

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNHALER KORTİKOSTEROİD KULLANAN
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
PNÖMONİ GELİŞİMİNDE EOZİNOFİLİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ökkeş GÜLTEKİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayşın ŞAKAR COŞKUN

Manisa, 2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimine başladığım 2016 yılından bu yana bilgi ve emeğini benden esirgemeyen, sorunlara karşı verdiği mücadele ve sabırla ilham kaynağım olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşın Şakar Coşkun'a;

Bilimselliği ve öğretme azmi ile ufukumuzu açan, iyilikten yana tavizsiz tavır koyan, vakur hekimlik felsefesi nedeniyle iyi hekimlik için rol modelim olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Pınar Çelik'e;

Hekimliğe büyük pencereden bakmayı öğreten, çok yönlülüğü ile örnek aldığım, bilgi ve deneyimi ile yolumu aydınlatan cumhuriyet aydını değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Arzu Yorgancıoğlu'na;

Halk, adalet ve iyilikten yana ortaya koyduğu cesur duruşu ile örnek aldığım, uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm ve üzerimde çok fazla emeği olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yavuz Havlucu'ya

Naif ve titiz kişiliği ile gece-gündüz demeden can-hıraş çalışan, sorumluluk duygusuna hayran olduğum değerli hocam Sayın Doç. Dr. Tuğba Göktalay'a;

Bilgi ve deneyimlerinden inanılmaz istifade ettiğim, yoğun çalışma temposunda her zaman yanımda olan değerli uzmanımız, abim Sayın Uzm. Dr. Deniz Kızılırmak'a;

Yol arkadaşlarım Dr. Halise Zengin, Dr. Melih Şimşek, Dr. Atalay Özkul, Dr. Müge Gençer Tuluy, Dr. Işıl Sak, Dr. Uğur Fidan, Dr. Cemile Deniz, Dr. Zeynep Yılmaz, Dr. Ömer Doğan ve Dr. Fatmanur Yıldız ve solunum fizyoterapistimiz Seçil Sarı'ya;

Tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hemşire, sekreter ve personeline;

Bu dört yıllık süre boyunca her zaman yanımda olan ve yılmadan, fedakarca beni destekleyen, dert ortağım, yoldaşım sevgili eşim Selda'ya;

Yoğun çalışma şartları nedeniyle büyümelerine çoğu zaman tanıklık edemediğim bir tanecik kızım Ayşe Ela ve oğlum Ali Mete'ye;

Her zaman yanımda olan sevgili anne, baba ve kardeşlerime sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ökkeş GÜLTEKİN

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
TABLolar.....	V
KISALTMALAR	VII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOAH’IN TANIMI	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ	4
2.3.1. TÛTÛN VE TÛTÛN ÜRÛNLERİ.....	4
2.3.2. GENETİK FAKTÖRLER	4
2.3.3. İÇ VE DİŞ ORTAM HAVA KİRLİLİĞİ.....	5
2.3.4. YAŞ	6
2.3.5. CİNSİYET	6
2.3.6. AKCİĞER BÛYÛME VE GELİŞMESİ.....	6
2.3.7. SOSYOEKONOMİK DURUM.....	7
2.3.8. BRONŞİYAL HİPERAKTİVİTE	7
2.3.9. ENFEKSİYONLAR.....	7
2.4. PATOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	7
2.4.1. KOAH PATOGENEZİNDE EOZİNOFİLLERİN ROLÜ.....	8
2.5. KOAH’TA TANI VE KLİNİK ÖZELLİKLER	9
2.5.1. SEMPTOMLAR	9
2.5.1.1. DİSPNE.....	9
2.5.1.2. KRONİK ÖKSÛRÛK	11
2.5.1.3. BALGAM	11
2.5.2. FİZİK MUAYENE	11
2.5.3. SİRİOMETRİ	12
2.5.4. HASTALIĞIN ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	13
2.6. KOAH’TA TEDAVİ	14
2.6.1. KOAH TA NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER	14
2.6.1.1. SİGARA BIRAKMA	14
2.6.1.2. FİZİKSEL AKTİVİTE.....	15
2.6.1.3. PULMONER REHABİLİTASYON	15
2.6.1.4. OKSİJEN TEDAVİSİ	16
2.6.2. STABİL KOAH’TA FARMAKOLOJİK TEDAVİ.....	16
2.6.2.1. B2-AGONİSTLER.....	16
2.6.2.2. ANTİKOLİNERJİKLER.....	16
2.6.2.3. METİL KSANTİNLER	17

2.6.2.4. İNHALE KORTİKOSTEROİDLER (İKS)	17
2.6.3. BAŞLANGIÇ TEDAVİSİ	22
2.6.4. KOAH’TA ALEVLENME TEDAVİSİ.....	23
2.6.5. KOAH VE PNÖMONİ İLİŞKİSİ	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
3.1. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	25
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	25
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	25
3.4. ETİK KURUL ONAYI.....	26
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	26
4- BULGULAR	27
5- TARTIŞMA	55
6-SONUÇ	61
REFERANSLAR.....	62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Akciğer volümleri	13
Şekil 2. KOAH'da birleşik değerlendirme (GOLD 2020)	14
Şekil 3. KOAH ta başlangıç tedavisi (GOLD 2020 den alınmıştır).....	22



TABLolar

Tablo 1. KOAH değerlendirme testi (CAT skorlaması, GOLD 2020)	10
Tablo 2. mMRC dispne skalası (GOLD 2020).....	11
Tablo 3. FEV1'e göre hava akım kısıtlılığı Şiddetinin sınıflaması (1).....	13
Tablo 4. Demografik veriler (n:380)	27
Tablo 5. Hastalardaki komorbiditelerin dağılımı (n:380).....	28
Tablo 6. Kullanılan tedavi rejimine göre hasta dağılımı (n=380)	28
Tablo 7. İKS molekülü bazında hastaların dağılımı (n=380).....	29
Tablo 8. Atak sayısına göre hastaların dağılımı (n=380).....	29
Tablo 9. Akciğer grafisinde zonlara göre pnömoni yaygınlığı.....	29
Tablo 10. Etkilenen zonlara göre pnömoni dağılımı (n=172)	30
Tablo 11. Periferik kan eozinofil sayı ve yüzdelik dağılımı (n=380).....	30
Tablo 12. Balgam kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı (n=234)	31
Tablo 13. Hastaların İKS kullanım durumu ve pnömoni olup olmamasına göre dağılımı....	31
Tablo 14. Eozinofil sayıları ile cinsiyet arasındaki ilişki	32
Tablo 15. Eozinofil yüzdesi ile cinsiyet arasındaki ilişki.....	32
Tablo 16. Eozinofil sayıları ile sigara içme durumu arasındaki ilişki.....	33
Tablo 17. Eozinofil yüzdeleri ile sigara içme durumu arasındaki ilişki.....	33
Tablo 18. Eozinofil sayıları ile İKS kullanımı arasındaki ilişki	33
Tablo 19. Eozinofil yüzdesi ile İKS kullanımı arasındaki ilişki	33
Tablo 20. Eozinofil sayısı ile komorbiditeler arasındaki ilişki.....	34
Tablo 21. Eozinofil yüzdesi ile komorbiditeler arasındaki ilişki.....	35
Tablo 22. Eozinofil sayısı ile atak sıklığı arasındaki ilişki.....	35
Tablo 23. Eozinofil yüzdesi ile atak sıklığı arasındaki ilişki.....	36
Tablo 24. Eozinofil sayısı ile yaş arasındaki ilişki	36
Tablo 25. Eozinofil yüzdesi ile yaş arasındaki ilişki	36
Tablo 26. Pnömoni ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	37
Tablo 27. Pnömoni ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki	37
Tablo 28. Tedavi değişikliği ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişki	37
Tablo 29. Tedavi değişikliği ile kan eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki	38
Tablo 30. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	38
Tablo 31. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile eozinofil yüzdesi arasında ilişki.....	38
Tablo 32. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki.....	39
Tablo 33. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki	39
Tablo 34. Pnömoni ile cinsiyet arasındaki ilişki	39
Tablo 35. Pnömoni ile yaş arasındaki ilişki	40
Tablo 36. Pnömoni ile içilen aktif sigara içme durumu arasındaki ilişki	40
Tablo 37. Pnömoni ile sigara içme süresi arasındaki ilişki	40
Tablo 38. Pnömoni ile atak sayısı arasındaki ilişki	41
Tablo 39. Pnömoni varlığı ile İKS kullanımı arasındaki ilişki.....	41
Tablo 40. Pnömonisi olan hasta grubunun İKS kullanıp kullanmamasının ampirik tedavi değişikliği ile ilişkisi	42
Tablo 41. Tedavide kullanılan İKS molekülü ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki	42
Tablo 42. Pnömoni gelişimi ile TBC sekeli arasındaki ilişki.....	43
Tablo 43. Pnömoni varlığı ile bronşektazi arasındaki ilişki	43

Tablo 44. Pnömoni gelişimi ile solunum yetmezliği varlığı arasındaki ilişki	43
Tablo 45. Pnömoni gelişimi ile başvuru anındaki sigara içiciliği arasındaki ilişki	44
Tablo 46. Pnömoni gelişimi ile başvuru anındaki immünsüpresiflik arasındaki ilişki	44
Tablo 47. Pnömoni varlığı ile mortalite arasındaki ilişki	44
Tablo 48. Pnömoni varlığı ile komorbiditeler arasındaki ilişki	45
Tablo 49. İKS kullanımı ile yaş arasındaki ilişki tablosu (n=380)	45
Tablo 50. İKS kullanımı ile cinsiyet arasındaki ilişki	46
Tablo 51. İKS kullanımı ile sigara içme süresi arasındaki ilişki	46
Tablo 52. İKS kullanımı ile başvurudaki sigara içiciliği arasındaki ilişki	46
Tablo 53. İKS kullanımı ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki	47
Tablo 54. İKS kullanımı ile bronşektazi arasındaki ilişki	47
Tablo 55. İKS kullanımı ile tüberküloz sekeli arasındaki ilişki	47
Tablo 56. İKS kullanımı ile atak sayısı arasındaki ilişki	48
Tablo 57. İKS kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki	48
Tablo 58. İKS kullanımı ile PSİ evresi arasındaki ilişki	48
Tablo 59. İKS kullanımı ile CURB-65 arasındaki ilişki	48
Tablo 60. Gruplar ve cinsiyet arasındaki ilişki	49
Tablo 61. Gruplar ve yaş arasındaki ilişki	49
Tablo 62. Gruplar ile sigara içme durumu arasındaki ilişki	49
Tablo 63. Gruplar ile atak arasındaki ilişki tablosu (n=380)	50
Tablo 64. Gruplar ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki (n=380)	50
Tablo 65. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki (150)	51
Tablo 66. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki (300)	51
Tablo 67. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki (%2)	52
Tablo 68. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki (%4)	52
Tablo 69. Gruplar ve Homojen dağılım gösteren parametreler arasındaki varyans analizi ..	53

KISALTMALAR

AAT	: Alfa-1-Antitripsin
ABY	: Akut Böbrek Yetermezliği
ANOVA	: Analysis Of VAriance
CAT	: Copd Assessment Test
CURB-65	: Confusion, Urea, Respiratory Rate, Blood Pressure, Yaş ≥ 65
DALY	: Disability Adjusted Life Years
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FEV1	: Forced Expiratory Volume 1
FVC	: Forced Vital Capacity
GOLD	: Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
GST	: Glutasyon S-Transferaz
HT	: Hipertansiyon
İKS	: İnhal Kortikosteroid
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTI	: Kuru Toz İnhaler
KY	: Kalp Yetmezliği
LABA	: Long-Acting Beta-Agonists
LAMA	: Long Acting Muscarinic Antagonist
LPG	: Liquefied Petroleum Gas
MMP	: Matrix Metalloproteinases
mMRC	: Modified Medical Research Council
NO2	: Azot Dioksit
OSAS	: Obstrüktif Sleep Apne Sendromu

ÖDI	: Ölçülü Doz İnhaler
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PM10	: Partikül Madde 10
PM2,5	: Partikül Madde 2,5
PSİ	: Pneumonia Severity İndex
SABA	: Short-Acting Beta-Agonists
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SOLM	: Solid Organ Malignitesi
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada inhaler kortikosteroid kullanan, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) tanılı hastalarda gelişen pnömonide kan eozinofilinin rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç yöntem:

01.01.2015 tarihi ile 22.06.2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi'ne başvuran ve KOAH alevlenme nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatışı yapılan 40 yaş üstü, GOLD kriterlerine göre SFT'de post-bronkodilatör obstrüksiyonu olan, yatışında detaylı anamnezi alınan, kanda hemogram çalışılan, akciğer grafisi çekilen ve son 3 ayda kullandığı inhaler tedavileri bilinen 380 hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların akciğer radyografileri pnömoni varlığı açısından değerlendirildi ve hastalar İKS kullanıp kullanmamasına göre; inhale kortikosteroid kullanıp pnömoni gelişenler, inhale kortikosteroid kullanıp pnömoni gelişmeyenler, inhale kortikosteroid kullanmayıp pnömoni gelişenler ve inhale kortikosteroid kullanmayıp pnömoni gelişmeyenler olarak dört farklı gruba ayrıldı. Sonrasında bu gruplar kan eozinofil yüzdelik dilimleri ($\leq 2\%$, $\geq 2-4\%$ ve $\geq 4\%$) ve kan eozinofil sayıları (<150 , $\geq 150-300$ ve ≥ 300) açısından karşılaştırıldı.

Yaş, cinsiyet, sigara içme süresi ve sigara içme durumu, SFT parametreleri, kullanılan İKS etken maddeleri, ko-morbiditeleri ve daha önce solunum yetmezliğinin olup olmaması gibi pnömoni gelişimiyle ilişkili olabilecek veriler ve hastanede yatış süresi, kültürde üreme olup olmaması ve üreyen mikroorganizmalar açısından karşılaştırmalar yapıldı.

Bulgular:

Dahil edilme kriterlerini karşılayan 380 hasta çalışmaya dahil edildi. %89,2'si erkek olan hastaların ortalama yaşları 66,9 olarak saptandı.

Çalışmamızda KOAH hastalarının %23,4'ünün solunum yetmezliği nedeniyle oksijen tedavisi kullandığı, %28,9'unun aktif içici olduğu ve %72,6'sının en az bir komorbiditesinin olduğu görüldü.

Takipleri süresince hastaların %45,3 'ünün en az bir defa pnömoni bağlı atakla başvurduğu ve bu pnömoninin -en sık sağ akciğer alt zon olmak üzere- %57'sinde tek zon etkilediği görüldü.

Eozinofil sayısının hastaların %85'inde mililitrede 300 hücreden, eozinofil yüzdesinin ise %79,7'sinde %2'den az olduğu saptanmasına karşın %80'nin İKS içeren tedavi rejimi kullandığı saptandı. Bu aşırı tedaviye rağmen İKS kullanımı ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını görüldü. İKS kullanan hastalarda daha sık ampirik antibiyoterapi değişikliğine gidildiği, bu hastalarda pnömoninin daha şiddetini olduğu ve İKS kullanımının hastane yatış süresini uzattığı saptandı.

65 yaşında büyük olmak, erkek cinsiyet, solid organ malignitesi ve eozinofil sayısının 150'den düşük olmasının KOAH hastalarında pnömoni gelişimi ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda gelişen pnömoninin artmış mortalite neden olduğu görüldü.

Sonuç:

Hastaların eozinofil sayısı ve yüzdesinden bağımsız bir şekilde İKS kullandıkları, İKS kullanımı ile pnömoni gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı, ancak İKS kullanan hastalarda pnömoni geliştiğinde daha uzun süre hastanede kaldıkları ve daha sık ampirik tedavi değişikliğine gidildiği, eozinofil sayı ve yüzdesi ile pnömoni gelişimi arasında ters orantı olduğu, bu ilişkinin eozinofil sayısı 150'nin altındayken daha belirgin hale geldiği görüldü. Günlük pratikte eozinofil sayısı 150'nin altında olan hastalarda İKS kullanımı açısından dikkatli değerlendirilmesi sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler:

İKS kullanımı, eozinofil, pnömoni, KOAH

SUMMARY

Purpose:

In this study, our goal was to determine the role of blood eosinophiles in Chronic Obstructive Lung Disease (COPD) patients who use inhaled corticosteroids.

Materials and Methods:

We have included 380 patients with COPD exacerbation who were older than 40 years and have obstruction in their postbronchodilator PFT, presented with a detailed history including inhaler treatment used in last 3 months, chest radiograph and blood count, hospitalized in Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hospital Pulmonology Clinic between 01.01.2015 and 22.06.2020.

Patients who meet the inclusion criteria were evaluated with their chest radiographs whether they have pneumonia, use ICS or not. Patients were classified to 4 groups; those who use ICS and has pneumonia, do not use ICS and have pneumonia, use ICS and not have pneumonia, do not use ICS and not have pneumonia. Then these groups were compared by their eosinophile percentages ($\leq 2\%$, $\geq 2-4\%$ and $\geq 4\%$) and blood eosinophile count (<150 , $\geq 150-300$ ve ≥ 300).

Presence of patient factors like age, sex, smoking duration and situation, PFT parameters, used ICS agents, comorbidities, hospitalisation duration, respiratory failure which may have had a part in developing pneumonia, culture positivity and positive bacteria have been compared.

Results:

Of 380 patients who meet the inclusion criteria have been included. 89.2% were male and median age was 66.9.

Our study has found that 23.4% of COPD patients were using long term oxygen therapy (LTOT), 28.9% were active smokers and 72.6% had at least one comorbidity.

During their follow-up 45.3% of patients had at least one COPD exacerbation with pneumonia. The most affected zone were right lower zone and 57% of cases were

confined in one zone only in chest radiograph. 85% of the patients had eosinophile count lower than 300 cells per mililiter and 79.7% had eosinophile percentage lower than 2% blood leukocyte. Despite these findings, 80% of the patients had been using inhaler treatment with ICS. Despite this overtreatment, there was no significant relationship between ICS use and the presence of pneumonia. It was found that empirical antibiotherapy changes were made more frequently, pneumonia was more severe and hospital stay was longer in patients using ICS treatment.

Being older than 65 years, male sex, having solid organ malignancy and blood eosinophile count lower than 150 have been found correlated with pneumonia. Having pneumonia was correlated with higher rates of mortality compared to patients without pneumonia in COPD patients.

Conclusion:

We have found that in COPD patients, there is no relation with ICS usage and blood eosinophile count and percentage, although ICS usage was found related with higher pneumonia severity and frequency of ampirical antibiotherapy change. Eosinophile count and percentage have been found inversely proportional with developing pneumonia and this is more prevalent if blood eosinophile is lower than 150.

We recommend that in clinical setting, caution is advised when prescribing ICS to patients with 150 blood eosinophile count.

