

MARMARA ÜNİVERSİTESİ PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE TAKİP EDİLEN HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERİN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Buket ERTÜRK ŞENGEL¹, Elif Nur YILMAZTÜRK¹, Buse BUZ YALUĞ², Elif TÜKENMEZ TİGEN¹, Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK¹, Uluhan SİLİ¹, Volkan KORTEN¹

B. Ertürk Şengel: 0000-0003-2182-4693, E. N. Yılmaztürk: 0009-0002-3889-7039, B. Buz Yaluğ: 0000-0002-4451-6143, E. Tükenmez Tigen: 0000-0003-2027-4116, D. Yağcı Çağlayık: 0000-0003-3473-8073, U. Sili: 0000-0002-9939-9298, V. Korten: 0000-0002-9991-814X

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

²Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İSTANBUL

Telif Hakkı: Bu makale CC BY-NC-ND lisansı (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) ile dağıtılan açık erişimli bir makaledir ve telif hakkı © yazarlara aittir.



ÖZ

Antiretroviral tedavilerin (ART) etkin şekilde kullanılmasıyla Human Immunodeficiency Virus (HIV) ile yaşayan bireylerin yaşam süreleri uzamaktadır. Hem ilerleyen yaş hem HIV hem de ART'lerin kemik sağlığı üzerine olumsuz etkileri gündeme gelmektedir. Bu çalışmada 1 Ocak 2013 ile 1 Mayıs 2024 tarihleri arasında kliniğimizde takipli HIV ile enfekte, ≥ 18 yaş, ≥ 50 yaş erkek, postmenapozal kadın ve <40 yaş menapoz girmiş kadınlar çalışmaya dahil edildi. Kemik mineral yoğunluğu (KMY) sonuçları, kullandıkları ART'ler ve süreleri tarandı. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Ki-kare ve Wilcoxon "signed-rank" testleri kullanıldı. Kriterlere uyan toplam 263 HIV ile enfekte bireyin 220'sinin en az bir KMY ölçümü mevcuttu. KMY 116 (%52) kişide normal, 84 (%38) kişide osteopenik ve 20 (%9) kişide osteoporotik olarak değerlendirildi. KMY normal tespit edilenlerin tenofovir alafenamid (TAF) kullanım süresi ortalama 10 ay iken, tenofovir disoproksil fumarat (TDF) kullanım süreleri ortalama 39 ay idi. Osteopeni/osteoporoz tespit edilenlerin TAF ve TDF kullanım süreleri sırasıyla ortalama 8 ve 32 ay olarak bulundu. En az bir kez KMY ölçümü yapılmış HIV ile yaşayan bireylerin %48'inde osteopeni ya da osteoporoz tespit edildiğini saptadık. Bu durum KMY taramasında rehberlerin önerilerine uyulmasındaki önemi göz önüne çıkarmaktadır.

Anahtar kelimeler: İnsan immün yetmezlik virüsü, HIV, Kemik mineral yoğunluğu, Osteopeni, Osteoporoz

ABSTRACT

Evaluation of bone mineral density of individuals living with HIV followed at Marmara University Pendik Training and Research Hospital

With the effective use of antiretroviral therapies (ART), the life expectancy of individuals living with Human Immunodeficiency Virus (HIV) is increasing. The negative effects of both advancing age, HIV, and ART on bone health are becoming a current issue. HIV-infected men aged ≥ 18 years, men aged ≥ 50 years, postmenopausal women, and women aged <40 years who have entered menopause who were followed up in our clinic between January 1, 2013 and May 1, 2024 were included in this study. Their bone mineral density (BMD) results, ARTs they were using, and duration were screened. The conformity of the data to normal distribution of the data was assessed using the Shapiro-Wilk test, and Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis, Chi-square, and Wilcoxon signed-rank tests were used for inter- and intra-group comparisons. Of the 263

İletişim adresi: Buket Ertürk Şengel. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
e-posta: besengel@gmail.com

Received/Geliş: 09.07.2025 Accepted/Kabul: 06.08.2025 Published Online/Online Yayın: 30.08.2025

Atıf/Cite as: Ertürk Şengel B, Yılmaztürk EN, Buz Yaluğ B, Tükenmez Tigen E, Yağcı Çağlayık D, Sili U, Korten V. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen HIV ile yaşayan bireylerin kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2025;39(2):70-76.

