TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA METEOROLOJİK FAKTÖRLER VE HAVA KİRLİLİĞİNİN ALEVLENME ALT GRUPLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. ERDAL KARATAŞ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KOAH ALEVLENME İLE ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA METEOROLOJİK FAKTÖRLER VE HAVA KİRLİLİĞİNİN ALEVLENME ALT GRUPLARINA ETKİSİNİN İNCELENMESİ

DR. ERDAL KARATAŞ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. NURETTİN ÖZGÜR DOĞAN

06.04.2023, GOKAEK-2023/07.18

2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER V

KISALTMA DİZİNİ ..... Vİ

ÇİZELGELER DİZİNİ ..... Vİİİ

ÇİZİMLER DİZİNİ X

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. KOAH: Tanım ve Epidemiyoloji 3

2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji 4

2.3. Klinik Özellikler, Değerlendirme, Ayırıcı Tanılar ve Yönetim 4

2.4. KOAH Alevlenmesi 6

2.4.1. Giriş ve Tanımlar 6

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri 8

2.4.2.1. Enfeksiyonlar 9

2.4.2.1.1. Viral Enfeksiyonlar 9

2.4.2.1.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar 9

2.4.2.1.3. Mantar Enfeksiyonları 10

2.4.2.2. Sigara, İç Ortam Kirliliği ve Hava Kirliliği 10

2.4.2.3. İklim, Mevsimsel Değişiklikler ve Meteorolojik Faktörler 12

2.4.2.4. Alerji ve Astım-KOAH Örtüşmesi 14

2.4.2.5. Komorbid Hastalıklar 14

2.4.2.6. Tedaviye Uyum ve Önceki Alevlenmeler 15

2.4.2.7. İleri Yaş ve Düşük Vücut Kitle İndeksi 15

2.4.3. Acil Serviste İlk Yaklaşım ve Öykü 16

2.4.4. Ayırıcı Tanı 18

2.4.5. Kan Tetkikleri 19

2.4.6. EKG ve Görüntülemeler 21

2.4.7. Alevlenme Ağırlık Derecesi ve Mortalite ile İlişkili Faktörler 22

2.4.8. Tedavi Yaklaşımı 25

2.4.8.1. İnhale Bronkodilatör Tedavisi 25

2.4.8.2. Kortikosteroid Tedavisi 26

2.4.8.3. Antibiyotik Tedavisi 26

2.4.8.4. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) 27

2.4.8.5. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi (YANO) **27**
2.4.8.6. Diğer Farmakolojik Tedavi Seçenekleri **28**
2.4.9. Taburculuk ve Yatış **28**
2.4.10. Alevlenme Fenotipleri **31**
2.4.10.1. Eozinofilik Alevlenme **31**
2.4.10.2. Nötrofilik Alevlenme **32**
2.4.10.3. Karışık (mikst) Tip Alevlenme **32**

3. GEREÇ VE YÖNTEM **34**

3.1. Araştırma Dizaynı **34**

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu **34**

3.3. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri **34**

3.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri **34**

3.5. Araştırma Protokolü **35**

3.6. Sonlanım Ölçütleri **39**

3.7. İstatistiksel Analiz **39**

4. BULGULAR **40**

5.TARTIŞMA **66**

6. KISITLILIKLAR **77**

7. SONUÇ VE ÖNERİLER **79**

8. ÖZET **81**

9. İNGİLİZCE ÖZET **83**

10. EK **83**

11. KAYNAKLAR **85**

TEŞEKKÜRLER

Gerek tez sürecimde gerekse tüm asistanlık hayatım boyunca kapısını defalarca çaldığım, her daim desteğini arkamda hissettiğim kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN'a,

Bana hekimlik yolculuğumda ilham kaynağı olan, Kocaeli Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda kazandırdıkları bilgi, deneyim ve tecrübelerle yolumu aydınlatan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat PEKDEMİR'e, Sayın Prof. Dr. Serkan YILMAZ'a, Sayın Prof. Dr. Elif YAKA'ya ve Sayın Doç. Dr. İbrahim Ulaş ÖZTURAN'a,

Tüm teknik konularda sabır ve anlayışla her daim yanımda olan sevgili ablam Ezgi KARATAŞ'a,

Hayatımın her anında bana destek olan, bu zorlu süreçte manevi varlığıyla güç veren canım eşim Melike KARATAŞ'a,

Hayat boyu en büyük destekçilerimden biri olan, aynı zamanda en yakın arkadaşım olarak da her zaman yanımda duran sevgili ağabeyim Eray KARATAŞ'a,

Bugünlere gelmemde emeği büyük olan, her koşulda yanımda olan ve beni asla yalnız bırakmayan kıymetli ailem, sevgili annem ve babama,

Birlikte omuz omuza çalıştığım ve daima birbirimize destek olduğumuz kıymetli eş kıdemlerime,

Asistanlık sürecimde nöbetlerde ve mesailerimde benimle birlikte çalışan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve sağlık personeli ekibine,

En içten teşekkürlerimi, sonsuz sevgi ve saygılarımla sunarım.

KISALTMA DİZİNİ

AKG: Arter Kan Gazı

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

CABG: Koroner Arter Bypass Grefti

COPD: *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CO_2: Karbon Dioksit

CRP: C-Reaktif Protein

DECAF: Dispne, Eozinopeni, Konsolidasyon, Asidemi, Atriyal Fibrilasyon

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EOS: Eozinofil

EKG: Elektrokardiyografi

eMRCD: Genişletilmiş İngiliz Tıbbi Araştırma Konseyi [*Extended Medical Research Council*]

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Hacim

FiO_2: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GOLD: KOAH için Global Girişim Programı [*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease*]

HCO_3: Bikarbonat

HT: Hipertansiyon

ICD: Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması [*International Classification of Diseases*]

IL: İnterlökin

IMV: İnvaziv Mekanik Ventilasyon

IQR: Çeyreklikler Aralığı [*InterQuartile Range*]

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

mMRC: *Modified Medical Research Council*

NEU: Nötrofil

NIMV: Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon

NO_2: Azot Dioksit

O_2: Oksijen

O_3: Ozon

ÖDİ: Ölçülü Doz İnhaler

PAAC: Postero-Anterior Akciğer Grafisi

$PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı

PaO_2: Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı

PLT: Trombosit Sayısı

PM: Partikül Madde

PM_{10}: 10 Mikron Altında Partikül Madde

$PM_{2.5}$: 2,5 Mikron Altında Partikül Madde

proBNP: N-Terminal Pro-B-Typ Natriüretik Peptid

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

SABA: Kısa Etkili Beta-Agonist [*Short-Acting Beta-Agonist*]

SD: Standart Sapma

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SO_2: Kükürt Dioksit

SpO_2: Oksijen Satürasyonu

SVO: Serebro Vasküler Olay

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YANO: Yüksek Akımlı Nazal Oksijen

YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. KOAH Alevlenme Tanımı 7

Çizelge 2. KOAH Alevlenme Etiyoloji ve Risk Faktörleri 8

Çizelge 3. Hava Kirliliğine Sebep Olan Kirleticiler ve Özellikleri 11

Çizelge 4. Hava Kirliliği Parametreleri Sınır Değerleri 12

Çizelge 5. Acil Serviste KOAH Alevlenme Ön Tanılı Hastaların Değerlendirme Basamakları 16

Çizelge 6. KOAH Alevlenme Hastalarında Sorgulanması Gereken Öykü Özellikleri 17

Çizelge 7. Modifiye Mrc Dispne Skalası 17

Çizelge 8. KOAH Alevlenme ve Ayırıcı Tanılar 18

Çizelge 9. KOAH Alevlenmede İlk Bakışta İstenebilecek Kan Tetkikleri 19

Çizelge 10. KOAH Alevlenmede İstenebilecek Görüntüleme Yöntemleri 22

Çizelge 11. Gold Kılavuzuna Göre Alevlenme Dereceleri 23

Çizelge 12. Roma Kriterlerine Göre Alevlenme Dereceleri 23

Çizelge 13. Tatd/Ttd Klinik Uygulama Rehberine Göre Alevlenme Dereceleri 24

Çizelge 14. Hastaneye Yatış İçin Değerlendirmede Potansiyel Endikasyonlar 28

Çizelge 15. KOAH Alevlenme Yatış, Taburculuk ve Ybü Açısından Potansiyel Endikasyonlar 30

Çizelge 16. Hasta Gruplarına Ait Temel Demografik Özellikler ve Vital Bulgular 42

Çizelge 17. Hasta Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri 44

Çizelge 18. KOAH Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları 48

Çizelge 20. Eozinofilik Alevlenme Olan Günler ve KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları..... 52

Çizelge 21. Eozinofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi..... 54

Çizelge 22. Nötrofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları..... 55

Çizelge 23. Nötrofilik Alevlengünler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi..... 58

Çizelge 24. Karışık Tip Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları..... 59

Çizelge 25. Karışık Tip Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi..... 62

Çizelge 26. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Günlerinin Birbirleriyle Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları..... 63

Çizelge 27. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Günlerinin Üçlü Analizin İkili Subgrup Analizi..... 65

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 1. KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastaların; Hastalara Göre Akış Şeması 40

Çizim 2. KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastaların; Günlere Göre Akış Şeması 41

Çizim 3. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Aylık Toplam Hasta Sayıları Çizgi Grafiği 46

Çizim 4. Acil Servise Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme ile Başvuran Aylık Hasta Sayısının, Acil Servise Başvuran Aylık Toplam Hasta Sayısına Oranlarının Çizgi Grafiği 46

Çizim 5. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Aylık Toplam Hasta Sayılarının Yığılmış Çubuk Grafiği 47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), kalıcı ve genellikle ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize edilen önemli bir küresel sağlık sorunudur.[1] KOAH alevlenmeleri, hastalığın seyri boyunca görülen, solunum semptomlarının akut olarak kötüleşmesiyle tanımlanır ve hastalığın ilerlemesine, yaşam kalitesinin düşmesine ve acil servislere başvurular ile sağlık sistemine artan bir yük oluşturmasına neden olur.[2]

KOAH alevlenmelerinin en yaygın etiyolojik faktörleri arasında enfeksiyonlar, sigara kullanımı, hava kirliliği ve meteorolojik değişiklikler bulunmaktadır.[3–5] Özellikle küresel endüstrileşmenin etkisiyle yıllar içerisinde artış gösteren hava kirliliği, önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.[4] KOAH alevlenmeleri, bu çevresel sorunun en yaygın sonuçlarından biri olarak özellikle acil servislerde karşımıza çıkmaktadır.[4] Son yıllarda yapılan çalışmalar, hava kirliliği ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş ve partikül madde (PM_{10}, $PM_{2.5}$), azot dioksit (NO_2), kükürt dioksit (SO_2) ve karbon monoksit (CO) gibi kirleticilere kısa süreli maruziyetin KOAH alevlenmelerini tetiklediği gösterilmiştir.[1,4] Aynı zamanda, küresel ısınma ve iklim değişikliği gibi günümüzün önemli çevresel sorunlarıyla bağlantılı olarak, meteorolojik faktörlerin de KOAH alevlenmeleri üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir.[5] Ancak bu etkiler, özellikle hava kirliliği ile birlikte değerlendirildiğinde, daha karmaşık bir etkileşim ortaya koymaktadır.[5,6]

KOAH alevlenmeleri heterojen bir yapıya sahip olduğundan, fenotiplendirme güçleşmektedir.[2] Buna rağmen, alevlenme fenotiplerinin belirlenmesi, hastalığın yönetimi ve tedavisi açısından kritik bir öneme sahiptir.[2,7] KOAH alevlenmeleri inflamatuvar profillerine göre hematolojik olarak eozinofilik, nötrofilik ve karma (mikst) tip olmak üzere sınıflandırılmaktadır.[7]

Bu bağlamda, hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin hematolojik alevlenme tipleriyle olan ilişkisi yeterince incelenmemiştir. Çeşitli çalışmalarda, eozinofilik KOAH alevlenmelerinin patofizyolojik olarak astım hastalığına benzediği ve etiyolojik açıdan hava kirliliği ile alerjenler tarafından tetiklenebileceği öne sürülmüştür.[8–11] Nötrofilik KOAH alevlenmelerinin ise enfeksiyonların yanı sıra sigara ve hava kirliliği (özellikle ozon) gibi çevresel faktörlerle tetiklenebileceği belirtilmiştir.[9]

Bununla birlikte, meteorolojik faktörler ve hava kirliliğinin bileşik etkisinin KOAH alevlenme alt tipleri üzerinde nasıl bir rol oynadığı konusu henüz yeterince araştırılmamıştır. Biz bu araştırmada, hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerinin hematolojik alevlenme tiplerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH: Tanım ve Epidemiyoloji

KOAH, hava yollarında ve alveollerde kalıcı ve genellikle ilerleyici hava akımı tıkanıklığına neden olan, çeşitli semptomlar ve alevlenmelerle karakterize edilen heterojen bir akciğer hastalığıdır.[1] KOAH; sigara kullanımı, mesleki maruziyetler ve hava kirliliği gibi çevresel faktörlerin tetiklediği kronik inflamatuvar bir süreçle ilişkilidir.[1] Tanısı genellikle spirometri ile konur ve hava akımı tıkanıklığının geri dönüşümsüz olması esas alınır.[1] KOAH'lı hastalarda genellikle nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarma gibi semptomlar mevcuttur.[1] Bu semptomlar zamanla kötüleşip hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ''alevlenme'' adı verilen akut solunum olayları da sık görülür.[1,2]

Epidemiyolojik veriler, KOAH'ın dünya genelinde yaygın ve giderek artan bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir.[1] Küresel prevalansı %10 civarındadır, ancak düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksek oranlar bildirilmiştir.[12,13] Özellikle sigara kullanımı artış gösteren bu ülkelerde, KOAH önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.[14] Aynı zamanda, nüfusun yaşlanması da KOAH prevalansını artıran önemli bir faktördür.[1] Dünyada her yıl yaklaşık üç milyon insan KOAH nedeniyle hayatını kaybetmektedir ve 2060 yılına kadar KOAH'a bağlı ölümlerin 5,4 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir.[15] Sağlık Bakanlığı'nın 2022'de yayınladığı verilere göre Türkiye'deki ölümlerin %14'ü solunum sistemi hastalıklarından ve bunların %4'ü KOAH'tan kaynaklanmaktadır. Ülkemizde KOAH'a bağlı ölümler erkek cinsiyette daha fazladır.[16]

KOAH önemli bir mortalite ve morbidite nedeniyken aynı zamanda ekonomik yük de oluşturmaktadır.[1] Hastalık, hastaneye yatış, acil servis başvuruları, iş gücü kaybı ve bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmalar gibi çeşitli sosyal ve ekonomik sorunlara yol açar.[1] Özellikle alevlenmeler, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük yaratır.[1] Avrupa Birliği'nde solunum yolu hastalıklarının toplam sağlık bütçesinin %6'sını oluşturduğu, bu maliyetin %56'sının ise KOAH'a atfedildiği belirtilmiştir.[17] Amerika Birleşik Devletleri'nde ise KOAH'a bağlı sağlık harcamalarının önümüzdeki 20 yıl içinde yıllık 40 milyar dolara ulaşacağı öngörülmektedir.[18,19] Bu durum, KOAH'ın küresel düzeyde hem sosyal hem de ekonomik bir kriz haline geldiğini göstermektedir.[1]

2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

KOAH'ın etiyolojisi, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık bir etkileşimini içerir.[20] KOAH'ın en önemli nedenlerinden biri sigara kullanımıdır; aktif içiciliğin yanı sıra pasif içicilik de hastalık riskini artırır.[21,22] Sigara kullanımı, KOAH gelişimine yol açan en yaygın çevresel risk faktörü olarak kabul edilir.[1] Buna ek olarak, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde biyokütle yakıtlarının pişirme ve ısınma amacıyla kullanılması sonucu oluşan ev içi hava kirliliği, önemli bir KOAH risk faktörüdür.[23,24] Mesleki maruziyetler (kimyasallar, tozlar, dumanlar) ve dış ortam hava kirliliği (partikül madde, ozon, nitrojen dioksit) de KOAH gelişimine katkıda bulunur.[1,25–29]

Genetik yatkınlık da KOAH etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle α-1 antitripsin eksikliği, KOAH'a genetik yatkınlığı sağlayan en iyi belgelenmiş risk faktörüdür. Ancak diğer genetik faktörler ve varyantlar da KOAH ile ilişkilendirilmiştir. Akciğer gelişimi ve yaşlanma da KOAH'ın ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Akciğerlerin gelişim sürecinde yaşanan sorunlar ya da erken dönemdeki enfeksiyonlar, bireyleri ilerleyen yaşlarda KOAH'a daha duyarlı hale getirebilir.[1]

KOAH'ın patofizyolojisi, hava yolları, alveoller ve akciğer damarlarındaki inflamasyon ve yapısal değişiklikler ile karakterizedir. Kronik irritan maruziyetine (özellikle sigara dumanı) bağlı olarak akciğerlerde anormal bir inflamatuvar yanıt gelişir. Bu inflamasyon, makrofajlar, nötrofiller ve T-lenfositler gibi hücrelerin hava yollarında toplanması ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasıyla devam eder. İnflamasyon sonucunda proteaz ve antiproteaz dengesizliği ortaya çıkar; bu da alveollerin elastik yapısının yıkımına, yani amfizeme neden olur. Ayrıca, küçük hava yollarındaki yapısal bozukluklar, bronşiollerin daralmasına ve bronşiyal fibrozise yol açar. Bu süreç, hava akımı tıkanıklığına, gaz sıkışmasına ve zamanla hiperinflasyona neden olur. Sonuç olarak, KOAH'lı hastalarda nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, hipoksemi ve hiperkapni gibi solunumsal problemler gelişir.[1]

2.3. Klinik Özellikler, Değerlendirme, Ayırıcı Tanılar ve Yönetim

KOAH'ın en sık görülen klinik semptomları arasında nefes darlığı, kronik öksürük ve balgam üretimi yer alır.[30] Bu semptomlar, hastalığın şiddetine bağlı olarak farklılık gösterir ve ilerleyici bir seyir izler.[1] Özellikle egzersiz sırasında belirginleşen nefes darlığı,

hastaların fiziksel aktivitelerini kısıtlayarak yaşam kalitelerini ciddi şekilde düşürür.[1] İlerlemiş KOAH vakalarında kas zayıflığı, kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik belirtiler de gözlemlenir.[31,32]

KOAH'ın teşhisinde altın standart, spirometri ile yapılan akciğer fonksiyon testleridir.[1] FEV1 (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm) ve FVC (zorlu vital kapasite) ölçümlerinin oranı (FEV1/FVC), KOAH'ın tanısında temel alınır.[1,33] FEV1/FVC oranının bronkodilatör sonrası %70'in altında olması KOAH tanısını doğrular.[1,33] Hastalığın ciddiyeti FEV1 değerine göre hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak sınıflandırılır.[1] KOAH'ın değerlendirilmesinde ayrıca semptomların şiddeti, alevlenme riski ve hastalığın hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi dikkate alınmalıdır.[1] KOAH'a sıklıkla eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, diyabet gibi komorbiditeler de hastalığın yönetimini karmaşık hale getirir ve tedavi sürecinde mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.[1]

Ayırıcı tanı sürecinde KOAH'ın astım, kalp yetmezliği, bronşektazi, tüberküloz ve pulmoner emboli gibi diğer hastalıklardan ayrılması büyük önem taşır. Özellikle astım, KOAH ile sıkça karışan bir hastalıktır. Astım genellikle genç yaşlarda başlarken, KOAH ileri yaşlarda ortaya çıkar ve semptomları geri dönüşümsüzdür.[2]

KOAH tedavisinde temel amaç, semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin artırılması ve alevlenmelerin önlenmesidir.[1] Farmakolojik tedavi, semptomları kontrol etmek için bronkodilatörler ve inflamasyonu azaltmak için kortikosteroidlerle yapılır.[34] Bronkodilatörler, hava yollarını genişleterek nefes almayı kolaylaştırır.[1,34] Kısa etkili bronkodilatörler akut semptomlar için, uzun etkili bronkodilatörler ise düzenli kullanımda semptomların sürekli kontrolü için kullanılır.[1] Kortikosteroidler, özellikle alevlenmelerin önlenmesi ve inflamasyonu baskılamak için kullanılır.[35]

Non-farmakolojik tedavi de KOAH yönetiminde hayati bir öneme sahiptir.[1] Sigara bırakma, KOAH'ın ilerlemesini yavaşlatmada en etkili yöntemlerden biridir ve bu süreçte nikotin replasman tedavisi gibi farmakolojik destekler de kullanılabilir.[1,36–38] Pulmoner rehabilitasyon, egzersiz toleransını artırmak, nefes darlığını hafifletmek ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla uygulanan multidisipliner bir yaklaşımdır.[1,39,40] Bu rehabilitasyon programları, egzersiz eğitimi, beslenme danışmanlığı ve psikolojik destek gibi çeşitli

unsurları içerir.[1] KOAH'lı hastalar için uygulanan uzun süreli oksijen tedavisi de, hipoksemi komplikasyonlarını önlemede ve yaşam süresini uzatmada önemli bir role sahiptir. Ancak oksijen tedavisi sırasında karbondioksit retansiyonu riskine karşı dikkatli olunmalıdır.[1]

Tedavi sürecinin başarısı için hasta eğitimi büyük önem taşır. Hastaların hastalıkları ve tedavi süreçleri hakkında bilinçlendirilmesi, tedaviye uyumu artırır ve alevlenmelerin önlenmesine yardımcı olur. Alevlenme dönemlerinde erken müdahale ile hastaneye yatışların ve komplikasyonların azaltılması mümkündür. Ayrıca, solunum cihazlarının doğru kullanımı konusunda hastaların eğitilmesi, farmakolojik tedavinin etkinliğini artırabilir.[1,41]

KOAH tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımlar kritik öneme sahiptir. Her hastanın semptomları, hastalığın evresi ve eşlik eden komorbiditeleri dikkate alınarak kişiselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Hem farmakolojik hem de non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin bir arada kullanılması, KOAH hastalarının semptomlarını en iyi şekilde yönetmek, alevlenmeleri azaltmak ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak açısından etkili olacaktır. KOAH yönetiminin temel hedefi, hastaların yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak ve hastalığın toplumsal ve ekonomik yükünü en aza indirmektir.[1]

2.4. KOAH Alevlenmesi

2.4.1. Giriş ve Tanımlar

KOAH alevlenmeleri, hastalığın doğal seyrinde sık karşılaşılan, akut klinik durumlardır. Hastaların yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara neden olmakta, solunum fonksiyonları ve egzersiz kapasitesinde kalıcı ya da geçici azalmalar yaratmaktadır. Ayrıca, sağlık kaynaklarının artan kullanımı ve hastane yatış oranlarının yükselmesine neden olmakta, mortaliteyi artırarak hastalığın kötüleşmesine sebep olmaktadır.[2,42]

KOAH alevlenmelerinin başlıca semptomları arasında dispne, öksürük ve balgam miktarında artış yer almaktadır. Ancak bu semptomlar özgül değildir ve diğer hastalıklarla karışabileceğinden mutlaka ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir.[1,2] Anthonisen ve

arkadaşları tarafından geliştirilen semptom temelli sınıflama, KOAH alevlenmelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.[43] Bu sınıflamaya göre:

- Tip 1 Alevlenme: Dispne, balgam miktarında ve pürülansında artış olması
- Tip 2 Alevlenme: Bu semptomlardan ikisinin bir arada bulunması
- Tip 3 Alevlenme: Bu semptomlardan birinin varlığı ve son beş gün içinde üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, hışıltı artışı gibi belirtilerin eşlik etmesi

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (*Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease* - GOLD) raporlarında ise KOAH alevlenmeleri, 14 gün içinde kötüleşen nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgam ile karakterize bir olay olarak tanımlanır.[1]

*KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi'*ne göre KOAH alevlenmesi için tanım **Çizelge 1**'de gösterilmiştir.[2]

Çizelge 1. KOAH Alevlenme Tanımı

Dispne artışı ≥5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada)
Stabil dönemdeki oksijen saturasyonunda en az %4 düşme veya bazal değer yoksa oksijen (O_2) satürasyonunun %90'ın altında olması
C-reaktif protein (CRP) ≥3 mg/dL
Periferik kan nötrofilleri ≥9000 /mm^3 veya periferik kan eozinofillerinin %2'nin üzerinde olması
Akciğer görüntülemesinde kalp yetersizliği, pnömotoraks, plevral efüzyon, pnömoni olmaması
Klinik risk kuralları uygulanarak (gerekliyse d-dimer ve BT anjiyografiyle) pulmoner tromboembolinin; EKG, proBNP ve/veya ekokardiyografi ile kalp yetersizliğinin dışlanması

proBNP: N-Terminal Pro-B-Type Natriüretik Peptid, mm^3: milimetre küp, BT: Bilgisayarlı tomografi, EKG: Elektrokardiyografi

KOAH alevlenmeleri, hastanın solunumsal bulgularında günlük değişimlerin ötesinde fark edilebilir, kalıcı kötüleşme hissetmeleridir. Bununla birlikte alevlenme tanısında semptom temelli tanımının kullanılması önerilmektedir.[2]

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KOAH alevlenmelerine yol açan başlıca faktörler; enfeksiyonlar, sigara ve hava kirliliği, mevsimsel değişiklikler ve meteorolojik faktörler, komorbid hastalıklar, tedaviye uyum ve önceki alevlenmeler ile beslenme yetersizliğidir.[3–5] Bu faktörler **Çizelge 2**'de gösterilmektedir.[3–5]

Çizelge 2. KOAH Alevlenme Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Etiyoloji ve Risk Faktörleri	Açıklama
Enfeksiyonlar	KOAH alevlenmelerinin en yaygın nedenidir; solunum yolu enfeksiyonları etkilidir.
- Viral Enfeksiyonlar	Sık görülen etkenler: Rhinovirus, Influenza A, RSV, Metapnömovirus, Parainfluenza.
- Bakteriyel Enfeksiyonlar	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae gibi etkenler sık görülür.
- Mantar Enfeksiyonları	Aspergillus gibi mantarlar orta-şiddetli alevlenmelerde tespit edilebilir.
Dış Ortam Hava Kirliliği	Hava kirliliği; PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, O_3 ve CO gibi zararlı partiküller ve gazlar içerir.
Sigara ve İç Ortam Hava Kirliliği	Sigara dumanı ve iç ortamda kullanılan biyokütle yakıtları KOAH riskini artırır.
İklim, Mevsimsel Değişiklikler ve Meteorolojik Faktörler	Sıcaklık, nem, rüzgâr hızı, atmosfer basıncı ve yağış gibi değişkenler alevlenmeleri etkileyebilir.
- Sıcaklık	Düşük/yüksek sıcaklıklar alevlenme riskini artırır.
- Nem	Nem oranı, solunum yollarında farklı etkiler yaratabilir.
- Rüzgâr Hızı	Rüzgâr, hava kirleticilerin dağılımını etkileyerek semptomları hafifletebilir.
- Atmosfer Basıncı	Basınç değişikliklerinin KOAH alevlenmesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir.
- Yağış	Yağışlı havalarda alerjenlerin artması, bronkospazma yol açabilir.
Alerji	Alerjenler eozinofilik inflamasyonu tetikleyerek alevlenme riskini artırır.
Komorbiditeler	Kardiyovasküler hastalıklar, bronşektazi, reflü, atriyal fibrilasyon, depresyon ve kas zayıflığı KOAH alevlenme riskini yükseltir.
Tedaviye Uyum	Düşük tedaviye uyum, daha sık alevlenme ve pnömoni riskini beraberinde getirir.
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Düşük VKİ alevlenme riskini artırırken, yüksek VKİ koruyucu olabilir.

