



T.C.



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



HIV İLE ENFEKTE ERİŞKİNLERDE İMPULS OSİLOMETRİ İLE KÜÇÜK HAVA
YOLU HASTALIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Ilgım VARDALOĞLU KOYUNCU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersan ATAHAHAN

İSTANBUL – 2024

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HIV İLE ENFEKTE HASTALARDA KÜÇÜK HAVA YOLU HASTALIĞININ
İMPULS OSİLOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Ilgım VARDALOĞLU KOYUNCU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersan ATAHAN

İSTANBUL – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgisini ve tecrübelerini benimle paylaşan, klinik nosyonumun gelişmesinde büyük katkısı olan, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde kendisine ne zaman danışsam elinden geleni her zaman fazlasıyla yapan, bana her zaman sabırlı ve çözümçül yaklaşan danışman hocam ve saygıdeğer abim Doç. Dr. Ersan Atahan'a,

Bana hekimliği, bilimi, akademik duruşu öğreten, uzmanlık eğitimim süresince zor anlarımda her zaman elimden tutan, gelecek mesleki hayatımda yoluma ışık olan, her zaman nazik ve anlayışlı tavrını koruyan, kendime rol model aldığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu'na,

Titizliğini ve çalışma disiplini her zaman kendime örnek aldığım, bana ilk makalemi yazdırarak bu yolda ilk basamağımı tırmanmamda büyük emeği olan, asistanlık sürem boyunca karşılaştığım problemleri aşmamda yardımını ve desteğini hep gördüğüm sayın hocam Prof. Dr. Şermin Börekçi'ye,

Tez sürecimde çok büyük katkısı olan, asistanlık sürecim boyunca gerek tıbbi bilgisiyle gerek manevi desteğiyle her zaman yanımda olan ablam Doç. Dr. Buket Çalışkaner Öztürk'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, deneyimlerini ve güler yüzünü benden esirgemeyen ablam Doç. Dr. Nejdiye Güngördü'ye,

Asistanları olmaktan gurur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya, Prof. Dr. Zeynep Ferhan Özşeker'e, Prof. Dr. Cüneyt Tetikkurt'a ve Prof. Dr. Günay Aydın'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, çalışma arkadaşının ötesinde dostluklarını da hissettiğim sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Tamer Alhelou, Dr. Eda

Köroğlu, Dr. Buket Selen Şahin ve sevgi ve saygı çerçevesinde çalıştığımız diğer asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum için çok şanslı hissettiğim, bana her zaman kol kanat geren canım ablalarım Eray Adar Uyaniker ve Aygöl Arşık Çiğdem'e, dostluğunu hep hissettiğim Serap Büyükbulut'a, beraber huzur içinde çalıştığım sevgili hemşire, sağlık personeli arkadaşlarıma,

Hekimlik yolunda en büyük yol göstericilerim, iyi veya kötü her koşulda her zaman desteğini arkamda hissettiğim, bana etik değerlerin kıymetini ve hekimlik sanatını en güzel şekilde öğreten sevgili annem Dr.Nursev Vardaloğlu'na ve sevgili babam Dr. Tamer Vardaloğlu'na; benimle aynı yolda yürüyen canım kardeşim Turhan Ilgaz Vardaloğlu'na,

Tüm zor anlarımda sabrı ve sükuneti ile bana eşlik eden, yanında huzur bulduğum, bana zorlukların üstesinden gelmemde daima güç veren, meslektaşım ve biricik hayat arkadaşım Dr.Dağhan Koyuncu'ya,

En içten sevgi ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV).....	3
2.1.1. HIV Yapısı ve Genomu	3
2.1.2. Viral Replikasyon	3
2.1.3. Tarihçe ve Epidemiyoloji	4
2.1.4. HIV Enfeksiyonu ve Klinik	5
2.1.4.1. Bulaşma Yolları	5
2.1.4.2. Akut HIV Enfeksiyonu	6
2.1.4.3. Kronik HIV Enfeksiyonu	6
2.1.4.4. Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu (AIDS).....	7
2.1.4.5. İleri Evre HIV Enfeksiyonu	7
2.1.5. HIV Tanısı.....	8
2.1.6. Antiretroviral Tedavi	8
2.2. HIV ve Solunum Sistemi	9
2.2.1. HIV’de Enfeksiyöz Solunum Sistemi Tutulumu	9
2.2.1.1. Bakteriyel Pnömoni	10
2.2.1.2. <i>Pneumocystis Jirovecii</i> Pnömonisi (PCP).....	10
2.2.1.3. Tüberküloz (TB) ve Atipik Mikobakteriler	11
2.2.1.4. Fungal Pnömoniler	12
2.2.1.5. Viral Pnömoniler	13

2.2.2. HIV’de Non-Enfeksiyöz Solunum Sistemi Tutulumu	13
2.2.2.1. Akciğer Kanseri.....	14
2.2.2.2. HIV ilişkili Pulmoner Arteryal Hipertansiyon (PAH)	14
2.2.2.3. HIV ilişkili İntertisyel Akciğer Hastalığı	15
2.2.2.4. HIV ve Hava Yolu Hastalıkları	16
2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığı	19
2.3.1. Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısında Spirometri.....	20
2.3.2. Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısında Vücut Pletismografisi	21
2.3.3. Radyolojik Değerlendirme.....	21
2.4. İmpuls Osilometri (İOS)	22
2.4.1. İmpuls Osilometri Prensibi ve Uygulama Metodu	22
2.4.2. İOS ile Ölçülen Parametreler	23
2.5. HIV ve Küçük Hava Yolu Hastalığı.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler.....	27
3.1.1. İmpuls Osilometri	27
3.1.2. Spirometri	27
3.2.Örneklem Büyüklüğü.....	28
3.3. İstatistiksel Yöntem	28
4. BULGULAR	30
4.1. Sosyodemografik Özellikler	30
4.2. HIV Enfeksiyonuna İlişkin Veriler	30
4.3. Küçük Hava Yolu Hastalığı Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması	31
4.4. Spirometri ve İmpuls Osilometri Parametrelerinin Korelasyon Analizi	33
4.5. HIV Enfeksiyonuna Dair Özelliklerin Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyonları.....	33
4.6. Eozinofil Sayılarının ve Sigara Öyküsünün Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyon Analizi	35
4.7. IOS Parametrelerinin Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etme Düzeyinin Değerlendirilmesi	36
4.8. R5-R20 için belirlenen eşik değere göre hastaların değerlendirilmesi:	37
5. TARTIŞMA.....	39

6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKÇA.....	47
8. EKLER.....	55
EK 1. Hasta Onam Formu	55
EK 2. Hasta Kayıt Formu	56
9. ÖZGEÇMİŞ	58
10. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....	61



SİMGE VE KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immunodeficiency Syndrome
ARB	: Asidorezistan Basil
AX	: Reaktans Alanı
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CDC	: Centers for Disease Control
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID	: Coronavirus Hastalığı
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FEV1	: Forced Expiratory Volume in 1 second (1. Saniyede Zorlu Ekspiratuvar Volüm)
FEV3	: Forced Expiratory Volume in 3 second (3. Saniyede Zorlu Ekspiratuvar Volüm)
FEV6	: Forced Expiratory Volume in 6 second (6. Saniyede Zorlu Ekspiratuvar Volüm)
Fres	: Rezonans Frekansı
FVC	: Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite)
HIEB	: HIV ile Enfekte Birey
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HZ	: Hertz
İKS	: İn hale Kortikosteroid
İOS	: İmpuls Osilometri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Uzun Etkili Beta-2-Agonist
LAMA	: Uzun Etkili Muskarinik Antagonist
LİP	: Lenfositik İntertisyel Pnömoni

LLN	: Lower Limit of Normal (Normalin Alt Sınırı)
MAC	: Mycobacterium Avium Complex
MMEF	: Mid expiratory Flow (Orta Ekspiratuar Akım)
NSİP	: Nonspesifik İntertisyel Pnömoni
PAH	: Pulmoner Arteryal Hipertansiyon
PCP	: Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi
PCR	: Polymerase Chain Reaction
R	: Rezistans
RNA	: Ribonükleik Asit
TB	: Tüberküloz
TÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
UNAIDS	: United Nations Programme on HIV/AIDS
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
X	: Reaktans

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Spirometrik Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etmede Farklı İOS

Parametrelerinin ROC Eğrileri 36



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Centers for Disease (CDC) Ölçütlerine Göre AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar.....	7
Tablo 2. Demografik Veriler ve HIV Enfeksiyonuna İlişkin Veriler	30
Tablo 3. Spirometrik Olarak Küçük Hava Yolu Hastalığı Olan ve Olmayan Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 4. Spirometri ve İmpuls Osilometri Parametreleri Arasındaki Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	33
Tablo 5. Hastaların HIV Enfeksiyonuna Dair Verilerinin ve Solunum Fonksiyon Parametrelerinin Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	34
Tablo 6. Hastaların HIV Enfeksiyonuna Dair Verilerinin ve İmpuls Osilometri Parametrelerinin Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 7. Eozinofil ve Sigara Öyküsünün (Paket-Yıl) Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 8. R5-R20 İçin Hesaplanan Farklı Eşik Değerlerin Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etmede Spirometri ve İOS ile Uyumu	37
Tablo 9. Spirometrik Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısına Göre Yapılan ROC Analizi Sonucunda Saptanan IOS Parametreleri İçin Sınır Değerler	37
Tablo 10. R5-R20 Sınır Değeri 0.08 kPa/L/S'e Göre Oluşturulan Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması	38

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 12.12.2024-1172000



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01-1172000
Konu : Uz.Öğr.Dr.Ilgım VARDALOĞLU etik
kurul kararı

12.12.2024

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 25.09.2023 tarihli 790711 sayılı yazınıza istinaden

Anabilim Dalınızda görevli Uz.Öğr.Dr.Ilgım VARDALOĞLU'nun yürütücülüğünde yapılacak olan "**HIV İle Enfekte Erişkinlerde İmpuls Osilometri ile Küçük Hava Yolu Hastalığının Değerlendirilmesi**" başlıklı çalışma 31.10.2023 tarihli etik kurulumuzca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun görülmüştür
Bilgilerinize rica ederim

Prof. Dr. Mehmet Sarper ERDOĞAN
Başkan

Ek:01 Adet karar fiziki olarak teslim alınacaktır

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSNTD35HF4

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/istanbul-universitesi-cerrahpasa-chys>

Adres:İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Rektörlüğü, 34320 Avcılar-İstanbul
Telefon:0212 404 03 00 Faks:0212 404 07 01
Web:<https://www.iuc.edu.tr>
Kep Adresi:iuc@hs01.kep.tr

Bilgi için: Hakan CENGİZ
Dahili: 60132



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrak doğrulaması: <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5374&eD=BSFTD35RSC&eS=1172000> adresinden yapılabilir.

ÖZET

Amaç: HIV ile enfekte hastalarda solunum sistemi tutulumu sıktır ve sigara öyküsünden bağımsız olarak hava yolu hastalıkları nonenfeksiyöz komplikasyonların başında gelmektedir. Hava yolu hastalıklarının tanısında altın standart spirometri olarak kabul edilse de FEV1/FVC oranı normal olduğunda küçük hava yolu hastalıklarında (KHYH) yanlış negatif sonuç verebilir. İmpuls Osilometri (İOS), henüz spirometri parametreleri normalken bile KHYH'yi tespit edebilen non-invaziv bir yöntemdir. Bu çalışmanın amacı, HIV ile enfekte bireylerde küçük hava yolu hastalığı varlığını değerlendirmek ve bu hasta grubunda impuls osilometrinin etkinliğini göstermektedir.

Materyal & Metod: Bilinen hava yolu hastalığı tanısı olmayan, HIV ile enfekte, antiretroviral tedavi altındaki hastalara ilk olarak spirometri, ardından İOS uygulandı. MMEF değeri %65'in altında olan hastalar, spirometrik KHYH olarak tanımlandı ve İOS parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. ROC analizi yapılarak spirometrik KHYH'ye göre İOS parametreleri için optimal sınır değerleri belirlendi.

Bulgular: 127 hastanın 62'si sigara içmeyenlerden oluşuyordu. Sigara içmeyen hastaların %22'sinde spirometrik KHYH tespit edildi. KHYH olan ve olmayan gruplar arasında yaş, sigara öyküsü ve biyomass maruziyeti anlamlı farklılık gösterdi. KHYH grubunda FEV1, FEV3/FEV6, FEV6/FVC, FEV3/FEVC değerleri anlamlı derecede daha düşüktü. Ayrıca KHYH grubunda R5, R5-R20, AX ve Fres değerleri anlamlı derecede yüksekti. ROC analizi sonucunda, R5-R20 için 0.08 kPa/L/s sınır değeri belirlendi (duyarlılık %71.8, özgüllük %58.1). AX için 0.55 kPa/L sınır değeri ile duyarlılık %51.2 ve özgüllük %91.7 olarak saptandı.

Sonuç: HIV ile enfekte erişkinlerde küçük hava yolu hastalığı sık görülmekte olup, küçük hava yolu Hastalığını ayırt etmede İOS etkili bir yöntemdir. Özellikle AX ve Fres'in artışı tanıda kıymetliken, R5 ve R5-R20 parametreleri de tanıda

destekleyici parametrelerdir. Bu çalışmanın sonuçları, HIV'in küçük hava yolları patolojilerini erken dönemde tanıyarak ileride gelişebilecek kronik obstruktif akciğer hastalığı gibi ciddi hava yolu hastalıklarını önleme ve hastalık yönetiminde İOS'un önemli bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Sözcükler: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü, küçük hava yolu hastalığı, impuls Osilometri



ABSTRACT

Background: The respiratory system involvement is frequent in patients infected with HIV, with airway diseases leading the non-infectious complications independent of smoking behaviour. Although spirometry is gold standard for diagnosing airway diseases, it can be false negative in small airway disease (SAD) when FEV1/FVC ratio is normal. Impulse Oscillometry (IOS) is a non-invasive method that can detect SAD even when the spirometry values are normal. This study aims to compare demographic and IOS parameters between patients with and without SAD and to establish optimal cut-off values for the IOS parameters.

Methods: Demographic data and HIV status were recorded for patients infected with HIV under antiretroviral treatment without known airway disease. Spirometry was performed first, followed by Impulse Oscillometry (IOS). Patients with an MMEF value below 65% were defined as having spirometric small airway disease (SAD) and IOS parameters were compared between two groups. A ROC analysis was conducted to determine optimal cut-off values for IOS parameters according to Spirometric SAD.

Results: Mean age of 127 patients was 43.4 and 62 of the patients were non-smoker. Spirometric SAD were seen 22% of non-smoker patients. When demographic data were compared between groups with and without Spirometric SAD, age, smoking history and biomass exposure were significantly different. FEV1, FEV3, FEV6, FEV3/FEV6, FEV6/FVC, FEV3/FEVC values were also significantly lower in the SAD group. R5, R5-R20, AX and Fres were significantly higher in the SAD group. When the ROC analysis was done, the R5-R20 cut-off determined as 0.08 for small airway disease based on MMEF, with a sensitivity of 71.8% and specificity of 58.1%. AX with a cut-off of 0.55 showed a sensitivity of 51.2% and specificity of 91.7%.

Conclusion: This study highlights the frequency of small airway disease in patients infected with HIV, particularly among 22% of non-smokers. Age, biomass exposure and smoking were possible risk factors for SAD. Impulse Oscillometry parameters, such as R5-R20 and AX, demonstrated promising diagnostic potential, with specific cut-off values established for identifying small airway disease. IOS can be an effective tool for the early detection of small airway disease in patients infected with HIV and can allow early intervention for management of airway diseases.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, small airway disease, impulse oscillometry



1. GİRİŞ

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human immunodeficiency virus-HIV) ilk kez 1980’li yıllarda Amerika Birleşik Devletleri’nde tanımlanmış olup günümüzde yaklaşık 40 milyon insanın HIV ile enfekte olduğu bilinmektedir [1]. Ülkemizde bildirim zorunlu bir hastalık olan HIV ilk kez 1985’te görülmüş olup 2024’e kadar toplam 45835 HIV vakası bulunmuştur [2].

HIV, Lentivirüs cinsine ait, zarflı bir retrovirüstür ve revers transkriptaz aktivitesine sahiptir [3]. Antijenik olarak farklılık gösteren HIV-1 ve HIV-2 türleri CD4+ T lenfositler, dendritik hücreler ve makrofajları hedefleyerek immün sistemde defekte neden olur [4]. Erken dönemde CD4+ T lenfositlerde azalma, lenfopeni, ateş, döküntü, lenfadenomegali ve halsizlik gibi semptomlar görülebileceği gibi asemptomatik de seyredebilir. İleri evrede CD4+ T lenfosit sayısının 200 hücre/ μ L altına düşmesiyle Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome-AIDS) gelişir. Bu tablo, fırsatçı enfeksiyonlar, multisistemik komplikasyonlar ve çeşitli malignitelerle karakterizedir [5, 6]. HIV’in immün yetersizlik ve kronik inflamasyon yoluyla periferik veya santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistemi tuttuğu bilinmektedir. En sık tutulan sistemlerden biri olan solunum sisteminde de enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz komplikasyonlara yol açarak ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir [7-9].

HIV’in solunum sistemi üzerindeki enfeksiyöz komplikasyonlarının başında bakteriyel pnömoniler, *Pneumocystis jirovecii*, tüberküloz, fungal veya viral fırsatçı etkenlerle pnömoniler gelir [10]. Günümüzde antiretroviral tedavilerin yaygınlaşmasıyla enfeksiyöz komplikasyonların sıklığı azalırken non-enfeksiyöz tutulumlar ön plana çıkmaya başlamıştır. Non-enfeksiyöz solunum sistemi tutulumlarına örnek olarak Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), akciğer kanseri, bronşektazi ve pulmoner hipertansiyon verilebilir [9, 11-13]. HIV’in hava yolları

zerindeki etkileri günümüzde pek çok çalışmanın konusu olmuş, amfizem için sigaradan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [14]. HIV'in solunum sistemi üzerindeki non-enfeksiyöz etkilerinin özellikle küçük hava yolları üzerinde ortaya çıkması, bu bölgedeki patolojilerin tanısında kullanılan yöntemlerin önemini artırmaktadır.

Küçük hava yolları özellikle astım ve KOAH gibi çeşitli solunum yolu hastalıklarında en çok etkilenen bölgelerdir. Trakeobronşiyal ağacın distalinde 2 milimetreden küçük çaplı olan küçük hava yolları akciğerin kesitsel alanının %98'inden fazlasını oluşturur. Bu bölgedeki patolojiler, standart spirometri testleri ile normal sonuçlar gösterse bile hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomlarına yol açabilir. Bu nedenle "sessiz bölge" olarak da adlandırılırlar [15]. Küçük hava yolu hastalığının tanısında henüz altın standart olan non-invaziv bir test olmasa da spirometri bu konuda yaygın olarak kullanılmaktadır. Tanıda kullanılan diğer yöntemler ise pletismografi, Nitrojen washout testleri ve gelişmiş görüntüleme teknikleridir [15, 16].

Küçük hava yollarındaki hastalığı göstermede en duyarlı non-invaziv yöntemlerden biri impuls osilometri (İOS)'dir. İOS, normal soluk alışverişi sırasında osilasyon tekniği ile hava yollarının empedans ve rezistansını ölçebilir. Hasta eforundan bağımsız bir solunum fonksiyon testi olup, spirometride henüz bozulma yokken dahi hava yollarında rezistans artışını göstererek küçük hava yolu hastalığını erken dönemde saptayabilmektedir [17, 18].