HIV-infected individuals who met the criteria, 220 had at least one BMD measurement. BMD was evaluated as normal in 116 (52%), osteopenic in 84 (38%), and osteoporotic in 20 (9%) individuals. While the average duration of tenofovir alafenamide (TAF) use in those with normal BMD was 10 months, the average duration of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use was 39 months. The average duration of TAF and TDF use in those with osteopenia/osteoporosis was found to be 8 and 32 months, respectively. We found that 48% of individuals living with HIV who had at least one BMD measurement had osteopenia or osteoporosis. This situation highlights the importance of following the recommendations of the guidelines in BMD screening.

Keywords: Human immunodeficiency virus, HIV, Bone mineral density, Osteopenia, Osteoporosis

GİRİŞ

Antiretroviral tedavinin (ART) geliştirilmesiyle, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerin yaşam süresi her geçen gün artmaktadır. Yaşam süresi uzadıkça kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, neoplastik, kemik metabolizması ve santral sinir sistemi kaynaklı birçok metabolik sorunun da görülme sıklığı artış gözlenmektedir. Bu sorunlar HIV'in kendisi, immün disfonksiyon/disregülasyon, kronik immün aktivasyon/inflamasyon ve ART'ye bağlı olarak ortaya çıkabilirler⁽²⁴⁾.

Daha önce yapılan çalışmalarda hiç ART almamış bireylerde kemik mineral yoğunluğu (KMY) kaybının gösterilmesi HIV'in kemik metabolizmasına direk etkisinin olabileceğini göstermektedir^(4,21). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda kemik mineral yoğunluğu kaybına bağlı avasküler nekroz, kalça kırığı ve vertebra kırığı olguları tespit edilmesi de bu sonuçları desteklemiştir⁽²⁰⁾.

HIV, monosit ve makrofajlardan köken alan osteoklastları direk ya da enfekte T hücreleri yoluyla etkiler^(8,19). Tat, nef, vpr, rev gibi viral proteinler ile osteoklastogenez uyarılırken osteoblastların HIV ile direk enfekte olduğu gösterilememiştir^(7,15). Sadece dolaşımdaki bazı HIV viral proteinlerinin osteoblast farklılaşması ve fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir^(1,5,7,10,11). Ancak, ART başlanması ile de yıkım sürecinin önüne geçilmemektedir. ART ile HIV replikasyonu baskılanır ve immün yeniden yapılanma olur⁽¹³⁾. İmmün yeniden yapılanma ile osteoklastogenez uyarılır⁽¹⁸⁾. Sonuçta proinflamatuvar sitokinler artar ve bu durum ne yazık ki kemik kaybı ile sonuçlanır⁽¹⁴⁾. HIV ile yaşayan bireylerde immün yeniden yapılanmanın derecesi ile kemik kaybının derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır⁽¹⁶⁾. Tüm bu veriler KMY izleminin önemini bir kez daha göz önüne çıkarmaktadır.

Çalışmamızda hastanemizdeki takip ve tedavi edilen HIV ile yaşayan bireylerin KMY ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREK VE YÖNTEM

Çalışma tek merkezli, kesitsel olarak tasarlandı. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda, klinikte takipli HIV ile enfekte hastaların klinik ve laboratuvar verileri, takip dosyalarından ve hastanenin otomasyon sisteminden 1 Ocak 2013-1 Mayıs 2024 tarihleri arası için tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; I. HIV ile enfekte olmak, II. ≥ 18 yaş, III. ≥ 50 yaş erkek, IV. Postmenapozal kadın, V. <40 yaş menapoz girmiş kadınlar ve hariç tutulma kriterleri; I. <18 yaş, II. Premenapozal kadın, III. <40 yaş erkek olarak belirlendi.

Dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, kilo, VKİ (vücut kitle indeksi), komorbiditeleri, cinsel tercihi, HIV testi yapılma nedeni, HIV tanı yaşı, ART başlanma yaşı, tercih edilen ART rejimi ve kullanım süreleri, takip durumu, sigara ve alkol gibi alışkanlıkları, D vitamini, kalsiyum ve bifosfonat kullanım durumları ile önceden yapılmış KMY ölçümleri kaydedildi.

