



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN
SAĞLIKLI BİREYLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE
D VİTAMİNİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN İRDELENMESİ

Dr. Duygu Özakınel

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN
EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN
SAĞLIKLI BİREYLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE
D VİTAMİNİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN İRDELENMESİ

Dr. Duygu zakınsel
Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Ayşe İnci

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitim sürecimin son iki yılında öğrencisi olma şansı bulduğum gerek tıbbi bilgi ve tecrübesinden gerekse hekimlik etiği ile meslek hayatımda birçok yönden örnek aldığım, tez yazım sürecimde de desteğini her zaman gösteren sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ayşe İNCİ'ye,

Başladığım ilk günden beri her zaman bilgi birikimiyle yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Levent GÖRENEK'e, bilimsel anlamda yolumuzu aydınlatan, başladığım ilk günden beri her zaman bizleri motive eden hocalarım Doç. Dr. Ercan YENİLMEZ ve Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA'ya

Bilgi, tecrübe ve deneyimlerini aktarmaktan hiç vazgeçmeyen Prof. Dr. Emine PARLAK'a ve her zaman yanımızda, bize yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Burak SARIKAYA'ya,

Her anlamda ve her zaman desteklerini gördüğüm meslek hayatımda örnek aldığım, sosyal hayatımda en sevdiğim olan sevgili ablalarım Doç. Dr. Sinem AKKAYA IŞIK, Uzm. Dr. Derya ÖZYİĞİTOĞLU ve asistanlık sürecimin en güzel yanları, ailem gibi sevdiğim dostlarım Uzm. Dr. Ayça AYDIN, Uzm. Dr. Birol BALÇIN, Uzm. Dr. Elif SOFUOĞLU, Uzm. Dr. Deniz KAKALİÇOĞLU'na,

Bu süreçte; iş ortamından ziyade evimde gibi hissettiren, yanlarında mutlu hissettiğim Dr. Sena Buse BEYDİLLİ, Dr. Elif Dilan DAĞ, Dr. Esra Doğan ÇETİN, Dr. Nursel Yıldız ZENGİN, Dr. Hakan SAKİN, Dr. İdris Çağrı KAYGISIZ, Dr. Esmâ ÖKSÜZ ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde çalışan tüm hemşirelere ve personel arkadaşlara,

Çocukluğumdan bugüne her zaman desteği ile yanımda olan hayata karşı nasıl durmam gerektiğini gösteren, imkânsız olarak düşündüğüm bir şeyin onunla mümkün olduğu sevgili anneme, birbirimize vereceğimiz desteğin hiç bitmeyeceğini bildiğim kardeşlerim Didem ve Mali'ye,

Hayatımdaki en güzel insana; sevgili eşim, dostum, yanında huzurlu hissettiğim en büyük şansım, beni her zaman motive eden meslektaşım ve her zaman yanımda olacağını bildiğim Cemelmas'a teşekkür ederim.

Dr. Duygu Özakınsel

İstanbul – 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HIV.....	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Bulaş Yolları.....	4
2.1.4. Yapısı.....	5
2.1.5. Replikasyon.....	7
2.1.6. İmmünopatogenez.....	8
2.1.7. Tanı.....	9
2.1.8. Tedavi.....	11
2.2. Hücresel İmmün Sistem.....	14
2.3. HIV ve İmmün Sistem.....	16
2.4. D Vitamini.....	19
2.4.1. Tarihçesi.....	19
2.4.2. Metabolizması.....	19
2.4.3. D Vitamini Eksikliği ve Etkileri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	24
3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE OLGU SEÇİMİ.....	24
3.3. TETKİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	26
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	47

7. KAYNAKLAR.....	48
8. ÖZGEÇMİŞ.....	56
9. EKLER.....	61



KISALTMALAR

3TC	: Lamivudin
ABC	: Abakavir
AIDS	: Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu
ART	: Antiretroviral Tedavi
BIC	: Biktegravir
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
C	: Kobisistat
CAB	: Kabotegravir
CDC	: Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
CMV	: Cytomegalovirüs
CTL	: Sitotoksik T Lenfositler
CYBH	: Cinsel Yolla Bulaşan Hastalık
CYP	: Sitokrom P450
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Dolutegravir
DOR	: Doravirin
DRV	: Darunavir
EFV	: Efavirenz
ELISA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
EVG	: Elvitegravir
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FGF 23	: Fibroblast Büyüme Faktörü 23
FTC	: Emtrisitabin
FOXP3	: Transcription Factor Forkhead Box P3
GP	: Glikoprotein
HAART	: Yüksek Derece Aktif Antiretroviral Tedavi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HTLV	: Human T Lymphotropic Virus
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin

INSTI	: İntegraz İnhibitörleri
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LEN	: Lenacapavir
MDR	: Çok İlacı Dirençli
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleks
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MSM	: Erkeklerle Seks Yapan Erkekler
NAT	: Nucleic Acid Test
NLO	: Nötrofil/Lenfosit Oranı
NNRTI	: Non Nukleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörleri
NRTI	: Nükleozid Reverse Transkriptaz İntibitörü
PCP	: Pneumocystis Pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PEP	: Temas Sonrası Profilaksi
PI	: Proteaz İnhibitörleri
PLO	: Trombosit/Lenfosit Oranı
PREP	: Temas öncesi profilaksi
PTH	: Parathormon
RAL	: Raltegravir
RPV	: Rilpivirin
SIV	: Simian İmmun Yetmezlik Virüsü
TAF	: Tenofovir Alefenamid Fumarat
TDF	: Tenofovir Disoproksil Fumarat
Th	: T Helper
UNAIDS	: Birleşmiş Milletler HIV ve AIDS Ortak Programı
WBC	: Lökosit Sayısı
ZDV	: Zidovudin

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Türkiye’de 2020 Ocak – 2024 Kasım Tarihleri Arasındaki HIV/AIDS Verileri	4
Tablo 2: Önerilen ART kombinasyonları	13
Tablo 3: HIV/AIDS Hastalığının Evrelemesi	17
Tablo 4: HIV İlişkili Klinik Durumlar	18
Tablo 5: HIV ile kontrol grubu D vitamini düzeyi verilerinin karşılaştırılması	28
Tablo 6: Çalışma gruplarına göre başvuru anında D vitamini seviyesinin incelenmesi	28
Tablo 7: Çalışma grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı.....	30
Tablo 8: Çalışma HIV grubunun kemik mineral ölçüm sonuçlarının incelenmesi.	31
Tablo 9: Başvuru Anında D Vitamini Seviyesi ile başvuru anındaki T ve Z skorlarının incelenmesi.....	32
Tablo 10: HIV ile enfekte hastalarda başvuru anında D vitamini düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi.....	33
Tablo 11: Çalışma HIV grubunun laboratuvar verilerinin incelenmesi	34
Tablo 12: HIV alt gruplarında demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	35
Tablo 13: HIV alt gruplarında kullanılan art bilgilerinin ve hastalık süresinin karşılaştırılması	35
Tablo 14: HIV alt gruplarında viral yük pozitifliği ve pozitif hastalarda viral yük miktarının karşılaştırılması	36
Tablo 15: HIV alt gruplarında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: HIV 1 Genom Yapısı (25).....	6
Şekil 2: HIV'in elektron mikroskobu görüntüsü (22).....	6
Şekil 3: HIV/AIDS hastalığının seyri (29).....	9
Şekil 4: HIV enfeksiyonunda belirteçlerin saptanma süreleri (32).....	10
Şekil 5: D vitamini metabolizması ve etki eden faktörler (54).....	20



ÖZET

HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİNİN SAĞLIKLI BİREYLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI VE D VİTAMİNİNİN İMMÜN SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İRDELENMESİ

AMAÇ: Bu çalışmada D vitamini eksikliğinin İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) pozitif popülasyon ve HIV negatif popülasyon ile karşılaştırılmasını yapmak ve D vitamini replasman tedavisinin viral yük ve immün sistem hücreleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız tek merkezli, prospektif kohort bir araştırmadır. Çalışmamıza 18 yaş ve üzerinde, HIV ile enfekte, akıl sağlığı yerinde olan, malignitesi ve granülomatoz hastalığı olmayan, osteoporozu ve bilinen böbrek hastalığı olmayan 05.09.2024 – 05.02.2025 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran ve daha önceki poliklinik başvurusunda D vitamini bakılıp eksikliği saptanarak replasman tedavisine başlanılmış hastalar dahil edildi. Kontrol grubunu da aynı dönemde polikliniğine başvuran HIV pozitif ve HIV negatif hastalar oluşturdu. Çalışmanın iki sonlanım noktası mevcuttur. Birinci sonlanım noktasında HIV pozitif hastalar ile HIV negatif hastaların D vitamini seviyeleri karşılaştırıldı. İkinci sonlanım noktasında ise D vitamini eksikliği saptanıp replasman tedavisi başlanan ve başlanmayan hastaların 6 aylık takipler sonucunda viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, CD8 T lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranı, hemogram gibi parametrelerinin değişimleri karşılaştırıldı. Tüm bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmanın birinci aşamasına 78 HIV pozitif ve 93 HIV negatif toplam 171 hasta dahil edildi. Her iki hasta grubunda da D vitamini eksikliği oranı %70 ve %80 olarak saptandı. Bu hastaların yaş, cinsiyet ve D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. D vitamini eksikliği bulunan HIV pozitif hastaların sosyo-demografik özellikleri

incelendiğinde D vitamini eksikliğine neden olabileceği gösterilen bir özellik saptanmadı. Çalışmanın ikinci aşamasının tamamı ise HIV pozitif hastalardan oluşmaktaydı ve 66 hasta D vitamini replasmanı aldı, 60 hasta D vitamini replasmanı almadı. Bu hastaların viral yükü 6 aylık takiplerde her iki grupta da azaldı CD4 T lenfosit sayısı ve CD4/CD8 oranı arttı. Ancak viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranında iki grubun karşılaştırılmasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tüm değişkenler için, Mann-Whitney U Testi, $p>0,05$). D vitamini kullanan çalışma grubunun hemogram parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lökosit sayısı, nötrofil sayısı D vitamini kullanmayan grupta D vitamini kullanan gruba göre daha yüksek çıktı. Kronik inflamasyon belirteçlerinden nötrofil lenfosit oranı ise D vitamini kullanmayan grupta anlamlı olmasa bile daha yüksek saptandı.

SONUÇ: Çalışmamızda D vitamini düzeyinin HIV pozitif ve HIV negatif grupta farklı olmadığı saptandı. Bulgularımız literatürdeki çalışmalarla benzerdi. D vitamini replasmanının HIV pozitif hastalarda HIV negatif hastalarla kıyaslandığında viral yük ve immün sistem üzerine etkisi olmadığı görüldü. Ancak hemogram parametrelerinde ve kronik inflamasyon parametreleri üzerine etkilerinin gözlemlenmesi için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: HIV, D vitamini, viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, immün sistem

ABSTRACT

COMPARISON OF VITAMIN D LEVELS IN HIV-INFECTED PATIENTS AND HEALTHY INDIVIDUALS AND INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF VITAMIN D ON THE IMMUNE SYSTEM

OBJECTIVE: This study aims to compare vitamin D deficiency in the HIV-positive population with the HIV-negative population and to evaluate the effects of vitamin D replacement therapy on viral load and immune system cells.

MATERIALS AND METHODS: This was a single-center, prospective cohort study. Patients aged 18 years and older, diagnosed with HIV infection, mentally competent, without malignancy, granulomatous disease, osteoporosis, or known kidney disease, who presented to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinic of Sultan 2nd Abdülhamid Han Training and Research Hospital between September 5, 2024, and February 5, 2025, were included in the study. All included patients had previously undergone vitamin D testing, were diagnosed with vitamin D deficiency, and had been started on replacement therapy. The control group consisted of both HIV-positive and HIV-negative individuals who presented to the outpatient clinic during the same period. The study had two primary endpoints. The first endpoint involved comparing vitamin D levels between HIV-positive and HIV-negative patients. The second endpoint evaluated changes in viral load, CD4 T lymphocyte count, CD8 T lymphocyte count, CD4/CD8 ratio, and complete blood count parameters after a six-month follow-up in patients with vitamin D deficiency who received replacement therapy versus those who did not. The statistical significance of these changes was analyzed.

RESULTS: A total of 171 patients were included in the first phase of the study, comprising 78 HIV-positive and 93 HIV-negative individuals. Vitamin D deficiency was detected in 70% and 80% of these groups, respectively. No statistically significant difference was observed in age, sex, or vitamin D levels

between the two groups. Additionally, no socio-demographic factors were identified as potential causes of vitamin D deficiency in HIV-positive patients. The second phase of the study included only HIV-positive patients, with 66 receiving vitamin D replacement therapy and 60 not receiving treatment. After six months, viral load decreased, and CD4 T lymphocyte count and CD4/CD8 ratio increased in both groups. However, no statistically significant difference was found between the groups in terms of viral load, CD4 T lymphocyte count, or CD4/CD8 ratio (Mann-Whitney U test, $p > 0.05$ for all variables). When the hemogram parameters of the study group using vitamin D were compared with those of the control group, the leukocyte count and neutrophil count were found to be higher in the group that did not use vitamin D than in the group that did. Although not statistically significant, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, a marker of chronic inflammation, was higher in the untreated group.

CONCLUSION: Our study found no significant difference in vitamin D levels between HIV-positive and HIV-negative groups. Our findings are consistent with previous studies in the literature. Vitamin D supplementation did not appear to have an impact on viral load or the immune system in HIV-positive patients compared to HIV-negative individuals. However, larger-scale studies are needed to evaluate its effects on hematological parameters and chronic inflammation markers.

KEYWORDS: HIV, vitamin D, viral load, CD4 T lymphocyte count, immune system.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ilk olarak 1981 yılında keşfedilmiştir ve bugüne kadar toplamda 42,3 milyon kişi HIV nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 2024 yılında dünyada yaklaşık 39,9 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (1). Birleşmiş Milletler Üye Devletleri, Haziran 2021'de yaptıkları Birleşmiş Milletler Genel Kurulu Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) Yüksek Düzeyli Toplantısı'nda HIV ve AIDS ile ilgili siyasi beyanname hazırlamıştır ve bu beyannameye göre AIDS'i 2030 yılına kadar bir halk sağlığı tehdidi olarak sona erdirmek için eşitsizlikleri belirlemenin önemi vurgulanmıştır (2). Bu toplantıya göre 2025 yılı belirlenen hedeflere ulaşmada bir dönüm noktasıdır ancak günümüzdeki verilere bakıldığında hedeflerin gerisinde olduğumuz görülmektedir. Sadece 2023 yılında 630 bin kişi HIV nedeniyle hayatını kaybetmiştir (1).

HIV'e bağlı ölümlerin nedenlerinde ilk sırada enfeksiyonlar yer almaktadır. Enfeksiyonlarda birinci sırada pneumocystis pnömonisi (PCP), ikinci sırada tüberküloz yer almaktadır. Yapılan çalışmalar CD4 T lenfosit sayısının <200 olması durumunda fırsatçı enfeksiyonlara yakalanma ve ölüm olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (3). CD4 hücre sayısı HIV için önemli bir prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Antiretroviral tedavinin (ART) uygulanması ile CD4 hücre sayısının artması, enfeksiyonları ve ölüm oranını azaltmaktadır (4).

ART kullanımının CD4 hücre sayısını arttırması ve viral yükü azaltması önem arz etmekle birlikte viral yükü yüksek, CD4 sayısı düşük ve CD4/CD8 oranı bozulmuş olan hastalarda viral baskılanma, CD4 sayısındaki yükselme ve CD4/CD8 oranı normalizasyonu uzamaktadır. Bazı hastalarda normalizasyonun süresi 3 yılı bulabilmektedir (5). Bu sürenin uzunluğu hastaların fırsatçı enfeksiyonlara yakalanma olasılığını arttırmakta, HIV ilişkili komorbiditelerin oluşmasına da neden olmaktadır.

İmmün sistem üzerine etkisi olduğu bilinen birçok faktör vardır. HIV'in bu faktörlere de etki ettiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu faktörlerden birisi de D vitamini. D vitamini çeşitli mekanizmalarla T lenfosit aktivasyonuna etki etmektedir (6). Ancak HIV'in neden olduğu kronik inflamasyon bozulmuş 1 α -hidroksilaz aktivitesine neden olarak D vitamini metabolizmasını bozmakta

böylelikle HIV ile enfekte hastalarda hem D vitamini eksikliği sağlıklı bireylere göre daha sık görülmekte hem de T lenfosit aktivasyonunun bozulması neticesinde CD4 T lenfosit artışı ve CD4/CD8 normalizasyonunun süresi yavaşlamaktadır (7,8).