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, RSV: Respiratuar sinsityal virüs, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit

2.4.2.1. Enfeksiyonlar

Akut KOAH alevlenmelerinin en yaygın nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıdır.[44] Alevlenmelerin enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz olup olmaması önem taşır.[45] Klinik olarak ayrım her zaman mümkün olmayabilir, ancak balgam pürülansının olması enfeksiyöz alevlenme lehine kabul edilir ve bu hastalara antibiyotik önerilmektedir.[1,2] Enfeksiyöz alevlenmeler daha fazla hastaneye yatış ve akciğer fonksiyonlarında daha ciddi bozulmalar ile ilişkilidir.[45] Enfeksiyöz alevlenmelerin viral/bakteriyel ayrımı, stabil KOAH hastalarında patojenik bakteri kolonizasyonu nedeniyle kültürle tespit edilmesi zordur.[46,47] Buna rağmen, alevlenmelerin %78'inin enfeksiyon kaynaklı olduğu, bunların %29,7'sinin bakteriyel, %23,3'ünün viral ve %25'inin viral/bakteriyel koenfeksiyon olduğu düşünülmektedir.[48] Daha nadir olarak mantar enfeksiyonları da alevlenmelere yol açabilir.[1,49] Solunum yolu enfeksiyonlarında ise %40-60'ından bakteriler, yaklaşık %30'undan virüsler ve %5-10'undan atipik bakteriler sorumludur.[50]

2.4.2.1.1. Viral Enfeksiyonlar

Solunum yolu viral enfeksiyonları, KOAH alevlenmeleri için en önemli risk faktörüdür.[1] En sık izole edilen virüsler Rhinovirus, İnfluenza A, Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), Metapnömovirus ve Parainfluenza'dır.[3,51] KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %25'inden sorumludur ve genellikle kış aylarında daha yaygındır.[52] Viral enfeksiyonlara bağlı alevlenmeler daha uzun sürede iyileşir, daha şiddetli seyreder ve hastaneye yatış gerektirme olasılığı daha yüksektir.[1,53]

2.4.2.1.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar

KOAH alevlenmelerinin önemli nedenlerinden biri solunum yolu bakteriyel enfeksiyonlarıdır.[3] Viral enfeksiyonlardan farklı olarak, bakteriyel enfeksiyonların tespiti, potansiyel patojenik bakteri kolonizasyonu nedeniyle daha zordur.[3]

En sık görülen bakteriyel etkenler Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis ve Pseudomonas aeruginosa'dır.[46,54] Alevlenmelerin üçte birine polimikrobiyal nedenler eşlik eder.[55] Bakterilerin sayısı alevlenmenin şiddetini belirler ve özellikle alt solunum yollarını etkiler.[54] Pseudomonas aeruginosa, daha çok hastaneye yatış gerektiren ve ventilasyon desteği gereken ağır vakalarda görülür.[54]

2.4.2.1.3. Mantar Enfeksiyonları

KOAH alevlenmelerinin bir diğer nedeni mantarlardır.[1] Filamentöz mantarlar, özellikle Aspergillus türleri, orta veya şiddetli alevlenmeler sırasında balgam örneklerinde tespit edilebilir.[1,56] Bu türlerin klinik önemi tam olarak anlaşılmasa da, invaziv pulmoner aspergilloz nadirdir ve genellikle ciddi hava akımı obstrüksiyonu olan, geniş spektrumlu antibiyotik veya parenteral steroid kullanan, hipoalbüminemili hastalarda daha sık görülür.[57]

2.4.2.2. Sigara, İç Ortam Kirliliği ve Hava Kirliliği

Sigara içmek, KOAH gelişimi ve ilerlemesi için en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.[58] Araştırmalar, aktif sigara içenlerin, sigara içmeyenlere veya sigarayı bırakanlara göre daha sık alevlenme yaşadığını göstermektedir.[59] KOAH yönetiminde sigara bırakmak kritik bir rol oynar, çünkü bu durum akciğer fonksiyonlarındaki kaybı yavaşlatır ve alevlenme oranlarını azaltır.[60] Ek olarak, sigarayı bırakmak solunum semptomlarını hafifleterek ve sistemik inflamasyonu azaltarak KOAH hastalarının genel yaşam kalitesini de artırır.[61]

Katı biyokütle yakıtlarının (odun, mahsul artıkları, hayvan gübresi ve kömür) ev içi kullanımı da KOAH gelişimi ile ilişkilidir. İç ortam hava kirliliğinin KOAH ilerlemesi ve alevlenmeler üzerindeki etkisi henüz tam olarak belirgin olmasa da, maruziyetin hastalık semptomları ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir.[62]

Hava kirliliği, ciddi bir çevre sorunu olup dünya çapında halk sağlığı açısından büyük bir endişe kaynağı haline gelmiştir.[1,4] Solunum sistemi ozon (O_3), karbon monoksit (CO), nitrojen dioksit (NO_2), kükürt dioksit (SO_2) ve partikül maddeler ($PM_{2.5}$, PM_{10}) dahil olmak üzere hava kirleticilerine karşı hassastır.[4] Bu kirleticiler akciğer ventilasyonunda ve gaz değişiminde oksidatif stres ve inflamasyona neden olarak hava yolu hasarına ve işlev bozukluğuna yol açabilir.[4,63] Bundan dolayı bu kirleticiler ile KOAH alevlenmeleri ile güçlü bir ilişki kurulmuştur.[4]

Bu kirleticilerin özellikleri ve kaynakları aşağıdaki **Çizelge 3**'te belirtilmiştir:[64]

Çizelge 3. Hava Kirliliğine Sebep Olan Kirleticiler ve Özellikleri

Kirleticiler	Özellikleri ve Kaynakları
Partikül Madde (PM)	Atmosferde asılı kalan, farklı boyutlardaki küçük katı ve sıvı parçacıklardan oluşur. PM; sülfat, nitrat, amonyak, sodyum klorür, siyah karbon, mineral toz ve su gibi bileşenler içerir. İnce $PM_{2.5}$ (2,5 mikrondan küçük partikül madde) ve kaba PM_{10} (10 mikrondan küçük partikül madde) partikülleri düzenleyici çerçevede dikkate alınır.
Azot Dioksit (NO_2)	Suda çözünebilen kırmızımsı kahverengi bir gazdır ve güçlü bir oksidandır. NO_2, yakıtların yüksek sıcaklıkta yanması sonucu, özellikle ısıtma, ulaşım, endüstri ve enerji üretiminden kaynaklanır. Solunum yollarını tahriş eder ve KOAH hastalarında inflamasyonu artırabilir.
Ozon (O_3)	Fotokimyasal duman (smog) olarak bilinen kirliliğin bir bileşenidir. Ozon, uçucu organik bileşikler, karbon monoksit ve araçlar ile sanayiden yayılan nitrojen oksitler (NO_x) gibi kirleticilerle güneş ışığının etkisiyle fotokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşur.
Karbon Monoksit (CO)	Renksiz, kokusuz ve zehirli bir gazdır. Odun, petrol, kömür, doğal gaz ve gazyağı gibi karbonlu yakıtların eksik yanmasıyla oluşur. Özellikle motorlu taşıtlar, çevre havasındaki karbon monoksitin ana kaynağıdır.
Kükürt Dioksit (SO_2)	Suda kolay çözünebilen renksiz bir gazdır. Fosil yakıtların yanması sonucu açığa çıkar ve genellikle evsel ısıtma, endüstri ve enerji üretiminden kaynaklanır. Solunum yollarında tahrişe yol açarak KOAH semptomlarını kötüleştirebilir.

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hava kirliliği parametrelerinin DSÖ'nün kabul ettiği sınırların yanında AB ülkeleri ve ülkemiz için de kabul gören sınır değerler mevcuttur. Ayrıca bu sınır değerler oluşturulurken parametreler arasında; yıllık, günlük, 8 saatlik, 1 saatlik ve 15 dakikalık gibi farklı zaman dilimlerindeki değerlerin ortalaması kullanılmaktadır. Altı hava kirliliği parametresinin ülkemiz, AB ülkeleri ve DSÖ 2021 raporuna göre sınır değerleri **Çizelge 4**'te verilmiştir.[65–67]

Çizelge 4. Hava Kirliliği Parametreleri Sınır Değerleri

Kirletici	Maruziyet Süresi (Ortalama)	Türkiye Sınır Değeri[65]	AB Sınır Değeri[66]	DSÖ 2021 Sınır Değeri[67]
PM_{10}	Yıllık	40 µg/m³	40 µg/m³	15 µg/m³
	24 saat	50 µg/m³	50 µg/m³	45 µg/m³
$PM_{2.5}$	Yıllık	-	25 µg/m³	5 µg/m³
	24 saat	-	25 µg/m³	15 µg/m³
NO_2	Yıllık	40 µg/m³	40 µg/m³	10 µg/m³
	24 saat	-	-	25 µg/m³
	1 saat	250 µg/m³	200 µg/m³	200 µg/m³
SO_2	Yıllık	20 µg/m³	20 µg/m³	-
	24 saat	125 µg/m³	125 µg/m³	40 µg/m³
	1 saat	350 µg/m³	350 µg/m³	500 µg/m³ (10 dakikalık)
CO	1 saat	-	-	35 000 µg/m³
	8 saat	10 000 µg/m³	10 000 µg/m³	10 000 µg/m³
	24 saat	-	-	4 000 µg/m³
O_3	8 saat	120 µg/m³	120 µg/m³	100 µg/m³

µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit, AB: Avrupa birliği, DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

2.4.2.3. İklim, Mevsimsel Değişiklikler ve Meteorolojik Faktörler

KOAH alevlenmelerinde başlıca rol oynayan meteorolojik faktör sıcaklık olmakla birlikte, atmosfer basıncı, yağış, rüzgâr hızı ve nem gibi diğer faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir.[5] Soğuk hava koşullarının KOAH hastaları üzerinde belirgin olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir.[53,68] Özellikle kış aylarındaki düşük sıcaklıklar ve ani sıcaklık değişimleri, KOAH alevlenmelerini tetikleyerek hastaneye yatış oranlarını artırmaktadır.[69,70] Ayrıca, yaz aylarında görülen sıcak hava dalgalarının da alevlenmelere yol açabileceği saptanmıştır.[71] İklim değişikliğinin etkileri göz önüne alındığında, bu tür sağlık sorunlarının gelecekte daha yaygın hale gelmesi beklenmektedir.[5]

Sıcaklık dışında, atmosfer basıncı, güneş ışınımı, yağış, rüzgâr hızı ve nem gibi diğer meteorolojik faktörlerin de KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı sınırlı ve sonuçları tutarsızdır.[5] Atmosfer basıncı ve alevlenme bazı çalışmalarda negatif ilişki gösterirken[72], başka bir çalışmada pozitif ilişki göstermiştir.[73] Benzer şekilde, yüksek güneş ışınımı ve yağış gibi faktörlerin de KOAH hastalarında farklı etkiler yaratabileceği öne sürülmektedir.[5] Güneş ışınımı, KOAH hastalarında D vitamini

sentezini teşvik edebilir ve böylece inflamasyonu azaltabilir.[5] Öte yandan, yağışlı hava koşullarında solunum yolu alerjenlerinin artması, KOAH hastalarında bronkospazm gibi belirtilerin şiddetlenmesine yol açabilir.[5,74]

Rüzgâr hızının hava kirliliği ve alerjenlerin konsantrasyonunu etkileyerek KOAH semptomlarını hafifletebileceği öne sürülse de[5,75], bir başka çalışma da alevlenmeyi artırabileceği dile getirilmiştir.[6] Ayrıca, havadaki neminin KOAH üzerindeki etkileri araştırılmış olup, sonuçlar tutarsız bulunmuştur. Bu tutarsızlıklar, coğrafi ve iklimsel farklılıklardan kaynaklanabilir.[5]

Sonuç olarak, meteorolojik faktörlerin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkileri karmaşık ve yerel koşullara bağlıdır. İklim değişikliği nedeniyle ekstrem hava olaylarının artması, KOAH hastalarının risklerini artırabilir ve sağlık sistemleri üzerinde daha fazla yük oluşturabilir.[5]

Çevresel faktörlerin KOAH üzerindeki etkisi hemen ortaya çıkabileceği gibi, birkaç gün sonrasında da etkisini gösterebilir. Bu gecikmiş etkiler, "Lag" terimi ile ifade edilir ve farklı gün aralıkları için değerlendirilir. Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 bu bağlamda kullanılır.[4]

- Lag0: KOAH alevlenmesinin tetikleyicisinin etkisinin aynı gün içinde ortaya çıkması anlamına gelir. Örneğin, hava kirliliği veya enfeksiyon gibi bir faktör, aynı gün içinde KOAH semptomlarının şiddetlenmesine neden olabilir.
- Lag1: Tetikleyici faktörün etkisinin ertesi gün ortaya çıkması anlamına gelir. Örneğin, bir gün önceki hava kirliliği veya başka bir tetikleyici, ertesi gün KOAH alevlenmesi ile başvuruya neden olabilir.
- Lag2: Tetikleyici faktörün etkisinin iki gün sonra ortaya çıkması anlamına gelir. Burada, tetikleyici etkenin etkisi bir gecikme ile hissedilir.
- Lag3: Tetikleyici faktörün etkisinin üç gün sonra ortaya çıkması anlamına gelir. Bu, etkilerin daha geç ortaya çıkabileceğini gösterir.

Bu Lag etkileri sayesinde hastalığın kötüleşmesinin nedenleri ve zamanlaması daha iyi anlaşılabilir.

2.4.2.4. Alerji ve Astım-KOAH Örtüşmesi

Alerjik reaksiyonlar, KOAH alevlenmelerine önemli ölçüde katkıda bulunur ve atakların sıklığını ve şiddetini etkiler. Araştırmalar, KOAH hastalarında alerjene özgü IgE seviyeleri ile akciğer fonksiyonlarındaki düşüş arasında bir ilişki olduğunu göstermekte ve alerjik duyarlılığın solunum semptomlarını ve akciğer fonksiyon bozukluklarını şiddetlendirdiğini öne sürmektedir.[76]

Astım ve KOAH arasındaki örtüşme, özellikle alerjisi olan hastalarda, altta yatan alerjik durumları ele alan etkili yönetim stratejilerine olan ihtiyacı vurgulamaktadır.[3] Bu stratejiler, alevlenme sıklığını azaltma ve hasta sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.[77] Alerjiler ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişkiyi anlamak, klinik yönetimi ve hasta bakımını geliştirmek açısından kritik öneme sahiptir.[3]

2.4.2.5. Komorbid Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve arteriyel hipertansiyon, KOAH alevlenmelerinin bağımsız öngörücüleri arasında yer almaktadır.[3,78] Atriyal fibrilasyon, alevlenmeleri tetikleyebilir veya bir atak sırasında ortaya çıkabilir.[58] Bronşektazi varlığı, daha sık ve şiddetli alevlenmelere neden olarak hastaların yaşam kalitesini düşürmektedir.[79] Gastroözofageal reflü hastalığı, KOAH hastalarında alevlenme riskini artıran diğer bir faktördür; mide asidinin mikroaspirasyonu, inflamasyona yol açarak alevlenmeleri tetikleyebilir.[80] Anksiyete ve depresyon gibi ruhsal bozukluklar, KOAH hastalarında alevlenme ve hastaneye yeniden yatış oranlarını artırmaktadır.[81] Diyabet, enfeksiyonlara yatkınlığı artırarak KOAH alevlenmelerini daha ciddi hale getirebilir.[82] İskelet kası zayıflığı ise, daha uzun hastane yatış süreleri ve tekrarlayan alevlenmelerle ilişkilendirilmiştir[83]. Bu komorbiditelerin varlığı, KOAH alevlenmelerinin sıklığını ve şiddetini artırmakta olup, hastaların yönetiminde dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir.[3]

2.4.2.6. Tedaviye Uyum ve Önceki Alevlenmeler

İnhaler ilaçlara iyi uyum, hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltırken, uyumsuzluk daha yüksek alevlenme ve pnömoni riski yaratır.[84] Önceki alevlenme öyküsü, gelecekteki alevlenmelerin en güçlü öngörücüsüdür.[1,2] Geçmiş alevlenmelerin sıklığı, akciğer fonksiyon kaybı, yaşam kalitesinde düşüş ve mortalite riski ile ilişkilidir.[3]

2.4.2.7. İleri Yaş ve Düşük Vücut Kitle İndeksi

Yaşlı ve düşük vücut kitle indeksli (VKİ) hastalarda ilk KOAH alevlenme riski ve yatış riski artarken, yüksek VKİ bu riski azaltmaktadır.[85] Yaşlı hastalar genellikle KOAH tanısında zorluk yaşamakta ve daha şiddetli alevlenmeler ile karşı karşıya kalmaktadır.[86] Yaşlı popülasyonda yüksek hastane içi mortalite ve bilişsel bozukluk prevalansı gözlemlenmiştir.[3]

2.4.3. Acil Serviste İlk Yaklaşım ve Öykü

Acil servise dispne ve KOAH alevlenme ön tanısı ile başvuran hastaların değerlendirme basamakları **Çizelge 5**'te gösterilmiştir.[2]

Çizelge 5. Acil serviste KOAH Alevlenme Ön Tanılı Hastaların Değerlendirme Basamakları

Hastanın yüksek triyaj skoru ile monitörize yatağa alınması
Damar yolu açılıp kan örneklerinin alınması
Vital bulguların ve solunum yetmezliğinin derecesinin değerlendirilmesi
Oksijen satürasyonu %88-92 arasında tutulacak şekilde titre edilerek oksijen uygulanması
Arteriyel kan gazı analizi ihtiyacının değerlendirilmesi
Non-invaziv mekanik ventilasyon veya invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının değerlendirilmesi ve endike olgularda hızla girişime başlanması
Kısa etkili bronkodilatör tedaviye başlanması ve sık aralıklarla tekrarlanması
12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve değerlendirilmesi
Diğer laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi
Akciğer grafisinin değerlendirilmesi
Bilgisayarlı toraks tomografisi ihtiyacına karar verilmesi
Ayırıcı tanıların değerlendirilmesi, ihtiyaca göre ek testlerin ve tedavilerin planlanması
Antibiyotik ihtiyacının değerlendirilmesi
Sistemik kortikosteroid tedavi ihtiyacının belirlenmesi
Tedaviye yanıtın takip edilmesi
Metabolik bozuklukların düzeltilmesi (volüm durumu, elektrolitler, böbrek fonksiyon bozuklukları, asit-baz denge bozuklukları gibi)
Hastane yatış / yoğun bakım yatış gerekliliğinin değerlendirilmesi (hasta 2. basamak hastanede ise, 3. basamak hastaneye sevk ihtiyacının değerlendirilmesi)
Yatış gerektiren hastalarda derin ven trombozu profilaksisinin başlatılması
Yeterli tedavi yanıtı sağlanmış, hastaneye yatış ihtiyacı olmayan hastalar için acil servisten eve taburculuk ve tedavi düzeninin planlanması

EKG: Elektrokardiografi

İlk yaklaşımda hasta stabilizasyonu önem taşır. Hasta stabilizasyonu ve güvenlik çemberi ile birlikte öykü verebilecek olan hastalardan mutlaka ayrıntılı öykü (**Çizelge 6**) alınmalıdır.[2]

Çizelge 6. KOAH Alevlenme Hastalarında Sorgulanması Gereken Öykü Özellikleri

mMRC dispne skalası ile dispne şiddetinin değerlendirilmesi
Balgam miktarı ve pürülansında artış olup olmadığı
Ateş yüksekliği ve üst solunum yolu enfeksiyon semptomları
Solunum sistemi dışında diğer semptomları
KOAH dışı akciğer hastalığı öyküsü
Sistemik ek hastalıkları, ilaç kullanımı ve ilaç kullanım uyumunun değerlendirilmesi
Bronkodilatör tedavi ihtiyacında artış
Yakın zamanlı antibiyotik / oral kortikosteroid kullanımı
Evde oksijen kullanımı
Evde NIMV cihazı kullanımı
Son 1 yılda KOAH alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsü
Daha önce yoğun bakıma yatış öyküsü
Daha önce mekanik ventilasyon ihtiyacı
Sosyal destek ihtiyacının olması
Psikiyatrik hastalık öyküsü

mMRC: Modified British Medical Research Council, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilasyon

Dispne şiddetini değerlendirmek için *Modifiye medical research council (mMRC)* dispne skalası (**Çizelge 7)** kullanılabilir.[87]

Çizelge 7. Modifiye MRC Dispne Skalası

mMRC Sınıf 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
mMRC Sınıf 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor.
mMRC Sınıf 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum.
mMRC Sınıf 3	Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum.
mMRC Sınıf 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor.

mMRC: Modified British Medical Research Council

2.4.4. Ayırıcı Tanı

KOAH alevlenmelerde iyi bir ayırıcı tanı yapılması önemlidir. Dekompanse kalp yetmezliği, pulmoner tromboemboli, pnömotoraks, pnömoni, disritmiler ve akut koroner sendrom gibi ayırıcı tanılara yaklaşım **Çizelge 8**'de özetlenmiştir.[2]

Çizelge 8. KOAH Alevlenme ve Ayırıcı Tanılar

Kalp yetersizliği	- Semptom / bulgular: Yeni başlangıçlı veya stabil duruma göre artmış nefes darlığı, taşikardi, takipne, ortopne, pretibial ödem, plevral efüzyon - İleri inceleme: BNP / NT-proBNP düzey ölçümü, ekokardiyografi, kardiyoloji konsültasyonu
Pulmoner tromboemboli	- Semptom / bulgular: KOAH ağırlığı ile uyumsuz derin hipoksemi, hipotansiyon, derin ven trombozu düşündüren muayene bulguları, EKG'de yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon, sağ dal bloğu, V1-3 derivasyonlarında T dalga negatiflikleri / ST segment çökmeleri, kardiyak biyobelirteçlerde yükselme, artmış BNP/NT-proBNP düzeyleri, pulmoner tromboemboli için artmış risk faktörlerinin varlığı - İleri inceleme: Test öncesi olasılık değerlendirmesi yapılmalıdır. Wells veya Cenevre gibi risk skorlama araçları kullanılabilir. 'Pulmoner tromboemboli olası' olgular için toraks bilgisayarlı tomografik anjiyografi istenmelidir. 'Pulmoner tromboemboli olasılığı düşük' olgular için ise D-dimer istenmeli, test sonucunun yüksek gelmesi durumunda toraks bilgisayarlı tomografik anjiyografi istenmelidir. D-dimer sonucu normal gelen olgularda pulmoner tromboemboli dışlanabilir. Kontrast madde verilemeyecek hastalarda değerlendirme için ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, alt ekstremite doppler ultrasonografi ve ekokardiyografi kombinasyonları kullanılabilir. Bununla birlikte KOAH alevlenmeleri sırasında emboli olmaksızın d-dimer yüksekliği olabileceği ve bu hastaların ancak %30'u civarında pulmoner tromboemboli saptandığı bildirilmiştir.[88]
Pnömotoraks	- Semptom / bulgular: Tek taraflı solunum seslerinde azalma, tek taraflı batıcı yan ağrısı, KOAH alevlenme tedavisine yanıtın olmaması veya yetersiz olması, NIMV / IMV altında ani kötüleşme, öncesinde pnömotoraks öyküsünün olması - İleri inceleme: Akciğer grafisinde küçük ve loküle pnömotorakslar atlanabilir. Bu hastalar için yatak başı akciğer ultrasonografisi veya kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi düşünülebilir.

Pnömoni	- Semptom / bulgular: Ateş yüksekliği, oskültasyonda raller veya bronşial solunum, akciğer grafisinde şüpheli infiltrasyonlar, lökositoz, yüksek CRP ve prokalsitonin düzeyleri - İleri inceleme: Akciğer grafisinde net tanı konulamaz ise kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi düşünülebilir.
Disritmi	- Semptom / bulgular: Yeni başlangıçlı çarpıntı ve nefes darlığı - İleri inceleme: EKG, sürekli kardiyak monitörizasyon, kardiyoloji konsültasyonu
Akut koroner sendrom	- Semptom / bulgular: Nefes darlığında artış, göğüs ağrısı, yeni başlangıçlı kalp yetersizliği bulguları, artmış kardiyak biyobelirteçler - İleri inceleme: EKG, kardiyak biyobelirteç takibi, kardiyoloji konsültasyonu

proBNP: N-Terminal Pro-B-Type Natriüretik Peptid, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastlığı, EKG: Elektrokardiografi, IMV: İnvaziv Mekanik Ventilatör, CRP: C-reaktif protein

2.4.5. Kan Tetkikleri

KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalarda öncelikli olarak istenebilecek kan tetkikleri aşağıda (**Çizelge 9**) özetlenmiştir.[2]

Çizelge 9. KOAH Alevlenmede İlk Bakışta İstenebilecek Kan Tetkikleri

Kan Tetkiki	**Açıklama**
Kan Gazı	Solunum yetmezliğinin ciddiyetini ve metabolik bozuklukları değerlendirme
Hemogram	Hemoglobin, eozinofil, lökosit ve nötrofil seviyeleri ile; anemi ve etiyoloji fikir sahibi olmak
CRP	Bakteriyel enfeksiyon varlığı hakkında rehberlik sağlama; gereksiz antibiyotik kullanımını önleme
BNP / NT-proBNP	Kalp yetmezliği ile ayırıcı tanıda yardımcı olma
Troponin	Akut koroner sendrom ayırıcı tanısı ve mortalite hakkında fikir verme
D-Dimer	Pulmoner tromboemboliden şüphelenilen durumlarda düşük riskli hastalarda negatif prediktif değer sağlama
Böbrek Fonksiyon Testleri	Akut böbrek hasarını saptama ve hastanın genel durumunu değerlendirme
Serum Elektrolitleri	Elektrolit dengesizliklerini saptama; hiponatremi gibi kötü prognoz belirteçlerini değerlendirme

proBNP: N-Terminal Pro-B-Type Natriüretik Peptid, CRP: C-reaktif protein

KOAH alevlenmesiyle acil servise başvuran hastalarda, arter kan gazı (AKG) analizi, solunum yetmezliğinin ciddiyetini ve metabolik bozuklukları değerlendirmek için kritik bir testtir. Özellikle hiperkapni ve solunumsal asidoz tespiti için, yani solunum desteği gereksinimini belirlemek açısından önemlidir. AKG analizi; oda havasında oksijen satürasyonu %92'nin altında olan, akut bilinç değişiklikleri gösteren, hipotansiyon veya periferik hipoperfüzyon gibi hemodinamik bozulma bulguları sergileyen ve orta-ağır KOAH alevlenmesi belirtileri olan hastalarda önerilmektedir.[2]

KOAH alevlenme hastalarından tam kan sayımı istenmelidir. Yüksek lökosit sayısı ve diğer artmış inflamatuvar belirteçlere sahip KOAH hastaları daha fazla alevlenme ve mortalite oranına sahiptir.[89,90] Ancak artmış lökosit sayısı ne alevlenme tanısında ne de enfeksiyon tespitinde tek başına özgül değildir.[2] Artması enfeksiyonun varlığını, artmaması da enfeksiyonun olmadığının kanıtı değildir.[2] Diğer inflamatuvar belirteçlerle ve özellikle hastanın klinik bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Alevlenmenin şiddetiyle de arasında korelasyon yoktur.[2] Eozinofil ve nötrofil seviyeleri fenotiplendirmede önemlidir. Anemi varlığını da mortalite ile ilişkili olduğu için hemoglobin seviyesine bakmak da önem arz eder.[2]

KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran ayaktan hastalarda antibiyotik tedavisinin yönetiminde C-Reaktif Protein (CRP) biyobelirteci önemli bir rehberlik sağlayabilir. CRP'nin bakteriyel enfeksiyonlara işaret eden biyobelirteç olarak kullanımı, gereksiz antibiyotik reçetelenmesini azaltabilir ve bu da antibiyotik direncinin önüne geçmek açısından büyük önem taşır.[2]

Nefes darlığı ile acil servise başvuran hastalarda, KOAH alevlenmesi ile kalp yetmezliği ayırıcı tanısında BNP veya NT-proBNP testlerinin kullanımı tanıya yardımcı olabilir.[91] Anormal EKG bulguları ve hastanın klinik durumunun beklenenden ağır seyretmesi halinde, troponin testi istenebilir. Troponin artışı olan KOAH hastaları, özellikle erken dönemde yüksek mortalite riski taşımaktadır.[92]

KOAH alevlenmesi sırasında ilk tedaviye rağmen düzelme göstermeyen ve pulmoner tromboemboliden şüphe edilen hastalarda, direkt olarak d-dimer ölçümü yapmak yerine tanımlanmış tanı algoritmalarını (örneğin, Wells veya Cenevre) kullanmak önerilmektedir.[2,93] D-dimer testi, özellikle düşük klinik risk taşıyan hastalarda negatif

prediktif değeri yüksek olan bir biyobelirteçtir; ancak, yüksek risk taşıyan hastalarda doğrudan toraks BT anjiyografi istenebilir.[93]

KOAH alevlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastalarda, özellikle ağır klinik tabloya sahip olan ve yoğun bakım yatışı planlanan hastalarda böbrek fonksiyon testleri ile serum elektrolitlerinin değerlendirilmesi önerilir.[2] Bu testler, akut böbrek hasarını saptamak ve hastanın genel durumunu değerlendirmek açısından kritiktir. Hiponatremi gibi elektrolit dengesizlikleri, KOAH hastalarında kötü prognozla ilişkilendirilmiş olup, mortalite oranlarını etkileyebilecek bağımsız bir belirteç olarak değerlendirilebilir.[94]

2.4.6. EKG ve Görüntülemeler

KOAH alevlenmesiyle acil servise başvuran hastalarda, hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra 12 derivasyonlu EKG çekimi yapılmalıdır.[2] Hastalarda atriyal fibrilasyon gibi disritmilerin sıklığı yüksektir ve bu durum kardiyovasküler komplikasyon riskini artırır.[95] EKG'de sağ atriyal genişleme, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ dal bloğu gibi bulgular görülebilir. Akut koroner sendromu veya pulmoner tromboemboliyi taklit edebilecek ST segment değişiklikleri veya T dalga negatiflikleri gibi bulgular saptanabilir. Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda troponin testi ile birlikte EKG değerlendirilmesi önerilir. [2]

KOAH alevlenme ile acil servise başvuran hastalar için istenebilecek görüntüleme yöntemleri **Çizelge 10**'da özetlenmiştir.[2]

Çizelge 10. KOAH Alevlenmede İstenebilecek Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme Yöntemi	Amaç
Akciğer Grafisi	KOAH alevlenme rutin değerlendirmenin bir parçasıdır. Pnömoni, pnömotoraks, plevral efüzyon ve kardiyomegali gibi durumları dışlama için kullanılır.
Kontrastsız Toraks BT	Direkt grafi ile net yorumlanamayan infiltrasyonlar, interstisyel hastalık şüphesi veya ağır solunum yetmezliği varlığında detaylı inceleme için kullanılır.
Toraks BT Anjiyografi	Pulmoner tromboemboli tanısı için kullanılır.
Ventilasyon-Perfüzyon Sintigrafisi	Pulmoner tromboemboliden şüphelenilen, ancak kontrast kullanımı kısıtlı olan hastalar için alternatif bir değerlendirme aracıdır.
Alt Ekstremite Venöz Doppler USG	Pulmoner tromboemboli riski yüksek olan hastalarda PTE tanısını destekleyici görüntüleme yöntemidir.