Tedavilerinde tenofovir alafenamid içeren rejim alanlar TAF, tenofovir disoproksil fumarat içeren rejim alanlar ise TDF grupları olarak alındı.

Hasta dosya ve otomasyon sisteminden elde edilen KMY raporlarından L1-4 vertebra, femur boyun, femur total bölgelerindeki KMY değerleri, T skorları kaydedildi. WHO kriterlerine uygun olarak KMY ölçüm sonuçları T skoru -1 SD ve üzerinde ise "normal", -1 SD ile $-2,5$ SD arasında ise "düşük kemik kütlesi (osteopeni)", $-2,5$ SD ve altında ise "osteoporoz" olarak değerlendirildi⁽¹⁷⁾. En az bir KMY ölçümü bulunanlar, herhangi bir zamanda osteopeni tespit edilmişse osteopeni, osteoporoz tespit edilmişse osteoporoz olarak kabul edildi. Osteopeni ve osteoporoz tespit edilmemiş hastalar 'normal' grubuna dahil edildi. Osteopeni ve

osteoporoz tespit edilene kadarki ART kullanım süreleri hesaplandı. KMY normal saptanan hastaların ise yapılan son KMY ölçümüne kadarki ART kullanım süreleri hesaplandı.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı (09.2023.525).

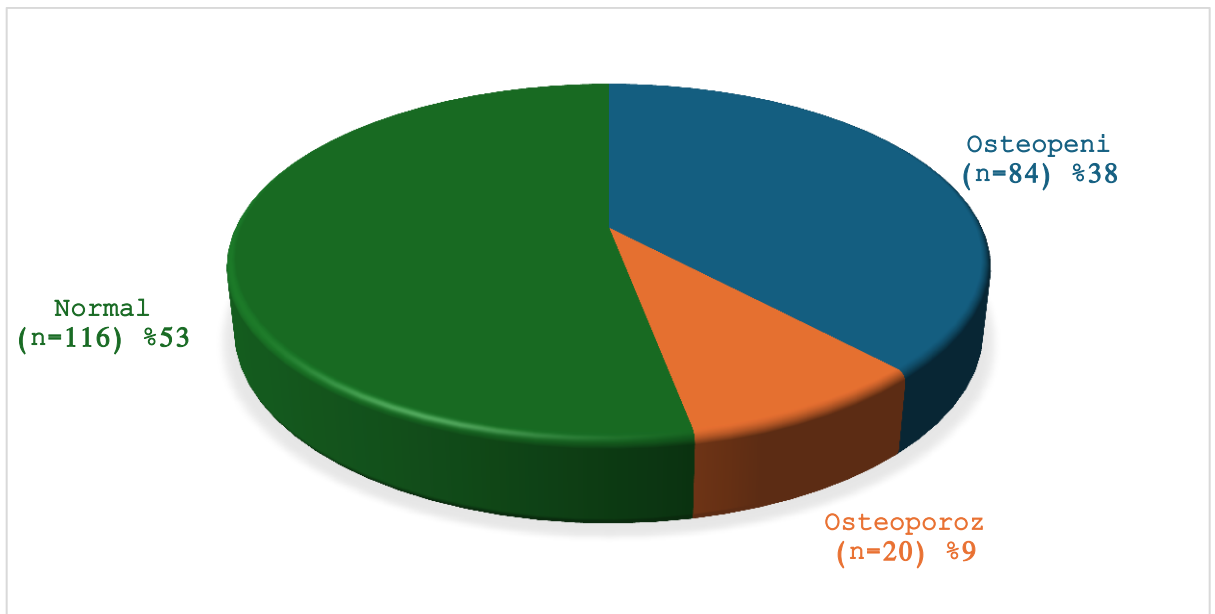
İstatistiksel Analiz

İlaç kullanım sürelerinin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi, ilaç tipi dağılımı karşılaştırmalarında Ki-kare testi, grup içi ilaç karşılaştırmalarında ise Wilcoxon "signed-rank" testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS yazılımı ile yapıldı ve anlamlı değer olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 1198 dosya tarandı ve dahil edilen 263 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verildi.