Keywords:

ICS use, eosinophiles, pneumonia, COPD

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), persistan hava akım kısıtlılığı ile seyreden, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir akciğer hastalığıdır (GOLD 2020). Sigara dumanı ve benzeri partiküllere kronik maruziyetin tetiklediği inflamasyon ve bunun sonucunda oluşan KOAH, tüm dünyada önemli bir morbidite ve üçüncü en sık mortalite nedenidir ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))), Erişim tarihi:14 Aralık 2020).

KOAH tedavisinde kullanılan ilaçların büyük bir bölümü inhaler teknikle kullanılmaktadır. Bu tekniğin uygulanabilmesi için özel aparatlara ihtiyaç duyulmakta ve bu da tedavi maliyetini arttırmaktadır. Avrupa Birliğinde ki sağlık harcamalarının %6'sı solunum yolu hastalıkları nedeniyle yapılmakta ve bunun %56'sını KOAH tedavisi oluşturmaktadır (GOLD 2020).

Hastalığa yönelik farkındalığını arttırmak, risk faktörlerini, korunmayı, tanı metodolojisini ve tedavi yaklaşımları sunmak için biraraya gelmiş akademisyenlerden oluşan Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) periyodik olarak rehberler yayınlamakta ve bu rehberler tüm dünyada başvuru kaynağı olarak kullanılmaktadır. GOLD, KOAH hastalarını semptom durumu ve atak riskine göre gruplandırılmakta ve bu gruplandırma üzerinden tedavi önerisinde bulunmaktadır.

GOLD tarafından KOAH'ta inhaler kortikosteroid (İKS) kullanımı için sınırlı endikasyonlar bulunmasına rağmen, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de İKS'ler KOAH hastalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KOAH hastalarının %62'sinin İKS içeren tedavi rejimi kullandığı saptanmış ve bu çalışmaya dahil edilen hastaların %70'den fazlasının KOAH için fazladan tedavi kullandığı gösterilmiştir (Gunen ve ark 2015).

Ayrıca yapılan çalışmalarda KOAH hastalarında kullanılan İKS tedavisi ile pnömoni riskinde artış olduğu saptanmıştır. Güncel literatürde bu risk genel kabul gören bir durum olsa da, bu durumun tedavide kullanılan İKS molekülüne göre artıp artmadığı net değildir.

KOAH tedavisinde İKS'lerin aşırı kullanımı hem lokal veya sistemik yan etki potansiyelleri nedeniyle hastalar için önemli riskleri barındırmakta hemde tedavi maliyetinde artışı neden olmaktadır.

Lökositlerinin yüzde %1-3'ünü oluşturan eozinofiller, sayı olarak milimetreküpte 350 ye kadar normal olarak kabul edilmektedir. Kan eozinofillerinin sayısı birçok hastalık ve durumdan etkilenebilmektedir (Rothenberg 1998).

Yapılan çalışmalarda balgamda eozinofilisi olan hastaların steroid tedavisine daha iyi yanıt verdiği ve kan eozinofilisinin balgam eozinofilisinin dolaylı bir belirteci olduğu gösterilmiştir (Pizzichini 1998, Bafadhel 2011).

Bu çalışmada İKS kullanan KOAH hastalarında gelişen pnömonide kan eozinofilisinin rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH'ın Tanımı

KOAH, genellikle zararlı gaz ve partiküllerin neden olduğu, havayolu ve alveolar anormalliklere bağlı persistan solunum semptomları ve hava akım kısıtlılığı ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir akciğer hastalığıdır (GOLD 2020).

2.2. Epidemiyoloji

Hastalığın yavaş seyirli oluşu, semptomların yaşlılık veya sigara içmenin doğal bir sonucu olarak görülmesi ve uygunsuz spirometri gibi nedenlerle hastalığın teşhisinde ve toplumdaki sıklığını belirlemede zorluklar mevcuttur. KOAH, sigara içme prevalansı ile doğru orantıda ekonomik ve sosyal yüke neden olan dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite sebebidir. Küresel hastalık yükü çalışmasına göre 2016 yılında dünya çapında 251 milyon KOAH vakası bildirilmiştir. 2015 yılı verilerine göre %90'ı düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere 3.17 milyon ölüme neden olmuştur ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)), Erişim tarihi: 14 Aralık 2020). DSÖ'ye göre 2016 yılı verilerine göre dünyada 3. en sık ölüm ve 7. en sık engelliliğe ayrılmış yaşam yılı (DALY) nedenidir (<https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>, Erişim tarihi: 14 Aralık 2020) ve 2016 yılında KOAH'a bağlı 100.000'de 45 olan KOAH'a bağlı ölümün, 2060 yılında 100.000'de 69 olacağı öngörülmüştür(https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/, Erişim tarihi: 14 Aralık 2020).

Ulusal hastalık yükü çalışmasına göre 2000 yılında ülkemizde DALY nedenleri arasında 7. sırada saptanan KOAH 2013 yılında 3. sıraya yükselmiştir (http://www.hips.hacettepe.edu.tr/UHYCSunumu_06122016.pdf, Erişim tarihi: 14 Aralık 2020). Türkiye'de yapılan nokta prevalans çalışmalarında KOAH prevalansı 40 yaş üstü kişilerde %11.1 ve %18.1 arasında değişmektedir (Örnek ve ark 2015, Gunen ve ark 2008).

2.3. Risk faktörleri

KOAH çevresel faktörler ve genetik özelliklerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sigara içimi en sık neden olmasına rağmen her sigara içen kişide KOAH gelişmemesi bu duruma gerekçe olarak gösterilmektedir. KOAH sigara içmeyen kişilerde de gelişebilmektedir. Sigara içiciliği dışında bireysel veya mesleki toz, gaz ve duman maruziyeti, iç ve dış ortam hava kirliliği, artmış havayolu duyarlılığı ve akciğer gelişim anormallikleri KOAH nedenlerindendir (GOLD 2020). Fakirlik, sosyal eşitsizlik, yetersiz beslenme KOAH gelişimi ile dolaylı ilişkisi olan diğer risk faktörleridir (Mannino ve Buist 2007).

2.3.1. Tütün ve tütün ürünleri

Sigara en önemli risk faktörü olup sigaraya başlama yaşı, sigara içim süresi ve sıklığı KOAH gelişiminde önemli diğer unsurlardır. Sağlıklı kişilerde 35 yaşından sonra yıllık ortalama FEV1 kaybı 30 ml iken, sigara içimi 3-4 kat daha fazla FEV1 kaybına neden olabilmektedir. Sigara dumanına pasif maruziyet, nargile, puro gibi diğer tütün ürünleri de KOAH gelişimi ile ilişkilidir.

2.3.2. Genetik Faktörler

Her sigara içicisinde KOAH gelişmemesi ve bazı ailelerde KOAH'ın daha sık görülmesi genetik faktörlerin hastalık gelişimi ile ilişkili olacağını düşündürmüştür. Alfa-1 Antitripsin (AAT) eksikliği KOAH gelişimi ile ilişkisi ortaya en iyi konulan genetik risk faktörüdür. KOAH'ın %1,2-2'sinin AAT eksikliğine geliştiği düşünülmektedir (Costa ve ark 2019, Menga ve ark 2020). AAT eksikliğine bağlı gelişen KOAH daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve bu hastalarda sigara maruziyeti daha az bulunmaktadır. AAT eksikliğine bağlı gelişen KOAH'ta amfizem, baskın tip olarak saptanmıştır (Rubio ve ark 2018).

2.3.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Pasif içicilik ve biomass maruziyeti en önemli iç ortam hava kirleticilerindendir. Sigara içici biriyle evlenen ve günde 1 paket veya daha az pasif sigara dumanına maruz kalan kadınlarda KOAH gelişme riski 2.5 kat yüksek saptanmıştır (Kalandidi ve Trichhopoulos 1987).

Odun, odun kömürü, hayvan gübresi ve diğer bitkilerde elde edilen bütün malzemelere “biomass” denmektedir. Bunların ısınma veya pişirme amacıyla yakılması sonucu ortaya çıkan dumana maruz kalınması ise “biomass maruziyeti” olarak adlandırılmaktadır. Dünya genelinde şehirlerin %50’sinde ve kırsal bölgelerin %90’ında biomass yakıt kullanılmaktadır (Salvi ve Barnes 2009). Katı yakıtlar ile KOAH gelişimi arasında pozitif bir ilişki vardır (Kurmi ve ark. 2010). Her yıl iç ortam hava kirleticilerine bağlı meydana gelen 4.3 milyon ölümün %22’si KOAH bağlı olmaktadır (<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/indoor-air-pollution>. Erişim tarihi: 14 Aralık 2020). Gelişmekte olan ülkelerdeki KOAH’a bağlı ölümlerin %50’si biomass kaynaklıdır ve bu ölümlerin %75’i kadınlarda meydana gelmektedir.

Biomass maruziyetinden korunmak için LPG, elektrik ve biogaz gibi diğer enerji kaynaklarının kullanılması, biomass kullanılması gerekiyorsa ortamdaki hava sirkülasyonunun iyi sağlanması ve çocukların bu ortamda uzak tutulması önerilmektedir (Rajendra ve ark. 2018).

Dış ortam hava kirliliğinin en önemli nedenleri araç egzozları, termik santraller, bina ısıtma sistemleri ve endüstriyel üretim nedeniyle oluşan PM10, PM2,5, karbonmonoksit, kükürt dioksit ve azot dioksit gibi kirleticilerdir.

Dış ortama açık bir organ olan akciğerlerin dış ortam hava kirliliğinde etkilenmesi beklendik bir sonuç olup yoğun bir caddeye yakın yaşayan kadınlarda KOAH riskinin 1.79 kat arttığı ve PM10, NO2’e kronik maruziyetin KOAH ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Schikowski ve ark. 2005). Trafiğin yoğun olduğu yolda yürümenin KOAH’lı hastaların semptomlarını arttırdığı bilinmektedir (Sinharay ve ark. 2018).

2.3.4. Yaş

Yaşlanmayla birlikte tüm hayati organlarda fonksiyon kaybı olmaktadır. Akciğerler açısından özellikle 35 yaşından sonra yıllık progresif FEV1 kaybı başlamakta ve yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan alveolar boşlukta genişleme ve akciğer elastikiyetinde azalma durumuna “senil amfizem” denilmektedir. Bu durum alveol duvar bütünlüğünün korunması nedeniyle KOAH’tan ayrılır (Mercado ve ark. 2015). Ayrıca kas kuvvetindeki azalma ve toraks kafesindeki yaşa bağlı anatomik değişikliklerde solunum fonksiyonlarını etkilemektedir. İleri yaş KOAH için bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Ancak bütün bu değişikliklerin yaşla birlikte artan maruziyet nedeniyle mi geliştiği, yoksa direkt yaşlılığın kendisinden mi kaynaklı olduğu bilinmemektedir.

2.3.5. Cinsiyet

KOAH genellikle erkeklere özgü bir hastalık olarak bilinmektedir, ancak sigara kullanımının artmasına bağlı olarak son yıllarda sigaraya bağlı KOAH prevalansı kadınlarda da artmıştır. Sigara dışı KOAH hastalarının 2/3’nü kadınlar oluşturmaktadır (Salvi ve Barner 2009). Kadınların anatomik farklılıklar, sosyal eşitsizlik gibi nedenlerle hastalığa daha hassas olması beklense de, cinsiyet hormonlarının KOAH gelişimi ile ilişkisi net değildir. KOAH tanısı olan kadınlar erkeklere göre daha çok dispne ve daha az balgam tariflemektedirler. 20 paket-yıldan az sigara öyküsü olan kadınlarda erkeklere göre daha düşük FEV1 ve hastalığın daha yüksek GOLD evresinde oldukları gösterilmiştir (Sorheim ve ark. 2010).

2.3.6. Akciğer Büyüme ve Gelişmesi

Akciğer gelişiminin en önemli basamağı fetal ve doğum sonrası birkaç yıl olmak üzere, uterin hayattan erken erişkinliğe kadar devam etmektedir. Prenatal ve postnatal sigara maruziyeti, düşük doğum ağırlığı ve enfeksiyonlar akciğer gelişimini olumsuz yönde etkileyebilmekte ve KOAH gelişimi için risk teşkil etmektedir. Bu riskin ciddiyeti hasarın boyutuna, süresine ve zamanlamasına bağlıdır (Stocks ve Sonnappa 2013).

2.3.7. Sosyoekonomik durum

Sosyoekonomik durum; gelir, eğitim, meslek ve barınma alanları gibi parametreler üzerinden bir bireyin toplumdaki statüsünün belirtilmesidir. KOAH gelişimi üzerine olan etkisi bilinmemektedir. Ancak gelir düzeyi ve eğitim seviyesi düşük ve uygun barınma alanları olmayan kişilerde sık enfeksiyon, beslenmede yetersizlik, kalabalık ev ortamı ve artmış sigara kullanımı neden olmakta ve bunun sonucunda KOAH ve solunumsal hastalıklar açısından risk olarak kabul edilmektedir (Sahni ve ark. 2017).

2.3.8. Bronşiyal Hiperaktivite

Astımlı hastaların %20 sinde kalıcı hava akım kısıtlılığı gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda astımı olan kişilerde KOAH gelişme riski 12 kat fazla bulunmuştur (Silva ve ark. 2004).

2.3.9. Enfeksiyonlar

Özellikle çocukluk çağında geçirilen solunumsal enfeksiyonun solunum fonksiyonlarında azalma ve artmış semptomla ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde tüberkülozun kronik solunum hastalıklarıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (Byrne ve ark. 2015).

2.4. Patoloji ve Patofizyoloji

Sigara, hava kirliliği ve biomass yakıt sonucu oluşan duman inhalasyonu akciğerde inflamasyonunu tetiklemektedir. Temel inflamatuvar hücreler makrofajlar, nötrofiller ve CD8 T lenfositlerdir. İnflamatuvar hücreler tarafından salgılanan biyobelirteçler birbirleriyle veya yapısal hücrelerle etkileşime geçerek hastalığın oluşmasına neden olmaktadır. Patolojik değişiklikler genel olarak havayolu, akciğer parankimi ve pulmoner vasküler yatakta meydana gelmektedir (Hogg ve Timens 2009). Oluşan kronik inflamasyon sonucunda havayollarında goblet hücre hiperplazisi, epitel metaplazisi, submukozal bezlerde hipertrofi ve düz kas miktarında artış sonucu havayolu duvarında kalınlaşma meydana gelmekte, akciğer parankiminde ise alveol duvar harabiyeti sonucu inflamatuvar yanıtı sekonder proteaz/anti-proteaz

dengeinde bozulma sonucunda amfizem gelişmektedir. Ayrıca oksidan stres patogeneğinde önemli bir diğer unsurdur. Sigara dumanında ve nötrofillerden salınan oksijen radikalleri doku harabiyetine katkıda bulunmaktadır (Barnes ve ark. 2003).

Etkilenmenin asinusta oluşum yerine göre sentriasiner, panlobüler, irregüler ve paraseptal amfizem olmak üzere 4 farklı amfizem tipi tanımlanmıştır. Sentriasiner amfizem, sigara ile en ilişkili amfizem tipi olup yaygın, üst zon apikal ve posterior segmentlerin baskın olarak etkilendiği tiptir (Berg ve Wright 2016). Panlobüler amfizem ise özellikle AAT eksikliğinde görülebilmektedir.

Pulmoner hipertansiyonun ilk bulgusu intimal kalınlaşma olup bunu düz kas hipertrofisi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izler. Bunların sonucunda endotelial disfonksiyon oluşur (Peinado ve ark. 1999). Amfizem nedeniyle ventile olmayan akciğer alanlarında ventilasyon perfüzyon eşitsizliğini azaltmak amacıyla vazokonstriksiyon meydana gelmekte ve ilerleyen dönemde amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişmektedir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon sonucunda pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişmekte ve PHT'ye bağlı sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gelişerek kor pulmonale oluşmaktadır.

İki milimetre ve daha küçük bronşiollerdeki obstrüksiyon ve remodelling sonucunda artış hava yolu direnci gelişmekte (Berg ve Wright 2016) ve bu patolojik değişiklikler klinikte daha çok obstrüktif bronşiyolit olarak görülmektedir.

2.4.1. KOAH patogeneğinde eozinofillerin rolü

Eozinofiller kandaki sayısından daha fazla oranda dokularda bulunmaktadır. KOAH hastalarının % 10-40 kadarının balgamında eozinofili saptanmıştır, ancak bu durumun KOAH patogeneğinde rolü net olarak bilinmemektedir. Artmış balgam eozinofilisinin alevlenme riskinde artmış ile ilişkili olduğu ve steroid tedavisine iyi yanıtın bir belirteci olduğu belirtilmektedir (Pizzichini ve ark. 1998, Leigh ve ark 2006).

2.5. KOAH'ta Tanı ve Klinik Özellikler

Kronik öksürük, progresif nefes darlığı veya balgam çıkarma yakınması olan ve yukarıda tanımlanan risk faktörlerine maruziyet öyküsü olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. Kabul edilebilirlik kriterlerine uygun olarak yapılan SFT'de post bronkodilatör FEV1/FVC $< \%70$ ise KOAH tanısı konulur (GOLD 2020).

2.5.1. Semptomlar

2.5.1.1. Dispne

KOAH'ın temel semptomu nefes darlığıdır ve zaman içerisinde ilerleyici özellik göstermektedir. Sağlıklı bireylerde nefes alma farkedilmeyen bir iştir. Ağır eforla bir miktar nefes darlığı hissedilebilir, ancak bu durum istirahatle geçici özelliktedir. Dispne solunum işinin artarak bilinç düzeyine çıkması olarak tanımlanabilir (Akkaynak S. Solunum hastalıkları 3. baskı. Dünden günümüze göğüs hastalıkları kaynakları. Toraks kütüphanesi. Erişim tarihi: 14 Aralık 2020). Hastalar dispneyi nefes almada zorluk hissi, nefes almak için harcanan eforda artma, tıkanma, hava açlığı olarak tanımlayabilmektedir (Elliott ve ark. 1991). Başlangıçta eforla ortaya çıkan dispne zaman içerisinde istirahatte de meydana gelmektedir. Hasta tarafından sigaraya, yaşlılığa veya başka nedenlere bağlanması nedeniyle geç farkedilmektedir. KOAH'da semptom değerlendirmesi CAT (COPD Assessment Test: KOAH değerlendirme testi) skoru, dispne değerlendirilmesi mMRC (Modified Medical Research Council) skoru ile yapılmaktadır (**Tablo 1,2**).