BT: Bilgisayarlı Tomografi, PTE: Pulmoner Tromboemboli, USG: Ultrasonografi, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.4.7. Alevlenme Ağırlık Derecesi ve Mortalite ile İlişkili Faktörler

KOAH alevlenmesi olan hastalarda hastane içi mortaliteyi belirlemek için kullanılan çeşitli risk skorlamaları mevcuttur. Özellikle DECAF ve Ottawa skorları, bu hasta grubunda mortaliteyi öngörmede sıkça başvurulan araçlardır.[96,97] Bu skorlar, hastaların klinik durumu, komorbiditeleri ve başvuru anındaki laboratuvar değerleri gibi faktörleri dikkate alarak risk değerlendirmesi yapar. Bu sayede, hastaların uygun tedavi planlaması ve yatış kararları daha isabetli şekilde verilebilir.[2,96,97] Günlük pratikte sıkça kullanılan DECAF skorunda; genişletilmiş MRC dispne skalası (eMRCD), eozinopeni, akciğer grafisinde konsolidasyon, asidemi (pH < 7,3) ve başvuru EKG'sinde atriyal fibrilasyon ya da paroksismal atriyal fibrilasyon varlığı değerlendirilir.[97]

KOAH alevlenmesinin ağırlık derecesi ise hastaların başvuru bulguları, kan gazı analizi sonuçları ve tedaviye yanıtlarına göre belirlenmelidir. Alevlenme ağırlık derecesi, yalnızca tedavi sürecinde değil, aynı zamanda hastane yatış, taburculuk ve hastaneler arası transfer kararlarında da kritik rol oynar.[2]

GOLD kılavuzuna göre alevlenme şiddetlerinin sınıflandırılması **Çizelge 11**'da gösterilmiştir.[1]

Çizelge 11. GOLD Kılavuzuna Göre Alevlenme Dereceleri

Alevlenme Şiddeti	Tedavi Gereksinimi
Hafif alevlenme	Sadece kısa etkili beta agonist
Orta alevlenme	Kısa etkili beta agonist ve antibiyotik ve/veya oral kortikosteroid
Ağır alevlenme	Acil servis başvurusu veya yatış

Roma kriterlerine göre alevlenme şiddetlerinin sınıflandırılması **Çizelge 12**'de sunulmuştur.[98]

Çizelge 12. Roma Kriterlerine Göre Alevlenme Dereceleri

Alevlenme Şiddeti	İlişkili Tanısal Değerler
Hafif Alevlenme	- Dispne <5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada) - Solunum Sayısı <24/dk - Kalp Hızı <95/dk - Oda havasında dinlenme SpO_2 ≥%92 veya hastanın bilinen temel değerinde ≤%3 değişim - CRP <10 mg/L
Orta Alevlenme	- Dispne ≥5 (0-10 arasında değişen vizüel analog skalada) - Solunum Sayısı ≥24/dk - Kalp Hızı ≥95/dk - Oda havasında dinlenme SpO_2 <92 veya hastanın bilinen temel değerinde >%3 değişim - CRP ≥10 mg/L, PaO_2 ≤60 mmHg veya asidoz olmadan (pH >7,35) $PaCO_2$ >45 mmHg
Ağır Alevlenme	- Asidoz ile birlikte (pH <7,35) $PaCO_2$ >45 mmHg

SpO2: Oksijen Satürasyonu, dk: Dakika, mg: Miligram, L: Litre, CRP: C-reaktif protein, PaO_2: Parsiyel Arteriyel oksijen Basıncı, $PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı, mmHg: Milimetre Civa

*KOAH Alevlenmeleri Yönetimi: TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberi'*ne göre yine alevlenmeler hafif, orta ve şiddetli olarak üçe ayrılmaktadır.[2] (**Çizelge 13**)

Çizelge 13. TATD/TTD Klinik Uygulama Rehberine Göre Alevlenme Dereceleri

Hafif KOAH alevlenme (Solunum yetmezliği yok):
• Oda havasında PaO2 > 60 mmHg, PaCO2 < 45 mmHg, pH > 7,30
• Başvuru sırasında solunum sayısının 30 / dk'nın altında olması
• Kor pulmonale bulgularının olmaması
• NIMV ihtiyacının olmaması
• Tedavi sonrasında hastanın nefes darlığında azalma
• Orta ve ağır KOAH alevlenme bulgularının olmaması
Orta KOAH alevlenme (hafif düzeyde solunum yetmezliği):
• Başvuru sırasında solunum sayısı 30 / dk'nın üzerinde olması
• Aksesuvar solunum kaslarının kullanımı
• Kor pulmonale bulgularının varlığı
• Oda havasında PaO2 < 60 mmHg, PaCO2 > 45 mmHg, pH 7,25-7,35 olması
• Oksijen ihtiyacının FiO2 %40 olması
• Kısa süreli / aralıklı NIMV ihtiyacı (< 6 saat)
• Yeni patolojilerin ortaya çıkması (kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, vb.)
• Şiddetli KOAH alevlenme bulgularının olmaması
Şiddetli KOAH alevlenme (ağır düzeyde solunum yetmezliği):
• Orta düzeyli KOAH alevlenme bulgularına ilave olarak:
• Hiperkapni nedeniyle bilinç durumunda bozulma
• Hemodinamik instabilite
• pH'nin 7,25'in altında olması
• Oksijen ihtiyacının FiO2'nin %40 olması
• Uzun süreli / aralıklı NIMV ihtiyacı (≥ 6 saat)
• IMV ihtiyacı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastlığı, PaO_2: Parsiyel Arteriyel oksijen Basıncı, $PaCO_2$: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı, mmHg: Milimetre Civa, dk: Dakika, FiO_2: Solunan Havadaki Oksijen Yüzdesi, NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilatör, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilatör

2.4.8. Tedavi Yaklaşımı

KOAH alevlenmelerinin tedavisinde temel amaç, hastanın semptomlarını hızlı bir şekilde hafifletmek, solunum fonksiyonlarını iyileştirmek ve ilerleyen alevlenmeyi kontrol altına almaktır.[1,2,99] Tedavi stratejileri, hastalığın şiddetine ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre farklılık gösterir. KOAH alevlenmelerinde en sık kullanılan tedavi seçenekleri bronkodilatörler, kortikosteroidler, antibiyotikler ve oksijen tedavisi gibi yöntemlerdir.[2]

2.4.8.1. İnhale Bronkodilatör Tedavisi

Bronkodilatörler, KOAH alevlenmesi yaşayan hastalarda hava yollarını genişleterek bronkokonstriksiyonu hafifletir. Tedaviye hızlı yanıt sağladıkları için genellikle ilk tercih olarak kullanılırlar. GOLD kılavuzlarına göre KOAH alevlenme tedavisinde ilk basamak tedavi, kısa etkili antikolinerjik etki etsin ya da etmesin, kısa etkili beta-2 agonistlerin başlanmasıdır.[1] Kısa etkili beta-2 agonistler (SABA), KOAH alevlenmelerinin yönetiminde bronkodilatör olarak en yaygın kullanılan ajanlardır. Etkileri dakikalar içinde başlar, 15-30 dakikada maksimuma ulaşır, 4-6 saat sürer. Bu grupta en sık kullanılan ilaç salbutamoldür. Salbutamol, beta-2 reseptörleri üzerinde etki göstererek bronşlardaki kasların gevşemesini ve hava yollarının genişlemesini sağlar.[100] Nebülizatör ile uygulanabilir veya ölçülü doz inhaler (ÖDİ) aracılığıyla inhalasyon şeklinde verilebilir. Salbutamolün nebülize dozu genellikle 2,5 mg'dır ve her uygulamada 3 mL serum fizyolojik ile seyreltilir. Gerektiğinde saatte bir uygulama yapılabilir, ardından 2-4 saatte bir devam edilebilir. Alternatif olarak, ÖDİ ile 1-2 inhalasyon (gerektiğinde 4 inhalasyona kadar çıkılabilir) önerilir ve doz hastanın semptomlarına göre ayarlanabilir.[101]

İnhale antikolinerjik ilaçlar, beta-2 agonistlere ek olarak kullanılan bir diğer bronkodilatör sınıfıdır. İpratropium bromür, KOAH alevlenmelerinde sık kullanılan bir antikolinerjik ajandır. İpratropium bromür, muskarinik reseptörleri bloke ederek bronşial kasların gevşemesine katkıda bulunur.[2] Bu ilaç, genellikle kısa etkili beta-2 agonist ile birlikte kullanılır ve kombine tedavinin alevlenme semptomlarını daha etkili bir şekilde kontrol ettiği bulunmuştur. Nebülizatör ile salbutamol ve ipratropium bromür karışımı 0,5 mg ipratropium bromür ile verilir veya ÖDİ ile her 4-6 saatte bir 2 inhalasyon yapılabilir.[102]

İnhale bronkodilatörlerin kullanım şekli hastanın ihtiyaçlarına göre seçilir. Nebülize tedavi, ciddi semptomları olan veya inhalasyon tekniğinde zorlanan hastalar için tercih edilirken, ölçülü doz inhaler, uygun inhalasyon tekniğine sahip hastalarda etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak KOAH hastalarında nebülizasyon sırasında oksijen kaynağının kullanılmaması önerilir, çünkü bu durum hastada hiperkapni riskini artırabilir.[2]

2.4.8.2. Kortikosteroid Tedavisi

KOAH alevlenmelerinde inflamasyonu azaltmak için kullanılan kortikosteroidler, hastalığın kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynar. Sistemik kortikosteroid tedavisi, inflamatuvar yanıtı baskılayarak bronşlardaki ödemi ve mukus üretimini azaltır, böylece hastanın semptomlarının hafifletilmesini sağlar.[2]

Oral veya intravenöz kortikosteroidler arasında en sık tercih edilen ilaç prednizolondur. Prednizolon, genellikle 30-40 mg/gün dozunda 5-7 gün boyunca verilir. Kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi, hastaların solunum fonksiyonlarını iyileştirir ve alevlenme süresini kısaltır. Ancak, uzun süreli kortikosteroid kullanımı hiperglisemi, enfeksiyon riskinde artış ve osteoporoz gibi yan etkilere yol açabileceğinden, kısa süreli ve doğru dozajlarla tedavi edilmesi önemlidir.[1,2]

İnhale kortikosteroidler de özellikle glisemik kontrol sorunları olan hastalarda tercih edilebilir. İnhale kortikosteroidler, oral kortikosteroidlerin yan etkilerinden kaçınılmak istendiğinde ilk tercih olarak kullanılabilir ve tedavi sürecine önemli katkı sağlar.[2]

2.4.8.3. Antibiyotik Tedavisi

KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisi, özellikle enfektif alevlenme şüphesi olan hastalarda uygulanır. Antibiyotiklerin kullanımı, bakteriyel enfeksiyon belirtileri olduğunda veya alevlenme semptomlarının enfeksiyona bağlı olduğu düşünüldüğünde gereklidir.[1,2]

Hafif enfektif alevlenme şüphesi olan ayaktan hastalarda genellikle kısa süreli (5-7 gün) antibiyotik tedavisi yeterlidir.[2] İlk tercih antibiyotikler arasında amoksisilin-klavulanat, azitromisin ve doksisiklin bulunur. Amoksisilin-klavulanat için önerilen doz 875 mg/125

mg günde iki kez olarak verilirken, azitromisin 500 mg/gün dozunda 3 gün süreyle kullanılabilir. Doksisiklin, 100 mg/gün olarak başlanır ve bu tedavi süresi enfeksiyonun ciddiyetine göre değişir. Ağır alevlenme vakalarında geniş spektrumlu antibiyotikler tercih edilebilir. Levofloksasin veya moksifloksasin, dirençli vakalarda veya daha ciddi infektif alevlenme belirtilerinde kullanılır. Levofloksasin genellikle 500 mg/gün dozunda, moksifloksasin ise 400 mg/gün olarak uygulanır. Tedavi süresi, hastanın klinik durumuna bağlı olarak uzatılabilir. Antibiyotik seçimi yapılırken, yerel antibiyotik direnç profili ve hastanın önceki tedavi öyküsü dikkate alınmalıdır.[100,101,103]

2.4.8.4. Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV), KOAH alevlenmesi nedeniyle gelişen akut hiperkapnik solunum yetmezliğinde önerilen bir tedavi yöntemidir. NIMV, hava yolundaki direnci azaltarak solunum kaslarının yükünü hafifletir ve kan gazı bulgularının düzeltilmesine yardımcı olur.[104]

NIMV, genellikle pH ≤ 7,35 ve $PaCO_2$ ≥ 45 mmHg olan hastalarda önerilmektedir. Solunum sıkıntısına bağlı olarak standart oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksemik hastalarda da uygulanabilir. Ancak NIMV'nin uygulanması bazı durumlarda kontrendikedir. Örneğin, hemodinamik instabilite, solunum veya kardiyak arrest, aşırı sekresyon veya yönetilemeyen solunum yolu problemleri olan hastalarda NIMV tercih edilmez.[105]

NIMV ile başarılı bir yanıt alınamayan hastalarda, invaziv mekanik ventilasyon (IMV) düşünülmelidir. IMV, solunum sıkıntısı ve hemodinamik bozukluğu olan hastalarda tercih edilir. Yoğun bakım ortamında yakın takip gerektirir ve ağır alevlenmelerde uygulanır.[2]

2.4.8.5. Yüksek Akımlı Nazal Oksijen Tedavisi (YANO)

Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi (YANO), KOAH alevlenmesi sırasında hipoksemiyi düzeltmek için kullanılan alternatif bir tedavi yöntemidir. YANO, özellikle solunum sıkıntısı yaşayan ancak NIMV tedavisini tolere edemeyen hastalarda etkilidir.[2]

YANO, genellikle 20-60 L/dakika akış hızıyla uygulanır ve nazal kanüller aracılığıyla hastanın oksijen alımını artırır.[106] Yüksek akımlı oksijen tedavisi, kan gazı bulgularını iyileştirerek CO_2 birikimini azaltır ve solunum desteği sağlar. YANO, hipoksemi yönetiminde daha hızlı ve etkili sonuçlar verdiği için oksijen tedavisine göre avantajlıdır.[2]

2.4.8.6. Diğer Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

Metilksantin türevleri, KOAH alevlenmelerinde nadiren kullanılır. Aminofilin ve teofilin gibi metilksantinler bronkodilatör etkiye sahiptir ancak kardiyak aritmiler ve nörolojik yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu ilaçlar, ancak diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınamadığında veya hastanın durumu gerektiğinde tercih edilir.[107]

Hastalarda tedavi sürecinde destekleyici tedaviler de uygulanabilir. KOAH alevlenmeleri sırasında sıvı-elektrolit dengesi, oksijen tedavisi ve diğer semptomatik yaklaşımlar hastanın genel sağlığına katkı sağlar. Destek tedavileri, bireysel klinik ihtiyaçlara göre belirlenir ve alevlenme sürecinin daha etkili yönetilmesine yardımcı olur.[2]

2.4.9. Taburculuk ve Yatış

KOAH alevlenmelerinde hastanın değerlendirilmesi, alevlenme şiddetini ve hastaneye yatış ihtiyacını belirlemek için **Çizelge 14**'te belirtilen endikasyonlar kullanılabilir.[1]

Çizelge 14. Hastaneye Yatış için Değerlendirmede Potansiyel Endikasyonlar

İstirahat dispnesinde ani kötüleşme, yüksek solunum hızı, azalmış oksijen satürasyonu, konfüzyon, uykuya meyilli olma.
Akut solunum yetmezliği.
Yeni fizik bulguların ortaya çıkması (örn. siyanoz, periferik ödem).
Alevlenmenin başlangıçta uygulanan medikal tedaviye cevap vermemesi.
Ciddi komorbiditelerin bulunması (örn. kalp yetersizliği, yeni gelişen disritmiler, vb).
Yetersiz ev desteği.

Taburculuk kararı ise hastanın klinik durumu ve taburculuk sonrası sahip olduğu sosyal destek durumuna göre değişiklik gösterebilir. Hastaların taburculuk sürecinde fizyolojik ve solunumsal parametrelerin yanı sıra sosyal destek imkanları ve yerel koşullar da göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik durumlar ile ilgili kriterlerin katı şekilde birbirinden ayrışmadığı ve hastaların durumuna göre karar verilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bu bağlamda, hekimlerin hasta özelinde bilimsel veriler doğrultusunda karar alması önerilmektedir.[2] Alevlenme hastalarının taburculuk, servis yatış ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) yatışı gibi endikasyonları **Çizelge 15**'te özetlenmiştir.[1,2]

Çizelge 15. KOAH Alevlenme Yatış, Taburculuk ve YBÜ Açısından Potansiyel Endikasyonlar

Kriterler	Evde Tedavi	Hastane yatış (servis)	Hastane yatış (Ara/2. basamak YBÜ)	YBÜ yatış
Solunum yetmezliğinin ciddiyeti	Yok / Stabil	Stabil değil	Stabil değil ± NIMV ihtiyacı	Stabil değil ± NIMV ihtiyacı ± IMV ihtiyacı
pH	>7,35	7,30-7,35	7,20-7,30	<7,20
Solunum sayısı	<25	<25	25-35	>35
GKS	15	15	10-14	<10
Yardımcı solunum kası kullanımı	Yok	Yok/hafif	Hafif	Belirgin
Oksijenasyon	Oda havasında PaO_2>60 mmHg veya SpO_2>90	O_2 desteğiyle PaO_2>60 mmHg veya SpO_2>90	PaO_2 > 60 mmHg veya SpO_2>90 için NIMV ihtiyacı	PaO_2 > 60 mmHg veya SpO_2>90 için NIMV/ IMV ihtiyacı
Ek hastalıklar	Eşlik etmiyor	Eşlik etmiyor/ediyor	Eşlik ediyor	Eşlik ediyor
Sağ kalp yetersizliği	Yok	Yok/var	Yok/var	Var
Yeni gelişen disritmi	Yok	Yok/var	Yok/var	Var/yok
Böbrek fonksiyon bozukluğu	Yok	Yok/var	Yok/var	Var/yok
Hemodinami	Stabil	Stabil	Stabil/stabil değil	Stabil değil
İlk tedaviden sonra semptomlar	Düzelme var	Geçici düzelme var	Geçici düzelme var/yok	Düzelme yok
Satürasyon	Takip gereksinimi yok	2-4 saat arayla takip gereksinimi	Sürekli takip gereksinimi	Sürekli takip gereksinimi
Kan gazı ölçümü	Takip gereksinimi yok	8 saat arayla takip gereksinimi	2-4 saat arayla takip gereksinimi	Sürekli monitorizasyon
Sosyal Destek	Yeterli	Yeterli	Yeterli/yetersiz	Yetersiz

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastlığı, O_2: Oksijen, SpO_2: Saturasyon, PaO_2: Parsiyel Arteriyel oksijen Basıncı, NIMV: Noninvaziv Mekanik Ventilatör, İMV: İnvaziv Mekanik Ventilatör, GKS: Glaskow Koma Sklası, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

2.4.10. Alevlenme Fenotipleri

KOAH alevlenmeleri heterojen bir yapıya sahip olduğundan, fenotiplendirme güçleşmektedir.[2] Sık alevlenme fenotipi, yılda iki veya daha fazla alevlenme yaşayan hastalar olarak tanımlanır.[1] KOAH alevlenmelerinde etiyolojinin tam olarak belirlenememesi, biyobelirteçlerin hâlâ araştırılmakta olması ve patofizyolojide rol oynayan mediyatörlerin etiyolojilerle olan ilişkilerinin tam olarak anlaşılamamış olması nedeniyle kesin bir fenotiplendirme yapılamamaktadır.[2] Ancak fenotiplendirme, yönetim ve tedavi açısından önemli bir araçtır.[2,108-111] Bu nedenle, belirli fenotiplendirme türleri genel kabul görmüştür. Örneğin, KOAH alevlenmelerinin çeşitli inflamatuvar profiller gösterdiği belirlenmiş olup, hematolojik olarak eozinofilik, nötrofilik ve karma (mikst) tip olarak sınıflandırılmaktadır.[7]

2.4.10.1. Eozinofilik Alevlenme

KOAH alevlenmesi olan olguların bir kısmında eozinofil sayıları diğer inflamatuvar hücrelerle birlikte artar.[2] Kan eozinofil sayısı, balgam ve hava yollarındaki eozinofil seviyeleri ile oldukça iyi korelasyon gösterir ve KOAH'ta hava yolu eozinofilisinin bir ölçüsü olarak kullanılabilir.[2] Eozinofili olan KOAH hastalarının daha yüksek alevlenme sıklığına sahip olduğu bilinmektedir.[2] Artmış hava yolu eozinofilik inflamasyonu ile karakterize edilen KOAH alevlenmeleri, genellikle daha düşük mortalite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkilidir.[2] Eozinopeninin ise KOAH alevlenmesiyle ilişkili mortalitenin en güçlü öngörücülerinden biri olduğu belirtilmiştir; bu nedenle eozinofil düzeyinin bu hastaların sağkalımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.[7]

Eozinofilik alevlenmelerin patofizyolojisi incelendiğinde, hava yollarında astımlı hastalara benzer şekilde tip 2 mediyatörlerin rol oynadığı görülmektedir.[8,111] Bu nedenle, eozinofilik KOAH alevlenmelerinde inhale kortikosteroid tedavisi, eozinofilik olmayan gruplara göre daha başarılı bulunmuştur. Eozinofilik KOAH alevlenmeleri, inhale kortikosteroid tedavisinin etkinliği için öngörücü bir biyobelirteç olarak değerlendirilir.[1,2,110]

Eozinofilik KOAH alevlenmelerinin astımla gösterdiği benzer örüntü, etiyolojik faktörlerin de araştırılmasına neden olmuştur.[8,10,111] Hava yolu eozinofilisi ile karakterize

alevlenmelerde viral enfeksiyonun varlığı tartışmalı kalırken, bakteriyel enfeksiyonlar nadiren gözlenir.[2,7] Buna karşın, özgül olmasa da nötrofilik alevlenmelerin bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir.[1,2,8] Hava kirleticilerine, özellikle $PM_{2.5}$, O_3 ve NO_2 gibi kirleticilere maruz kalmanın KOAH alevlenmelerine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.[10] Atopinin hava kirleticilere duyarlılık açısından bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen, eozinofil sayısının hava kirliliği araştırmalarında biyobelirteç olarak titizlikle değerlendirilmediği bilinmektedir.[10] Hava kirliliği ve alerjenlerin eozinofilik KOAH alevlenmeleri ile daha düşük akciğer fonksiyonları, artan hava yolu inflamasyonu ve daha kötü solunum semptomları ile ilişkili olduğu bulunmuştur; ancak eozinofil sayısının KOAH'ta çevresel kirleticilere duyarlılık için bir biyobelirteç olup olmadığını doğrulamak adına daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.[10,11] Ayrıca, rüzgâr hızı gibi meteorolojik faktörlerin hava kirliliğinin KOAH üzerindeki etkilerini şiddetlendirebileceği belirtilmektedir.[6]

2.4.10.2. Nötrofilik Alevlenme

Nötrofilik fenotip, KOAH alevlenmelerinin baskın inflamatuvar profillerinden biridir. Bu fenotipte, nötrofillerin sayısında belirgin bir artış görülür ve genellikle bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir. Nötrofiller, bakteriyel patojenlerin yanı sıra inflamatuvar sitokinler salgılayarak akciğer dokusunda inflamasyon ve hasara yol açar. Bu tip alevlenmelerin yönetiminde antibiyotikler önemli bir yer tutar, çünkü bakteriyel enfeksiyon kaynaklı alevlenmelerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmalar, KOAH hastalarının yaklaşık %50'sinde nötrofilik alevlenmelerin bulunduğunu ve bu tür hastalarda kortikosteroid tedavinin etkili olmayabileceğini vurgulamaktadır.[1,2,8,109]

2.4.10.3. Karışık (mikst) Tip Alevlenme

Mikst fenotip, hem eozinofil hem de nötrofil artışı ile karakterizedir. Bu fenotip, karmaşık bir inflamatuvar yanıt örüntüsü gösterir ve KOAH alevlenmelerinin daha şiddetli bir seyir izlemesine neden olabilir. Mikst fenotipteki hastalar, hem bakteriyel enfeksiyon hem de hava kirliliği gibi çevresel tetikleyicilere duyarlıdır. Dolayısıyla, bu hastalarda kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonu gerekebilir. Mikst fenotip, KOAH

alevlenmelerinin heterojen yapısının bir göstergesidir ve hastaların tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi gerektiğini ortaya koyar.[7,8]

Biz de bu çalışmayı, KOAH alevlenme alt tiplerinin etiyolojilerini, özellikle hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin bu alt tiplere etkilerini incelemek için gerçekleştirdik.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Dizaynı

Bu araştırma, Nisan 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisinde yılda ortalama 65 bin hastanın başvurduğu bir merkezde, retrospektif kohort olarak gerçekleştirilen tek merkezli bir çalışmadır. Araştırmaya, Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06/04/2023 tarihinde alınan onayın ardından başlandı (Karar No: KÜ GOKAEK-2023/07.18, Proje No: 2023/99).

3.2. Araştırma Düzeni ve Popülasyonu

Bu araştırmada, acil servise nefes darlığı, öksürük, balgam veya ateş şikayetleri ile başvuran, GOLD kılavuzu KOAH alevlenme tanımı ve yönetimine göre KOAH alevlenme olduğu düşünülen, daha önce hastane bilgi sistemine KOAH tanı kodu girilmiş veya epikriz notlarına KOAH'a sahip olduğu belirtilmiş hastalar üzerinden inceleme yapılmıştır.[1]

3.3. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

- Nisan 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine KOAH alevlenme ile başvuran, 18 yaş ve üzeri tüm hastalar.

3.4. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Hastane Bilgi Sistemi üzerinden taranan hasta verilerine ulaşılamaması
- Başvuruda Hemogram tetkiki çalışılmamış hastalar
- Kocaeli il sınırları içinde ikamet etmeyen hastalar
- Eozinofil ve/veya nötrofil düzeyini ciddi şekilde artırabilecek veya azaltabilecek durumların varlığı (kronik enfeksiyonlar, sepsis, kemoterapi, G-CSF kullanımı, hematolojik-onkolojik maligniteler)
- Eozinofilik ve nötrofilik alevlenme grubunun her ikisine de girmeyen hastalar

3.5. Araştırma Protokolü

Geriye dönük olarak yürütülen bu araştırma yönünden, acil servise nefes darlığı, öksürük, balgam veya ateş şikayetleri ile başvuran hastalar aşağıdaki şekilde yönetilmektedir: Hastalar ilk olarak triyajda paramedik veya acil tıp teknisyeni tarafından değerlendirilmektedir. Nefes darlığı olan hastalar monitörlü gözlem alanına alınırken, diğer şikayetlere sahip hastalar, genel durumu ve vital bulguları dikkate alınarak uygun triyaj ile yönlendirilmektedir. Hasta yatağa alındıktan sonra, acil servis hemşiresi tarafından monitörize edilmekte ve vital bulguları dosyasına kaydedilmektedir. Ardından, acil servis doktoru tarafından anamnez alınarak fizik muayene yapılmaktadır. İlk değerlendirme sonrasında, hastanın ön tanısına göre uygun tetkikler istenmektedir. KOAH alevlenmesi tanısı konulan hastalara tetkiklerle eşzamanlı olarak ilk alevlenme tedavisi başlatılmaktadır.

Hastanın klinik durumu, vital bulguları, tetkik ve görüntüleme sonuçları güncel kılavuzlara göre değerlendirilerek hastanın taburculuk, servis ya da yoğun bakım yatışına karar verilmektedir. Bu süreçte, acil servis doktoru tarafından hasta dosyasına başvuru şikayeti, geçmiş hastalıklar, geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar, alerji durumu, sigara kullanımı, vital bulgular, öykü, fizik muayene, ön tanı, tetkik sonuçları, hasta takibi sırasındaki gelişmeler ve hastanın sonlanımı kayıt altına alınmaktadır.

Çalışmamızda, Nisan 2022 ile Nisan 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi acil servisine nefes darlığı, öksürük, balgam veya ateş şikayetleri ile başvuran hastalar, hastane bilgi sistemi üzerinden Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (*International Classification of Diseases* - ICD) tanı kodlarıyla tarandı.

Araştırma için hastane bilgi sistemi arşiv taramasında, aşağıdaki ICD kodları girilmiş hastalar incelendi:

- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, diğer (ICD 10 – J44)
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, akut alt solunum yolu enfeksiyonu ile (ICD 10 – J44.0)
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, akut alevlenmelerle, tanımlanmamış (ICD 10 – J44.1)
- Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, diğer, tanımlanmamış (ICD 10 – J44.8)

- Dispne (ICD 10 – R06.0)
- Öksürük (ICD 10 – R05)
- Ateş (ICD 10 – R50.9)
- Pnömoni, tanımlanmamış (ICD 10 – J18.9)
- Bronkopnömoni, tanımlanmamış (ICD 10 – J18.0)
- Lober pnömoni, tanımlanmamış (ICD 10 – J18.1)
- Diğer pnömoni, patojen tanımlanmamış (ICD 10 – J18.8)
- Solunum yetmezliği, tanımlanmamış (ICD 10 – R96.9)
- Akut solunum yetmezliği, başka yerde sınıflandırılmamış (ICD 10 – R96.0)

Bu tanı kodları girilmiş hastaların dosyaları incelendiğinde, GOLD kılavuzu KOAH alevlenme tanımına göre; son 14 gün içinde nefes darlığı ve/veya öksürük ve balgam artışı şikayetleri olan, takipne ve/veya taşikardinin eşlik ettiği, fizik muayenede ekspiryum uzaması ve/veya ronküs tespit edilen ve tedavide sistemik kortikosteroid ve inhaler kullanılan hastalar KOAH alevlenmesi açısından değerlendirildi. Bu değerlendirme kapsamında hastaların özgeçmişlerinde KOAH tanısına sahip olup olmaması sorgulandı. Hastane bilgi sistemi taraması aracılığı ile; hastaya atanmış ICD kodları, poliklinik epikrizleri ve acil servise önceki başvurularının taranmış dosyaları incelendiğinde KOAH tanısına sahip olduğu görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. KOAH alevlenmesi ayırıcı tanıları göz önüne alındı, özellikle kalp yetmezliği ve KOAH alevlenmesi tanılarının örtüşebildiği durumlar değerlendirildi.