Bu çalışmada amacımız HIV ile enfekte hastalarda D vitamini seviyesinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması ve D vitamini eksikliğinin HIV ile enfekte hastalardaki sıklığını değerlendirmek; D vitamini kullanımının viral yük, CD4 sayısı ve CD4/CD8 normalizasyonu üzerindeki etkilerini incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HIV

2.1.1. Tarihçesi

İlk olarak 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerle seks yapan 5 erkekte (MSM) PCP pnömonisi görülmesi, ardından fırsatçı enfeksiyonlar ve kanserlerin de görülmesiyle araştırılmaya başlandı. 1982 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) terimi kullanıldı. Ancak etken tam olarak belirlenememişti. Bu süreçte AIDS'ten nasıl korunacağı, nasıl önlemler alınması gerektiği ile ilgili eğitimler verildi. 1983 yılına gelindiğinde AIDS'e Human T Lymphotropic Virus Tip III (HTLV III)'ün neden olduğu belirtildi (9). Ancak CDC, yalnızca filtrelenmiş pıhtılaşma faktörleri alan hemofili hastalarında AIDS vakaları bildirdi (10).

Aynı dönemlerde Bethesda'daki Ulusal Sağlık Enstitüleri'nde ve Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nde de çalışmalar başlamıştı. AIDS'e neden olan bir retrovirüs olduğu kesinleşti ancak bunun HTLV'nin bir türü olduğu hipotezi yanlış çıkmıştı. 1984 yılı sonunda kan testi virüsün genetik materyalinin klonlanması ve moleküler karakterizasyonunda yardımcı oldu ve yeni virüsün lentiretrovirüslerin alt familyasına ait olduğu açıkça kanıtlandı (10). 1 Mayıs 1986 yılında virüs taksonomisi uluslararası komitesi tarafından resmi olarak AIDS'e HIV'in neden olduğu belirtildi (9).

Tedavi çalışmalarının başlamasıyla beraber 1987 yılında ilk antiretroviral ajan olarak Zidovudin keşfedildi (11). 1990'lı yılların ortalarına gelindiğinde Proteaz İnhibitörlerinin (PI) ve Non Nukleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörlerinin (NNRTI) keşfedilmesi HIV tedavisinde devrim niteliğinde oldu (12).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Salgının başlangıcı olan 1981 yılından bugüne kadar toplamda 88,4 milyon kişi HIV ile enfekte oldu ve toplamda 42,3 milyon kişi HIV nedeniyle hayatını kaybetti (1). 2023 yılının sonunda dünyada 39,9 milyon kişi HIV ile yaşıyordu ve

2023 yılında 1,3 milyon kişi HIV ile enfekte oldu (13). En çok etkilenen bölge 2023 yılında HIV ile enfekte 26 milyon kişinin yaşadığı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Afrika Bölgesidir. Bu bölge küresel yeni HIV enfeksiyonlarının %50'sini oluşturmaktadır (13).

Türkiye’de ise 1985 yılında ilk vaka bildirilmesinden bugüne sürveyans çalışmaları devam etmektedir. HIV/AIDS bildirim zorunlu hastalıklar içerisinde yer almaktadır. Ülkemizde 1985 yılından 2024 sonuna kadar bildirim yapılmış toplam 45,835 HIV ile enfekte birey ve 2438 AIDS vakası mevcuttur. Bu kişilerin %81,8’i erkek, %18,2 kadın ve toplamda %16,1’i yabancı uyruklulardan oluşmaktadır (14).

Tablo 1: Türkiye’de 2020 Ocak – 2024 Kasım Tarihleri Arasındaki HIV/AIDS Verileri (14)

YILLAR	HIV	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2020	3137	76	3213	38
2021	4202	103	4305	47
2022	5914	128	6042	67
2023	6185	144	6329	52
2024	1527	40	1567	9

7 Kasım 2024’e kadar bildirim yapılan hastalar yukarıdaki tabloda yer almaktadır. Ancak 2024 yılına ait HIV ile enfekte hastaların bildirimlerinin 2025 yılında yapılması nedeniyle veriler değişebilmektedir. Türkiye’de vakalar en fazla 25-29 ve 30-34 yaş gruplarında görülmektedir (14)

2.1.3. Bulaş Yolları

HIV kan, semen, tükürük, anne sütü, vajinal veya rektal sıvılar, gözyaşı, beyin omurilik sıvısı, balgam gibi vücut sıvılarında bulunur. En sık bulaş yolları cinsel yol, kan yolu ve perinatal yoldur. İnsan vücudu dışında canlı kalamadığı için doğrudan vücut sıvıları ile temas edilmeyen durumlarda bulaşmaz. Her ne kadar tükürük, gözyaşı gibi sıvılarda bulunsun da şimdiye kadar öpüşme, sarılma, yeme içme ile bulaş bildirilmemiştir (15).

Cinsel yol ile bulaşta riskli cinsel aktiviteler (uyuşturucu madde kullanımı, çoklu partner, çoklu partneri bulunan kişiler ile cinsel ilişki, korunmasız cinsel ilişki) yer almaktadır. Ayrıca sifiliz gibi cinsel yolla bulaşan hastalığı (CYBH) olan kişilerde HIV edinme riski de yüksek görülmüştür. Bunun nedeni olarak koruyucu epitel bariyerin bozulması, lezyon bölgesindeki artmış makrofaj ve lenfosit aktivasyonunun HIV girişini kolaylaştırması gösterilebilir (16).

Kan yolu ile bulaşta rutin HIV tarama testlerinin yaygınlaşması kan transfüzyonu ile bulaşı azaltmıştır (17). Ancak damar içi madde kullananlarda ortak enjektör kullanımı veya mesleki bulaş da kan yoluyla HIV bulaşına örnek olarak gösterilebilir. Perinatal yol ise, enfekte anneden doğan bebeğe transplasental HIV bulaşı veya emzirme sırasında sütle neonatal HIV bulaşması diğer bir bulaş yoludur.

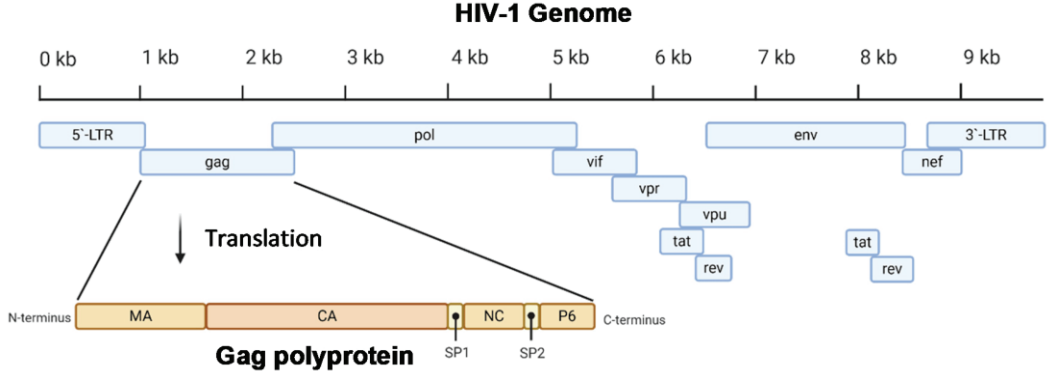
Son yıllarda ART kullanımı ile viral yükü saptanmayan hastalarda cinsel yolla HIV bulaştırıcılığının olmadığı yapılan çalışmalarla gösterildi (18). DSÖ, CDC, Birleşmiş Milletler HIV ve AIDS Ortak Programı (UNAIDS) gibi kuruluşların önderliğinde 2016 yılından itibaren Belirlenemeyen=Bulaştırmayan (U = U) kullanılmaya başlandı (19–21).

2.1.4. Yapısı

HIV Lentivirus ailesinden bir retrovirüstür. Genetik özelliklerine ve antijenik farklılıklarına göre HIV 1 ve HIV 2 olarak iki türe ayrılmıştır (22). HIV 1'in şempanzelerin bir çeşidinde bulunan Simian İmmün Yetmezlik Virüsünden (SIV), HIV 2'nin gri mangabeylerde bulunan farklı bir SIV'den türediği düşünülmektedir (22,23). HIV 1 tek bir virüs değildir M, N, O, P olarak adlandırılan 4 farklı türü vardır. Grup M ilk keşfedilen türüdür ve pandemiden sorumlu olup en sık rastlanılandır. Grup P 2009 yılında keşfedilmiştir ve yalnızca 1 kişide görülmüştür. HIV 2 'nin en az 8 türü bulunmaktadır ancak onlardan da yalnızca A ve B insanlarda en yaygın olanlarıdır (23).

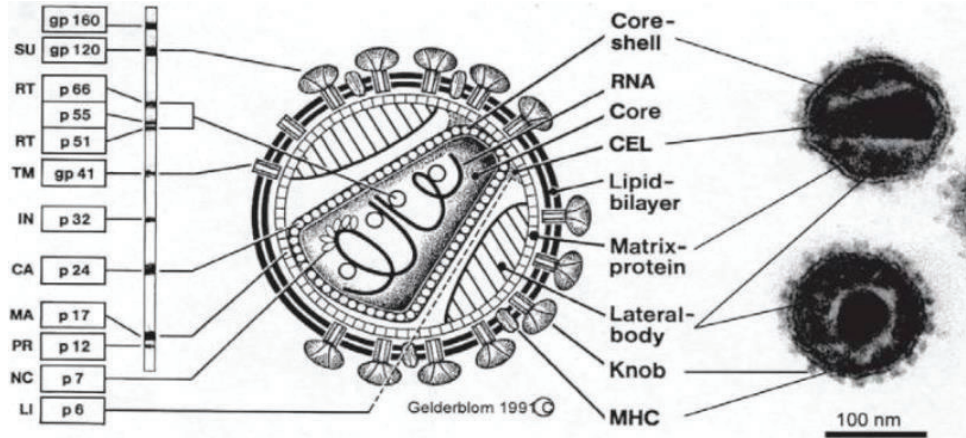
HIV 1 Dünya çapında AIDS'in en yaygın olan nedenidir. HIV 2'nin immün sistem üzerine olan etkileri daha hafiftir bu nedenle hastalık HIV 1'e kıyasla daha hafif seyirlidir (24).

Gag, pol, env isimli üç poliproteini ve altı yardımcı proteini (tat, rev, nef, vpr, vif, vpu) kodlayan 9,8 kb pozitif yönlü RNA genomu içeren zarflı bir virüstür (25). DNA genomu her iki uçta LTR dizileriyle çevrilidir. (Şekil 1)



Şekil 1: HIV 1 Genom Yapısı (25)

Env tarafından zarf glikoproteini olan gp120 ve transmembran glikoprotein gp41, gag tarafından kor nucleokapsid proteini 55, p40, p24 (kor antijen), p17 (matriks) ve p7 (nucleokapsid); pol tarafından ise p66 ve p51 (revers transkriptaz), p11 (proteaz) ve p32 (integraz) enzim proteinleri kodlanır (22). (Şekil 2)



Şekil 2: HIV'in elektron mikroskobu görüntüsü (22)

Yardımcı proteinlerden ise rev geni, düzenleyici protein kodlar ve RNA transkripsiyon işlemi başlatır. Tat viral genlerin transkripsiyonunun aktivatörüdür. Nef geni düzenleyici proteinler kodlar ve CD4'ün enfekte hücrelerin yüzeyinden

endositozunu hızlandırır. Vif, vpr ve vpu genleri ise enfektivite ve patolojik etkileri oluşturmak için önemli proteinleri kodlar (22).

2.1.5. Replikasyonu

HIV 1'in yaşam döngüsü erken ve geç aşama olarak gösterilebilir. Erken aşama virüsün konak hücreye bağlanmasıyla başlar ve viral genomun konak DNA'sına entegrasyonu ile sona erer. Geç aşamada ise entegrasyon sonrası dönemden viral olgunlaşmaya kadar olan süreç ifade edilmektedir (25).

Gp120 ve Gp41 den oluşan kompleks virüsün tanınması ve hücre içine girmesi için gereklidir (24). Öncelikle Gp120 T hücre yüzeyindeki CD4 reseptörü ile etkileşime girer bu etkileşim Gp120'de bir değişikliğe neden olarak onun CCR5 veya CXCR4 kemokin reseptörüne bağlanmasını sağlar (26). Reseptöre bağlanma sonrası Gp41'de meydana gelen yapısal değişiklik sonucu konak hücre zarı füzyonu oluşur ve virüs hücre içine girer (27). Konak hücrenin mikrotübülleri aracılığıyla sitoplazmadan çekirdeğe doğru ilerler. Sitoplazma içinde viral RNA serbest bırakılır ve revers transkriptaz enzimi aracılığıyla proviral DNA oluşur. Oluşan proviral DNA hücre çekirdeğine taşınır. Hücre çekirdeğinde integraz enzimi aracılığı ile konağın DNA'sına entegre olur. İntegrasyon sonrası viral DNA hücrede yaşadığı sürece genetik materyalin bir parçası olarak kalır. Hücre aktivasyonu sonrasında viral DNA'nın bir mRNA'ya transkripsiyonu başlatılır. Bu aktivasyon tat proteini ile başlatılır. Uzun parçaları kodlayan viral mRNA yeni virionların yapısal proteinlerinin sentezlendiği sitoplazmaya göç eder. Sitoplazmada viral mRNA translasyonu gerçekleşir. Oluşacak proteinler env, pol ve gag genleri ile kodlanır. Pol ve gag tarafından kodlanan proteinler hücre çekirdeğini oluştururken env tarafından kodlanan proteinler viral zarfın glikoprotein sivri uçlarını oluşturur. Oluşan proteinler aslında büyük yapıdaki Gp160 proteinleri iken proteaz enzimleri tarafından parçalanarak Gp120 ve Gp41 oluşturulur. Virüsün son hali konak hücre yüzeyine doğru harekete geçer. Hücre membranından tomurcuklanarak virüs partikülünün çıkışı olur. Tomurcuklanma aşamasında virüsün lipid zarfı konak hücreye ait kolesterol ve çeşitli proteinleri de kendi yapısına katar (25,26).

2.1.6. İmmünopatogenez

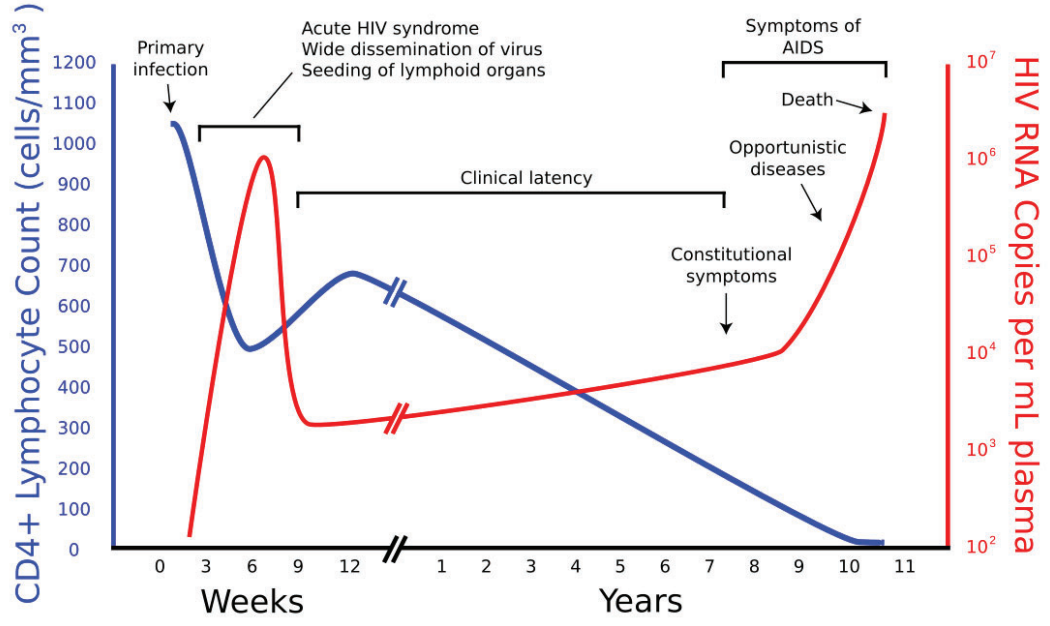
HIV canlı konak hücre dışında çoğalma kabiliyetine sahip değildir. Cinsel yolla bulaşma sonrası HIV mukozal lamina propriyadaki dentritik hücrelere (langerhans hücreleri) veya makrofajlar/monositlere bağlanır (22).

Hücreye girişi ve replikasyonu sonrasında 1-2 gün sonra bölgesel lenf dokusunda, 5-6 gün sonra bölgesel lenf düğümlerinde, 10-14 gün sonra sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm vücutta tespit edilebilir. 3-6 hafta kadar sonra humoral bağışıklık yanıtının başlamasıyla ateş, lenf nodu büyümesi, halsizlik, yorgunluk, döküntü gibi semptomlar görülebilir. Bu semptomlar non spesifik olması nedeniyle diğer viral enfeksiyonlar, mononükleoz sendromu gibi durumlarla karıştırılabilir. Enfeksiyonun bu aşamasında viral yük en yüksek seviyesindedir (22).

