleri anlamlı değişiklik göstermemiş,

RANKL/OPG oranı düşse de bu oranla kemik kaybı arasında istatistiksel ilişki kurulamamıştır. Başka bir çalışmada ise, vitamin D ve kalsiyum takviyelerine rağmen RANKL ve OPG değişikliklerinin KMY üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu gösterilmiş, bu parametrelerin tek başına kemik yıkımı sürecini açıklamakta yetersiz kalabileceği vurgulanmıştır (Yin ve ark 2019). Çalışmamızda da vitamin D'nin RANKL, OPG ve RANKL/OPG ile herhangi bir ilişkisinin olmaması literatürle benzerdir. Kronik immün aktivasyonun RANKL/OPG dinamiğini bozması, ART'nin D vitamini metabolizmasını etkilemesi ve kemik mikro çevresindeki HIV'e özgü değişiklikler gibi nedenlerin bu duruma neden olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde başka bir prospektif çalışmada, ART ile virolojik baskı sağlanan bireylerde RANKL ve OPG düzeylerinde anlamlı değişiklikler olmamakla birlikte, KMY'de kayıp gözlenmiştir (Kelesidis ve ark 2018). Bu bulgular, RANKL/OPG sisteminin HIV ile ilişkili kemik kaybındaki rolünün düşündüğümüzden daha karmaşık olabileceğini, özellikle ART rejiminin bileşimi, süresi, immünolojik yanıt ve sistemik inflamasyon gibi birçok değişkenin bu süreci etkilediğini göstermektedir.

Literatürde IL-6'nın RANKL üretimini indükleyerek osteoklast aktivitesini ve kemik rezorpsiyonunu artırdığı yaygın olarak kabul görmekle birlikte, bu sitokinin osteoklastogenez üzerindeki etkileri oldukça karmaşıktır. (Palmqvist ve ark 2002). Bazı çalışmalar IL-6'nın RANKL bağımsız bir mekanizmayla insan osteoklast oluşumunu destekleyebileceğini ortaya koyarken (Kudo ve ark 2003), diğer çalışmalar IL-6'nın RANKL kaynaklı osteoklast oluşumunu inhibe edebileceğini göstermektedir (Duplomb ve ark 2008, Yoshitake ve ark 2008). Çalışmamızda HIV ile yaşayan bireylerde kemik homeostazisinin önemli belirteçleri olan RANKL, OPG ve RANKL/OPG oranı ile sistemik inflamasyonu yansıtan IL-6, CRP, ferritin ve ESH arasındaki ilişkiler incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. RANKL ile IL-6 ($r=0,111$; $p=0,328$) ve CRP ($r=0,049$; $p=0,667$) düzeyleri arasında zayıf ve anlamsız korelasyonlar gözlenirken; RANKL/OPG oranı ile CRP arasındaki ilişki anlamlılık sınırında bulunmuş ($r=0,214$; $p=0,057$), ancak bu bulgu da istatistiksel eşiği aşamamıştır. Benzer şekilde, ferritin ve ESH değerleriyle kemik metabolizma belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Literatür incelendiğinde ise ferritin yüksekliğinin osteoporoz için risk faktörü olduğu bulunmuştur (Ahn ve ark 2016, Peng ve ark 2022). ESH ve CRP