Tablo 1. KOAH değerlendirme testi (CAT skorlaması, GOLD 2020)

Parametre	Derecelendirme	Parametre
Hiç ksrmyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli ksryorum
Akciğerlerimde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim tamamen balgam dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma var
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumuna rağmen evimden çıkmaya çekiniyorum
Rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle rahat uyuyamıyorum
Kendimi çok güçlü/enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç güçlü/enerjik hissetmiyorum

Tablo 2. mMRC dispne skalası (GOLD 2020)

Evre-1	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
Evre-2	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
Evre-3	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
Evre-4	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
Evre-5	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

2.5.1.2. Kronik öksürük

8 haftadan uzun süren öksürük olarak tanımlanır. KOAH dışında post nazal akıntı, gastroözefagiyal reflü, astım gibi diğer hastalıklarda da görülebilir. Spesifik bir semptom değildir, ancak KOAH hastalarında genellikle ilk semptomdur. Hastalar tarafından sigara içmenin veya partiküle maruz kalmanın doğal sonucu olarak düşünülür ve genelde önemsenmez. Başlangıçta öksürük aralıklı olabilir, ancak sonrasında çoğu zaman tüm gün olabilir (Anthonisen ve ark. 1987).

2.5.1.3. Balgam

KOAH hastaları öksürük ile birlikte bir miktar balgam çıkarabilir. Kronik bronşit, ardışık 2 yılda 3 ay ve daha üzeri süren öksürük ve balgam çıkarma olarak tanımlanmaktadır ve önemli bir klinik antite olmaya devam etmektedir. Artmış balgam miktarı ve pürülansı KOAH alevlenme ile ilişkilidir (GOLD 2020).

2.5.2. Fizik muayene

KOAH tanısında tanısal değeri sınırlıdır (GOLD 2020). Hastalığın erken evrelerinde genellikle fizik muayene bulguları saptanmaz, ancak hastalık progresyonuyla birlikte bulgular görülmeye başlar. İncelemede santral siyanoz bulguları, yardımcı solunum kaslarının kullanılması, fiçı göğüs, sağ kalp yetmezliğine bağlı alt ekstremitelerde ödem, Hoover belirtisi, juguler venöz dolgunluk görülebilir.

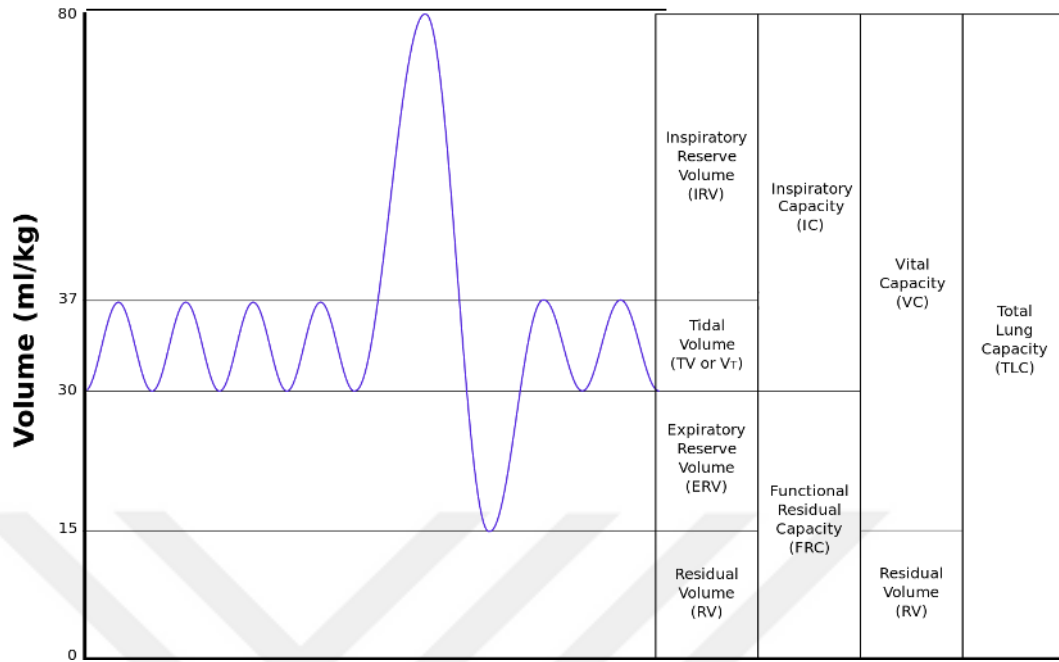
Ekspirasyonda solunum yolunu açık tutmak ve hava boşalmasını sağlamak amacıyla büyük dudak solunumu saptanabilir.

Palpasyonda ise göğüs ekspansiyonu ve vokal fremitus azalmıştır. Perküsyonda hava hapsi nedeniyle hipersonorite, oskültasyonda ise solunum seslerinde azalma, ekspiryumda uzama, sessiz akciğer, ral ve ronküs saptanabilir.

2.5.3. Spirometri

KOAH tanısı spirometrik inceleme ile konulur. Spirometri hava akımı kısıtlılığını göstermede önemli, tekrarlanabilir ve objektif bir tanı yöntemidir (Jackson ve Hubbard 2003). Tanı dışında hastalığın takibinde ve prognozu belirlemede de kullanılabilir (Sator ve ark. 2019). FVC, maksimum inspirasyon sonrası zorlu bir ekspirasyonla çıkarılan hava hacmine karşılık gelmekte olup, FEV1 de bu zorlu ekspirasyonun ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmini ifade etmektedir (Şekil 1). Test öncesi spirometrinin kalibre edilmiş olması, teknisyenin testin yapılışı hakkında hastaya detaylı bilgilendirme yapması, testin en az 3 defa tekrarlanması, bu 3 tekrarda FEV1 ve FVC değerlerinde %5 veya 150 ml den fazla değişkenlik olmaması ve insiryum ekspiryum geçişininin 1 saniyeden kısa olması gerekmektedir (Ulubay ve ark. 2017, GOLD 2020). Obstrüksiyon saptanan hastalara 400 mcg kısa etkili beta agonist (SABA) verildikten 15-20 dakika sonra veya 160 mcg kısa etkili antikolinerjik verildikten 30-45 dakika sonra yapılan SFT değerlendirilmesinde FEV1/FVC oranının 70'den küçük olması ile KOAH tanısı konulur (GOLD 2020). Bu durum persistan hava akım kısıtlılığının göstergesidir. Spirometrik ölçümler yaş, boy, cinsiyet ve ırka bağılı değişkenlik gösteren referanslara göre değerlendirilir.

Şekil 1. Akciğer volümleri



2.5.4. Hastalığın Şiddetinin Değerlendirilmesi

Post bronkodilatör SFT’de FEV1/FVC oranı <70 olan hastaların yaptıkları FEV1 değerinin yaş, cinsiyet, ırk ve kiloya göre beklenen FEV1’in yüzdesinin ne kadarına karşılık geldiğine göre 4 gruba ayrılmıştır (Tablo 3).

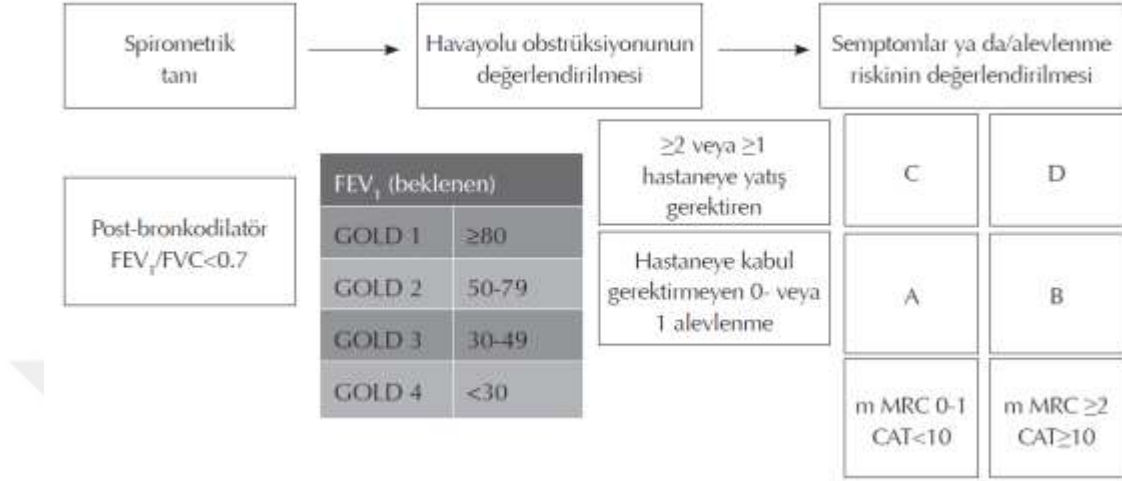
Tablo 3. FEV1'e göre hava akım kısıtlılığı şiddetinin sınıflaması (1)

GOLD Evre	Post bronkodilatör spirometride beklenenin
Evre I: Hafif	$FEV1 \geq \%80$
Evre II: Orta	$\%50 \leq FEV1 < \%80$
Evre III: Ağır	$\%30 \leq FEV1 < \%50$
Evre IV: Çok ağır	$FEV1 < \%30$

Hastanın semptomları ile FEV1 arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur (Han ve ark. 2013). Tek başına FEV1 değerinin hastalık şiddetinin derecelendirilmesinde zayıf kalması nedeniyle 2011 yılından itibaren GOLD, alevlenme riski, dispne ve spirometrik değerlendirmeyi içeren birleşik değerlendirmeyi önermiştir. Bu sistemde

semptom değerlendirmesinde KOAH değerlendirme testi (CAT) (Jones ve ark. 2009), (Tablo 1), dispne değerlendirilmesi içinse mMRC skalası kullanılmaktadır (Tablo 2).

Şekil 2. KOAH’da birleşik değerlendirme (GOLD 2020)



Bu değerlendirmeye göre hastalar semptom sıklığı ve alevlenme riskine göre ABCD olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (Şekil 2). Bu gruplamada A grubu az semptom ve az alevlenme riski, B grubu çok semptom ve az alevlenme riski, C grubu az semptom ve çok alevlenme riski ve D grubu çok semptom ve çok alevlenme riskine sahiptir. GOLD kılavuzu bu gruplama üzerine hastalara tedavi planı önerisinde bulunmaktadır.

2.6. KOAH’ta Tedavi

KOAH’ta farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavinin ana amacı semptomları ve alevlenme riskini azaltmak ve egzersiz toleransını arttırarak yaşam kalitesini yükseltmektir. KOAH hastalarda yıllık FEV1 azalmasına etki eden herhangi bir tedavi yöntemi yoktur (Burge ve ark. 2000).

2.6.1. KOAH ta non-farmakolojik tedaviler

2.6.1.1. Sigara bırakma

KOAH gelişiminde sigara en önemli risk faktörüdür. KOAH’lı hastaların %38-77 si aktif sigara iicisidir (Underner ve ark. 2014). Sigaranın bırakılması KOAH’ın

ilerlemesini yavaşlatması ve sigara içmeye devam edenlere göre mortaliteyi %50 oranında azaltması nedeniyle KOAH hastaların tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır (Tashkin 2015). Sigara bırakma ile FEV1 düşüş hızında, alevlenme sayısında ve solunumsal semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artma olmaktadır. Tek başına hastane başvurusunda hastalara sigara içip içmediğinin sorulmasının bile hastaların bir kısmının sigarayı bırakmasına neden olduğu bilinmektedir.

Sigara bırakmada davranışsal yöntemler, nikotin replasman tedavisi ve farmakolojik tedaviler kullanılmaktadır. 6 aylık süre zarfında davranışsal yöntemlerle hastaların %10.9'u sigarayı bırakmayı başarmıştır (Katz ve ark. 2004). Ne var ki sigaranın bırakılmasından sonraki 1 yıl içerisinde hastaların büyük çoğunluğu sigaraya tekrar başlamaktadır. Sigaraya tekrar başlamanın en önemli unsurları alkol kullanımı ve psikiyatrik durum olarak belirtilmiştir (Kupiainen ve ark. 2012). Ayrıca sigaranın bırakılması ile akciğerde saptanan mikronodül sayısında azalma arasında ilişki saptanmıştır (Dhariwal ve ark. 2014).

2.6.1.2. Fiziksel aktivite

KOAH tanılı hastalarda dispne nedeniyle fiziksel aktivite azalmaktadır. Fiziksel aktivite azaldıkça kas tonusu ve kas fonksiyonunun azalma meydana gelmekte ve bunun sonucunda semtomlarda artışı olmaktadır. Bu durum, bir kısır döngü ortaya çıkarmaktadır. KOAH tanılı hastalarda mortalite için azalmış fiziksel aktivite güçlü bir prediktördür olarak saptanmıştır (Mantoani ve ark. 2017). Bu hastalarda sedanter yaşamdan uzaklaştıracak ve fiziksel aktiviteyi arttıracak davranış değişikliği hedefli yaklaşımlar sergilenmelidir.

2.6.1.3. Pulmoner rehabilitasyon

KOAH yönetiminin bir parçası olmalıdır. Pulmoner rehabilitasyonun nefes darlığını azalttığı, egzersiz toleransını ve hayat kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Hastalar, programa dahil edilmeden önce sigara içme durumu, beslenme, öz yönetim kapasitesi, sosyal koşullar, komorbid durumlar ve egzersiz yetenekleri ve sınırlamaları dahil olmak üzere dikkatli bir değerlendirmeden geçmelidir. İdeal program süresi 6-8 hafta arasında olmalıdır (Alison ve ark. 2017). Haftada 2 kez olacak şekilde gözetimli program önerilmelidir (GOLD 2020).

2.6.1.4. Oksijen tedavisi

Orta ve ağır KOAH tanılı hastaların %7 sinde 5 yıl içerisinde istirahat hipoksemisi gelişmektedir (Wells ve ark. 2016). Hipoksemi derecesiyle FEV1 arasında iyi bir korelasyon yoktur. KOAH'lı hastalarda hipoksemi gelişmesi için ana risk faktörü bilinmemektedir (Ergan ve Nava 2017). İstirahat halinde parsiyel arteriyel oksijen basıncı 55'den küçük olan hastalarda uzun süreli oksijen tedavisi (USOT)'nin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Cranston ve ark. 2005). USOT'un stabil KOAH'ta ve egzersiz hipoksemisinde ölüm ve hastane yatışı üzerine etkisi saptanmamıştır. Birçok rehber USOT'u istirahatte $PaO_2 \leq 55$ veya oksijen saturasyonunun (So_2) ≤ 88 olması durumunda ya da PaO_2 , 56 ile 59 arasında iken kor pulmonale, polisitemi veya pulmoner hipertansiyon eşlik etmesi durumunda önermektedir.

2.6.2. Stabil KOAH'ta farmakolojik tedavi

2.6.2.1. β_2 -agonistler

Düz kas hücrelerinde β_2 -adrenerjik reseptör aktivasyonu üzerinden sıklıkla adenosin monofosfatı artırarak bronkokonstriksiyon antagonizması sağlarlar. Terbutalin ve salbutamol gibi kısa etkili β_2 -adrenerjiklerin etkileri 4-6 saat sürer. Etki süreleri 12 saat ve üzerinde olan, uzun etkili β_2 -adrenerjik olarak belirtilen formoterol ve salmeterol hiperinflasyonu azaltarak ve FEV1 ve diğer akciğer volümlerini arttırarak, fonksiyonel kapasiteyi arttırmakta, alevlenme, semptomlar ve hastane yatışlarını azaltmakta, ancak mortalite üzerine etki sağlamamaktadır. İndacaterol, oladaterol ve vilanterol günde 1 defa kullanılan uzun etkili diğer beta 2 agonistlerdir. Sinüs taşikardisi, aritmi, hipokalemi, tremor, baş ağrısı gibi yan etkileri mevcuttur. Uzun süreli kullanımda etkilerine karşı taşiflaksi gelişme riski vardır (Güven ve ark. 2008).

2.6.2.2. Antikolinerjikler

Muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3, M4 ve M5 olmak üzere beş alt tipi bulunmaktadır. M1, M3, M5 fosfotidilinizitol üzerinden hücre içi kalsiyumu arttırırken M2 ve M4 adenilat siklaz inhibisyonu yapmaktadır (Ishii ve Kurachi 2006). Solunum yollarında M1 ve M3 reseptörler bronkokonstriksiyona yol açarken, M2 reseptörler ise

bronkokonstriksiyonu sınırlarlar. Bu grup ilaçlar temel olarak asetilkolinin düz kaslardaki M3 muskarinik reseptörler üzerinden bronkokonstrüktör etkisini bloke ederler. Kısa etkili anti muskarinik olarak ipratropiyum günde dört kez kullanılmakta, tiotropiyum, umeklidinyum ve glikopronyum gibi uzun etkili antimuskarinikler günde bir kez kullanılmaktadır.

KOAH'ta kullanıldıklarında semptomları, alevlenme sayısını ve steroid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (GOLD 2020). Ağızda kuruluk ve metalik tat, akut glokom ve üriner retansiyona neden olabilmektedirler. β 2-agonistler ve antikolinergikler birlikte kullanımında, tek başına kullanımlarına göre daha iyi bir bronkodilatasyon sağladığı belirtilmektedir.

2.6.2.3. Metil ksantinler

Metilksantinlerden en sık teofilin kullanılmaktadır. Sitokrom p450 üzerinden metabolize edilir ve eliminasyonu birçok ilaçla değişmekte ve yaş arttıkça azalmaktadır. Tedavi sırasında toksisiteden kaçınmak için doz ayarlanması gerekmektedir.

Salmeterole teofilinin eklenmesi ile solunum fonksiyonlarında artma, semtomlarda azalma gösterilmiştir (ZuWallack ve ark. 2001), ancak yüksek alevlenme riski olan inhale kortikosteroid kullanan hastalara düşük doz teofilin eklenmesi ile alevlenme sayısında azalma görülmemiştir (Devereux ve ark. 2018).

Teofilinin, kalp debisini artırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkileri mevcuttur.

Bulantı, kusma, taşikardi, konvülsiyon gibi yan etkileri olabilmektedir.

2.6.2.4. İn hale kortikosteroidler (İKS)

KOAH'lı hastalarda sigara dumanına maruz kalma ile hava yolunda inflamasyona meydana gelmekte ve bunun sonucunda doğal ve adaptif immün sistem mekanizmalar uyarılmaktadır. Bu inflamasyon bronş duvar kalınlığında ve bronşiyal düz kas tonusunda artışa, mukus aşırı salgılanması ve parankimal elastik yapıların kaybına neden olmaktadır. Dolayısıyla inflamasyon KOAH patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır (Roche ve ark. 2011).

Glukokortikoidler, adrenal bez kaynaklı hormonlar olup strese yanıt olarak salgılanmaktadırlar. Glukokortikoidler nükleer reseptör ailesinin bir üyesi olan glukokortikoid reseptörleri üzerinden gen transkripsiyonu yolu ile etki göstermektedir. Glukokortikoid reseptörleri aktive edildikten sonra nükleusa giderek inflamatuvar genleri süprese ederken, anti inflamatuvar genlerin salınımını artırmaktadır (Beck ve ark. 2009).