Çalışmanın meteoroloji ve hava kirliliği parametreleri üzerine kurulu olması ve dinamik günlük değişimlerden etkilenmesi nedeniyle, bir yıllık retrospektif taramada KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane bilgi sistemindeki kayıtlar tek bir araştırmacı tarafından incelendi ve çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıkları, semptomları, fizik muayene bulguları, vital bulguları (ateş, nabız, kan basıncı, solunum sayısı, saturasyon), laboratuvar ve görüntüleme sonuçları (postero-anterior akciğer grafisi (PA AC) ve/veya bilgisayarlı toraks tomografisi (toraks BT)) olgu rapor formuna işlendi.

Analiz aşamasında KOAH alevlenme hastaları hemogram tetkikindeki hücre sayı, içerik ve yüzdeleri esas alınarak üç gruba ayrıldı:[7,112,113]

• Eozinofilik alevlenme (>200 hücre /mcL veya >%2) [7,112,113,114]

• Nötrofilik alevlenme (lökosit sayısı >11.000 lökosit/µL veya nötrofil oranı >%65)[7,112,113]

• Karışık tip alevlenme (her iki durumun aynı anda bulunması)[7]

Hem eozinofil sayısı 200 hücre /mcL ve %2'nin altında hem de lökosit sayısı 11000 hücre /µL ve nötrofil sayısı %65'in altında olan hastalar 'noneozinofilik nonnötrofilik' grup olarak tanımlandı ve çalışmadan dışlandı.[7]

Bir yıllık tarama sonucunda, 1 Nisan 2022 ile 1 Nisan 2023 tarihleri arasındaki 365 gün, "KOAH alevlenmesinin görüldüğü günler" ve "KOAH alevlenmesinin görülmediği günler" olarak ayrıldı. KOAH alevlenmesi ile acil servise başvuran hastaların alevlenme alt tipine göre, başvuru günleri "eozinofilik alevlenmenin görüldüğü günler", "nötrofilik alevlenmenin görüldüğü günler" ve "karışık tip alevlenmenin görüldüğü günler" olarak sınıflandırıldı. Aynı gün içerisinde birden fazla alt tipte KOAH alevlenmesi başvurusu olması durumunda, her başvuru ilgili olduğu alt gruba ayrı ayrı dahil edildi. Örneğin belirli bir günde eozinofilik alevlenme şartlarını yerine getiren bir hasta başvurmuş ve yine aynı gün nötrofilik alevlenme şartlarını yerine getiren ikinci bir hasta da başvurmuş ise, o tarih hem "eozinofilik alevlenmenin görüldüğü günler" grubuna hem de "nötrofilik alevlenmenin görüldüğü günler" grubuna dahil edildi.

Özellikle partikül maddeler (PM_{10}, $PM_{2.5}$), azot dioksit (NO_2), kükürt dioksit (SO_2), ozon (O_3) ve karbonmonoksit (CO) gibi hava kirliliği parametrelerin literatürde KOAH alevlenme ile ilişkisi araştırılmış olduğu için biz de bu çalışmada bu altı parametreyi konu aldık. [1,4,54,64] Türkiye'nin en önemli sanayi şehirlerinden biri olan Kocaeli, bu ilişkiyi incelemek için önemli bir örnek teşkil etmektedir. Şehirde, hava kalitesinin düzenli takibi amacıyla il merkezinde bulunan Ulusal Hava Kalite İzleme İstasyonu ile birlikte, ilçelere yayılmış ve Marmara Temiz Hava Merkezi Müdürlüğü'ne (MTHM) bağlı toplam 11 istasyon faaliyet göstermektedir. Araştırmamıza konu olan altı hava kirliliği parametresi, PM_{10} (µg/m³), $PM_{2.5}$ (µg/m³), NO_2 (µg/m³), SO_2 (µg/m³), O_3 (µg/m³) ve CO (µg/m³), bu istasyonlar tarafından ölçülüp, veriler kaydedilmekte ve arşivlenmektedir. Bu verilere, T.C Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, Çevresel Etki Değerlendirilmesi, İzin ve

Denetim Genel Müdürlüğü, Laboratuvar Ölçüm ve İzleme Dairesi Başkanlığı'na bağlı Sürekli İzlem Merkezi biriminden ve ilgili bakanlığın internet sitesinden ulaşılabilmektedir.[65] Araştırmamızda, Kocaeli ilini genel olarak kapsayıcılığı nedeniyle Kocaeli merkezinde bulunan Ulusal Hava İzleme Ağı İstasyonu verileri kullanıldı. Bu istasyonda PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2 ve SO_2 verilerine tam olarak ulaşıldı, ancak CO ve O_3 verileri eksik kaldı. Merkez ilçe olan İzmit'te bulunan Kocaeli-İzmit MTHM İstasyonu'ndan CO verileri alınabildi. O_3 verilerine ise, Kocaeli ili genelinde eksik olmayan tek istasyon olan Kocaeli-Gebze MTHM İstasyonu'ndan ulaşıldı.

Bu altı parametre, her saat düzenli olarak ölçülmektedir. Günlük ortalamaları tarafımızca hesaplandı. Avrupa Birliği (AB) ülkeleri, ülkemiz ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilen sınır değerlerin belirlenmesinde ortalama değerlerin esas alındığı göz önünde bulundurularak[66,115,116], elde edilen bu altı hava kirliliği parametresinin günlük ortalama değerleri olgu rapor formuna işlendi.

Sıcaklık başta olmak üzere atmosfer basıncı, yağış, rüzgâr hızı ve nem gibi meteorolojik faktörler de KOAH alevlenme ile ilişkisi çokça araştırılmış, biz de çalışmamızda bu beş meteorolojik faktörü konu aldık.[5]

T.C Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı, Meteoroloji Genel Müdürlüğü, Kocaeli Meteoroloji İstasyon Müdürlüğü, KOCAELİ/17066 ad ve numaralı istasyondan, Nisan 2022 tarihi ile 1 Nisan 2023 tarihi arası günlük ortalama sıcaklık (°C), günlük ortalama rüzgâr hızı (m/sn), günlük ortalama nispi nem (%), günlük ortalama aktüel basınç (hPa) ve günlük toplam yağış (kg/m^2) miktarı verileri elde edildi. Elde edilen bu beş meteorolojik faktör olgu rapor formuna işlendi.

Bazı çalışmalarda KOAH alevlenmede hava kirliliğinin en etkili tetikleyici zamanının Lag0 ve Lag3 olduğu bulunduğu için tarafımızca yürütülen bu çalışmada da Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 etkisini incelendi.[4,117]

Beş adet meteorolojik ve altı adet hava kirliliği parametresinin her birinde indeks başvuru Lag0 olacak şekilde Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 verileri olgu rapor formuna kaydedildi.

Bir alevlenmenin tam iyileşmesinin 30 günü bulabileceği bilinmektedir.[1] Bu yüzden hastaların indeks başvuru sonrasında 30 gün içerisindeki ikinci kez acil servise başvurması "acil servise yeniden başvuru" olarak kabul edilip çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ikamet ettikleri bölgenin değerlendirilmesinde, hastane bilgi sisteminde kayıtlı adresleri esas alındı.

3.6. Sonlanım Ölçütleri

Araştırmanın birincil sonlanım ölçütü; hastaların hava kirliliği ve meteorolojik faktörler ile acil servise bir KOAH alevlenme alt tipi ile başvuru sıklığı idi.

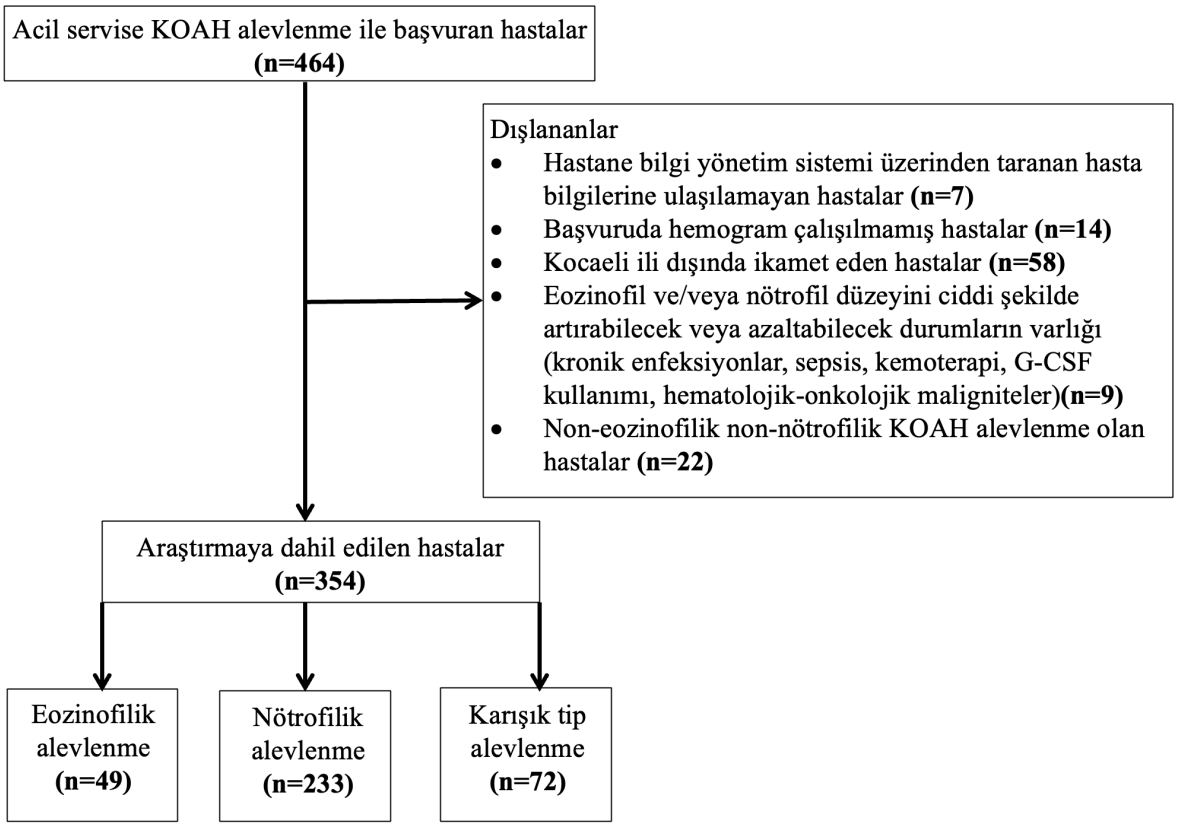
İkincil sonlanım ölçütleri ise; altı hava kirliliği parametresinin her bir KOAH alt tipinin acil servise başvurusuna etkisi ve yine beş meteorolojik faktörün her bir KOAH alt tipinin acil servise başvurusuna etkisiydi.

3.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ve R 4.3.0 programları ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler medyan (25.-75. yüzdelik) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi, Mann-Whitney U testi, tek-yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmaların post-hoc testleri için Bonferroni düzeltmesi ile birlikte Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Bonferroni düzeltmesi kullanılarak Ki-kare analizi ile belirlendi. Tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlı bulunan parametrelerin tüm zamansal periyotları dahil edilerek (Lag0'dan Lag3'e), değişkenlerin birbirileri üzerindeki etkilerini arındırmak ve zamansal etkiyi ortadan kaldırmak için çok değişkenli analiz uygulandı. Çok değişkenli analizlerde generalized additive modeller kullanıldı. Generalized additive modeller için "mgcv" R paketi ve "gam" fonksiyonu kullanıldı. Hipotez testlerinde $p<0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

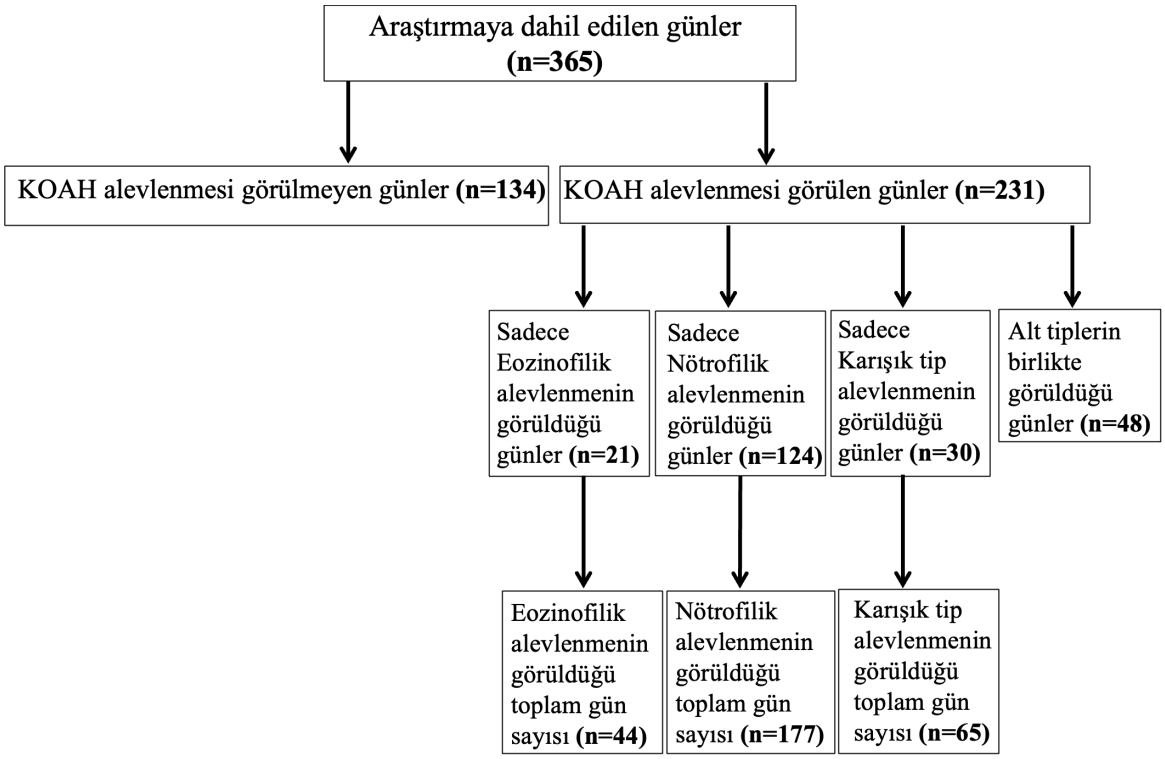
Araştırmada acil servise KOAH alevlenme ile başvuran 464 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan; hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden bilgilerine ulaşılamayan 7 hasta, başvuru sırasında hemogram çalışılmamış 14 hasta, Kocaeli ili dışında ikamet eden 58 hasta, eozinofil ve/veya nötrofil düzeyini etkileyebilecek duruma sahip olan 9 hasta, tanımlanan üç KOAH alt tipine de uymayan 22 hasta dışlandı. Araştırmada toplam 354 hastanın analizi gerçekleştirildi (**Çizim 1**).



KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, G-CSF: Granülosit-Koloni Uyarıcı Faktör

Çizim 1. KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastaların; Hastalara Göre Akış Şeması

Çalışmaya alınan toplam 354 hasta 365 günün 231'inde acil servise KOAH alevlenme ile başvurdu, 134 günde KOAH alevlenme görülmedi (**Çizim 2**). Toplam 49 eozinofilik KOAH alevlenme hastası 44 günde acil servise başvurdu. Sadece eozinofilik alevlenmenin görüldüğü gün sayısı 21'di. Bu 21 günde 25 eozinofilik KOAH alevlenme hastası başvurdu. Toplam 233 nötrofilik KOAH alevlenme hastası 177 günde acil servise başvurdu. Sadece nötrofilik alevlenmenin görüldüğü gün sayısı 124'tü. Bu 124 günde 163 nötrofilik KOAH alevlenme hastası başvurdu. Toplam 72 karışık tip KOAH alevlenme hastası 65 günde acil servise başvurdu. Sadece karışık tip alevlenmenin görüldüğü gün sayısı 30'du. Bu 30 günde 31 karışık tip KOAH alevlenme hastası başvurdu.



KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Çizim 2. KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastaların; Günlere Göre Akış Şeması

Hastaların temel demografik özellikleri, komorbiditeleri ve vital bulguları aşağıda verildi (**Çizelge 16**).

Çizelge 16. Hasta Gruplarına Ait Temel Demografik Özellikler ve Vital Bulgular

	Tüm hastalar (n=354)	Eozinofilik alevlenme (n=49)	Nötrofilik alevlenme (n=233)	Karışık tip alevlenme (n=72)	p değeri
Temel Demografik Özellikler ve Komorbiditeler					
Erkek cinsiyet, n (%)	241 (68,1)	25 (51,0)	170 (73,0)	46 (63,9)	**0,008**[b]
Yaş, ort ± SS	69,9 ± 9,7	69,2 ± 10,6	70,2 ±9,6	69,5 ±9,5	0,735[a]
Hipertansiyon, n (%)	194 (54,8)	28 (57,1)	129 (55,4)	37 (51,4)	0,788[b]
Diyabetes mellitus, n (%)	98 (27,7)	15 (30,6)	64 (27,5)	19 (26,4)	0,892[b]
KAH, n (%)	95 (26,8)	14 (28,6)	67 (28,8)	14 (19,4)	0,297[b]
Kalp Yetmezliği, n (%)	67 (18,9)	4 (8,2)	48 (20,6)	15 (20,8)	0,116[b]
Atriyal fibrilasyon, n (%)	55 (15,5)	5 (10,2)	37 (15,9)	13 (18,1)	0,474[b]
CABG, n (%)	20 (5,6)	2 (4,1)	18 (7,7)	0 (0,0)	**0,037**[b]
KBH/KBY, n (%)	19 (5,4)	0 (0,0)	13 (5,6)	6 (8,3)	0,111[b]
SVO, n (%)	9 (2,5)	1 (2,0)	6 (2,6)	2 (2,8)	1,000[b]
Evde Oksijen konsantratörü kullanımı, n (%)	130 (36,7)	11 (22,4)	91 (39,1)	28 (38,9)	0,084[b]
Evde BİPAP kullanımı, n (%)	35 (9,9)	2 (4,1)	26 (11,2)	7 (9,7)	0,329[b]
Radyolojik infiltrasyon, n (%)	193 (54,5)	16 (32,7)	139 (59,7)	38 (52,8)	**0,003**[b]
YBÜ yatış, n (%)	35 (9,9)	2 (4,1)	30 (12,9)	3 (4,2)	**0,039**[b]
30 günlük mortalite, n (%)	43 (12,1)	1 (2,0)	35 (15,0)	7 (9,7)	**0,028**[b]
Vital Bulgular					
Ateş, medyan (IQR)	36,7 (36,4-36,9)	36,6 (36,4-36,8)	36,7 (36,4-36,9)	36,7 (36,5-36,9)	0,128[c]
Nabız, ort ± SS	102,8 ± 21,2	88,6 ± 15,2	105,8 ± 21,3	102,3 ± 20,8	**<0,001**[a]
Solunum Sayısı, medyan (IQR)	28 (26-34,2)	28 (24-32)	30 (28-36)	28 (26-32)	**0,005**[c]
Sistolik KB, medyan (IQR)	138 (125-154)	140 (129-154)	137 (123-155,7)	138 (126-150,5)	0,533[c]
Diyastolik KB, medyan (IQR)	77 (69-86)	79 (65-86)	77,5 (70-87)	76 (68-86)	0,628[c]
SpO_2, medyan (IQR)	92 (85-95)	94 (90-97)	90 (83-95)	92 (85-95)	**<0,001**[c]

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik), SVO: Serebrovaskuler olay, KBH/KBY: Kronik Böbrek Hastalığı/Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, CABG: Koroner Arter Bypass Greft, BİPAP: Bilevel Positive Airway Pressure, YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi, KB: Kan basıncı, SpO2: Oksijen Satürasyonu

[a]Tek-yönlü varyans analizi yapıldı (Çoklu karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı).

[b]Ki-kare analizi yapıldı (Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi kullanıldı).

[c]Kruskal-Wallis analizi yapıldı (Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı).

Temel demografik özelliklerde özellikle cinsiyet açısından kadın cinsiyet oranı eozinofilik alevlenme grubunda nötrofilik alevlenme grubuna göre daha yüksekti (p=0,008). Yaş ve eşlik eden komorbiditeler açısından önemli istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Eğer çekilmişse toraks BT veya akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan hastaların analizinde nötrofilik alevlenmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde eozinofilik alevlenmelere göre daha fazla hasta da infiltrasyon saptandı (p=0,002). Nötrofilik alevlenmelerde eozinofilik ve karışık tip alevlenmelerden istatistiksel olarak anlamlı daha fazla YBÜ yatışı olduğu görüldü (p=0,039). Herhangi bir nedenden dolayı 30 gün içinde mortalite oranları analiz edildiğinde ise nötrofilik alevlenmeler istatistiksel olarak eozinofilik alevlenmelerden daha fazla mortalite oranına sahipti (p=0,028).

Tüm hastalar arasında ateş ve kan basıncı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Nabız için yapılan üç grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). Hem nötrofilik alevlenmeler (p<0,001) hem de karışık tip alevlenmeler (p=0,001) eozinofilik alevlenmelere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha taşikardikti. Fakat nötrofilik alevlenme ile karışık tip alevlenme arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,417). Solunum sayısı için üç grup analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,005). Yapılan ikili grup karşılaştırmalarında nötrofilik alevlenmenin eozinofilik alevlenmeye göre daha takipneik olduğu bulundu (p=0,007). Karışık tip alevlenmenin nötrofilik alevlenmeden (p=0,263) ve eozinofilik alevlenmeden (p= 0,499) istatistiksel anlamlı farkı yoktu. Yine bir diğer vital bulgu olan satürasyon (SpO_2) için yapılan üç grup analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p<0,001). Eozinofilik alevlenmenin nötrofilik alevlenmeye (p<0,001) ve karışık tip alevlenmeye oranla (p=0,015) daha yüksek satürasyona sahip olduğu görülmüştü. Nötrofilik ve karışık tip alevlenme arasında anlamlı fark yoktu (p=1,000).

Hasta gruplarına ait laboratuvar değerleri aşağıda verildi (**Çizelge 17**).

Çizelge 17. Hasta Gruplarına Ait Laboratuvar Değerleri

	Tüm hastalar (n=354)	**Eozinofilik alevlenme (n=49)**	**Nötrofilik alevlenme(n=233)**	**Karışık tip alevlenme (n=72)**	**p değeri**
HEMOGRAM DEĞERLERİ					
Lökosit (10^3/µL), medyan (IQR)	10590 (8290-13615)	8370 (6590-10755)	11200 (8820-14150)	10490 (8717-13265)	**<0,001**
NEU (10^3/µL), medyan (IQR)	7780 (5740-10952)	4810 (3695-6155)	8590 (6530-11750)	7735 (6032-10442)	**<0,001**
NEU (%), medyan (IQR)	75,7 (68,4-82,6)	57,4 (51,6-62,2)	78,4 (72,4-85,7)	73,8 (69,2-77,1)	**<0,001**
LYM (10^3/µL), medyan (IQR)	1425 (920-1982)	2130 (1715-3280)	1220 (770-1835)	1475 (1087-1887)	**<0,001**
LYM (%), medyan (IQR)	14,3 (9,1-19,5)	29,8 (23,8-37,7)	12,5 (6,7-17,3)	14,7 (11,1-17,8)	**<0,001**
EOS (10^3/µL), medyan (IQR)	100 (30-220)	270 (190-355)	50 (20-110)	280 (220-430)	**<0,001**
EOS (%), medyan (IQR)	1 (0,2-2,4)	3 (2,4-4,5)	0,4 (0,1-0,9)	2,8 (2,2-3,8)	**<0,001**
HB (g/dL), ort ± SS	12,6 ± 2,2	13,3 ± 1,97	12,5 ± 2,16	12,3 ± 2,4	0,052
HCT (%), medyan (IQR)	37 (33-41)	38 (35-43,5)	37 (33-41)	37 (33-41)	0,182
PLT (10^3/µL), medyan (IQR)	248 (197-320)	217 (183-277)	249 (194-322)	286 (216-344)	**0,004**
KAN GAZI DEĞERLERİ					
pH, medyan (IQR)	7,40 (7,36-7,44)	7,38 (7,36-7,41)	7,40 (7,35-7,44)	7,39 (7,38-7,44)	**0,029**
PCO_2 (mmHg), medyan (IQR)	42,3 (36,0-50,5)	42,6 (40,6-50,5)	41,9 (35,8-50,9)	44 (34,3-49,3)	0,337
PaO_2 (mmHg), medyan (IQR)	53,2 (39,9-67,8)	53,1 (38,1-70,1)	53,7 (39,6-67,2)	52,1 (40,3-68,9)	0,812
Laktat (mg/dL), medyan (IQR)	15 (11-20)	14 (11-19)	16 (12-22)	14 (10-18)	**0,017**
SpO_2 (%), medyan (IQR)	88 (72,3-93,9)	86,7 (72,3-94,3)	88,2 (72,8-93,7)	87,9 (71,5-94,4)	0,972
CO (%), medyan (IQR)	1,6 (1,1-2)	1,6 (1,1-3,7)	1,5 (1,2-2)	1,7 (1,2-2)	0,399
HCO_3 (mmol/L), medyan (IQR)	25,7 (23,6-28,8)	25,6 (24,1-28,1)	25,6 (23,5-28,9)	26,2 (23,1-29,2)	0,784

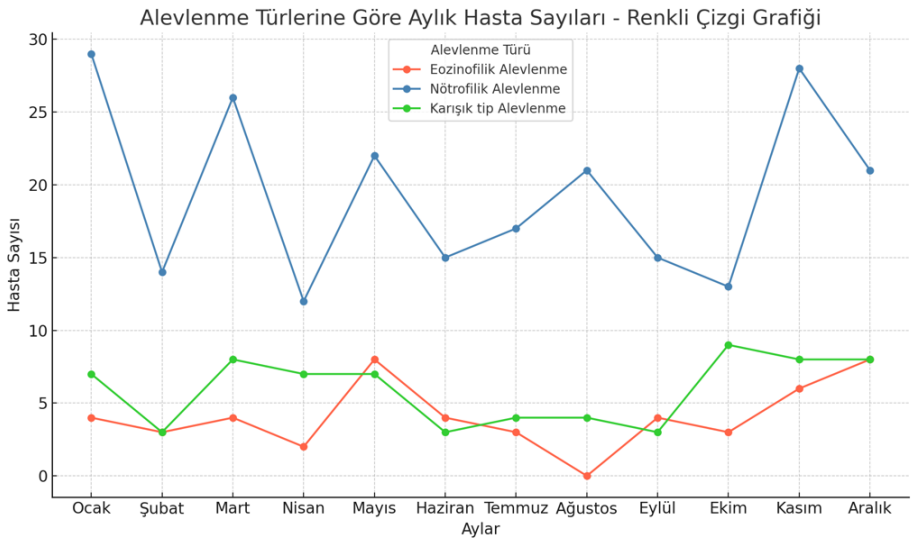
BİYOKİMYASAL TESTLER VE ELEKTROLİT DEĞERLERİ					
Glukoz (mg/dL), medyan (IQR)	126 (108-163,7)	115 (97-155,5)	127 (109-164,5)	126 (110-171,7)	0,084
BUN (mg/dL), medyan (IQR)	17 (13-22)	16 (12-22)	17 (13-23)	17 (12-21)	0,370
Kreatinin (mg/dL), medyan (IQR)	0,84 (0,69-1,07)	0,77 (0,68-0,96)	0,84 (0,69-1,07)	0,84 (0,7-1,13)	0,785
AST (U/L), medyan (IQR)	19 (14-27)	16,5 (13-23)	20 (14-29)	17 (14-27)	0,126
ALT (U/L), medyan (IQR)	14 (9-21)	10 (8-15,5)	14 (10-22)	13,5 (8,2-22,7)	**0,006**
Albumin (gr/L), medyan (IQR)	38 (34-41)	39 (37,5-43)	37 (33,7-41)	38 (33,2-41)	**0,001**
Sodyum (mmol/L), medyan (IQR)	137 (135-140)	140 (137-141)	137 (134-139)	137 (135-140)	**<0,001**
Potasyum (mmol/L), medyan (IQR)	4,51 (4,22-4,92)	4,51 (4,27-4,81)	4,51 (4,17-4,96)	4,49 (4,18-4,81)	0,686
CRP (mg/L), medyan (IQR)	35 (9-103)	6 (2-18)	51 (15-112)	42 (12-99)	**<0,001**

NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, EOS: Eozinofil, HB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, PLT: Platelet, PaO_2: Parsiyel Oksijen Basıncı, PCO_2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı, SpO_2: Satürasyon, CO: Karbonmonoksit, HCO_3: Bikarbonat, BUN: Kan Üre Azotu, AST: Aspartat Aminotransferaz ALT: Alanin Aminotransferaz, CRP: C-reaktif Protein, IQR: Çeyreklikler Arası, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, mmHg: Milimetre Civa, gr: Gram, L: Litre, dL: Desilitre, mg: Miligram, U/L: Unit per Liter, mmol: milimol IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

Kruskal-Wallis analizi yapıldı (Çoklu karşılaştırmalarda Dunn testi kullanıldı).