En az bir KMY ölçümü olan hasta sayısı 220 idi. Bunların 45'inde (%20.5) iki KMY ölçümü, 143'ünde (%65) bir KMY ölçümü bulunmaktaydı. Hastaların osteoporoz açısından WHO kriterlerine göre⁽²³⁾ değerlendirilme sonuçları Şekil 1'de özetlendi ve hastaların %47'sinde kemik kaybı tespit edildi. KMY normal tespit edilen hastaların TAF kullanım süresi ortalama 10 ay iken, TDF kullanım süreleri ortalama 39 ay olarak bulundu. Osteopeni ya da osteoporoz tespit edilen hastaların TAF ve TDF kullanım süreleri sırasıyla ortalama 8 ve 32 ay idi. İlaç kullanım süreleri değerlendirildiğinde verilerin normal dağılım göstermediği belirlendi. KMY normal olan grup için TAF kullanım süresi TDF kullanım süresine göre daha kısa bulundu ($p < 0.05$). Benzer şekilde, osteopeni ve osteoporoz gruplarının birleşik analizinde de TAF kullanım süresi, TDF kullanım süresinden daha kısa olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Osteoporoz grubunda TDF kullanım süresi, diğer gruplara kıyasla daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ayrıca, hastaların yalnızca TAF veya yalnızca TDF kullanma durumlarına göre normal, osteopeni ve osteoporoz gruplarının dağılımı analiz edildi ve ilaç kullanım tiplerine göre hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).



Şekil 1. En az bir KMY olan hastaların WHO kriterlerine göre sınıflandırılması (n=220).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri (n:263).

Özellik	
Yaş (yıl)*	59.6±7.1 [49-95]*
Cinsiyet [n (%)]	
Erkek	242 (%92)
Kadın	21 (%8)
Takip durumu [n (%)]	
Takibe devam ediyor	211 (%80)
Başka merkezde takibe girmiş	28 (%11)
Takibi bırakmış	6 (%2)
Vefat	18 (%7)
Kilo (kg)*	77.4±12.6 [49-120]*
VKİ (kg/m ²)*	25.8±4.2 [17-39]*
HIV enfeksiyonu tespit edilme yaşı (yıl)*	49.1±9 [24-81]*
ART başlanma yaşı (yıl)*	50.4±8.3 [24-81]*
HIV bulaş yolu [n (%)]	
Heteroseksüel	128 (%49)
Biseksüel-Homoseksüel	64 (%24)
Bilinmiyor	71 (%27)
HIV testi yapılma sebebi [n (%)]	
Hastalık nedeni ile araştırma	148 (%56)
Kendi isteği ile	39 (%15)
Kurum isteği ile (girişimsel işlem öncesi. iş yeri. evlilik. kan bağışi)	65 (%25)
Bilinmiyor	11 (%4)
HIV tanısı ile ART başlanmasına kadar geçen süre (ay)*	15±37.6 [0-251]*
Kronik hastalık varlığı [n (%)]	163 (%62)
Ailede kırık öyküsü [n (%)]	
Var	13 (%5)
Yok, bilinmiyor	240 (%91)
Sigara kullanımı [n (%)]	153 (%58)
Alkol kullanımı [n (%)]	64 (%24)
D vitamini desteği [n (%)]	169 (%64)
Kalsiyum desteği [n (%)]	10 (%4)
Bifosfonat kullanımı [n (%)]	11 (%4)

*ortalama±standart sapma [min-maks.]

TARTIŞMA

Osteopeni, osteoporoz ve bunlara bağlı kırıklar, HIV ile yaşayan bireylerin hem yaşam kalitesini bozmakta hem de ekonomik olarak ciddi yük getirmektedir. Türkiye'deki osteoporoz ve kırık yüküne ilişkin açıklanan rapor verilerine göre 2019 yılında osteoporozla ilgili kırık sayısı 255 bin ve osteoporoz ile ilişkili sağlık harcamalarının 455 milyon Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir. Kırık görülen hastalarda beraberinde üretkenlik kaybı da olmaktadır ve bu maliyetin de 103 milyon Amerikan doları olduğu tahmin edilmektedir⁽²²⁾. Rehberlerin önerileri doğrultusunda riskli grupların taranarak gerekli müdahalelerin erken yapılması büyük önem taşımaktadır.