yüksekliğinin de ankilozan spondilit ve Chron hastalığında osteoporozun göstergesi olabileceği bilinmektedir (Siggelkow ve ark 2009, Mermerci Başkan ve ark 2010). Ancak bildiğimiz kadarıyla RANKL/OPG ile ferritin, ESH ve CRP arasında ilişki olup olmadığını inceleyen çalışma yoktur. Bulgularımızın literatürle olan bu farklılığı, çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğü, heterojen hasta profili, antiretroviral tedavi süreleri ve HIV'e bağlı inflamatuvar yanıtın bireyler arasında değişkenlik göstermesi gibi etkenlerle açıklanabilir. Ayrıca bulgularımız, inflamasyonun kemik metabolizması üzerindeki etkisinin bireyler arasında değişkenlik gösterebildiğini ya da sistemik inflamasyon düzeyinin kemik mikro çevresindeki lokal sitokin düzeylerini yansıtmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda CD4/CD8 oranı ile RANKL ($r = 0.311$, $p = 0.005$) ve OPG ($r = 0.333$, $p = 0.003$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu, immün yeniden yapılanmanın hem kemik yıkımı (RANKL aracılığıyla) hem de kemik yapımı (OPG artışıyla) süreçlerini eşzamanlı olarak etkileyebileceğini düşündürmektedir. Kemik döngüsünün bu şekilde çift yönlü uyarılması, HIV enfeksiyonu sonrası sıklıkla gözlenen yapım-yıkım dengesinin bozulduğu “uncoupling” durumunu destekler niteliktedir (Haskelberg ve ark 2011). Bununla birlikte, CD4/CD8 oranı ile RANKL/OPG oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r = 0.016$, $p = 0.876$). Bu durum, RANKL ve OPG'nin birlikte artmasına rağmen net osteoklastik aktiviteyi yansıtan bu oranın belirgin şekilde değişmediğini ve fonksiyonel dengenin korunmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Literatür incelendiğinde, ART sonrası CD4+ T hücre sayısındaki artışın RANKL üretimini artırarak kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığını, buna karşılık CD8+ T hücrelerin bu süreçte anlamlı rol oynamadığı bildirilmiştir (Ofotokun ve ark 2016). Benzer şekilde başka bir çalışmada ise, ART öncesi düşük başlangıç CD4+ sayısının daha fazla kemik yıkımı ile ilişkili olduğu ve ART sonrası OPG ile sRANKL düzeylerinde azalma olmasına rağmen sRANKL/OPG oranının anlamlı şekilde değişmediği gösterilmiştir (Brown ve ark 2011). Çalışmamızda, CD8+ T lenfosit sayısı ile RANKL ($r = -0.025$, $p = 0.825$) ve OPG ($r = -0.044$, $p = 0.701$) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu da CD8+ hücrelerin kemik metabolizması üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de CD4+ T hücrelerinin özellikle RANKL üretiminde daha baskın rol oynadığı bildirilmiştir (Haskelberg ve ark 2011). Nitekim çalışmamızda da CD4+ T lenfosit sayısı

ile RANKL ($p = 0.079$) ve OPG ($p = 0.067$) arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bununla birlikte başka bir çalışma, CD4 hücre sayısı ile OPG, RANKL ve RANKL/OPG oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir (Seminarı ve ark 2005). Bu durum, farklı hasta popülasyonları ve tedavi evrelerinin kemik metabolizmasına etkilerinde heterojenlik olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, bulgularımız, HIV ile ilişkili immünolojik parametrelerin (özellikle CD4/CD8 oranı) kemik metabolizmasında önemli rol oynayabileceğini ve RANKL/OPG dengesini etkileyebileceğini göstermektedir. CD4/CD8 oranındaki artışın hem RANKL hem de OPG düzeylerini artırması, bağışıklık sisteminin kemik yıkımını ve yapımını aynı anda uyarabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, yüksek kemik döngüsüne neden olan, ancak dengelenmiş bir yapım-yıkım ilişkisini de içeren bir fizyopatolojik süreci akla getirmektedir.

Çalışmamızda, eş zamanlı HIV RNA düzeyi ile RANKL ($r = -0.232$, $p = 0.038$) ve OPG ($r = -0.263$, $p = 0.018$) düzeyleri arasında anlamlı, negatif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgu, viremi düzeyi arttıkça hem kemik yıkımını teşvik eden (RANKL) hem de bunu baskılayan (OPG) moleküllerin düzeylerinde düşüş olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, RANKL/OPG oranı ile HIV RNA arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($r = 0.017$, $p = 0.880$). Ayrıca, tanı anındaki HIV RNA düzeyleri ile RANKL, OPG, RANKL/OPG arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu da vireminin kemik metabolizmasına etkisinin enfeksiyonun erken döneminden çok, kronik evrelerinde ve bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması sürecinde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bulgularımız, ART-naif HIV-1 pozitif bireylerde yapılan önceki bir çalışmayla karşılaştırıldığında farklılık göstermektedir. Bu çalışmada hem RANKL hem de OPG düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak yalnızca RANKL ve TRAIL düzeylerinin HIV RNA yüküyle pozitif korelasyon gösterdiği, buna karşın OPG düzeyinin viremiyle ilişkisiz olduğu bildirilmiştir. (Gibellini ve ark 2007).