Plazmadaki viral yük artışına CD4 T lenfosit sayısında azalma ve CD8 T lenfosit sayısında artış eşlik eder. Belirti ve bulgular enfeksiyondan 2-4 hafta sonra başlayıp 2-3 hafta süreyle devam eder. Hücresel ve humoral immünitinin etkisi ile viral yük azalmaya başlar. Akut dönem yerini kronik asemptomatik döneme bırakır (28).

Kronik asemptomatik evrede hastalık yavaş yavaş ilerler viral replikasyon stabil seyrederken CD4 T lenfositlerin sayısı da günden güne azalır. Bu dönem ortalama 10 yıl kadar sürer. Özellikle bu evrede HIV enfeksiyonu bağırsakta lamina propriada, submukozada ve drene olan lenf düğümlerinde yaygın replikasyonla birliktedir. Bu evrenin sonunda CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ altına düşmeye ve viral yük artmaya başlar (26). (Şekil 3)

HIV enfeksiyonunun son evresi olan AIDS dönemi bağışıklık yanıtının bozulması sonucu fırsatçı enfeksiyonlar ve malignitelerle karakterize bir sendromdur. ART verilmediği takdirde ölümle sonuçlanır (28).



Şekil 3: HIV/AIDS hastalığının seyri (29)

2.1.7. Tanı

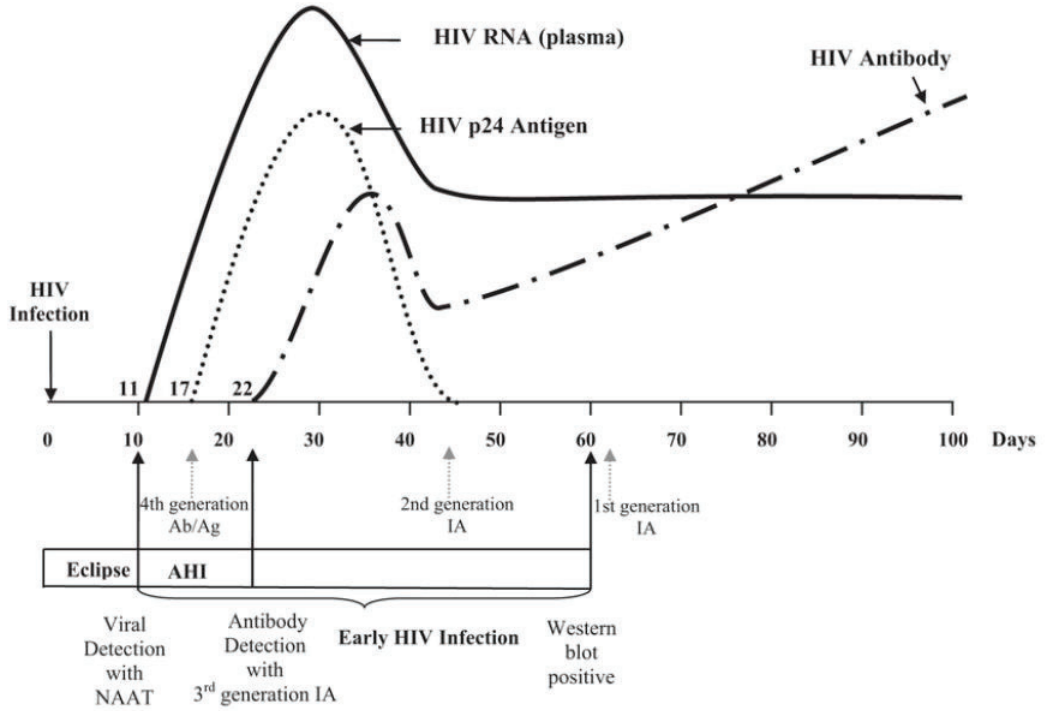
1983 yılında virüsün ilk izolasyonundan sonra tanı testleri geliştirilmeye başlandı. İlk olarak enzyne-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ve yalnızca HIV 1'e karşı Ig G antikorunu tespit eden testler geliştirildi. Bu testler birinci nesil testler olarak bilinmektedir. Ancak otoimmün hastalıklar, gebelik ve birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle yüksek yanlış pozitiflik oranları vardı. Bunu önlemek amacıyla western blot testiyle birlikte iki aşamalı testler uygulanmaya başlandı ama yeterli değildi. Yeni nesil testlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyuluyordu.

1980'lerin sonlarına gelindiğinde ikinci ve üçüncü nesil testler geliştirildi. İkinci nesil testler analize HIV 1'e özgü p24 antijeninin eklenmesinden oluşuyordu. HIV 1 dışında HIV 2'yi de tespit edebiliyordu. Antikor negatif süre birinci nesil testlerde 6 haftadan daha uzunken ikinci nesil testlerle 4-6 haftaya düşmüştü. Analiz tespitine IgM eklenmesi ile üçüncü nesil testler oluşturuldu. Üçüncü nesil testlerle antikor negatif süre 3 haftaya düşmüştü.

1990'ların sonlarında dördüncü nesil testler geliştirildi ve antikor negatif süre 2 haftaya kadar düştü. Bu testler antijen-antikor testlerinin birleşimiydi. En son 2015 yılında Bio-Rad BioPlex 2200 HIV Ag/Ab multipleks analiz yöntemi olan beşinci nesil testler Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)

tarafından onaylandı ve bu testler HIV 1 ve HIV 2'yi birbirinden ayırabiliyordu (30).

HIV bulaşından 10 gün sonra HIV 1 RNA yüksek seviyelere çıkar ve tespit edilebilir. Bu süre 10 ila 33 gün arasında değişebilir. HIV RNA'nın ilk tespitinden itibaren 10 gün içinde veya bulaşla birlikte yaklaşık 20 ile 43 gün gibi bir aralıkta p24 antijeni (dördüncü nesil testlerle) tespit edilebilir. Ardından IgM antikorları çıkar ve p24 antijeninin tespitinden 3 ila 5 gün sonra antijen/antikor analizleri saptanabilir. Sonrasında Ig G antikorları ortaya çıkar ve HIV enfeksiyonu süresince varlığını sürdürürler (31). Tüm bu aşamalar şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: HIV enfeksiyonunda belirteçlerin saptanma süreleri (32)

Şu anda CDC önerisi ile 2018 yılında güncellenen algoritma kullanılmaktadır. Bu algoritmaya göre ilk HIV 1 ve HIV 2 antikorlarını ve p24 antijenini tespit eden FDA onaylı bir antijen/antikor immünoassay ile ilk test yapılmalıdır. Erken enfeksiyon durumlarında şüphe varsa non reaktif sonuç gelmesi halinde testler tekrarlanmalıdır. İlk test sonucunun reaktif gelmesi durumunda HIV 1 antikorlarını HIV 2 antikorlarından ayıran FDA onaylı bir tamamlayıcı antikor immünolojik testi ile ikinci testler yapılmalıdır. İlk testte reaktif, ikinci testte non

reaktif veya belirsiz olan testler bir nucleic acid test (NAT) ile yeniden test edilmelidir (33).

Ülkemizde de tanı algoritması 2018 yılında güncellenmiştir ve tarama için HIV 1 /HIV 2 anjiten /antikor testleri, doğrulama için ise HIV 1/ HIV 2 antikor ayırt edici testleri kullanılmaktadır (34).

2.1.8. Tedavi

HIV'in keşfedilmesiyle birlikte tedavi ve önleme ile ilgili çalışmalar da başlatılmıştır. İlk keşfedildiği dönemde beklenen yaşam süresi ortalama bir yıl iken güncel geliştirilen ve geliştirilmekte olan tedaviler ile neredeyse normal bir yaşam süresi beklenmektedir.

1964 yılında kanser hastaları için geliştirilen ancak kanser hastalarında herhangi bir etkisi olmaması nedeniyle kaldırılan 1980'lerde HIV tedavisi için yeniden denenilen ve başarılı olan Azidotimidin, şu anda daha sık kullanılan ismi ile Zidovudin (ZDV) 1987 yılında FDA tarafından onaylanmış ve nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NRTI) grubuna dahil olan ilk HIV ilacıdır (35).

1990'ların başlarında yeni NRTI'lar keşfedildi ve uygulanmaya başlandı. Ancak zamanla tek ilaçlı rejimlerle uygulanan tedavilerde hızla direnç görüldüğü tespit edildi. Yapılan çalışmalar ikili rejimlerin tekli olanlara göre daha etkin olduğunu göstermesi ile ikili tedaviler kullanılmaya başlandı. Her ne kadar ikili rejimler daha iyi bir etki göstermiş olsa da bu da sınırlıydı ve direnç devam ediyordu (36).

1996 yılına gelindiğinde üçlü tedavilerin ikili tedavilerle kıyaslandığında daha etkin viral yük baskılaması ve CD4 sayısında artışa neden olduğu hipotezi güçlendi. Bu modellemeye yüksek derece aktif antiretroviral tedavi (HAART) denilmekteydi. Bu durumu destekleyen de proteaz inhibitörlerinin (PI) ve non nükleozid reverse transkriptaz inhibitörlerinin (NNRTI) keşfedilmesi idi. FDA tarafından 1995 yılında ilk onaylanan PI sakonavir, 1996 yılında ilk onaylanan NNRTI nevirapin oldu. HAART NRTI omurgasında iki NRTI ile bir PI veya bir NNRTI'dan oluşuyordu.

2007 yılına gelindiğinde integras inhibitörlerinden (INSTI) ilk Raltegravir (RAL) keşfedilmişti. Onu 2012 yılında Elvitegravir (EVG), 2013'te Dolutegravir (DTG), 2018'de Biktegravir (BIC) takip etti. Hepsi iki NRTI ile birlikte üçlü kombinasyonda öneriliyordu (36).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; üçlü tedavide kullanılan ilaçlardan oluşan toksisite ve yan etkiyi en aza indirmek amacıyla ikili rejimlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapıldı. Bu çalışmalar sonucu DTG + Lamivudin (3TC) kombinasyonu güvenli bulundu ve kılavuzlarda yerini aldı (37).

Oral ART'ler ve kombinasyonlar ile her ne kadar viral supresyon sağlanmış ve hastalık baskılanmış olsa da zamanla toplum içinde damgalanma ve hastalarda her gün ilaç kullanma psikolojisi oluşturması nedeniyle tedavi başarısızlıkları oluşabilmektedir. Mart 2020'de Sağlık Kanada, Aralık 2020'de Avrupa Tıbbi Ajansı ve Ocak 2021'de FDA tarafından onaylanan yetişkinlerde Kabotegravir (CAB) ve Rilpivirin (RPV) intramuskuler ve uzun etkili formlardır. Bu tedavilerin kılavuzlara girmesi ve uygulanmaya başlamasıyla birçok hastanın her gün oral ART kullanmak yerine aylık enjeksiyonlar ile bu tedavileri tercih edeceği düşünülmektedir (38).

Ayrıca Lenacapavir (LEN), 2022 yılında FDA tarafından, direnç, intolerans veya güvenlik hususları nedeniyle mevcut antiretroviral rejimlerini başarısızlığa uğratan, çok ilaca dirençli (MDR) HIV-1 enfeksiyonu olan ve yoğun tedavi deneyimi olan yetişkinlerde HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi için onaylanan sınıfının ilk kapsid inhibitörüdür. Oral tabletlerle başlandıktan sonra her 6 ayda bir karın içine iki deri altı enjeksiyon olarak verilir ve iki dozlama stratejisinden birine göre dozlanır. Bir diğeri de 2018 yılında FDA tarafından onaylanmış, CD4-HIV-1 zarf glikoprotein kompleksindeki (gp120) konformasyonel değişiklikleri önlemek için CD4 hücre alanlarına bağlanan bir IgG4 monoklonal antikoru olan İbalizumabdır. Mevcut rejimlerle başarısız olan çoklu ilaca dirençli HIV ile enfekte, ağır tedavi deneyimi olan bireylerin endikasyonu için diğeri bir seçenektir (39).

Şu anda önerilen ART kombinasyonlarından primer önerilen rejimler 2 NRTI + 1 INSTI veya 1 NRTI + 1 INSTI veya 2 NRTI + 1 NNRTI şeklinde olup önerilen alternatif rejimler 2 NRTI + 1 NNRTI veya 2 NRTI + 1 PI/r veya PI/c şeklinde olan kombinasyonlardır (40). Bu kombinasyonların açık hali Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Önerilen ART kombinasyonları (40)

Primer Rejimler	
2 NRTI + 1 INSTI	
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLAB 5701 ve Hbsag negatif olmalı
TAF/FTC/BIC	
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG	
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid	
1 NRTI + 1 INSTI	
XTC + DTG or 3TC/DTG	Hbsag negatif olmalı, Viral yük <500.000 olmalı Temas öncesi profilaksi (Prep) başarısızlığı olmamalı
2 NRTI + 1 NNRTI	
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR	
Alternatif Rejimler	
2 NRTI + 1 NNRTI	
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 sayısı >200 hücre/ μ L ve HIV viral yük <100.000 kopya /ml
2 NRTI + 1 PI/c veya 1 PI/r	
TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	

2.2. HÜCRESEL İMMÜN SİSTEM

İmmün sistem; hücrelerin aracılık ettiği (hücreyel immün sistem) ve antikorların aracılık ettiği (humoral immün sistem) olmak üzere iki gruba ayrılır. Hem doğuştan hem de edinilmiş bağışıklık hücreleri hücreyel immün sisteme katkıda bulunsa da T lenfositleri antijen özgülüğü sağlayarak, genellikle antijen özgülüğünden yoksun olan doğuştan bağışıklık hücrelerinin antimikrobiyal aktivitelerini düzenleyerek ve mikrobiyal olarak enfekte olmuş konakçı hücreleri öldürerek bu süreçte merkezi bir rol oynar.

T lenfositler genellikle CD4 veya CD8 koreseptör ekspresyonuna göre sınıflandırılır çünkü CD4 T ve CD8 T hücreleri işlev, özgülük ve antimikrobiyal savunmadaki rol açısından farklıdır (41).

CD4 T hücrelerinin mikroorganizmaları etkisiz hale getirmek için kullandığı başlıca strateji, lökositleri (örneğin monositler ve nötrofiller) enfeksiyon bölgelerine çeken ve lökositleri (örneğin makrofajlar ve B hücreleri) aktive eden sitokinler ve kemokinler salgılamaktır. Düzenleyici T hücreleri olarak adlandırılan CD4 T hücrelerinin bir alt kümesi, transcription factor forkhead box P3 (FOXP3) ifade eder ve mikrobiyal enfeksiyonlar sırasında bağışıklık düzenleyici işlevler sağlayabilir. CD8 T hücrelerinin kullandığı başlıca strateji, enfekte olmuş hücreleri yok eden ve patojeni çoğalma ve uzun süreli hayatta kalma için uygun bir ortamdan mahrum bırakan litik proteinler salgılamaktır (41).

Efektör T hücreleri, farklı patojen tiplerinden türetilen peptit antijenlerini tespit eden işlevsel sınıflara ayrılır. Sitoplazmada çoğalan hücre içi patojenlerden gelen peptitler, MHC sınıf I molekülleri tarafından hücre yüzeyine taşınır ve CD8 T hücrelerine sunulur. Bunlar enfekte hedef hücreleri öldüren sitotoksik T hücrelerine farklılaşır. Hücre içi veziküllerde çoğalan patojenlerden ve yutulan hücre dışı bakteri ve toksinlerden türetilen peptit antijenleri, MHC sınıf II molekülleri tarafından hücre yüzeyine taşınır ve CD4 T hücrelerine sunulur (42).

CD4 T hücrelerinin önceden yalnızca T Helper 1 (Th 1) ve T Helper 2 (Th 2) isimli iki tür efektör T hücrelerine farklılaşabileceği öne sürülüyorken yapılan çalışmalar sonucu üçüncü bir hücre topluluğu olan T Helper 17 (Th 17) tanımlanmıştır (43). Makrofaj ve dendritik hücre vezikülleri içinde büyük sayılarda biriken patojenler, interferon (IFN γ) üreten Th 1 hücrelerinin farklılaşmasını

uyarma eğilimindeyken, hücre dışı antijenler interlökin 4 (IL 4), IL 5, IL 13 üreten Th 2 hücrelerinin oluşumunu uyarma eğilimindedir. Özellikle hücre dışı bakteriler ve mukozal mantarlar ise IL 17 ve IL 22 sitokinlerini üreten Th 17 farklılaşmasını uyarmaktadır. Th 1 hücreleri, CD40 ligandı ve IFN- γ aracılığıyla etki ederek, makrofajların fagosite edilmiş mikropları öldürme yeteneğini artırır ve hücre içi bakterilerin (örneğin *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium tuberculosis* ve tüberküloz dışı mikobakteriler) ve dimorfik mantarların neden olduğu enfeksiyonlara karşı önemli bir rol oynar. Th2 hücreleri, helmantik parazitlerin eozinofil aracılı yıkımını destekler ve doku onarımında rol oynar ve bu enfeksiyonlara karşı savunmaya katkıda bulunur (41,43). Th17 hücreleri, homo ve heterodimerler oluşturabildikleri için genellikle IL-17 olarak adlandırılan IL-17A ve IL-17F imza sitokinlerini üretir. Th17 T hücreleri başlangıçta inflamatuvar hastalıkları (örneğin romatoid artrit, sedef hastalığı ve multipl skleroz) teşvik eden başlıca CD4 T hücresi efektörleri olarak karakterize edilmiş olsa da Th17 T hücrelerinin ve IL-17'ye bağlı sinyal yollarının mikrobiyal enfeksiyonlara, özellikle de hücre dışı bakterilere ve mukozal mantarlara karşı savunmadaki rolleri artık iyi bilinmektedir (41). Th17 hücreleri bakteri ve mantarları yok eden inflamatuvar reaksiyonları başlatır. Th17 hücreleri tarafından üretilen başlıca sitokinler IL-17 ve IL-22'dir. Th17 hücrelerinin başlıca işlevi nötrofillerin ve daha az ölçüde monositlerin toplanmasını teşvik etmektir (43).