Çalışmamızda kliniğimizde takip edildikleri süre içerisinde en az bir kez KMY ölçümü yapılmış HIV ile yaşayan bireyleri değerlendirdiğimizde %48'inde osteopeni ya da osteoporoz tespit edildiğini görmüştür. Bu oran, rehberlerin önerilerine göre tarama yapıldığında erken müdahale ile birçok komplikasyonun önüne geçilebileceğini göstermektedir.

HIV ile yaşayan bireylerde ART'nin osteopeni ve osteoporoz prevalansları üzerine etkisinin değerlendirildiği bir meta analizde, dahil edilen 884 HIV ile yaşayan bireyin %67'sinde azalmış KMY ve bunların da %15 inde osteoporoz olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontroller ve HIV ile yaşayan bireyler karşılaştırıldığında, HIV ile yaşayan bireylerde osteoporoz prevalansında 3 kattan fazla artış bulunmuştur⁽³⁾.

Osteoklastik aktivite dolayısıyla, KMY üzerine sadece HIV'in değil ART rejimlerinin de etkisi önem arz etmektedir. Çalışmamızda KMY normal bireyler ile osteopeni ya da osteoporoz tespit edilenler arasında aldıkları ART rejimleri ve ortalama süreleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Japonya'da yapılan bir çalışmada 3251 TDF içeren ART rejimi alan hasta değerlendirilmiş; TDF kullanım süresi arttıkça kemik kırılma riskinin, özellikle <60 yaş erkeklerde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışma ≥ 5 yıl TDF kullanan hastalarda kırık riskinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşünü savunmuştur⁽¹²⁾.

Ayrıca Hansen ve ark.'nın⁽⁹⁾ yaptığı prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ART başladıktan sonra ilk 24-48 haftada hızlı bir KMY düşüşü görüldüğü, sonrasında bu düşüşün stabilize olduğu gösterilmiştir. Benzer çalışmalar da kemik kaybındaki bu geçici hızlanmanın immün yeniden yapılanma ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemiştir⁽¹⁷⁾.

Önceki çalışmalarla D vitamini düzeyi optimize edilmiş bireylerde KMY kaybının daha az olduğu anlaşılmıştır. EACS rehberine göre, HIV ile yaşayan bireyler arasında düşük KMY veya kırık öyküsü olanlar, yüksek kırık riski taşıyanlar ve D vitamini yetersizlik riski olanlar (koyu ten, malabsorbsiyon, güneş ışığı maruziyeti yetersiz olması, kronik böbrek yetmezliği ve proteaz inhibitörü kullanımı) için D vitamini düzeylerinin ölçülmesi ve replasman tedavisinin yapılması önerilmektedir⁽⁶⁾. KMY kaybını azalttığı için ART ile beraber kalsiyum ve D vitamini takviyesi başlangıçta tercih edilebilmektedir⁽²⁾.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışma olması nedeniyle sadece KMY ölçümü olan hastalar dahil edilebilmiştir. KMY'de osteopeni ya da osteoporoz tespit edilen bireylere bu sebepten tedavi başlanıp başlanılmadığı konusunda veri sunulamamıştır. Sadece D vitamini, kalsiyum ve bifosfonat kullanım öyküleri olup olmadığı verisi paylaşılabilmektedir. Kullanılan ART rejimi ve süresinin KMY'ye etkisinin tam olarak değerlendirilmesi için daha çok sayıda birey ve kullandıkları ART'lerinin randomize edilerek değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca KMY'ye etki edebilecek ART dışı ilaçlar retrospektif olarak taranamamıştır. Test istem kısıtlılığı nedeniyle ART başlangıcı ve D vitamini düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak HIV'in osteoblastik/osteoklastik aktivite üzerine etkisi, ART'lerin kemik üzerine etkileri ve bu bireylerin yaşam sürelerinin uzaması da göz önüne alındığında KMY taramasında rehberlere uyum oldukça önem arz etmektedir. Aksi halde osteopeni, osteoporoz ve buna bağlı kırıklar yaşam kalitesini bozmakta, ekonomik olarak da ciddi bir yük getirmektedir. Çalışmamızda sunulan veriler, rehberlere uyumun önemini vurgulamaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (09.2023.525).