Bu çalışmanın amacı, HIV ile enfekte bireylerde küçük hava yolu hastalığı varlığını değerlendirmek ve bu hasta grubunda impuls osilometrinin etkinliğini göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV)

2.1.1. HIV Yapısı ve Genomu

HIV, Retroviridae ailesinin Lentivirus cinsine ait zarflı, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. HIV-1 ile HIV-2 olmak üzere antijenik farklılık gösteren iki tipi vardır. Bu iki tipin genetik diziliminde yaklaşık %40 oranında benzerlik bulunur. Her ikisi de benzer klinik tablolara yol açar ve Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome- AIDS) ile sonuçlanır. HIV-1, küresel AIDS pandemisinin başlıca sorumlusu olup, HIV-2'ye kıyasla daha bulaşıcıdır. Ayrıca HIV-1 ve HIV-2 arasında vpu ve vpx genlerinde farklılıklar mevcuttur. HIV-1'in pandemiye neden olan M tipi, kendi içinde 9 farklı alt türe ayrılır [3, 4].

HIV, iki adet birbirine benzeyen pozitif tek sarmallı ribonükleik asit (RNA)'dan oluşan bir genom taşır. Bu genom, ikozahedral simetriye sahip bir protein kapsid ile çevrilmiştir ve kapsidin temel yapıtaşı p24 proteindir. Kapsid, virüsün genomunu koruyan p6 ve p7 nükleokapsid proteinlerine sıkıca bağlıdır. Ayrıca kapsidin içinde, HIV'in yaşam döngüsünde önemli roller üstlenen revers transkriptaz, integraz ve proteaz enzimleri bulunur [19]. Virüsün dışı ise çift katlı bir lipid zarfla kaplıdır ve bu zarf üzerinde gp120 ve gp41 glikoproteinleri yer alır, bu proteinler HIV'in CD4 reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Virüsün yapısal ve fonksiyonel proteinleri üç ana gen tarafından kodlanır: Gag geni, nükleokapsid proteinleri p55, p24, p17 ve p7'yi; Pol geni, enzim proteinleri olan revers transkriptaz, proteaz ve integrazı; Env geni ise gp120 ve gp41 glikoproteinlerini kodlar [3, 4].

2.1.2. Viral Replikasyon

Mukozalarla temas sonrası dokulardaki dentritik hücrelerce yakalanan virüsün ana hedefi bölgesel lenf nodlarındaki CD4 T lenfositlerdir. Zarf proteininde bulunan

gp120 aracılığıyla CD4 T lenfositlerine bağlanır. Virüs, CD4 reseptörü ve bir kemokin koreseptörü (CXCR4 veya CCR5) aracılığıyla hedef hücrelere girer. Bu aşamadan sonra, gp41 proteininde konformasyonel değişiklikler yaşanarak virüs ve konak hücre membranı arasında füzyon gerçekleşir, böylece kapsid hücrenin sitoplazmasına salınır. Viral RNA, kapsid içindeki revers transkriptaz enzimi tarafından diploid RNA'dan çift sarmallı deoksiribonükleik asit'e (DNA) dönüştürülür. Oluşan kompleks, konakçı hücre çekirdeğine taşınarak viral integras enzimi ile HIV-1'in provirüs haline entegrasyonunu sağlar. Bu entegrasyon işlemi, virüsün yıllarca sessiz kalabilmesine veya aktif olarak yeni virüsler üretmesine olanak tanır. HIV'in konak hücre genomuna entegre olmasıyla oluşan provirüs, viral RNA ve HIV-1 proteinlerini kodlayan mesajcı RNA'nın (mRNA) sentezini gerçekleştirir; bu süreçte konak hücreye ait RNA polimeraz II kullanılır. Daha sonra, virüsün çekirdek ve zarf proteinleri öncü polipeptitler olarak sentezlenir ve olgun virüsler haline gelene kadar proteazlar tarafından işlenir. Yeni oluşan virüs, konak hücre membranından tomurcuklanarak zarf proteinlerini alır ve diğer hücreleri enfekte etmek üzere konakçıdan ayrılır [20].

2.1.3. Tarihçe ve Epidemiyoloji

HIV'in 20. yüzyılın başlarında Orta Afrika'da şempanzelerde bulunan Simian Bağışıklık Yetmezliği Virüsü'nden (SIV) evrimleşerek gelişen ve insanlara geçen zoonotik bir virüs olduğu düşünülmektedir. Afrika'dan sonra hızla tüm dünyaya yayılmıştır. 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 41 genç erkekte Pneumocystis Jirovecii pnömonisi ve Kaposi Sarkomu vakalarının bildirilmesiyle AIDS olarak bilinen hastalığın ilk vakaları tanımlandı [21]. 1983 yılında, Françoise Barré-Sinoussi ve Luc Montagnier öncülüğündeki araştırmacılar, AIDS'e neden olan virüsü izole etmişler ve bu virüs daha sonra HIV olarak adlandırılmıştır [22]. Bu keşif, hastalığın anlaşılması ve teşhis ile tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemli bir dönüm noktası oldu.

HIV enfeksiyonu 1980'lerin başından bu yana artarak yayılmaya devam etmektedir. 2024 yılında paylaşılan Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS) verilerine göre dünya çapında yaklaşık 40 milyon insan HIV ile enfektedir. AIDS ilişkili hastalıklar nedeniyle yaklaşık 630000 kişi hayatını kaybetmiştir. Günümüzde HIV ile

enfekte olguların %53'ü kadın, 1.4 milyon olgu ise 0-14 yaş aralığındadır [1]. En yüksek prevalans oranları Afrika'nın güneyinde görülmekte olup HIV kaynaklı ölüm oranı 2006'da zirveye ulaşmış ve tüm ölümlerin %42'sinden sorumlu olmuştur [23]. Buna karşılık, Hindistan gibi düşük prevalanslı ülkelerde insidans oranları çok daha düşüktür. HIV enfeksiyonu çoğunlukla belirli risk gruplarında yoğunlaşmıştır: erkeklerle cinsel ilişkiye giren erkekler, damar içi uyuşturucu kullanıcıları ve seks işçileri en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır [24]. Dünya genelinde HIV ile yaşayan bireylerin demografisi cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik durum açısından çeşitlilik göstermektedir.

Ülkemizde bildirimi zorunlu bir hastalık olan HIV ilk kez 1985'te görülmüş olup 2024 yılı itibarıyla yaklaşık 46000 HIV ile enfekte birey (HİEB) tespit edilmiştir [2]. Türkiye, HIV ile mücadelede önemli adımlar atmasına rağmen, özellikle gençler ve kadınlar arasındaki vaka sayılarında ciddi bir artış gözlemlenmektedir. Güncel literatür bilgileri 15-19 yaş aralığındaki erkeklerde yıllık vaka artış oranının %13 olduğunu ve aynı yaş grubundaki kadınlarda %11 artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, kadınlardaki HIV insidans oranları 2008 yılından sonra belirgin şekilde yükselmiştir. Türkiye'de HIV kontrolünde en büyük sorunlardan biri HIV ile yaşayan bireylerin karşılaştığı toplumsal damgalanma ve ayrımcılıktır. Bu durum, özellikle korunmasız gruplara ulaşımı zorlaştırmakta ve tedavi süreçlerini olumsuz etkilemektedir [25].

2.1.4. HIV Enfeksiyonu ve Klinik

2.1.4.1. Bulaşma Yolları

Cinsel yolla, parenteral ya da perinatal yolla vertikal olarak bulaşabilen HIV'in bulaşma riskinde viremi önemli bir belirleyicidir [26]. Dünya genelinde en sık bulaşma şekli cinsel yolla. Kan ve kan ürünleriyle parenteral yolla bulaşmada risk %90-100'dür. Diğer bir parenteral yolla bulaş ise intravenöz yolla ilaç kullanıcılarında görülmektedir.

Perinatal yolla anneden bebeğe bulaş ise vertikal geçiş olarak adlandırılır. Bu geçiş intrauterin dönemde, doğum esnasında ya da emzirme döneminde olabilir.

Dünya genelinde HIV ile enfekte çocukların %90'ı bu yolla virüsü almışlardır. Gebelik ve emzirme süresince antiretroviral tedavi ve sezaryen doğum ile bulaş riski azaltılabilmektedir. Ülkemizde vertikal bulaşma oranı yaklaşık %1'dir [27, 28].

2.1.4.2. Akut HIV Enfeksiyonu

Virüsün orofarenks, serviks ,vajen veya gastrointestinal mukoza ile teması sonrası ana hedefi bellek CD4+ T lenfositlerdir. CD4+ T lenfositleri enfekte ettikten sonra virüs hızla çoğalırken bu hücrelerin ölümüne sebep olur, aynı zamanda lenf nodlarına yayılır. CD4+ T lenfositler azalır ve lenfopeni gelişir. Bu dönemde viral replikasyon hızı ve bulaştırıcılık oldukça yüksektir. Bu süreçte immun yanıt ve CD8+ sitotoksik T lenfositlerin de etkisiyle virüs yükü bir miktar azalır dengeye gelir [5, 6]. HIV bulaştıktan sonra 3 hafta içinde anti-HIV antikorları gelişir ve bu dönem “serokonversiyon” olarak isimlendirilir. Bu antikorların tespiti tanıda önemlidir.

Virüsün konağa bulaşmasından 2-8 hafta sonra hastaların yaklaşık %40-60'ında geçici mononükleoz benzeri bir klinik tablo görülebilir, bazı olgularda 6 aya kadar uzayabileceği gibi konak tamamen asemptomatik de olabilir. Akut HIV enfeksiyonunda görülebilen semptomlara ateş, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, gece terlemesi, kilo kaybı, lenfadenomegali örnek verilebilir. Yine bu dönemde akut retroviral sendrom için ayırt edici bir semptom olan ağrılı oral, vajinal ya da penil ülserler görülebilir [29].

2.1.4.3. Kronik HIV Enfeksiyonu

Viral sabitlenme döneminden sonra kronik HIV enfeksiyonu denilen dönem başlar. Bu dönem virüs bulaşından sonra 6.aydan 8-10 yıl sonraya kadar sürebilir. Viral yük düzeyi sabitlendikten “*asemptomatik enfeksiyon*” döneminde bazı hastalarda persistan lenfadenopati görülebilir. CD4+ T lenfosit sayıları düşmeye devam etse de 200'ün altına düşmedikçe hasta genelde semptom göstermez. Ancak, CD4 sayısının 500'ün altına düşmeye başladığı “*erken semptomatik dönemde*” HIV ile ilişkili bazı belirtiler ortaya çıkabilir. Bu dönemde sıklıkla cilt ve mukozal lezyonlar görülür. Ayrıca Herpes simpleks, Varisella zoster ve Human papilloma virüs enfeksiyonları da daha yaygın ve ağır seyredebilir. Bu evrede, pnömokok pnömonisi, sifiliz, hepatit B ve C

enfeksiyonları tabloya eklenebilir. Hastalar genellikle konstitüsyonel semptomları ya da uzun süren ishal gibi şikayetlerle başvurabilir. Ek olarak, HIV'in kardiyovasküler, nörolojik, hematolojik ve endokrinolojik komplikasyonlarına bağlı klinik bulgular da bu dönemde ortaya çıkabilir [29].

2.1.4.4. Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu (AIDS)

CD4+ T lenfositlerinin 200 hücre/mm³ altına düşmesi ya da AIDS tanımlayıcı hastalıklardan birinin ya da birkaçının ortaya çıkması ile başlayan dönemdir (Tablo 1). Bu dönemde ağır immün yetersizlik tablosunun oturması ile fırsatçı enfeksiyonlar ön planda görülür. Sitopeniler izlenebilir [29].

Tablo 1. Centers for Disease (CDC) Ölçütlerine Göre AIDS Tanımlayıcı Hastalıklar [30]

• Solunum yolu kandidiyazı • Özefageal kandidiyaz • Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu (Karaciğer, dalak ve lenf düğümü dışı) • Körlüğe yol açan Sitomegalovirüs retiniti • HIV ile ilişkili ensefalopati • Herpes simpleks pnömonisi ya da özefajiti • Tüberküloz • Atipik mikobakteri enfeksiyonu • Yılda >2 kere bakteriyel pnömoni • <i>Pneumocystis jirovecii</i> pnömonisi (PCP)	• Yaygın/pulmoner histoplazmoz • Kronik intestinal izosporiyaz • Burkitt lenfoma • Kaposi sarkomu • Primer MSS lenfoması • Koksidiyomikoz • Ekstrapulmoner kriptokokkoz • İnvaziv serviks karsinomu • Progresif multifokal lökoensefalopati • Tükenmişlik sendromu • Tekrarlayan Salmonella sepsisi
--	---

2.1.4.5. İleri Evre HIV Enfeksiyonu

CD4+ T lenfosit sayısının 50 hücre/mm³'ün altına düşmesi ile immün yetersizliğin derinleştiği, hastalığın en şiddetli dönemidir. Mycobacterium avium Complex (MAC) enfeksiyonu ve yaygın CMV enfeksiyonu bu dönemde daha sık görülür [31].

2.1.5. HIV Tanısı

HIV tanısında kullanılan pek çok laboratuvar test mevcuttur. İlk basamakta genellikle dördüncü nesil HIV antijen/antikor testleri uygulanır. Bu testler, hem HIV-1 ve HIV-2'ye karşı gelişen antikorları hem de HIV'e ait p24 antijenini saptayarak erken tanı imkanı sunar. Test sonucunun pozitif çıkması durumunda, daha ileri doğrulama testleri yapılır. Doğrulama amacıyla genellikle HIV-1 ve HIV-2 ayrımı yapan immünblot (Western blot gibi) testler kullanılır. Nükleik asit testleri (NAT), virüsün genetik materyalini saptayarak enfeksiyonun erken dönemlerinde tanıya katkı sağlar. HIV tanısı, akut enfeksiyon döneminde zor olabilse de serokonversiyon öncesi yapılacak NAT gibi moleküler testler tanıda değerli olabilir [29].

2.1.6. Antiretroviral Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü hastalar asemptomatik olsa dahi, CD4 sayılarından bağımsız olarak hızlı bir şekilde tedaviye başlanılmasını önermektedir. Antiretroviral tedaviler (ART) virüsün yaşam döngüsünde farklı enzimleri ya da basamakları hedef alır, birlikte kullanımları sinerjistik etki yaratır. Kombine tedavilerin yaşam süresini, yaşam kalitesini, HIV ile ilişkili hastalıkları ve bulaşma riskini azalttığı gösterilmiştir [30].

- o Antiretroviral ilaçlar altı gruba ayrılır [32]:
 - *Nükleotid analog revers transkriptaz inhibitörleri (NRTİ)*: HIV'in çoğalması için gerekli olan revers transkriptaz enzimini engeller. Viral DNA'ya hatalı yapı taşları ekleyerek çoğalmayı durdurur. Örnek olarak tenofovir, abakavir, emtrisitabin, lamivudin, zidovudin verilebilir.
 - *Non-nükleozid analog revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTİ)*: NNRTİ'ler, revers transkriptaza doğrudan bağlanarak yapısını değiştirir ve HIV'in çoğalmasını engeller. Efavirenz, rilpivirin, doravirin bu gruptadır.
 - *Proteaz İnhibitörleri (PI)*: HIV'in çoğalmasında önemli olan proteaz enzimini inhibe eder. Bu enzimi engelleyerek virüs olgunlaşmasını ve virulan hale gelmesini önler. Lopinavir, darunavir, ritonavir, atazanavir, örnek verilebilir.
 - *CCR5 inhibitörleri*: Bu ilaçlar, CCR5 reseptörünü bloke ederek HIV'in T hücrelerine girmesini engeller. Maravirok bu gruba dahildir.

- *Füzyon inhibitörleri:* Virüs ile konak hücre zarı arasındaki füzyon sürecini engelleyerek HIV'in sağlıklı hücrelere girişini önler. Enfuvirtid bir füzyon inhibitörüdür.
- *İntegraz inhibitörleri:* Viral DNA'nın konak hücrenin DNA'sına entegrasyonunu sağlayan integras enzimini bloke eder, böylece çoğalmayı durdurur. Dolutegravir, biktegravir ve raltegravir integras inhibitörleridir.

Başlangıç tedavisi olarak genellikle iki NRTİ veya integras inhibitörü veya NNRTİ veya Pİ kombinasyonu önerilmektedir. Takiplerde hastalar HIV RNA düzeyleri, CD4+ T hücre sayıları ve yan etkiler açısından izlenmeli, ilk başta 2-4 haftalık aralıklarla, ardından viral baskılanma sağlanana kadar 4-8 haftada bir kontrol edilmelidir. Sonrasında takip, 3-6 ayda bir devam etmelidir [29].

2.2. HIV ve Solunum Sistemi

HIV tanımlandığından bu yana solunum yolları en sık etkilenen sistem olmuştur. Solunum sistemi etkilenimi enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz tutulumlar olarak ikiye ayırmak mümkündür. Bu başlık altında HIV'in solunum sistemi tutulumu ele alınacaktır.

2.2.1. HIV'de Enfeksiyöz Solunum Sistemi Tutulumu

Günümüzde, hem AIDS ile ilişkili fırsatçı enfeksiyonlar hem de AIDS'ten bağımsız akciğer enfeksiyonları HİEB'de morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir [33]. HİEB'de yaklaşık %70'i hastalık seyrinde solunum yolu enfeksiyonu yaşamaktadır. HIV ile enfekte hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonları, genel topluma göre 25 kat artmış olup ve yılda 90/1.000 vaka görülebildiği bildirilmiştir [34].

Etyolojide rol oynayan mikroorganizmalar immun supresyonun derecesi, hastanın demografik özellikleri, mevcut veya geçmişteki ikamet yeri ve yaygın HIV ile ilişkili enfeksiyonlara karşı profilaksi kullanıp kullanmadığı gibi faktörlerden güçlü bir şekilde etkilenmektedir [35].

2.2.1.1. Bakteriyel Pnömoni

HİEB’de bakteriyel pnömoni riski 10 kat artmıştır ve en sık karşılaşılan enfeksiyondur [33, 34]. İntravenöz ilaç kullanımı, sigara, ileri yaş, viral yük ve daha önce geçirilmiş pnömoni bakteriyel pnömoni gelişme riskini arttırır [33]. En sık saptanan etken %20 oranında toplum kökeni pnömonilerde olduğu gibi *Streptococcus pneumoniae*’dır, ardından %10-15 oranında *Haemophilus influenzae*, üçüncü en sık etken ise *Staphylococcus aureus*’tur [34, 36]. *Staphylococcus aureus*, intravenöz ilaç kullanıcılarında septik emboliler ile birlikte triküspit kapak endokarditine yol açabilir [36]. *Legionella*, *Rhodococcus*, *Nocardia* enfeksiyonları da HİEB’de görülebilir. Bakteriyel pnömonilerde klinik prezentasyon ve tedavi planı HIV ile enfekte olmayan olgularla benzerdir. Başlangıç antibiyoterapi rejimi en yaygın patojenlere yönelik ampirik olarak başlanabilir [33].