CD8 sitotoksik T lenfositler (CTL) enfekte hücrelerin yüzeyindeki sınıf I MHC komplekslerini tanır ve bu hücreleri öldürerek enfeksiyon rezervuarını ortadan kaldırır. Naif CD8 T hücrelerinin tamamen aktif CTL'lere ve bellek hücrelerine farklılaşması, CD4 T hücrelerinin eş zamanlı aktivasyonunu gerektirebilir. Virüsle enfekte olmuş veya tümör hücreleri dendritik hücreler tarafından yutulduğunda, antijen sunan hücreler, viral veya tümör antijenlerini sitozolden sınıf I MHC molekülleriyle kompleks halinde ve veziküllerden sınıf II MHC molekülleriyle kompleks halinde sunabilir. Böylece hem CD8 T hücreleri hem de viral veya tümör antijenlerine özgü CD4 T hücreleri birbirine yakın bir yerde aktive olur. CD4 T lenfositleri CD8 T hücrelerini aktive etmeye yardımcı olan sitokinler veya membran molekülleri üretebilir. CD4 T hücreler ayrıca CD8 T

hücrelerini aktive eden antijen sunan hücreler üzerindeki kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu da artırır (43).

CD4 T lenfositler ve CD8 T lenfositlerin sağlıklı bir insanda oranı 1,5 ila 2,5 arasında değişmektedir. Ancak bu oran cinsiyet, yaş, etnik köken, genetik, maruziyetler ve enfeksiyonlardan etkilenebilmektedir. Normal oranlar birçok faktöre bağlı olarak tersine dönebilir. Düşük veya tersine dönmüş bir CD4/CD8 oranı bağışıklık riski oluşturur. Hem HIV ile enfekte hem de enfekte olmayan popülasyonlarda değişmiş bağışıklık fonksiyonu, bağışıklık yaşlanması ve kronik inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (44).

2.3. HIV VE İMMÜN SİSTEM

HIV lenfoid dokularda immün sistem hücrelerini hedef alan bir virüstür. CD4 T lenfositlerin içinde çoğalır ve bu hücreleri enfekte eder. Enfekte olmuş CD4 T hücrelerinin çoğunluğu aktivasyonla indüklenen hücre ölümü, viral sitopatik etkiler veya CTL aracılı hücre ölümü nedeniyle yok olur. Duyarlı lenfoid dokulardaki üretken olmayan şekilde enfekte olmuş istirahat CD4 T hücrelerinin önemli bir kısmının programlanmış hücre ölümü biçimi olan piroptozise uğradığı gösterilmiştir (45).

Adaptif bağışıklık tepkisinde önemli bir rol oynayan CD4+ T hücrelerinin seçici azalması, HIV-1 enfeksiyonunun bu kadar derin bir bağışıklık baskılanmasına yol açmasının başlıca nedenidir. HIV-1'e özgü CD4 T hücrelerinin çoğalma ve interlökin-2 gibi anahtar sitokinleri salgılama yeteneği birincil enfeksiyondan kısa bir süre sonra kaybolur ve böylece tüm HIV-1'e özgü tepki başarısızlığa uğrar. CD8 T hücreleri, enfekte hücrelerin doğrudan lizisi ve kemokin reseptörlerine bağlanan makrofaj inflamatuvar proteini 1β gibi çözünür faktörlerin salgılanması yoluyla HIV-1 enfeksiyonunun kontrolüne katkıda bulunur ve böylece HIV-1'in hedef hücrelere girmesini önler. Ancak, birincil enfeksiyonda pik viremi sonrasında HIV-1 replikasyonunu kısmen kontrol eden HIV-1'e özgü CD8 T hücre tepkisi, kısmen enfeksiyondan kısa bir süre sonra dinlenen bellek CD4 T hücrelerinde gelişen latent virüs rezervuarı nedeniyle sterilize edici bağışıklık elde etmez. Bu durgun hücreler muhtemelen HIV-1 proteinleri üretmezler ve bu nedenle sitolitik T-lenfositler tarafından tanınmazlar (46).

CD4 T lenfositlerinin CD8 T lenfositlerini aktive eden antijen sunan hücreler üzerindeki kostimülatör etkileri de göz önüne alındığında HIV ile enfekte olmuş bireylerde viral enfeksiyonlara ve kanserlere karşı artan duyarlılık da açıklanabilmektedir (47).

Tüm bu olayların sonucundan azalan immüniteyle beraber fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler HIV ile enfekte hastalarda daha sık görülmektedir. HIV hastalığının evrelemesi Tablo 3 'te ve HIV ilişkili klinik durumlar Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 3: HIV/AIDS Hastalığının Evrelemesi (48)

EVRE	AIDS Tanımlayıcı Hastalık	CD4 T Lenfosit Sayısı veya Oranı
0	-	-
1	Yok	≥ 500 hücre/ μL veya $\geq 29\%$
2	Yok	200-499 hücre/ μL veya $14-28\%$
3 (AIDS)	Var	< 200 hücre/ μL veya 14%
Bilinmiyor	Veri yok	Veri yok

Bu evreler şu şekilde ifade edilebilir. Akut HIV enfeksiyonu, kronik HIV enfeksiyonu ve AIDS dönemidir.

Tablo 4: HIV İlişkili Klinik Durumlar (49)

Kategori A:	
<ul style="list-style-type: none">❖ Asemptomatik HIV enfeksiyonu❖ Akut retroviral sendrom❖ Persistan jeneralize lenfadenomegali	
Kategori B:	
<ul style="list-style-type: none">❖ Basiller anjiomatoz❖ Pelvis enfeksiyonları, özellikle tuboovaryan apse ve komplikasyonları❖ Birden fazla dermatomu etkileyen veya aynı dermatomda tekrar eden herpes zoster❖ İdiopatik trombositopenik purpura❖ Bir aydan uzun süren konstitüsyonel semptomlar (ateş, ishal...)	<ul style="list-style-type: none">❖ Listeriyoz❖ Oral hairy lökoplaki❖ Orofarengeal kandidoz❖ Kronik (>1ay) ya da tedavisi zor vulvovajinal kandidoz❖ Servikal displazi ya da karsinoma in situ❖ Periferik nöropati
Kategori C: AIDS Tanımlayıcı Durumlar	
<ul style="list-style-type: none">❖ Bronş, trakea veya akciğer kandidiyazı❖ Özefageal kandidiyazis❖ Karaciğer, dalak ve lenf nodu dışında gelişen Cytomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları❖ Görme kaybı ile seyreden CMV retiniti❖ HIV ile ilişkili ensefalopati❖ Herpes simplex enfeksiyonları: kronik (> 1 ay) ülser veya bronşit, pnömonit, özafajit❖ Dissemine veya ekstrapulmoner histoplazmozis❖ Kronik (>1 ay) intestinal izosporiazis❖ Kaposi sarkomu❖ Dissemine veya ekstrapulmoner koksidiyomikozis❖ Ekstrapulmoner kriptokokkoz	<ul style="list-style-type: none">❖ Kronik, intestinal, >1 ay süren kriptosporidiyoz❖ Burkitt lenfoma❖ İmmünoblastik lenfoma❖ Primer santral sinir sistemi lenfoması❖ Yaygın /akciğer dışı Mycobacterium avium complex veya M. Kansasii enfeksiyonu❖ Diğer veya tanımlanmamış mikobakteri türleri ile enfeksiyon❖ Pneumocystis jirovecii pnömonisi❖ Tekrarlayan bakteriyel pnömoni (>2/yıl)❖ Progresif multifokal lökoensefalopati❖ Tekrarlayan Salmonella septisemisi❖ Tüberküloz❖ Tükenmişlik sendromu❖ İnvaziv serviks karsinomu

2.4. D VİTAMİNİ

2.4.1. Tarihçesi

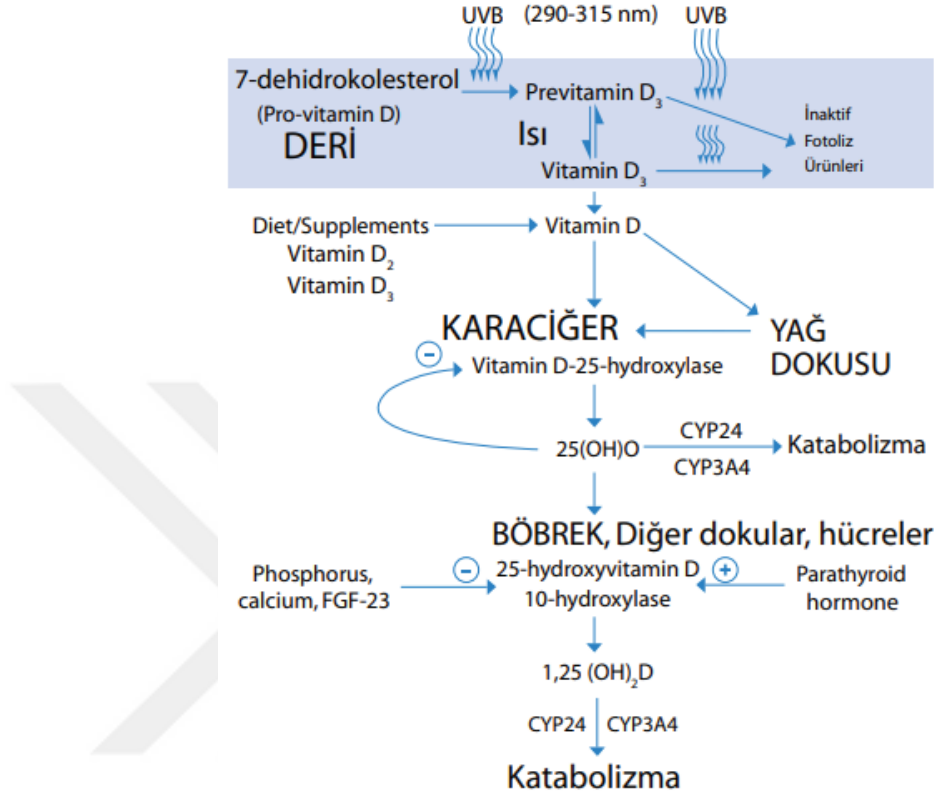
D vitamini keşfi ilk olarak 1632 yılında çocuklarda raşitizm, erişkinlerde osteomalazinin keşfi ile başladı. Ancak o dönemde D vitamininden bahsedilmemekte idi. 1890'lı yıllarda çocuklarda raşitizmin önlenmesi için güneş ışığının önemi gösterildi. 1920'lerin sonlarına gelindiğinde ışınlanmış bitki sterollerinin bir karışımından anti raşitik bir madde izole edildi ve D1 vitamini olarak adlandırıldı. Bu tarihten 1975'e kadarki süreç D vitamini metabolitlerinin keşfi ile geçti. D vitamininin aktif formlarının keşfedilmesi ile günümüze kadar D vitamininin etkinliği olduğu birçok mekanizma gösterildi. Çalışmalar halen devam etmektedir (50).

2.4.2. Metabolizması

Yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini çok az yiyecekte (yağlı balıklarda) bulunur bu nedenle dermal sentez vitaminin başlıca doğal kaynağıdır. Diyetle alınan veya dermal sentezden gelen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir. Karaciğer ve böbreklerde aktif metabolitlerine enzimatik dönüşüm gerektirir (51).

D vitamini iki formda bulunur: D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol). Doğal olarak oluşan form olan D3 vitamini, 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışığa maruz kalmasıyla oluşan kolesterol sentezinin normal bir yan ürünüdür. Bu süreç güneş ışığına maruz kalmaya bağlıdır (52). Dışarıdan gıdalarla alınan form olan D2 ve deriden sentezlenen D3 vitamini karaciğerde 25 hidroksilaz aracılığıyla 25-hidroksivitamin D'ye, yani 25(OH)D'ye dönüştürülür. Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 dolaşıma girer ve yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak böbreğe gider. Böbrek tübüllerinde, 25(OH)D bağlayıcı proteinden serbest bırakılır. Böbrek tübül hücrelerinde, 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) aracılığıyla 25(OH)D daha fazla hidroksile edebilen ve en aktif D vitamini formu olan 1,25-dihidroksivitamin D veya inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür (51). D vitamini ve 1,25OHD'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir.

Parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir (53). D vitamini metabolizması şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5: D vitamini metabolizması ve etki eden faktörler (54)

Artan PTH salgılanması (genellikle plazma kalsiyum konsantrasyonundaki düşüğe bağlı) ve hipofosfatemi enzimi uyarır ve 1,25 dihidroksivitamin D üretimini artırır. 1,25-dihidroksivitamin D ise PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif regülasyonuna neden olur (55). Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) de 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlayarak ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24,25-dihidroksivitamin D üretimini artırarak renal 1,25-dihidroksivitamin D üretimini engeller. 1,25-dihidroksivitamin D, bir fosfatürik hormon olan FGF23'ü uyararak bir feedback döngüsü yaratır. FGF23, renal fosfor geri emilimini azaltır ve böylece 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen artmış gastrointestinal fosfor geri emilimini etkisiz hale getirerek fosfor homeostazını korur (51).

2.4.3. D Vitamini Eksikliği ve Etkileri

D vitamini eksikliği tanımı birçok topluluğa göre değişmektedir. Royal Osteoporoz Society D vitamininin; <10 ng/mL seviyesini eksiklik, 10-20 ng/mL arasını yetersizlik, >20 ng/mL seviyesini yeterli düzey olarak değerlendirmektedir. American Klinik Endokrinologlar Derneği ise <30 ng/mL seviyesini eksiklik, 30-50 ng/mL arasını ise yeterli olarak tanımlamaktadır. 25-hidroksivitamin D düzeyleri için birimler nanogram/mL veya nmol/L olarak ifade edilir; bunlar arasındaki dönüşüm [nmol/L] = 2,5 × [nanogram/mL] şeklindedir (56). Serumda ölçülen 25-hidroksivitamin D'nin optimum seviyeleri konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, çoğu uzman D vitamini eksikliğini mililitre başına 20 ng'den (litre başına 50 nmol) düşük bir 25-hidroksivitamin D seviyesi olarak tanımlamaktadır (57).

D vitamini eksikliğine yol açtığı kanıtlanan birçok faktör bulunmaktadır. Sosyodemografik faktörlerden siyah ırk, kadın cinsiyet, ileri yaş, güneş ışığına maruziyetin az olmasıdır (58). Bazı ilaçların D vitamini eksikliğine neden olduğu yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu ilaçlar çeşitli mekanizmalarla D vitamini eksikliğine neden olmaktadır. Bir mekanizma pregnan X resptörü aktivasyonu ile D vitamini eksikliğinin oluşmasıdır. Bu aktivasyon sonucu çok sayıda aktif maddenin (örneğin, CYP2C9 ve CYP3A4) biyotransformasyonunda yer alan diğer sitokrom P450 enzimleri indüklenir. D vitamininin hidroksilasyonunda sitokrom p450 enzim sistemi yer aldığı için pregnan X reseptör aktivasyonu yapan ilaçların kullanımı D vitamini eksikliğine neden olabilir. Bu ilaçlara örnek: antiepileptikler (fenitoin, karbamazepin), antineoplastikler (siklofosamid, taksol, tamoksifen), antibiyotikler (klotrimazol, rifampisin), anti inflamatuvar ajanlar (deksametazon), antihipertansifler (nifedipin, spironalakton), antiretroviraller (ritonavir, sakinavir), bitkisel ilaçlar (sarı kantaron) verilebilir (59).