Havayolu hastalıklarının kontrolünde anti-inflamatuvar etkilerinden faydalanmak için glukokortikoidler uzun süredir kullanılmaktadır. Havayolu hastalıklarında glukokortikoidler genel olarak düşük doz ilaç ile beklenen etkinin sağlanmasının yanı sıra, sistemik yan etkisinin daha az olması nedeniyle topikal bir uygulama şekli olan inhaler olarak kullanılmaktadır (Daley-Yates 2015). Topikal uygulama sonrası lipofilik yapısı glukokortikoidlerin emilimini kolaylaştırmakta ve solunum yollarında uzun süre kalmalarına neden olmaktadır. İnhaler uygulama sonrası eliminasyon yarılanma zamanı, intravenöz uygulamadan daha uzun olup, glukokortikoidler hava yolundaki tüm hücrelere etki ederek inflamasyonu baskılamakta veya inflamatuvar hücrelerin havayolunda toplanmasını azaltmaktadır (Adcock ve Mumby 2017), ancak bu etki KOAH hastalarında belirgin değildir. Yapılan çalışmalarda 2 hafta inhale kortikosteroid alan KOAH'lı hastaların indükte balgamında inflamatuvar hücre ve sitokin miktarında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Keatings ve ark. 1997, SCulpitt ve ark. 1999).

Ölçülü doz inhalerler (ÖDI) ve kuru toz inhalerler (KTI) ile inhale edilen dozun %10-20'sini akciğerlere ulaşmakta ve %50'den fazlası orofarenks ve ağızda birikmektedir. Ağız ve orofarinkste kalan kısım yutulursa sistemik etkiye neden olabilmektedir. İKS kullanımı ile görülen yan etkiler doz bağımlı olup sistemik kullanım ile görülen yan etkilere benzemektedir. Ses kısıklığı, ağız ve boğazda kandidiyazis, adrenal bezin baskılanması, çocuk ve ergenlerde büyüme geriliği, osteoporoz, katarakt, glukom, hiperkalsemi ve KOAH'lı hastalarda artmış pnömoni riski yan etkileri arasındadır (Daley-Yates 2015). Ses kısıklığı ve kandidiazis lokal etkiye bağlı olup sık görülürken, sistemik etkiye bağlı olarak ortaya çıkan adrenal bez baskılanması gibi diğer yan etkiler nadir görülmektedir.

Astım hastalarının aksine KOAH'lı hastalardaki inflamasyon oral steroidler veya İKS'lere sınırlı yanıt vermektedir (Barnes 2013). 30 mg oral prednizolon sonrası astımlı hastalarda balgam eozinofil sayısında azalma görülmüşken KOAH'lı hastalarda bu azalma gözlenmemiştir. Bu durum, KOAH'taki inflamatuvar sürecin glukokortikoidlerin etkisine dirençli olduğu sonucunu düşündürmüştür (Keatings ve ark. 1997). Bu direnç mekanizmasına, protein kinaz aktivasyonuna bağlı glukokortikoid reseptör lokalizasyonunda değişiklik, histon-4'te lizin kalıntısının asetilasyonunda azalma ve oksidatif strese bağlı histon deasetilazların aktivitesini ve ekspresyonunu azalmasının neden olabileceği öne sürülmüştür (Barnes 2004).

Klinik çalışmalarda İKS'lerin uzun süreli tek başına kullanılmasının KOAH'lı hastalarda FEV1 düşüşünü azaltmadığı ve mortalite üzerine etkisinin olmadığı, ancak alevlenme sayısını azalttığı gösterilmiştir (Yang ve ark. 2012). İKS ve LABA kombinasyonunda elde edilen klinik ve solunum fonksiyonlarındaki artış, bu moleküllerin tek tek uygulamasından daha etkili olması nedeniyle, KOAH'ta İKS/LABA kombinasyonu kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerin reseptör ekspresyonunu arttırarak, reseptör down regülasyonunu inhibe ederek ve G-protein beta-2 agonist eşleşmesini arttırarak beta-2 reseptör fonksiyonunu arttırabileceği, LABA'ların ise steroid reseptör fosforilasyonunu modüle ederek nükleer lokalizasyonunu etkileyebileceği ve bu şekilde steroidlerin etkisini arttırabileceği belirtilmektedir (Johnson 2004). İKS kullanımı ile akciğer kanseri riskinin azalabileceği öne sürülmüştür (Lee ve ark. 2018).

KOAH'lı hastaların 3 yıllık süre ile takip edildiği Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) çalışmasında hastalar tek başına flutikazon propiyonat, tek başına salmeterol ile bunların kombinasyon tedavisi ve plasebo olmak üzere 4 grupta takip edilmiş, bu süre zarfında meydana gelen 875 ölümün %12.6'sı kombinasyon grubunda, % 15.2'si plasebo grubunda, % 13.5'i salmeterol grubunda ve % 16.0'sı flutikazon grubunda saptanmıştır. Tek başına flutikazon propiyonat ve tek başına salmeterol kolundaki ölüm oranı plasebo grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada kombinasyon grubunda %19,6, flutikazon propiyonat kolunda %18,3 pnömoni saptanmış ve bu oran plasebo grubunda %12,3 olarak saptanmıştır. Plasebo

ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Calverley ve ark. 2007).

43 ülkeden 1368 merkezin dahil olduğu FEV1 %50-%70 arasında ve mMMRC skoru 2 ve üzerinde olan KOAH hastalarının dahil edildiği Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) çalışmasında hastalar tek başına flutikazon furoat ile tek başına vilanterol ile bu moleküllerin kombinasyon ve plasebo olmak üzere 4 grupta takip edilmiş, plasebo grubunda %5, kombinasyon grubunda %6, flutikazon furoat grubunda %5 ve vilanterol grubunda %4 oranında pnömoni görülmüştür. Gruplar arasında ölüm sayısında ve pnömoni riskinde artış görülmemiştir (Vestbo ve ark. 2016). KOAH tanısı olan hastalarda gelişen pnömoni, KOAH tanısı olmayanlara göre daha ölümcül seyretmektedir (Restrepo ve ark. 2006), ancak İKS kullanan hastalarda gelişen pnömonide İKS kullanmayanlara göre hastane yatış süresinde ve mortalite riskinde belirgin artış saptanmamıştır.

5,4 yıllık takip süresi olan bir kohort çalışmasında, İKS kullanımının ciddi pnömoni olayını %69 oranında arttırdığı ve bu artışın flutikazon propiyonat kolunda %101 iken, budesonid kolunda %17 olduğunu, bu riskin uzun süreli kullanımla devam ettiği, İKS kesildikten sonra azalmaya başladığı ve 6. aydan sonra kaybolduğu saptanmıştır (Suissa ve ark. 2013). Bir başka çalışmada flutikazon propiyonat kullananlarda başka bir İKS kullananlara göre pnömoni %48 daha fazla gözlenmiştir (Tashkin ve ark. 2018). Fix doz flutikazon/salmeterol ile budesonid/formeterol tedavilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada flutikazon grubunda pnömoni riski budesonid grubuna göre %73 daha yüksek bulunmuştur (Janson ve ark. 2013). Flutikazon propiyonat kolunda pnömoni insidansının yüksek olması flutikazonun budesonide göre daha potent olması ve havayolunda daha uzun süre kalması nedeniyle olabileceği belirtilmiştir (Janson ve ark. 2017).

KOAH ta genel olarak nötrofilik havayolu inflamasyonu beklenmesine karşın eozinofilik havayolu inflamasyonunda olabilmektedir. Kan eozinofil sayısının KOAH alevlenmesiyle ilişkisi mevcuttur (Vedel-Krogh ve ark. 2016). %2 kan eozinofili eşik değeri olarak alındığında balgamda eozinofiliyi belirleme sensitivitesi %90, spesifitesi ise %60 olarak bulunmuştur (Bafadhel ve ark. 2011).

%2 ve daha fazla kan eozinofil yüzdesi olan, İKS'ye devam eden ve takiplerinde İKS kesilen grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada İKS kesilen grupta takiplerde orta ve ağır alevlenme sayısı daha fazla bulunmuştur. Kan eozinofili %4 veya 300 ve üzerinde olması durumunda bu ilişki daha da belirgin hale gelmiştir (Watz ve ark. 2016). LABA+İKS ile LAMA'nın karşılaştırıldığında bir diğer çalışmada, LABA+ İKS'nin eozinofil sayısının 300 veya %4'ün üzerinde olması durumunda alevlenme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Suisse ve ark. 2018). Kan eozinofili %2 eşik değeri olarak alındığında %2'nin üstünde eozinofil olanlarda flutikazon propiyonat alevlenme sayısını azaltırken her iki grupta orta ve ağır ilk alevlenme zamanında farklılık saptanmamıştır (Barnes ve ark. 2016).

Randomize kontrollü çalışmaların bir post-hoc analizinde, İKS'nin alevlenme riskinin azaltılması üzerindeki bağımsız etkisi ≥ 2 kan eozinofil eşliğinde % 20, ≥ 150 hücre / μL kan eozinofil eşliğinde 35% ve ≥ 300 hücre / μL kan eozinofil eşliğinde % 39 olarak saptanmıştır (Harries ve ark. 2020).

Kronik bronşiyal enfeksiyonu ve eozinofil sayısı 100'den az olan ve ağır havayolu obstrüksiyonu olan KOAH hastalarında İKS kullanımı, pnömoni gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (Martinez-Garcia ve ark. 2020).

Bütün bunların ışığında GOLD klavuzu kan eozinofil sayısı 300 hücre/ μL olması, yatış gerektiren veya yılda 2 veya daha fazla orta alevlenme veya eşlik eden astım olması durumunda İKS kullanımını güçlü şekilde önerirken, tekrarlayan pnömoni olması, mikobakteri enfeksiyonu ve kan eozinofil sayısı <100 hücre/ μL olması durumunda İKS kullanımını önermemektedir. Kan eozinofil sayısının 100-300 hücre/ μL olması durumunda İKS kullanımının düşünülebileceğini belirtmiştir.

İKS kullanımı yukarıda da ifade edildiği gibi belirli koşullarda önerilmiş olsa da, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Çin'de yapılan bir çalışmada tüm hastaların %56,6'sının İKS içeren bir tedavi rejimi kullandığını ve bunun GOLD A ve B de aşırı tedaviye karşılık gelmekle birlikte tüm GOLD gruplarına dağıldığı gösterilmiştir (Cui ve ark. 2019). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada KOAH hastalarının %41'inin GOLD A hastalık kategorisinde olmasına rağmen bütün

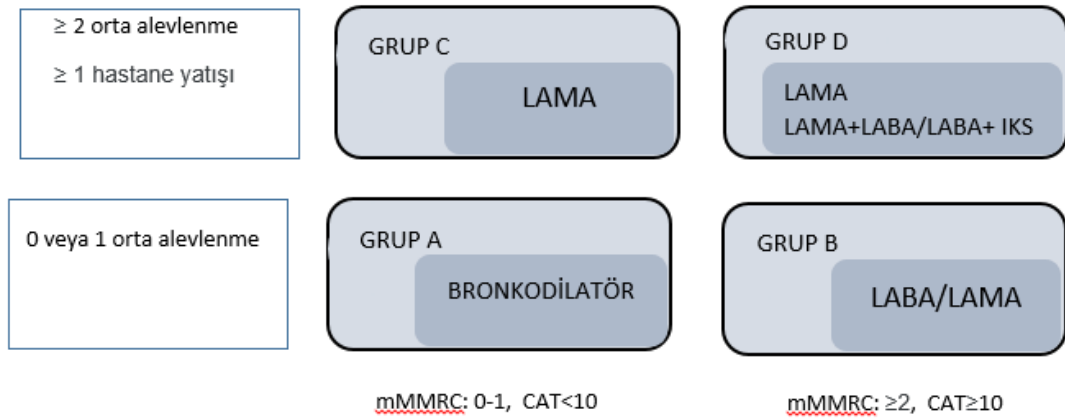
hastaların %62'sinin inhaler kortikosteroid içeren tedavi rejimini kullandığı saptanmıştır (Gunen ve ark. 2015).

Disne algısının kişiden kişiye farklı olması, KOAH'lı hastalarda sık saptanan anksiyete ve panik bozukluk nedeniyle abartılmış dispne tarifi gibi nedenler yukarıda sözü edilen aşırı tedavinin nedenleri arasında sayılabilir (Willgoss ve ark. 2013).

2.6.3. Başlangıç tedavisi

GOLD kılavuzunda başlangıçta ABCD grubuna göre tedavi önerileri mevcuttur (**Şekil 3**). Bu tedavi yönetiminin temel özelliği alevlenme riski ve semptom yoğunluğuna göre planlanmış olmasıdır.

Şekil 3. KOAH ta başlangıç tedavisi (GOLD 2020 den alınmıştır)



Grup A hasta; Hastane yatışına neden olmayan en fazla 1 atak ve mMRC skoru 2'nin, CAT skoru 10'un altında olan hastalardır. Semptomu ve alevlenme riski az olan hastalardır. Tedavide kısa veya uzun etkili bronkodilatörler kullanılabilir (GOLD 2020).

Grup B hasta; Hastane yatışına neden olmayan en fazla 1 atak ve mMRC skoru 2'nin ve CAT skoru 10 üstünde olan hastalardır. Semptomu çok ve alevlenme riski az olan hastalardır. Tedavide LABA veya LAMA tercih edilebilir (GOLD 2020).

Grup C hasta; Hastane yatışına neden olan 1 veya 2 ve üzerinde orta şiddette atak ve mMRC skoru 2'nin ve CAT skoru 10'un altında olan hastalardır. Semptomu az ve

alevlenme riski yüksek olan hastalardır. Yapılan çalışmalarda alevlenmeyi önlemede LAMA daha üstün bulunması nedeniyle başlangıç tedavisinde LAMA önerilir (GOLD 2020).

Grup D hasta; Hastane yatışına neden olan 1 veya 2 ve üzerinde orta şiddette atak ve mMRC skoru 2'nin ve CAT skoru 10 üstünde olan hastalardır. Semptomu ve alevlenme riski yüksek olan hastalardır. Artmış alevlenme riski nedeniyle LAMA ile başlanması önerilir (GOLD 2020).

2.6.4. KOAH'ta alevlenme tedavisi

KOAH alevlenmesi ek tedavi gerektiren solunum semptomlarında akut kötüleşme olarak tanımlanmaktadır. Hafif alevlenme hastanın kendi tedavisine ek olarak sadece SABA gerektiren, orta alevlenme hafif alevlenme tedavisine ek olarak antibiyotik veya oral steroid gerektiren alevlenme, ağır alevlenme ise acil başvurusu veya hastane yatışı gerektiren alevlenme olarak belirtilmektedir (GOLD 2020).

KOAH alevlenmesi hem hastane yatış riskini hem de mortalite riskini arttırmaktadır. KOAH tedavi maliyetinin büyük bir bölümünü alevlenme tedavisinin oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca alevlenmenin hastalık progresyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (Tanabe ve ark. 2011).

2.6.5. KOAH ve pnömoni ilişkisi

İnhalasyon veya aspirasyon sonucu akciğer parankimine ulaşan bakteri, virüs veya mantar gibi patojenlerin meydana getirdiği akciğer parankim enfeksiyonuna pnömoni denilmektedir. Hastalığın oluşumunda mikroorganizmaların virülansı ve kişinin immün durumu ve savunma bariyeri arasındaki karmaşık ilişki belirleyici rol oynamaktadır (Singh 2012).

KOAH gelişiminde rol oynayan sigara içiciliği, iç ortam hava kirliliği, düşük sosyoekonomik durum ve yaş alma gibi nedenler pnömoni gelişimi içinde risk unsuru olarak tanımlanmaktadır (Almirall ve ark. 2014, Gautam ve O'Toole 2016). Bunların dışında proton pompa inhibitörü ve İKS kullanımı, nörolojik hastalıklar, KBY, immünsüpresif olma, antibiyotik kullanılması ve damar içi ilaç bağımlılığı gibi nedenler pnömoni gelişimi için tanımlanan diğer risk faktörleri arasında sayılmaktadır.

KOAH hastalarında pnömoni KOAH alevlenmesi için önemli bir risk unsurudur. KOAH alevlenmesiyle hastane yatışı olan hastaların %36.1'inde pnömoni saptanmış ve pnömonisi olan hastalarda yoğun bakım yatışı, olmayanlara göre %20 daha fazla bulunmuştur (Søgaard ve ark. 2016). Hava kirliliğinin KOAH'lılarda pnömoni gelişimi için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (Ho ve ark. 2019).

Toplumda kazanılan pnömoni etiyolojisinde *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila* ve *Klebsiella pneumoniae* sık karşılaşılan patojen mikroorganizmalardır. Üreyen mikroorganizmaların değerlendirildiği KOAH'ı ve pnömonisi olan hastalar ile sadece pnömonisi olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada streptokoklar her iki grupta en sık izole edilen mikroorganizmayken, pnömoni ve KOAH tanısı birlikte olan hastalarda *Hemophilus influenzae* daha fazla izole edilmiştir (Braeken ve ark. 2017).

KOAH ve pnömonide risk faktörlerinin benzer olmasının yanı sıra KOAH tanısı olan ve olmayan hastalarının pnömoni gelişimi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada KOAH tanısı olanlarda pnömoninin 4 kat daha fazla görüldüğü, bu riskin İKS kullanılması durumunda daha da arttığı saptanmıştır (Molinos ve ark. 2009, Janson ve ark. 2018). KOAH hastalarında gelişen pnömoninin artmış mortalite ve hastanede yatış süresinde uzama ile ilişkili olduğu belirten çalışmalar olmakla beraber bu mortalite riskinin artmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur (Calverley ve ark. 2007, Molinos ve ark. 2009, Liapikou ve ark. 2012).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Dahil Edilme Kriterleri

01.01.2015 tarihi ile 22.06.2020 tarihleri arasında KOAH alevlenme ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisine yatırılan, SFT’de post-bronkodilatör FEV1/FVC <%70 olan, 40 yaşında büyük, yatışında kan eozinofil sayısı bakılan ve akciğer grafisi çekilen ve son 3 aydır kullandığı inhaler tedavisi bilinen hastalar dahil edilmiştir.

Pnömoni tanısı anamnezinde uygun kliniği ve laboratuvar değerleri olan ve yatış esnasında çekilen akciğer grafisinde opasiter alanların görülmesiyle konulmuştur.

Rutin hemogram 4 ml venöz kan ile Mindray BC-6800 Auto Hematology Analyzer adlı cihazda çalışılmıştır.