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study has been approved by the Marmara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (09.2023.525).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Beaupere C, Garcia M, Larghero J, Fève B, Capeau J, Lagathu C. The HIV proteins T at and Nef promote human bone marrow mesenchymal stem cell senescence and alter osteoblastic differentiation. *Aging cell* 2015; 14: 534-46. <https://doi.org/10.1111/ace1.12308>
2. Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int* 2022; 110: 624-40. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00946-4>
3. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165-74. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32801022eb>
4. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17: 1917-23. <https://doi.org/10.1097/00002030-200309050-00010>
5. Cotter EJ, Ip HSM, Powderly WG, Doran PP. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 1-12. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-33>
6. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2021. [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)
7. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C, Cimatti L, Borderi M, Tschon M et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF α activation. *J Med Virol* 2008; 80: 1507-14. <https://doi.org/10.1002/jmv.21266>
8. Gohda J, Ma Y, Huang Y, Zhang Y, Gu L, Han Y et al. HIV-1 replicates in human osteoclasts and enhances their differentiation in vitro. *Retrovirology* 2015; 12: 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0139-7>
9. Hansen A, Obel N, Nielsen H, Pedersen C, Gerstoft J. Bone mineral density changes in protease inhibitor-sparing vs. nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing highly active antiretroviral therapy: data from a randomized trial*. *HIV Medicine* 2011; 12: 157-65. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00864.x>
10. Imamichi H, Dewar RL, Adelsberger JW, Rehm CA, O'doherty U, Paxinos EE et al. Defective HIV-1 proviruses produce novel protein-coding RNA species in HIV-infected patients on combination antiretroviral therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113: 8783-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1609057113>
11. Imamichi H, Smith M, Adelsberger JW, Izumi T, Scrimieri F, Sherman BT et al. Defective HIV-1 proviruses produce viral proteins. *PNAS* 2020; 117: 3704-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1917876117>
12. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M, Matsushita S. Osteoporosis-related fractures in HIV-infected patients receiving long-term tenofovir disoproxil fumarate: an observational cohort study. *Drug Saf* 2018; 41: 843-8. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0665-z>
13. Mayer KH, Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1159-66. <https://doi.org/10.1086/383034>
14. Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet infectious diseases* 2010; 10: 251-61. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70026-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70026-8)
15. Nacher M, Serrano S, Gonzalez A, Hernández A, Mariñoso ML, Vilella R et al. Osteoblasts in HIV-infected patients: HIV-1 infection and cell function. *AIDS* 2001; 15: 2239-43. <https://doi.org/10.1097/00002030-200111230-00004>

16. 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; 30: 405. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000918>
17. Ofotokun I, Titanji K, Vikulina T, Roser-Page S, Yamaguchi M, Zayzafoon M et al. Role of T-cell reconstitution in HIV-1 antiretroviral therapy-induced bone loss. *Nat Commun* 2015; 6: 8282. <https://doi.org/10.1038/ncomms9282>
18. Ponzetti M, Rucci N. Updates on osteoimmunology: What's new on the cross-talk between bone and immune system. *Front Endocrinol* 2019; 10: 236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>
19. Raynaud-Messina B, Bracq L, Dupont M, Souriant S, Usmani SM, Proag A et al. Bone degradation machinery of osteoclasts: An HIV-1 target that contributes to bone loss. *PNAS* 2018; 115: E2556-E65. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713370115>
20. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F7. <https://doi.org/10.1097/00002030-200003100-00005>
21. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J et al. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2003; 46: 221-7. <https://doi.org/10.1053/jinf.2002.1109>
22. Türkiye Kemik Sağlığı Uzmanları IOFI. Türkiye’de kırıkları önlemek için çözümler. https://www.osteoporosis.foundation/sites/iofbonehealth/files/2023-08/2022_country_profile_turkey_turkish_final.pdf. (Erişim tarihi Mart 2023)
23. World Health Organization. (1998). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42088>
24. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002: updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-35. <https://doi.org/10.1001/jama.288.2.222>