Hafif ve orta düzeyde D vitamini eksikliği olanların çoğu belirsiz veya asemptomatiktir. Uzun süreli ve şiddetli D vitamini eksikliğinde kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilimi azalır ve hipokalsemi meydana gelir, bu da sekonder hiperparatiroidizme neden olur, bu da fosfatüriye, kemik demineralizasyonuna ve uzun süreli olduğunda yetişkinlerde osteomalaziye ve çocuklarda raşitizm ve osteomalaziye yol açar (60). İlişkili semptomlar daha sonra kas güçsüzlüğü, kas

krampları ve ağrıları, düşmeler, kırık, yürüme zorluğu, osteopeni, osteomalazi ve osteoporoza yol açabilir (56,57).

Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin bir D vitamini reseptörüne sahip olduğu ve birçoğunun birincil dolaşımdaki D vitamini formu olan 25-hidroksivitamin D'yi aktif form olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürmek için enzimatik işleme sahip olduğu keşfi, bu vitaminin işlevlerine dair yeni bakış açıları sağlamıştır (57). Böbrek dışında en az 10 farklı dokuda fonksiyonel bir CYP27B1'in varlığı ve 1,25(OH)₂D'nin doğrudan veya dolaylı kontrolü altında olan çok sayıda D vitamini endokrin sisteminin sadece kalsiyum/fosfat/kemik metabolizmasının düzenlenmesinden daha evrensel bir role sahip olduğuna işaret etmektedir (61).

Hem prospektif hem de retrospektif epidemiyolojik çalışmalar, mililitre başına 20 ng'nin altındaki 25-hidroksivitamin D düzeylerinin, kolon, prostat ve meme kanseri riskini %30 ila %50 oranında artırdığını ve bu kanserlerden kaynaklanan daha yüksek ölüm oranı ile ilişkili olduğunu göstermektedir (57,61).

Yapılan çalışmalar sonunda D vitamini eksikliği ile tip 1 diyabet, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (62,63). Yine bir başka çalışmada günde 400 IU'dan fazla D vitamini tüketen kadınlarda multipl skleroz geliştirme riski %42 azaldığı gösterilmiştir (57).

D vitamini eksikliği olan bireylerde kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon gibi) ve kardiyovasküler olaylar (iskemik kalp hastalığı, kardiyomiyopati, felç ve kardiyovasküler mortalite) arasında ilişki olduğu çalışmalarda bulunmuştur (61).

Bağışıklık sistemi üzerine olan etkileri her geçen gün yeni çalışmalar ile gösterilmektedir. D vitamini metabolitleri, desen tanıma reseptörü nükleotid oligomerizasyon alanı proteini, Toll benzeri reseptör kofaktörü CD14, antimikrobiyal peptitler katelisin, defensin beta 2, defensin beta 104B ve çoklu sitokinler ve kemokinler gibi bir dizi kritik genin artan ekspresyonu yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sistemini (büyük ölçüde monositler/makrofajlar tarafından aracılık edilir) uyarmaktadır (61).

Enfeksiyonlar içinde tüberküloz sıklıkla düşük D vitamini durumu ile ilişkilendirilmiştir. D vitamininin ayrıca hücre içi mikobakterilerin öldürülmesini hızlandırabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalar D vitamini

eksikliğinin dzltilmesiyle tüberkülozun daha hızlı temizlendiğini ileri sürmüştür (61). Ancak D vitamini takviyesinin tüberküloz gelişmesini azalttığı yönünde herhangi bir veri yoktur.

D vitamini eksikliğinin şizofreni ve depresyon vakalarının artmasıyla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (57).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca değerlendirilmiştir. Araştırmanın yapılmasında etik açıdan sakınca olmadığına 06.08.2024 tarihli toplantıda HNEAH -GAEK /2024 /108 – 4494 karar numarasıyla onay alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMANIN TASARIMI VE OLGU SEÇİMİ

Çalışmamız tek merkezli, prospektif kohort bir araştırmadır. Çalışmamıza 18 yaş ve üzerinde, HIV ile enfekte, akıl sağlığı yerinde olan, malignitesi ve granülomatoz hastalığı olmayan, osteoporozu ve bilinen böbrek hastalığı olmayan 05.09.2024 – 05.02.2025 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine başvuran ve daha önceki poliklinik başvurusunda D vitamini bakılıp eksikliği saptanarak replasman tedavisine başlanılmış hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubunu da aynı dönemde polikliniğine başvuran ve D vitamini istenilmiş, malignitesi ve granülomatoz hastalığı olmayan, osteoporozu ve bilinen böbrek hastalığı olmayan HIV ile enfekte olmayan hastalar oluşturmuştur.

Çalışmamız iki sonlanım noktası olan bir çalışmadır. Birincil sonlanım noktası HIV ile enfekte bireylerle sağlıklı bireylerin D vitamini seviyesini karşılaştırmaktır. Çalışmamızın ikincil sonlanım noktasını D vitamini replasmanı alan hastalarda D vitamininin etkilerinin incelenmesi oluşturmaktadır. İkincil sonlanım noktasında kontrol grubunu D vitamini replasmanı almamış 18 yaş ve üzerinde, akıl sağlığı yerinde olan, malignitesi ve granülomatoz hastalığı olmayan, osteoporozu ve bilinen böbrek hastalığı olmayan HIV ile enfekte bireyler oluşturmaktadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Edinsel immun yetmezlik virüsü ile enfekte olmak
- 18 yaş ve üzeri olmak

- D vitamini eksikliği saptanarak D vitamini replasman tedavisi başlanmış olmak

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- 18 yaş altı olmak
- Gebe olmak
- Tanısı konmuş malignite öyküsü olmak
- Osteoporoz tedavisi almak
- Granülomatoz hastalığı olmak
- Bilinen böbrek hastalığı olmak

Çalışmanın birinci aşamasına kriterlere uyan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış D vitamini düzeyi görülmüş HIV ile enfekte 78 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu da D vitamini düzeyi görülmüş HIV ile enfekte olmayan 93 hastadan oluşmaktadır. Çalışmanın ikinci aşamasına yine kriterlere uyan ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamış D vitamini replasman tedavisi başlanmış HIV ile enfekte 66 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubunu da D vitamini replasman tedavisi almayan HIV ile enfekte 60 hasta oluşturmaktadır. Çalışmamıza toplamda 231 hasta dahil edilmiştir.

Replasman tedavisi güncel kılavuzlarda önerilen şekilde; 8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D verildikten sonra günde 1500-2000 IU idame olacak şekildedir.

Hastalara çalışma detaylı şekilde anlatıldı ve hastaların; adı-soyadı, yaş, cinsiyet, cinsel yönelim, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, sigara kullanımı, alkol kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı, ameliyat geçmişi, kullandığı ilaçlar (kullanılan ilaçlar sorgulanırken D vitamini eksikliği yapan ilaç kullanımı olup olmadığı değerlendirilmiştir), bilinen hastalıklar, kırık öyküsü boy-kilo, beden kitle indeksi, HIV tanısı alma tarihi, kullanılan ART'leri sorgulandı. Daha önceden bakılmış mevcut kemik mineral dansitesi sonuçları hastane sisteminden sorgulanarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalin fosfataz, hemogram, HIV PCR, CD4-CD8 sayıları istendi. D vitamini

replasman tedavisi başlanan hastalar 3 ay arayla poliklinik kontrolüne çağrıldı ve 3. ayda ve 6. ayda bu tetkikleri yeniden istenildi.

Kontrol grubunu oluşturan hastalar çalışmaya alınan hastalarla aynı dönemlerde tarandı. Birinci gruptaki 93 hastanın ad-soyad, yaş, cinsiyet, D vitamini düzeyleri hastane sisteminden öğrenilerek kaydedildi.

Kontrol grubunu oluşturan ikinci gruptaki D vitamini replasmanı almayan 60 hastanın 0-3-6 aylık dönemlerdeki hemogram, HIV PCR, CD4-CD8 tetkikleri de hastane sisteminden öğrenilerek kaydedildi.

3.3. TETKİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların bakılan D vitamini düzeyleri güncel kılavuzlar ele alınarak değerlendirilmiş olup <10 ng/mL (<25 nmol/L) eksiklik, <20 ng/mL (<50 nmol/L) yetmezlik olarak kabul edilmiştir (40).

Kemik mineral dansitesinde; T skoru $\leq -2,5$ olan (menopoz sonrası kadınlar ve ≥ 50 yaş erkekler) ile Z skoru ≤ -2 olan ve (fragilite kırığı olan premenopozal kadınlar ve <50 yaş erkekler) osteoporoz olarak kabul edilmiştir. Osteoporoz tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. (40) Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilirken L1-L4 ve femur boynu baz alınarak kriterlere göre T skoru veya Z skoru bakılmıştır.

Virolojik baskılanma en az 6 ay boyunca HIV viral yükünün <50 kopya/mL olarak tanımlanmıştır (40).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılması için Bağımsız değişkenlerde Ki-kare ve Fisher testleri, bağımlı değişkenlerde Cochran's Q ve McNemar testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde normal dağılım gösteren verilerde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi,

normal dağılım göstermeyen verilerde Freidman testi ve Wilcoxon testi kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Post hoc analizler için p değerinde bonferonni düzeltmesi yapılmıştır. Analizler IBM SPSS 23 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmanın birinci aşamasında D vitamini düzeyleri karşılaştırılan 171 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 78 tanesi HIV ile enfekte, 93 tanesi HIV enfeksiyonu olmayan hastalardan oluşmaktadır. HIV çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu verilerini karşılaştırıldığında cinsiyet, yaş dağılımı ve başvuru anındaki D vitamini düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: HIV ile kontrol grubu D vitamini düzeyi verilerinin karşılaştırılması

		HIV	Kontrol	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	5 (6,4)	14 (15,1)	0,073 ^c
	Erkek	73 (93,6)	79 (84,9)	
Yaş*		36,0 (22,0-69,0)	39,0 (19,0-68,0)	0,359 ^m
Başvuru Anında D Vitamini Düzeyi*		14,0 (3,0-36,8)	14,6 (3,3-51,1)	0,101 ^m

^c Ki-kare testi, ^m Mann Whitney U testi, *Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

Çalışma gruplarına göre başvuru anında D vitamini seviyeleri incelendiğinde, incelenen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 6).

Tablo 6: Çalışma gruplarına göre başvuru anında D vitamini seviyesinin incelenmesi

		Gruplar		p
		HIV çalışma grupları	Kontrol	
		n (%)	n (%)	
Başvuru Anında D Vitamini Seviyesi	<10 ng/mL (eksiklik)	18 (23,1)	18 (19,4)	0,355 ^c
	≥10- <20 (yetersizlik)	44 (56,4)	47 (50,5)	
	≥ 20 ng/mL(normal)	16 (20,5)	28 (30,1)	

^c Ki-kare testi

Çalışmanın ikinci aşamasını oluşturan gruba D vitamini eksikliği / yetmezliği saptanıp replasman tedavisi başlanan HIV ile enfekte 66 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubunu D vitamini replasman tedavisi almayan 60 hasta oluşturmaktadır. Başvurusunda D vitamini eksikliği olan hastalara 8 hafta boyunca haftada 50.000 IU D vitamini ve 8 haftanın sonunda günlük 2000 IU D vitamini verilmiştir ve hastalar 24 hafta boyunca takip edilmiştir.

D vitamini eksikliği saptanıp replasman tedavisi başlanan gruptaki katılımcıların %57,6'sı (n=38) heteroseksüel, %42,4'ü (n=28) MSM'dir. Medeni durum açısından %65,2'si (n=43) bekar, %30,3'ü (n=20) evli, %4,5'i (n=3) boşanmıştır.

Ortalama vücut kitle indeksi (BMI) $26,1 \pm 4,5$ olarak belirlenmiştir. Eğitim düzeyi açısından %1,5'i (n=1) okuma yazma bilmemekte, %9,1'i (n=6) ilkokul, %13,6'sı (n=9) ortaokul, %25,8'i (n=17) lise, %50,0'si (n=33) üniversite mezunudur.

Meslek dağılımında %10,6'sı (n=7) işsiz, %19,7'si (n=13) kamu çalışanı, %6,1'i (n=4) emekli, %37,9'u (n=25) serbest meslek çalışanı, %16,7'si (n=11) özel sektör çalışanı, %7,6'sı (n=5) şoför ve %1,5'i (n=1) öğrencidir.

Sigara kullananların oranı %54,5'tir (n=36). Sigara içenlerin sigara tüketimi ortalama 10,0 (1,0-50,0) paket/yıldır. Alkol kullananların oranı %36,4'tür (n=24). Uyuşturucu madde kullananların oranı %16,7'dir (n=11). Ek hastalıklara bağlı ilaç kullananların oranı %28,8'dir (n=19).

D vitamini eksikliği yapabilen ilaç kullananların oranı %1,5'tir (n=1). Kullanılan ilaçlardan D vitamini eksikliği yapan ilaç spironolakton olarak belirlenmiştir. Bilinen hastalığı olanların oranı %24,2'dir (n=16). Ameliyat geçirenlerin oranı %59,1'dir (n=39). Kırık öyküsü bulunanların oranı %40,9'dur (n=27) (Tablo 7).

Tablo 7: Çalışma grubunun sosyodemografik ve klinik özelliklerinin dağılımı

		D vitamini replasman tedavisi alan HIV ile enfekte hastalar
		n (%)
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	38 (57,6)
	MSM	28 (42,4)
Medeni Durum	Bekar	43 (65,2)
	Evli	20 (30,3)
	Boşanmış	3 (4,5)
BMI*		26,1 ± 4,5
Eğitim Düzeyi	Okuma yazma yok	1 (1,5)
	İlkokul	6 (9,1)
	Ortaokul	9 (13,6)
	Lise	17 (25,8)
	Üniversite	33 (50,0)
Meslek	İşsiz	7 (10,6)
	Kamu çalışanı	13 (19,7)
	Emekli	4 (6,1)
	Serbest meslek	25 (37,9)
	Özel sektör çalışanı	11 (16,7)
	Şoför	5 (7,6)
	Öğrenci	1 (1,5)
Sigara Kullanımı	Yok	30 (45,5)
	Var	36 (54,5)
Sigara Kullanım Miktarı** (Paket/yıl)		10,0 (1,0-50,0)
Alkol Kullanımı	Yok	42 (63,6)
	Var	24 (36,4)
Uyuşturucu Madde Kullanımı	Yok	55 (83,3)
	Var	11 (16,7)
Kullandığı İlaçlar	Yok	47 (71,2)
	Var	19 (28,8)
D Vitamini Eksikliği Yapan İlaç Kullanımı	Yok	65 (98,5)
	Var	1 (1,5)
Bilinen Hastalıklar	Yok	50 (75,8)
	Var	16 (24,2)
Ameliyat Geçmişi	Yok	27 (40,9)
	Var	39 (59,1)
Kırık Öyküsü	Yok	39 (59,1)
	Var	27 (40,9)

* Ortalama ± standart sapma değerleri gösterilmiştir. ** Ortanca (minimum-maksimum) değerleri gösterilmiştir

D vitamini replasmanı verilen grupta başvuruda bakılan kemik mineral yoğunluğu değerlendirildiğinde ortalama L1-L4 T skoru $-0,6 \pm 0,7$, ortalama L1-L4 Z skoru $-0,8 \pm 1,3$, ortalama femur boynu T skoru $-0,5 \pm 0,7$ ve ortalama femur boynu Z skoru $-0,5 \pm 1,0$ olarak belirlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Çalışma HIV grubunun kemik mineral ölçüm sonuçlarının incelenmesi

	Çalışma HIV
	Ortalama \pm Std. Sapma
Başvuruda Kemik Mineral Ölçüm Sonucu L1-L4 T Skoru	$-0,6 \pm 0,7$
Başvuruda Kemik Mineral Ölçüm Sonucu L1-L4 Z Skoru	$-0,8 \pm 1,3$
Başvuruda Kemik Mineral Ölçüm Sonucu Femur Boynu T Skoru	$-0,5 \pm 0,7$
Başvuruda Kemik Mineral Ölçüm Sonucu Femur Boynu Z Skoru	$-0,5 \pm 1,0$

Başvuru anında D Vitamini Seviyesi ile başvuru anındaki osteoporoz/osteopeni durumları incelenmiştir. T skorlarına bakıldığında osteoporoz saptanan hasta yoktur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 9)

Tablo 9: Başvuru Anında D Vitamini Seviyesi ile başvuru anındaki T ve Z skorlarının incelenmesi

		Başvuru Anında D Vitamini Seviyesi 2		p
		<20 ng/mL (<50 nmol/L)	≥20 ng/mL (<50 nmol/L)	
		n (%)	n (%)	
Başvuruda L1-L4 T Skoru grupları	Normal	4 (50,0)	3 (100,0)	0,236 ^f
	Osteopeni	4 (50,0)	0 (,0)	
Başvuruda L1-L4 Z Skoru grupları	Normal	22 (84,6)	6 (75,0)	0,609 ^f
	Osteoporoz	4 (15,4)	2 (25,0)	
Başvuruda Femur Boynu T Skoru grupları	Normal	4 (50,0)	3 (100,0)	0,236 ^f
	Osteopeni	4 (50,0)	0 (,0)	
Başvuruda Femur Boynu Z Skoru grupları	Normal	25 (96,2)	7 (87,5)	0,421 ^f
	Osteoporoz	1 (3,8)	1 (12,5)	

^f Fisher testi

Başvuru anında D vitamini seviyesine göre cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (BMI), cinsel yönelim, medeni durum, eğitim düzeyi, sigara kullanımı ve miktarı, HIV süresi, alkol kullanımı, uyuşturucu madde kullanımı, kullanılan ilaçlar, D vitamini eksikliği yapan ilaç kullanımı, bilinen hastalıklar, ameliyat geçmişi ve kırık öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 10).