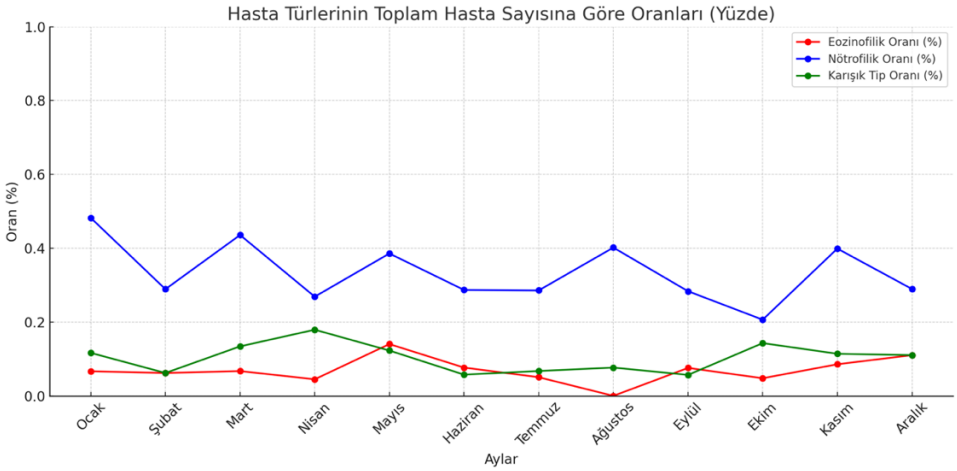
Hasta gruplarının laboratuvar değerleri incelendiğinde platelet sayısı, pH, laktat, ALT, albümin ve sodyum miktarı gibi istatistiksel anlamlı olsa da klinik karşılığı olmayan laboratuvar sınır değerleri aşmayan veriler mevcuttu. Diğer kan gazı ve biyokimyasal testlerde istatistiksel anlamlı fark yoktu. Yalnızca CRP değeri eozinofilik alevlenme hastalarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde hem nötrofilik tip alevlenme hastalarından ($p<0,001$) hem de karışık tip alevlenme hastalarından ($p<0,001$) düşüktü. Nötrofilik alevlenme ile karışık tip alevlenme arasında anlamlı fark yoktu ($p=1,000$).

Eozinofilik, nötrofilik ve karışık tip alevlenme ile acil servise başvuran aylık hasta sayılarının çizgi grafiği **Çizim 3**'te gösterildi.



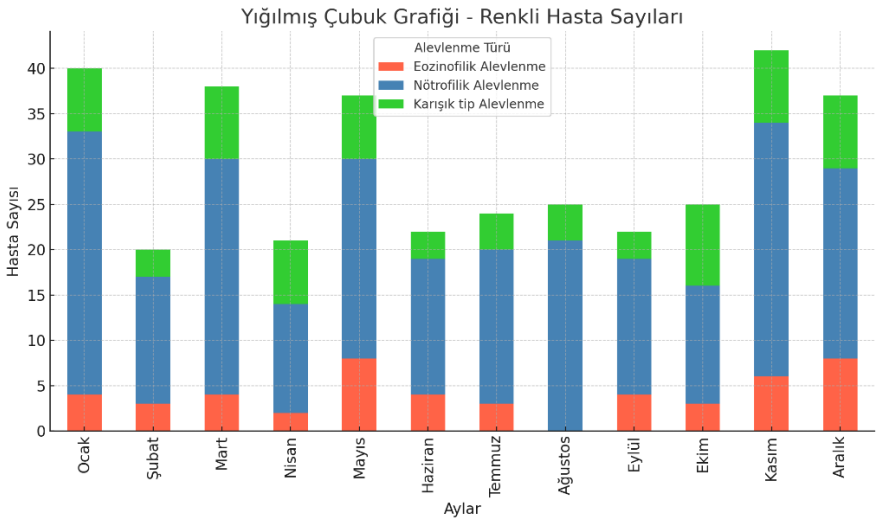
Çizim 3. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Aylık Toplam Hasta Sayıları Çizgi Grafiği

Eozinofilik, nötrofilik ve karışık tip alevlenme ile acil servise başvuran hastaların aylık toplam acil servis hasta sayısına oranlarının çizgi grafiği **Çizim 4**'te gösterildi.



Çizim 4. Acil Servise Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme ile Başvuran Aylık Hasta Sayısının, Acil Servise Başvuran Aylık Toplam Hasta Sayısına Oranlarının Çizgi Grafiği

Eozinofilik, nötrofilik ve karışık tip alevlenme ile başvuran aylık hasta sayılarının yığılmış çubuk grafiği **Çizim 5**'te gösterildi.



Çizim 5. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Aylık Toplam Hasta Sayılarının Yığılmış Çubuk Grafiği

Çalışmamızda, öncelikle KOAH alevlenmesi olan günler ile KOAH alevlenmesi olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, CO ve O_3) ve meteorolojik faktörlerin (sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr, aktüel basınç) Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki değerleri için tek değişkenli analiz ile birebir karşılaştırılmaları yapıldı (**Çizelge 18**).

Çizelge 18. KOAH Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları

Değişkenler, medyan (IQR)	**KOAH Alevlenme Olan Günler**	**KOAH Alevlenme Olmayan Günler**	p değeri
Hava Kirliliği Parametreleri			
PM_{10} (µg/m^3)			
Lag0	45,5 (29,5-57,5) ↑	36,0 (26,9-52,6)	**0,009**
Lag1	44,7 (27,9-60,1)	37,8 (28,4-52,7)	0,134
Lag2	43,8 (27,9-56,3)	37,8 (29,0-51,8)	0,153
Lag3	41,3 (29,0-59,7)	37,9 (27,4-53,8)	0,133
$PM_{2.5}$ (µg/m^3)			
Lag0	17,8 (11,3-25,6) ↑	14,6 (10,2-22,5)	**0,010**
Lag1	17,5 (11,5-25,6) ↑	15,4 (9,9-21,0) ↑	**0,016**
Lag2	17,2 (11,0-25,3) ↑	15,9 (10,5-21,9) ↑	0,182
Lag3	16,9 (11,1-25,4) ↑	15,4 (10,5-21,7) ↑	**0,043**
SO_2 (µg/m^3)			
Lag0	2,7 (2,3-3,4)	2,9 (2,3-3,6)	0,267
Lag1	2,7 (2,3-3,5)	2,9 (2,2-3,6)	0,417
Lag2	2,7 (2,2-3,6)	2,9 (2,4-3,6)	0,523
Lag3	2,7 (2,2-3,4)	3,0 (2,4-3,6)	**0,035**
NO_2 (µg/m^3)			
Lag0	12,1 (8,5-16,1)	12,2 (8,5-15,8)	0,729
Lag1	11,9 (8,6-16,1)	12,3 (8,4-15,5)	0,846
Lag2	11,9 (8,7-15,9)	12,3 (8,3-16,1)	0,775
Lag3	11,8 (8,3-15,4)	12,3 (9,0-16,1)	0,278
CO (µg/m^3)			
Lag0	954,9 (803,2-1286,9)	925,5 (785,9-1097,8)	0,082
Lag1	974,6 (809,4-1299,7)	889,6 (789,0-1143,8)	**0,021**
Lag2	954,9 (808,7-1296,3)	907,8 (788,4-1134,6)	0,086
Lag3	965,5 (793,4-1267,2)	913,2 (806,8-1131,8)	0,341
O_3 (µg/m^3)			
Lag0	40,0 (26,2-57,4)	50,7 (36,0-60,1)	**0,001**
Lag1	40,0 (24,7-56,7)	49,5 (35,6-61,4)	**<0,001**
Lag2	39,7 (25,0-58,0)	50,0 (37,0-60,9)	**<0,001**

Lag3	41,6 (26,1-58,2)	50,1 (33,2-60,8)	**0,007**
Meteorolojik Faktörler			
Sıcaklık (°C)			
Lag0	15,2 (10,7-22,0)	17,3 (11,6-23,6)	0,067
Lag1	15,0 (10,6-21,4)	17,4 (12,0-24,0)	**0,008**
Lag2	14,4 (10,7-21,0)	17,3 (12,1-23,8)	**0,006**
Lag3	15,1 (11,3-21,4)	17,4 (11,9-24,0)	**0,021**
Yağış (mm)			
Lag0	0,0 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-2,3)	0,739
Lag1	0,0 (0,0-1,2)	0,0 (0,0-0,8)	0,921
Lag2	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-1,1)	0,536
Lag3	0,0 (0,0-1,2)	0,0 (0,0-0,8)	0,896
Nem (%)			
Lag0	72,4 (63,3-82,3)	71,5 (60,8-82,5)	0,603
Lag1	72,7 (61,6-83,6)	70,3 (61,4-80,0)	0,130
Lag2	72,5 (62,3-83,4)	70,0 (61,1-80,8)	0,129
Lag3	74,0 (63,8-82,4)	70,2 (61,2-81,6)	0,237
Rüzgâr (km/saat)			
Lag0	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,8)	0,393
Lag1	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,8)	0,278
Lag2	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	0,148
Lag3	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,7)	0,934
Aktüel Basınç (hPa)			
Lag0	1007,4 (1003,0-1010,6)	1006,2 (1001,8-1010,8)	0,264
Lag1	1007,3 (1002,8-1011,1)	1006,0 (1002,1-1010,6)	0,125
Lag2	1007,3 (1003,2-1011,3)	1005,8 (1002,1-1010,7)	0,170
Lag3	1007,4 (1002,6-1011,3)	1005,9 (1002,5-1009,6)	0,201

°C: Santigrad, IQR: Interquartile range, mm: Milimetre, Km: Kilometre, hPa: Hektopaskal, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit,

IQR: Interquartile range (25.-75. Yüzdelik)

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

"↑" simgesi değişkenin DSÖ limit değerlerini aştığını ifade etmektedir.

KOAH alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri karşılaştırılmalarında, NO_2 için herhangi bir Lag değerinde (Lag0, Lag1, Lag2, Lag3) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. PM_{10} için Lag0'da KOAH alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009). Ancak Lag1, Lag2 ve Lag3 için bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. $PM_{2.5}$ için Lag0 (p=0,01), Lag1 (p=0,016) ve Lag3 (p=0,043)'te KOAH alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Lag2 için ise bu artış istatistiksel olarak

anlamlı değildi. SO_2 için Lag3'te istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (p= 0,035) fakat Lag0, Lag1 ve Lag2 için istatistiksel anlamlı fark yoktu. CO için Lag1'de KOAH alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,021). Fakat Lag0, Lag2 ve Lag3 için bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. KOAH alevlenmesi olan günlerde O_3 seviyeleri, Lag0 (p=0,001), Lag1 (p<0,001), Lag2 (p<0,001) ve Lag3 (p=0,007) gibi tüm Lag değerlerinde KOAH alevlenmesi olmayan günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

KOAH alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin meteorolojik faktörlerin karşılaştırılmalarında, toplam yağış, nispi nem, rüzgâr ve aktüel basınç gibi faktörler için istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Yalnızca sıcaklık değerleri Lag1 (p=0,008), Lag2 (p=0,006) ve Lag3 (p=0,021) gibi Lag değerlerinde KOAH alevlenmesi olan günlerde KOAH alevlenmesi olmayan günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu; ancak Lag0 için bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

KOAH alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 değerlerinin birebir karşılaştırıldığı tek değişkenli analiz sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinden ve Lag etkisinden arındırmak amacıyla çok değişkenli analiz ile modelleme uygulandı (**Çizelge 19**).

Çizelge 19. KOAH Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi

	Edf	Chi.sq	p Değeri
Pm_{10}			
Lag0	9,00	20,751	**0,014**
Lag1	1,00	7,9280	**0,005**
Lag2	1,00	13,209	**<0,001**
Lag3	1,00	4,5300	**0,033**
$Pm_{2.5}$			
Lag0	8,06	35,342	**<0,001**
Lag1	1,00	5,1940	**0,023**
Lag2	1,00	19,690	**<0,001**
Lag3	6,41	22,568	**0,002**
SO_2			
Lag0	8,25	24,900	**0,002**
Lag1	5,72	18,062	**0,006**
Lag2	6,61	20,336	**0,007**
Lag3	1,00	4,5390	**0,033**
CO			
Lag0	8,21	22,078	**0,007**
Lag1	1,00	2,0310	0,154
Lag2	1,00	0,7760	0,378
Lag3	2,05	4,1860	0,273
O_3			
Lag0	1,00	0,1300	0,718
Lag1	9,00	21,580	**0,010**
Lag2	1,00	1,6940	0,193
Lag3	1,00	0,0470	0,829
Sıcaklık			
Lag0	8,33	12,698	0,121
Lag1	8,64	25,905	**0,002**
Lag2	9,00	28,954	**<0,001**
Lag3	9,00	25,799	**0,002**

PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde,

SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit

Edf: Etkili serbestlik derecesini (effective degrees of freedom)

Chi.sq (Chi-squared): Ki-kare test istatistiği

Generalized additive modeller için "mgcv" R paketi ve "gam" fonksiyonu kullanıldı.

KOAH alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için yapılan çok değişkenli analiz ve modellemeye göre PM_{10} açısından Lag0 (p=0,014), Lag1 (p=0,005), Lag2 (p<0,001) ve Lag3 (p=0,033) için istatistiksel anlamlı fark bulundu. $PM_{2.5}$ açısından da Lag0 (p<0,001), Lag1 (p=0,023), Lag2 (p<0,001) ve Lag3 (p=0,002) için istatistiksel anlamlı fark bulundu. SO_2 açısından da aynı şekilde Lag0 (p=0,002), Lag1 (p=0,006), Lag2 (p=0,007) ve Lag3 (p=0,033) için istatistiksel anlamlı fark bulundu. CO açısından yalnızca Lag0 (p=0,007), O_3 açısından da yalnızca Lag1 (p=0,01) için istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Her iki parametre için de diğer Lag değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Eozinofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenmesi olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, CO ve O_3) ve meteorolojik faktörlerin (sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr, aktüel basınç) Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki değerleri için tek değişkenli analiz ile birebir karşılaştırılmaları yapıldı (**Çizelge 20**).

Çizelge 20. Eozinofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları

Değişkenler, medyan (IQR)	**Eozinofilik Alevlenme Olan Günler**	**KOAH Alevlenme Olmayan Günler**	p değeri
Hava Kirliliği Parametreleri			
PM_{10} (µg/m³)			
Lag0	45,6 (29,5-60,5) ↑	36,0 (26,9-52,6)	0,148
Lag1	44,7 (29,0-62,4)	37,8 (28,4-52,7)	0,083
Lag2	47,2 (27,7-57,5) ↑	37,8 (29,0-51,8)	0,229
Lag3	36,7 (25,0-47,3)	37,9 (27,4-53,8)	0,490
$PM_{2.5}$ (µg/m³)			
Lag0	17,4 (11,3-26,7) ↑	14,6 (10,2-22,5)	0,217
Lag1	18,7 (12,2-26,5) ↑	15,4 (9,9-21,0) ↑	**0,032**
Lag2	16,9 (11,0-27,1) ↑	15,9 (10,5-21,9) ↑	0,479
Lag3	16,0 (9,9-20,2) ↑	15,4 (10,5-21,7) ↑	0,902
SO_2 (µg/m³)			
Lag0	2,9 (2,4-3,4)	2,9 (2,3-3,6)	1,000
Lag1	3,0 (2,6-3,7)	2,9 (2,2-3,6)	0,151
Lag2	2,8 (2,4-3,6)	2,9 (2,4-3,6)	0,967
Lag3	2,6 (2,1-3,1)	3,0 (2,4-3,6)	0,087
NO_2 (µg/m³)			
Lag0	12,4 (8,0-15,0)	12,2 (8,5-15,8)	0,987
Lag1	13,2 (9,8-17,3)	12,3 (8,4-15,5)	0,289

Lag2	11,9 (9,5-15,9)	12,3 (8,3-16,1)	0,934
Lag3	12,4 (10,1-13,9)	12,3 (9,0-16,1)	0,877
CO (µg/m^3)			
Lag0	967,1 (797,5-1312,5)	925,5 (785,9-1097,8)	0,379
Lag1	945,7 (816,8-1299,7)	889,6 (789,0-1143,8)	0,205
Lag2	920,6 (793,4-1272,1)	907,8 (788,4-1134,6)	0,591
Lag3	904,1 (790,5-1082,6)	913,2 (806,8-1131,8)	0,595
O_3 (µg/m^3)			
Lag0	41,3 (23,5-57,2)	50,7 (36,0-60,1)	**0,029**
Lag1	40,8 (20,5-59,8)	49,5 (35,6-61,4)	**0,028**
Lag2	39,5 (24,4-57,2)	50,0 (37,0-60,9)	**0,043**
Lag3	43,0 (30,8-54,0)	50,1 (33,2-60,8)	0,166
Meteorolojik Faktörler			
Sıcaklık (°C)			
Lag0	15,6 (11,6-21,1)	17,3 (11,6-23,6)	0,159
Lag1	15,3 (11,9-20,7)	17,4 (12,0-24,0)	0,082
Lag2	14,4 (11,9-19,8)	17,3 (12,1-23,8)	0,060
Lag3	14,9 (10,7-20,8)	17,4 (11,9-24,0)	0,064
Yağış (mm)			
Lag0	0,0 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-2,3)	0,760
Lag1	0,0 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-0,8)	0,510
Lag2	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-1,1)	0,789
Lag3	0,0 (0,0-1,6)	0,0 (0,0-0,8)	0,140
Nem (%)			
Lag0	70,1 (61,7-80,1)	71,5 (60,8-82,5)	0,648
Lag1	71,8 (63,5-83,4)	70,3 (61,4-80,0)	0,791
Lag2	72,2 (61,7-81,1)	70,0 (61,1-80,8)	0,561
Lag3	76,2 (64,9-84,1)	70,2 (61,2-81,6)	0,317
Rüzgâr (km/saat)			
Lag0	1,5 (1,3-1,8)	1,5 (1,2-1,8)	0,400
Lag1	1,5 (1,3-1,7)	1,5 (1,2-1,8)	0,850
Lag2	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	0,996
Lag3	1,6 (1,3-1,8)	1,5 (1,2-1,7)	0,307
Aktüel Basınç (hPa)			
Lag0	1008,4 (1003,6-1010,6)	1006,2 (1001,8-1010,8)	0,197
Lag1	1007,6 (1002,0-1010,8)	1006,0 (1002,1-1010,6)	0,549
Lag2	1007,5 (1003,7-1010,5)	1005,8 (1002,1-1010,7)	0,464
Lag3	1007,8 (1002,6-1011,6)	1005,9 (1002,5-1009,6)	0,259

°C: Santigrad, IQR: Interquartile range, mm: Milimetre, Km: Kilometre, hPa: Hektopaskal, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit,

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

"↑" simgesi değişkenin DSÖ limit değerlerini aştığını ifade etmektedir.

Eozinofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri karşılaştırılmalarında, PM_{10}, SO_2, NO_2 ve CO için herhangi bir Lag değerinde (Lag0, Lag1, Lag2, Lag3) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. $PM_{2.5}$ seviyeleri için Lag1'de eozinofilik alevlenme olan günlerde KOAH alevlenmesi olmayan günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,032). Ancak Lag2 ve Lag3 için istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. O_3 seviyeleri ise Lag0 (p=0,029), Lag1 (p=0,028) ve Lag2 (p=0,043) Lag değerlerinde KOAH alevlenmesi olan günlerde KOAH alevlenmesi olmayan günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Lag3 için ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Eozinofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler arasında yapılan kıyaslamada, tüm meteorolojik faktörler (sıcaklık, toplam yağış, nispi nem, rüzgâr ve aktüel basınç) açısından hiçbir Lag değerinde (Lag0, Lag1, Lag2, Lag3) istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Eozinofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 değerlerinin birebir karşılaştırıldığı tek değişkenli analiz sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinden ve Lag etkisinden arındırmak amacıyla çok değişkenli analiz ile modelleme uygulandı (**Çizelge 21**).

Çizelge 21. Eozinofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi

	Edf	Chi.sq	p Değeri
$Pm_{2.5}$			
Lag0	1,00	0,993	0,319
Lag1	1,00	2,649	0,104
Lag2	1,00	0,032	0,859
Lag3	1,90	7,700	**0,036**
O_3			
Lag0	1,22	0,451	0,580
Lag1	1,69	1,840	0,404
Lag2	1,75	0,895	0,606
Lag3	1,00	0,354	0,552

$PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, O_3: Ozon

Edf: Etkili serbestlik derecesini (effective degrees of freedom)

Chi.sq (Chi-squared): Ki-kare test istatistiği

Generalized additive modeller için "mgcv" R paketi ve "gam" fonksiyonu kullanıldı.

Eozinofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için yapılan çok değişkenli analiz ve modellemeye göre $PM_{2.5}$ açısından yalnızca Lag3 değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0,036). Lag0, Lag1 ve Lag2 için istatistiksel anlamlı fark yoktu. O_3 açısından ise hiçbir Lag değerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Nötrofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenmesi olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, CO ve O_3) ve meteorolojik faktörlerin (sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr, aktüel basınç) Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki değerleri için tek değişkenli analiz ile birebir karşılaştırılmaları yapıldı (**Çizelge 22**).

Çizelge 22. Nötrofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları

Değişkenler, medyan (IQR)	**Nötrofilik Alevlenme Olan Günler**	**KOAH Alevlenme Olmayan Günler**	p değeri
Hava Kirliliği Parametreleri			
PM_{10} (µg/m^3)			
Lag0	45,7 (30,8-60,2) ↑	36,0 (26,9-52,6)	**0,004**
Lag1	41,7 (29,0-59,9)	37,8 (28,4-52,7)	0,199
Lag2	43,5 (29,5-57,0)	37,8 (29,0-51,8)	0,161
Lag3	41,1 (29,3-59,9)	37,9 (27,4-53,8)	0,116
$PM_{2.5}$ (µg/m^3)			
Lag0	18,4 (12,5-25,6) ↑	14,6 (10,2-22,5)	**0,006**
Lag1	17,2 (11,6-25,6) ↑	15,4 (9,9-21,0) ↑	**0,032**
Lag2	17,5 (11,0-24,9) ↑	15,9 (10,5-21,9) ↑	0,163
Lag3	16,9 (11,3-25,6) ↑	15,4 (10,5-21,7) ↑	**0,035**
SO_2 (µg/m^3)			
Lag0	2,7 (2,3-3,4)	2,9 (2,3-3,6)	0,305
Lag1	2,7 (2,3-3,4)	2,9 (2,2-3,6)	0,230
Lag2	2,7 (2,2-3,5)	2,9 (2,4-3,6)	0,440
Lag3	2,7 (2,2-3,4)	3,0 (2,4-3,6)	0,079
NO_2 (µg/m^3)			
Lag0	11,6 (8,2-16,0)	12,2 (8,5-15,8)	0,468
Lag1	11,7 (8,6-16,0)	12,3 (8,4-15,5)	0,712
Lag2	12,2 (8,6-15,7)	12,3 (8,3-16,1)	0,765
Lag3	11,6 (8,1-15,9)	12,3 (9,0-16,1)	0,179
CO (µg/m^3)			
Lag0	973,4 (808,2-1273,7)	925,5 (785,9-1097,8)	0,052
Lag1	969,0 (809,2-1312,5)	889,6 (789,0-1143,8)	**0,032**
Lag2	949,4 (796,0-1305,8)	907,8 (788,4-1134,6)	0,135
Lag3	965,5 (793,0-1276,1)	913,2 (806,8-1131,8)	0,367

O_3 (µg/m^3)			
Lag0	40,5 (24,9-59,5)	50,7 (36,0-60,1)	**0,003**
Lag1	39,6 (27,4-56,5)	49,5 (35,6-61,4)	**<0,001**
Lag2	40,2 (25,5-58,2)	50,0 (37,0-60,9)	**0,002**
Lag3	41,6 (25,9-59,5)	50,1 (33,2-60,8)	**0,021**
Meteorolojik Faktörler			
Sıcaklık (°C)			
Lag0	15,5 (10,6-22,6)	17,3 (11,6-23,6)	0,248
Lag1	15,0 (10,6-22,0)	17,4 (12,0-24,0)	**0,039**
Lag2	14,4 (10,6-22,2)	17,3 (12,1-23,8)	**0,027**
Lag3	15,2 (11,3-22,0)	17,4 (11,9-24,0)	0,084
Yağış (mm)			
Lag0	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-2,3)	0,509
Lag1	0,0 (0,0-1,2)	0,0 (0,0-0,8)	0,975
Lag2	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-1,1)	0,338
Lag3	0,0 (0,0-0,4)	0,0 (0,0-0,8)	0,576
Nem (%)			
Lag0	71,6 (62,0-81,6)	71,5 (60,8-82,5)	0,961
Lag1	71,8 (61,3-83,4)	70,3 (61,4-80,0)	0,363
Lag2	72,2 (62,8-83,0)	70,0 (61,1-80,8)	0,198
Lag3	72,8 (63,8-81,9)	70,2 (61,2-81,6)	0,334
Rüzgâr (km/saat)			
Lag0	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,8)	0,325
Lag1	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,2-1,8)	0,526
Lag2	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	0,372
Lag3	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,7)	0,937
Aktüel Basınç (hPa)			
Lag0	1006,6 (1003,0-1010,2)	1006,2 (1001,8-1010,8)	0,587
Lag1	1006,7 (1002,4-1010,8)	1006,0 (1002,1-1010,6)	0,296
Lag2	1007,1 (1002,8-1010,8)	1005,8 (1002,1-1010,7)	0,376
Lag3	1007,3 (1002,6-1011,1)	1005,9 (1002,5-1009,6)	0,436

°C: Santigrad, IQR: Interquartile range, mm: Milimetre, Km: Kilometre, hPa: Hektopaskal, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit,

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

"↑" simgesi değişkenin DSÖ limit değerlerini aştığını ifade etmektedir.

Nötrofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri karşılaştırıldığında, SO_2 ve NO_2 için herhangi bir Lag değerlerinde (Lag0, Lag1, Lag2, Lag3) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. PM_{10} için Lag0'da nötrofilik alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004). Ancak Lag1, Lag2 ve Lag3 için bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. $PM_{2.5}$ için Lag0 (p=0,006), Lag1 (p=0,032) ve Lag3 (p=0,035)'te KOAH alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere

kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Lag2 için ise bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. CO için Lag1'de nötrofilik alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$). Fakat Lag0, Lag2 ve Lag3 için bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. O_3 için Lag0 ($p=0,003$), Lag1 ($p<0,001$), Lag2 ($p=0,002$) ve Lag3 ($p=0,021$) gibi tüm Lag değerlerinde nötrofilik alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Nötrofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin meteorolojik faktörlerin karşılaştırılmalarında, toplam yağış, nispi nem, rüzgâr ve aktüel basınç gibi faktörler için istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Yalnızca sıcaklık için Lag1 ($p=0,039$) ve Lag2 ($p=0,027$)'de nötrofilik alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Lag0 ve Lag3 için ise bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nötrofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 değerlerinin birebir karşılaştırıldığı tek değişkenli analiz sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinden ve Lag etkisinden arındırmak amacıyla çok değişkenli analiz ile modelleme uygulandı (**Çizelge 23**).

Çizelge 23. Nötrofilik Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi

	Edf	**Chi.sq**	**p Değeri**
Pm_{10}			
Lag0	1,00	0,344	0,558
Lag1	1,00	2,282	0,131
Lag2	1,00	2,022	0,155
Lag3	4,93	8,227	0,223
$Pm_{2.5}$			
Lag0	8,57	15,87	0,083
Lag1	2,21	3,256	0,301
Lag2	1,00	2,426	0,119
Lag3	1,00	8,214	**0,004**
O_3			
Lag0	1,00	0,046	0,830
Lag1	1,00	3,496	0,062
Lag2	1,00	0,075	0,784
Lag3	1,00	3,226	0,072
CO			
Lag0	1,00	0,014	0,907
Lag1	1,28	0,147	0,899
Lag2	1,00	0,421	0,516
Lag3	1,00	0,869	0,351
Sıcaklık			
Lag0	1,53	4,566	0,130
Lag1	1,00	1,368	0,242
Lag2	1,46	0,478	0,798
Lag3	1,00	0,003	0,956

PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit

Edf: Etkili serbestlik derecesini (effective degrees of freedom)

Chi.sq (Chi-squared): Ki-kare test istatistiği

Generalized additive modeller için "mgcv" R paketi ve "gam" fonksiyonu kullanıldı.

Nötrofilik alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için yapılan çok değişkenli analiz ve modellemeye göre $PM_{2.5}$ açısından yalnızca Lag3 değeri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,004). Lag0, Lag1 ve Lag2 için istatistiksel anlamlı fark yoktu. PM_{10}, O_3, CO ve sıcaklık açısından ise herhangi bir Lag değeri için yapılan analizde istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.

Karışık tip alevlenme olan günler ile KOAH alevlenmesi olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, CO ve O_3) ve meteorolojik faktörlerin (sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr, aktüel basınç) Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki değerleri için tek değişkenli analiz ile birebir karşılaştırılmaları yapıldı (**Çizelge 24**).