6. SONUÇLAR

1. HIV ile yaşayan bireylerde RANKL ve OPG düzeyleri ile KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
2. Femur KMY'si bozulmuş bireylerde RANKL/OPG oranı daha düşük bulunmuştur; bu durum klasik osteoklastik aktivite modeline tam uymamaktadır.
3. CD4/CD8 oranı ile RANKL ve OPG düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir; bu, bağışıklık yeniden yapılanmasının kemik metabolizmasını çift yönlü etkileyebileceğini düşündürmektedir.
4. Hemoglobin ve albümin düzeyleri ile RANKL/OPG oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır; bu, kemik döngüsünün genel sağlık durumu ve beslenme ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.
5. HIV RNA düzeyi arttıkça hem RANKL hem de OPG düzeylerinin azaldığı görülmüştür; bu, viremi düzeyinin bağışıklık aracılı kemik metabolizmasını etkileyebileceğine işaret etmektedir.
6. Bulgular, HIV ile yaşayan bireylerde kemik döngüsünü etkileyen faktörlerin çok yönlü ve karmaşık olduğunu; osteoblastik ve osteoklastik süreçlerin eşzamanlı olarak aktif olabildiğini ve biyobelirteçlerin sistemik ve lokal düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. RANKL ve OPG düzeyleri ile RANKL/OPG oranının, HIV enfeksiyonunda kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkilerine ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiş olup, bu biyobelirteçlerin klinik kullanım potansiyellerini netleştirebilmek için daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Ahn SH, Lee S, Kim H, Lee SH, Kim BJ, Koh JM. Higher serum ferritin level and lower femur neck strength in women at the stage of bone loss (≥ 45 years of age): The Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV). *Endocr Res.* 2016;41(4):334-342. doi: 10.3109/07435800.2016.1155600. Epub 2016 Apr 4.
- Akalın A, Akyay ÖZ, Alış M, Altun B, Arpacı DK, Atmaca A, ve ark. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu (İnternet), https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf
- Alvarez E, Belloso WH, Boyd MA, Inkaya AÇ, Hsieh E, Kambuğu A, et al. Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(3):268-76. doi: 10.1097/COH.0000000000000269.
- Aydın E, Koç A. HIV + / AIDS Hastalarında Antiretroviral Tedaviye Uyumun Önemi Literatür Çalışması. *JGON.* 2017;14(2):74-81.
- Bailin SS, Gabriel CL, Wanjalla CN, Koethe JR. Obesity and Weight Gain in Persons with HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(2):138-150. doi: 10.1007/s11904-020-00483-5.
- Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C. Immune Control of HIV. *J Life Sci (Westlake Village).* 2019;1(1):4-37. PMID: 31468033; PMCID: PMC6714987.
- Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):868-71. doi: 10.1126/science.6189183. PMID: 6189183.
- Brown TT, Ross AC, Storer N, Labbato D, McComsey GA. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens. *Antivir Ther.* 2011;16(7):1063-72. doi: 10.3851/IMP1874.
- Cadogan M, Dalgleish AG. HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(11):675-84. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70205-6. Epub 2008 Sep 23. PMID: 18818125.
- Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port.* 2007 Apr-Jun;32(2):103-10. PMID: 17572649.
- Carbone A, Vaccher E, Gloghini A. Hematologic cancers in individuals infected by HIV. *Blood.* 2022 Feb 17;139(7):995-1012. doi: 10.1182/blood.2020005469. PMID: 34469512.
- Centers for Disease Control and Prevention. Estimated HIV incidence and prevalence in the United States, 2018–2022. HIV Surveillance Supplemental Report 2024;29(No. 1). <https://www.cdc.gov/hiv-data/nhss/estimated-hiv-incidence-and-prevalence.html>.