Tablo 10: HIV ile enfekte hastalarda başvuru anında D vitamini düzeyinin sosyodemografik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi

		<20 ng/mL (<50 nmol/L)	≥20 ng/mL (≥50 nmol/L)	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	4 (80,0)	1(20,0)	>0,999 ^f
	Erkek	58 (79,5)	15(20,5)	
Yaş*		33,5 (22,0-69,0)	40,0 (24,0-67,0)	0,100 ^m
BMI**		25,5 ± 4,2	26,9 ± 5,6	0,273 ^t
Cinsel Yönelim	Heteroseksüel	31 (77,5)	9(22,5)	0,656 ^c
	MSM	31 (81,6)	7(18,4)	
Medeni Durum	Bekar	44 (80,0)	11(20,0)	0,769 ^f
	Evli	16 (80,0)	4(20,0)	
	Boşanmış	2 (66,7)	1(33,3)	
Eğitim Düzeyi	Okuma yazma yok	1 (100,0)	0(,0)	0,948 ^f
	İlkokul	5 (83,3)	1(16,7)	
	Ortaokul	9 (90,0)	1(10,0)	
	Lise	14 (77,8)	4(22,2)	
	Üniversite	33 (76,7)	10(23,3)	
Sigara Kullanımı	Yok	24 (75,0)	8(25,0)	0,570 ^c
	Var	38 (82,6)	8(17,4)	
Sigara Kullanım Miktarı*(paket/yıl)		9,0 (1,0-50,0)	9,5 (1,5-30,0)	0,851 ^m
HIV Süresi* (yıl)		4,0 (1,0-13,0)	4,0 (1,0-14,0)	0,424 ^m
Alkol Kullanımı	Yok	33 (78,6)	9(21,4)	0,829 ^c
	Var	29 (80,6)	7(19,4)	
Uyuşturucu Madde Kullanımı	Yok	51 (79,7)	13(20,3)	>0,999 ^f
	Var	11 (78,6)	3(21,4)	
Kullandığı İlaçlar	Yok	45 (78,9)	12(21,1)	>0,999 ^f
	Var	17 (81,0)	4(19,0)	
D Vitamini Eksikliği Yapan İlaç Kullanımı	Yok	50 (76,9)	15(23,1)	>0,999 ^f
	Var	1 (100,0)	0(,0)	
Bilinen Hastalıklar	Yok	47 (77,0)	14(23,0)	0,499 ^f
	Var	15 (88,2)	2(11,8)	
Ameliyat Geçmişİ	Yok	26 (76,5)	8(23,5)	0,562 ^c
	Var	36 (81,8)	8(18,2)	
Kırık Öyküsü	Yok	38 (82,6)	8(17,4)	0,413 ^c
	Var	24 (75,0)	8(25,0)	

^c Ki-kare testi, ^f Fisher testi, ^t Bağımsız Gruplarda T testi, ^m Mann Whitney U testi,

* Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

** Ortalama ± Standart sapma kullanılmıştır.

Çalışma HIV grubunun laboratuvar verilerinin incelendiğinde ise 3. ay ve 6. ay sonunda D vitamini düzeyi başvuru anındaki ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş, ayrıca 3. ve 6. ay ölçümleri arasında da anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p < 0,001$).

Alkalen fosfataz, parathormon, kalsiyum ve fosfor değerleri açısından zaman içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışma HIV grubunun laboratuvar verilerinin incelenmesi

	Çalışma HIV
	Ortalama \pm Std. Sapma
Başvuru Anında D Vitamini Düzeyi	13,6 (3,0-36,8)
3 Ay Sonra D Vitamini Düzeyi	32,0 (11,7-100,0)
6 Ay Sonra D Vitamini Düzeyi	28,9 (14,4-53,8)
P	<0,001^f
Başvuru Anında Alkalen Fosfataz	81,3 \pm 24,8
3 Ay Sonra Alkalen Fosfataz	78,2 \pm 20,9
6 Ay Sonra Alkalen Fosfataz	80,9 \pm 23,5
p	0,397 ^f
Başvuru Anında Parathormon	37,4 (11,8-80,0)
3 Ay Sonra Parathormon	31,4 (5,3-83,7)
6 Ay Sonra Parathormon	30,8 (7,6-87,3)
p	0,236 ^f
Başvuru Anında Kalsiyum	9,42 \pm 0,41
3 Ay Sonra Kalsiyum	9,40 \pm 0,35
6 Ay Sonra Kalsiyum	9,46 \pm 0,39
p	0,652 ^a
Başvuru Anında Fosfor	3,25 \pm 0,50
3 Ay Sonra Fosfor	3,34 \pm 0,43
6 Ay Sonra Fosfor	3,33 \pm 0,47
p	0,274 ^a

^fFreidman testi, ^a Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi

HIV alt grupları karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı ve yaş açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 12)

Tablo 12: HIV alt gruplarında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		Çalışma HIV	Kontrol HIV	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	5 (7,6)	3 (5,0)	0,720 ^f
	Erkek	61 (92,4)	57 (95,0)	
Yaş*		37,0 (23,0-69,0)	39,5 (22,0-67,0)	0,465 ^m

^f Fisher testi, ^m Mann Whitney U testi, *Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

HIV alt grupları karşılaştırıldığında kullanılan ART rejimleri, geçmişte ART kullanımı, HIV süresi ve ART kullanım süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 13). Tablo 11’de belirtilen ART’lerden geçmişte kullanılanlar her iki grupta anlamlı bir fark olmadığı için ayrıca belirtilmemiştir.

Tablo 13: HIV alt gruplarında kullanılan art bilgilerinin ve hastalık süresinin karşılaştırılması

		Çalışma HIV	Kontrol HIV	p
		n (%)	n (%)	
Kullanılan Art	BIC+TAF+FTC	45 (68,2)	44 (73,3)	0,786 ^f
	DTG+3TC	11 (16,7)	6 (10,0)	
	DTG+TDF+FTC	8 (12,1)	9 (15,0)	
	ABC+DTG+3TC	1 (1,5)	1 (1,7)	
	TAF+FTC+EVG+C	1 (1,5)	0 (,0)	
Geçmişte Kullanılan Art	Yok	48 (72,7)	44 (73,3)	0,939 ^c
	Var	18 (27,3)	16 (26,7)	
HIV Süresi* (Yıl)		4,0 (1,0-14,0)	4,0 (1,0-11,0)	0,333 ^m
Art Kullanım Süresi* (Ay)		37,5 (6,0-144,0)	27,5 (6,0-106,0)	0,264 ^m

^c Ki-kare testi, ^f Fisher testi, ^m Mann Whitney U testi, *Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

HIV alt grupları karşılaştırıldığında başvuru anında, 3. ay ve 6. ayda viral yük pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 13). Ancak grup içi değişimler incelendiğinde her iki grupta da zaman içinde pozitiflik oranlarında anlamlı azalmalar tespit edilmiştir. Post hoc analiz sonuçlarına göre; Çalışma HIV grubunda viral yük düzeyi 6. ayda başvuru anındaki orana göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir (p=0,037). Benzer şekilde Çalışma HIV grubunda viral yük pozitiflik oranı 3. ve 6. Aylarda, başvuru anındaki orana göre anlamlı düzeyde azalma göstermiştir (p=0,001).

Pozitif hastalarda başvuru anındaki, 3. ay ve 6. ay viral yük miktarları açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Viral yük pozitifliği olan hastalarda yeterli veri bulunmadığından grup içi değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 14).

Tablo 14: HIV alt gruplarında viral yük pozitifliği ve pozitif hastalarda viral yük miktarının karşılaştırılması

		Çalışma HIV	Kontrol HIV	p
		n (%)	n (%)	
Başvuru Anında Viral Yük	Negatif	48 (72,7)	38 (63,3)	0,258 ^c
	Pozitif	18 (27,3)	22 (36,7)	
3 Ay Sonra Viral Yük	Negatif	53 (82,8)	50 (83,3)	0,928 ^c
	Pozitif	11 (17,2)	10 (16,7)	
6 Ay Sonra Viral Yük	Negatif	54 (90,0)	52 (86,7)	0,570 ^c
	Pozitif	6 (10,0)	8 (13,3)	
	p	0,037^a	0,001^a	
Başvuru Anında Viral Yük Miktarı*		80799 (130-43762981)	297 (100-5171173)	0,079 ^m
3 Ay Sonra Viral Yük Miktarı*		180 (110-4000)	229 (121-831)	0,503 ^m
6 Ay Sonra Viral Yük Miktarı*		280 (110-650)	156 (110-485)	0,243 ^m
	p	-	-	

^c Ki-kare testi, ^a Cochran's Q testi, ^m Mann Whitney U testi, *Ortanca (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

HIV alt grupları karşılaştırıldığında başvuru anında, 3. ay ve 6. ayda CD4 T lenfosit sayısı, CD8 T lenfosit sayısı, CD4/CD8 oranı, lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 14).

Ancak laboratuvar verilerinde zamanla gerçekleşen değişiklikler Çalışma HIV ve Kontrol HIV gruplarında ayrı ayrı incelendiğinde ise;

Çalışma HIV grubunda 6. ay sonunda CD4 T Lenfosit Sayısı başvuru anındaki ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,004$). Kontrol HIV grubunda ise hem 3. ay hem de 6. ay CD4 T Lenfosit Sayısı başvuru anındaki ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,024$).

Çalışma HIV grubunda CD4/CD8 oranı, başvuru anına göre hem 3. ayda hem de 6. ayda anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş, ayrıca 3. ve 6. ay ölçümleri arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,003$). Kontrol HIV grubunda da aynı şekilde hem 3. ayda hem de 6. ayda başvuru anına kıyasla anlamlı artış bulunmuş olup, 3. ve 6. ay ölçümleri arasında da anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$).

Kontrol HIV grubunda 6. ayda lökosit sayısı başvuru anındaki ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$).

Kontrol HIV grubunda 6. ayda nötrofil sayısı başvuru anındaki ölçüme göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,011$).

Çalışma HIV grubunda ortalama trombosit hacmi 3. ay ve 6. ay ölçümlerinde başvuru anındaki değere göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0,022$).

İncelenen diğer parametrelerde zaman içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gerçekleşmemiştir (Tablo 15).

Tablo 15: HIV alt gruplarında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Çalışma HIV	Kontrol HIV	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Başvuru Anında CD4 T Lenfosit Sayısı	663 (71-1920)	642 (19-2157)	0,893 ^m
3 Ay Sonra CD4 T Lenfosit Sayısı	741 (80-1840)	653 (161-1966)	0,579 ^m
6 Ay Sonra CD4 T Lenfosit Sayısı	736 (85-1945)	717 (120-2399)	0,704 ^m
p	0,004^f	0,024^f	
Başvuru Anında CD8 T Lenfosit Sayısı	905 (193-3616)	1015 (210-3716)	0,159 ^m
3 Ay Sonra CD8 T Lenfosit Sayısı	916 (305-3210)	992 (276-2806)	0,280 ^m
6 Ay Sonra CD8 T Lenfosit Sayısı	896 (260-2047)	980 (176-2167)	0,433 ^m
P	0,143 ^f	0,247 ^f	
Başvuru Anında CD4/CD8	0,68 (0,04-3,32)	0,62 (0,03-1,95)	0,834 ^m
3 Ay Sonra CD4/CD8	0,79 (0,05-2,90)	0,65 (0,16-2,58)	0,297 ^m
6 Ay Sonra CD4/CD8	0,85 (0,05-3,69)	0,76 (0,17-2,70)	0,527 ^m
P	0,003^f	<0,001^f	
Başvuru Anında Lökosit Sayısı	7,03 (3,25-12,97)	7,22 (4,05-13,45)	0,662 ^m
3. Ay Lökosit Sayısı	7,25 (3,78-12,74)	7,32 (3,93-14,62)	0,550 ^m
6. Ay Lökosit Sayısı	7,23 (4,27-11,23)	7,90 (5,16-13,18)	0,054 ^m
p	0,494 ^f	0,005^f	
Başvuru Anında Hemoglobin	15,0 (9,4-17,7)	15,4 (9,4-17,4)	0,282 ^m
3. Ay Hemoglobin	15,1 (11,8-17,5)	15,5 (10,1-17,6)	0,405 ^m
6. Ay Hemoglobin	15,2 (11,7-25,8)	15,3 (9,4-17,1)	0,425 ^m
p	0,090 ^f	0,509 ^f	
Başvuru Anında Trombosit Sayısı	241,5 (119,0-457,0)	239,5 (49,0-508,0)	0,773 ^m
3. Ay Trombosit Sayısı	238,0 (139,0-438,0)	250,0 (82,0-451,0)	0,309 ^m
6. Ay Trombosit Sayısı	246,0 (108,0-486,0)	249,0 (159,0-465,0)	0,882 ^m
p	0,523 ^f	0,067 ^f	
Başvuru Anında Lenfosit Sayısı	2,22 (0,74-4,90)	2,41 (0,74-5,05)	0,169 ^m
3. Ay Lenfosit Sayısı	2,17 (1,00-5,76)	2,41 (1,12-4,25)	0,261 ^m
6. Ay Lenfosit Sayısı	2,08 (1,02-3,97)	2,37 (0,64-5,58)	0,062 ^m
p	0,470 ^f	0,813 ^f	
Başvuru Anında Nötrofil Sayısı	3,78 (1,51-9,98)	3,88 (1,81-9,04)	0,988 ^m
3. Ay Nötrofil Sayısı	4,02 (1,80-8,96)	4,18 (1,75-9,36)	0,906 ^m
6. Ay Nötrofil Sayısı	4,10 (2,27-8,62)	4,39 (2,23-11,13)	0,230 ^m
p	0,603 ^f	0,011^f	

^fFreidman testi, ^m Mann Whitney U testi

Tablo 15 (devamı): HIV alt gruplarında laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Çalışma HIV	Kontrol HIV	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Başvuru Anında Nötrofil Lenfosit Oranı	1,66 (0,61-10,60)	1,69 (0,50-4,04)	0,593 ^m
3. Ay Nötrofil Lenfosit Oranı	1,80 (0,31-3,59)	1,81 (0,59-5,56)	0,568 ^m
6. Ay Nötrofil Lenfosit Oranı	1,80 (0,84-6,15)	1,86 (0,77-17,30)	0,805 ^m
p	0,889 ^f	0,086 ^f	
Başvuruda Trombosit Lenfosit Oranı	106,0 (50,2-357,6)	99,4 (37,9-325,6)	0,269 ^m
3. Ay Trombosit Lenfosit Oranı	105,7 (33,8-248,0)	99,3 (53,2-254,4)	0,254 ^m
6. Ay Trombosit Lenfosit Oranı	110,2 (53,2-275,4)	97,4 (49,8-464,0)	0,181 ^m
p	0,370 ^f	0,951 ^f	
Başvuruda Ortalama Trombosit Hacmi	9,1 (7,0-13,0)	9,0 (7,3-11,8)	0,372 ^m
3. Ay Ortalama Trombosit Hacmi	9,2 (7,1-12,8)	9,0 (6,9-11,1)	0,423 ^m
6. Ay Ortalama Trombosit Hacmi	9,2 (7,6-12,1)	9,0 (7,4-11,4)	0,387 ^m
p	0,022^f	0,301 ^f	

^fFreidman testi, ^m Mann Whitney U testi

5. TARTIŞMA

Antiretroviral tedavilerinin kullanılmasıyla birlikte HIV viral yükü hızla kanda saptanmayacak düzeylere gerilemekte ve virüsün hücrel immün sistemde oluşturduğu yıkım tersine dönmektedir. Virüsün saptanamayan seviyede olması sonucunda da immün sistem hücreleri artmaktadır. Ancak bilinmektedir ki immün sistem hücrelerinin düşük seviyelerden normal seviyelere gelmesi sürecinde de fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık devam etmektedir (64). Yine biliniyor ki viral yük saptanmayacak seviyelerde olsa bile HIV'in neden olduğu kronik inflamasyon hayat boyu devam etmektedir (65,66).