3.2. Dışlama Kriterleri

- 1- SFT’sine ulaşamayan hastalar
- 2- 40 yaşında küçük olmak
- 3- Astım tanısı olmak
- 4- Plevral efüzyonu olmak
- 5- Yatışında kan eozinofil sayısı bilinmeyen hastalar
- 6- KOAH alevlenme ile interne edilmeyen hastalar

3.3. Çalışma protokolü

01.01.2015 tarihi ile 22.06.2020 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan hastanesine başvuran ve KOAH alevlenme nedeniyle göğüs hastalıkları servisine yatışı yapılan 40 yaş üstü, SFT’de obstrüksiyonu gösterilmiş 380 hasta dahil edilmiştir.

Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların akciğer radyografileri pnömoni varlığı açısından değerlendirildi ve bu hastalar İKS kullanıp kullanmamasına göre inhale kortikosteroid kullanıp pnömoni gelişenler, inhale kortikosteroid kullanıp pnömoni gelişmeyenler, inhale kortikosteroid kullanmayıp pnömoni gelişenler ve inhale kortikosteroid kullanmayıp pnömoni gelişmeyenler olarak dört farklı gruba

ayrıldı. Bu grupta hastalar kan eozinofil yüzdelik dilimlerine ($<2\%$, $\geq 2-4\%$ ve $\geq 4\%$) ve sayılarına göre (<150 , $\geq 150-300$ ve ≥ 300) sınıflandırıldı.

Bunların dışında hastalarda yaş, cinsiyet, sigara içme süresi ve sigara içme durumu, FEV1, FVC, FEV1 ve FVC beklenen değerleri, kullanılan İKS etken maddeleri, ko-morbiditeleri ve daha önce solunum yetmezliğinin olup olmaması gibi pnömoni gelişimiyle ilişkili olabilecek veriler ve hastanede yatış süresi, kültürde üreme olup olmaması ve üreyen mikroorganizmalar gibi verileri girildi.

3.4. Etik kurul onayı

Çalışmamız Celal Bayar Üniversitesi Sağlık bilimleri etik kurulunda 01/07/2020 tarihinde 20.478.486/414 sayısı ile etik kurul onayı almış ve çalışmalarımız başlamıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS versiyon 15.0 kullanıldı. İlk olarak yaş, cinsiyet, pnömoni sıklığı, İKS kullanan hasta sayısı gibi verilerin frekansı ve ortalamaları saptandı. Parametre sayısının 50'den büyük olduğu durumda Smirnov Kolmogorov, 50'den küçük olduğu durumda Shapiro değerlerine bakılarak parametrik ve non parametrik veriler tespit edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem t testi ve ANOVA kullanılırken nonparametrik verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi ve Kruskal-Wallis testi ve verilerin post-hoc analizde Tukey testi kullanılmıştır. Çalışmamızdaki veriler %95 güven aralığında ve $P<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya KOAH alevlenme ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Servisine interne edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan 380 hasta dahil edilmiştir. %89,2'si erkek olan hastaların ortalama yaşları 66,9 olarak saptandı. Bu hastaların demografik özellikleri tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Demografik veriler (n:380)

Erkek	(n=339/380) - %89,2
Kadın	(n=41/380) - %10,8
Yaş	66,9 ± 9,3 (41-94)
Sigara paket /yıl	52,6 ± 36,1 (0-220)
Aktif içici	(n=98/343) - %28,6
Ex smoker	(n=245/343) - %71,4
Solunum yetmezliği	(n=89/380) - %23,4
FEV1 ml	1270 ± 540 (450-3390)
Ortalama FEV1 beklenen	%47,9 ± 20,3
Bronşektazi	(n=39/380) - %10,3
Tüberküloz sekeli	(n=31/380) - %8,2
Ortalama atak sayısı	2,7±3,1 (1024/380)
Ortalama yatış süresi- gün	9,2±6,1 (2-50)

Hastaların %72,6'sinde en az bir komorbidite mevcuttu. En sık görülen komorbidite hipertansiyondu. Hastaların komorbidite dağılımı tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastalardaki komorbiditelerin dağılımı (n:380)

Komorbidite	Hasta sayısı/Toplam	Hasta yüzdesi
HT	122/380	%32,1
KAH	113/380	%29,7
Solid organ malignitesi	69/380	%18,2
DM	61/380	%16,1
KY	37/380	%9,7
ABY	34/380	%8,9
KBY	17/380	%4,5
Hematolojik malignite	9/380	%2,4
Romatolojik hastalık	9/380	%2,4
OSAS	6/380	%1,6
İmmünsüpresif	27/380	%7,1

*HT: Hipertansiyon, KAH:Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes mellitus, KY: Kalp yetmezliği, ABY: Akut böbrek yetmezliği, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Son 3 aydır düzenli olarak kullandıkları tedavi rejimleri açısından değerlendirildiğinde hastaların yarıdan fazlası üçlü kombinasyon (LABA + LAMA + İKS) tedavisi kullanıyordu (**Tablo 6**). %80'i İKS içeren tedavi rejimi kullanırken tüm hastaların %51,8'i budesonid kullanmaktaydı. 15 hastanın birden fazla İKS molekülü kullandığı görüldü (**Tablo 7**).

Tablo 6. Kullanılan tedavi rejimine göre hasta dağılımı (n=380)

Kullanılan tedavi rejimi	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
LABA+LAMA+İKS	203/380	%53,4
LABA+İKS	86/380	%22,6
LABA+LAMA	22/380	%5,8
SABA + İKS	13/380	%3,4
LAMA	7/380	%1,9
LAMA+ İKS	2/380	%0,5
SABA veya Tedavisiz	47/380	%12,4

*LABA: Long Acting Beta Agonist, LAMA: Long Acting Muscarinic Antagonist, İKS: İnhaler Kortikosteroid, SABA: Short-Acting Beta-Agonist

Tablo 7. İKS molekülü bazında hastaların dağılımı (n=380)

İKS molekülü	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Budesonid	197/380	%51,8
Flutikazon propiyonat	98/380	%25,8
Flutikazon furoat	17/380	%4,5
Beklometazon	7/380	%1,8
Toplam İKS kullanımı	304/380	%80

KOAH atak nedeniyle başvuran hastalar çalışmaya seçildiği için tüm hastaların en az 1 KOAH atak nedeniyle hastane yatış öyküsü mevcuttu. 5 yıllık süre zarfında toplam 1024 KOAH atak başvurusu saptandı. Hastaların yarıdan biraz fazlasının birden fazla atak öyküsü vardı. Hasta başına ortalama atak sayısı 2,7 idi (**Tablo 8**). Akciğer görüntülemesinde hastaların %45,3'ünde (172/380) en az bir defa pnömونيye bağlı KOAH atağı nedeniyle interne edildiği görüldü. Diğer bir ifadeyle 100 KOAH atağının en az 16,8'inde başvuru anında pnömوني saptandı. Hastaların büyük bölümünde tek zonda pnömönik opasite saptanırken, en sık sağ akciğer alt zonun etkilendiği görüldü (**Tablo 9, 10**).

Tablo 8. Atak sayısına göre hastaların dağılımı (n=380)

Toplam atak sayısı	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
	1024	380/380
1 KOAH atağı olan hasta sayısı	187/380	%49,2
2 KOAH atağı olan hasta sayısı	83/380	%21,8
3 KOAH atağı olan hasta sayısı	38/380	%10
4 veya daha fazla KOAH atağı olan hasta sayısı	72/380	%19

Tablo 9. Akciğer grafisinde zonlara göre pnömوني yaygınlığı

Akciğer grafisi zonu	Hasta/Toplam pnömوني	Hasta yüzdesi
1 zon	98/172	%57
2 zon	54/172	%31,4
3 veya daha fazla zon	20/172	%11,6
Toplam	172/172	%100

Tablo 10. Etkilenen zonlara göre pnömoni dağılımı (n=172)

Etkilenen zon	Hasta/Toplam pnömoni	Hasta yüzdesi
Sağ alt zon	95/172	%55,2
Sağ orta zon	37/172	%21,5
Sağ üst zon	15/172	%8,7
Sol alt zon	74/172	%43,0
Sol orta zon	23/172	%13,4
Sol üst zon	25/172	%14,5

Yatış sırasında, tedavi başlanmadan önce, alınan rutin hemogram da hastaların %69,2'sinde (263/380) mikrolitrede 150'den az, %15,8'inde (60/380) 150-300 arasında ve %15'inde (57/360) ise 300 ve üzerinde kan eozinofil sayısı mevcuttu. Ortalama kan eozinofil sayısı mikrolitrede 139 olarak saptandı. Kan eozinofili beyaz küreye göre yüzdelik dilim açısından değerlendirildiğinde %79,7'sinde (303/380) %2'den az, %12,4'ünde (47/380) %2-4 arasında ve %7,9'unda (30/380) ise %4 ten fazlaydı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Periferik kan eozinofil sayı ve yüzdelik dağılımı (n=380)

Eozinofil sayısı/ml	Hasta sayısı/Toplam	Hastaların yüzdesi
<150	263/380	%69,2
≥150 - <300	60/380	%15,8
≥300	57/360	%15
Ortalama eozinofil sayısı	(0-2010)	139/μl ±221
Eozinofil yüzdesi		
<%2	303/380	%79,7
≥%2 - <%4	47/380	%12,4
≥%4	30/380	%7,9

234 hastada balgamda bakteri kültürünün çalışıldığı görüldü. Toplam 74 farklı hastada bakteriyolojik üreme saptandı. Bu toplam kültür örneği gönderilen hastaların

%31,6'sına (74/234) denk gelmekteydi. Üremede saptanan bakteri sayı ve türleri tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Balgam kültüründe üreyen mikroorganizmaların dağılımı (n=234)

Bakteri adı	Hasta sayısı	Toplam kültür sayısına oranı
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21	%9 (21/234)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	%8,1 (19/234)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	%6 (14/234)
<i>Escherichia coli</i>	8	%3,4 (8/234)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	%2,6 (6/234)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	%1,7 (4/234)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4	%1,7 (4/234)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	%0,9 (2/234)
<i>Hemophilus influenzae</i>	2	%0,9 (2/234)
<i>Serratia marcescens</i>	2	%0,9 (2/234)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	%0,4 (1/234)

Hastaların %80'i (304/380) İKS içeren tedavi rejimi kullanmaktaydı ve toplam hastaların %45,3'sinin (172/380) akciğer görüntülemesinde pnömoni saptandı. Hastaların %36,8'i (140/380) İKS kullanıp pnömonisi olan, %43,2'si (164/380) İKS kullanıp pnömonisi olmayan, %8,4'ü (32/380) İKS kullanmayıp pnömonisi olan ve %11,6'sı (44/380) İKS kullanmayıp pnömonisi olmayan hastalardan oluşmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların İKS kullanım durumu ve pnömoni olup olmamasına göre dağılımı

Grup Adı	Hasta sayısı/Toplam	Hasta yüzdesi
İKS kullanıp pnömonisi olanlar	140/380	%36,8
İKS kullanıp pnömonisi olmayanlar	164/380	%43,2
İKS kullanmayıp pnömonisi olanlar	32/380	%8,4
İKS kullanmayıp pnömonisi olmayanlar	44/380	%11,6

Hastaların ortalama hastanede yatış süresi 9,2 gün olarak saptandı. Takipleri süresince pnömonisi olan 172 hastanın 23 tanesinde laboratuvar, 16 tanesinde klinik ve 39 tanesinde (21 progresyon, 18 stabil) ise radyolojik olarak tedaviye yanıt saptanmadığı ve 23 hastada ampirik olarak başlanan antibiyoterapinin değişikliğine gidildiği, takipleri sonucunda 13 hastanın eksitus olduğu görüldü.

Hastaların eozinofil yüzde ve sayıları ile cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). (Tablo 14, 15). Ayrıca hastaların eozinofil sayı ve eozinofil yüzdelik dilimi ile başvuru anındaki sigara içme durumu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Sigarayı bırakmış olmak için hastaların son 6 aydır sigara içmiyor olmaları şartı arandı (Tablo 16, 17). İKS kullanan ve kullanmayan hastalar ile eozinofil yüzdelik dağılımı ve sayısı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 18, 19).

Tablo 14. Eozinofil sayıları ile cinsiyet arasındaki ilişki

Cinsiyet	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Erkek	235 (61,8%)	54 (14,2%)	50 (13,2%)	339 (89,2%)	0,916
Kadın	28 (7,4%)	6 (1,6%)	7 (1,8%)	41 (10,8%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380(100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 15. Eozinofil yüzdesi ile cinsiyet arasındaki ilişki

	Eozinofil yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Erkek	271 (71,3%)	44 (11,6%)	24 (6,3%)	339 (89,2%)	0,165
Kadın	32 (8,4%)	3 (0,8%)	6 (1,6%)	41 (10,8%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 16. Eozinofil sayıları ile sigara içme durumu arasındaki ilişki

	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Bırakmış	167 (48,7%)	41 (12,0%)	37 (10,8%)	245 (71,4%)	0,737
Aktif içici	71 (20,7%)	14 (4,1%)	13 (3,8%)	98 (10,8%)	
Toplam	238 (69,4%)	55 (16,0%)	50 (14,6%)	343 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 17. Eozinofil yüzdeleri ile sigara içme durumu arasındaki ilişki

Sigara durumu	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Bırakmış	196 (57,1%)	35 (10,2%)	14 (4,1%)	245 (71,4%)	0,615
Aktif içici	80 (23,3%)	8 (2,3%)	10 (2,9%)	98 (28,6%)	
Toplam	276 (80,5%)	43 (12,5%)	24 (7,0%)	343 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 18. Eozinofil sayıları ile İKS kullanımı arasındaki ilişki

İKS kullanımı	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Yok	57 (15,0%)	10 (2,6%)	9 (2,4%)	76 (2,4%)	0,470
Var	206 (54,2%)	50 (13,2%)	48 (12,6%)	304 (80,0%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi, *İKS: Inhale Kortikosteroid

Tablo 19. Eozinofil yüzdesi ile İKS kullanımı arasındaki ilişki

İKS kullanımı	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Yok	63 (16,6%)	9 (2,4%)	4 (1,1%)	76 (20,0%)	0,615
Var	240 (63,2%)	38 (10,0%)	26 (6,8%)	304 (80,0%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi, *İKS: Inhale Kortikosteroid

Hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, solid organ malignitesi ve bronşektazi dışındaki komorbiditeler hasta sayısının azlığı nedeniyle

gruplandırılmadı. Eozinofil sayısı ile koroner arter hastalığı dışındaki komorbiditeler arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 20**). Gruplandırmayı sağlamak için eozinofil sayısı <150 ve ≥ 150 olarak alındığında komorbiditeler ile eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel anlamlılık sağlanamadı ($p>0.05$). HT, DM, KAH ve solid organ malignitesi bulunanlar dışındaki komorbiditelerde hasta sayısının azlığı nedeniyle eozinofil yüzdesine göre gruplandırma yapılamadı. Eozinofil yüzdesi ile HT, DM, KAH ve solid organ malignitesi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 21**). Gruplandırmayı sağlamak için eozinofil yüzdesi <2 ve ≥ 2 olarak alındığında komorbiditeler ile eozinofil yüzdesi arasında istatistiksel anlamlılık sağlanamadı ($p>0.05$).

Tablo 20. Eozinofil sayısı ile komorbiditeler arasındaki ilişki

Komorbidite		Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
		<150	150-300	>300		
HT	Var	84 (22,1%)	20 (5,3%)	18 (4,7%)	122 (32,1%)	0,974
	Yok	179 (47,1%)	40 (10,5%)	39 (10,3%)	258 (67,9%)	
DM	Var	46 (12,1%)	10 (2,6%)	5 (1,3%)	61 (16,1%)	0,264
	Yok	217 (57,1%)	50 (13,2%)	52 (13,7%)	319 (83,9%)	
KAH	Var	75 (19,7%)	28 (7,4%)	10 (2,6%)	113 (29,7%)	0,002
	Yok	188 (19,7%)	32 (8,4%)	47 (12,4%)	267 (70,3%)	
SOLM	Var	51 (13,4%)	6 (1,6%)	12 (3,2%)	9 (18,2%)	0,194
	Yok	212 (55,8%)	54 (14,2%)	45 (11,8%)	311 (81,8%)	
ABY	Var	27 (7,1%)	4 (1,1%)	3 (,8%)	34 (8,9%)	0,388
	Yok	236 (62,1%)	56 (14,7%)	54 (14,2%)	346 (91,1%)	
BE	Var	28 (7,4%)	4 (1,1%)	7 (1,8%)	39 (10,3%)	0,565
	Yok	235 (61,8%)	56 (14,8%)	50 (13,2%)	340 (89,7%)	
Toplam	Sayı	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380(100,0%	

* Pearson Chi-Square Testi

*HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SOLM:Solid organ malignitesi, ABY: Akut böbrek yetmezliği, BE:Bronşektazi.

Tablo 21. Eozinofil yüzdesi ile komorbiditeler arasındaki ilişki

Komorbidite		Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
		<%2	%2-4	>%4		
HT	Var	100 (26,3%)	13 (3,4%)	9 (2,4%)	122 (32,1%)	0,741
	Yok	203 (53,4%)	34 (8,9%)	21 (5,5%)	258 (67,9%)	
DM	Var	53 (13,9%)	6 (1,6%)	2 (,5%)	61 (16,1%)	0,246
	Yok	250 (65,8%)	41 (10,8%)	28 (7,4%)	319 (83,9%)	
KAH	Var	96 (25,3%)	12 (3,2%)	5 (1,3%)	113 (29,7%)	0,183
	Yok	207 (54,5%)	35 (9,2%)	25 (6,6%)	267 (70,3%)	
SOLM	Var	58 (15,3%)	9 (2,4%)	2 (,5%)	69 (18,2%)	0,235
	Yok	245 (64,5%)	38 (10,0%)	28 (7,4%)	311 (81,8%)	
	Sayı	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380(100,0%	

* Pearson Chi-Square Testi

*HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı, SOLM: Solid organ malignitesi.

Tüm hastaların KOAH atak nedeniyle interne edilen hastalardan oluşması ve ortalama atak sayısının 2,7 olması nedeniyle kesim noktası olarak 2 atak alındığında 2 ve altında atağı olan hastalar ile 3 ve üzerinde atağı olan hastalar arasında eozinofil sayısı ve yüzdesi ile atak sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 22, 23**). Kesim noktası 3 atak olarak alındığında eozinofil sayısı ve yüzdesi ile atak sıklığı arasında yine istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 22. Eozinofil sayısı ile atak sıklığı arasındaki ilişki

Atak sayısı	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
≤ 2 atak	187 (49,2%)	40 (10,5%)	43 (11,3%)	270 (71,1%)	0,579
≥ 3 atak	76 (20,0%)	20 (5,3%)	14 (3,7%)	110 (28,9%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 23. Eozinofil yüzdesi ile atak sıklığı arasındaki ilişki

Atak sayısı	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
≤2 atak	212 (55,8%)	35 (9,2%)	23 (6,1%)	270 (71,1%)	0,638
≥3 atak	91 (23,9%)	12 (3,2%)	7 (1,8%)	110 (28,9%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Ortalama yaş 66,9 olarak saptanması nedeniyle kesim noktası olarak 65 yaş baz alındığında eozinofil sayısı ve yüzdesi ile yaş arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24, 25).