- Centers for Disease Control (CDC). Hepatitis B virus vaccine safety: report of an inter-agency group. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982 Sep 3;31(34):465-7. PMID: 6815462.
- 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 Jul 3;30(25):305-8. PMID: 6789108.
- Centers for Disease Control (CDC). Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV infection, Updated Recommendations, CDC, 2014. <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014 Apr 11;63(RR-03):1-10. PMID: 24717910.
- Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1029475. doi: 10.3389/fendo.2022.1029475.
- Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol.* 2019;27(10):878-891. doi: 10.1016/j.tim.2019.06.002. Epub 2019 Jun 28.
- Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3 Suppl 3(Suppl 3):S131-9. doi: 10.2215/CJN.04151206.
- Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. Human immunodeficiency viruses. *Science.* 1986 May 9;232(4751):697. doi: 10.1126/science.3008335. PMID: 3008335.
- Compston J. HIV infection and bone disease. *J Intern Med.* 2016 Oct;280(4):350-8. doi: 10.1111/joim.12520.
- Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations – 2016 Update. Geneva: World Health Organization; 2016. PMID: 27559558.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
- Cowan E, Vail RM, Shah SS, Fine SM, McGowan JP, Merrick ST, et al. Diagnosis and Management of Acute HIV Infection [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2024 Dec. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563020/>
- Crum-Cianflone N, Roediger MP, Eberly L, Headd M, Marconi V, Ganesan A, et al. Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Increasing rates of obesity among HIV-infected persons during the HIV epidemic. *PLoS One.* 2010;5(4):e10106. doi: 10.1371/journal.pone.0010106.
- Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev.* 2013 Oct;34(5):658-90. doi: 10.1210/er.2012-1026. Epub 2013 Apr 23.

- Das K, Arnold E. HIV-1 reverse transcriptase and antiviral drug resistance. Part 1. *Curr Opin Virol.* 2013 Apr;3(2):111-8. doi: 10.1016/j.coviro.2013.03.012. Epub 2013 Apr 19.
- Duplomb L, Baud'huin M, Charrier C, Berreur M, Trichet V, Blanchard F, et al. Interleukin-6 inhibits receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-induced osteoclastogenesis by diverting cells into the macrophage lineage: key role of Serine727 phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3. *Endocrinology.* 2008;149(7):3688-97. doi: 10.1210/en.2007-1719. Epub 2008 Apr 10.
- Dünya Sağlık Örgütü. (2024a). Obesity and overweight. 21 Mayıs 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, Komur S, Inkaya AC, Inan D, et al, Multicentric Hiv Study Group. Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey. *Curr HIV Res.* 2020;18(4):258-266. doi: 10.2174/1570162X18666200427223823.
- Fauci AS, Desrosiers RC. Pathogenesis of HIV and SIV. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses.* Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1987 Jul 23;317(4):185-91. doi: 10.1056/NEJM198707233170401.
- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983 May 20;220(4599):865-7. doi: 10.1126/science.6601823.
- Gayle HD, Hill GL. Global impact of human immunodeficiency virus and AIDS. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Apr;14(2):327-35. doi: 10.1128/CMR.14.2.327-335.2001.
- Gbadamosi SO, Trepka MJ, Dawit R, Jebai R, Sheehan DM. A Systematic Review and Meta-analysis to Estimate the Time from HIV Infection to Diagnosis for People with HIV. *AIDS Rev.* 2022;24(1):32-40. doi: 10.24875/AIDSRev.21000007.
- Global HIV & AIDS statistics — fact sheet. UNAIDS. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Accessed on June 05, 2024).
- Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. Sürüm 3.0. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2024
- Han WM, Wattanachanya L, Apornpong T, Jantrapakde J, Avihingsanon A, Kerr SJ, et al. TNT 003.1 study team. Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: A five-year prospective study. *PLoS One.* 2020 Mar 25;15(3):e0230368. doi: 10.1371/journal.pone.0230368.
- Haskelberg H, Carr A, Emery S. Bone turnover markers in HIV disease. *AIDS Rev.* 2011 Oct-Dec;13(4):240-50.