Çizelge 24. Karışık Tip Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları

Değişkenler, medyan (IQR)	**Karışık Tip Alevlenme Olan Günler**	**KOAH Alevlenme Olmayan Günler**	p değeri
Hava Kirliliği Parametreleri			
PM_{10} (µg/m^3)			
Lag0	42,3 (28,7-54,5)	36,0 (26,9-52,6)	0,402
Lag1	46,1 (25,5-57,2) ↑	37,8 (28,4-52,7)	0,499
Lag2	43,0 (25,0-54,8)	37,8 (29,0-51,8)	0,565
Lag3	45,1 (29,7-61,3) ↑	37,9 (27,4-53,8)	0,059
$PM_{2.5}$ (µg/m^3)			
Lag0	16,9 (10,3-25,5) ↑	14,6 (10,2-22,5)	0,256
Lag1	17,9 (10,5-25,4) ↑	15,4 (9,9-21,0) ↑	0,159
Lag2	17,4 (10,0-24,8) ↑	15,9 (10,5-21,9) ↑	0,520
Lag3	18,9 (10,5-27,1) ↑	15,4 (10,5-21,7) ↑	0,056
SO_2 (µg/m^3)			
Lag0	2,7 (2,3-3,4)	2,9 (2,3-3,6)	0,188
Lag1	2,5 (2,2-3,6)	2,9 (2,2-3,6)	0,316
Lag2	2,7 (2,2-3,6)	2,9 (2,4-3,6)	0,772
Lag3	2,7 (2,2-3,4)	3,0 (2,4-3,6)	0,100
NO_2 (µg/m^3)			
Lag0	12,4 (9,7-18,0)	12,2 (8,5-15,8)	0,583
Lag1	11,2 (8,2-15,6)	12,3 (8,4-15,5)	0,544
Lag2	11,3 (8,6-17,8)	12,3 (8,3-16,1)	0,849
Lag3	11,5 (8,6-15,8)	12,3 (9,0-16,1)	0,724
CO (µg/m^3)			
Lag0	883,6 (805,1-1254,5)	925,5 (785,9-1097,8)	0,545
Lag1	987,4 (811,4-1243,2)	889,6 (789,0-1143,8)	0,077
Lag2	976,4 (829,0-1246,0)	907,8 (788,4-1134,6)	0,068

Lag3	1033,3 (818,6-1306,5)	913,2 (806,8-1131,8)	0,139
O_3 (µg/m^3)			
Lag0	39,2 (29,5-50,8)	50,7 (36,0-60,1)	**0,005**
Lag1	40,8 (24,5-57,2)	49,5 (35,6-61,4)	**0,022**
Lag2	38,6 (25,6-52,8)	50,0 (37,0-60,9)	**0,001**
Lag3	40,6 (22,2-54,1)	50,1 (33,2-60,8)	**0,011**
Meteorolojik Faktörler			
Sıcaklık (°C)			
Lag0	13,6 (10,7-18,8)	17,3 (11,6-23,6)	**0,017**
Lag1	14,2 (10,6-19,5)	17,4 (12,0-24,0)	**0,006**
Lag2	14,8 (10,9-19,5)	17,3 (12,1-23,8)	**0,010**
Lag3	14,8 (11,6-19,2)	17,4 (11,9-24,0)	**0,024**
Yağış (mm)			
Lag0	0,0 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-2,3)	0,858
Lag1	0,0 (0,0-0,9)	0,0 (0,0-0,8)	0,808
Lag2	0,0 (0,0-1,2)	0,0 (0,0-1,1)	0,714
Lag3	0,0 (0,0-1,5)	0,0 (0,0-0,8)	0,560
Nem (%)			
Lag0	77,4 (66,3-85,7)	71,5 (60,8-82,5)	**0,017**
Lag1	77,4 (65,4-85,0)	70,3 (61,4-80,0)	**0,010**
Lag2	76,0 (61,2-84,3)	70,0 (61,1-80,8)	0,102
Lag3	74,3 (61,2-83,2)	70,2 (61,2-81,6)	0,564
Rüzgâr (km/saat)			
Lag0	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,2-1,8)	0,227
Lag1	1,4 (1,1-1,6)	1,5 (1,2-1,8)	**0,020**
Lag2	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,3-1,7)	**0,005**
Lag3	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,2-1,7)	0,750
Aktüel Basınç (hPa)			
Lag0	1008,2 (1003,1-1011,1)	1006,2 (1001,8-1010,8)	0,134
Lag1	1008,0 (1004,8-1012,3)	1006,0 (1002,1-1010,6)	**0,024**
Lag2	1007,6 (1004,5-1012,8)	1005,8 (1002,1-1010,7)	**0,047**
Lag3	1007,8 (1004,0-1012,4)	1005,9 (1002,5-1009,6)	0,108

°C: Santigrad, IQR: Interquartile range, mm: Milimetre, Km: Kilometre, hPa: Hektopaskal, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit,

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

"↑" simgesi değişkenin DSÖ limit değerlerini aştığını ifade etmektedir.

Karışık tip alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin hava kirliliği parametreleri karşılaştırılmalarında, PM_{10}, $PM_{2,5}$, SO_2, NO_2 ve CO için herhangi bir Lag değerinde (Lag0, Lag1, Lag2, Lag3) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. O_3 için Lag0 (p=0,005), Lag1 (p=0,022), Lag2 (p=0,001) ve Lag3 (p=0,011) gibi tüm Lag değerlerinde karışık tip alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlıydı.

Karışık tip alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günlerin meteorolojik faktörlerin karşılaştırılmalarında, toplam yağış için yapılan analizde herhangi bir Lag değerinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Sıcaklık ise Lag0 (p=0,017), Lag1 (p=0,006), Lag2 (p=0,010) ve Lag3 (p=0,024)'te karışık tip alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Nem için Lag0 (p=0,017) ve Lag1 (p=0,010)'de karışık tip alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak Lag2 ve Lag3 için yapılan analizde nem değerinin karışık tip alevlenme olan günlerde artışı istatistiksel anlamlı bulunmadı. Rüzgâr hızı için Lag1 (p=0,020) ve Lag2 (p=0,005)'de karışık tip alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin azalışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak Lag1 ve Lag3 için yapılan analizde rüzgâr hızı değerinin karışık tip alevlenme olan günlerde azalışı istatistiksel anlamlı bulunmadı. Son olarak aktüel basınç için Lag1 (p=0,024) ve Lag2 (p=0,047)'de karışık tip alevlenme olan günlerde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla değerinin artışı istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak Lag1 ve Lag3 için yapılan analizde aktüel basınç değerinin karışık tip alevlenme olan günlerde artışı istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Karışık tip alevlenme olan günler ile KOAH alevlenme olmayan günler için hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3 değerlerinin birebir karşılaştırıldığı tek değişkenli analiz sonucunda; istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan değişkenlerin birbirleri üzerindeki etkilerinden ve Lag etkisinden arındırmak amacıyla çok değişkenli analiz ile modelleme uygulandı (**Çizelge 25**). Yapılan analizde hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Çizelge 25. Karışık Tip Alevlenme Olan Günler ile KOAH Alevlenme Olmayan Günlerin Çok Değişkenli Analizi

	Edf	Chi.sq	p Değeri
O_3			
Lag0	1,00	0,012	0,912
Lag1	1,70	2,829	0,237
Lag2	1,00	1,85	0,174
Lag3	4,12	6,213	0,303
Sıcaklık			
Lag0	1,00	1,785	0,182
Lag1	1,57	2,455	0,324
Lag2	1,00	0,766	0,382
Lag3	3,93	6,714	0,240
Nem			
Lag0	1,00	1,608	0,205
Lag1	1,00	0,03	0,862
Lag2	1,00	0,11	0,741
Lag3	1,00	0,004	0,950
Rüzgâr Hızı			
Lag0	1,00	0,344	0,558
Lag1	2,83	2,903	0,492
Lag2	3,26	7,497	0,107
Lag3	6,28	7,711	0,321
Aktüel Basınç			
Lag0	4,60	7,261	0,262
Lag1	5,16	9,059	0,189
Lag2	1,00	0,277	0,598
Lag3	1,00	0,214	0,644

O_3: Ozon

Edf: Etkili serbestlik derecesini (effective degrees of freedom)

Chi.sq (Chi-squared): Ki-kare test istatistiği

Generalized additive modeller için "mgcv" R paketi ve "gam" fonksiyonu kullanıldı.

Eozinofilik, nötrofilik ve karışık tip alevlenme günlerinin hava kirliliği parametreleri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, SO_2, CO ve O_3) ve meteorolojik faktörlerin (sıcaklık, yağış, nem, rüzgâr, aktüel basınç) Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki değerleri için tek değişkenli analiz ile birebir karşılaştırılmaları yapıldı (**Çizelge 26**).

Çizelge 26. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Günlerinin Birbirleriyle Hava Kirliliği Parametrelerinin ve Meteorolojik Faktörlerin Lag0, Lag1, Lag2 ve Lag3'teki Karşılaştırmaları

Değişkenler, medyan (IQR)	Nötrofilik Alevlenme	Eozinofilik Alevlenme	Karışık Tip Alevlenme	p değeri
Hava Kirliliği Parametreleri				
PM_{10} (µg/m³)				
Lag0	45,7 (30,8-60,2) ↑	45,6 (29,5-60,5) ↑	42,3 (28,7-54,5)	0,413
Lag1	41,7 (29,0-59,9)	44,7 (29,0-62,4)	46,1 (25,5-57,2) ↑	0,580
Lag2	43,5 (29,5-57,0)	47,2 (27,7-57,5) ↑	43,0 (25,0-54,8)	0,749
Lag3	41,1 (29,3-59,9)	36,7 (25,0-47,3)	45,1 (29,7-61,3) ↑	0,087
$PM_{2.5}$ (µg/m³)				
Lag0	18,4 (12,5-25,6) ↑	17,4 (11,3-26,7) ↑	16,9 (10,3-25,5) ↑	0,682
Lag1	17,2 (11,6-25,6) ↑	18,7 (12,2-26,5) ↑	17,9 (10,5-25,4) ↑	0,638
Lag2	17,5 (11,0-24,9) ↑	16,9 (11,0-27,1) ↑	17,4 (10,0-24,8) ↑	0,927
Lag3	16,9 (11,3-25,6) ↑	16,0 (9,9-20,2) ↑	18,9 (10,5-27,1) ↑	0,184
SO_2 (µg/m³)				
Lag0	2,7 (2,3-3,4)	2,9 (2,4-3,4)	2,7 (2,3-3,4)	0,448
Lag1	2,7 (2,3-3,4)	3,0 (2,6-3,7)	2,5 (2,2-3,6)	**0,029**
Lag2	2,7 (2,2-3,5)	2,8 (2,4-3,6)	2,7 (2,2-3,6)	0,843
Lag3	2,7 (2,2-3,4)	2,6 (2,1-3,1)	2,7 (2,2-3,4)	0,734
NO_2 (µg/m³)				
Lag0	11,6 (8,2-16,0)	12,4 (8,0-15,0)	12,4 (9,7-18,0)	0,570
Lag1	11,7 (8,6-16,0)	13,2 (9,8-17,3)	11,2 (8,2-15,6)	0,352
Lag2	12,2 (8,6-15,7)	11,9 (9,5-15,9)	11,3 (8,6-17,8)	0,961
Lag3	11,6 (8,1-15,9)	12,4 (10,1-13,9)	11,5 (8,6-15,8)	0,597
CO (µg/m³)				
Lag0	973,4 (808,2-1273,7)	967,1 (797,5-1312,5)	883,6 (805,1-1254,5)	0,753
Lag1	969,0 (809,2-1312,5)	945,7 (816,8-1299,7)	987,4 (811,4-1243,2)	0,973
Lag2	949,4 (796,0-1305,8)	920,6 (793,4-1272,1)	976,4 (829,0-1246,0)	0,637
Lag3	965,5 (793,0-1276,1)	904,1 (790,5-1082,6)	1033,3 (818,6-1306,5)	0,227
O_3 (µg/m³)				
Lag0	40,5 (24,9-59,5)	41,3 (23,5-57,2)	39,2 (29,5-50,8)	0,950
Lag1	39,6 (27,4-56,5)	40,8 (20,5-59,8)	40,8 (24,5-57,2)	0,918
Lag2	40,2 (25,5-58,2)	39,5 (24,4-57,2)	38,6 (25,6-52,8)	0,641
Lag3	41,6 (25,9-59,5)	43,0 (30,8-54,0)	40,6 (22,2-54,1)	0,588

Meteorolojik Faktörler				
Sıcaklık (°C)				
Lag0	15,5 (10,6-22,6)	15,6 (11,6-21,1)	13,6 (10,7-18,8)	0,257
Lag1	15,0 (10,6-22,0)	15,3 (11,9-20,7)	14.2 (10.6-19.5)	0,513
Lag2	14,4 (10,6-22,2)	14,4 (11,9-19,8)	14,8 (10,9-19,5)	0,807
Lag3	15,2 (11,3-22,0)	14,9 (10,7-20,8)	14,8 (11,6-19,2)	0,684
Yağış (mm)				
Lag0	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-0,8)	0,0 (0,0-0,8)	0,581
Lag1	0,0 (0,0-1,2)	0,0 (0,0-0,8)	0.0 (0.0-0.9)	0,772
Lag2	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-0,6)	0,0 (0,0-1,2)	0,482
Lag3	0,0 (0,0-0,4)	0,0 (0,0-1,6)	0,0 (0,0-1,5)	0,121
Nem (%)				
Lag0	71,6 (62,0-81,6)	70,1 (61,7-80,1)	77,4 (66,3-85,7)	**0,028**
Lag1	71,8 (61,3-83,4)	71,8 (63,5-83,4)	77.4 (65.4-85.0)	0,148
Lag2	72,2 (62,8-83,0)	72,2 (61,7-81,1)	76,0 (61,2-84,3)	0,628
Lag3	72,8 (63,8-81,9)	76,2 (64,9-84,1)	74,3 (61,2-83,2)	0,773
Rüzgâr (km/saat)				
Lag0	1,5 (1,2-1,7)	1,5 (1,3-1,8)	1,4 (1,2-1,6)	0,198
Lag1	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,3-1,7)	1.4 (1.1-1.6)	0,057
Lag2	1,5 (1,2-1,8)	1,5 (1,2-1,8)	1,4 (1,2-1,6)	0,072
Lag3	1,5 (1,2-1,7)	1,6 (1,3-1,8)	1,5 (1,2-1,7)	0,494
Aktüel Basınç (hPa)				
Lag0	1006,6 (1003,0-1010,2)	1008,4 (1003,6-1010,6)	1008,2 (1003,1-1011,1)	0,413
Lag1	1006,7 (1002,4-1010,8)	1007,6 (1002,0-1010,8)	1008.0 (1004.8-1012.3)	0,288
Lag2	1007,1 (1002,8-1010,8)	1007,5 (1003,7-1010,5)	1007,6 (1004,5-1012,8)	0,297
Lag3	1007,3 (1002,6-1011,1)	1007,8 (1002,6-1011,6)	1007,8 (1004,0-1012,4)	0,545

°C: Santigrad, IQR: Interquartile range, mm: Milimetre, Km: Kilometre, hPa: Hektopaskal, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp, PM_{10}:10 mikrondan küçük partikül madde, $PM_{2.5}$: 2,5 mikrondan küçük partikül madde, NO_2: Azot Dioksit, SO_2: Kükürt Dioksit, O_3: Ozon, CO: Karbonmonoksit,

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik)

Mann-Whitney U testi kullanıldı.

"↑" simgesi değişkenin DSÖ limit değerlerini aştığını ifade etmektedir.

Nötrofilik, eozinofilik ve karışık tip alevlenme günlerinin birbirleriyle olan üç grup karşılaştırmasında, PM_{10}, $PM_{2.5}$, NO_2, CO, O_3, Sıcaklık, yağış, rüzgâr hızı ve aktüel basınç parametreleri için yapılan analizde herhangi bir Lag değerinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. SO2 için yine Lag0, Lag2 ve Lag3'te üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ancak Lag1'de istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,029). Daha sonra yapılan ikili grup karşılaştırmalarında **(Çizelge 27)** Bonferroni düzeltmesi (p<0,0166) dikkate alınarak değerlendirildiğinde, Lag1'deki SO_2 değeri için eozinofilik alevlenme olan günler ile nötrofilik alevlenme olan günler arasında istatistiksel anlamlı bir fark

bulundu (p=0,0015). Ancak karışık tip alevlenme olan günlerin nötrofilik ve eozinofilik alevlenme olan günler ile arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Nem için ise yine Lag1, Lag2 ve Lag3'te üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ancak Lag0'da istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,028). Daha sonra yapılan ikili grup karşılaştırmalarında Lag0'daki nem değeri için karışık tip alevlenme olan günler ile nötrofilik alevlenme olan günler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu (p=0,0164). Ancak eozinofilik alevlenme olan günlerin nötrofilik ve karışık tip alevlenme olan günler ile arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Çizelge 27. Eozinofilik, Nötrofilik ve Karışık Tip Alevlenme Günlerinin Üçlü Analizin İkili Subgrup Analizi

Değişkenler	Grup 1 Medyan (IQR)	Grup 2 Medyan (IQR)	p Değeri
Lag1 SO_2 (µg/m^3)	Nötrofilik Günler, 2,7 (2,3-3,4)	Eozinofilik Günler, 3,0 (2,6-3,7)	**0,0115**
Lag1 SO_2 (µg/m^3)	Karışık Tip Günler, 2,5 (2,2-3,6)	Nötrofilik Günler, 2,7 (2,3-3,4)	0,5500
Lag1 SO_2 (µg/m^3)	Karışık Tip Günler, 2,5 (2,2-3,6)	Eozinofilik Günler, 3,0 (2,6-3,7)	0,0270
Lag0 Nem (%)	Nötrofilik Günler, 71,6 (62,0-81,6)	Eozinofilik Günler, 70,1 (61,7-80,1)	0,5460
Lag0 Nem (%)	Nötrofilik Günler, 71,6 (62,0-81,6)	Karışık Tip Günler, 77,4 (66,3-85,7)	**0,0164**
Lag0 Nem (%)	Karışık Tip Günler, 77,4 (66,3-85,7)	Eozinofilik Günler, 70,1 (61,7-80,1)	0,0170

IQR: Interquartile range (25.-75. yüzdelik), SO_2: Kükürt Dioksit, µg: Mikrogram, m^3: Metreküp
Bonferroni düzeltmesi uyguladı ve istatistiksel önemlilik için p<0,0166 yeterli kabul edildi.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Kocaeli ilinde KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastaların başvuru tarihlerindeki hava kirleticileri (PM_{10}, $PM_{2.5}$, SO_2, NO_2, CO, O_3) ve meteorolojik parametreler (sıcaklık, nem, yağış, rüzgâr hızı, atmosferik basınç) retrospektif olarak incelendi ve bu parametrelerin hematolojik alevlenme fenotiplerine göre dağılımı analiz edildi.

Çalışmamızda alt tip analizinden önce KOAH alevlenmeyi genel bakışta incelersek PM_{10}'un indeks başvuruda yani Lag0'da yüksekliğini, $PM_{2.5}$'un farklı zaman periyotlarında (Lag0, Lag1, Lag3) yüksekliğini ve yine CO'nun bir gün önceki (Lag1) yüksekliğini alevlenme ile ilişkili bulduk. O_3 ise tüm zaman periyotlarında alevlenme için koruyucuydu. Sıcaklığın ise özellikle bir ve iki gün önceki düşüklüğü (Lag1 ve Lag2) yani soğuk hava alevlenme ile ilişkili idi. Bu verilerin birbirleri üzerindeki etkilerini ve zaman etkisini ortadan kaldırdığımızda ise PM_{10}, $PM_{2.5}$ ve SO_2 artık tüm zaman periyotlarında olacak şekilde daha etkiliydi ve yine CO ve sıcaklık etkinliğini devam ettirmekteydi. O_3 ise etkinliğini kaybedip yalnızca bir gün önceki (Lag1) miktarının azalışı alevlenme ile ilişkiliydi.

Alt grup analizlerimizde ise eozinofilik alevlenmenin bu çevresel faktörlerden daha az etkilendiğini bulduk. Hava kirliliği parametrelerinden yalnızca $PM_{2.5}$'un bir gün önceki (Lag1) artışı eozinofilik alevlenme ile ilişkili idi. O_3 Lag3 hariç diğer zaman periyotlarında koruyucuydu. Meteorolojik faktörlerle arasında ilişki görülmedi. Yine bu verilerin birbirleri üzerindeki etkilerini ve zaman etkisini ortadan kaldırdığımızda ise $PM_{2.5}$ Lag3'te etkinliğini devam ettirirken O_3 de yine tüm zaman periyotlarında etkisini kaybetti. Nötrofilik alevlenmenin ise özellikle hava kirliliği parametreleri ile ilişki içerisinde olduğu bulduk. PM_{10}'un indeks başvuruda yani Lag0'da yüksekliği, $PM_{2.5}$'un farklı zaman periyotlarında (Lag0, Lag1, Lag3) yüksekliği ve yine CO'nun bir gün önceki (Lag1) yüksekliğini nötrofilik alevlenme ile ilişkili bulduk. Yine O_3 tüm zaman periyotlarında nötrofilik alevlenme için de korucuydu. Meteorolojik faktörlerden ise yalnızca sıcaklık bir ve iki gün önceki düşüklüğü (Lag1 ve Lag2) nötrofilik alevlenme ile ilişkili idi. Bu verilerin birbirleri üzerindeki etkilerini ve zaman etkisini ortadan kaldırdığımızda ise PM_{10} tüm etkinliğini yitirirken $PM_{2.5}$ ise Lag3'te etkinliğini devam ettirmekteydi. Yine O_3, CO ve sıcaklıkta etkinliğini yitirmişti. Son olarak karışık tip alevlenmelerin ise meteorolojik

faktörlerle yakın bir ilişkide olduğunu bulduk. Hava kirliliği verilerinden yalnızca yine O_3 tüm zaman periyotlarında koruyucuydu. Meteorolojik verilerden sıcaklığın karışık tip alevlenmede tüm zaman periyotlarında da düşük olması anlamlıydı. Nem yüzdesinin indeks başvuru (Lag0) ve bir gün önce (Lag1) yüksek olması da karışık tip alevlenme ile ilişkiliydi. Basınç miktarının bir ve iki gün önce (Lag1 ve Lag2) yüksek olması yine aynı zaman periyotunda ortalama rüzgar hızının düşmesi karışık tip alevlenme ile ilişkiliydi. Bu verilerin birbirleri üzerindeki etkilerini ve zaman etkisini ortadan kaldırdığımızda ise tüm verilerin tüm zaman etkinliğini yitirdiğini saptadık.

Tek değişkenli analizde en güçlü ilişkinin kurulduğu, tüm alevlenme alt tiplerinde ve neredeyse tüm zaman periyotlarında alevlenmeyi önleyici etkisi görülen O_3'ün, diğer faktörlerle olan ilişkisi ve zamansal etkiler arındırılarak yapılan çok değişkenli analizi sonucunda tek başına etkisinin belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür. Benzer şekilde, özellikle karışık tip alevlenmelerle ilişkilendirilen meteorolojik faktörlerin de çok değişkenli analizde etkilerinin büyük ölçüde kaybolduğu saptanmıştır. Bu bulgular, hem O_3'ün hem de meteorolojik faktörlerin çevresel etmenlerle karmaşık bir etkileşim içinde olduğunu ve tek başlarına alevlenme üzerinde daha sınırlı bir öneme sahip olduklarını göstermektedir. $PM_{2.5}$ ise neredeyse tüm alevlenme alt tiplerinde tek başına dahi halen etkisini devam ettirerek alevlenme için ne kadar güçlü bir faktör olduğunu göstermiştir.

Hava kirliliği, KOAH alevlenmeleri üzerinde önemli bir etkendir ve bu etkiler özellikle acil servise başvuru oranlarında belirginleşmektedir. Partikül madde (PM2.5 ve PM10), ozon (O_3), azot dioksit (NO_2) ve kükürt dioksit (SO_2) gibi hava kirliliği parametreleri, solunum yolu inflamasyonunu tetikleyerek KOAH alevlenmelerine yol açabilir. Hava kirliliği düzeylerindeki artışın, özellikle hassas bireylerde, semptomların kötüleşmesi ve acil servise başvuru ihtiyacını artırdığı gösterilmiştir.[4]

KOAH alevlenme olan gündeki (Lag0) ve nötrofilik alevlenme olan gündeki (Lag0) PM_{10} düzeyleri (sırasıyla: 45,5 µg/m³-45,7 µg/m³), Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2021'de güncellenen (DSÖ bu limit değeri 2005'teki 50 µg/m³ düzeyinden 2021'de 45 µg/m³'e düşürmüştür) kılavuzunda[67] önerilen 24 saatlik ortalama limit değerinin üzerindeydi. Aynı şekilde alevlenme olmayan günlerdeki (36,0 µg/m³-37,9 µg/m³) PM_{10} seviyelerinin tüm Lag periyotları incelendiğinde DSÖ limiti olan 45 µg/m³'ten düşük olduğu görüldü.

PM_{10}'un KOAH alevlenmelerindeki patogenetik rolü, çeşitli mekanizmalarla açıklanabilir. Partikül maddelerin solunum yollarında epitelyal hasar, oksidatif stres ve inflamatuar yanıtı tetiklediği bilinmektedir.[118] Özellikle nötrofilik alevlenmelerde PM_{10} düzeylerinin yüksek bulunması, bu partiküllerin nötrofil kemotaksisini ve aktivasyonunu indükleyebileceğini düşündürmektedir. Nitekim, in vitro çalışmalarda, PM_{10}'un nötrofil aktivasyonunu ve pro-inflamatuar sitokin salınımını artırdığı gösterilmiştir.[119]

Çalışmamızda PM_{10}'un KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisine yönelik bulgumuz, literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Yapılan bir sistematik derlemede, PM_{10} maruziyetinin KOAH alevlenmelerini tetikleyebileceği ve hastane başvurularını artırabileceği gösterilmiştir.[120] Benzer şekilde, Hong Kong'da yapılan bir çalışmada, PM_{10} düzeylerindeki her 10 μg/m³'lük artışın KOAH ile ilişkili hastane başvurularında %2,4'lük bir artışa neden olduğunu bildirilmiştir.[121]

Çalışmamızda PM_{10}'un KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisinin özellikle Lag0 döneminde belirgin olduğu saptandı. Lag3'ten itibaren bir artış paterni göstererek Lag0'da en yüksek seviyeye ulaştığı ve bu dönemde alevlenme ile başvurunun gerçekleştiği gözlemlendi. PM_{10}'un etkisinin Lag1, Lag2 ve Lag3 dönemlerinde istatistiksel anlamlılığını kaybetmesi, kirleticinin etkisinin aynı gün içinde belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgumuz literatürle uyumludur. Nitekim, Çin'de yapılan zaman serisi analizinde de PM_{10} düzeylerinin KOAH nedeniyle acil servis başvurularıyla ilişkisinin en güçlü olarak aynı gün (Lag0) içinde gözlendiği, sonraki günlerde (Lag1-5) bu ilişkinin giderek zayıfladığı bildirilmiştir.[122]

Eozinofilik ve karışık tip alevlenmelerde PM_{10} düzeylerinin alevlenme olmayan günlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesi, bu değişkenin yalnızca nötrofilik alevlenme ile ilişkili olabileceğini veya alt grup analizlerindeki örneklem büyüklüğünün görece küçük olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, $PM_{2.5}$ düzeylerinin tüm alevlenme ve tüm Lag periyotlarında alevlenme olmayan günlere kıyasla yüksek olduğu saptandı. KOAH alevlenmesi olan günlerde $PM_{2.5}$ düzeyleri Lag0, Lag1 ve Lag3'te istatistiksel anlamlı yüksekti. Alt grup analizlerinde, nötrofilik alevlenmelerde $PM_{2.5}$ düzeyleri Lag0, Lag1ve Lag3'te istatistiksel anlamlı

şekilde yüksek bulunurken, eozinofilik alevlenmelerde sadece Lag1'de istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı.

Alevlenme görülen günler dahil olmak üzere tüm alt tipler ve tüm Lag periyotlarında $PM_{2.5}$ seviyelerinin Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen[67] günlük ortalama limit değer olan 15 µg/m³'ün üzerinde olduğu tespit edildi. Yalnızca alevlenme olmayan günlerin Lag0 değerinde limit değeri aşmadığı görüldü. Çalışmamızın yapıldığı sanayi yoğunluğu yüksek olan Kocaeli ilinde, alevlenme görülmeyen günlerde dahi $PM_{2.5}$ düzeylerinin DSÖ limitlerini aşması, analiz sonuçlarını etkileyebilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir.