D vitamininin keşfedildiği ilk zamanlarda iskelet sistemi üzerindeki etkileri ön planda olsa da zamanla yapılan çalışmalar göstermiştir ki D vitamini iskelet sistemi dışında birçok sisteme de etki etmektedir. Bu sistemlerden birisi de immün sistemdir. Özellikle doğuştan immün sistemin aktivasyonunda önemli rolü bulunmaktadır ve D vitamini eksikliği saptanan kişilerde enfeksiyonların iyileşmesi gecikmektedir.

D vitamini eksikliğine neden olan birçok faktör ve mekanizma bulunmaktadır. Kadın cinsiyet, ileri yaş, koyu cilt, güneş ışığına az maruz kalma, yüksek vücut kitle indeksi, D vitamini eksik beslenme, gastrointestinal sistem emilim bozuklukları, karaciğer böbrek hastalıkları, alkol tüketimi, bazı ilaçlar D vitamini eksikliğine neden olmaktadır (58). Ayrıca kronik inflamasyon böbreklerdeki bozulmuş 1 α -hidroksilaz aktivitesinden sorumlu olabilir ve bu da PTH ile uyarılan 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D'ye dönüşümünü bloke ederek 1,25(OH)2D üretiminin azalmasına neden olabilir (67). HIV'in neden olduğu kronik inflamasyon düşünüldüğünde, HIV ile enfekte hastalarda D vitamini eksikliğinin görülmesi buna da bağlanabilir.

Mansueto ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladıkları bir derleme makale; D vitamini eksikliği bulunan ve geniş bir coğrafi yerleşimin verilerinin bulunduğu çok sayıdaki epidemiyolojik makaleye dayanarak, HIV ile enfekte hastalarda D vitamini eksikliğinin yaygınlığının %70 ila %85 arasında değiştiğini göstermiştir. Aynı makale kullanılan ART'lerden proteaz inhibitörlerinin (özellikle darunavir ve ritonavir) hem hepatosit hem de monosit kültürlerinde vitamin D 1 α - ve

25 α - hidroksilasyonunu inhibe ettiğini, vitamin D metabolizmasına etki ederek 25(OH)D'nin aktif metabolitine dönüşümünün azaltılması sonucu D vitamini eksikliği görüldüğünü göstermiştir. NNRTI'ler ile ilgili olarak ise, efavirenz (EFV) ile ilişkili giderek artan miktarda deneysel veri bulunmaktadır. P1'lerinin aksine EFV, sitokrom P450 enzimleriyle etkileşim yoluyla 25(OH)D katabolizmasını ve inaktif metabolitlerin üretimini artırarak D vitamini eksikliğine neden olmaktadır; bunlardan bazıları, antiepileptik ilaçların etkilerine benzer şekilde (yani, CYP24A1'in indüksiyonu ve CYP2R1'in transkripsiyonunun azalması.) mekanizmayla D vitamini eksikliğine neden olmaktadır (58).

Bizim çalışmamızda HIV ile enfekte 78 hasta ile HIV negatif 93 hastanın D vitamini düzeyleri, yaş ve cinsiyet verileri karşılaştırılmıştır. D vitamini eksikliği saptanan HIV ile enfekte hastaların %23,1'inde eksiklik, %56,4'ünde yetersizlik saptanmıştır. D vitamini eksikliği saptanan HIV negatif hastaların 19,4'ünde eksiklik, %50,5'inde yetersizlik saptanmıştır. D vitamini eksikliği her iki grupta da yukarıdaki çalışma ile benzer oranlarda görülmüştür ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu oranlar Korkusuz ve arkadaşlarının 2012 yılında HIV/AIDS hastalarında D vitamini eksikliğinin sıklığı ve kemik mineral dansitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği çalışmada D vitamini eksikliği oranlarıyla da benzer görülmektedir (68). HIV ile enfekte olmayan popülasyonda kadın cinsiyetin fazla olduğu görülmektedir. Bunun nedeni olarak HIV enfekte hastaların çoğunluğunun erkek cinsiyet olması bu nedenle örneklemin çoğunluğunu da erkek cinsiyetin oluşturması düşünülebilir. Çalışma grubunu oluşturan HIV ile enfekte hastalarla HIV ile enfekte olmayan hastaların yaş ortalaması verilerin etkilenmemesi amacıyla benzer tutulmuştur burada da her iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı birçok ülkeden 15 çalışmanın dahil edildiği ve HIV ile enfekte hastalarda D vitamini eksikliği riskinin incelendiği geniş kapsamlı meta-analizde HIV grubunun D vitamini seviyesi kontrol grubundan daha düşük görülmüş ancak önemli ölçüde farklı saptanmamış. Buna karşılık, HIV ile enfekte kişilerde daha yüksek bir D vitamini eksikliği görülme eğilimi bulunmuş (69).

Edet ve arkadaşlarının yayınladığı 42 HIV ile enfekte, 48 HIV negatif 90 kişiden oluşan çalışmada da D vitamini düzeyleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark görülmemiştir (70).

Ross ve arkadaşlarının yayınladığı 149 HIV ile enfekte hasta ve 34 kontrol grubunun olduğu çalışmada D vitamini seviyeleri HIV ile enfekte hastalarda anlamlı ($p = 0,02$) seviyede daha düşük saptanmıştır. Ancak bu çalışmanın kısıtlılığı yazarların da belirttiği şekilde bu çalışmada kontrol grubunun örneklem boyutunun küçük olmasıdır (71).

Curro ve arkadaşlarının D vitamini durumunun HIV ile enfekte kişilerde inflamatuvar yanıt üzerine etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada 57 HIV ile enfekte hasta, 40 HIV negatif dahil edilmiştir ve D vitamini seviyeleri HIV ile enfekte hastalarda anlamlı seviyede ($p < 0,001$) daha düşük saptanmıştır (72).

Çalışmamızda HIV ile enfekte hastaların sosyodemografik verileri de incelenmiştir. D vitamini eksikliği olan ve olmayan bireylerde sosyodemografik veriler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak örneklem büyüklüğünün az olmasının bunun nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir. Bilinen ek hastalıklar, yaş, cinsiyet gibi verilerde örneklem büyüklüğünün daha yüksek olması halinde sonuçların daha farklı olabileceğini düşünmekteyiz. Havers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde yaş, cinsiyet gibi faktörlerde fark gözlenmemiştir (73).

Kemik mineral dansitesi (KMD) ile D vitamini ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde Korkusuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KMD ile 25(OH)D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamakla birlikte, osteopeni+osteoporoz saptanan olgularda ciddi D vitamini yetersizliği KMD normal olan olgulardan iki kat fazla görülmüştür (68). Yenilmez ve arkadaşının yaptığı çalışmada da D vitamini seviyesinin düşük KMD ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır (74). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KMD bakılan hastalarda düşük KMD durumunun D vitamini üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Çalışmamıza katılan HIV ile enfekte hastalarda D vitamini replasmanı alan ve almayan hastalarda kullanılan ART'ler benzerdi. Geçmişte kullandıkları ART'lerde de şu an kullandıkları ART'lerde de D vitamini eksikliği yaptığı

kanıtlanmış ART kullanımları yoktu. En sık BIC+TAF+FTC kombinasyonu kullanılmaktaydı. Bu nedenle ART kullanımının D vitamini eksikliği veya D vitamini etkileri ile ilgili literatüre katkımız sınırlıdır. Ayrıca çalışmamızda tedaviye yeni başlayan hastalar ve uzun süredir ART alan hastaların karşılaştırılması da yapılmamıştır.

D vitamininin immün sistem üzerine olan etkileri HIV ile enfekte hastalarda da son zamanlarda çalışmaların başlığını oluşturmaktadır. İmmün sistem hücrelerine doğrudan saldıran bu virüse karşı kullanılan ART'ler ile viral yükün negatifleştirilmesi amaçlanmakta ve bu süreçte de immün sistem hücrelerinden CD4 T lenfositlerin de yükselmesi, CD4 T/CD8 T lenfosit oranının artması amaçlanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar D vitamini takviyesinin veya D vitamini eksikliği olmamanın viral yükün azalmasına ve CD4 T lenfositlerin artışına etkisini göstermektedir.

Coelho ve arkadaşlarının yaptığı 63 HIV ile enfekte, 34 HIV negatif bireyin dahil edildiği ve D vitamininin antiretroviral tedaviyle ilişkisinin incelendiği çalışma D vitamini takviyesinin CD4 T lenfosit sayısını milimetre küp başına 3,3 hücre artırarak anlamlı bir pozitif korelasyonu göstermiştir (75).

Stallings ve arkadaşlarının HIV ile enfekte çocuklarda yüksek doz D vitamininin etkilerini araştırdıkları çalışmada D vitamini takviyesinin viral yükün azalmasında ve CD4 T lenfosit sayısının artışına anlamlı bir etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada deneklere 12 ay boyunca günlük 7000 IU D vitamini takviyesi verilmiştir (76). Yine Qurban ve arkadaşlarının yaptığı derlemede en az 12 hafta boyunca 4000-7000 IU/gün dozu D vitamini kullanan HIV ile enfekte bireylerde CD4+ hücre sayısının artırılması, viral yükün azaltılmasında etkili olabileceği gösterilmiştir (77). Ancak bizim çalışmamızda D vitamini replasmanı alan hastaların D vitamini replasmanı kılavuzlarda önerildiği şekilde uygulanmıştır. 8 hafta süreyle haftalık 50.000 IU ve ardından 3-6 ay süreyle günlük 2000 IU olacak şekildedir. D vitamini kullanımları kişilere bırakıldığı için ve belirtilen şekilde kullanımın aktif takibinin yapılmasının zor olması nedeniyle D vitamininin etkinliğinin net bir şekilde gösterilebilmesi zordu. Ayrıca diğer çalışmalardaki dozlamalar göz önüne alındığında yüksek dozlarda D vitamininin viral yük ve CD4 T lenfositler üzerine etkileri olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda D vitamini replasmanı başlanan hastalar ve D vitamini replasmanı almayan hastaların takipleri sonucu viral yük, CD4 T lenfosit sayısı ve CD8 T lenfosit sayısı ile CD4/CD8 oranındaki değişimi gözlemlemeyi amaçladık. Her iki grupta da CD4 T lenfosit sayısı 6 aylık süreçte yükselmekte viral yük gerilemekte idi. CD4/CD8 T lenfosit oranı artmıştı. Ancak D vitamini takviyesinin bu parametreler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü. Çalışmamızda D vitamininin viral yük üzerindeki etkisinin görülmesinde bazı kısıtlılıklar vardı. Viral yük pozitifliği olan kişi sayısı az olması nedeniyle viral yük düşüşü istatistiksel olarak anlamlı karşılaştırılma yapabilecek seviyede değildi. Bu nedenle her iki grupta da viral yükteki negatifleşmeyi görmemiz benzer olsa bile viral yük pozitifliği olan hasta sayısı daha fazla olan örneklem büyüklüğünde D vitamininin viral yüke etkisini daha net bir şekilde görebilmemiz mümkün olacaktır. Bu nedenle yalnızca naif hastalardan oluşan bir çalışma grubuyla anlamlı sonuçlar saptanabilir.

Arpadi ve arkadaşlarının D vitamini takviyesinin etkilerini araştırdığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde CD4 T lenfosit sayıları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak 12 ay boyunca iki ayda bir 100.000 IU oral kolekalsiferol takviyesi alan bir grup HIV-1 enfeksiyonlu bireyde, plaseboya kıyasla CD4+ T lenfosit yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif bir artış olduğu görülmüştür (p=0,09) (78). Bang ve arkadaşlarının HIV ile enfekte erkeklerde D vitamini takviyesi ile D vitamini artışının CD4 T lenfositlerdeki etkisi üzerine yaptıkları çalışmada da plasebo grubu ve D vitamini replasmanı alan grup arasında CD4 T lenfosit sayıları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (79).

Van Den Bout-Van Den Beukel ve arkadaşlarının Hollanda'da D vitamini eksikliği olan hastalarda ART etkisini inceledikleri çalışmada da D vitamini replasmanının CD4 T lenfositler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (80).

Bu çalışmaların verileri bizim çalışmamızla benzer görülmektedir. Viral yükteki azalma ve CD4 T lenfosit sayısındaki artışın anlamlı çıktığı çalışmalarda D vitamini dozunun yüksek ve uzun süreli D vitamini takviyesi verildiği görülmüştür. Ancak Eckard ve arkadaşlarının HIV ile enfekte deneklerde 3 farklı D vitamini dozunun [18.000 (standart/aktif kontrol dozu), 60.000 (orta doz) ve 120.000 IU/ay (yüksek doz)] uygulanarak etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmada serum 25(OH)D

konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile CD4+ T hücre sayısı, CD8+ T hücre sayısı veya CD4/CD8 oranındaki değişiklikler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (81).

Çalışmamızda hemogram içerisindeki parametreler incelendiğinde D vitamini replasmanı almayan grupta lökosit (WBC) ve nötrofil sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Trombosit sayısı anlamlı çıkmamış olsa da D vitamini replasmanı almayan grupta daha yüksek görülmüştür. Ayrıca kronik inflamasyon belirteçleri olarak değerlendirilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (PLO) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) gibi değişkenler de incelenmiştir. D vitamini replasmanı almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da NLO'nun daha yüksek olduğu görülmüştür. Literatür taraması yapıldığında 2022 yılında yayınlanan D vitamininin inflamatuvar belirteçler üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmada lökosit sayısı yüksek olanlarda D vitamini eksikliğinin görülmesi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (82). Öztürk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise D vitamini düzeyinin hemogram parametreleri ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı değerlendirilmiştir (83). Dong ve arkadaşlarının D vitamini düzeyinin inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini araştırdığı çalışmasında D vitamini düzeyi ile NLO, MPV/trombosit sayısı oranı, WBC/nötrofil sayısı oranı gibi belirteçler D vitamini eksikliği olanlarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (84).

Çalışmamızda MPV'nin ise D vitamini replasmanı alan grupta istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Cure ve arkadaşlarının MPV ve D vitamini ilişkisini değerlendirdiği çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda MPV'nin anlamlı düzeyde daha yüksek oranlarda görüldüğü saptanmıştır (85). Ancak bu çalışmada yalnızca MPV ile D vitamini ilişkisi değerlendirilmiştir ve HIV'in etkilerini görememekteyiz. Literatür taradığımızda HIV ile MPV ilişkisi ile ilgili Qadri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada HIV enfeksiyonlu kadınlarda MPV'nin daha düşük saptandığı görülmektedir (86). Çalışmamızda oluşan tezatlık MPV düzeylerinin birbirine yakın seviyelerde olmasına ve ayrıca HIV'in ve D vitamini düzeyinin MPV üzerine olan farklı etki mekanizmasına sahip olmasına bağlanabilir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda kronik inflamasyon üzerine etkisi olan birçok parametre değerlendirilmemiştir. Ancak değerlendirilebilenlerin anlamlı olarak farklı çıkması bu alanda da daha fazla çalışma yapılması gerektirdiğini düşündürmektedir.

HIV’de bakılan hemogram parametrelerini değerlendirmek önem arz etmektedir. Çünkü bu parametrelerdeki değişimin kronik inflamasyona bağlı olduğu mu yoksa baskılanmış immün sisteme bağlı olduğu mu ayrımını yapmak güçtür. Şöyle diyebiliriz; immün sistemi baskılanmış hastalarda CD4 T lenfosit sayısının düşüşü aynı zamanda trombosit sayısının, lenfosit sayısının, lökosit sayısının da düşüşü ile sonuçlanmaktadır. Parinitha ve arkadaşının yaptığı çalışma buna örnek olarak verilebilir. 250 hastanın dahil edildiği ve CD4 T lenfosit sayılarına göre hemogram parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada CD4 T lenfosit sayıları düşük olan hastalarda lökopeni, lenfopeni, anemi anlamlı şekilde diğer hastalardan daha fazla görülmüştür (87).