- Hasse B, Iff M, Ledergerber B, Calmy A, Schmid P, Hauser C, et al. Obesity Trends and Body Mass Index Changes After Starting Antiretroviral Treatment: The Swiss HIV Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(2):ofu040. doi: 10.1093/ofid/ofu040.
- Hayashi M, Nakashima T, Yoshimura N, Okamoto K, Tanaka S, Takayanagi H. Autoregulation of Osteocyte Sema3A Orchestrates Estrogen Action and Counteracts Bone Aging. *Cell Metab.* 2019 Mar 5;29(3):627-637.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.021.
- Henriksen K, Sørensen MG, Nielsen RH, Gram J, Schaller S, Dziegiel MH, et al. Degradation of the organic phase of bone by osteoclasts: a secondary role for lysosomal acidification. *J Bone Miner Res.* 2006 Jan;21(1):58-66. doi: 10.1359/JBMR.050905.
- Hill M, Tachedjian G, Mak J. The Packaging and Maturation of the HIV-1 Pol Proteins. *Curr. HIV Res.* 2005;3:73–85. doi: 10.2174/1570162052772942.
- Hoy JF, Grund B, Roediger M, Schwartz AV, Shepherd J, Avihingsanon A, et al; INSIGHT START Bone Mineral Density Substudy Group. Immediate Initiation of Antiretroviral Therapy for HIV Infection Accelerates Bone Loss Relative to Deferring Therapy: Findings from the START Bone Mineral Density Substudy, a Randomized Trial. *J Bone Miner Res.* 2017 Sep;32(9):1945-1955. doi: 10.1002/jbmr.3183.
- Hu WS, Hughes SH. HIV-1 reverse transcription. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Oct 1;2(10):a006882. doi: 10.1101/cshperspect.a006882.
- Iyidogan P, Anderson KS. Current perspectives on HIV-1 antiretroviral drug resistance. *Viruses.* 2014 Oct 24;6(10):4095-139. doi: 10.3390/v6104095.
- İnsal B, Pişkin İ. Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg,* 2017; 28 (1): 28-32. <https://doi.org/10.35864/evmd.530089>
- Jain RK, Vokes T. Dual-energy X-ray Absorptiometry. *J Clin Densitom.* 2017 Jul-Sep;20(3):291-303. doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.014.
- Justiz Vaillant AA, Naik R. HIV-1–Associated Opportunistic Infections. [Updated 2023 Jan 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539787/>
- Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *New England Journal of Medicine.* 1998; 339 (1): 33-9.
- Kelesidis T, Currier JS, Yang OO, Brown TT. Role of RANKL-RANK/osteoprotegerin pathway in cardiovascular and bone disease associated with HIV infection. *AIDS Rev.* 2014 Jul-Sep;16(3):123-33.
- Kelesidis T, Moser CB, Johnston E, Stein JH, Dube MP, Yang OO, et al. Brief Report: Changes in Plasma RANKL-Osteoprotegerin in a Prospective, Randomized Clinical Trial of Initial Antiviral Therapy: A5260s. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;78(3):362-366. doi: 10.1097/QAI.0000000000001679.