$PM_{2.5}$'in KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisi, partikül maddenin boyutu ile yakından ilişkilidir. 2,5 mikrondan küçük partiküller, solunum sisteminin en derin bölgelerine kadar penetre olabilme özelliğine sahiptir.[4] $PM_{2.5}$ maruziyeti, hava yolu epitel hücrelerinde hasara neden olur ve çeşitli sinyal yolakları üzerinden proinflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF-α) salınımını tetikler. IL-17 aracılı yolak üzerinden bronş epitel hücrelerinden kemokin ve sitokinlerin (G-CSF, GM-CSF, CXCL1, CXCL6, CXCL8, CSF3, IL-6, IL-8) üretimini indükleyerek nötrofilik hava yolu inflamasyonuna yol açar.[123] Çalışmamızda özellikle nötrofilik alevlenmelerde $PM_{2.5}$ düzeylerinin yüksek bulunması, bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

Lag etkilerinin analizi, $PM_{2.5}$ maruziyetinin hem aynı gün hem de takip eden günlerdeki etkilerini göstermektedir. Aynı gün (Lag0) ve bir gün sonraki (Lag1) anlamlı ilişki, $PM_{2.5}$'in hızlı gelişen inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğini düşündürürken, üç gün sonraki (Lag3) anlamlılık, etkilerin birkaç gün devam edebileceğine işaret etmektedir. Bu temporal ilişki paterni, literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Yapılan bir araştırmada, solunum yolu hastalıkları için $PM_{2.5}$ bileşenlerinin etkilerinin farklı zamanlarda ortaya çıktığı sonucuna ulaşılmış, bu farklılığın muhtemelen hastalık mekanizmaları ve hasta davranışlarındaki farklılıklardan kaynaklandığını değerlendirilmiştir.[124]

$PM_{2.5}$'in KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisi, partikül maddenin kimyasal kompozisyonu ile de ilişkilidir. Kentsel bölgelerde $PM_{2.5}$, genellikle sülfat, nitrat, amonyum ve karbon bileşenlerinden oluşur. Bu bileşenlerin her biri, farklı inflamatuvar

yanıtları tetikleyebilir.[125,126] Yüksek sanayileşme seviyesine sahip Kocaeli'nde gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda $PM_{2.5}$'in kimyasal kompozisyonu analiz edilmemiş olsa da, gözlenen etkilerin bu kompleks yapıdan kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda, SO_2 düzeyleri açısından KOAH alevlenmesi olan ve olmayan günler arasında yalnızca Lag3'te fark vardı. Alevlenme alt gruplarının alevlenme olmayan günlere arasında fark yoktu. Ancak alevlenme alt gruplarının birbirleri ile kıyasında, özellikle eozinofilik alevlenme grubunda Lag1 SO_2 düzeylerinin, nötrofilik alevlenme grubuna kıyasla yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda saptanan SO_2 düzeylerinin (2,7-3,0 $\mu g/m^3$) DSÖ'nün belirlediği[67] 24 saatlik ortalama limit değer olan 40 $\mu g/m^3$'ün oldukça altında olması, alevlenmeler ile SO_2 arasındaki ilişkiyi incelerken dikkate alınması gereklidir.

SO_2'nin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisi literatürde kapsamlı şekilde incelenmiştir. SO_2'nin hava yolu epitel hücreleri üzerinde direkt irritan etkisi ve inflamatuvar yanıtı tetiklemesi, KOAH alevlenmelerinde önemli bir mekanizma olarak kabul edilmektedir.[127] SO_2 maruziyeti, bronş epitel hücrelerinde IL-8 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımını artırarak nötrofil adezyonunu ve inflamatuar hücre infiltrasyonunu tetikleyebilmektedir.[128] SO_2'nin havayolu epitel hücrelerinde oksidatif stres artışına neden olması, mukosiliyer klirensi bozması ve bronş hiperreaktivitesini artırması da önemli etki mekanizmaları arasındadır.[129] Bir meta-analizde, SO_2 düzeylerindeki her 10 $\mu g/m^3$'lük artışın KOAH ile ilişkili acil servis başvuruları ve hastane yatışlarında %2,1'lik bir artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[130]

Çalışmamızda eozinofilik alevlenmelerde SO_2 düzeylerinin daha yüksek bulunması, SO2'nin eozinofil aracılı inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, SO_2 düzeylerinin genel olarak düşük seyretmesi (medyan değerler 2,7-3,0 $\mu g/m^3$ aralığında), bu ilişkinin klinik önemini sınırlayabilir.

Çalışmamızda, KOAH alevlenmesi olan günler ile alevlenme olmayan günler arasında NO_2 düzeyleri açısından bir fark saptanmadı. Ayrıca, alevlenme alt grupları arasında ve alt gruplar ile alevlenme olmayan günler arasında da herhangi bir fark gözlenmedi.

Çalışmamızda NO_2 ile KOAH alevlenmeleri arasında ilişki saptanmamasının nedeni, çalışma bölgemizdeki NO_2 düzeylerinin (medyan: 11,6-12,4 μg/m³), literatürde bildirilen eşik değerlerin altında seyretmesi olabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün[67] günlük ortalama NO_2 için belirlediği sınır değer olan 25 μg/m³'ün oldukça altındaki bu düzeyler, KOAH alevlenmelerini tetikleyecek yoğunlukta olmayabilir.

Hong Kong'da yürütülen bir çalışmada, hava kirleticilerinden biri olan NO_2 seviyesindeki her 10 μg/m³'lük artışın hastane başvurularında %2,6'lık bir artış gösterdiği belirlenmiştir. Ancak çoklu kirletici analizinde NO_2'nin etkisi istatistiksel anlamlılığını kaybetmiştir.[121] Benzer şekilde, başka bir çalışmada, NO_2 maruziyetinin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisi diğer kirleticilerle birlikte değerlendirildiğinde değişkenlik göstermiş; SO_2 varlığında etkisi kaybolurken, $PM_{2.5}$ varlığında pozitif etkisi devam etmiştir.[131]

NO_2'nin KOAH alevlenmeleri üzerindeki potansiyel etki mekanizması, hava yolu epitelinde inflamatuar mediatörlerin salınımının tetiklenmesi ile açıklanabilir. NO_2, solunum yolu epitel hücrelerinde IL-8 ve RANTES gibi kemokinlerin salınımını indükleyerek inflamatuar lökositlerin infiltrasyonunu artırabilmektedir.[132] Ayrıca NO_2 maruziyeti viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırarak alevlenme riskini yükseltebilmektedir. Bu mekanizma özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının varlığında hava yolu obstrüksiyonu riskini artırmakta ve KOAH hastalarında benzer patomekanizmalar üzerinden etki gösterebilmektedir.[133]

Çalışmamızda, KOAH alevlenmesi olan günlerde CO düzeylerinin Lag1 döneminde, alevlenme olmayan günlere kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi. Alt grup analizlerinde ise nötrofilik alevlenme günlerinde Lag1'de CO düzeylerinin yine alevlenme olmayan günlere göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

CO ve KOAH alevlenme arasındaki ilişki için literatür çelişkileri ve bulgularımız değerlendirilirken çalışma bölgemizdeki CO seviyelerinin (medyan: 974,6 μg/m3-889,6 μg/m3) yine DSÖ'nün belirlediği[67] 24 saatlik limit değerleri olan 4000 μg/m^3'ten oldukça düşük olduğu göz önüne alınmalıdır.

Çalışmamızda gözlenen CO ile alevlenmeler arasındaki pozitif ilişki, literatürdeki diğer bazı çalışmalarla uyumludur. Yapılan bir meta-analizde, CO maruziyetinin KOAH alevlenme riskini artırdığı gösterilmiş ve her 100 μg/m³'lük CO artışının alevlenme riskini %0,79 artırdığı bildirilmiştir.[4] Ancak bu bulgu literatürdeki bazı çalışmalarla çelişkili görünmektedir. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada, CO maruziyetinin KOAH nedenli hastane başvurularında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.[134] Benzer şekilde, başka bir çalışmada da düşük seviyedeki çevresel CO maruziyetinin solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatış riskinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[135] Bu koruyucu etkinin, CO'nun akut olarak solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etki göstermesi ve balgam eozinofil düzeylerini azaltması veya bronş duyarlılığını iyileştirmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.[134]

O_3 düzeyleri ile ilgili bulgular incelendiğinde, KOAH alevlenmesi olan günlerde O_3 düzeylerinin alevlenme olmayan günlere göre daha düşük olduğu saptandı. Bu ilişki tüm Lag seviyelerinde (Lag0-3) tutarlı şekilde gözlendi. Alt grup analizlerinde de benzer şekilde hem nötrofilik hem de karışık tip alevlenmelerde O_3 düzeyleri KOAH alevlenme olmayan günlere göre daha düşüktü.

O_3 ve KOAH alevlenme arasındaki ilişki için literatür çelişkileri ve bulgularımız değerlendirilirken çalışma bölgemizdeki O_3 seviyelerinin (medyan: 38,6 μg/m3-43,0 μg/m3) yine DSÖ'nün belirlediği[67] 24 saatlik limit değerleri olan 100 μg/m^3'ten oldukça düşük olduğu göz önüne alınmalıdır.

Bu bulgular, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, bazı çalışmalarla çelişmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, O_3 düzeylerindeki her 10 μg/m³'lük artışın KOAH alevlenmesi riskini %5,06 artırdığı gösterilmiştir.[136] Benzer şekilde, yapılan bir meta-analizde, O_3 düzeylerindeki artışın KOAH nedeniyle hastane başvurularını artırdığı bildirilmiştir.[137] Ancak başka bir çalışmada, yaz aylarında O_3 düzeylerinin daha yüksek olmasına rağmen KOAH alevlenmelerinin daha az görüldüğü, kış aylarında ise O_3 düzeyleri düşük olmasına rağmen alevlenmelerin arttığı saptanmıştır.[138] Bu çalışmada ulaşılan sonuç, bizim çalışmamızdaki bulguyla paralellik göstermektedir.

O_3'ün KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisinin karmaşık olmasının birkaç nedeni olabilir. Çalışmalar, ozonun hava yolu epitel hücrelerinde inflamatuvar mediyatörlerin

salınımını tetiklediğini[139] ve mitokondriyal ROS üretimini artırdığı[140,141] göstermiştir. Bununla birlikte, O_3 düzeylerinin mevsimsel değişkenlik göstermesi ve diğer hava kirleticileri ile etkileşime girmesi, klinik etkilerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. O_3'ün biyolojik etkileri incelendiğinde, güçlü bir oksidan ajan olarak hava yolu epitelinde inflamasyon, alveoler epitel hasarı ve akciğer lavaj sıvılarının kimyasal kompozisyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. O_3'e maruziyet, mitokondriyal ROS üretimini artırarak hücre ölümü ve doku hasarını tetikleyebilmektedir.[142] Bu mekanizmalar, KOAH patogenezinde rol oynayan kronik inflamasyon ve doku hasarı süreçlerini açıklayabilir.

Çalışmamızdaki O_3 düzeyleri ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ters yöndeki ilişkinin, O_3'ün diğer hava kirleticileri ve meteorolojik faktörlerle olan kompleks etkileşimlerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir. Bunun yanı sıra, O_3 düzeyinin genel olarak düşük olması da bu ilişkinin bir diğer nedeni olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda KOAH alevlenmesi olan günlerde, olmayan günlere kıyasla sıcaklık değerlerinin daha düşük olduğu saptanmış olup, bu fark Lag1, Lag2 ve Lag3'te istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Alevlenme fenotipleri ayrı ayrı incelendiğinde, eozinofilik alevlenme günlerinde sıcaklık değerleri alevlenme olmayan günlere göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Nötrofilik alevlenme günlerinde sıcaklık değerleri Lag1 ve Lag2'de anlamlı olarak daha düşük saptandı. Karışık tip alevlenme günlerinde ise tüm Lag dönemlerinde anlamlı olarak daha düşük sıcaklık değerleri gözlendi.

Alevlenme fenotiplerinin kendi aralarında yapılan karşılaştırmalar sonucunda, sıcaklık değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bununla birlikte, karışık tip alevlenmelerin diğer fenotiplerden istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemesine rağmen, daha düşük sıcaklıklarda (13,6°C; diğer fenotiplerde 15,5-15,6°C) meydana geldiği belirlendi. Bu durum, düşük sıcaklıkların farklı inflamatuvar yolakları tetikleyebileceği olasılığını ortaya koymaktadır.

Bulgular literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, sıcaklıktaki her 1°C'lik düşüşün KOAH alevlenme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir.[143] Benzer şekilde, yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, sıcaklıktaki her 1°C'lik düşüşün KOAH alevlenme oranında %0,8'lik bir artışa yol açtığı bildirilmiştir.[73]

Araştırmacılar, sıcaklık ve KOAH alevlenmeleri arasında ters J şeklinde bir ilişki bulmuşlardır. Özellikle aşırı düşük sıcaklıklarda KOAH nedeniyle hastaneye yatış riskinin belirgin şekilde arttığı, orta düzeyde düşük sıcaklıkların da benzer şekilde olumsuz etki gösterdiği saptanmıştır. Yüksek sıcaklıklar için ise KOAH alevlenmeleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.[144] Yapılan kapsamlı bir başka çalışmada ise, sıcaklık-KOAH alevlenme ilişkisinin U şeklinde bir patern gösterdiği, ortalama sıcaklık değerlerinden sapmaların her iki yönde de alevlenme riskini artırdığı bildirilmiştir.[145]

Düşük sıcaklıkların KOAH alevlenmelerine yol açma mekanizmaları çok yönlüdür. Yapılan bir çalışmada, düşük sıcaklığın bağıl nem veya hava kirliliğinden bağımsız olarak KOAH hastaneye yatışlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, bu durum sıcaklığın hava yolları üzerinde doğrudan etkisi olabileceğini düşündürmektedir.[146] Bir derlemede, düşük sıcaklığın rinore ve nazal konjesyon, hava yolu epitel hasarı, fonksiyonel ve yapısal yeniden şekillenme ve direkt/refleks bronkospazm gibi mekanizmalarla KOAH alevlenmelerine yol açabileceği belirtilmiştir.[5]

Çalışmamızda yağış parametresinin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini yönelik bulgularımıza göre, KOAH alevlenmesi olan ve olmayan günler arasında yağış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde, alevlenme alt gruplarında da yağış miktarı bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Yağış ile KOAH alevlenmeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasının muhtemel nedenleri arasında, bölgemizin iklim özellikleri ve yağış miktarının diğer meteorolojik parametrelerle (nem, sıcaklık gibi) olan kompleks etkileşimleri sayılabilir. Ayrıca, yağışlı günlerde hastaların dış ortama daha az çıkma eğiliminde olmaları, hava kirliliği seviyelerinin yağış ile azalması gibi faktörler de sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Literatürde yağış ve KOAH alevlenmesini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir derlemede, subtropikal iklimlerde yağışlı mevsimlerin özellikle solunum yolu viral enfeksiyonlarında artışa neden olduğunu, yağışın KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisinin daha çok nem seviyesi üzerinden gerçekleştiği belirtilmiştir.[147]

Nem düzeyleri ile ilgili bulgular incelendiğinde, karışık tip KOAH alevlenmesi olan günlerde nem oranlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Özellikle Lag0 ve Lag1 dönemlerinde karışık tip alevlenme günlerindeki nem oranları, alevlenme olmayan

günlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Alevlenme alt gruplarının birbirleri ile karşılaştırılmalarında, karışık tip alevlenme günlerindeki nem oranı, nötrofilik alevlenme günlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı.

Literatürde nemin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalar yüksek nem oranının KOAH alevlenmeleri tetiklediğini gösterirken[148], bazıları düşük nem oranının alevlenme riskini artırdığını bildirmektedir.[73] Yüksek nem seviyelerinin tek başına KOAH semptomlarını kötüleştirmediği, ancak düşük sıcaklığın olumsuz etkisini artırdığı da iddia edilmektedir.[149]

Düşük nem seviyelerinin KOAH alevlenmelerini tetiklemesinin olası mekanizması, solunum epitel hücrelerinin dehidratasyonuna ve buna bağlı olarak trakeobronşiyal içeriğin ozmolaritesinin artmasına bağlı mukozal hasar olarak açıklanmaktadır. Ayrıca, artmış nem seviyelerinin havadaki alerjen ve hava kirleticilerinin konsantrasyonunu azaltabileceği öne sürülmektedir. Bu potansiyel yararlı etkilere dayanarak, bazı araştırmacılar KOAH hastalarında uzun süreli nemlendirilmiş hava tedavisini önermektedir.[5]

Çalışmamızda karışık tip alevlenme grubunda nem oranının daha yüksek bulunması, bu hasta grubunun hem eozinofilik hem de nötrofilik inflamatuar yanıtı içermesi ve muhtemelen daha kompleks bir patogeneze sahip olması ile ilişkili olabilir. Yüksek nem seviyelerinin özellikle ev içi küf gelişimini kolaylaştırması ve bunun da KOAH semptomlarını kötüleştirebilmesi[148], bu bulgumuzu açıklayabilecek diğer bir mekanizmadır.

Nemin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini değerlendirirken, viral enfeksiyonların bulaşmasındaki rolünü de göz önünde bulundurmak gerekir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, virüs bulaşının 5°C ve %50'nin altındaki nem seviyelerinde en etkili olduğunu, 30°C ve %50'nin üzerindeki nem seviyelerinde ise azaldığını veya tamamen durduğunu göstermiştir.[5] Bu durum, kış aylarında iç mekan ısıtması nedeniyle düşen bağıl nem seviyelerinin viral KOAH alevlenmelerini kolaylaştırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, KOAH alevlenmesi olan ve olmayan günler arasında rüzgâr hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Benzer şekilde, eozinofilik ve

nötrofilik alevlenme günlerinde de rüzgâr hızları açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak karışık tip alevlenmelerde, Lag1 ve Lag2 dönemlerinde KOAH alevlenme olmayan günlere kıyasla daha düşük rüzgâr hızları kaydedildi.

Literatürde rüzgârın KOAH alevlenmesi üzerindeki etkisine yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda ulaşılan sonuçlar da farklılıklar göstermektedir. Bir çalışmada rüzgâr hızının KOAH alevlenmeleri üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.[73] Bununla birlikte, bazı çalışmalarda rüzgârın KOAH alevlenmeleri üzerinde koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.[5,75] Yapılan bir araştırmada, yaz mevsiminde artan rüzgâr hızının KOAH nedeniyle hastaneye yatış riskini azalttığı gösterilmiştir.[75] Bu durumun, rüzgârın hava kirleticilerini ve alerjenleri dağıtarak konsantrasyonlarını azaltmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada, kış mevsiminde düşük rüzgâr hızının KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış riskini artırdığı da saptanmıştır.

Bir araştırmada, hafta içi günlerde rüzgâr hızındaki her 1 m/s artışın günlük adım sayısında 43,8 adımlık azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.[151] Başka bir çalışmada ise, artan rüzgâr soğuğunun özellikle hafif-orta şiddetteki KOAH hastalarında alevlenme sayısını azalttığı bildirilmiştir.[152] Araştırmacılar, bu durumun hastaların soğuk ve rüzgârlı günlerde dışarı çıkmaktan kaçınmalarına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Çalışmamızda karışık tip alevlenmelerde gözlenen düşük rüzgâr hızları, bu hasta grubunda inflamatuar yanıtın hem eozinofilik hem de nötrofilik komponentler içermesi ve bu durumun hava kirleticilerine karşı artmış duyarlılıkla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Düşük rüzgâr hızlarının hava kirleticilerini ortamdan yeterince dağıtamaması, bu hasta grubunda alevlenmelerin tetiklenmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda KOAH alevlenmesi olan günlerde aktüel basınç değerlerinin alevlenme olmayan günlere kıyasla daha yüksek bulundu (sırasıyla 1007,4 ve 1006,2), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Alt grup analizlerinde ise, karışık tip alevlenme günlerinde Lag1ve Lag2'de aktüel basınç değeri istatistiksel anlamlı yüksekti. Ancak eozinofilik ve nötrofilik alevlenme günleri için istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Literatürde atmosferik basıncın KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar sınırlıdır. Guangzhou'da yapılan bir çalışmada, atmosferik basınç ile KOAH alevlenmesi arasında J-şeklinde bir ilişki saptanmış ve en yüksek rölatif risk 1035 hPa'da (RR=1,16, %95 GA: 1,02-1,31) gözlenmiştir.[153] Aynı çalışmada, yüksek atmosferik basıncın KOAH hastaneye yatış riskini artırdığı ve bu etkinin 30 güne kadar devam edebildiği bildirilmiştir.

Yapılan bir derlemede, atmosferik basıncın KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaların çelişkili sonuçlar gösterdiği ifade edilmiştir.[5] Tayvan'da yapılan bir çalışmada, sıcak mevsimde atmosferik basınçtaki düşüşün KOAH alevlenmelerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.[143] Buna karşın, Bavyera'da yapılan bir araştırmada, yüksek atmosferik basınç günlerinde KOAH hastalarının solunum semptomları nedeniyle doktor başvurularının arttığı saptanmıştır.[153]

Yüksek atmosferik basınç altında gaz yoğunluğunun artması, hava yolu elastik olmayan direncini artırarak solunumu güçleştirebilmekte ve akciğerlerin ventilasyon fonksiyonunu azaltabilmektedir.[152] Ayrıca, yüksek basınç genellikle düşük nemli güneşli günlerde görülmekte olup, kuru hava nazal mukoza dehidrasyonuna, epitelyal hasara ve mukosilier klirenste azalmaya yol açarak solunum yolu hastalıklarına yatkınlığı artırabilmektedir.[5]

KOAH alevlenme olan günler için yapılan çok değişkenli analizde, PM_{10}, $PM_{2.5}$ ve SO_2 parametrelerinin tek değişkenli analizden farklı olarak tüm Lag periyotlarında istatistiksel anlamlılık göstermesi, hava kirliliği ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu, hava kirliliği parametrelerinin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkisinin, diğer değişkenlerin etkisinden ve Lag etkisinden arındırıldığında daha belirgin hale geldiğini işaret etmektedir. CO ve O_3 için tek değişkenli analizde istatistiksel anlamlılık gösteren Lag periyotlarının çok değişkenli analizde istatistiksel anlamını yitirerek yeni Lag periyotlarında anlamlılık kazanması, hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin birbirleriyle etkileşim içinde olduğunu ortaya koymaktadır.

Nötrofilik alevlenme olan günler için yapılan çok değişkenli analizde; PM_{10}, CO, O_3 ve sıcaklık parametrelerinin tek değişkenli analizden farklı olarak tüm Lag periyotlarında istatistiksel anlamlılıklarını yitirmesi; eozinofilik alevlenme olan günler için yapılan çok değişkenli analizde, O_3 parametresinin tüm Lag periyotlarında istatistiksel anlamlılığını

kaybetmesi ve karışık tip alevlenme olan günler için yapılan çok değişkenli analizde ise O_3, sıcaklık, nem, rüzgâr ve aktüel basınç parametrelerinin tümünün Lag periyotlarında istatistiksel anlamlılığını kaybetmesi hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin KOAH alevlenmeleri üzerindeki etkilerinin karmaşık ve çok boyutlu bir ilişkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu durum, farklı alevlenme tiplerinin, hava kirliliği ve meteorolojik faktörler karşısında heterojen tepkiler verdiğini ve bu parametrelerin etkilerinin farklı bağlamlarda değişiklik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

$PM_{2.5}$ parametresinin çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlılığının hem KOAH alevlenmesi olan günlerde hem de alevlenme alt tiplerinden nötrofilik ve eozinofilik alevlenme günlerinde devam etmesi, $PM_{2.5}$'in KOAH alevlenmeleri için en önemli etiyolojik faktörlerden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, $PM_{2.5}$'in KOAH alevlenmelerinde belirgin bir rol oynadığını ve farklı alevlenme tiplerinde tutarlı bir risk faktörü olarak karşımıza çıktığını göstermektedir.

Karışık tip KOAH alevlenmeleri, hem eozinofilik hem de nötrofilik inflamasyon süreçlerini içeren, ancak literatürde tam olarak tanımlanamamış ve patofizyolojisi yeterince anlaşılamamış bir alevlenme alt tipidir.[155] Çalışmamızın bulguları dikkate alındığında, meteorolojik faktörlerin diğer alevlenme alt tiplerinden farklı olarak bu alt tip üzerinde oldukça etkili olduğu izlenmiş ve bu durum, çalışmamızın karışık tip KOAH alevlenmeleri için etiyolojik bir pencere açmış olabileceğini göstermektedir.

6. KISITLILIKLAR

Araştırmamız, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, bölgedeki tüm KOAH alevlenme hastalarını kapsamamaktadır. Bu nedenle bulguların genellenebilirliği sınırlıdır.

Araştırmamızda Kocaeli ili istasyonlarına ait hava kirliliği ve meteorolojik veriler kullanılmış, ikamet adresi Kocaeli olmayan hastalar dışlanmıştır. Ancak hastane bilgi sistemindeki adres bilgilerinin güncel olmaması nedeniyle yanlış dışlamalar veya yanlış dahil edilmeler yaşanmış olabilir. Bununla birlikte, KOAH hastalarının seyahat kısıtlılıkları göz önüne alındığında, kayıtlı adreslerin büyük ölçüde doğru olduğu varsayılmaktadır.

Araştırmamızda hava kirliliği parametrelerinden CO verileri İzmit MTHM İstasyonu'ndan, O_3 verileri ise Gebze MTHM İstasyonu'ndan sağlanmıştır. Parametrelerin ilçelere göre analiz edilmesi farklı sonuçlar verebilir. Ayrıca CO ve O_3 verilerinin sınırlı bölgelerden elde edilmesi, bu parametrelerin il düzeyindeki kapsayıcılığını sınırlamış olabilir. Fakat tüm meteorolojik verilerin ve hava kirliliği parametrelerinin büyük çoğunluğunun Kocaeli Merkez Ulusal Hava İzleme Ağı İstasyonu'ndan alınmış olmasının, Kocaeli ilindeki genel durumla ilgili fikir vermesi için yeterli olduğu düşünülmüştür.

KOAH alevlenme alt tiplerinde örneklem büyüklüğünün sınırlı olması kısıtlılık yaratmış olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, KOAH alevlenmeleri ile hava kirliliği ve meteorolojik faktörler arasındaki karmaşık ilişkiyi detaylı bir şekilde analiz etmiştir. Bulgular, hava kirliliği parametreleri ve meteorolojik faktörlerin KOAH alevlenmeleri üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle partikül madde ($PM_{2.5}$ ve PM_{10}) konsantrasyonlarının, acil servise KOAH alevlenme başvurularını artırdığı belirlenmiştir. Araştırma evreninde, $PM_{2.5}$ değerlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınır değerlerinin üzerinde olduğu ve PM_{10} seviyelerinin ise çoğu gün bu sınırları aştığı tespit edilmiştir. Bu durum, hava kirliliğinin belirli parametrelerinin KOAH alevlenmelerinde kritik risk faktörlerini oluşturduğunu göstermektedir.

Meteorolojik faktörler açısından, düşük sıcaklıkların KOAH alevlenmelerini tetikleyen başlıca değişken olduğu bulunmuştur. Ancak sıcaklık dışındaki meteorolojik faktörlerin (nem, atmosfer basıncı ve rüzgâr hızı gibi) genel olarak alevlenme üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Bununla birlikte, karışık tip KOAH alevlenmelerinde meteorolojik faktörlerin daha belirgin bir etki gösterdiği tespit edilmiştir. Özellikle bu alt grup için atmosferik değişkenlerin daha yoğun bir ilişki sergilediği anlaşılmıştır.

Çalışmamız da ayrıca eozinofilik, nötrofilik ve karışık tip KOAH alevlenmelerinin hava kirliliği ve meteorolojik faktörlere farklı duyarlılık gösterdiği tespit edilmiştir. Eozinofilik alevlenmelerin $PM_{2.5}$'a duyarlı olduğu, nötrofilik alevlenmelerin ise PM_{10}, $PM_{2.5}$ ve CO gibi hava kirliliği parametreleri ile düşük sıcaklık ve düşük O_3 seviyelerinden etkilendiği görülmüştür. Karışık tip alevlenmelerde ise meteorolojik faktörlerin etkisinin daha belirgin olduğu, özellikle düşük sıcaklık, yüksek nem, artan rüzgâr hızı ve yüksek atmosfer basıncının önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. Bu bulgular, farklı alevlenme alt tiplerinin çevresel ve meteorolojik faktörlere özgün hassasiyetlerini ortaya koymakta ve yönetim stratejilerinin bu farklılıklara uygun şekilde planlanması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu bulgular, hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin yalnızca KOAH alevlenmelerini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda farklı alevlenme alt tiplerinin ortaya çıkışını da etkileyebileceğini göstermektedir. Çalışmanın sonuçları, çevresel faktörlerin kontrol altına alınmasının KOAH hastalarının acil servis başvurularının azaltılmasında önemli bir adım olabileceğini ortaya koymaktadır.

8. ÖZET

KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Meteorolojik Faktörler ve Hava Kirliliğinin Alevlenme Alt Gruplarına Etkisinin İncelenmesi

Giriş ve Amaç:
Çevresel faktörlerin tetiklediği KOAH'ta, alevlenme alt tiplerine (eozinofilik, nötrofilik, karışık) hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin etkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem:
Bir üniversite hastanesinde acil servise başvuran KOAH alevlenmesi tanısı almış hastalar retrospektif incelendi. Hava kirliliği ($PM_{2.5}$, PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3, CO) ve meteorolojik değişkenler (sıcaklık, nem, atmosfer basıncı, rüzgar hızı) incelendi, hematolojik alevlenme tipleri periferik kan eozinofil ve nötrofil düzeylerine göre sınıflandırıldı. Çevresel faktörlerle alevlenme tipleri arasındaki ilişkiler non-parametrik testlerle değerlendirildi, alevlenme tipleri ile başvuru günleri arasındaki ilişki generalized additive model kullanılarak analiz edildi.

Bulgular:
Bu çalışmada, Nisan 2022-2023 tarihleri arasında 354 hasta retrospektif incelendi. 231 günde alevlenmeyle acil servise başvuru yapıldı. PM_{10} düzeyleri, alevlenme olan günlerde ve nötrofilik alevlenmelerde Lag0'da; $PM_{2.5}$ düzeyleri ise alevlenme olan günlerde ve nötrofilik alevlenmelerde Lag0, Lag1 ve Lag3'te, eozinofilik alevlenmede ise Lag1'de yüksek bulundu. Sıcaklık, alevlenme olan günlerin Lag1, Lag2 ve Lag3 periyotlarında düşük; nötrofilik alevlenmelerde Lag1 ve Lag2'de, karışık tip alevlenmelerde tüm Lag periyotlarında düşük bulundu. Nem, karışık tip alevlenmelerde Lag0 ve Lag1'de yüksek; rüzgâr hızı Lag1 ve Lag2'de düşük; aktüel basınç Lag1 ve Lag2'de yüksek tespit edildi.