2.2.1.2. *Pneumocystis Jirovecii* Pnömonisi (PCP)

Mantar olarak sınıflandırılan ancak protozoalarla da biyolojik özellikler paylaşan *P. jirovecii* etkenidir. 1990’lı yıllarda Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan erken çalışmalarda HİEB’de pulmoner enfeksiyonların en sık nedeni olarak bildirilse de antiretroviral tedavilerin ve primer PCP profilaksilerinin yaygınlaşmasıyla prevalansında düşüş yaşanmıştır [37]. Yine de Amerika ve Avrupa’da AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında en sık görülen durumdur. Bununla birlikte, ART ya da PCP profilaksisi almayan kişilerde de ortaya çıkmaktadır ve bu hastaların yaklaşık %50’sinin HIV ile enfekte olduğu bilinmemektedir [38, 39]. Genelde CD4 T lenfosit sayısı 200 hücre/ml olan hastalarda gelişir [36]. HIV ile enfekte bireylerde PCP, diğer immünsüprese hastalardan daha subakut bir seyir gösterir. Klinik olarak nonproduktif öksürük, dispne ve ateş semptomları görülebileceği gibi hastalar solunum yetersizliği tablosunda da başvurabilir. PCP’li hastaların akciğer grafileri başlangıçta normal olabilir. Hafif hastalıkta perihiler infiltratlar saptanırken şiddetli hastalıkta hiluslardan yayılan bilateral, simetrik "kelebek" şeklinde interstisyel infiltratlar görülür [40]. İnce duvarlı kistlerin veya pnömatosellerin vakaların %10-20’sinde görüldüğü bildirilmiştir. Pnömotoraks gelişebilir; bu nedenle, HIV enfeksiyonu olan bir hastada pnömotoraks gözlemlendiğinde mutlaka PCP akla gelmelidir. Toraks Yüksek çözünürlüklü

bilgisayarlı tomografisi (YÇBT), PCP için yüksek bir hassasiyete (%100) ve %89 spesifiteye sahiptir [33]. Kesin tanısı, solunum örneklerinde [bronkoalveolar lavaj (BAL), balgam, akciğer biyopsisi] karakteristik kistlerin mikroskopik olarak görülmesiyle konur. Tercih edilen yöntem genelde %90-98 duyarlılığa sahip olduğu bildirilen bronkoskopi ile elde edilen BAL incelemesidir. Tedavide trimetoprim – sulfametaksazol birinci seçenektir. 21 günlük tedavi tamamlandıktan sonra PCP profilaksisi başlanmalıdır. Solunum sıkıntısı, oksijen ihtiyacı olan hastaların tedavisine kortikosteroidler eklenebilir [41].

2.2.1.3. Tüberküloz (TB) ve Atipik Mikobakteriler

Dünya genelinde HİEB’de yaklaşık üçte birinin *Mycobacterium tuberculosis* ile enfektidir. HIV ile enfekte kişiler, HIV enfeksiyonu olmayanlara kıyasla latent TB enfeksiyonundan aktif TB hastalığına geçişte önemli ölçüde daha yüksek bir risk taşırlar [33, 42]. Dünya Sağlık Örgütü HIV enfeksiyonu tanısı alan kişilerde tüberküloz taraması yapılmasını, latent enfeksiyonu olanlara da tanı konar konmaz TB profilaksisi verilmesini önermektedir [43]. TB ve HIV tanısını aynı anda alan hastalara ART başlandıktan 1 ay sonra latent TB enfeksiyonuna yönelik tedavi başlanması önerilir. Klinik belirtiler immun supresyon seviyesine göre değişkenlik gösterir [42]. CD4 hücre sayısı $>350-400$ hücre/mm³ olan kişilerde klinik tablo HIV enfeksiyonu olmayan kişilerle benzerlik gösterirken (görüntülemelerde üst lobda lokalize konsolide alanlar, kavitasyon); CD4 hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan kişilerde genellikle diseminat tutulum, lenfadenomegali, miliyer TB ve ekstrapulmoner tutulum gözlenir [44]. TB tanısında en değerli test, 3 sabah alınan balgam kültürlerinde yaymada aside dirençli basil (ARB) saptanması ve kültürlerde *M. tuberculosis* üremesidir. Pozitif örneklerde ilaç duyarlılığı mutlaka çalışılmalıdır. Bunun dışında nükleik asit amplifikasyon testleri *M. tuberculosis* DNA’sını saptayarak hızlı tanı sağlar. Bu testlerin kültüre kıyasla duyarlılığı, ARB yayması pozitif olan hastalarda yaklaşık %95’tir; ancak ARB yayması negatif balgam veya ekstrapulmoner hastalığı olan kişilerde, nükleik asit amplifikasyon testlerinin duyarlılığı daha düşüktür ve dikkatle yorumlanmalıdır [43]. Tedavi prensipleri HIV ile enfekte olmayan hastalarla benzerdir. HIV enfeksiyonu olan bir hasta tüberküloz tanısı aldığında ART alıp almadığına bakılmaksızın hızla antitüberküloz tedavi başlanmalıdır. Antitüberküloz ilaçlar antiretroviral tedavilerle

etkileşim gösterebileceğinden takiplerde bu konuda dikkatli olunmalıdır. En sık etkileşim gösteren antitüberküloz ilaç Rifampisin olup, alternatif olarak Rifabutin tercih edilebilir [42]. TB ve HIV tanısını aynı anda alıp antitüberküloz tedavi başlanan hastalar, deneyimli merkezlere yönlendirilerek ART tedavisi başlatılmalıdır. ART tedavisine başlama zamanı bu hasta grubunda önemlidir. Eğer CD4 hücre sayısı 50 hücre/mm³'ün altındaysa, tüberküloz tedavisinin ilk 2 haftasında, CD4 hücre sayısı 50 hücre/mm³ ve üzerinde ise ve ağır enfeksiyon düşündüren belirtiler yoksa, tüberküloz tedavisinin ilk 8-12 haftasında başlatılabilir [42].

Atipik mikobakteri enfeksiyonu görülme sıklığı da HİEB'de artmış olup en sık *M.avium complex* (MAC) enfeksiyonuna rastlanır. MAC enfeksiyonu sıklıkla CD4 hücre sayısı 50/mm³ ve altına düşünce gelişir. En yaygın klinik tablo, disemine hastalıktır. Hastaların yaklaşık %25'inde akciğer grafisi anormaldir. En sık görülen patern yaygın bilateral alt lob infiltrasyonlarıdır; ayrıca alveolar veya nodüler infiltrasyonlar ve hiler ve/veya mediastinal lenfadenopati de görülebilir. Ardışık iki balgam örneğinde MAC pozitifliği, pulmoner enfeksiyon açısından kuvvetle düşündürücüdür. Tedavi genellikle klaritromisin olmak üzere bir makrolid ile etambutol kombinasyonundan oluşur [33].

2.2.1.4. Fungal Pnömoniler

HIV ile enfekte hastalarda enfektif solunum sistemi tutulumlarından bir diğeri de fungal pnömonilerdir. İmmunkompromize kişilerde fungal etkenler pnömoniye sebep olmazken HIV ile enfekte hastalarda özellikle CD4 sayılarının düşüşü ile fırsatçı mantarlar pnömoniye sebep olabilmektedir. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* ve *Blastomyces dermatitidis* endemik mantarlardan bazılarıdır [33].

İnvaziv aspergilloz, genelde CD4 sayısı 100'ün altına düştüğünde ortaya çıkan, mortalitesi yüksek bir fırsatçı fungal enfeksiyondur ve en sık akciğerleri tutar. Akciğer tutulumu invaziv pulmoner enfeksiyon ya da trakeobronşit olarak karşımıza çıkabilir. *Aspergillus* pnömonisi olan hastalarda akciğer grafisi diffüz, fokal veya kaviteli infiltrasyonlar gösterebilir; bilgisayarlı tomografide görülen "halo" ve "nilüfer" belirtileri invaziv hastalığı düşündürür. Kesin tanı, kültürlerde *Aspergillus spp.* saptanmasıyla ve doku biyopsilerinde histopatolojik olarak koyulabilir. *Aspergillus*

spp. soluk havasında bulunur ve nazofaringeal sekresyonlar, balgam ve BAL sıvısında bulunması, kontaminasyon veya kolonizasyonu temsil edebilir. Dolaşımdaki fungal antijenlere dayanan yeni testler (özellikle serum galaktomannan antijeni) aspergilloz tanısında kullanılabilir. Tedavide birinci tercih tedavi seçeneği vorikonazoldür; alternatif tedavi seçenekleri olarak amfoterisin B, ekinokandinler ve posakonazol sayılabilir. Tedavi süresi kesin olarak belirlenmemiştir, ancak CD4 sayısı >200 hücre/mm³'e yükselene kadar ve klinik yanıt alınana kadar devam etmelidir [33].

2.2.1.5. Viral Pnömoniler

Solunum yolu virüsleri de HİEB'de akciğer komplikasyonlarına yol açabilir. İnfluenza, HİEB'de sık görülen bir solunum yolu enfeksiyonudur; ancak ART'lerin yaygınlaşmasıyla hastanede tedavi edilen influenza vakaları azalmıştır. CDC, HIV ile enfekte bireyler için yıllık influenza aşısını önermektedir, ancak bu öneri evrensel olarak desteklenmemiştir. Aşılanmanın etkinliği ve güvenliği, özellikle düşük CD4 sayısına sahip hastalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaktadır. CMV, HIV ile enfekte hastalarda görülen bir başka viral etkidir. Retinit, gastrointestinal hastalık en sık görülen CMV tutulumları olsa da daha az sıklıkla pnömoniye de yol açabilmektedir. CMV, CD4 hücre sayısı 50 hücre/mm³'ün altına düşene kadar pnömoninin tek başına bir nedeni olarak yaygın değildir. Pulmoner interstisyel infiltratlar varlığında, CMV inklüzyon cisimciklerinin ya da bronş lavajında CMV Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polimerase Chain Reaction-PCR) pozitifliğinin saptanması ve bu popülasyonda pnömoni ile daha sık ilişkilendirilen diğer patojenlerin bulunmaması durumunda CMV pnömonisi tanısı düşünülebilir. Tedavide gansiklovir önerilir [33, 45].

2.2.2. HIV'de Non-Enfeksiyöz Solunum Sistemi Tutulumu

Günümüzde hastaların daha erken tanı alabilmesi, enfeksiyöz komplikasyonlar için koruyucu önlemler alınabilmesi ve ART'nin daha yüksek oranda başlanmasıyla, solunum yollarındaki enfeksiyöz tutulum oranları azalırken non-enfeksiyöz tutulumlar artmakta ve ön plana çıkmaktadır [46]. Non-enfeksiyöz tutulumların patogeneğinde direkt olarak virüsün akciğer dokusunu ve immun yanıtı etkilemesi mümkün olabileceği gibi, HIV ilişkili kronik inflamasyon da akciğer dokusunda hasara

yol açabilir. Bunlara ek olarak sigara kullanımı ve eşlik eden solunum yolu enfeksiyonları da non-enfeksiyöz tutulumların gelişimine yol açmaktadır [47].

KOAH, kronik bronşit, akciğer kanseri, pulmoner arteryal hipertansiyon ve akciğer fibrozisi en sık görülen non-enfeksiyöz tutulumlardır. Özellikle KOAH ve akciğer kanserinin HİEB’de sigaradan bağımsız olarak sağlıklı popülasyondan daha sık olduğu gösterilmiştir [48, 49].

2.2.2.1. Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri HIV ile enfekte hastalarda mortalitenin sık sebeplerinden olan, AIDS tanımlayıcı hastalık dışı kanserlerin başında gelmektedir [47]. Ayrıca genel popülasyon ile karşılaştırıldığında akciğer kanseri HİEB’de daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır [50]. Düşük CD4 hücre sayısı, tekrarlayan pnömoni öyküsü ve PCP enfeksiyonu akciğer kanseri gelişiminde risk faktörü olarak saptanmışken, HIV’in direkt olarak kendisinin akciğer kanseri ile nedensel ilişkili olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır [51]. En sık küçük hücreli dışı akciğer kanseri, alt tip olarak da en sık adenokarsinom görülmektedir [52]. HIV ile enfekte hastaların uygun akciğer kanseri tedavisi alma olasılığı gerek tedaviye erişim gerek ilaç etkileşimleri açısından daha düşüktür. Daha önce yapılmış geniş çaplı bir araştırmada HIV ile enfekte hastaların önemli ölçüde daha yüksek bir yüzdesinin standart akciğer kanseri bakımını almadığını belirtmişlerdir. Bu eşitsizliğin önemli nedenleri arasında HIV’e özgü tedavi kılavuzlarının eksikliği, hekimlerin HIV ile enfekte hastaların genel sağlık durumu hakkındaki algıları ve ilaç etkileşimlerine dair endişeler yer almaktadır [53].

2.2.2.2. HIV ilişkili Pulmoner Arteryal Hipertansiyon (PAH)

Nadir bir hastalık olsa da genel popülasyona göre HİEB’de PAH riski yaklaşık 1000 kat artmıştır ve sürvisi daha kötü seyretmektedir [54]. Etiyolojisinde genetik yatkınlık, eşlik eden enfeksiyonlar, bazı viral proteinler ve kronik inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir [55]. Bazı HIV proteinleri (Nef ve TAT), endotelial hasara yol açarak oksidatif stresi tetikleyebilmektedir [56]. Bunların dışında mekanizmada sorumlu tutulan bir diğer protein olan Endotelin-1’in ekspresyonu, HIV ilişkili PAH’ı olan hastalarda daha yüksek bulunmuş, şiddetli PAH vakalarında daha da artmıştır

[57]. Ayrıca HIV ilişkili kardiyak disfonksiyon da sol kalp yetersizliğine yol açarak pulmoner hipertansiyon etyolojisinde rol oynayabilir. Bir başka risk faktörü de intravenöz ilaç veya kokain kullanımıdır [58]. HIV ilişkili PAH'a yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Tedavide ART'ler ile etkileşim açısından dikkatli olunmalıdır. Proteaz inhibitörleri ve CCR5 antagonistleri gibi bazı ART'lerin, HIV ile ilişkili PAH'ta faydalı hemodinamik etkileri olduğu çalışmalarda gösterilmiş olsa da bu konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [59, 60].

2.2.2.3. HIV ilişkili İntertisyel Akciğer Hastalığı

Patogeneizde çeşitli faktörler sorumlu tutulsa da ana faktör olarak immun sistem regülasyonu ve remodelling ana faktör olarak düşünülmektedir. Çeşitli romatolojik hastalıklarda görülebilen Lenfositik İntertisyel Pnömoni (LİP), alveoler boşlukta lenfosit akümüasyonu ile karakterizedir. LİP'in, Nonspesifik İntertisyel Pnömoni (NSİP) ve foliküler bronşiolitin de dahil olduğu bir dizi lenfoid pnömoni spektrumunun parçası olduğu düşünülmektedir [54]. LİP'li hastaların pulmoner interstisyumda ve bronkoalveolar lavaj sıvısında HIV ve HIV ile ilişkili proteinlerin varlığı, virüsün bu durumdaki doğrudan nedensel rolünü desteklemektedir [61]. Öte yandan, ART ile birlikte sarkoidoz gibi bazı intertisyel akciğer hastalıklarının artış gösterdiği, hatta sarkoidozun sıklıkla CD4 sayısının 200 hücre/ μ L üzerine çıktığı durumlarda görüldüğü literatürde belirtilmiştir [62]. Bu durum, HİEB'de bağışıklık sistemi yeniden yapılanma inflamatuvar sendromunun etkisini vurgulamaktadır [54]. HIV ilişkili intertisyel akciğer hastalıkları genellikle subakut seyirli nefes darlığı, öksürük ve hafif ateş ile başlar, yorgunluk ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar da görülebilir. LİP'in Sjögren sendromu ile ilişkili bulguları (ağız ve göz kuruluğu gibi) olabilir. Fizik muayenede oskültasyonda ince inspiratuar raller duyulabilir. CD4 sayısı, etiyoloji hakkında ipucu verebilir. Hipersensitivite Pnömonisi ve sarkoidoz genellikle CD4 sayısı 200 hücre/ μ L üzerine çıktığında görülür. Görüntüleme bulguları ise sıklıkla interstisyel infiltratlar gösterir; NSİP genellikle buzlu cam opasiteleri ve subplevral alan korunmuş fibrozis ile karakterizedir. Bilateral hiler lenfadenopati sarkoidozu düşündürür. Histopatolojik incelemelerde HP ve sarkoidozda granülomlar, NSİP ve LİP gibi lenfositik proliferasyonla seyreden hastalıklarda ise lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Solunum fonksiyon testleri genellikle

karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma ve restriksiyon gösterir [54]. Tedavisi HIV ile enfekte olmayan olgulardan farksızdır.

2.2.2.4. HIV ve Hava Yolu Hastalıkları

Hava yolu hastalıklarından özellikle astım, amfizem ve bronşektazi HIV enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. HIV ile ilişkili hava yolu hastalıklarının immun patogenezi, akciğerlerdeki hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemini etkileyen çeşitli mekanizmaları içermektedir. Virüs CD4, CCR5 ve CXCR4 ekspresyonuna sahip bronş epitel hücrelerine bağlanıp onları enfekte ederek, inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunu artırır. Ayrıca mukosilyer klirensi bozar. Sigara da bronş epitel hücrelerinde CD4 ve CCR5 ekspresyonunu artırarak HIV enfeksiyonunu şiddetlendirir, HIV'in hava yolları üzerindeki hasarına katkıda bulunabilir. Bunlara ek olarak HIV, akciğerlerin doğal bağışıklığının ana hücreleri olan alveoler makrofajları da enfekte eder. Makrofajların fagositoz özelliklerinin bozulması sitokin salınımını etkiler, inflamasyonu artırır ve immün yanıtı baskılar. Ayrıca HIV, antijen sunumunda kritik görev üstlenen dendritik hücreleri de enfekte ederek daha tolerant bir fenotip kazandırır ve immün yanıtını baskılar [63].

HIV ile ilişkili hava yolu hastalığı gelişmesinde diğer bir ana faktör de oksidatif strestir. HIV enfeksiyonu, akciğerlerde antioksidan kapasitenin azalmasına ve reaktif oksijen türlerinin artmasına yol açar. HIV proteinlerinin (gp120 ve Tat) neden olduğu oksidatif stres, endotel hücrelerinde apoptoza ve alveoler bariyer hasarına yol açarak kronik inflamasyon ve hava yolu hasarına neden olur [63].

Astım: Bronş aşırı duyarlılığı, geri dönüşümlü hava yolu obstruksiyonu ile karakterize, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan bir hava yolu hastalığıdır. Literatürde bazı çalışmalar HİEB'de artmış hava yolu hiperreaktivitesi olduğunu öne sürerken, bazıları bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir [64, 65]. Kohort verileri, bakteriyel pnömoni veya PCP öyküsü ile yüksek balgam eozinofil sayısı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, RANTES gibi bazı kemokinler hem astımda hem de HIV enfeksiyonu patogenezinde inflamasyon fazında ortak rol oynamaktadır. Buna ek olarak, tütün kullanımı, astım kontrolünü olumsuz etkilediği bilinen bir faktördür ve HİEB'de sigara kullanımı yüksek oranlardadır [66, 67].