- Kemnic TR, Gulick PG. HIV Antiretroviral Therapy. [Updated 2022 Sep 20]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513308/>
- Kepenek Kurt E, Kandemir B, Erayman İ, Bulut R, Bitirgen M. Kliniğimizde takipli insan immünyetmezlik virüsü ile infekte olguların değerlendirilmesi. *FLORA* 2020;25(2):161-71.
- Kiechl S, Werner P, Knoflach M, Furtner M, Willeit J, Schett G. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(6):801-11. doi: 10.1586/14779072.4.6.801.
- Kim JH, Noh J, Kim W, Seong H, Kim JH, Lee WJ, et al. Trends of age-related non-communicable diseases in people living with HIV and comparison with uninfected controls: A nationwide population-based study in South Korea. *HIV Med.* 2021 Oct;22(9):824-833. doi: 10.1111/hiv.13139. Epub 2021 Jul 14.
- Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells.* 2020 Sep 10;9(9):2073. doi: 10.3390/cells9092073. PMID: 32927921; PMCID: PMC7564526.
- Khadka B, Tiwari ML, Gautam R, Timalina B, Pathak NP, Kharel K, et al. Correlates of Biochemical Markers of Bone turnover among Post-Menopausal Women. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2018;56(212):754-758. doi: 10.31729/jnma.3604.
- Koethe JR, Jenkins CA, Lau B, Shepherd BE, Justice AC, Tate JP, et al. North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD). Rising Obesity Prevalence and Weight Gain Among Adults Starting Antiretroviral Therapy in the United States and Canada. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2016;32(1):50-8. doi: 10.1089/aid.2015.0147. Epub 2015 Sep 9.
- Kondoh S, Inoue K, Igarashi K, Sugizaki H, Shirode-Fukuda Y, Inoue E, et al. Estrogen receptor α in osteocytes regulates trabecular bone formation in female mice. *Bone.* 2014 Mar;60:68-77. doi: 10.1016/j.bone.2013.12.005.
- Knipping F, Newby GA, Eide CR, McElroy AN, Nielsen SC, Smith K, et al. Disruption of HIV-1 co-receptors CCR5 and CXCR4 in primary human T cells and hematopoietic stem and progenitor cells using base editing. *Mol Ther.* 2022 Jan 5;30(1):130-144. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.10.026.
- Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone.* 2003 Jan;32(1):1-7. doi: 10.1016/s8756-3282(02)00915-8.
- Kueper J, Beyth S, Liebergall M, Kaplan L, Schroeder JE. Evidence for the adverse effect of starvation on bone quality: a review of the literature. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:628740. doi: 10.1155/2015/628740.
- Lam JO, Leyden WA, Alexeeff S, Lea AN, Hechter RC, Hu H, et al. Changes in Body Mass Index Over Time in People With and Without HIV Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2024 Feb 6;11(2):ofad611. doi: 10.1093/ofid/ofad611.
- Lerma-Chippirraz E, Pineda-Moncusí M, González-Mena A, Soldado-Folgado J, Knobel H, Trenchs-Rodríguez M, et al. Inflammation status in HIV-positive individuals

- correlates with changes in bone tissue quality after initiation of ART. *J Antimicrob Chemother.* 2019 May 1;74(5):1381-1388. doi: 10.1093/jac/dkz014.
- Link TM, Kazakia G. Update on Imaging-Based Measurement of Bone Mineral Density and Quality. *Curr Rheumatol Rep.* 2020 Apr 9;22(5):13. doi: 10.1007/s11926-020-00892-w.
- Liu S, Zhu W, Li S, Ma J, Zhang H, Li Z, et al. Bovine parathyroid hormone enhances osteoclast bone resorption by modulating V-ATPase through PTH1R. *Int J Mol Med.* 2016 Feb;37(2):284-92. doi: 10.3892/ijmm.2015.2423.
- Marcus JL, Leyden WA, Alexeeff SE, Anderson AN, Hechter RC, Hu H, et al. Comparison of Overall and Comorbidity-Free Life Expectancy Between Insured Adults With and Without HIV Infection, 2000-2016. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun 1;3(6):e207954. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.7954.
- Mathiesen IH, Salem M, Gerstoft J, Gaardbo JC, Obel N, Pedersen C, et al. Complete manuscript Title: Changes in RANKL during the first two years after cART initiation in HIV-infected cART naïve adults. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):262. doi: 10.1186/s12879-017-2368-y.
- McGettigan JP, Naper K, Orenstein J, Koser M, McKenna PM, Schnell MJ. Functional Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Gag-Pol or HIV-1 Gag-Pol and Env Expressed from a Single Rhabdovirus-Based Vaccine Vector Genome. *J. Virol.* 2003;77:10889–10899. doi: 10.1128/JVI.77.20.10889-10899.2003.
- Mermerci Başkan B, Pekin Doğan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010 Jan;30(3):375-81. doi: 10.1007/s00296-009-0975-7. Epub 2009 Aug 14.
- Mu W, Patankar V, Kitchen S, Zhen A. Examining Chronic Inflammation, Immune Metabolism, and T Cell Dysfunction in HIV Infection. *Viruses.* 2024 Jan 31;16(2):219. doi: 10.3390/v16020219.
- Novack DV. Estrogen and bone: osteoclasts take center stage. *Cell Metab.* 2007 Oct;6(4):254-6. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.007. PMID: 17908554.
- Olali AZ, Carpenter KA, Myers M, Sharma A, Yin MT, Al-Harhi L, et al. Bone Quality in Relation to HIV and Antiretroviral Drugs. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2022 Oct;19(5):312-327. doi: 10.1007/s11904-022-00613-1.
- Ofotokun I, Titanji K, Vunnava A, Roser-Page S, Vikulina T, Villinger F, et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS.* 2016 Jan 28;30(3):405-14. doi: 10.1097/QAD.0000000000000918.
- Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol.* 2002 Sep 15;169(6):3353-62. doi: 10.4049/jimmunol.169.6.3353.