Tablo 24. Eozinofil sayısı ile yaş arasındaki ilişki

YAŞ	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
≤65	112 (29,5%)	24 (6,3%)	26 (6,8%)	162 (42,6%)	0,828
>66	151 (39,7%)	36 (9,5%)	31 (8,2%)	218 (57,4%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 25. Eozinofil yüzdesi ile yaş arasındaki ilişki

YAŞ	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
≤65	131 (34,5%)	15 (3,9%)	16 (4,2%)	162 (42,6%)	0,161
>66	172 (45,3%)	32 (8,4%)	14 (3,7%)	218 (57,4%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Pnömonisi olan 172 hasta ile pnömonisi olmayan hastaların kan eozinofil sayısı ve yüzdesi karşılaştırıldığında pnömonisi olanlarda kan eozinofili sayısı ve yüzdesi beklenenden daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 26,27).

Tablo 26. Pnömoni ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki

Pnömoni	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Var	130 (34,2%)	24 (6,3%)	18 (4,7%)	172 (45,3%)	0,033
Yok	133 (35,0%)	36 (9,5%)	39 (10,3%)	208 (54,7%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 27. Pnömoni ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki

Pnömoni	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Var	148 (38,9%)	18 (4,7%)	6 (1,6%)	172 (45,3%)	0.006
Yok	155 (40,8%)	29 (7,6%)	24 (6,3%)	208 (54,7%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Yatış sırasında tedavi değişikliği olan hastalar ile olmayan hastalar arasında kan eozinofil sayısı ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$) (**Tablo 28, 29**).

Tablo 28. Tedavi değişikliği ile kan eozinofil sayısı arasındaki ilişki

Tedavi değişikliği	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Var	20 (5,3%)	1 (,3%)	2 (,5%)	23 (6,1%)	0,150
Yok	243 (63,9%)	59 (15,5%)	55 (14,5%)	357 (93,9%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 29. Tedavi değişikliği ile kan eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki

Tedavi değişikliği	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Var	20 (5,3%)	1 (,3%)	2 (,5%)	23 (6,1%)	0,484
Yok	283 (74,5%)	46 (12,1%)	28 (7,4%)	357 (93,9%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Mortalite gelişen 13 hasta ile gelişmeyen hastalar arasında eozinofil sayı ve yüzdesi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 30,31**).

Tablo 30. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki

Mortalite	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
Var	9 (2,4%)	2 (,5%)	2 (,5%)	13 (3,4%)	0,999
Yok	254 (66,8%)	58 (15,3%)	55 (14,5%)	367 (96,6%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 31. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar ile eozinofil yüzdesi arasında ilişki

Mortalite	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
Var	9 (2,4%)	2 (,5%)	2 (,5%)	13 (3,4%)	0,537
Yok	294 (77,4%)	45 (11,8%)	28 (7,4%)	304 (80,0%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Test

İKS kullanıp pnömonisi olan, İKS kullanmayıp pnömonisi olan, İKS kullanmayıp pnömonisi olmayan ve İKS kullanıp pnömonisi olmayan hastalar ile eozinofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak bu gruplar ile eozinofil yüzdesi arasında sınırda bir istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$) (**Tablo 32, 33**).

Tablo 32. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki

Gruplar	Eozinofil Sayısı (n / %)			Toplam	P değeri
	<150	150-300	>300		
+İKS+Pnömoni	103 (27,1%)	22 (5,8%)	15 (3,9%)	140 (36,8%)	0,128
+İKS- Pnömoni	103(27,1%)	28 (7,4%)	33 (8,7%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	30 (7,9%)	8 (2,1%)	6 (1,6%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	27 (7,1%)	2 (,5%)	3 (,8%)	32 (8,4%)	
Toplam	263 (69,2%)	60 (15,8%)	57 (15,0%)	380(100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 33. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki

Gruplar	Eozinofil Yüzdesi (n / %)			Toplam	P değeri
	<%2	%2-4	>%4		
+İKS+Pnömoni	119(31,3%)	16 (4,2%)	5 (1,3%)	140 (36,8%)	0,048
+İKS- Pnömoni	121 (31,8%)	22 (5,8%)	21 (5,5%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	34 (8,9%)	7 (1,8%)	3 (,8%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	29 (7,6%)	2 (,5%)	1 (,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	303 (79,7%)	47 (12,4%)	30 (7,9%)	380(100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Cinsiyet ile pnömoni varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 34**)

Tablo 34. Pnömoni ile cinsiyet arasındaki ilişki

Pnömoni	Cinsiyet (n / %)		Toplam	P değeri
	Erkek	Kadın		
Var	160 (42,1%)	12 (3,2%)	172 (45,3%)	0,029
Yok	179 (47,1%)	29 (7,6%)	208 (54,7%)	
Toplam	339 (89,2%)	41 (10,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Hastaların %57,4'ü (218/380) 65 yaş ve üzerindedir. 65 yaş kesim noktası olarak alındığında pnömoni gelişimi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 35**).

Tablo 35. Pnömoni ile yaş arasındaki ilişki

Pnömoni	Yaş (n / %)		Toplam	P değeri
	≤65	>66		
Var	59 (15,5%)	113 (29,7%)	172 (45,3%)	0,003
Yok	103 (27,1%)	105 (27,6%)	208 (54,7%)	
Toplam	162 (42,6%)	218 (57,4%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Sigara öyküsü olmayan 37 hasta çıkarıldığında herhangi bir zamanda sigara içme öyküsü olan hastaların başvuru anındaki sigara içme durumu ile pnömoni varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 36**)

Tablo 36. Pnömoni ile içilen aktif sigara içme durumu arasındaki ilişki

Pnömoni	Sigara (n / %)		Toplam	P değeri
	Aktif içici	Bırakmış		
Var	45 (13,1%)	114 (33,2%)	159 (46,4%)	0,918
Yok	53 (15,5%)	131 (38,2%)	184 (53,6%)	
Toplam	98 (28,6%)	245 (71,4%)	343 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

İçilen sigara süresinin 20 paket-yıl altında ve üstünde olması ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 37**). Kesme değer olarak 40 paket-yıl veya 50 paket-yıl alındığında da sigara içme süresi ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Tablo 37. Pnömoni ile sigara içme süresi arasındaki ilişki

Pnömoni	Sigara paket-yıl (n / %)		Toplam	P değeri
	≤20	≥21		
Var	26 (6,8%)	146 (38,4%)	172 (45,3%)	0,414
Yok	38 (10,0%)	170 (44,7%)	208 (54,7%)	
Toplam	64 (16,8%)	316 (83,2%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Çalışmaya dahil bütün hastaların en az 1 atak öyküsü vardı. Kesim noktası olarak 2 atak baz alındığında 3 ve daha fazla atağı olan hastalarda pnömoni gelişimi beklenenden daha fazla olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p<0.05$) (**Tablo 38**).

Tablo 38. Pnömoni ile atak sayısı arasındaki ilişki

Pnömoni	Atak sayısı (n / %)		Toplam	P değeri
	≤ 2	≥ 3		
Var	115 (30,3%)	57 (15,0%)	172 (45,3%)	0,101
Yok	155 (40,8%)	53 (13,9%)	208 (54,7%)	
Toplam	270 (71,1%)	110 (28,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

İKS kullanımı ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde İKS kullanan grupta pnömoni gelişimi beklenenden daha fazla olmasına karşın bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 39**).

Tablo 39. Pnömoni varlığı ile İKS kullanımı arasındaki ilişki

Pnömoni	İKS Kullanımı (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
VAR	140 (36,8%)	32(8,4%)	172 (45,3%)	0,536
YOK	164 (43,2%)	44 (11,6%)	218 (56,8%)	
Toplam	304 (80,0%)	76 (20,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

İKS kullanıp pnömonisi olanlar ve İKS kullanmadan pnömonisi olan hastalar tedavi değişikliği açısından karşılaştırıldığında ampirik antibiyoterapi değişikliğine gidilen bütün hastaların İKS kullanan hasta grubunda olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (**Tablo 40**).

Tablo 40. Pnömonisi olan hasta grubunun İKS kullanıp kullanmamasının ampirik tedavi değişikliği ile ilişkisi

Gruplar	Tedavi değişikliği (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Pnömoni + İKS	23 (13,4%)	117 (68,0%)	140 (81,4%)	0,014
Pnömoni - İKS	0 (,0%)	32 (18,6%)	32 (18,6%)	
Toplam	23 (13,4%)	149 (86,6%)	172 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tedavide kullanılan İKS molekülleri pnömoni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde beklometazon kullanan hasta sayısının az olması nedeniyle gruplandırma yapılamadı. Budezonid, flutikazon propiyonat ve flutikazon furoat kullanan hastalar ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 41**).

Tablo 41. Tedavide kullanılan İKS molekülü ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki

İKS molekülü		Pnömoni (n / %)		Toplam	P değeri
		Yok	Var		
FF	Var	9 (2,4%)	8 (2,1%)	17 (4,5%)	0,515
	Yok	163 (42,9%)	200 (52,6%)	363 (95,5%)	
FP	Var	40 (10,5%)	58 (15,3%)	98 (25,8%)	0,305
	Yok	132 (34,7%)	150 (39,5%)	282 (74,2%)	
BUD	Var	94 (24,7%)	103 (27,1%)	197 (51,8%)	0,319
	Yok	78 (20,5%)	105 (27,6%)	183 (48,2%)	
Toplam		172 (45,3%)	208 (54,7%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

*FP: flutikazon furoat FF: flutikazon propiyonat, BUD: Budezonid.

Hastaların %8,2'sinde (31/380) tüberküloz sekeli ve %10,3'ünün (39/380) radyolojik görüntülemesinde bronşektazi mevcuttu. Tüberküloz sekeli ve bronşektazi ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 42, 43**).

Tablo 42. Pnömoni gelişimi ile TBC sekeli arasındaki ilişki

Pnömoni	TBC sekeli (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	14 (3,7%)	158 (41,6%)	172 (43,2%)	0,991
Yok	17 (4,5%)	191 (50,3%)	208 (54,7%)	
Toplam	31 (8,2%)	349 (91,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 43. Pnömoni varlığı ile bronşektazi arasındaki ilişki

Pnömoni	Bronşektazi (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	21 (5,5%)	151 (39,7%)	172 (45,3%)	0,256
Yok	18 (4,7%)	190 (50,0%)	216 (54,7%)	
Toplam	39 (10,3%)	341 (89,7%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Başvuru sırasında hastaların 89'unda solunum yetmezliği mevcuttu. Solunum yetmezliği ile pnömoni gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 44**).

Tablo 44. Pnömoni gelişimi ile solunum yetmezliği varlığı arasındaki ilişki

Pnömoni	Solunum yetmezliği (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	42 (11,1%)	130 (34,2%)	172 (45,3%)	0,676
Yok	47 (12,4%)	161 (42,4%)	208 (54,7%)	
Toplam	89 (23,4%)	291 (76,6%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Herhangi bir zamanda sigara içme öyküsü olan hastaların hastaneye kabülü sırasındaki sigara içme durumu ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 45**).

Tablo 45. Pnömoni gelişimi ile başvuru anındaki sigara içiciliği arasındaki ilişki

Pnömoni	İçicilik (n / %)		Toplam	P değeri
	Aktif içici	Bırakmış		
Var	45 (13,1%)	114 (33,2%)	159 (46,4%)	0,918
Yok	53 (15,5%)	131 (38,2%)	184 (53,6%)	
Toplam	98 (28,6%)	245 (71,4%)	343 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Başvuru anında immünsüpresif herhangi bir tedavi kullanan hastalar ile kullanmayan hastalar arasında pnömoni gelişimi açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 46**).

Tablo 46. Pnömoni gelişimi ile başvuru anındaki immünsüpresiflik arasındaki ilişki

Pnömoni	İmmünsüpresif tedavi (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	17 (4,5%)	155 (40,8%)	172 (45,3%)	0,055
Yok	10 (2,6%)	198 (52,1%)	208 (54,7%)	
Toplam	27 (7,1%)	353 (92,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Pnömonisi olan hastalarda hastanede gelişen mortalite daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (**Tablo 47**). Solid organ malignitesi, HT, DM, KKY ve KAH ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 48**).

Tablo 47. Pnömoni varlığı ile mortalite arasındaki ilişki

Pnömoni	Mortalite (n / %)		Toplam	P değeri
	Sağ	Ex		
Var	162 (42,6%)	10 (2,6%)	172 (45,3%)	0,020
Yok	205 (53,9%)	3 (,8%)	208 (54,7%)	
Toplam	367 (96,6%)	13 (3,4%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 48. Pnömoni varlığı ile komorbiditeler arasındaki ilişki

Komorbidite		Pnömoni (n / %)		Toplam	P değeri
		Var	Yok		
HT	Var	56 (14,7%)	66 (17,4%)	122 (32,1%)	0,863
	Yok	116 (30,5%)	142 (37,4%)	258 (67,9%)	
DM	Var	28 (7,4%)	33 (8,7%)	61 (16,1%)	0,913
	Yok	144 (37,9%)	175 (46,1%)	319 (83,9%)	
KKY	Var	16 (4,2%)	21 (5,5%)	37 (9,7%)	0,795
	Yok	156 (41,1%)	187 (49,2%)	343 (90,3%)	
KAH	Var	55 (14,5%)	58 (15,3%)	113 (29,7%)	0,385
	Yok	117 (30,8%)	150 (39,5%)	267 (70,3%)	
SOLM	Var	38 (10,0%)	31 (8,2%)	69 (18,2%)	0,070
	Yok	134 (35,3%)	177 (46,6%)	311 (81,8%)	
Toplam	Sayı	172 (45,3%)	208 (54,7%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

*HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, SOLM: Solid organ malignitesi.

65 yaş kesim noktası olarak alındığında İKS kullanımı ile yaş arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 49**). Erkeklerde İKS kullanımı beklenenden daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$) (**Tablo 50**).

Tablo 49. İKS kullanımı ile yaş arasındaki ilişki tablosu (n=380)

İKS Kullanımı	Yaş (n / %)		Toplam	P değeri
	≤65	≥66		
Var	128 (33,7%)	176 (46,3%)	304 (80,0%)	0,678
Yok	34 (8,9%)	42 (11,1%)	76 (20,0%)	
Toplam	162 (42,6%)	218 (57,4%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 50. İKS kullanımı ile cinsiyet arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Cinsiyet (n / %)		Toplam	P değeri
	Erkek	Kadın		
Var	266 (70,0%)	38 (10,0%)	304 (80,0%)	0,032
Yok	73 (19,2%)	3 (,8%)	76 (20,0%)	
Toplam	339 (89,2%)	41 (10,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Sigara içme süresi olarak 20 yıl kesim noktası alındığında sigara içme süresi ile İKS kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 51**). Sigara öyküsü olan hastaların başvuru anında sigara içme durumları ile İKS kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 52**). İKS kullanımı solunum yetmezliği olan hastalarda daha fazlaydı ($p<0.05$) (**Tablo 53**), ancak bronşektazisi varlığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (**Tablo 54**). Tüberküloz sekeli (destrükte akciğer) varlığı ile İKS kullanımı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 55**).

Tablo 51. İKS kullanımı ile sigara içme süresi arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Sigara (paket-yıl) (n / %)		Toplam	P değeri
	<20	≥ 20		
Var	62 (16,3%)	242 (63,7%)	304 (80,0%)	0,000
Yok	2 (,5%)	74 (19,5%)	76 (20,0%)	
Toplam	64 (16,8%)	316 (83,2%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 52. İKS kullanımı ile başvurudaki sigara içiciliği arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	İçicilik (n / %)		Toplam	P değeri
	Aktif içici	Bırakmış		
Var	63 (18,4%)	205 (59,8%)	268 (78,1%)	0,000
Yok	35 (10,2%)	40 (11,7%)	75 (21,9%)	
Toplam	98 (28,6%)	245 (71,4%)	343 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 53. İKS kullanımı ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Solunum Yetmezliği (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	79 (20,8%)	225 (59,2%)	304 (80,0%)	0,018
Yok	10 (2,6%)	66 (17,4%)	76 (20,0%)	
Toplam	89 (23,4%)	291 (76,6%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 54. İKS kullanımı ile bronşektazi arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Bronşektazi (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	35 (9,2%)	269 (70,8%)	304 (80,0%)	0,108
Yok	4 (1,1%)	72 (18,9%)	76 (20,0%)	
Toplam	39 (10,3%)	341 (89,7%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 55. İKS kullanımı ile tüberküloz sekeli arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Tüberküloz Sekeli (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	25 (6,6%)	279 (73,4%)	304 (80,0%)	0,925
Yok	6 (1,6%)	70 (18,4%)	76 (20,0%)	
Toplam	31 (8,2%)	349 (91,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

İKS kullanımı ile atak sayısı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$) (**Tablo 56**) mortalite ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 57**). PSİ evrelemesinde, 4 ve üzeri evrenin, CURB-65 skorunda ise 2 puan ve üzerinde olması pnömonisi olan hastaların hastaneye yatış kriteri olarak belirtilmesi nedeniyle PSİ’de 4. evre, CURB-65 skorunda ise 2 puan kesim noktası olarak alındığında İKS kullanımı ile pnömoni şiddet indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.05$) (**Tablo 58**), CURB-65 skoru ile anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$) (**Tablo 59**).

Tablo 56. İKS kullanımı ile atak sayısı arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Atak (n / %)		Toplam	P değeri
	≤ 2	≥ 3		
Var	203 (53,4%)	101 (26,6%)	304 (80,0%)	0,000
Yok	67 (17,6%)	9 (2,4)	76 (20,0%)	
Toplam	270 (71,1%)	110 (28,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 57. İKS kullanımı ile mortalite arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	Mortalite (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
Var	11 (2,9%)	293 (77,1%)	304 (80,0%)	0,672
Yok	2 (,5%)	74 (19,5%)	76 (20,0%)	
Toplam	31 (3,4%)	367 (96,6%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 58. İKS kullanımı ile PSİ evresi arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	PSİ (n / %)		Toplam	P değeri
	≤ 3	≥ 4		
Var	58 (33,7%)	82 (47,7%)	140 (81,4%)	0,040
Yok	7 (4,1%)	25 (14,5%)	32 (18,6%)	
Toplam	65 (37,8%)	107 (62,2%)	172 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 59. İKS kullanımı ile CURB-65 arasındaki ilişki

İKS Kullanımı	CURB-65 (n / %)		Toplam	P değeri
	≤ 1	≥ 2		
Var	72 (41,9%)	68 (39,5%)	140 (81,4%)	0,884
Yok	16 (9,3%)	16 (9,3%)	32 (18,6%)	
Toplam	88 (51,2%)	84 (48,8%)	172 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Her ne kadar çalışmamızdaki kadın hasta sayısı az olsada gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve atak sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$) (**Tablo 60, 61, 62, 63**). Solunum yetmezliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 64**).