Astım kendisini genelde wheezing, dispne, göğüste sıkışıklık hissi ve öksürük yakınmaları ile gösterir. Semptomlar zaman içinde farklılık gösterebilir; soğuk, egzersiz veya bazı allerjenler ile tetiklenebilir. Sıklıkla aile öyküsü, çocuklukta wheeze öyküsü ya da atopi varlığı da tabloya eşlik eder. Tanı genel popülasyon ile benzer olup spirometri ile geri dönüşümlü hava yolu obstrüksiyonunu kanıtlamaya dayanır. Spirometride 1. Saniyede Zorlu Ekspiratuvar Volüm (Forced Expiratory Volume 1- FEV1)'in Zorlu Vital Kapasiteye (Forced Vital Capacity-FVC) oranının %75'in altında olması ile hava akımı kısıtlanması gösterilirken, kısa etkili bronkodilatör inhalasyonu sonrası FEV1'de 200 ml ve %12'lik artış olması ile kısıtlanmanın geri dönüşümlü olduğu gösterilir. Tedavide gereğinde düşük doz inhaler kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta-2-agonist (LABA) olan formoterol veya gerektiğinde İKS ve kısa etkili beta agonist ile başlanan basamaklı tedavi önerilir. Semptomlar yeterince kontrol altına alınamazsa, tedavi düzenli İKS ve LABA kombinasyonu ile artırılır. Semptom kontrolü sağlanamazsa, uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) eklenmesi veya biyolojik ajan eklenmesi düşünülebilir [68]. HIV'in atopiye olan etkisi göz önüne alındığında, kontrolsüz astımı olan bireylerde serum total immunglobulin E düzeylerinin ölçülmesi ve çevresel duyarlılıklara yönelik cilt prick testi yapılması bilgilendirici olabilir. Tedavide ART ile ilaç etkileşimlerini dikkate almak önemlidir. Proteaz inhibitörü kullanan HİEB'de budesonid, flutikazon, mometazon, salmeterol kullanımından kaçınılmalı, inhale steroid olarak beklametazon tercih edilmelidir [63].

Bronşektazi: Bakteriyel pnömoni ve akut bronşit gelişimiyle bağlantılı olarak Bronşektazi de HIV ile ilişkili olarak görülebilen hava yolu hastalıklarındandır. Mevcut durumda, HIV ile ilişkili enfeksiyonların doğrudan bronşektaziye nedeni olduğu kanıtlanmamış olsa da literatürde hakim olan görüş solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık ve şiddetli olması nedeniyle bronş duvarı hasarı geliştiği ve HİEB'de bronşektazi sıklığının arttığı yönündedir [54]. Tedavide altın standart Toraks Bilgisayarlı tomografisidir (BT). Tedavide altta yatan nedene yönelik tedavi dışında semptom kontrolü esastır. Bu hususta, enfeksiyonları kontrol altına almak için antibiyoterapi, bronş hijyenini sağlamak için mukolitik veya mukoaktif inhale ajanlar, solunum fizyoterapisi gibi tedavi seçenekleri mevcuttur.

KOAH: HIV ile çok sık ilişkilendirilen, dünya genelinde HIV'li bireylerde prevalansı %6.8-26'ya varan oranlarda saptanmış olan ilerleyici ve kronik bir hava yolu hastalığıdır [47]. Genellikle sigara veya uzun süreli solunum yolu irritanlarına maruziyet ile gelişen, hava akımı kısıtlanması ve solunum semptomları ile karakterizedir. Tütün kullanımı, HİEB'de KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörü olsa da birçok araştırma HIV'in tek başına, sigara kullanımı olmadan da KOAH'a neden olabildiğini göstermiştir [69]. Bu durum, bu bireylerde hava yolu hasarının daha erken ve daha şiddetli ortaya çıkmasında başka mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. HIV enfeksiyonu ile KOAH arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, KOAH gelişen bireylerde viral yükte artış gözlenmiştir [70]. Bir başka çalışmada ise HİEB'de KOAH varlığında, bronkoalveoler lavaj sıvısında CD4 hücre sayısı ve CD4/CD8 oranının belirgin şekilde daha düşük olduğu, CD4/CD8 oranının FEV1 ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır [71]. Deneysel araştırmalar, hava yollarında yüksek konsantrasyonlarda bulunan HIV'e özgü viral proteinlerin akciğer epitel bariyerini zayıflattığını ortaya koymuştur [72]. Ek olarak, bazı enfeksiyonların da patogeneizde etkili olabileceği düşünülmektedir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, *Pneumocystis* kolonizasyonunun akciğerin amfizem gelişimine yatkınlık oluşturabileceğini göstermektedir [73]. Bazı çalışmalarda alveoler makrofajların, alveolar dokuyu yıkan enzimlerle amfizeme yol açabildiği (matriks metalloproteinazlar gibi) rapor edilmiştir [74]. Bunun yanı sıra, genel olarak KOAH gelişimine katkıda bulunan oksidatif stresin, HIV-1 transgenik hayvanlarda hava yollarında belirgin şekilde arttığı görülmüştür [75].

KOAH'ta pek çok fenotip tanımlanmış olup HIV'de en sık amfizem ve kronik bronşit tipleri görülmektedir. Kronik bronşit, yılda 3 aydan fazla süren kronik prodüktif öksürük ve sık alevlenme ile karakterizedir. Amfizem fenotipi ise radyolojik olarak havalanma artışı ile karakterize, ileri derecede solunum fonksiyonlarında kısıtlanma ve hiperinflasyon ile seyreden tiptir [76]. HİEB'de KOAH semptomları seronegatif bireyler ile benzerdir fakat spirometrik kısıtlanma aynı derecede olsa da semptomlar daha şiddetli olabilir [77]. KOAH'ın tanısı spirometri ile ölçülen FEV1/FVC oranının %70 veya daha düşük olmasıyla koyulabilmektedir. KOAH yönetimindeki en önemli basamak sigaranın bırakılmasıdır. Bunun dışında hastaların yıllık atak sayıları ve

semptomları değerlendirilerek planlanan tedavi algoritmasına göre LABA, LAMA ya da bunların kombine preparatları başlanabilir. Eozinofil sayısı 100'ün üzerinde olan, daha şiddetli semptomu olan hastalarda tedaviye İKS de eklenebilir [76]. Proteaz inhibitörü kullanan hastalarda inhaler steroid seçiminde astımda olduğu gibi dikkatli olunmalıdır.

2.3. Küçük Hava Yolu Hastalığı

“Periferik hava yolları” ya da “distal hava yolları” olarak da isimlendirilen küçük hava yolları genellikle iç çapı 2 mm'den küçük olan duvarında kıkırdak içermeyen hava yolları olarak tanımlanmaktadır. Küçük hava yolları, bronş ağacının yaklaşık 7-8. hava yolu dallanmasından sonra 23.dallanmaya, terminal bronşiolle ve respiratuvar bronşiolle kadar uzanmaktadır. Küçük hava yolları, toplam hacim ve yüzey alanı açısından büyük hava yollarından çok daha geniş bir alanı yansıtır. Hava yollarının dallanması toplam kesit alanını periferde daha da artırarak hava akım hızını yavaşlatır ve bu yavaşlama terminal bronşiyol/alveol düzeyinde gaz değişimine olanak tanır [16]. Küçük hava yollarının geniş kesit alanı, patolojik değişimlerin etkisi açısından önem taşır. Sağlıklı akciğerde küçük hava yollarının rezistansa katkısı azdır, ancak hastalık durumunda akciğer fonksiyonlarına etkisi belirgin hale gelir [78]. Araştırmalar, küçük hava yollarının hem KOAH hem de astım hastalarında hava akımı obstruksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermiştir [16, 79].

Küçük hava yolu hastalığı, hava yollarında gelişen remodelling, mukus tıkaçları ve immun sistem hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir. Sigara dumanı veya enfeksiyon gibi çeşitli faktörler tarafından oluşan hasar, doku iyileşmesi sürecini tetikler; bu da hava yolu duvar kalınlığının artmasına ve dolayısıyla hava yolu lümeninde bir azalmaya yol açar. Sigara ayrıca aşırı mukus salgılanmasını tetikler ve bu da mukus tıkaçlarıyla hava akımının fiziksel olarak engellenmesine sebep olur. Bu durum, küçük hava yollarında silia uzunluğunun azalmasıyla beraber mukosilyer klirensi azaltır. Ayrıca biriken mukus içinde pek çok mikroorganizma kolonize olabilir. Tüm bu hasarlara karşı immün yanıt sonucunda, makrofajlar, nötrofiller, CD20+ B hücreleri ile CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin dokuda birikimi gözlemlenir [80].

Küçük hava yolları tanısı doku biyopsileri ile histopatolojik değerlendirme ile mümkün olup, her hastaya bronkoskopi ya da açık akciğer biyopsisi gibi invaziv işlem uygulamak mümkün değildir. Bu nedenle halen non-invaziv yöntemler araştırılmaktadır. KHYH tanısında kullanılabilen non-invaziv yöntemler spirometri, vücut pletismografisi, wash-out, yüksek çözünürlüklü Toraks BT ve impuls osilometridir [80].

2.3.1. Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısında Spirometri

Spirometri, görece kolay uygulanabilirliği ve tekrarlanabilirliği sayesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. 1972 yılında, orta maksimum ekspiratuar akım hızı (Mid-maksimal expiratory flow, MMEF) KHYH'yi tanımlamak için en iyi spirometrik parametre olarak önerilmiştir [81]. MMEF 25-75, zorlu vital kapasitenin %25 ile %75'i arasında ortalama zorlu ekspiratuar akımı temsil eden bir parametredir. Kullanımı, FVC'nin orta-geç bölümünün, kıkırdak desteğinden yoksun olduğu için ekspiratuar çöküşe yatkın olan küçük hava yolları üzerinden hava akımını yansıttığı hipotezine dayanmaktadır. KHYH tanısında MMEF için uzlaşmaya varılmış net bir sınır değer olmasa da literatürde beklenilenin %60-%75'i ya da normalin alt sınırı (Lower limit of normal- LLN) sınır olarak kabul edilmiştir [82]. Bunun dışında yeni spirometrik parametreler tanımlanmaya başlanmıştır. Bunlardan üzerine en çok çalışma bulunan 3 saniyede zorlu ekspiratuar volümün (FEV3) FVC'ye oranı (FEV3/FVC), 6 saniyede zorlu ekspiratuar volümün FVC'ye oranı (FEV6/FVC) ve bunların birbirlerine oranları FEV3/FEV6'dır [82, 83]. Bu parametreler için de uzlaşılmış bir sınır değer bulunmayıp genel olarak normalin alt sınırı (LLN) değerleri kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda MMEF, FEV3/FVC, FEV6/FVC gibi parametrelerin tek başına değil kombine kullanımlarını da değerlendirilmiş ve KHYH'nı tanımada güçlü bulmuştur [83, 84]. Fakat, günümüzde pek çok çalışma spirometrinin küçük hava yolu fonksiyonunu değerlendirmede yeterince duyarlı olmadığını bulmuştur [85, 86]. Xiao ve arkadaşları, FEV1/FVC oranı %75'in üzerindeyken MMEF25-75%'nin genellikle normal aralıkta olduğunu tespit etmiştir [87]. Ayrıca ağır obstrüksiyon durumunda da ekspirasyon süresi kısaldığı için MMEF 25-75 değeri yanlış yüksek bulunabilir.

2.3.2. Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısında Vücut Pletismografisi

Vücut pletismografisi, akciğer volümlerinin ve elastik özelliğinin detaylı değerlendirilmesine olanak sağlayan, noninvaziv bir testtir. Test hava geçirmez kapalı bir kabin içinde bir ağızlık yardımıyla uygulanır. Sakin bir ekspirasyon bitiminde ağızlıkta ekspiratuar yol kapanır ve bu aşamada hastaya hızlı ve keskin inspiryum yapması komutu verilir. Toraks hacmi genişlerken toraks içi basınç düşer. Alveol basıncındaki değişimlerin kabin içindeki basınç değişimlerine oranı hesaplanır. Boyle Yasası ile Fonksiyonel Rezidüel Kapasite hesaplanırken, kapağın açılması sonrasında hava yolu direnci ölçümleri yapılır. Bu yöntem, normal soluk alıp verme sırasında yapılan ölçümlerle gerçekleştirildiğinden, zorlu ekspirasyon manevrası gerektiren spirometriden farklı olarak fizyolojik bir testtir. Bu testle torasik gaz volümü, total akciğer kapasitesi, rezidüel volüm, fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite, inspiratuar kapasite gibi çeşitli parametreler doğrudan ölçülebilir.

Pletismografik değerlendirme ile, hava hapsi ve hava yolu direnci gibi parameterleri değerlendirmek de mümkündür. Özellikle obstrüktif akciğer hastalıklarının tanısında ve bronkodilatasyonun izlenmesinde spirometriden daha duyarlı sonuçlar sunar. Ancak bu parametreler hava akımı heterojenliğini yansıtmakta olup, küçük hava yolu disfonksiyonunu doğrulamak için diğer yöntemlerle desteklenmesi gerekir [88].

2.3.3. Radyolojik Değerlendirme

Küçük hava yolu hastalığının radyolojik olarak değerlendirilmesinde, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) en etkili görüntüleme yöntemidir. Bu yaklaşım, küçük hava yollarını etkileyen çeşitli durumların tespiti ve sınıflandırılmasına olanak tanır. YÇBT’de bronş duvarlarında kalınlaşma KHYH varlığını gösteren direkt bulgulara örnektir. İndirekt bulgular ise ventilasyon farklılığı sonucunda ekspiryum BT’lerinde daha belirgin görülen mozaik atenüasyon, hava hapsi, sentrilobüler nodüller ve mukus ile dolmuş tıkalı küçük hava yollarını temsil eden tomurcuklanan ağaç görünümü izlenebilir [89].

Ayrıca, hiperpolarize Helyum Manyetik Rezonans Görüntüleme, akciğerlerde ventilasyon dağılımı, distal hava yolları ile akciğer parankimi hakkında bilgi vererek küçük hava yolları dahil akciğer fonksiyonunu değerlendirmede yardımcı bir tekniktir [89].

2.4. İmpuls Osilometri (İOS)

2.4.1. İmpuls Osilometri Prensibi ve Uygulama Metodu

İmpuls osilometri, 1956 yılında tanımlanan zorlu osilasyon yöntemine dayanan bir solunum fonksiyon testidir [90]. İOS'ta bir kaynak tarafından düzenli aralıklarla üretilen çeşitli dalga boylarındaki ses dalgaları, bir ağızlık aracılığıyla solunum yollarına yönlendirilir. Temel olarak basınç dalgaları niteliğindeki bu ses dalgaları, akciğerlerde basınç değişiklikleri meydana getirir ve bu değişiklikler hava akımını etkiler. Basınç ve akım değişimlerinin büyüklüğünü ölçerek akciğerin mekanik özellikleri belirlenebilir. Daha düşük frekanslı ses dalgaları, alveollere kadar ulaşırken yüksek frekanslı dalgalar ise büyük hava yollarından yansır. Cihaz, 5 Hertz (Hz) ile 30 Hz arasında değişen ses dalgaları üretirken hasta bu sırada tidal volüm ile sakin bir şekilde soluk alıp verir. Solunum yollarında yayılan ses dalgalarının oluşturduğu basınç ve akım değişiklikleri, bir transdüser aracılığıyla ölçülür ve sonuçlar rapor edilir [17]. İOS sonuç raporunda değerlendirilen temel parametreler İmpedans (Z), 5 ve 20 Hz'de ölçülen Rezistans ve Reaktans (sırayla R5, R20, X5, X20), Reaktans Alanı (AX) ve Rezonans Frekansı (Fres)'tir.

Cihaz, her kullanım öncesi günlük olarak volüm ve ortam sıcaklığı açısından kalibre edilmelidir. İOS, spirometri öncesinde yapılmalıdır; eğer önce spirometri yapıldıysa, en az 3-4 dakika beklenmelidir. Kısa etkili bronkodilatörler testten 4 saat, uzun etkili olanlar ise 24 saat önce kesilmelidir. İOS ile bronş aşırı duyarlılığını metakolin, histamin veya spesifik alerjenler ile değerlendirmem mümkündür. Ayrıca, kısa etkili beta-2 agonist sonrası post-bronkodilatör test ile erken reversibilite de incelenebilir [91].

Hasta test esnasında oturur ve dik pozisyonda olmalıdır. Kaynaktan iletilen ses dalgalarının yanakları şişirip akımda değişiklik yaratmaması için hastanın elleriyle

yanaklarını hafifçe desteklemesi istenir. Bir burun mandalı ile burun kapatılır ve ağızlık yardımı ile sakin soluk alıp verilmesi komutu verilir. 20 saniyelik en az artefaktsız 3 test kaydı yapılır [91].

2.4.2. İOS ile Ölçülen Parametreler

İmpedans (Z_{rs}), hava yollarına yayılmış olan ses dalgalarına karşı gelen tüm basınç akım değişikliklerinin toplamıdır. Akciğer ve göğüs kafesinin elastik gücünü yansıtır. İki bileşenin toplamında oluşur: Rezistans (R) ve Reaktans (X).

Rezistans, ölçüldüğü konuma göre farklılık gösterir. Teorik olarak, 5 Hertz (Hz) frekansında üretilen ses dalgaları, tüm hava yollarına yayılmakta ve toplam hava yolu direncini (R_5) göstermektedir. Öte yandan, 20 Hz frekansındaki dalgalar büyük hava yollarına ulaşabildiğinden büyük hava yolu direncini (R_{20}) temsil etmektedir. Küçük hava yollarının direnci bu iki parametre arasındaki fark ($R_5 - R_{20}$) kullanılarak dolaylı olarak ölçülebilir [17, 92].

Reaktans, yayılan ses dalgalarının oluşturduğu Rezistans (R) değişikliklerine akciğerlerin verdiği yanıt olarak bilinir; hava yollarının kapasitif ve inertif özelliklerini yansıtır. Kapasitans, hava yolunun elastikiyetini ifade edip negatif bir değerken, inertans değişen akıma karşı sabit kalabilme yeteneğini gösterir ve pozitif bir değerdir. Küçük hava yolları, elastik kuvvetlerin baskın olduğu bölgedir, dolayısıyla buraya erişebilen ses dalgaları varlığında kapasitans baskın olup negatif bir reaktans ile karşılaşmayı bekleriz. Santral hava yollarında kıkırdak destekle beraber inertans baskındır. Dolayısıyla bu bölgelerde reaktans pozitif bir değer olur. Özetle, düşük frekanslarda (R_5) ses dalgaları KHY'na kadar ulaşır ve negatiftir; frekans yükseldikçe (R_{20}) ses dalgaları büyük hava yollarını yansıtır ve pozitif bir değer olur [17, 92].

Rezonans frekansı (F_{res}), toplam akciğer reaktansının sıfır olduğu noktadaki frekanstır ve bu noktada akciğerin kapasitansı ve inertansı birbirine eşittir. Solunum yollarının işlevini doğrudan değerlendiren bir parametre olmasa da F_{res} 'in altında kalan frekanslarda kapasitans, üzerinde ise inertans daha baskın hale gelir. Obstrüktif veya restriktif akciğer hastalıklarında düşük frekansta reaktans daha negatif bir değere sahip olduğundan, F_{res} değeri normalden yüksek olur. Yetişkinlerde normal

Fres değeri 7-12 Hz aralığındadır. Ayrıca, periferik hava yolları ve parankim hakkında bilgi verir [17, 92].