- Peng P, Xiao F, Gao S, Fang W, Lin T, He W, et al. Association between serum ferritin and bone mineral density in US adults. *J Orthop Surg Res.* 2022 Nov 16;17(1):494. doi: 10.1186/s13018-022-03357-1.
- Poorolajal J, Hooshmand E, Mahjub H, Esmailnasab N, Jenabi E. Survival rate of AIDS disease and mortality in HIV-infected patients: a meta-analysis. *Public Health.* 2016;139:3–12. doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.004.
- Prince RL, Lewis JR, Lim WH, Wong G, Wilson KE, Khoo BC, et al. Adding Lateral Spine Imaging for Vertebral Fractures to Densitometric Screening: Improving Ascertainment of Patients at High Risk of Incident Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2019 Feb;34(2):282-289. doi: 10.1002/jbmr.3595.
- Rachner TD, Hofbauer LC, Göbel A, Tsourdi E. Novel therapies in osteoporosis: PTH-related peptide analogs and inhibitors of sclerostin. *J Mol Endocrinol.* 2019 Feb 1;62(2):R145-R154. doi: 10.1530/JME-18-0173.
- Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. 2020 Jun 21. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Muzumdar R, Purnell J, Rey R, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905357.
- Sabin CA, Lundgren JD. The natural history of HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2013;8(4):311–317. doi: 10.1097/COH.0b013e328361fa66.
- Sağlık Bakanlığı HIV/AIDS istatistikleri (İnternet) https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf
- Sağlık Bakanlığı HIV-AIDS Tanı Tedavi Rehberi (İnternet), https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Rehberler/HIV-AIDS_Tani-Tedavi_Rehberi_2019.pdf
- Sakuragi J. Morphogenesis of the Infectious HIV-1 Virion. *Front. Microbiol.* 2011;2:242. doi: 10.3389/fmicb.2011.00242.
- Scherrer AU, Traytel A, Braun DL, Calmy A, Battegay M, Cavassini M, et al. Swiss HIV Cohort Study (SHCS). Cohort Profile Update: The Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *Int J Epidemiol.* 2022;51(1):33-34j. doi: 10.1093/ije/dyab141.
- Schinas G, Schinas I, Ntampanlis G, Polyzou E, Gogos C, Akinosoglou K. Bone Disease in HIV: Need for Early Diagnosis and Prevention. *Life.* 2024; 14(4):522. <https://doi.org/10.3390/life14040522>
- Seminari E, Castagna A, Soldarini A, Galli L, Fusetti G, Dorigatti F, et al. Osteoprotegerin and bone turnover markers in heavily pretreated HIV-infected patients. *HIV Med.* 2005 May;6(3):145-50. doi: 10.1111/j.1468-1293.2005.00278.x.
- Shaw GM, Hunter E. HIV transmission. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 Nov 1;2(11):a006965. doi: 10.1101/cshperspect.a006965.