Tablo 60. Gruplar ve cinsiyet arasındaki ilişki

Gruplar	Cinsiyet (n / %)		Toplam	P değeri
	Erkek	Kadın		
+İKS+ Pnömoni	129 (33,9%)	11 (2,9%)	140 (36,8%)	0,015
+İKS- Pnömoni	137 (36,1%)	27 (7,1%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	42 (11,1%)	2 (,5%)	44 (11,1%)	
-İKS+ Pnömoni	31 (8,2%)	1 (,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	339 (89,2%)	41 (10,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 61. Gruplar ve yaş arasındaki ilişki

Gruplar	Yaş (n / %)		Toplam	P değeri
	<65	>65		
+İKS+ Pnömoni	44 (11,6%)	96 (25,3%)	140 (36,8%)	0,006
+İKS- Pnömoni	84 (22,1%)	80 (21,1%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	19 (5,0%)	25 (6,6%)	44 (11,1%)	
-İKS+ Pnömoni	31 (8,2%)	1 (,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	162 (42,6%)	218 (57,4%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 62. Gruplar ile sigara içme durumu arasındaki ilişki

Gruplar	İçicilik Durumu (n / %)		Toplam	P değeri
	Aktif içici	Bırakmış		
+İKS+ Pnömoni	27 (7,9%)	100 (29,2%)	127 (37,0%)	0,000
+İKS- Pnömoni	36 (10,5%)	105 (30,6%)	141 (41,1%)	
-İKS- Pnömoni	17 (5,0%)	26 (7,6%)	43 (12,0%)	
-İKS+ Pnömoni	18 (5,2%)	14 (4,1%)	32 (9,3%)	
Toplam	98 (28,6%)	245 (71,4%)	343 (100,0%)	

Tablo 63. Gruplar ile atak arasındaki ilişki tablosu (n=380)

Gruplar	Atak (n / %)		Toplam	P değeri
	≤ 2	≥ 3		
+İKS+ Pnömoni	84 (22,1%)	56 (14,7%)	140 (36,8%)	0,000
+İKS- Pnömoni	119 (31,3%)	45 (11,8%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	36 (9,5%)	8 (2,1%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	31 (8,2%)	1 (,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	270 (71,1%)	110 (28,9%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 64. Gruplar ile solunum yetmezliği arasındaki ilişki (n=380)

Gruplar	Solunum Yetmezliği (n / %)		Toplam	P değeri
	Var	Yok		
+İKS+ Pnömoni	39 (10,3%)	101 (26,6%)	140 (36,8%)	0,089
+İKS- Pnömoni	40 (10,5%)	124 (32,6%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	7 (1,8%)	37 (9,7%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	3 (,8%)	29 (7,6%)	32 (8,4%)	
Toplam	89 (23,4%)	291 (76,6%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Eozinofil sayısı <150, 150-300 ve 300 üzeri şeklinde gruplandığında gruplar ile eozinofil sayısı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. Eozinofil sayısı kesim noktası olarak 150'nin altı ve üstü ve 300'ün altı ve üstü olarak alındığında gruplar ile eozinofil sayısı arasında sınırlı olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (**Tablo 65, 66**).

Tablo 65. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki (150)

Gruplar	Eozinofil Sayısı (n / %)		Toplam	P değeri
	<150	≥150		
+İKS+ Pnömoni	103 (27,1%)	37 (9,7%)	140 (36,8%)	0,049
+İKS- Pnömoni	103 (27,1%)	61 (16,1%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	30 (7,9%)	14 (3,7%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	27 (7,1%)	5 (1,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	263 (69,2%)	117 (30,8%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 66. Gruplar ile eozinofil sayısı arasındaki ilişki (300)

Gruplar	Eozinofil Sayısı (n / %)		Toplam	P değeri
	<300	≥300		
+İKS+ Pnömoni	125 (32,9%)	15 (3,9%)	140 (36,8%)	0,049
+İKS- Pnömoni	131 (34,5%)	33 (8,7%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	38 (10,0%)	6 (1,6%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	29 (7,6%)	3 (,8%)	32 (8,4%)	
Toplam	323 (85,0%)	57 (15,0%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Eozinofil yüzdesi <%2, %2-4 ve >%4 üzeri olarak gruplandığında gruplar ile eozinofil yüzdesi arasında sınırdaki istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Eozinofil yüzdesi %2'nin altı ve üstü veya %4'ün altı ve üstü olarak alındığında gruplar arasında eozinofil yüzdesi açısından istatistiksel farkın belirginleştiği saptandı ($p<0,05$) (**Tablo 67,68**).

Tablo 67. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki (%2)

Gruplar	Eozinofil yüzdesi (n / %)		Toplam	P değeri
	<%2	>%2		
+İKS+ Pnömoni	119 (31,3%)	21 (5,5%)	140 (36,8%)	0,036
+İKS- Pnömoni	121 (31,8%)	43 (11,3%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	34 (8,9%)	10 (2,6%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	29 (7,6%)	3 (,8%)	32 (8,4%)	
Toplam	303 (79,7%)	77 (20,3%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Tablo 68. Gruplar ile eozinofil yüzdesi arasındaki ilişki (%4)

Gruplar	Eozinofil yüzdesi (n / %)		Toplam	P değeri
	<%4	>%4		
+İKS+ Pnömoni	135 (35,5%)	5 (1,3%)	140 (36,8%)	0,028
+İKS- Pnömoni	144 (37,9%)	20 (5,3%)	164 (43,2%)	
-İKS- Pnömoni	41 (10,8%)	3 (,8%)	44 (11,6%)	
-İKS+ Pnömoni	31 (8,2%)	1 (,3%)	32 (8,4%)	
Toplam	351 (92,4%)	29 (7,6%)	380 (100,0%)	

* Pearson Chi-Square Testi

Anova testinde yaş, atak sayısı eozinofil sayısı, eozinofil yüzdeleri ve yatış süresi açısından grupların ortalaması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (**Tablo 69**).

Tablo 69. Gruplar ve Homojen dağılım gösteren parametreler arasındaki varyans analizi tablosu

Parametre	Gruplar (Ortalama/Standart sapma)				P değeri
	İKS var Pnömoni var	İKS var Pnömoni yok	İKS yok Pnömoni yok	İKS yok Pnömoni var	
Yaş	69,65±8,82	64,88±9,05	66,25±9,41	66,47±9,29	0,000
Atak	3,331±3,68	2,63±2,86	1,84±1,77	1,22±,49	0,000
Lenfosit sayısı	1548,50± 2508,44	1791,82± 1455,89	1644,77± 947,23	2799,69± 7483,89	0,158
Eozinofil sayısı	112,79±212,78	175,06±246,33	139,09±185,23	72,81±122,21	0,026
Eozinofil %	1,19± ,47	1,39± ,70	1,30± ,59	1,13± ,42	0,011
Yatış süresi	11,01±7,66	8,31±4,82	8,05±4,56	7,94±3,33	0,000

* Anova testi

Varyansları homojen dağılım gösteren parametrelere pot-hoc analiz için Tukey testi uygulandı. İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların İKS kullanıp pnömonisi olmayan hastalardan 4.77±1.03 yaş daha büyük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Yaş ortalaması açısından diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi.

İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların İKS kullanmayıp pnömonisi olmayan hastalardan ortalama 1,53±0,51, İKS kullanmayıp pnömonisi olan hastalardan 2,16±0,58 daha fazla KOAH alevlenme öyküsünün olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. İKS kullanıp pnömonisi olmayan grup ile diğer gruplar arasında ortalama atak sayıları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların İKS kullanıp pnömonisi olmayanlardan 2.70±0,68 gün, İKS kullanmayıp pnömonisi olmayan gruptan 2,96±1.03 gün, İKS kullanmayıp pnömonisi olan gruptan ise 3.07±1.16 gün daha fazla hastane yatışı olduğu saptandı. İKS kullanıp pnömonisi olanlarla diğer gruplar arasındaki ortalama hastaneden kalış süresi farkı istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

İKS kullanmayıp pnömonisi olan hastalarda eozinofil sayısı diğer gruplardan fazla olmasına rağmen post-hoc analizde gruplar arasında eozinofil sayı ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların eozinofil yüzdesi İKS kullanıp pnömonisi olmayanlara göre %0.20 daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Eozinofil yüzdesi açısından diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.



5- TARTIŞMA

Sigarayla doğrudan ilişkili ve ilerleyici bir hastalık olan KOAH, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak önemini korumaktadır. KOAH sıklığı son zamanlarda kadınlarda artma eğiliminde olsa da erkeklerde daha fazla görülmekte ve bölgelere göre değişmekle birlikte prevalansı %11,7 olarak hesaplanmıştır (GOLD 2020). Dahil edilme kriterlerini karşılayan 380 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastaların %89,2'si erkekti ve ortalama yaşları 66,9 olarak saptandı.

KOAH hastalarının %18,5'inin solunum yetmezliğine ikincil USOT kullandığı ve yaklaşık %30'unun aktif sigara içicisi olduğu saptanmıştır (Veale ve ark. 1998, Morjaria ve ark. 2017). Çalışmamızda hastalarda kronik solunum yetmezliği %23,4 ve aktif sigara içiciliği önceki çalışmalara benzer şekilde %28,6 olarak saptanmıştır. Solunum yetmezliği oranının fazla olması tüm hastaların alevlenme nedeniyle hastanede yatan hastalardan ve daha ağır hasta sınıfından olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

KOAH hastalarında bronşektazi sıklığı %6,24, tüberküloz öyküsü ise ülkemizde yapılan bir çalışmada %15 olarak saptanmıştır (Yakar ve ark. 2017, Shi ve ark. 2020). Çalışmamızda primer tanısı bronşektazi olan hastalar çıkarıldıktan sonra hastaların %10,3'ünde radyolojik olarak bronşektazi bulunduğu ve %8,2'sinde tüberküloz sekeli olduğu görüldü. Çalışmamızda tüberküloz öyküsü olan hasta oranının az olmasının bölgesel veya hastane bazlı farklılıklarla ilişkili olabileceği, bronşektazisi olan hasta oranının daha yüksek görülmesi ise KOAH ve bronşektazi birlikteliğinde hastaların daha semptomatik olması nedeniyle daha sık hastane başvurusu beklenmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür (Sahin ve ark. 2020).

Çalışmamızda hastaların ortalama hastanede yatış süresi 9,2 gün olarak saptanmıştır. Bu durumun önceki çalışmalarda saptanan, KOAH alevlenmeyle hastaneye yatışı olan hastaların yatış süreleri ile benzer olduğu görülmüştür (Ruparel ve ark. 2016).

Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarının %80'inde eşlik eden en az bir kronik hastalık olduğu belirtilmiştir (Putcha ve ark. 2015). KOAH hastalarının %36'sına

KAH, %35,3'üne HT, %18.7'sine DM ve %3,8-8'ine akciğer kanserinin eşlik ettiği saptanmıştır (Mapel ve ark. 2005, Rogliani ve ark. 2014, Putcha ve ark. 2015, Chetty ve ark. 2017). Çalışmamızda hastaların komorbidite yüzdeleri solid organ malignitesi dışında genel olarak önceki çalışmalar ile benzer orandaydı. Solid organ malignitesi olan hasta oranının yüksek olması akciğer kanserine yönelik kemoterapi tedavisi veren bir klinik olmamızdan kaynaklı olduğu düşünüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların alevlenme nedeniyle toplam 1024 defa hastane başvurusu mevcuttu ve tüm hastaların ortalama atak sayısı 2,7 olarak saptandı. Başvuru sırasında, en sık sağ akciğer alt zonda olmak üzere hastaların %45,2'sinde en az bir pnömoni atağı saptandı. Önceki çalışmalardan bu oran %35,1 olarak saptanmış olup, bu farklılığın çalışmamızdaki hastaların daha ağır KOAH grubundaki hastalardan oluşması nedeniyle meydana geldiği düşünülmüştür (Janson ve ark. 2018).

Hastaların %61.6'sında yatışı süresince en az bir defa balgam kültürü çalışıldığı ve kültür çalışılan hastaların %31,6'sında etken mikroorganizmanın ürediği görüldü. Kütürde en sık üreyen mikroorganizmalar sırasıyla *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Streptococcus pneumoniae* idi. Önceki çalışmaların aksine *Hemofilus influenzae* üremesi sadece iki hastada saptandı. *Acinetobacter baumannii* üremesi ön planda yoğun bakım ünitesi yatışı olan hastalarda daha fazlaydı ve bu etkenin hastane kökenli bulaş nedeniyle yüksek oranda saptandığını düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların yarıdan fazlası LABA+LAMA+İKS içeren tedavi rejimi kullanıyordu ve bunu LABA+İKS kombinasyonu takip ediyordu. Bu tedavilerde en sık kullanılan İKS molekülü ise budesonid olarak saptandı. Tedavide kullanım rejimlerin sıklığı önceki çalışmalar ile uyumluydu (Gunen ve ark. 2015). Budesonidin yüksek oranda kullanılması bu molekülün uzun zamandır kullanımda olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

GOLD tarafından KOAH'ta İKS kullanımı, eozinofil sayısının mililitrede 300'den fazla olması, yatış gerektiren bir alevlenme veya yılda 2 veya daha fazla orta alevlenme veya eşlik eden astım olması durumunda güçlü şekilde önerilmiştir. Bu kriterlere göre KOAH hastalarının yaklaşık %40'ının İKS içeren tedavi adayı olduğu

düşünülmektedir (Yawn ve ark. 2016). Ülkemizde yapılan çalışmalarda KOAH hastalarının %62-89'unun İKS içeren tedavi rejimi kullandığı saptanmıştır (Gunen ve ark. 2015, Sen ve ark. 2015). Çalışmamızda ülkemizde yapılan araştırma sonuçları ile uyumlu olarak hastaların %80'inin İKS içeren tedavi rejimi kullandığı görüldü ve bu hastaların % 84,2'sinin periferik kanında eozinofil sayısının mililitrede 300 hücreden az olduğu saptandı. %49,2 sinin 5 yıllık süre zarfında sadece 1 atak geçirdiği düşünülürse hastaların önemli bir bölümünün İKS tedavisi açısından aşırı tedaviye maruz kaldıkları sonucuna varıldı.

Çalışmamızda KOAH hastalarının %28,6'sının aktif sigara içicisi olduğu saptanmıştır. Hem daha fazla sigara maruziyeti riski barındırması ve doğası gereği KOAH'ın progresif bir hastalık olması, hem de 35 yaşından sonra solunum fonksiyonlarında yıl bazındaki meydana gelen azalma yaş aldıkça hastaları daha semptomatik hale getirebilmekte ve yaşa bağlı bilişsel fonksiyonlarda ve kas gücünde azalma sonucunda tedavi uyumu bozulmaktadır (Rossi ve ark. 2015). Bütün bunların sonucunda ileri yaş grubundaki hastaların çok ilaçla tedavisi daha muhtemel bir sonuç gibi görünmektedir, ancak bu beklentinin tersine çalışmamızda atak sayısının ve İKS kullanımının yaş ile anlamlı bir değişiklik göstermediği görüldü.

Çalışmamızda İKS kullanımının kadın hastalarda, 20 paket-yıl altında sigara içen veya sigarayı bırakmış hastalarda daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İKS kullanımının 20 paket-yıl altında sigara öyküsü olan grupta ve kadın hastalarda yüksek olması ön planda bu hasta gruplarında tüberküloza bağlı destrüktif akciğeri olan hastaların kümeleşmesi nedeniyle olduğu, sigarayı bırakmış hasta grubunda fazla olması ise bu grubun özgeçmişinde daha fazla sigara öyküsü, ileri yaşta hastaların bu grupta olması ve sık atak geçirmeleri nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda yaş (65 yaş kesim noktası), radyolojik görüntülemesinde bronşektazi varlığı veya tüberküloz öyküsünün olup olmaması ile İKS kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Solunum yetmezliği olan KOAH hastalarında İKS kullanımının mortaliteyi azalttığı ileri sürülmüştür (Tkacova ve ark. 2006). Bu hasta grubunda KOAH

alevlenmelerinin daha ağır seyretmesi ve daha semptomatik olmaları nedeniyle daha yüksek oranda İKS kullanmaları beklendik bir sonuçtur. Çalışmamızda bu gözlem ile korele olarak solunum yetmezliği olan hastaların daha fazla oranda İKS kullandığını görüldü. Ayrıca bu hasta grubunda beklenen FEV1 değerinin daha düşük idi. Literatürde FEV1 beklenenin %50'den düşük olması İKS kullanan hastalarda pnömoni için risk faktörü olarak tarif edilmiştir (Crim ve ark. 2009). Çalışmamızda bu hasta grubunda pnömoni sıklığı biraz daha fazla olmasına karşın bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastane mortalitesinin az olması nedeniyle bu grubun mortalite ile ilişkisi için ileri değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Periferik kanda eozinofilisi olan hastalarda İKS kullanımının alevlenme sayısını azalttığı ve bu etkinin eozinofil sayısının 300'ün üzerinde olması veya beyaz kürelerin %4'ünden fazla olması durumundan daha belirgin olduğu belirtilmektedir (Watz ve ark. 2016, Suissa ve ark. 2018). Çalışmamızda atak sayıları arttıkça hastaların daha fazla İKS kullandıkları ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ne varki üç hastanın ikisinde eozinofil sayısının mililitrede 150'den az alması ve beş hastanın dördünde eozinofil yüzdesinin %2 den az olmasına karşın, hastaların %80'i İKS kullanıyordu ve İKS kullanımı ile eozinofil sayısı ve yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Çalışmamızda eozinofil sayı ve yüzdesi ile yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, KAH dışında eşlik eden komorbiditeler, atak sayısı, tedavi değişikliği ve mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. KAH olan hastalarda eozinofil sayılarının daha yüksek saptandığı ve eozinofilik inflamasyonun KAH için risk faktörü olabileceği öne süren araştırmalar mevcuttur (Verdoia ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda ise bu hastalarda eozinofil sayısı beklenenden daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

İKS kullanımı ile pnömoni riskinin arttığı genel kabul gören bir yaklaşım olmakla birlikte, bu riskin artmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (Calverley ve ark. 2007, Suissa ve ark. 2013, Vestbo ve ark. 2016). Bu zıtlığın çalışmalardaki hasta dağılımındaki farklılıktan veya kullanılan İKS molekülünden kaynaklanması muhtemeldir. Yapılan çalışmalarda genel olarak flutikazon propiyonat kolunda pnömoni sıklığının daha fazla olduğu saptanmış, bu durum bu molekülün diğer İKS

moleküllerine göre daha potent olması ve uzun süre havayolunda kalması ile açıklanmıştır (Suissa ve ark. 2013, Janson ve ark. 2017, Tashkin ve ark. 2018). Çalışmamızda İKS kullanan grupta pnömoni daha fazla görülmesine rağmen İKS kullanımı ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürden farklı olarak tedavide kullanılan İKS molekülleri ile pnömoni gelişimi arasında da ilişki saptanmamıştır. Bu durumun nedeni grupları arasında vaka sayılarındaki farklılık nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

İKS kullanan hastalara gelişen pnömoninin mortalite riskinde artış yaptığını belirten çalışmalar olmakla beraber, İKS kullanımının mortaliteyi azalttığını öne süren çalışmalarda mevcuttur (Ernst ve ark. 2007, Molina ve ark. 2010, Festic ve ark. 2016). Çalışmamızda pnömonisi olan ve İKS kullanan hastaların PSI evreleri daha yüksekti ve ampirik tedavi değişikliği yapılan hastaların hepsi bu gruptaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca hastane mortalitesi gelişen hastaların büyük kısmı İKS kullanan grupta saptandı. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle mortalite açısından ileri değerlendirme yapılamamıştır.