Reaktans Alanı (AX) ise reaktans eğrisinde, en düşük frekanstan Fres'e kadar olan bölgede eğri altında kalan alanı ifade eder. Başka bir deyişle, kapasitansın baskın olduğu toplam alanı içerir ve akciğerin elastik özelliklerini yansıtır. Reaktans ve Fres'te olduğu gibi, bu değer de akciğer periferini etkileyen herhangi bir hastalıkta artar [17, 92].

İOS özellikle astım hastalığında hava yolu direncinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Astımda, küçük hava yollarındaki direnci yansıtan R5, ve bunun dışında AX ve Fres parametrelerinde artış gözlenir. Ayrıca, bronkodilatör yanıt ve bronş aşırı duyarlılığı değerlendirmesinde de spirometriye göre avantajlar sunar. Astımlı hastalarda, özellikle astım kontrolü, yaşam kalitesi ve atak değerlendirmelerinde R5, R5-R20 ve AX parametreleri daha sensitif bulunmuştur. KOAH hastalarında ise rezistans artışı ve reaktans azalışı ile erken dönem değerlendirme ve hastalık takibinde IOS'un faydalı olduğu gösterilmiştir [93-95].

2.5. HIV ve Küçük Hava Yolu Hastalığı

KHYH hem KOAH hem de astımın patofizyolojisinde kritik bir bileşendir. KOAH üzerine yapılan çalışmalar, KHYH'in amfizem gelişiminden önce ortaya çıkabileceğini göstermekte olup, küçük hava yollarını hedefleyen erken müdahalenin hastalığın ilerlemesini azaltabileceğini düşündürmektedir. Bu hava yollarındaki daralma ve tahribat, KOAH hastalarında semptomların başlıca nedeni olan artmış hava yolu direncine yol açar [95]. KHYH varlığı, KOAH şiddetiyle korelasyon gösterir ve hastalığın genel yükünde önemli bir yere sahiptir [80]. Astımda ise öncelikli olarak büyük hava yolları etkilenirken, son çalışmalar özellikle hastalığın ileri evrelerinde küçük hava yolu tutulumu da olabileceğini göstermektedir. Bu tutulum, büyük hava yollarını hedefleyen tedavilere rağmen devam eden semptomlar ve azalmış akciğer fonksiyonu ile kendini gösterebilir [96]. Astımda büyük hava yollarındaki değişiklikler, küçük hava yollarında da gelişir; KHYH eozinofiller ve lenfositler gibi bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonu ile ilişkilidir. Bu değişiklikler, hava yolu açıklığında azalmaya

ve ekspirasyon sırasında hava yolu kollapsına yatkınlığın artmasına yol açarak astım yönetimini daha da zorlaştırabilir [96].

Yapılan bir çalışmada sigara öyküsü olmayan HİEB’de hastalarda küçük hava yolu fonksiyon bozukluğunun, HIV ile enfekte olmayan kişilere kıyasla daha sık olduğu tespit edilmiştir [97]. Başka bir çalışmada ise, perinatal yolla HIV bulaşan adolesanların %40’ından fazlasında KHYH belirtileri olduğunu ortaya koymuştur [98]. HIV ile ilişkili KHYH’nin, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı kümülatif inflamatuvar hasara yol açarak ilerleyen yaşlarda KOAH gibi hava yolu hastalıklarına zemin hazırlayabileceği düşünülmektedir [97, 99]. ART’ye erken başlanılmasının perinatal HIV maruziyeti olan çocuklarda daha iyi solunum fonksiyonları ile ilişkili olduğu, erken ART alan çocukların akciğer fonksiyonlarının, HIV maruziyeti olmayan çocuklarla benzer bir seyir izlediği görülmüştür. Ancak ART tedavisine rağmen, yaş ilerledikçe KHYH ve diğer kronik akciğer hastalığı gelişme riski devam etmektedir [100].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 1 Kasım 2023- 1 Ağustos 2024 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Laboratuvarında kesitsel bir çalışma olarak yürütülmüştür. 18 yaşının üzerinde, çalışmaya katılmayı kabul eden HIV ile enfekte hastalar çalışmaya alındı. Bilinen astım ya da KOAH'ı olan hastalar, aktif akciğer ya da larenks malignitesi olanlar, aktif solunum yolu enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları HIV Polikliniğine başvuran hastalar arasında dahil etme kriterlerine uyanlar, doktor tarafından bilgilendirildikten sonra Solunum Fonksiyon Laboratuvarına yönlendirildi ve spirometri ve İOS standart protokoller doğrultusunda gerçekleştirildi.

Hastalara poliklinik hekimi tarafından sözlü ve yazılı bilgilendirilme yapıldıktan sonra yazılı onam (Ek-1) alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların önce yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), kronik hastalık, düzenli kullanılan ilaç, biomass maruziyeti, meslek bilgisi ve sigara öyküsü hasta kayıt formuna (Ek-2) kaydedildi. Ardından solunum sistemi değerlendirmesi amacıyla 5 ana semptom sorgusu (dispne, öksürük, balgam, hemoptizi, göğüs ağrısı), dispnesi olan hastalarda m-MRC düzeyi, geçirilmiş pnömoni öyküsü, pnömoni sebebiyle hastane yatışı veya yoğun bakım yatışı olup olmadığı, Tüberküloz öyküleri sorgulandı. Bu bilgiler de hasta kayıt formuna kaydedildikten sonra HIV enfeksiyonu ile ilgili bilgiler (tanı ve tedavi tarihi, başlangıç ve güncel CD4 sayıları, başlangıç ve güncel HIV RNA sayıları, kullandıkları antiretroviral tedavi, daha önce tedavi kesip kesmedikleri, daha önce tedavi direnci gelişip gelişmediği, AIDS tanımlayıcı hastalık varlığı) hasta dosyalarından temin edildi.

Hastaların bilgileri kaydedildikten sonra solunum fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla önce impuls osilometri, sonra spirometri yapıldı.

3.1. Çalışmada Kullanılan Gereçler

3.1.1. İmpuls Osilometri

Hava yolu direnci ölçümünde İmpuls Osilometri (Masterscreen, Jaeger, Würzburg, Almanya) cihazı kullanıldı. Spirometride yapılan inspiryum ve ekspiryum manevraları hava yolu direncini değiştirebileceğinden İOS, spirometriden önce uygulandı. Cihaz test öncesi standart EU modülüne göre kalibre edildi ve uygun prediktif değerler seçildi [91]. Testler bir göğüs hastalıkları hekimi tarafından yaptırıldı.

Hastaların dik oturur pozisyonda, baş nötr ya da hafif ekstansiyonda olacak şekilde konumlanmaları sağlandı. Burun mandalı ile burun kapatıldı ve ağızlık yardımıyla hastalara sakın nefes alıp vermeleri, ölçüm boyunca elleri ile hafifçe yanakları desteklemeleri komutu verildi. ATS/ERS kabul edilebilirlik kriterlerine uygun olarak, her biri 20 saniye olmak üzere 3 artefaktsız ölçüm kaydedildi [91].

Her hastanın R5, R20, R5-R20, X5, X20, AX, Fres parametreleri kaydedildi.

3.1.2. Spirometri

Akım-volüm ölçümlerde spirometre cihazı (Vyntus ONE, Almanya) kullanıldı. Ölçümler İOS ölçümünden sonra olacak şekilde, Avrupa Solunum Derneği/Amerikan Toraks Derneği (ERS/ATS) 2019 kriterlerine uygun olarak gerçekleştirildi [101]. Cihaza test öncesinde uygun ekipman ile günlük volüm kalibrasyonu yapıldı. Testler bir göğüs hastalıkları hekimi tarafından yaptırıldı.

Hastalar oturur pozisyonda, başları nötr durumda konumlandırıldı. Burun mandalı ile burun kapatılarak ağızlık yardımıyla cihazdan soluk alıp vermeleri istendi. Derin bir inspiryum ardından total akciğer volümü düzeyine kadar güçlü bir ekspirasyon manevrası yaptırıldı.

Kabul edilebilir bir test için; kesintisiz ve solunum eforunda değişkenlik olmayan manevra olması, test başlangıcında ekstrapolasyon volümünün FVC'nin %5'inden veya 150 mL'den az olması, ekspirasyonun ilk 1 saniyesinde öksürülmemesi,

ekspirasyon süresinin en az altı saniye olması ve ekspirasyonun sonunda kısa bir plato oluşması koşulları arandı [101].

Hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, cinsiyeti ve ırkına uygun prediktif değerler cihaz tarafından otomatik hesaplandı. FEV1, FEV'in prediktif değere oranı (%FEV1), FVC, FVC'nin prediktif değere oranı, FEV1/FVC oranı, MMEF 25-75, MMEF 25-75'in prediktif değere oranı (%MMEF 25-75), FEV3 ve FEV6 değerleri kaydedildi.

Spirometrik küçük hava yolu hastalığı tanısında MMEF 25-75 değerinin beklenen değerin %65'inden düşük olması kriteri kullanıldı [87].

3.2.Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde OpenEpi kullanıldı [102]. HIV ile enfekte hastalarda beklenen KHYH frekansı %41, mutlak kesinlik %10 ve güven aralığı %95 alınarak çalışma için gereken minimum örneklem büyüklüğü 93 hasta olarak belirlendi [97]. Çalışmaya 1 Kasım 2023- 1 Ağustos 2024 tarihleri arasında CTF Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran 129 hasta dahil edildi. İki hasta SFT verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışmada 127 hasta değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın analizlerinde SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tanımlayıcı istatistikler ve normallik testleri ile (Kolmogorov Smirnov Testi ve Shapiro Wilk testi) değerlendirildi. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ise medyan (25-75 persentil) olarak sunuldu. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında iki grup için Student t testi, ikiden fazla grup için tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise iki grup için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler uygun olan yerlerde Ki-kare testi veya Fisher Kesin testi ile analiz edildi. Sürekli veriler arasında ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Korelasyon

katsayıları $r=0.00-0.199$ çok zayıf ilişki, $r=0.20-0.399$ zayıf ilişki, $r=0.40-0.599$ orta ilişki, $r=0.60-0.799$ güçlü ilişki, $r=0.80-1.00$ Çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. IOS parametrelerinin KHYH tanısına yönelik performansının ölçümü ve sınır değerlerinin belirlenmesinde Receiver operating characteristic (ROC) analizi kullanıldı. Youden indeksi (Duyarlılık + Özgüllük -1) en yüksek olan değer sınır değer olarak belirlendi. R5-R20 için hesaplanan farklı eşik değerlerinin KHYH ayırt etmede SFT ve İOS ile uyumu Cohen'in Kappa testi ile incelendi. Uyum katsayıları $kappa=0.00-0.20$ düşük düzeyde uyum, $kappa=0.21-0.40$ düşük-orta düzeyde uyum, $kappa=0.41-0.60$ orta düzeyde uyum, $kappa=0.61-0.80$ iyi düzeyde uyum, $kappa=0.81-1.00$ mükemmel düzeyde uyum olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Dahil etme kriterlerine uyan 135 hasta tarandı. 3 hasta aktif solunum yolu enfeksiyonu geçirdiğinden, 1 hasta bilinen astımı, 2 hasta da bilinen KOAH'ı olduğundan çalışmadan dışlandı. 2 hastanın solunum fonksiyon testi verileri cihaz hatası sebebiyle kaybedildiğinden çalışmadan dışlandı. Dahil edilen 127 hastanın yaş ortalaması 43.5 ± 12.5 ve hastaların %85.8'i erkekti. Hastaların %47.2'si hiç sigara içmemişken, %12.6'sı aktif sigara içicisiydi. Hastaların sosyodemografik özellikleri ve solunumsal yakınmaları Tablo 2'de verilmiştir.

4.2. HIV Enfeksiyonuna İlişkin Veriler

Hastaların %19.7'sinde AIDS tanımlayıcı hastalık mevcuttu. Medyan güncel CD4 sayısı 633 (418.5-888.2), başlangıç medyan HIV RNA sayısı ise 125000 (31700-590500)'di. HIV enfeksiyonuna ilişkin veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demografik Veriler ve HIV Enfeksiyonuna İlişkin Veriler

Yaş	43.5 ± 12.5
Cinsiyet (Erkek) (%)	109 (85.8)
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	25.7 (23.3-28.9)
Sigara öyküsü	
Hiç içmemiş	60 (47.2)
Aktif içici	51 (40.2)
Bırakmış	16 (12.6)
Pasif maruziyet	37 (29.4)
Biomass maruziyeti	36 (28.3)
Ek kronik hastalık	46 (36.2)
Ailede hava yolu hastalığı	29 (22.8)
Tüberküloz öyküsü	4 (3.1)
COVID öyküsü	41 (32.3)
Pnömoni öyküsü	19 (15)
Pulmoner emboli öyküsü	2 (1.6)
Dispne semptomu varlığı	25 (19.7)
mMRC 0-1	17 (13.4)
mMRC 2	6 (4.7)
mMRC 3	1 (0.8)
mMRC 4	1 (0.8)

Öksürük semptomu varlığı	30(23.6)
Balgam semptomu varlığı	27(21.3)
Göğüs ağrısı semptomu varlığı	1(0.8)
AIDS tanımlayıcı hastalık	25(19.7)
ART direnci	5(3.9)
Düzensiz ART kullanımı, tedavi kesme öyküsü	16(12.6)
Başlangıç CD4 sayısı (hücre/ μ L)	301(130-524.2)
Güncel CD4 sayısı (hücre/ μ L)	633(418.5-888.2)
Başlangıç HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)	125(31.7-590.5)
3.ay HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)	40.5(0-386)
Güncel HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)	0(0-0)
Seronegatifleşme süresi (ay)	3(3-5)
ART süresi (yıl)	5(3-8)

COVID: Coronavirus hastalığı, mMRC: Modified Medical Research Council, AIDS:Acquired immunodeficiency syndrome, ART: Antiretroviral tedavi

Normal dağılıma uyan parametreler ortalama $\pm$ standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan parametreler ise medyan (25-75 persentil) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

4.3. Küçük Hava Yolu Hastalığı Olan ve Olmayan Grupların Karşılaştırılması

Hastaların 46'sında (%36) FEV1/FVC $\leq$ 0.75 saptandı. Spirometride MMEF 25-75 yüzde değeri 65 ve altı olan hastalar Spirometrik KHYH var olarak değerlendirildi. 43 hastada (%34) KHYH saptandı. KHYH olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; KHYH olan grupta yaş, sigara öyküsü (paket x yıl olarak) ve biomass maruziyeti varlığı istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (sırayla p; <0.001, <0.001, 0.045). Antiretroviral tedavi süresi KHYH olan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.031). Kalan özellikler arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi.

İki grubun spirometrik parametreleri karşılaştırıldığında FEV1, FEV%, FVC, FEV1/FVC, FEV3, FEV6, FEV3/FVC, FEV6/FVC değerleri KHYH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (p<0.001).

İmpuls osilometri parametreleri değerlendirildiğinde; R5, R5%R20, R5-R20, AX ve Fres KHYH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek , X20 değeri düşük saptandı. KHYH olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasına ilişkin veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Spirometrik Olarak Küçük Hava Yolu Hastalığı Olan ve Olmayan Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Spirometrik KHYH (-) (n=84)	Spirometrik KHYH (+) (n=43)	p
Demografik özellikler ve HIV durumu			
Yaş	40.3 ± 11.4	49.7 ± 12.3	<0.001
Erkek cinsiyet	72 (85.7)	37 (86)	0.959
Vücut kitle indeksi (VKİ)	25.3 (23.4-28.7)	26.4 (22.1-29)	0.976
Sigara öyküsü (paket x yıl)	0 (0-9.7)	19 (0-30)	<0.001
Biomass maruziyeti	19 (22.6)	17 (39.5)	0.045
Ailede hava yolu hastalığı varlığı	16 (19.3)	13(30.2)	0.166
AIDS tanımlayıcı hastalık varlığı	13 (15.5)	12 (27.9)	0.095
Başlangıç CD4 sayısı (hücre/μL)	333 (184-540)	239 (39-503)	0.075
Güncel CD4 sayısı (hücre/μL)	648 (418-857)	621 (414-892)	0.930
Başlangıç HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)	116 (28-650)	167 (39-544)	0.402
Güncel HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)*	0	0	0.332
HIV RNA negatifleşme süresi (ay)	3 (3-5)	4 (3-6)	0.187
Antiretroviral tedavi süresi (ay)	48 (27-84)	84 (36-120)	0.031
Dispne varlığı	15 (17.9)	10 (23.3)	0.460
Öksürük varlığı	19 (22.6)	11 (25.6)	0.710
Pnömoni öyküsü	10(11.9)	9(20.9)	0.177
Eozinofil sayısı (hücre/mcL)	100 (100-200)	100 (100-200)	0.908
Eozinofil yüzdesi	2.3(1.2-3.05)	1.8(1.4-2.6)	0.944
Spirometri parametreleri			
FEV1 (ml)	4071.2 ± 768.9	3058.6 ± 834.5	<0.001
FEV1%	108.3 ± 11.6	90.8 ± 17.2	<0.001
FVC (ml)	5127.2 ± 955.7	4455.5 ± 1185.1	<0.001
FVC%	112.1 ± 13.4	107.3 ± 18.5	0.141
FEV1/FVC (%)	79.88 (76.8-83.2)	70.54 (63.9-73.5)	<0.001
FEV3 (ml)	4785 ± 1	3815 ± 1.1	<0.001
FEV6 (ml)	4930 ± 0.9	4200 ± 1.1	<0.001
FEV3/FEV6 (%)	95 (94-96)	92 (90-93)	<0.001
FEV3/FVC (%)	93 (91-95)	87 (82-90)	<0.001
FEV6/FVC (%)	97 (95-98)	94 (91-96)	<0.001
İmpuls Osilometri			
R5 (kPa/L/s)	0.4 (0.3-0.5)	0.45 (0.4-0.5)	0.004
R5 (%)	141 (115.3-160.8)	152 (130-185)	0.019
R20 (kPa/L/s)	0.33 (0.3-0.4)	0.37 (0.3-0.4)	0.037
R20 (%)	137 (111-163)	146 (116-178)	0.114
R5-R20 (kPa/L/s)	0.05 (0-0.1)	0.08 (0.5-0.12)	0.001
X5 (kPa/L)	-0.05 (-0.08 – -0.04)	-0.07 (-0.1– -0.04)	0.680
X20 (kPa/L)	0.05 (0.02-0.07)	0.02 (-0.1-0.05)	0.010
AX (kPa/L)	0.25 (0.12-0.42)	0.55 (0.2-0.9)	<0.001
Fres (Hz)	13.5 (10.3-17.1)	17.6 (13.2-21.5)	<0.001

KHYH: Küçük hava yolu hastalığı, AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome, FEV1: 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV3: 3 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV6: 6 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

p<0.05: istatistiksel anlamlı

Normal dağılıma uyan parametreler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan parametreler ise medyan (25-75 persantil) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

*: Grupların minimum ve maksimum güncel HIV RNA düzeyleri KHYH olmayan grup için sırasıyla 0 ve 1860507, KHYH olan grup için 0 ve 30665'tir.