Bizim çalışmamızda CD4 T lenfosit sayılarının iki grup arasında farklı olmaması nedeniyle D vitamininin kronik inflamatuvar belirteçler üzerine etkisini değerlendirmemiz mümkün olmuştur. Ancak çalışmanın ana amacı bu olmadığı için ayrıntılı değerlendirme yapılamamıştır. Bu nedenle D vitamini kullanımının HIV ile enfekte hastalarda kronik inflamasyon üzerine etkisini değerlendirebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan bazı çalışmalar D vitamininin kardiyovasküler sistem ile ilişkisini değerlendirmektedir ve D vitamininin kemik metabolizması dışında olan etkilerine kardiyovasküler sistem etkileri de alınmaktadır. Giovannucci ve arkadaşlarının yaptığı erkeklerde D vitamini düzeyinin kardiyovasküler sistem ile ilişkisinin incelendiği çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda MI riski anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır (88). HIV ile kardiyovasküler sistem hastalıklarının ilişkisi de bilinmektedir. HIV ile enfekte bireylerde miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar (KVH) açısından risk, HIV negatif bireylere göre daha yüksektir (89). Çalışmamızda D vitamininin HIV ile enfekte hastalarda kardiyovasküler hastalık riskleri üzerine olan etkileri incelenmemiştir ancak literatüre katkı sağlaması amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda D vitamini düzeyinin HIV ile enfekte grupta, HIV negatif grupla karşılaştırıldığında farklı olmadığı görülmüştür. Bu sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırıldığında benzer saptanmıştır. D vitamini eksikliği saptanan hastalarda ise D vitamini replasman tedavisinin viral yük, CD4 T lenfosit sayısı, CD8 T lenfosit sayısı, CD4 /CD8 T lenfosit sayısı oranları üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Bu karşılaştırma grubunda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. D vitamini kullanım durumu hastalarının beyanına dayalı olduğu için tedavi alan grupta kullanımı unutmama, bırakma, yanlış dozda kullanma gibi durumlar olabilmektedir. Diğer şekilde D vitamini kullanmayan grupta da hastalar kombine vitamin takviyeleri kullanabildikleri için ve D vitaminini spesifik olarak kullanmadıklarını belirttikleri için iki grubu kontrol etmek bu açıdan güçtür. Bu konuda daha kontrollü çalışmalar planlanabilir.

D vitamininin kronik inflamasyon üzerine etkisinin gözlemlendiği bazı parametreler D vitamini replasmanı alan hastalarda anlamlı saptanmıştır. Bazı parametreler anlamlı sonuçlara yakın çıkmıştır. Bununla ilgili örneklem büyüklüğünün arttırıldığı ve daha çok kronik inflamasyonu gösteren parametrenin incelendiği çalışmalar yapılmasının literatüre katkısı olacağını düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Unaid. 2024 global AIDS report — The Urgency of Now: AIDS at a Crossroads [Internet]. 2024. Available from: <http://www.wipo.int/>
2. Unaid. Global AIDS Monitoring 2025 Indicators and questions for monitoring progress on the 2021 Political Declaration on HIV and AIDS UNAIDS 2024 GUIDANCE 2. 2021.
3. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Bae S, Hwang S. Trends of Cause of Death among Human Immunodeficiency Virus Patients and the Impact of Low CD4 Counts on Diagnosis to Death: a Retrospective Cohort Study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020 Nov 9 [cited 2025 Jan 8];35(41):e355. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7590652/>
4. Zhang G, Gong Y, Wang Q, Deng L, Zhang S, Liao Q, et al. Outcomes and factors associated with survival of patients with HIV/AIDS initiating antiretroviral treatment in Liangshan Prefecture, southwest of China: A retrospective cohort study from 2005 to 2013. *Medicine* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Jan 8];95(27):e3969. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5058800/>
5. Davy-Mendez T, Napravnik S, Zakharova O, Kuruc J, Gay C, Hicks CB, et al. ACUTE HIV INFECTION AND CD4/CD8 RATIO NORMALIZATION AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY INITIATION. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 8];79(4):510. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6203616/>
6. Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu C. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Jan 8];12(5):1248. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7281985/>
7. Jiménez-Sousa M ángeles, Martínez I, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection: Influence on Immunity and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Mar 12 [cited 2025 Jan 8];9(MAR):458. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5857570/>
8. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, et al. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women's Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART. *AIDS* [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2025 Jan 8];27(4):573. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3902982/>
9. CDC's HIV/AIDS Timeline | National Prevention Information Network [Internet]. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://npin.cdc.gov/pages/cdcs-hivaids-timeline>
10. Gallo RC, Montagnier L. The Discovery of HIV as the Cause of AIDS. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2003 Dec 11 [cited 2025 Jan 8];349(24):2283–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp038194>
11. Antiretroviral Drug Discovery and Development | NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cited 2025 Jan 8]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>

12. Tseng A, Seet J, Phillips EJ. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2025 Jan 8];79(2):182. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4309625/>
13. Global HIV Programme [Internet]. [cited 2025 Jan 9]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids/data-on-the-size-of-the-hiv-aids-epidemic>
14. HIV/AIDS İSTATİSTİKLERİ.
15. How HIV Spreads | HIV | CDC [Internet]. [cited 2025 Jan 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/causes/index.html>
16. Wu MY, Gong HZ, Hu KR, Zheng HY, Wan X, Li J. Effect of syphilis infection on HIV acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2025 Jan 10];97(7):525. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8543214/>
17. Tanı Tedavi Rehberi [Internet]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/>
18. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, Bruun T, Raben D, Lundgren J, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2025 Jan 10];393(10189):2428. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6584382/>
19. Undetectable = Untransmittable | Global HIV and TB | CDC [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.cdc.gov/global-hiv-tb/php/our-approach/undetectable-untransmittable.html>
20. The role of HIV viral suppression in improving individual health and reducing transmission [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240055179>
21. Unaid. Undetectable = untransmittable — Public health and HIV viral load suppression.
22. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) S 'Assessment of PT by B. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2025 Jan 10];43(3):203. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4924471/>
23. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Jan 10];1(1):a006841. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3234451/>
24. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2025 Jan 10];23(4):221–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444290/>
25. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life* 2021, Vol 11, Page 100 [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2025 Jan 10];11(2):100. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/100/htm>
26. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoï B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita*. 2010;46:5–14.

27. Schemelev AN, Davydenko VS, Ostankova Y V., Reingardt DE, Serikova EN, Zueva EB, et al. Involvement of Human Cellular Proteins and Structures in Realization of the HIV Life Cycle: A Comprehensive Review, 2024. *Viruses* [Internet]. 2024 Nov 1 [cited 2025 Jan 11];16(11):1682. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11599013/>
28. Aiuti F, Marziali M, Isgro A, Mezzaroma I. Immunopathogenesis of AIDS. *Textbook-Atlas of Intestinal Infections in AIDS* [Internet]. 2003 [cited 2025 Jan 11];47–57. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-2091-7_4
29. File:Hiv-timecourse copy.svg - Wikimedia Commons [Internet]. [cited 2025 Jan 11]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hiv-timecourse_copy.svg
30. Alexander TS. Human Immunodeficiency Virus Diagnostic Testing: 30 Years of Evolution. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 Jan 13];23(4):249. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4820517/>
31. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019 Jun 18;321(23):2326–36.
32. Patel P, Bennett B, Sullivan T, Parker MM, Heffelfinger JD, Sullivan PS. Rapid HIV screening: Missed opportunities for HIV diagnosis and prevention. *Journal of Clinical Virology* [Internet]. 2012 May [cited 2025 Jan 13];54(1):42–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/221880636_Rapid_HIV_screening_Missed_opportunities_for_HIV_diagnosis_and_prevention
33. 2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>
34. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. 2024.
35. Antiretroviral Drug Discovery and Development | NIAID: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cited 2025 Jan 13]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/antiretroviral-drug-development>
36. Corado KC, Caplan MR, Daar ES. Two-drug regimens for treatment of naïve HIV-1 infection and as maintenance therapy. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2018 [cited 2025 Jan 13];12:3731. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6219414/>
37. Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir–lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naïve patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2017 [cited 2025 Jan 13];20(1):21678. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5515053/>
38. Bares SH, Scarsi KK. A new paradigm for antiretroviral delivery: long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment and prevention of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jan 13];17(1):22. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8694245/>
39. Binkley A, Zimmerman M, Maguire C, Binkley A, Zimmerman M, Maguire C. Expanding Treatment Opportunities: Reviewing the Current State of Injectable Antiretrovirals for Treatment of

- HIV. Infect Dis Ther [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Jan 13];13(12):2475. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11582110/>
40. EACS European AIDS Clinical Society 1 EACS Guidelines 12.0.
 41. Lionakis MS, Hohl TM. Cell-Mediated Defense Against Infection.
 42. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. T Cell-Mediated Immunity. 2001 [cited 2025 Jan 14]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10762/>
 43. Effector Mechanisms of T Cell – Mediated Immunity: Functions of T Cells in Host Defense - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780443105197000066?scrollTo=%23hl0000326>
 44. McBride JA, Striker R. Imbalance in the game of T cells: What can the CD4/CD8 T-cell ratio tell us about HIV and health? PLoS Pathog [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Jan 14];13(11):e1006624. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5667733/>
 45. Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C. Immune Control of HIV. J Life Sci (Westlake Village) [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Jan 14];1(1):4. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6714987/>
 46. Blankson JN, Siliciano RF, Maldarelli F. 354 – Pathobiology of Human Immunodeficiency Viruses [Internet]. 2023. Available from: <https://ebooks.health.elsevier.com>.
 47. T Cell – Mediated Immunity: Activation of T Lymphocytes - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780443105197000054?scrollTo=%23top>
 48. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014 [Internet]. [cited 2025 Jan 14]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>
 49. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [Internet]. [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
 50. Jones G. 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. Endocr Connect [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Feb 12];11(4):e210594. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9066576/>
 51. D vitaminine genel bakış - UpToDate [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?sectionName=METABOLISM&search=d%20vitamini%20eksikli%C4%9Fi%20nedenleri&topicRef=2048&anchor=H1172644&source=see_link#H1172644
 52. Christine Park RTZF and ON. Bone Metabolism and Osteoporosis.
 53. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitaminin Kullanımı. Ankara Medical Journal. 2014 Nov 10;14(4).
 54. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri görünümü [Internet]. [cited 2025 Feb 12]. Available from: <https://cshd.org.tr/article/view/246/246>

55. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, Deluca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1995 Jun 20 [cited 2025 Feb 12];92(13):6112. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC41652/>
56. Vitamin D Deficiency in Adults - ClinicalKey [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-48a2716b-d21c-463c-a0dc-875f96f16138
57. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Jul 19 [cited 2025 Feb 12];357(3):266–81. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553>
58. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D Deficiency in HIV Infection: Not Only a Bone Disorder. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 4];2015:735615. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4426898/>
59. Gröber U, Kisters K. Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2025 Mar 9];4(2):158. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3427195/>
60. UpToDate [Internet]. [cited 2025 Feb 18]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment?sectionName=OPTIMAL%20INTAKE%20TO%20PREVENT%20DEFICIENCY&search=d%20vitamini%20etkileri&topicRef=13915&anchor=H1550488489&source=see_link#H14165480
61. Bouillon R, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: From Photosynthesis, Metabolism, and Action to Clinical Applications.
62. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated With Predisposition to Autoimmune Disease Type 1 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 2011 May [cited 2025 Feb 18];60(5):1624. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3292339/>
63. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* [Internet]. 2006 Dec 20 [cited 2025 Feb 18];296(23):2832–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/204651>
64. Garcia SAB, Zubair M, Guzman N. CD4 Cell Count and HIV. StatPearls Publishing [Internet]. 2025 Jan 19 [cited 2025 Mar 10];3–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513289/>
65. Stacey AR, Norris PJ, Qin L, Haygreen EA, Taylor E, Heitman J, et al. Induction of a Striking Systemic Cytokine Cascade prior to Peak Viremia in Acute Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, in Contrast to More Modest and Delayed Responses in Acute Hepatitis B and C Virus Infections. *J Virol* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2025 Mar 10];83(8):3719. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2663284/>

66. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic Effects of Inflammation on Health during Chronic HIV Infection. *Immunity* [Internet]. 2013 Oct 17 [cited 2025 Mar 10];39(4):633. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4012895/>
67. Jiménez-Sousa M ángeles, Martínez I, Medrano LM, Fernández-Rodríguez A, Resino S. Vitamin D in Human Immunodeficiency Virus Infection: Influence on Immunity and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Mar 12 [cited 2025 Mar 4];9(MAR):458. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5857570/>
68. Korkusuz R, Aydin ÖA, Karaosmanoğlu HK, Döventaş YE, Karahasanoğlu R, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında D Vitamini Eksikliğinin Sikliği ve Kemik Mineral Dansitesi ile İlişkisi. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2012;18(3):78–80.
69. Wang Y, Huang X, Wu Y, Li A, Tian Y, Ren M, et al. Increased Risk of Vitamin D Deficiency Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr* [Internet]. 2021 Aug 18 [cited 2025 Mar 4];8:722032. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8418196/>
70. Edet MM, Mbachu NA, Adinma JIBD, Ugwu CE. Assessment of Vitamin D status of patients with human immunodeficiency virus. *Advances in Biomedical and Health Sciences* [Internet]. 2024 Apr [cited 2025 Mar 5];3(2):79–85. Available from: https://journals.lww.com/abhs/fulltext/2024/03020/assessment_of_vitamin_d_status_of_patients_with.6.aspx
71. Ross AC, Judd S, Kumari M, Hileman C, Storer N, Labbato D, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals. *Antivir Ther* [Internet]. 2011 [cited 2025 Mar 5];16(4):555. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3895475/>
72. Currò M, Visalli G, Pellicanò GF, Ferlazzo N, Costanzo MG, D'andrea F, et al. Vitamin D Status Modulates Inflammatory Response in HIV+ Subjects: Evidence for Involvement of Autophagy and TG2 Expression in PBMC. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2025 Mar 5];21(20):7558. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7588966/>
73. Havers F, Smeaton L, Gupte N, Detrick B, Bollinger RC, Hakim J, et al. 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency and Deficiency is Associated With HIV Disease Progression and Virological Failure Post-Antiretroviral Therapy Initiation in Diverse Multinational Settings. *J Infect Dis* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2025 Mar 10];210(2):244. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4141201/>
74. Yenilmez E, Aytaç Çetinkaya R, Makalesi A. Evaluation of initial results of naïve HIV-infected patients regarding bone health. *Journal of Surgery and Medicine* [Internet]. 2019 May 28 [cited 2025 Mar 9];3(5):384–9. Available from: <https://dergipark.org.tr/en/pub/josam/issue/44971/566996>
75. Coelho L, Cardoso SW, Luz PM, Hoffman RM, Mendonça L, Veloso VG, et al. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. *Nutr J* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2025 Mar 6];14(1):1–9. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12937-015-0072-6>

76. Stallings VA, Schall JI, Hediger ML, Zemel BS, Tuluc F, Dougherty KA, et al. High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Children and Young Adults with HIV: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2015 [cited 2025 Mar 7];34(2):e32. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4281504/>
77. Qurban R, Saeed S, Kanwal W, Junaid K, Rehman A. Potential immune modulatory effect of vitamin D in HIV infection: A review. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Mar 7];47:1–8. Available from: https://clinicalnutritionespen.com/action/showFullText?pii=S240_5457721011517
78. Arpadi SM, McMahon D, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES, et al. Effect of Bimonthly Supplementation With Oral Cholecalciferol on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in HIV-Infected Children and Adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2009 Jan [cited 2025 Mar 7];123(1):e121. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3110671/>
79. Bang U, Kolte L, Hitz M, Nielsen SD, Schierbeck L, Andersen O, et al. Correlation of Increases in 1,25-Dihydroxyvitamin D During Vitamin D Therapy With Activation of CD4+ T Lymphocytes in HIV-1-Infected Males. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2025 Mar 7];13(3):162–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1310/hct1303-162>
80. Van Den Bout-Van Den Beukel CJP, Fievez L, Michels M, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Bosch MEW, et al. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2008 Nov 1 [cited 2025 Mar 7];24(11):1375–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18928396/>
81. Eckard AR, O’Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, et al. Vitamin D Supplementation Decreases Immune Activation and Exhaustion in HIV-1-infected Youth. *Antivir Ther* [Internet]. 2018 [cited 2025 Mar 7];23(4):315. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6070412/>
82. VURGUN E. D Vitamini Düzeyleri ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. *OSMANGAZİ JOURNAL OF MEDICINE*. 2021 Sep 22;
83. Öztürk G. The effect of serum 25(OH) vitamin D on hemogram parameters. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi* [Internet]. 2014 Jan 6;41(2):332–6. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0426>
84. Dong H, Wang F, Gao L, Xu X, Ni Y. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with hsCRP and other novel inflammatory biomarkers in children: a cross-sectional study. *BMJ Open* [Internet]. 2024 Sep 5 [cited 2025 Mar 9];14(9):e083227. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11381719/>
85. Cure MC, Cure E, Yuce S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H. Mean Platelet Volume and Vitamin D Level. *Ann Lab Med* [Internet]. 2014 [cited 2025 Mar 10];34(2):98. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3948840/>
86. Qadri S, Holman S, Dehovitz J, Crystal H, Minkoff H, Lazar JM. MEAN PLATELET VOLUME IS DECREASED IN HIV INFECTED WOMEN. *HIV Med* [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Mar 10];14(9):549. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3775876/>

87. Parinitha SS, Kulkarni MH. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. *Australas Med J* [Internet]. 2012 [cited 2025 Mar 10];5(3):157. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3433730/>
88. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. A Prospective Study of 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men. *Arch Intern Med* [Internet]. 2008 Jun 9 [cited 2025 Mar 10];168(11):1174. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3719391/>
89. Feinstein MJ. HIV and Cardiovascular Disease: From Insights to Interventions. *Top Antivir Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Mar 10];29(4):407. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8670825/>