Pnömoni gelişimi için sigara, yaş, immünsüpresif olma, malnütrisyon, KOAH, iç ortam hava kirliliği, steroid ve mide asidi baskılayıcı ilaç kullanımı risk unsuru olarak tanımlanmakla birlikte cinsiyet, alkol kullanımı ve kanser gibi nedenler için kesin bir sonuç çıkarımı yapılamamıştır (Almirall ve ark. 2017). Çalışmamızda pnömoni varlığı ile sigara içme süresi, başvuru anında sigara içme durumu, atak sayısı, komorbiditeler, tüberküloz öyküsü, bronşektazi ve solunum yetmezliği varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. 65 yaşında büyük olanlarda, erkeklerde ve solid organ malignitesi olanlarda pnömoni beklenenden daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Beklendiği gibi pnömoni varlığı ile mortalite arasında anlamlı doğrusal bir ilişki olduğu görüldü.

Ayrıca kan eozinofil sayı ve yüzdesi, pnömonisi olan hastalarda beklenenden daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Yapılan çalışmalarda bizim verilerimizde uyumlu olarak bakteriyel enfeksiyon varlığında eozinofil sayısında düşme olduğu gösterilmiştir (Terradas ve ark. 2012, Kolsum ve ark. 2017). Bu ilişkinin düşük eozinofil sayısının enfeksiyona yatkınlığa yol açmasıyla mı ilişkili olduğu, yoksa pnömoniye sekonder kan eozinofil sayısının düşmesinden mi kaynaklandığı açık

değildir. Bakteriyel pnömonilerde nötrofil sayısı ve yüzdesinin artması nedeniyle eosinofil sayı ve yüzdesinde azalma olması beklenir.

Hastalar İKS kullanıp kullanmaması ve pnömonisi olup olmasına göre; İKS kullanıp pnömonisi olanlar, İKS kullanıp pnömonisi olmayanlar, İKS kullanmayıp pnömonisi olanlar ve İKS kullanmayıp pnömonisi olmayanlar şeklinde 4 gruba ayrıldı. İKS kullanıp pnömonisi olan hastalar diğer gruplar ile kıyaslandığında, bu grupta erkek ve daha yaşlı hasta sayısı fazlaydı ve bu grubun daha sık atak öyküsü olan hastalarda olduğu görüldü. İKS kullanıp pnömonisi olan grubun genel olarak sigarayı bırakan hastalarda olduğu, İKS kullanmayan gruplarda aktif içici hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü.

Eozinofil sayısı <150 , $\geq 150-300$ ve ≥ 300 şeklinde gruplandığında, hasta grupları ile eozinofil sayısı arasında anlamlı farklılık yoktu, kesim noktası olarak militrede 150 eozinofil sayısı alındığında pnömonisi olan hastaların eozinofil sayısı 150'nin altında eozinofil olan gruplarda beklenenden daha fazla saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. İKS kullanıp pnömonisi olmayan grupta %2'den fazla eozinofil oranı olan hastaların daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak sınırlı anlamlı farklılık saptandı

Toplumda gelişen pnömonide ve İKS kullanımı sonrası gelişen pnömonide yaş risk faktörü olarak tanımlanmıştır (Arpinelli ve ark. 2017, Janson ve ark. 2018). Çalışmamızın post-hoc analizinde İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların İKS kullanıp pnömonisi olmayan hastalardan ortalama 4.77 ± 1.03 yaş daha büyük olduğu ve ortalama $2,16 \pm 0,58$ daha fazla KOAH alevlenme öyküsü olduğu ve $2.70 \pm 0,68$ gün daha fazla hastane yatışı olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

İKS kullanıp pnömonisi olan hastaların eozinofil yüzdesi İKS kullanıp pnömonisi olmayanlara göre yüzdelik dilim olarak 0.20 daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak gruplar arasında eozinofil sayı ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

6-SONUÇ

Çalışmamızın sonucundaki bulgularımız şu şekilde özetlenebilir:

Eozinofil sayı ve yüzdesinden bağımsız bir şekilde hastaların %80'i İKS içeren tedavi rejimi kullanmaktaydı. İKS kullanımının kadınlarda, 20 paket-yıldan az sigara içenlerde, solunum yetmezliği olanlarda ve sık atak öyküsü olanlarda daha fazla olduğu görüldü.

Erkek cinsiyette, ileri yaşta, solid organ malignitesi varlığında pnömoninin arttığı görüldü ve pnömoninin mortaliteyi arttırdığı saptandı.

İKS kullanımı ile pnömoni gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak İKS kullanan hastalarda pnömoni geliştiğinde daha uzun süre hastanede kaldıkları, daha ağır pnömoni geçirdikleri ve daha sık ampirik tedavi değişikliğine gidildiği görüldü. Eozinofil sayı ve yüzdesi ile pnömoni gelişimi arasında ters orantı olduğu, bu ilişkinin eozinofil sayısı 150'nin altındayken daha belirgin hale geldiği görüldü.

Öneriler

Eosinofil sayısı, hastalık şiddeti veya atak sayısı gibi kriterlere bakılmadan KOAH olgularımızın çoğu İKS kullanmaktadır. İKS kullanımına bağlı yan etkiler de düşünüldüğünde KOAH olgularında aşırı tedavinin önlenmesi, İKS kullanımı için kriterlerin hekimler arasında kullanımının arttırılması gereklidir.

Kısıtlılıklar

Retrospektif dosya taraması olan bu çalışma için bin beşyüz civarında KOAH hasta dosyası taranmış ve verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir. Retrospektif dosya taraması olması dışında, İKS kullanmayan hasta sayısının az olması bu çalışmadaki en önemli kısıtlılıktır. Ayrıca hastaların İKS kullanımı hasta beyanı ve reçete sistemi üzerinden değerlendirildiği için hastaların bu tedavi yöntemini önerilen doz ve şekilde kullanıp kullanmadıkları bilinmemektedir.

REFERANSLAR

1. GOLD. Global Strategy for the diagnosis. Managment and Prevention of Chronic obstructive Pulmonary disease. 2020.
2. Gunen, H, Yilmaz M, Aktas, O. Categorization of COPD patients in Turkey via GOLD 2013 strategy document: ALPHABET study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10: 2485–2494. Published online 2015 Nov 13
3. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998 May 28;338(22):1592-600.
4. Pizzichini E,Pizzichini MM, Gibson P. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1511-7
5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Sep 15;184(6):662-71.
6. Örnek T, Tor M, Kıran S. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Zonguldak province of Turkey. *Tuberk Toraks* 2015 Sep;63(3):170-7
7. Gunen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O. Prevalence of COPD: first epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med*. 2008 Nov;19(7):499-504
8. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007 Sep 1;370(9589):765-73
9. Menga G, Acquier MF, Echazarreta AL. Prevalence of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients in Argentina. The DAAT.AR Study. *Arch Bronconeumol*. 2020 Sep;56(9):571-577
10. Costa CH, Filho AJN. Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: is systematic screening necessary? *BMC Res Notes* 2019 Jan 10;12(1):10
11. Rubio MC, Soriano JB, López-Campos JL. Testing for alpha-1 antitrypsin in COPD in outpatient respiratory clinics in Spain: A multilevel, cross-sectional analysis of the EPOCONSUL study. *PLoS One* 2018 Jun 28;13(6):e0198777
12. Kalandidi A,Trichhopoulos D. Passive smoking and chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1987;2(8571):1325-6.

13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–43
14. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Mar;65(3):221-8
15. Rajendra KC, Shukla SD, Gautam SS. The role of environmental exposure to non-cigarette smoke in lung disease. *Clinical and Translational Medicine* 2018;7:39
16. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res*. 2005 Dec 22;6:152.
17. Sinharay R, Gong J, Barratt B. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet*. 2018 Jan 27;391(10118):339-349
18. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482-9.
19. Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men. *Thorax* 2010; 65: 480–485
20. Stocks j, Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2013 Jun;7(3):161-73.
21. Sahni S, Talwar A, Khanijo S. Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease. *Adv Respir Med* 2017;85(2):97-108
22. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.
23. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2015;32:138-46.
24. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009;4:435-59.

25. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672-688.
26. Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med* 2016 Dec;140(12):1423-1428
27. Peinado VI, Barbera JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
28. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1511-7
29. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006 May;27(5):964-71
30. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, Macrae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(23):826-32.
31. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
32. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *Bmj*. 2003;327(7416):653-4
33. Sator L, Horner A, Studnicka M, Lamprecht B, Kaiser B, McBurnie MA, et al. Overdiagnosis of COPD in subjects with unobstructed spirometry: a BOLD analysis. *Chest*. 2019;156(2):277-88.
34. Ulubay G, Köktürk N, Dilektaşlı A. Türk Toraks Derneği ulusal spirometri ve laboratuvar standartları. *Tuberk Toraks* 2017;65(2):117-130
35. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(1): 43-50
36. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *European Respiratory Journal*. 2009;34(3):648-54.

37. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303
38. Underner M, Perriot J, Peiffer G. Smoking cessation in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir* 2014 Dec;31(10):937-60
39. Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2015 Aug;36(4):491-507
40. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8): 594-603
41. Kupiainen H , Kinnula VL, Lindqvist A. Successful Smoking Cessation in COPD: Association with Comorbidities and Mortality. *Pulm Med* 2012;2012:725024.
42. Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014 May;145(5):1006-1015
43. Mantoani LC, Dell'Era S, MacNee W. Physical activity in patients with COPD: the impact of comorbidities. *Expert Rev Respir Med* 2017 Sep;11(9):685-698
44. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22(4): 800-19.
45. Wells JM, Estepar RSJ, McDonald MN, Bhatt SP, Diaz AA, Bailey WC, et al. Clinical, physiologic, and radiographic factors contributing to development of hypoxemia in moderate to severe COPD: a cohort study. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1):169.
46. Ergan B, Nava S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD Patients Who Do Not Meet the Actual Recommendations. *COPD* 2017 Jun;14(3):351-366
47. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744

48. Günen H, Hacıevliyagil SS, Yetkin O, et al. Prevalence of COPD: first epidemiological data from a large region of Turkey. Accepted in European Journal of Internal Medicine (2008).
49. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des.* 2006;12(28):3573-81
50. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001 Jun;119(6):1661-70
51. Devereux G, Cotton S, Fielding S. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018 Oct 16;320(15):1548-1559
52. Roche N, Marthan R, Berger P. Beyond corticosteroids: future prospects in the management of inflammation in COPD. *Eur Respir Rev.* 2011 Sep 1;20(121):175-82
53. Beck IME, Berghe WM, Vermeulen L. Crosstalk in Inflammation: The Interplay of Glucocorticoid Receptor-Based Mechanisms and Kinases and Phosphatases. *Endocr Rev.* 2009 Dec; 30(7): 830–882
54. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Sep;80(3):372-80
55. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;237:171-196.
56. Keatings VM, Jatakanon A, Worsdell YM Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Feb;155(2):542-8.
57. SCulpitt SV, Maziak W, Loukidis S. Effect of high dose inhaled steroid on cells, cytokines, and proteases in induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1635-9
58. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Mar;131(3):636-45
59. Barnes PJ. Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1(3):264-8

60. Yang IA, Clarke MS, Sim EHA. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD002991
61. Johnson M. Interactions between corticosteroids and beta2-agonists in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(3):200-6.
62. Lee YM, Kim SJ, Lee JH. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018 Nov 1;143(9):2311-2318
63. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775-89
64. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr 30;387(10030):1817-26
65. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal* 2006 28: 346-351
66. Suissa S, Patenaude V, Lapi F. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* 2013 Nov;68(11):1029-36
67. Tashkin DP, Miravittles M, Celli BR. Concomitant inhaled corticosteroid use and the risk of pneumonia in COPD: a matched-subgroup post hoc analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res* 2018 Oct 5;19(1):196
68. Janson C, Larsson K, Lisspers KH. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ*. 2013;346:f3306.
69. Janson C, Stratelis G, Miller-Larsson A. Scientific rationale for the possible inhaled corticosteroid intraclass difference in the risk of pneumonia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017 Oct 19;12:3055-3064

70. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary diseases the Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):965-974.
71. Bafadhel M, McKenna S, Terry S. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am.J.Respir Crit Care Med*. 2011;184:662-671.
72. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016 May;4(5):390-8.
73. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018 Nov;6(11):855-862.
74. Barnes NC, Sharma R, Lettis S. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016 May;47(5):1374-82.
75. Harries TH, Rowland V, Corrigan CJ. Blood eosinophil count, a marker of inhaled corticosteroid effectiveness in preventing COPD exacerbations in post-hoc RCT and observational studies: systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2020 Jan 3;21(1):3
76. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 1;201(9):1078-1085
77. Cui Y, Dai Z, Luo L. Classification and treatment of chronic obstructive pulmonary disease outpatients in China according to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017: comparison with GOLD 2014. *J Thorac Dis*. 2019 Apr; 11(4): 1303–1315.
78. Willgoss TG, Yohannes AM.. Anxiety Disorders in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respir Care*. 2013 May;58(5):858-66

79. Tanabe N, Muro S, Hirai T. Impact of exacerbations on emphysema progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Jun 15;183(12):1653-9
80. Singh YD. Pathophysiology of community acquired pneumonia. *J Assoc Phys India* 2012; 60 Suppl:7–9.
81. Gautam SS, O'Toole RF. Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia. *COPD* 2016 Dec;13(6):790-798.
82. Almirall J, Serra-Prat M, Bolívar I. Passive smoking at home is a risk factor for community-acquired pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *BMJ Open* 2014 Jun 13;4(6):e005133.
83. Søgaard M, Madsen M, Løkke A. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016 Mar 2;11:455-65.
84. Ho S, Chuang K, Lee K. Chronic obstructive pulmonary disease patients have a higher risk of occurrence of pneumonia by air pollution. *Sci Total Environ* 2019 Aug 10;677:524-529.
85. Braeken DCW, Franssen FME, Baum H. Bacterial aetiology and mortality in COPD patients with CAP: results from the German Competence Network, CAPNETZ. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017 Feb 1;21(2):236-243
86. Janson C, Johansson G, Ställberg B. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. *Respir Res* 2018 Sep 10;19(1):172
87. Molinos L, Clemente MG, Miranda B. Community-acquired pneumonia in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect* 2009;58:417-24.
88. Liapikou A, Polverino E, Ewig S. Severity and outcomes of hospitalised communityacquired pneumonia in COPD patients. *Eur Respir J* 2012;39:855-61.
89. Veale D, Chailleux E, Taytard A. Characteristics and survival of patients prescribed long-term oxygen therapy outside prescription guidelines. *Eur Respir J* 1998; 12: 780–784

90. Morjaria JB, Rigby A, Morice AH. Inhaled Corticosteroid use and the Risk of Pneumonia and COPD Exacerbations in the UPLIFT Study. *Lung* 2017 Jun;195(3):281-288.
91. Yakar HI, Gunen H, Pehlivan E. The role of tuberculosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 17;12:323-329.
92. Shi L, Wei F, Ma T. Impact of Radiographic Bronchiectasis in COPD. *Respir Care* 2020 Oct;65(10):1561-1573.
93. Sahin H, Naz I, Susam S. The effect of the presence and severity of bronchiectasis on the respiratory functions, exercise capacity, dyspnea perception, and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* Jan-Mar 2020;15(1):26-32.
94. Ruparel M, López-Campos JL, Castro-Acosta A. Understanding variation in length of hospital stay for COPD exacerbation: European COPD audit. *ERJ Open Res* 2016 Mar 5;2(1):00034-2015.
95. Putcha N, Drummond MB, Wise RA. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med* 2015 Aug;36(4):575-91.
96. Mapel DW, Dedrick D, Davis K. Trends and cardiovascular co-morbidities of COPD patients in the Veterans Administration Medical System, 1991-1999. *COPD* 2005 Mar;2(1):35-41.
97. Rogliani P, Calzetta L, Segreti A. Diabetes mellitus among outpatients with COPD attending a university hospital. *Acta Diabetol* 2014 Dec;51(6):933-40.
98. Chetty U, McLean G, Morrison D. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract* 2017 May;67(658):e321-e328
99. Yawn BP, Suissa S, Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD: the candidates for safe withdrawal. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016; 26: 16068.
100. Sen E, Guclu SZ, Kibar I. Adherence to GOLD guideline treatment recommendations among pulmonologists in Turkey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015 Dec 10;10:2657-63.

101. Rossi AP, Zanardi E, Zamboni M. Optimizing Treatment of Elderly COPD Patients: What Role for Inhaled Corticosteroids? *Drugs Aging* 2015 Sep;32(9):679-87.
102. Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006 Mar;100(3):385-92.
103. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009 Sep;34(3):641-7
104. Verdoia M, Schaffer A, Cassetti E. Absolute eosinophils count and the extent of coronary artery disease: a single centre cohort study. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* volume 39, pages459–466(2015)
105. Ernst P, Gonzalez AV, Brassard P. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jul 15;176(2):162-6
106. Molina RM, Mortensen EM, Restrepo MI. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalised with pneumonia. *European Respiratory Journal* 2010 36: 751-757
107. Festic E, Bansal V, Gupta E. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients; Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2016 Jun;13(3):312-26
108. Almirall J, Serra-Prat M, Bolívar I. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration* 2017;94(3):299-311.
109. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, Horcajada JP, Knobel H. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e42860.
110. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res* 2017 May 8;18(1):88.

111. Arpinelli F, Caramori G, Magnoni MS. Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review. *Recenti Prog Med* 2017 Apr;108(4):175-182.