4.4. Spirometri ve İmpuls Osilometri Parametrelerinin Korelasyon Analizi

Hastaların R5 ve R5-R20 parametrelerinin FEV1, FVC, FEV3 ve FEV6 değerleri ile orta düzeyde negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Fres ve AX değerleri spirometride küçük hava yolu hastalığını değerlendiren tüm parametreler ile (FEV3/FVC, FEV6/FVC, FEV3/FEV6, MMEF 25-75, MMEF 25-75%) orta düzeyde negatif korele bulundu. Spirometri ve İOS parametrelerinin korelasyon analizleri Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Spirometri ve İmpuls Osilometri Parametreleri Arasındaki Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	R5	R20	R5-R20	X5	X20	Fres	AX
FEV1	-0.45 (<0.001)	-0.35 (<0.001)	-0.45 (<0.001)	0.075 (0.403)	0.36 (<0.001)	-0.43 (<0.001)	-0.46 (<0.001)
FEV1%	-0.23 (0.009)	-0.19 (0.032)	-0.30 (0.001)	0.19 (0.027)	0.28 (0.001)	-0.34 (<0.001)	-0.41 (<0.001)
FVC	-0.41 (<0.001)	-0.35 (<0.001)	-0.43 (<0.001)	0.05 (0.534)	0.29 (0.001)	-0.36 (<0.001)	-0.41 (<0.001)
FVC%	-0.16 (0.072)	-0.15 (0.100)	-0.26 (0.004)	0.08 (0.337)	0.20 (0.024)	-0.26 (0.003)	-0.31 (<0.001)
FEV1/FVC	-0.17 (0.059)	-0.78 (0.383)	-0.20 (0.022)	0.14 (0.109)	0.25 (0.004)	-0.29 (0.001)	-0.30 (0.001)
FEV3	-0.44 (<0.001)	-0.38 (<0.001)	-0.45 (<0.001)	0.05 (0.570)	0.34 (<0.001)	-0.42 (<0.001)	-0.44 (<0.001)
FEV6	-0.40 (<0.001)	-0.37 (<0.001)	-0.40 (<0.001)	0.04 (0.635)	0.30 (0.001)	-0.36 (<0.001)	-0.40 (<0.001)
FEV3/FVC	-0.27 (0.002)	-0.22 (0.014)	-0.28 (0.001)	0.07 (0.408)	0.29 (0.001)	-0.33 (<0.001)	-0.30 (0.001)
FEV6/FVC	-0.28 (0.003)	-0.25 (0.007)	-0.25 (0.008)	0.08 (0.373)	0.17 (0.066)	-0.26 (0.004)	-0.26 (0.005)
FEV3/FEV6	-0.24 (0.009)	-0.25 (0.007)	-0.22 (0.016)	0.05 (0.558)	0.22 (0.016)	-0.26 (0.004)	-0.27 (0.004)
MMEF 25-75	-0.21 (0.019)	-0.15 (0.084)	-0.28 (0.002)	0.09 (0.271)	0.22 (0.013)	-0.31 (<0.001)	-0.32 (<0.001)
MMEF 25-75%	-0.28 (0.001)	-0.18 (0.046)	-0.31 (<0.001)	0.18 (0.034)	0.32 (0.001)	-0.37 (<0.001)	-0.43 (<0.001)

p<0.05: istatistiksel anlamlı

Sonuçlar "korelasyon katsayısı (p değeri)" şeklinde belirtilmiştir

4.5. HIV Enfeksiyonuna Dair Özelliklerin Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyonları

Hastaların başlangıç CD4 sayısı ile FVC, FEV3, FEV6 ve FEV3/FVC değerleri arasında zayıf pozitif korelasyon saptandı (sırayla r=0.26, p=0.004; r=0.26, p=0.004; r=0.21, p=0.026; r=0.19, p=0.036). Antiretroviral tedavi süresi ile FEV1, FVC, FEV3,

FEV3/FVC ve MMEF25-75% değerleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (sırayla $r=-0.26$, $p=0.003$; $r=-0.20$, $p=0.028$; $r=-0.21$, $p=0.017$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların HIV Enfeksiyonuna Dair Verilerinin ve Solunum Fonksiyon Parametrelerinin Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Başlangıç CD4	Güncel CD4	Başlangıç HIV RNA	Güncel HIV RNA	HIV RNA negatifleşme süresi	ART süresi
FEV1	0.24 (0.008)	0.13 (0.158)	-0.04 (0.688)	0.03 (0.761)	-0.07 (0.486)	-0.26 (0.003)
FEV1%	0.12 (0.198)	0.05 (0.609)	-0.99 (0.279)	-0.03 (0.719)	-0.20 (0.037)	-0.07 (0.438)
FVC	0.26 (0.004)	0.17 (0.057)	-0.078 (0.388)	0.04 (0.627)	-0.04 (0.675)	-0.23 (0.009)
FVC %	0.10 (0.279)	0.12 (0.194)	-0.08 (0.395)	-0.02 (0.867)	-0.15 (0.113)	-0.01 (0.950)
FEV1/FVC	0.07 (0.451)	-0.07 (0.456)	0.01 (0.953)	-0.07 (0.427)	-0.08 (0.419)	-0.16 (0.073)
FEV3	0.26 (0.004)	0.16 (0.074)	-0.06 (0.548)	0.04 (0.667)	-0.08 (0.409)	-0.26 (0.003)
FEV6	0.21 (0.026)	0.17 (0.073)	-0.06 (0.539)	0.03 (0.745)	0.02 (0.881)	-0.16 (0.080)
FEV3/FVC	0.19 (0.036)	0.02 (0.816)	0.04 (0.698)	-0.06 (0.522)	-0.13 (0.187)	-0.20 (0.028)
FEV6/FVC	-0.01 (0.975)	0.04 (0.658)	0.14 (0.146)	-0.04 (0.680)	-0.18 (0.066)	-0.17 (0.072)
FEV3/FEV6	0.13 (0.163)	-0.03 (0.785)	0.01 (0.953)	-0.04 (0.700)	-0.03 (0.737)	-0.19 (0.045)
MMEF 25-75	0.15 (0.089)	0.01 (0.995)	-0.08 (0.398)	-0.07 (0.429)	-0.20 (0.036)	-0.18 (0.039)
MMEF 25-75%	0.15 (0.093)	0.04 (0.669)	-0.10 (0.286)	-0.07 (0.442)	-0.14 (0.145)	-0.21 (0.017)

$P<0.005$ = istatistiksel anlamlı

Sonuçlar korelasyon katsayısı (p değeri) şeklinde belirtilmiştir.

Başlangıç CD4 sayısı ile İmpuls osilometri parametrelerinden AX ile negatif zayıf korelasyon saptandı ($r=-0.22$, $p=0.015$). CD4 sayısı ile X20 arasında zayıf pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0.19$, $p=0.040$). Kalan impuls osilometri parametreleri ile HIV enfeksiyonuna ilişkin veriler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların HIV Enfeksiyonuna Dair Verilerinin ve İmpuls Osilometri Parametrelerinin Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

	Başlangıç CD4	Güncel CD4	Başlangıç HIV RNA	Güncel HIV RNA	HIV RNA negatifleşme süresi	ART süresi
R5	-0.14 (0.121)	-0.09 (0.331)	0.01 (0.892)	-0.02 (0.815)	-0.04 (0.649)	0.09 (0.305)
R20	-0.16 (0.082)	0.02 (0.846)	-0.08 (0.395)	-0.03 (0.708)	-0.14 (0.155)	0.03 (0.759)
R5-R20	-0.16 (0.075)	-0.14 (0.133)	0.06 (0.534)	0.06 (0.530)	0.03 (0.728)	0.15 (0.096)
X5	0.11 (0.243)	-0.04 (0.632)	-0.05 (0.613)	-0.14 (0.112)	0.03 (0.788)	0.01 (0.939)
X20	0.19 (0.040)	0.14 (0.118)	-0.07 (0.441)	-0.08 (0.390)	-0.08 (0.404)	-0.14 (0.120)
Fres	-0.17 (0.061)	-0.14 (0.128)	0.05 (0.580)	0.06 (0.535)	0.09 (0.325)	0.14 (0.109)
AX	-0.22 (0.015)	-0.13 (0.155)	0.08 (0.399)	0.06 (0.546)	0.06 (0.503)	0.16 (0.068)

P<0.005 = istatistiksel anlamlı

Sonuçlar korelasyon katsayısı (p değeri)) şeklinde belirtilmiştir

4.6. Eozinofil Sayılarının ve Sigara Öyküsünün Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyon Analizi

Hastaların serum eozinofil düzeyleri ile spirometri ya da impuls osilometri parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. “Paket x yıl” cinsinden sigara öyküleri ile FEV1/FVC, FEV3, FEV6, FEV6/FVC, MMEF 25-75 ve MMEF 25-75% değerleri arasında zayıf negatif korelasyon saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Eozinofil ve Sigara Öyküsünün (Paket-Yıl) Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

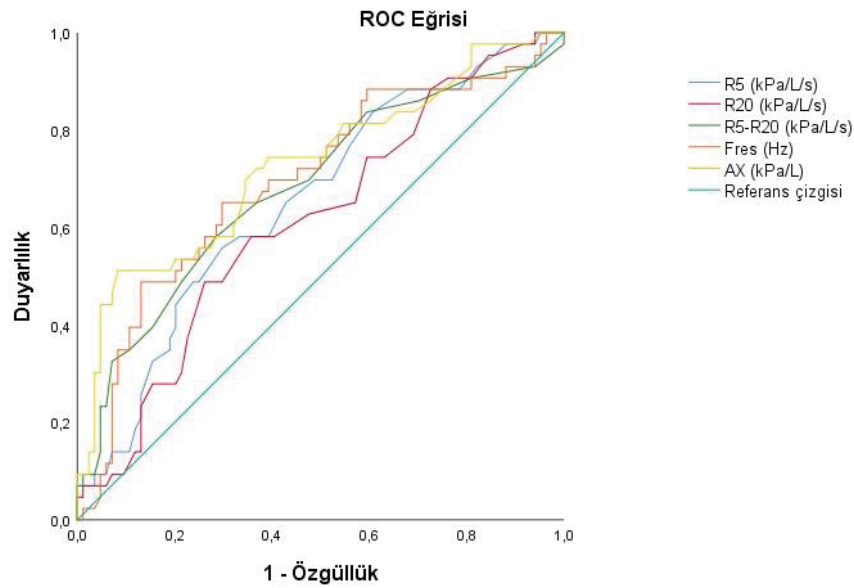
	Eozinofil sayısı	Eozinofil yüzdesi	Sigara (paket x yıl)
FEV1	-0.04 (0.660)	0.02 (0.848)	-0.13 (0.143)
FEV1 %	0.04 (0.676)	0.07 (0.436)	-0.16 (0.065)
FVC	-0.05 (0.550)	-0.01 (0.940)	0.01 (0.873)
FVC%	-0.01 (0.910)	0.07 (0.478)	0.04 (0.642)
FEV1/FVC	-0.08 (0.394)	-0.05 (0.627)	-0.37 (<0.001)
FEV3	-0.06(0.510)	-0.02(0.844)	-0.26 (0.003)
FEV6	-0.06(0.511)	-0.03(0.796)	-0.37 (<0.001)
FEV3/FVC	-0.14(0.120)	-0.09(0.315)	-0.09 (0.343)
FEV3/FEV6	-0.05(0.628)	-0.10(0.332)	-0.04 (0.681)
FEV6/FVC	-0.16(0.094)	-0.15(0.134)	-0.37 (<0.001)
MMEF 25-75	-0.02(0.779)	-0.01(0.922)	-0.32 (0.001)
MMEF 25-75%	-0.01(0.881)	-0.03(0.776)	-0.36 (<0.001)
R5	0.07(0.449)	-0.03(0.759)	0.03 (0.735)
R20	0.16(0.066)	0.12(0.225)	0.11 (0.202)
R5-R20	-0.01(0.902)	-0.06(0.554)	-0.04 (0.618)
X5	-0.11(0.214)	-0.11(0.263)	-0.06 (0.500)
X20	-0.05(0.596)	0.11(0.257)	-0.01 (0.895)
Fres	0.077(0.398)	-0.06(0.509)	0.02 (0.841)
AX	0.03(0.714)	-0.08(0.412)	0.02 (0.807)

P<0.005 = istatistiksel anlamlı

Sonuçlar “korelasyon katsayısı (p değeri)” şeklinde belirtilmiştir

4.7. IOS Parametrelerinin Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etme Düzeyinin Değerlendirilmesi

Küçük hava yolu hastalığı tanımı olarak spirometri ile ölçülen MMEF 25-75 yüzde değerinin 65 ve altında olması kabul edildikten sonra İOS değerleri için ROC analizi yapıldı. İOS parametrelerinin KHYH ayırt edici doğruluğunu gösteren ROC eğrileri Şekil 1’de verilmiştir. X5 dışında tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde KHYH ayırt edebilmekteydi (X5 için eğri altında kalan alan (EAA)=0.559, $p=0.069$). R5 için eşik değer %55.8 duyarlılık, %70.2 özgüllük ile 0.45 kPa/L/s; R5-R20 için eşik değer %58.1 duyarlılık, %71.4 özgüllük ile 0.08 kPa/L/s olarak ölçüldü. Analizler sonucunda AX’in en yüksek özgüllük değeri ile KHYH’nı istatistiksel olarak kabul edilebilir düzeyde ayırt eden eşik değerinin 0.55 kPa/L olduğu saptandı (EAA=0.727, duyarlılık %51.2, özgüllük %91.7, $p<0.001$) (Tablo 8).



Şekil 1. Spirometrik Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etmede Farklı İOS Parametrelerinin ROC Eğrileri

Tablo 8. R5-R20 İçin Hesaplanan Farklı Eşik Değerlerin Küçük Hava Yolu Hastalığını Ayırt Etmede Spirometri ve İOS ile Uyumu

	FEV1/FVC		MMEF 25-75		Toplam N(%)
	>0.75 (n=81)	≤ 0.75 (n=46)	>0.65 (n=84)	≤ 0.65 (n=43)	
R5-R20<0.070	50 (39.4)	18 (14.2)	53 (41.7)	15 (11.8)	68 (53.5)
R5-R20≥0.070	31 (24.4)	28 (22)	31 (24.4)	28 (22)	59 (46.5)
Kappa (p-değeri)	0.213 (0.014)		0.259 (0.003)		
R5-R20 < 0.080	57(44.9)	21(16.5)	60(47.2)	18(14.2)	78(61.4)
R5-R20 ≥ 0.080	24(18.9)	25(19.7)	24(18.9)	25(19.7)	49(38.6)
Kappa (p-değeri)	0.244(0.006)		0.286(0.001)		

R5-R20'nin eşik değeri 0.08 kPa/L/s olarak alındığında küçük hava yolu hastalığını ayırt etmede FEV1/FVC ve MMEF 25-75 ile düşük-orta düzeyde uyumlu olduğu saptandı (sırasıyla kappa=0.213, p=0.014; kappa=0.259, p=0.003). Eşik değer 0.08 kPa/L/s alındığında da MMEF 25-75 ile düşük-orta düzeyde uyumlu olduğu saptandı (sırasıyla kappa=0.286, p=0.001) (Tablo 9).

Tablo 9. Spirometrik Küçük Hava Yolu Hastalığı Tanısına Göre Yapılan ROC Analizi Sonucunda Saptanan IOS Parametreleri İçin Sınır Değerler

Parametreler	Sınır değeri	Eğri altında kalan alan	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	LR (+)	LR (-)	Youden indeksi	p
R5 (kPa/L/s)	0.45	0.655	55.8	70.2	1.88	0.63	0.26	0.004
R20(kPa/L/s)	0.39	0.614	48.8	73.8	1.86	0.69	0.23	0.037
R5-R20 (kPa/L/s)	0.08	0.682	58.1	71.4	2.03	0.59	0.30	0.001
FRES (Hz)	18	0.694	48.8	86.9	3.73	0.59	0.36	<0.001
AX (kPa/L)	0.55	0.727	51.2	91.7	6.14	0.53	0.43	<0.001
X20 (kPa/L)	0.03	0.676	62.8	70.2	2.11	0.53	0.33	0.001

4.8. R5-R20 için belirlenen eşik değere göre hastaların değerlendirilmesi:

R5-R20 için eşik değeri 0.08 kPa/L/s olarak belirlendiğinde 49 hastanın (%38) eşik değeri veya üstünde sonucu olduğu görüldü. R5-R20 ≥ 0.08 kPa/L/s olan grupta yaş, VKİ daha yüksek; FEV1, FVC, FEV/FVC, FEV3, FEV6, FEV6/FVC, MMEF 25-75 değerlerinin daha düşük olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. R5-R20 Sınır Değeri 0.08 kPa/L/s'e Göre Oluşturulan Grupların Özelliklerinin Karşılaştırılması

	R5-R20 < 0.08 kPa/L/s (n=78)	R5-R20 ≥ 0.08 kPa/L/s (n=49)	p
Demografik özellikler ve HIV durumu			
Yaş	40.3 ± 11.5	48.6 ± 12.4	<0.001
Cinsiyet (Erkek)	66 (84.6)	43 (87.8)	0.621
Vücut kitle indeksi (VKİ)	25 (22.3-26.8)	27.8 (24.9-32.2)	<0.001
Sigara öyküsü (paket x yıl)	3.4 (0-15.2)	0 (0-20)	0.850
Biomass maruziyeti	19 (24.4)	17 (34.7)	0.208
Ailede hava yolu hastalığı varlığı	16 (20.5)	13(27.1)	0.395
AIDS tanımlayıcı hastalık varlığı	13 (16.7)	12 (24.5)	0.280
Başlangıç CD4 sayısı (hücre/μL)	324 (134-534)	261 (88-503)	0.406
Güncel CD4 sayısı (hücre/μL)	685 (435-898)	604 (370-858)	0.261
Başlangıç HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)	124 (29-579)	141 (39-734)	0.641
Güncel HIV RNA sayısı ((kopya/ml)/1000)*	0	0	0.582
HIV RNA negatifleşme süresi (ay)	3 (3-5)	4 (3-6)	0.187
Antiretroviral tedavi süresi (ay)	48 (24-84)	72 (36-108)	0.051
Dispne varlığı	13 (16.7)	12 (24.5)	0.280
Öksürük varlığı	18 (23.1)	12 (24.5)	0.855
Pnömoni öyküsü	11(14.1)	8(16.3)	0.732
Eozinofil sayısı (hücre/mcL)	100 (100-200)	100 (100-200)	0.836
Eozinofil yüzdesi	2(1.4-3)	1.7(1.3-2.4)	0.146
Spirometri parametreleri			
FEV1 (ml)	4000.3 ± 797.5	3295.3± 952.4	<0.001
FEV1%	106.4 ±13.8	96 ± 17.3	0.002
FVC (ml)	5201.1 ± 955.7	4420.2 ± 1050.1	<0.001
FVC%	113.6 ± 15.3	105.6 ± 14.3	0.016
FEV1/FVC (%)	78.4 (74.4-81.3)	74.67 (69.5-80.8)	0.037
FEV3 (ml)	4787 ± 1	3931 ± 1	<0.001
FEV6 (ml)	4949 ± 0.9	4268 ± 1	<0.001
FEV3/FEV6 (%)	95 (93.2-95.7)	94 (92.4-95.5)	0.060
FEV3/FVC (%)	92.7 (89.1-95)	90.4 (87.6-93.1)	0.007
FEV6/FVC (%)	97.1 (95.2-98.6)	96 (93.8-97.6)	0.016
MMEF 25-75	3655(2680-4720)	2740(1565-4585)	0.005
MMEF 25-75 (%)	85(65.7-97.2)	64(42-89.5)	0.002
İmpuls Osilometri Parametreleri			
R5 (kPa/L/s)	0.38 (0.32-0.43)	0.52 (0.42-0.59)	<0.001
R5 (%)	133 (110.5-150.5)	170 (143-198.5)	<0.001
R20 (kPa/L/s)	0.33 (0.3-0.4)	0.37 (0.3-0.4)	0.012
R20 (%)	131 (107-163.2)	149 (122.5-177)	0.014
X5 (kPa/L)	-0.06 (-0.1 – -0.04)	-0.06 (-0.1– -0.03)	0.680
X20 (kPa/L)	0.05 (0.04-0.07)	0.01 (-0.02-0.02)	<0.001
AX (kPa/L)	0.19 (0.12-0.31)	0.57 (0.5-1)	<0.001
Fres (Hz)	11.6 (10-14.5)	19.4 (17.4-22.8)	<0.001

KHYH: Küçük hava yolu hastalığı, AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome, FEV1: 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FVC: Zorlu vital kapasite, FEV3: 3 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, FEV6: 6 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim

p<0.05: istatistiksel anlamlı

Normal dağılıma uyan parametreler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılıma uymayan parametreler ise medyan (25-75 persantil) olarak sunulmuştur. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunulmuştur.