- Shawa CJW, Sitali JI, Banda J, Mweemba A. Prevalence and determinants of low bone mineral density among people living with HIV on antiretroviral therapy in Lusaka, Zambia: A cross-sectional study. *East Cent Afr J Surg*. 2024;29(1):4-10. doi:10.4314/ecajs.v29i1.2
- Siggelkow H, Cortis J, Claus C, Funke M, Nolte W, Huefner M, et al. Erythrocyte sedimentation rate as an osteoporosis risk factor in patients with active Crohn's disease. *OSTEOLOGIE*. 2009;18(3):209-216.
- Starup-Linde J, Rosendahl SB, Storgaard M, Langdahl B. Management of Osteoporosis in Patients Living With HIV-A Systematic Review and Meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(1):1-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000002207.
- Staudt RP, Alvarado JJ, Emert-Sedlak LA, Shi H, Shu ST, Wales TE, et al. Structure, Function, and Inhibitor Targeting of HIV-1 Nef-Effector Kinase Complexes. *J Biol Chem*. 2020;295:15158–15171. doi: 10.1074/jbc.REV120.012317.
- Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al; ASSERT Study Group. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):963-72. doi: 10.1086/656417.
- Streicher C, Heyny A, Andrukhova O, Haigl B, Slavic S, Schüler C, et al. Estrogen Regulates Bone Turnover by Targeting RANKL Expression in Bone Lining Cells. *Sci Rep*. 2017 Jul 25;7(1):6460. doi: 10.1038/s41598-017-06614-0.
- Stürznickel J, Rolvien T, Delsmann A, Butscheidt S, Barvencik F, Mundlos S, et al. Clinical Phenotype and Relevance of LRP5 and LRP6 Variants in Patients With Early-Onset Osteoporosis (EOOP). *J Bone Miner Res*. 2021 Feb;36(2):271-282. doi: 10.1002/jbmr.4197.
- Swinkels HM, Justiz Vaillant AA, Nguyen AD, Gulick PG. HIV and AIDS. 2024 Jul 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–.
- Šromová V, Sobola D, Kaspar P. A Brief Review of Bone Cell Function and Importance. *Cells*. 2023 Nov 5;12(21):2576. doi: 10.3390/cells12212576.
- The Stages of HIV Infection NIH. Accessed February 13, 2023. <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection>
- Titanji K. Beyond Antibodies: B Cells and the OPG/RANK-RANKL Pathway in Health, Non-HIV Disease and HIV-Induced Bone Loss. *Front Immunol*. 2017 Dec 22;8:1851. doi: 10.3389/fimmu.2017.01851.
- Titanji K, Vunnava A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, Sanford SE, et al. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection. *PLoS Pathog*. 2014 Nov 13;10(10):e1004497. doi: 10.1371/journal.ppat.1004497.
- Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012 Mar;23(3):949-55. doi: 10.1007/s00198-011-1655-5.

- Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *J Bone Miner Metab.* 2021 Jan;39(1):19-26. doi: 10.1007/s00774-020-01162-6.
- Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and its complications. *Med Clin North Am.* 2014 Jul;98(4):817-31, xii-xiii.
- Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals (Basel).* 2022 Jul 31;12(15):1946. doi: 10.3390/ani12151946.
- WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Technical Report Series 843: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994
- Yin MT, Chan ES, Brown TT, Kinslow J, Martinson J, Landay A, et al. A5280 Study Team. Vitamin D does not modulate immune-mediated bone loss during ART initiation. *Antivir Ther.* 2019;24(5):355-362. doi: 10.3851/IMP3316.
- Yin MT, Kendall MA, Wu X, Tassiopoulos K, Hochberg M, Huang JS, et al. Fractures after antiretroviral initiation. *AIDS.* 2012 Nov 13;26(17):2175-84. doi: 10.1097/QAD.0b013e328359a8ca.
- Yoshitake F, Itoh S, Narita H, Ishihara K, Ebisu S. Interleukin-6 directly inhibits osteoclast differentiation by suppressing receptor activator of NF-kappaB signaling pathways. *J Biol Chem.* 2008 Apr 25;283(17):11535-40. doi: 10.1074/jbc.M607999200. Epub 2008 Feb 22.
- Zheng PM, Xie YQ, Lin SF, Zou L, Huang ZH, Zhang ZP. HIV patients' bone loss before and after antiretroviral treatment and its possible mechanisms. *AIDS Rev.* 2023;25(2):67-76. doi: 10.24875/AIDSRev.22000028.
- Zhang Y, Liang J, Liu P, Wang Q, Liu L, Zhao H. The RANK/RANKL/OPG system and tumor bone metastasis: Potential mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Dec 16;13:1063815. doi: 10.3389/fendo.2022.1063815.
- Zhou R, Guo Q, Xiao Y, Guo Q, Huang Y, Li C, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Bone Res.* 2021 May 20;9(1):25. doi: 10.1038/s41413-021-00142-4.
- Zöğ Yavuz MÇ. Tedavi Naiv Hiv İle Yaşayan Bireylerde Kemik Mineral Yoğunluğunda Azalmaya Sebep Olan Faktörlerin Değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023 (Tez Danışmanı: Doç. Dr. Adalet Altunsoy)