*: Grupların minimum ve maksimum güncel HIV RNA düzeyleri KHYH olmayan grup için sırasıyla 0 ve 1860507, KHYH olan grup için 0 ve 76429'dur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, HIV ile enfekte erişkinlerde küçük hava yolu hastalığının önemli sıklıkta saptandığını ve İmpuls Osilometrinin küçük hava yolu hastalığını kabul edilebilir düzeyde ayırt edebildiğini göstermektedir. AX değerinin HİEB’de küçük hava yolu hastalığını saptamada en duyarlı parametre olduğu, bununla birlikte R5 ve R5-R20’nin de ayırt etmeye yardımcı parametreler olduğu gösterilmiştir.

Küçük hava yolu hastalığı için ilk olarak 1979 yılında Detels ve arkadaşları tarafından yapılan yaklaşık 8000 kişinin dahil edildiği bir çalışmada, tanı kriteri olarak MMEF 25-75 yüzde değeri 75 altı alınmıştır [103]. Ardından günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada KHYH tanısında en sık MMEF 25-75 değerinin %65-75 arasındaki çeşitli sınır değeri KHYH tanısında tek başına ya da başka parametrelerle kombine olarak kabul edilmiştir. Brown ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derlemede KHYH tanısında kullanılan spirometri parametreleri için 25 çalışma taranmış, MMEF 25-75 % değeri için 60-75 arasında değişen farklı eşik değerler saptanmıştır. Ancak çalışmaların metodları ve KHYH prevalansları arasında önemli bir heterojenlik olduğundan en uygun eşik değer konusunda bir uzlaşa bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda bu derlemeye de dahil edilen, en güncel ve en geniş popülasyon üzerinde yapılan çalışma kaynak alınarak spirometrik KHYH tanımı MMEF 25-75% değerinin 65’ten düşük olması olarak belirlendi [87]. Bu sınıflamaya göre, çalışmamıza dahil edilen HİEB’de KHYH görülme sıklığı %34 bulundu. Daha önce 104 HIV ile enfekte çocuğun dahil edildiği Afrika’da yapılmış bir çalışmada anormal MMEF25-75 sıklığı %52 saptanmış olup bu çalışmaya dahil edilen hastaların çoğu kırsal alanda yaşamaktaydı [104]. Bu bölgedeki çevresel maruziyetler, hastaların yaşı ve hastalık seyirleri gibi pek çok faktör bu farklılığa neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda, yaş, sigara öyküsü ve biomass maruziyetinin KHYH olan grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, Brown ve arkadaşları BOLD

çalışmasında da KOAH hastalarında KHYH risk faktörleri incelenmiş ve KOAH ile benzer olarak yaş, sigara, VKİ ve biomass gibi pek çok faktörün KHYH için de risk faktörü olduğunu göstermiştir [105]. Bu bulgu, Xiao ve arkadaşlarının KHYH'nın, KOAH ile ortak risk faktörlerine sahip olduğunu ve obstrüktif akciğer hastalıklarının erken bir göstergesi olabileceğini öne sürdükleri çalışma ile uyumludur [87]. Çalışmamızın verilerinin, literatürdeki güncel verilerle uyumlu olması, elde ettiğimiz bulguların geçerliliğini desteklemektedir.

Literatürde, ART'nin CD4 T lenfosit sayısını artırırken, muhtemelen erken dönemde immün restorasyon sendromuna yol açarak sarkoidoz gibi inflamatuvar süreçleri tetikleyebileceği belirtilmiştir [62]. Çalışmamızda ART süresinin hava yolu hastalığı olan grupta daha uzun bulunması, benzer inflamatuvar etkilendirme sonucunda küçük hava yollarında da kronik hasar gelişebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, ART süresinin yaşın ilerlemesiyle beraber artması beklenen bir durumdur. Çalışmamızda, KHYH saptanan HIV ile enfekte hastalarda yaş ortalamasının daha yüksek olması, ART süresinin de bu grupta daha uzun olmasına katkı sağlamış olabilir. Ek olarak, tüm hastalarımızın ART süresi ile MMEF 25-75% değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanması uzayan tedavi süreleriyle orantılı olarak küçük hava yolu akım kısıtlanmasının arttığını göstererek bu teoriyi desteklemektedir.

Çalışmamıza dahil edilen tüm HIV ile enfekte hastaların %19.7'sinde dispne, %23.6'sında öksürük ve %21.3'ünde balgam çıkarma semptomu mevcuttu. Semptomlar arasında KHYH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Literatürde daha önce yapılan bir çalışmada HIV ile enfekte hastalarda benzer solunum semptomları araştırılmış, hastaların spirometrileri normal olsa dahi bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer oranlarda solunum semptomu varlığı bildirilmiştir [106, 107]. Henüz HIV ile enfekte hastalarda dispne etyolojisi net olarak aydınlatılamamış olsa da bazı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Bir çalışmada kardiyopulmoner egzersiz testi ile değerlendirilme yapıldığında kaslara oksijen sunumunun azaldığının ve başka bir çalışmada bu hasta grubunda DLCO düşüşünün izlenmesi, HIV ile enfekte hastalardaki semptomların pulmoner dolaşım anomali sonucu kaynaklandığını düşündürmektedir [106, 108]. Ayrıca, solunum kısı

güçsüzlüğü, solunum yollarında hafif dahi olsa enfeksiyonların etkisiyle gelişen hava yolu hasarı da üzerinde durulan bir mekanizmadır [106].

Bu çalışmada MMEF 25-75 ile belirlenmiş spirometrik KHYH olan grupta FEV1, FVC, FEV1/FVC parametrelerinin yanında FEV3, FEV6, FEV3/FEV6, FEV3/FVC, FEV6/FVC gibi parametrelerin de anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Brown ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde bahsedildiği gibi, KHYH'yi tanımlamak için FEV3/FVC, FEV3/FEV6 ve FEV6/FVC gibi daha az kullanılan parametrelerin de değerli olabileceğini gösteren bulgularımız, bu parametreleri inceleyen daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır [82].

İmpuls osilometri astım, KOAH gibi hava yolu hastalığı olan popülasyonlarda kullanılabildiği gibi bilinen hava yolu hastalığı olmayan sigara içicilerinde ya da semptomu olan olgularda küçük hava yollarındaki patolojik değişiklikleri saptayabildiği bilinmektedir [18, 84, 93, 94, 109]. Literatürde uzlaşıya varılmış normal referans değerler ya da sınır değerler henüz mevcut olmasa da hava yolu hastalıklarında sağlıklı popülasyona kıyasla R5, R5-R20, AX, Fres değerlerinde artış, X5 değerinde negatif yönde artış olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir [17, 18, 95, 96]. Çalışmamızda spirometrik KHYH olan grupta, KHYH olmayan gruba göre R5, R20, R5-R20, AX ve Fres değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek görülmesi literatürdeki sonuçlar ile benzerdir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, R5 değerinin normal aralığı olarak beklenilenin %140'ından az olması belirlenmiştir [110]. Her ne kadar valide edilmiş bir değer olmasa da çalışmamızda KHYH olmayan grupta bile ortalama R5% değerinin %140'tan fazla olduğu, buna kıyasla KHYH olan grupta ise R5% değerinin istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer şekilde, Desiraju ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, erişkinlerde Fres için normal değer aralığı 7-12 Hz olarak belirtilmiştir [17]. Çalışmamızda KHYH olmayan grupta ortalama Fres değerinin 13.5 Hz olup, KHYH olan grupta Fres değerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum HIV ile enfekte hastalarda spirometri ile KHYH saptanmasa bile hava yollarında bir patolojinin mevcut olduğunu, yüksek R5% ve Fres değerlerinin belki de ilerleyen dönemde hava yolu hastalığı gelişeceğine işaret ettiğini düşündürebilir.

Tüm hastaların spirometri ve İOS parametreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde küçük hava yollarındaki direnç artışını yansıtan parametreler olan R5 ve R5-R20; FEV1, FVC, FEV3 ve FEV6 gibi volümlerle orta düzeyde negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca bu değerler hava yollarındaki santral ve periferik hava yolu obstrüksiyonunu yansıtan FEV3/FVC, FEV6/FVC, FEV3/FEV6 ve MMEF 25-75 parametreleri ile zayıf negatif korelasyon gösterdi. Sonuçlarımız hava yollarındaki direnç artışının, spirometride saptanan hava yolu akım kısıtlanması ile korelasyonunu literatür ile uyumlu olarak ortaya koymaktadır [18, 91, 95, 96]. Aynı şekilde R5-R20, AX ve Fres değerlerinin çalışmada incelenen spirometrik parametreler ile negatif anlamlı korelasyonu bu üç parametrenin, spirometri ölçümleri ile hava yolu direnci parametrelerinden daha uyumlu olduğunu göstermektedir.

Drummond ve arkadaşlarının yaptığı 1004 HIV ile enfekte hastayı içeren bir çalışmada hastaların solunum fonksiyon parametrelerindeki düşüş ve bunu etkileyen faktörler incelenmiştir [70]. Bu çalışmada kontrolsüz HIV enfeksiyonu (yüksek viral yük, düşük CD4 sayıları) neredeyse sigara öyküsü kadar düşük FEV1 değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, hastaların HIV enfeksiyonuna ilişkin durumlarıyla solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyon analiz edildiğinde, başlangıç CD4 sayıları ile zorlu manevralar ile ölçülen akciğer hacimlerinden FVC, FEV3 ve FEV6 arasında ve FEV3/FVC ile zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon bulundu. Bu bulgular, başlangıçta daha yüksek immün rezervin, akciğer kapasitesindeki düşüslere karşı düşük de olsa bir koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu korelasyonların zayıf olması hastaların kullandığı farklı ART rejimleri, tedaviye uyum, HIV enfeksiyonunun kontrolü, immün disregülasyon ve kronik inflamasyonun düzeyi gibi HIV ile enfekte hastaların hava yollarını etkileyen pek çok faktörün varlığından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel dizaynı, CD4 sayısının zaman içindeki değişimlerinin solunum fonksiyonları üzerine uzun vadeli etkilerini tam olarak yansıtamayacağından, bu ilişkilerin daha iyi anlaşılması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada HIV parametreleri (CD4 sayıları, HIV RNA düzeyleri, ART süresi) ile impuls osilometri bulguları arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, impuls osilometri küçük hava yollarındaki direnç artışını

hassas bir şekilde ölçerken, bu ölçümlerin hastanın immun ve viral düzeyi gösteren parametrelerden bağımsız olarak artmış olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızdaki iyi kontrol altında olan HIV ile enfekte hastalar çoğunlukta olduğundan, solunum fonksiyonlarını etkileyen faktörlerin etkisinin daha az belirgin olması da olasıdır.

Periferik eozinofili özellikle astım hastalarının tip 2 inflamasyon ile seyreden fenotipinde sık görülür ve yüksek serum eozinofil düzeyleri astım şiddeti, semptomlar ve atak sıklığı ile ilişkilidir [111]. KOAH hastalarında da eozinofil sayısı atak şiddeti ve solunum fonksiyonlarının daha düşük olması ile ilişkili olsa da hastalık patogeneziindeki yeri astım kadar iyi bilinmemektedir [112]. Çalışmamızda hastaların serum eozinofil düzeyleri ile solunum fonksiyon testi parametreleri arasında bir korelasyon saptanmaması, HIV ile enfekte hastalarda immun baskılanmanın bir sonucu olabileceği gibi, HIV'in hava yolu üzerindeki patolojilerinin astımdan ve bazı KOAH endotiplerinden farklı olarak eozinofilik inflamasyon yolağından farklı mekanizmalarla yol açtığını düşündürebilir. Bu hastalarda ileriki çalışmalarda eozinofilik hava yolu inflamasyonunu "Fraksiyone ekshale Nitrik Oksit (FeNO)" ölçümü ya da balgam eozinofilisi ile de değerlendirmek HIV'deki hava yolu hastalığı patogeneziini anlamakta yardımcı olabilir.

Sigara öyküsünün FEV6/FVC, MMEF 25-75 ile orta düzeyde negatif korelasyon göstermesi sigaranın küçük hava yolları üzerine etkisini ortaya koymaktadır. Öte yandan impuls osilometri parametreleri ile korelasyon göstermediği saptandı. Bu durum, sigaranın hem büyük hava yolları (kronik bronşit), hem küçük hava yolları hem de parankim üzerine etkileri olabileceğinden küçük hava yollarını gösteren İOS parametreleri ile anlamlı düzeyde korelasyon saptanmayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca HIV'in küçük hava yolları üzerindeki hasarının kümülatif sigara öyküsünden bağımsız gerçekleşebileceğini de düşündürmektedir.

İOS her ne kadar hava yolu hastalıklarını ayırt etmede spirometriden daha duyarlı bir test olsa da referans değerlerin ve hava yolu patolojileri için sınır değerlerin yokluğu kullanım alanını sınırlandırmaktadır [17, 84, 92]. Çalışmamızda HIV ile enfekte hastalarda KHYH değerlendirmek için kullanılan İOS parametrelerinin tanıs

değeri incelenmiştir. Literatürde daha önce, İOS'un KHYH saptamada, özellikle FEV1/FVC oranı normal ancak distal hava yollarında patoloji bulunan bireylerde daha duyarlı olduğu [17, 84], AX ve Fres'in özellikle küçük hava yollarına özgü patolojik değişiklikleri yansıttığı bilinmektedir [17, 109]. Bu durum, çalışmamızda da gözlenmiş ve özellikle AX ve Fres parametreleri KHYH'nı tanımda yüksek özgüllük göstermiştir. AX için %91.7 özgüllük, KHYH tanısında yanlış pozitiflik oranını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir.

R5 ve R5-R20 parametrelerinin ise literatürdeki verilere benzer şekilde KHYH'nı orta düzeyde ayırt edebildiği göstermiştir (Eğri altında kalan alan sırasıyla 0.655 ve 0.682). Bu durum, R5 ve R5-R20'nin KHYH tanısında tek başlarına yeterli olmasa da destekleyici parametreler olduklarına işaret etmektedir. Daha önce literatürde bildirilen semptomatik, korunmuş FEV1/FVC oranı olan erişkinlerde bildirilen R5 için 0.30 kPa/L/s eşik değeri ve R5-R20 için 0.015 kPa/L/s eşik değerleri; bir başka çalışmada astım hastalarında R5-R20 için eşik değeri 0.07 kPa/L/s belirlenmiş olup çalışmamızdaki eşik değerlerden daha düşük bulunmuştur [93, 109]. Bu farklılık, HIV ile enfekte hastalar gibi özel bir grubu incelememizden ve bu gruptaki küçük hava yolu hastalıklarında hava yolu direncindeki artışın daha belirgin olmasından kaynaklı olabilir.

Fres, akciğerlerin spesifik bir mekanik özelliğine doğrudan atfedilemese de düşük frekanslarda kapasitans bileşeninin baskın olduğu ve yüksek frekanslarda inertans bileşeninin baskın olduğu bölgeleri ayırt eden bir parametredir. Hem obstrüktif hem de restriktif akciğer hastalıklarında, düşük frekanslarda reaktansın daha negatif hale gelmesi ile ilişkili olarak Fres değeri artar [17]. Fres için literatürde bildirilen eşik değere kıyasla çalışmamızda belirlenen eşik değer olan 18 Hz değeri, HIV ile enfekte hastalarda periferik hava yollarında patolojilerin daha belirgin olabileceğini göstermektedir. Bununla beraber Fres'in yüksek özgüllüğünün (%86.9) olması, AX gibi KHYH'nın ayırt edilmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Kesitsel tasarımı nedeniyle, HIV enfeksiyonu ile küçük hava yolu hastalığı arasındaki ilişkinin nedensellik bağlamında değerlendirilmesi, hastaların CD4 düzeylerinin ve viral yükünün dinamik

değişikliklerinin solunum fonksiyonları üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Ayrıca, İOS yöntemi küçük hava yolu fonksiyonlarını değerlendirmede hassas bir yöntem olsa da uzlaşıya varılmış erişkin referans değerlerin yokluğu ve İOS'un genel erişilebilirliğinin sınırlı olması bulguların genelleştirilebilirliğini kısıtlamaktadır. Bu limitasyonlar, gelecekte daha geniş hasta gruplarında, farklı metodolojiler ve uzun dönemli takip çalışmaları ile doğrulayıcı araştırmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Bu çalışma HIV ile enfekte hasta grubunda oldukça sık rastlanılan bir sağlık sorunu olan KHYH'ye dikkat çekmekte ve literatürde bu hasta grubunda İOS ile değerlendirme yapan ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. HIV'in periferik hava yollarındaki immünolojik etkilerini İOS ile erken dönemde tanımlayarak, ileride KOAH'a kadar varabilecek hava yolu hastalıklarını önleme ve yönetiminde İOS'un yer edinebileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ

HIV ile enfekte erişkinlerde küçük hava yolu hastalığı sık görülen bir sağlık sorunudur. Küçük Hava yolu Hastalığını ayırt etmede İOS etkili bir yöntem olup özellikle AX ve Fres'in artışı tanıda kıymetliyken, R5 ve R5-R20 parametreleri de tanıda destekleyici parametrelerdir. Bu çalışmanın sonuçları, HIV'in küçük hava yolları patolojilerini erken dönemde tanıyarak ileride gelişebilecek KOAH gibi ciddi hava yolu hastalıklarını önleme ve hastalık yönetiminde İOS'un önemli bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Global 2024 AIDS Update/Unaid Data. [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 22 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2024-unaids-global-aids-update_en.pdf
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı HIV/AIDS Sürveyans Verileri. [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 22 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf.
3. Varmus H. Retroviruses. Science. 1979;240(4858):1427-35. doi:10.1126/science.3287617
4. 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. 2013;23(4):221-40. doi:10.1002/rmv.1739
5. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, ve ark. Clinical course of primary HIV infection: Consequences for subsequent course of infection. BMJ. 1989;299(6692):154-57. doi:10.1136/bmj.299.6692.154
6. Robb ML, Ananworanich J. Lessons from acute HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2016;11(6):555-60. doi:10.1097/COH.0000000000000316.
7. Hogan C, Wilkins E. Neurological complications in HIV. Clinical Medicine. 2011;11(6):571-75. doi:10.7861/clinmedicine.11-6-571
8. Deeks SG, Tracy R, Douek DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. Immunity. 2013;39(4):633-45. doi:10.1016/j.immuni.2013.10.001
9. Fitzpatrick ME, Kunisaki KM, Morris A. Pulmonary disease in HIV-infected adults in the era of antiretroviral therapy. AIDS. 2018;32(3):277-92. doi:10.1097/QAD.0000000000001712
10. Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, ve ark. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: A cohort study. AIDS. 2010;24(10):1549-59. doi:10.1097/QAD.0b013e32833a3967
11. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. Curr Opin HIV AIDS. 2017;12(1):6-11. doi:10.1097/COH.0000000000000327
12. Ruiz M, Ramirez R. Lung cancer in HIV-infected patients and the role of targeted therapy. J Community Support Oncol. 2015;13(8):282-87. doi:10.12788/jcso.0152
13. Attia EF, Miller RF, Ferrand RA. Bronchiectasis and other chronic lung diseases in adolescents living with HIV. Curr Opin Infect Dis. 2017;30(1):21-30. doi:10.1097/QCO.0000000000000325
14. Petrache I, Diab K, Knox KS, ve ark. HIV associated pulmonary emphysema: A review of the literature and inquiry into its mechanism. Thorax. 2008;63(5):463-69. doi:10.1136/thx.2007.079111

15. Carr TF, Altisheh R, Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organization Journal*. 2017;10:20. doi:10.1186/s40413-017-0153-4
16. Burgel PR, Bergeron A, de Blic J, ve ark. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: An overview. *European Respiratory Review*. 2013;22(128):131-47. doi:10.1183/09059180.00001313
17. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016;33(4):410. doi:10.4103/0970-2113.184875
18. Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med*. 2020;170:105952. doi:10.1016/j.rmed.2020.105952
19. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;34(4):233-44. doi:10.1016/j.jcv.2005.09.004
20. Lekkerkerker A, Kooyk Y, Geijtenbeek T. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res*. 2006;4(2):169-76. doi:10.2174/157016206776055020
21. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, ve ark. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *New England Journal of Medicine*. 1981;305(24):1425-31. doi:10.1056/NEJM198112103052401
22. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, ve ark. Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency Syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71. doi:10.1126/science.6189183
23. Ghys PD, Williams BG, Over M, Hallett TB, Godfrey-Faussett P. Epidemiological metrics and benchmarks for a transition in the HIV epidemic. *PLoS Med*. 2018;15(10):e1002678. doi:10.1371/journal.pmed.1002678
24. Kteily-Hawa R, Hawa AC, Gogolishvili D, ve ark. Understanding the epidemiological HIV risk factors and underlying risk context for youth residing in or originating from the Middle East and North Africa (MENA) region: A scoping review of the literature. *PLoS One*. 2022;17(1):e0260935. doi:10.1371/journal.pone.0260935
25. Derin O. Gender and age trends in HIV incidence in Turkey between 1990 and 2021: Joinpoint and age–period–cohort analyses. *Medicina (B Aires)*. 2024;60(8):1357. doi:10.3390/medicina60081357
26. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk. *AIDS*. 2014;28(10):1509-19. doi:10.1097/QAD.0000000000000298
27. Barry MJ, Nicholson WK, Silverstein M, ve ark. Preexposure prophylaxis to prevent acquisition of HIV. *JAMA*. 2023;330(8):736. doi:10.1001/jama.2023.14461
28. Dökmetaş İ, Hamidi AA. HIV epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri J*. 2016;1(9):6-11.
29. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, Tabak F, Ünal S, editors. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı Sürüm 3.0. [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 22 Kasım 2024]. Erişim adresi: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2024/02/HIV-AIDS.El_Kitabi_Surum.3.pdf
30. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol*. 2016;18:50-6. doi:10.1016/j.coviro.2016.03.004
31. Piot P, Colebunders R. Clinical manifestations and the natural history of HIV infection in adults. *West J Med*. 1987;147(6):709-12.
32. Kemnic TR, Gulick PG. HIV Antiretroviral Therapy. 2024.

33. Benito N, Moreno A, Miro JM, Torres A. Pulmonary infections in HIV-infected patients: An update in the 21st century. *European Respiratory Journal*. 2012;39(3):730-45. doi:10.1183/09031936.00200210
34. Feikin DR, Feldman C, Schuchat A, Janoff EN. Global strategies to prevent bacterial pneumonia in adults with HIV disease. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(7):445-55. doi:10.1016/S1473-3099(04)01060-6
35. Rosen MJ. Pulmonary complications of HIV infection. *Respirology*. 2008;13(2):181-90. doi:10.1111/j.1440-1843.2007.01167.x
36. Benito N, Rañó A, Moreno A, ve ark. Pulmonary infiltrates in HIV-Infected patients in the highly active antiretroviral therapy era in Spain. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2001;27(1):35-43. doi:10.1097/00126334-200105010-00006
37. Chien SM, Rawji M, Mintz S, Rachlis A, Chan CK. Changes in hospital admissions pattern in patients with human immunodeficiency virus infection in the era of pneumocystis carinii prophylaxis. *Chest*. 1992;102(4):1035-39. doi:10.1378/chest.102.4.1035
38. Pulvirenti J, Herrera P, Venkataraman P, Ahmed N. Pneumocystis carinii Pneumonia in HIV-Infected Patients in the HAART Era. *AIDS Patient Care STDS*. 2003;17(6):261-65. doi:10.1089/108729103322108139
39. Sobrino-Vegas P, Miguel LGS, Caro- Murillo AM, ve ark. Delayed diagnosis of HIV infection in a multicenter cohort: Prevalence, risk factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res*. 2009;7(2):224-30. doi:10.2174/157016209787581535
40. Selwyn PA, Pumerantz AS, Durante A, ve ark. Clinical predictors of pneumocystis carinii pneumonia, bacterial pneumonia and tuberculosis in HIV-infected patients. *AIDS*. 1998;12(8):885-93. doi:10.1097/00002030-199808000-00011
41. Cruciani M, Marcati P, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of diagnostic procedures for pneumocystis carinii pneumonia in HIV-1-infected patients. *European Respiratory Journal*. 2002;20(4):982-89. doi:10.1183/09031936.02.01372002
42. Bağcı BA. HIV ve Tüberküloz. Özlü T, Ortaköylü MG, editör. *ASYOD Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi Kitapları Tüberküloz*. Dünya Tıp Kitabevi; 2021.
43. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-Associated tuberculosis: Clinical update. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;50(10):1377-86. doi:10.1086/652147
44. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*. 2008;300(4):423. doi:10.1001/jama.300.4.423
45. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, ve ark. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS*. 2008;22(6):701-05. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f470ac
46. Maitre T, Cottenet J, Beltramo G, ve ark. Increasing burden of noninfectious lung disease in persons living with HIV: A 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*. 2018;52(3):1800359. doi:10.1183/13993003.00359-2018
47. Triplette M, Crothers K, Attia EF. Non-infectious pulmonary diseases and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(3):140-48. doi:10.1007/s11904-016-0313-0

48. Engels EA, Brock MV., Chen J, Hooker CM, Gillison M, Moore RD. Elevated incidence of lung cancer among hiv-infected individuals. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(9):1383-88. doi:10.1200/JCO.2005.03.4413
49. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*. 2006;130(5):1326-33. doi:10.1378/chest.130.5.1326
50. Winstone TA, Man SFP, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. *Chest*. 2013;143(2):305-14. doi:10.1378/chest.12-1699
51. Hessol NA, Martínez-Maza O, Levine AM, et al. Lung cancer incidence and survival among HIV-infected and uninfected women and men. *AIDS*. 2015;29(10):1183-93. doi:10.1097/QAD.0000000000000690
52. Mani D, Haigentz M, Aboulafia DM. Lung cancer in HIV infection. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):6-13. doi:10.1016/j.clcc.2011.05.005
53. Suneja G, Shiels MS, Angulo R, et al. Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the united states. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(22):2344-50. doi:10.1200/JCO.2013.54.8644
54. Staitieh B, Guidot DM. noninfectious pulmonary complications of human immunodeficiency virus infection. *Am J Med Sci*. 2014;348(6):502-11. doi:10.1097/MAJ.0000000000000318
55. Butrous G. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2015;131(15):1361-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006978
56. Barnett CF, Hsue PY. Human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2013;34(2):283-92. doi:10.1016/j.ccm.2013.01.009
57. Feijoo MQ, Toro R, López Vazquez de la Torre M, et al. Relationship between endothelin-1 levels and pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients. *AIDS*. 2014;28(18):2693-99. doi:10.1097/QAD.0000000000000470
58. George MP, Champion HC, Gladwin MT, Norris KA, Morris A. Injection drug use as a “second hit” in the pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1144-46. doi:10.1164/rccm.201204-0609ED
59. Li Y, Li XH, Yu ZX, et al. HIV protease inhibitors in pulmonary hypertension: Rationale and design of a pilot trial in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5(3):538-46. doi:10.1086/682426
60. Amsellem V, Lipskaia L, Abid S, et al. CCR5 as a treatment target in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014;130(11):880-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010757
61. Scarborough M, Lishman S, Shaw P, Fakoya A, Miller RF. Lymphocytic interstitial pneumonitis in an HIV-infected adult: Response to antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2000;11(2):119-22. doi:10.1177/095646240001100210
62. Trevenzoli M, Cattelan AM, Marino F, Marchioro U, Cadrobbi P. Sarcoidosis and HIV infection: A case report and a review of the literature. *Postgrad Med J*. 2003;79(935):535-38. doi:10.1136/pmj.79.935.535
63. Konstantinidis I, Crothers K, Kunisaki KM, et al. HIV-associated lung disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):39. doi:10.1038/s41572-023-00450-5

64. Wallace JM, Stone GS, Browdy BL, ve ark. Nonspecific airway hyperresponsiveness in HIV disease. *Chest*. 1997;111(1):121-27. doi:10.1378/chest.111.1.121
65. Poirier CD, Inhaber N, Lalonde RG, Ernst P. Prevalence of Bronchial hyperresponsiveness among HIV-infected men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):542-45. doi:10.1164/ajrccm.164.4.2010019
66. Gingo MR, Wenzel SE, Steele C, ve ark. Asthma diagnosis and airway bronchodilator response in HIV-infected patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129(3):708-14.e8. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.015
67. Muro M, Marín L, Torio A, Pagan JA, Álvarez-López MR. CCL5/RANTES chemokine gene promoter polymorphisms are not associated with atopic and nonatopic asthma in a Spanish population. *Int J Immunogenet*. 2008;35(1):19-23. doi:10.1111/j.1744-313X.2007.00724.x
68. 2023 Global Initiative for Asthma – GINA, Report GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2023. [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 10 Kasım 2024]. Erişim adresi: 2023. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>.
69. Crothers K, Huang L, Goulet JL, ve ark. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):388-95. doi:10.1164/rccm.201006-0836OC
70. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, ve ark. Association between obstructive lung disease and markers of HIV infection in a high-risk cohort. *Thorax*. 2012;67(4):309-14. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200702
71. Popescu I, Drummond MB, Gama L, ve ark. Activation-induced cell death drives profound lung CD4 + T-Cell depletion in HIV-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):744-55. doi:10.1164/rccm.201407-1226OC
72. Joshi PC, Raynor R, Fan X, Guidot DM. HIV-1–transgene expression in rats decreases alveolar macrophage zinc levels and phagocytosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;39(2):218-26. doi:10.1165/rcmb.2007-0344OC
73. Kling HM, Shipley TW, Patil SP, ve ark. Relationship of pneumocystis jiroveci humoral immunity to prevention of colonization and chronic obstructive pulmonary disease in a primate model of HIV infection. *Infect Immun*. 2010;78(10):4320-30. doi:10.1128/IAI.00507-10
74. Kaner RJ, Santiago F, Crystal RG. Up-regulation of alveolar macrophage matrix metalloproteinases in HIV1+ smokers with early emphysema. *J Leukoc Biol*. 2009;86(4):913-22. doi:10.1189/jlb.0408240
75. Lassiter C, Fan X, Joshi PC, ve ark. HIV-1 transgene expression in rats causes oxidant stress and alveolar epithelial barrier dysfunction. *AIDS Res Ther*. 2009;6(1):1. doi:10.1186/1742-6405-6-1
76. Global Strategy for Prevention, Diagnosis And Management of COPD: 2024 Report. [Internet]. 2024 [Erişim Tarihi 10 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.
77. Crothers K, McGinnis K, Kleerup E, ve ark. HIV infection is associated with reduced pulmonary diffusing capacity. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;64(3):271-78. doi:10.1097/QAI.0b013e3182a9215a
78. Berger KI. Small airway disease syndromes. Piercing the quiet zone. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Özel 1):26-9. doi:10.1513/AnnalsATS.201710-767KV

79. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *The Lancet*. 2004;364(9435):709-21. doi:10.1016/S0140-6736(04)16900-6
80. Usmani OS, Dhand R, Lavorini F, Price D. Why we should target small airways disease in our management of chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(9):2448-63. doi:10.1016/j.mayocp.2021.03.016
81. McFadden ER, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. *Am J Med*. 1972;52(6):725-37. doi:10.1016/0002-9343(72)90078-2
82. Knox-Brown B, Mulhern O, Feary J, Amaral AFS. Spirometry parameters used to define small airways obstruction in population-based studies: Systematic review. *Respir Res*. 2022;23(1):67. doi:10.1186/s12931-022-01990-2
83. Hansen J, Porszasz J, Casaburi R, Stringer W. Re-defining lower limit of normal for FEV1/FEV6, FEV1/FVC, FEV3/FEV6 and FEV3/FVC to improve detection of airway obstruction. *Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Journal of the COPD Foundation*. 2014;2(2):94-102. doi:10.15326/jcopdf.2.2.2014.0144
84. Li LY, Yan TS, Yang J, ve ark. Impulse oscillometry for detection of small airway dysfunction in subjects with chronic respiratory symptoms and preserved pulmonary function. *Respir Res*. 2021;22(1):68. doi:10.1186/s12931-021-01662-7
85. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Berti A. Clinical characterization and predictors of IOS-defined small-airway dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(3):997-1004.e2. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.040
86. Su ZQ, Guan WJ, Li SY, ve ark. Significances of spirometry and impulse oscillometry for detecting small airway disorders assessed with endobronchial optical coherence tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3031-44. doi:10.2147/COPD.S172639
87. Xiao D, Chen Z, Wu S, ve ark. Prevalence and risk factors of small airway dysfunction, and association with smoking, in China: Findings from a national cross-sectional study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1081-93. doi:10.1016/S2213-2600(20)30155-7
88. Saryal SB. Vücut pletismografisi. İçinde: Saryal SB, Ulubay G, editörler. *Türk Toraks Derneği Toraks Kitapları Solunum Fonksiyon Testleri*. Cilt 16. 2012. s. 68-94.
89. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1(1):25898. doi:10.3402/ecrj.v1.25898
90. DuBois AB, Brody AW, Lewis DH, Burgess BF. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *J Appl Physiol*. 1956;8(6):587-94. doi:10.1152/jappl.1956.8.6.587
91. King GG, Bates J, Berger KI, ve ark. Technical standards for respiratory oscillometry. *European Respiratory Journal*. 2020;55(2). doi:10.1183/13993003.00753-2019
92. Bickel S, Popler J, Lesnick B, Eid N. Impulse oscillometry. *Chest*. 2014;146(3):841-47. doi:10.1378/chest.13-1875
93. Cottini M, Licini A, Lombardi C, Bagnasco D, Comberiati P, Berti A. Small airway dysfunction and poor asthma control: A dangerous liaison. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021;19(1):7. doi:10.1186/s12948-021-00147-8
94. Frantz S, Nihlén U, Dencker M, Engström G, Löfdahl CG, Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir Med*. 2012;106(8):1116-23. doi:10.1016/j.rmed.2012.04.010

95. Gong SG, Yang WL, Zheng W, Liu JM. Evaluation of respiratory impedance in patients with chronic obstructive pulmonary disease by an impulse oscillation system. *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2694-700. doi:10.3892/mmr.2014.2528
96. Santus P, Radovanovic D, Pecchiari M, ve ark. The relevance of targeting treatment to small airways in asthma and COPD. *Respir Care*. 2020;65(9):1392-12. doi:10.4187/respcare.07237
97. Ronit A, Mathiesen IH, Gelpi M, ve ark. Small airway dysfunction in well-treated never-smoking HIV-infected individuals. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1602186. doi:10.1183/13993003.02186-2016
98. Ferrand RA, Desai SR, Hopkins C, ve ark. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(1):145-52. doi:10.1093/cid/cis271
99. Chung NPY, Khan KMF, Kaner RJ, O'Beirne SL, Crystal RG. HIV induces airway basal progenitor cells to adopt an inflammatory phenotype. *Sci Rep*. 2021;11(1):3988. doi:10.1038/s41598-021-82143-1
100. Collini P. Lung function declines more rapidly in treated HIV-positive people than in HIV-negative people. *Lancet Healthy Longev*. 2021;2(4):e183-4. doi:10.1016/S2666-7568(21)00059-3
101. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, ve ark. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and european respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88. doi:10.1164/rccm.201908-1590ST
102. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. [Internet]. [Erişim Tarihi 22 Kasım 2024]. Erişim adresi: www.OpenEpi.com
103. Detels R, Rokaw SN, Coulson AH, Tashkin DP, Sayre JW, Massey FJ. The ucla population studies of chronic obstructive respiratory disease. I. Methodology and comparison of lung function in areas of high and low pollution. *Am J Epidemiol*. 1979;109(1):33-58. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112658
104. Ayuk AC, Ndukwu CI, Uwaezuoke SN. Small-airway disease and its reversibility in human immunodeficiency virus-infected children on highly active antiretroviral therapy: A cross-sectional study in an African setting. *Ann Thorac Med*. 2021;16(3):253-59. doi:10.4103/atm.ATM_494_20
105. Knox-Brown B, Patel J, Potts J, ve ark. Small airways obstruction and its risk factors in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: A multinational cross-sectional study. *Lancet Glob Health*. 2023;11(1):e69-e82. doi:10.1016/S2214-109X(22)00456-9
106. Diaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nagaraja HN, Clanton TL. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest*. 2003;123(6):1977-82. doi:10.1378/chest.123.6.1977
107. George MP, Kannass M, Huang L, Scirba FC, Morris A. Respiratory symptoms and airway obstruction in HIV-infected subjects in the HAART era. *PLoS One*. 2009;4(7):e6328. doi:10.1371/journal.pone.0006328
108. Johnson JE, Anders GT, Blanton HM, ve ark. Exercise dysfunction in patients seropositive for the human immunodeficiency virus. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;141(3):618-22. doi:10.1164/ajrccm/141.3.618

109. Pisi R, Aiello M, Frizzelli A, ve ark. Detection of small airway dysfunction in asymptomatic smokers with preserved spirometry: The value of the impulse oscillometry system. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:2585-90. doi:10.2147/COPD.S319972
110. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Schauer J, Kahn T, Hoheisel G. Die impulsoszillometrie in der schweregraddiagnostik obstruktiver lungenerkrankungen. *Pneumologie*. 2009;63(05):266-75. doi:10.1055/s-0028-1119698
111. Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, ve ark. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):96. doi:10.1186/s12890-023-02383-x
112. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335-49. doi:10.2147/COPD.S152291