Sonuç:
Alevlenme olan günlerde PM_{10}, $PM_{2.5}$ ve CO düzeylerinin yüksek, sıcaklıkların düşük olduğu saptandı. Eozinofilik alevlenmelerin $PM_{2.5}$ artışıyla, nötrofilik alevlenmelerin PM_{10}, $PM_{2.5}$ ve düşük sıcaklıkla ilişkili olduğu belirlendi. Karışık tip alevlenmelerde düşük sıcaklık, yüksek nem, düşük rüzgar hızı ve yüksek atmosfer basıncının etkisi daha belirgin bulundu. Bu bulgular, hava kirliliği ve meteorolojik faktörlerin yalnızca KOAH

alevlenmelerini artırmakla kalmayıp, farklı alevlenme alt tiplerinin oluşumunda da etkili olabileceğini göstermektedir. Çevresel faktörlerin kontrolü, KOAH hastalarının acil servis başvurularını azaltmada kritik rol oynayabilir.

Anahtar Sözcükler:
Kronik obstruktif akciğer hastalığı, alevlenme, hava kirliliği, meteorolojik faktörler

9. İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of the Effect of Meteorological Factors and Air Pollution on Exacerbation Subgroups in Patients Presenting to the Emergency Department with COPD Exacerbation

Introduction and Objective:

We investigated the effect of air pollution and meteorological factors on exacerbation subtypes (eosinophilic, neutrophilic, mixed) in COPD triggered by environmental factors.

Materials and Methods:

Patients with COPD exacerbation admitted to the emergency department of a university hospital were retrospectively analyzed. Air pollution ($PM_{2.5}$, PM_{10}, SO_2, NO_2, O_3, CO) and meteorological variables (temperature, humidity, atmospheric pressure, wind speed) were analyzed, hematologic exacerbation types were classified according to peripheral blood eosinophil and neutrophil levels. The relationships between environmental factors and exacerbation types were evaluated with non-parametric tests, and the relationship between exacerbation types and days of admission was analyzed using the generalized additive model.

Results:

In this study, 354 patients were retrospectively analyzed between April 2022 and 2023. On 231 days, patients were admitted to the emergency department with exacerbation. PM_{10} levels were found to be higher on exacerbation days and neutrophilic exacerbations in Lag0; $PM_{2.5}$ levels were found to be higher on exacerbation days and neutrophilic exacerbations in Lag0, Lag1 and Lag3, and eosinophilic exacerbations in Lag1. Temperature was found to be low in Lag1, Lag2 and Lag3 periods of exacerbation days, low in Lag1 and Lag2 in neutrophilic exacerbations, and low in all Lag periods in mixed-type exacerbations. Humidity was high in Lag0 and Lag1 in mixed-type flare-ups; wind speed was low in Lag1 and Lag2; actual pressure was high in Lag1 and Lag2.

Conclusion:

On exacerbation days, PM_{10}, $PM_{2.5}$ and CO levels were high and temperatures were low. Eosinophilic exacerbations were associated with increased $PM_{2.5}$, while neutrophilic exacerbations were associated with PM_{10}, $PM_{2.5}$ and low temperature. The effects of low

temperature, high humidity, decreased wind speed and high atmospheric pressure were more pronounced in mixed-type exacerbations. These findings suggest that air pollution and meteorological factors not only increase COPD exacerbations, but may also be effective in the formation of different exacerbation subtypes. Controlling environmental factors may play a critical role in reducing emergency department visits of COPD patients.

Keywords:
Chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, air pollution, meteorological factors

10. EK

10.1. Olgu Rapor Formu

KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Meteorolojik Faktörler ve Hava Kirliliğinin Alevlenme Alt Gruplarına Etkisinin İncelenmesi

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	**DIŞLAMA KRİTERLERİ**
• Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servis'ine KOAH alevlenme (GOLD 2022 KOAH alevlenme tanımına göre) ile başvuran 18 yaş ve üstü tüm hastalar	• Acil servise başvuru sırasında hemogram çalışılmamış hastalar • Eozinofil ve nötrofil düzeyini artırabilecek /azaltılabiliecek kronik enfeksiyon veya hastalığa sahip olan hastalar • Kocaeli il sınırları dışından Acil servisimize başvuran hastalar

ORF Kod:			DM	☐	HT	☐	Konsantratör kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Başvuru tarihi:			KAH	☐	CABG	☐	
Yaş:			KY	☐	AF	☐	Ev tipi BiPAP kullanımı Var ☐ / Yok ☐
Cinsiyet:	Kadın ☐	Erkek ☐	KBH	☐	SVO	☐	
Aktif sigara kullanımı:	Var ☐	Yok ☐					Son 1 yıl içinde KOAH alevlenme nedeniyle acil servise başvuru sayısı .....
Sigara:	.....	paket / yıl					
							Son 1 yıl içinde uygulanan invaziv/noninvaziv MV sayısı ...../.....

Ateş	**Nabız**	**Solunum**	**Kan basıncı**	**SPO2**
..... °C	..... /dk	..... /dk	.....mmHg	% .....

Hastanın Şikayetleri (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)					
Dispne derinliğinde artış	Balgam miktarında artış	Balgam pürülansında artış	Öksürük	Göğüs ağrısı	Bilinç değişikliği

Hastanın Fizik Muayenesi (birden fazla seçenek işaretleyebilirsiniz)							
Doğal	Ekspirium uzaması	Ral	Ronküs	Aks. solunum kası kull.	Ciddi b.spazm (sessiz AC)	Siyanoz	Periferik ödem

Akciğer radyografisi / toraks BT (çekildiyse)				
Doğal ☐	İnfiltrasyon		Plevral effüzyon	
	Var ☐	Yok ☐	Var ☐	Yok ☐

Laboratuvar Değerleri						
WBC	NEU(sayı)	NEU(%)	LYM(sayı)	LYM(%)	EOS(sayı)	EOS(%) .....
HGB	HCT	PLT	PH	PaCO2	PaO2	HCO3 .....
SPO2	LACTAT	COHb	GLU	BUN	CRE	AST .....
ALT	ALBÜMİN	NA	K	CRP		

Meteorolojik Faktörler (24 saatlik ortalama)				
Sıcaklık (°C)	Yağış (mm)	Nem (%)	Rüzgar (km/saat)	Aktüel Basınç (hPa) .....

Hava kirliliği faktörleri (24 saat de saatlik pik değerleri)					
Pm10 (µg/m³)	pm25(µg/m³)	NO2 (µg/m³)	SO2(µg/m³)	CO (µg/m³)	O3(µg/m³) .....

YBÜ endikasyon : evet / hayır

30 günlük mortalite : evet / hayır

10.2. Etik Kurul Onam Formu

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU

Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 3. Kat, 41380 Umuttepe Yerleşkesi / KOCAELİ	
	Tel / Faks / E-posta	0262 303 74 50 - 0262 303 74 63, gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr	
Başvuru Bilgileri	Araştırmanın Adı	KOAH Alevlenme ile Acil Servise Başvuran Hastalarda Meteorolojik Faktörler ve Hava Kirliliğinin Alevlenme Alt Gruplarına Etkisinin İncelenmesi	
	Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Nurettin Özgür Doğan	
	Sorumlu Arş. Uzmanlığı	Acil Tıp	
	Araştırma Merkez(ler)i	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi	
	Destekleyici		
	Araştırmanın Türü		
	Araştırmanın Tipi		
Karar ve Dayanak	**Tarih : 06/04/2023**	**Karar No: KÜ GOKAEK-2023/07.18**	**Proje No: 2023/99**
	Hasta Hakları Yönetmeliği (01.08.1998/23420); Biyoloji ve Tıbbın Uygulanması Bakımından İnsan Hakları ve İnsan Haysiyetinin Korunması Sözleşmesi: İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (09.12.2003/25311); Biyotıp Araştırmalarına İlişkin İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesine Ek Protokolün Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun (29.03.2011/27899); İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (13.04.2013/28617); Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği (06.09.2014/29111); Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi; İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu; Türk Tabipleri Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları; Türk Tabipleri Birliği Araştırma Etiği Bildirgesi ilgili maddelerine göre; yukarıda ismi geçmekte olan araştırmacının sorumluluğunda yapılan ve yukarıda bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler, araştırmanın gerekçesi, amacı, yaklaşım ve yöntemleri, gönüllüler için beklenen yarar ve riskler dikkate alınarak değerlendirilmiş ve araştırmanın ilgili protokol doğrultusunda belirtilen merkezlerde yürütülmesi etik ve bilimsel açıdan, ☒ Uygun bulunmuştur. ☐ Uygun bulunmamıştır. ☐ Kapsam dışı olarak değerlendirilmiştir.		

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Toplantıda Bulunma		İmza
Prof. Dr. Nurettin Özgür DOĞAN Başkan	Acil Tıp	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Cem CERİT Başkan Yardımcısı	Psikiyatri	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Canan BAYDEMİR Üye	Biyoistatistik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Yusufhan YAZIR Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Erkek	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Evren DEMİRSOY Üye	Dermatoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Çiğdem VURAL Üye	Patoloji	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ceyla ERALDEMİR Üye	Biyokimya	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Enver Alper SİNANOĞLU Üye	Ağız Diş ve Çene Radyolojisi	Kocaeli Üni. Diş Hek. Fak.	Erkek	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Aslıhan AKPINAR Raportör	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Üni. Tıp Fakültesi	Kadın	E ☒	H ☐	

11. KAYNAKLAR

1. 2024 GOLD Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease - GOLD. Web sitesi: https://goldcopd.org/2024-gold-report/ Erişim tarihi: 30 Eylül 2023.

2. Doğan NÖ, Varol Y, Köktürk N ve ark. 2021 Guideline for the management of COPD exacerbations: Emergency medicine association of Turkey (EMAT) / Turkish Thoracic Society (TTS) clinical practice guideline task force. Turk J Emerg Med. 2021;21:1-137.

3. Hogea SP, Tudorache E, Fildan AP, Fira-Mladinescu O, Marc M, Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Respir J. 2020;14(3):183-197.

4. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason TG, Tian L. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:3079-3091.

5. Javorac J, Jevtić M, Živanović D, Ilić M, Bijelović S, Dragić N. What are the effects of meteorological factors on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease?. Atmosphere. 2021;12(4):442.

6. Hoffmann C, Maglakelidze M, von Schneidemesser E, Witt C, Hoffmann P, Butler T. Asthma and COPD exacerbation in relation to outdoor air pollution in the metropolitan area of Berlin, Germany. Respir Res. 2020;23(1):64.

7. Kandemir Y, Doğan NÖ, Yaka E, Pekdemir M, Yılmaz S. Clinical characteristics of neutrophilic, eosinophilic and mixed-type exacerbation phenotypes of COPD. Am J Emerg Med. 2021;45:237-241.

8. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. Thorax. 2021;76(2):188-195.

9. Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:1045-1051.

10. Nurhussien L, Kang CM, Koutrakis P, Coull BA, Rice MB. Air pollution exposure and daily lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Effect modification by eosinophil level. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(5):728-736.

11. Saeed MS, Denoncourt CM, Chao IA ve ark. Protocol for the air purification for eosinophilic COPD study (APECS): a randomised controlled trial of home air filtration by HEPA. BMJ Open. 2024;14(1):e074655.

12. Adeloye D, Chua S, Lee C ve ark. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. J Glob Health. 2015;5(2):020415.

13. Adeloye D, Song P, Zhu Y ve ark. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med. 2022;10(5):447-458.

14. Fallahzadeh A, Sharifnejad Tehrani Y, Sheikhy A ve ark. The burden of chronic respiratory disease and attributable risk factors in North Africa and Middle East: findings from global burden of disease study (GBD) 2019. Respir Res. 2022;23(1):268.

15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C ve ark. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. 2006;27(2):397-412.

16. T.C Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yıllığı 2022. Web sitesi: https://www.saglik.gov.tr/TR-103184/saglik-istatistikleri-yilligi-2022-yayinlanmistir.html Erişim tarihi: 1 Ekim 2024.

17. Türk Toraks Derneği'nin GOLD 2021 KOAH raporuna bakışı. Web sitesi: https://toraks.org.tr/site/community/news/10329 Erişim tarihi: 20 Ekim 2024.

18. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. Chest. 2021;159(4):1400-1410.

19. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. Clinicoecon Outcomes Res. 2013;5:235-245.

20. Agustí A, Melén E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med. 2022;10(5):512-524.

21. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK ve ark. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet. 2007;370(9589):751-757.

22. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(1):3-10.

23. Ramírez-Venegas A, Velázquez-Uncal M, Aranda-Chávez A ve ark. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:1753-1762.

24. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S ve ark. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty?. Int J Tuberc Lung Dis. 2022;26(3):206-216.

25. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D ve ark. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):693-718.

26. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet. 2020;396(10258):1223-1249.

27. Guo C, Zhang Z, Lau AKH ve ark. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. Lancet Planet Health. 2018;2(3):e114-e125.

28. Bourbeau J, Doiron D, Biswas S ve ark. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with lung function and chronic obstructive pulmonary disease in the canadian cohort obstructive lung disease study. Am J Respir Crit Care Med. 2022;206(1):44-55.

29. Ross BA, Doiron D, Benedetti A ve ark. Short-term air pollution exposure and exacerbation events in mild to moderate COPD: a case-crossover study within the CanCOLD cohort. Thorax. 2023;78(10):974-982.

30. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM ve ark. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study [published correction appears in Lancet. 2012 Sep 1;380(9844):806]. Lancet. 2007;370(9589):741-750.

31. Attaway AH, Welch N, Hatipoğlu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. Respirology. 2021;26(1):62-71

32. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis. 1993;147(5):1151-1156.

33. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş ve ark. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of spirometry. Turk Thorac J. 2019;20(1):69-89.

34. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F ve ark. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J. 2004;23(6):832-840.

35. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. Respir Med. 2009;103(7):975-994.

36. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(8):CD010744.

37. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of smoking cessation interventions in patients with COPD. Thorax. 2010;65(8):711-718.

38. Wei X, Guo K, Shang X ve ark. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A systematic review and network meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2022;136:104362.

39. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure?. Expert Rev Respir Med. 2016;10(5):593-598.

40. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(2):CD003793.

41. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J ve ark. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. Eur Respir J. 2016;48(1):46-54.

42. Wedzicha JA Ers Co-Chair, Miravitlles M, Hurst JR ve ark. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J. 2017;49(3):1600791.

43. 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(2):196-204.

44. Wedzicha JA, Mackay AJ, Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. Breathe. 2013;9:434-440.

45. MacLeod M, Papi A, Contoli M ve ark. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. Respirology. 2021;26(6):532-551.

46. Soriano JB. An Epidemiological Overview of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Can Real-Life Data Tell Us about Disease Management?. COPD. 2017;14(sup1):S3-S7.

47. Dy R, Sethi S. The lung microbiome and exacerbations of COPD. Curr Opin Pulm Med. 2016;22(3):196-202.

48. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F ve ark. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(10):1114-1121.

49. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of Aspergillus infection on COPD. BMC Pulm Med. 2020;20(1):241.

50. Miravitlles M, Anzueto A. Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Is the Role of Antibiotics?. Int J Mol Sci. 2017;18(7):1344.

51. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2003;58(1):73-80.

52. Djamin RS, Uzun S, Snelders E ve ark. Occurrence of virus-induced COPD exacerbations during four seasons. Infect Dis (Lond). 2015;47(2):96-100.

53. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA ve ark. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. Eur Respir J. 2012;39(1):38-45.

54. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. Thorax. 2006;61(3):250-258.

55. Miravitlles M, Anzueto A. Role of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(3):278-283.

56. Mir T, Uddin M, Khalil A ve ark. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. Respir Med. 2022;191:106720.

57. Gu Y, Ye X, Liu Y ve ark. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2021;22(1):176.

58. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ ve ark. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):557-582.

59. Riesco JA, Alcázar B, Trigueros JA, Campuzano A, Pérez J, Lorenzo JL. Active smoking and COPD phenotype: distribution and impact on prognostic factors. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1989-1999.

60. Chang HC, Liu SF. Impact of smoking cessation and charlson comorbidity index on influenza vaccination efficacy in COPD patients. Microorganisms. 2024;12:1437.

61. Wang G, Ma A, Zhang L ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of Chinese never smokers goes along with decreased risks of recurrent acute exacerbation, emphysema and comorbidity of lung cancer as well as decreased levels of circulating eosinophils and basophils. Front Med (Lausanne). 2022;9:907893.

62. Diette GB, Accinelli RA, Balmes JR ve ark. Obstructıve lung disease and exposure to burning biomass fuel in the indoor environment. Glob Heart. 2012;7(3):265-270.

63. Li XY, Gilmour PS, Donaldson K, MacNee W. Free radical activity and pro-inflammatory effects of particulate air pollution (PM_{10}) in vivo and in vitro. Thorax. 1996;51(12):1216-1222.

64. WHO Air quality, energy and health Types of pollutants. Web sitesi: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/air-quality-and-health/health-impacts/types-of-pollutants Erişim tarihi: 1 Aralık 2024

65. T.C Çevre Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı Sim veri bankası. Web sitesi: https://sim.csb.gov.tr/STN/STN_Report/StationDataDownloadNew Erişim tarihi: 5 Mayıs 2023.

66. EU air quality standards - European Commission. Web sitesi: https://environment.ec.europa.eu/topics/air/air-quality/eu-air-quality-standards_en Erişim tarihi: 6 Aralık 2024.

67. WHO global air quality guidelines: particulate matter ($PM_{2.5}$ and PM_{10}), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Web sitesi: https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228 Erişim tarihi: 6 Aralık 2024.

68. McCormack MC, Paulin LM, Gummerson CE, Peng RD, Diette GB, Hansel NN. Colder temperature is associated with increased COPD morbidity. Eur Respir J. 2017;49(6):1601501.

69. Cheng J, Xu Z, Bambrick H, Su H, Tong S, Hu W. Impacts of exposure to ambient temperature on burden of disease: a systematic review of epidemiological evidence. Int J Biometeorol. 2019;63(8):1099-1115.

70. Đonović N, Vaslijević D, Stepović M, Milojević D, Gajić V, Stajić D, Sekulić M. Effects of meteorological conditions on mortality from chronic obstructive pulmonary disease. Srp Arh Celok Lek. 2020;148:436-439.

71. Kenny GP, Yardley J, Brown C, Sigal RJ, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. CMAJ. 2010;182(10):1053-1060.

72. Sato S, Saito J, Suzuki Y ve ark. Association between typhoon and asthma symptoms in Japan. Respir Investig. 2016;54(3):216-219.

73. Tseng CM, Chen YT, Ou SM ve ark. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. PLoS One. 2013;8(3):e57066.

74. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R ve ark. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. World Allergy Organ J. 2015;8(1):25.

75. Lam HC, Chan EY, Goggins WB 3rd. Comparison of short-term associations with meteorological variables between COPD and pneumonia hospitalization among the elderly in Hong Kong-a time-series study. Int J Biometeorol. 2018;62(8):1447-1460.

76. Jamieson DB, Matsui EC, Belli A ve ark. Effects of allergic phenotype on respiratory symptoms and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(2):187-192.

77. Karakioulaki M, Berkemeier CM, Heijnen I ve ark. Staphylococcus aureus enterotoxin A- and B-specific IgE in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2023;24(1):225.

78. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. Ther Adv Respir Dis. 2018;12:1753465817750524.

79. Martinez-Garcia MA, Miravitlles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1401-1411.

80. Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:1935-1949.

81. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR ve ark. Mental disorders in chronic obstructive pulmonary diseases. Perspect Psychiatr Care. 2018;54(3):398-404.

82. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008;32(4):962-969.

83. Hillas G, Perlikos F, Tsiligianni I, Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:95-109.

84. Koehorst-Ter Huurne K, Groothuis-Oudshoorn CG, vanderValk PD, Movig KL, van der Palen J, Brusse-Keizer M. Association between poor therapy adherence to inhaled corticosteroids and tiotropium and morbidity and mortality in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:1683-1690.

85. Schembri S, Anderson W, Morant S ve ark. A predictive model of hospitalisation and death from chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2009;103(10):1461-1467.

86. Hunter LC, Lee RJ, Butcher I ve ark. Patient characteristics associated with risk of first hospital admission and readmission for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) following primary care COPD diagnosis: a cohort study using linked electronic patient records. BMJ Open. 2016;6(1):e009121.

87. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54(7):581-586.

88. Shapira-Rootman M, Beckerman M, Soimu U, Nachtigal A, Zeina AR. The prevalence of pulmonary embolism among patients suffering from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Emerg Radiol. 2015;22(3):257-260.

89. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI ve ark. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. PLoS One. 2012;7(5):e37483.

90. Fattouh M, Alkady O. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. Egypt J Chest Dis Tuberc. 2014;63:799-804.

91. Guo X, Nie H, Chen Q ve ark. The role of plasma N-terminal brain natriuretic pro-peptide in diagnosing elderly patients with acute exacerbation of COPD concurrent with left heart failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:2931-2940.

92. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD ve ark. Cardiac troponin I and cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1126-1137.

93. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C ve ark. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.

94. Chalela R, González-García JG, Chillarón JJ ve ark. Impact of hyponatremia on mortality and morbidity in patients with COPD exacerbations. Respir Med. 2016;117:237-242.

95. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2015;3(8):631-639.

96. Stiell IG, Perry JJ, Clement CM ve ark. Clinical validation of a risk scale for serious outcomes among patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in the emergency department. CMAJ. 2018;190(48):E1406-E1413.

97. Steer J, Gibson J, Bourke SC. The DECAF Score: predicting hospital mortality in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2012;67(11):970-976.

98. Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. ERJ Open Res. 2023;9(3):00569-2022.

99. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2006;4(1):101-124.

100. Vermeersch K, Gabrovska M, Aumann J ve ark. Azithromycin during Acute Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Requiring Hospitalization (BACE). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):857-868.

101. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P ve ark. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2017;5(6):492-499.

102. Kiser TH, Reynolds PM, Moss M ve ark. Impact of Macrolide Antibiotics on Hospital Readmissions and Other Clinically Important Outcomes in Critically Ill Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Propensity Score-Matched Cohort Study. Pharmacotherapy. 2019;39(3):242-252.

103. Wilson R, Anzueto A, Miravitlles M ve ark. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. Eur Respir J. 2012;40:17-27.

104. Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role?. Crit Care. 2013;17(2):R54.

105. Ergan B, Nasiłowski J, Winck JC. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation?. Eur Respir Rev. 2018;27(148):170101.

106. Mauri T, Turrini C, Eronia N ve ark. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1207-1215

107. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Thorax. 2005;60(9):713-717.

108. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(6):662-671.

109. Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P ve ark. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits. Thorax. 2020;75(6):520-527.

110. Bafadhel M, McKenna S, Terry S ve ark. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(1):48-55.

111. Bafadhel M, McCormick M, Saha S ve ark. Profiling of sputum inflammatory mediators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration. 2012;83(1):36-44

112. Şancı E, Özbek AE, Alkan F, Kılınç H, Halhallı HC. Comparison of hematological phenotypes of COPD exacerbations in hospitalized patients after emergency department admission. Istanbul Med J. 2023;24:112-115.

113. Kang HS, Rhee CK, Kim SK ve ark. Comparison of the clinical characteristics and treatment outcomes of patients requiring hospital admission to treat eosinophilic and neutrophilic exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:2467-2473.

114. Bélanger M, Couillard S, Courteau J ve ark. Eosinophil counts in first COPD hospitalizations: a comparison of health service utilization. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:3045-3054.

115. T.C Çevre Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı Ulusal hava kalitesi izleme ağı SİM (Sürekli İzleme Merkezi). Web sitesi: https://sim.csb.gov.tr/Services/AirQuality Erişim tarihi: 6 Aralık 2024.

116. Hoffmann B, Boogaard H, de Nazelle A ve ark. WHO Air Quality Guidelines 2021-Aiming for Healthier Air for all: A Joint Statement by Medical, Public Health, Scientific Societies and Patient Representative Organisations. Int J Public Health. 2021;66:1604465.

117. Herrera López AB, Torres-Duque CA, Arbeláez MP ve ark. Short-term effect of air pollution exposure on COPD exacerbations: a time series study in Bogota, Colombia. Air Qual Atmos Health. 2024;17:2775-2787.

118. Ling SH, van Eeden SF. Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:233-243.

119. Fujii T, Hayashi S, Hogg JC, Vincent R, Van Eeden SF. Particulate matter induces cytokine expression in human bronchial epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol. 2001;25(3):265-271.

120. Song Q, Christiani DC, XiaorongWang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(11):11822-11832.

121. Ko FW, Tam W, Wong TW ve ark. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. Thorax. 2007;62(9):780-785.

122. Li R, Jiang N, Liu Q ve ark. Impact of Air Pollutants on Outpatient Visits for Acute Respiratory Outcomes. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(1):47.

123. Liu K, Hua S, Song L. $PM_{2.5}$ Exposure and Asthma Development: The Key Role of Oxidative Stress. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022:3618806.

124. Kim SY, Peel JL, Hannigan MP ve ark. The temporal Lag structure of short-term associations of fine particulate matter chemical constituents and cardiovascular and respiratory hospitalizations. Environ Health Perspect. 2012;120(8):1094-1099.

125. Zhou L, Tao Y, Li H ve ark. Acute effects of fine particulate matter constituents on cardiopulmonary function in a panel of COPD patients. Sci Total Environ. 2021;770:144753.

126. Schlesinger RB. The health impact of common inorganic components of fine particulate matter ($PM_{2.5}$) in ambient air: a critical review. Inhal Toxicol. 2007;19:811-832.

127. Aghapour M, Ubags ND, Bruder D ve ark. Role of air pollutants in airway epithelial barrier dysfunction in asthma and COPD. Eur Respir Rev. 2022;31(163):210112.

128. Reno AL, Brooks EG, Ameredes BT. Mechanisms of Heightened Airway Sensitivity and Responses to Inhaled SO2 in Asthmatics. Environ Health Insights. 2015;9(Suppl 1):13-25.

129. Albano GD, Gagliardo RP, Montalbano AM, Profita M. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. Antioxidants (Basel). 2022;11(11):2237.

130. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. COPD. 2017;14(1):113-121.

131. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Low level air pollution and exacerbation of existing copd: a case crossover analysis. Environ Health. 2016;15(1):98.

132. MacNee W, Donaldson K. Exacerbations of COPD: environmental mechanisms. Chest. 2000;117(5 Suppl 2):390S-7S.

133. Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. Chest. 2002;121(5 Suppl):136S-141S.

134. Tian L, Ho KF, Wang T ve ark. Ambient carbon monoxide and the risk of hospitalization due to chronic obstructive pulmonary disease. Am J Epidemiol. 2014;180(12):1159-1167.

135. Tian L, Qiu H, Pun VC ve ark. Ambient carbon monoxide associated with reduced risk of hospital admissions for respiratory tract infections. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(10):1240-1245.

136. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. COPD. 2016;13(3):372-379.

137. J Ji M, Cohan DS, Bell ML. Meta-analysis of the Association between Short-Term Exposure to Ambient Ozone and Respiratory Hospital Admissions. Environ Res Lett. 2011;6(2):024006.

138. Sun XW, Chen PL, Ren L ve ark. The cumulative effect of air pollutants on the acute exacerbation of COPD in Shanghai, China. Sci Total Environ. 2018;622-623:875-881.

139. D Devlin RB, McKinnon KP, Noah T, Becker S, Koren HS. Ozone-induced release of cytokines and fibronectin by alveolar macrophages and airway epithelial cells. Am J Physiol. 1994;266(6 Pt 1):L612-L619.

140. Li F, Xu M, Wang M ve ark. Roles of mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in multiple ozone-induced lung inflammation and emphysema. Respir Res. 2018;19(1):230.

141. Xu M, Wang L, Wang M ve ark. Mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome in acute ozone-induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. Free Radic Res. 2019;53(7):780-790.

142. Wiegman CH, Li F, Ryffel B, Togbe D, Chung KF. Oxidative Stress in Ozone-Induced Chronic Lung Inflammation and Emphysema: A Facet of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Front Immunol. 2020;11:1957. Published 2020 Sep 2.

143. Lin MT, Kor CT, Chang CC, Chai WH. Association of meteorological factors and air NO2 and O3 concentrations with acute exacerbation of elderly chronic obstructive pulmonary disease. Sci Rep. 2018;8:1-10.

144. Zhang Y, Liu X, Kong D ve ark. Effects of ambient temperature on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: results from a time-series analysis of 143318 hospitalizations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020;15:213-223.

145. Huh JY, Hong J, Han DW, Park YJ, Jung J, Lee SW. The Impact of Air Pollutants and Meteorological Factors on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Nationwide Study. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(2):214-226.

146. Almagro P, Hernandez C, Martinez-Cambor P, Tresserras R, Escarrabill J. Seasonality, ambient temperatures and hospitalizations for acute exacerbation of COPD: a population-based study in a metropolitan area. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015;10:899-908. Published 2015 May 8.

147. Hicks A, Healy E, Sandeman N, Feelisch M, Wilkinson T. A time for everything and everything in its time - exploring the mechanisms underlying seasonality of COPD exacerbations. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018;13:2739-2749.

148. Hapçioğlu B, İşsever H, Koçyiğit E, Dişçi R. The effect of air pollution and meteorological parameters on chronic obstructive pulmonary disease at an Istanbul hospital. Indoor Built Environ. 2006;15:147-153.

149. Mu Z, Chen PL, Geng FH ve ark. Synergistic effects of temperature and humidity on the symptoms of COPD patients. Int J Biometeorol. 2017;61(11):1919-1925.

150. Alahmari AD, Mackay AJ, Patel AR ve ark. Influence of weather and atmospheric pollution on physical activity in patients with COPD. Respir Res. 2015;16(1):71. Published 2015 Jun 13.

151. Cai H, Huang J, Jin M, Ai Z, Liu H, Ye L. Influence of air pollution and wind chill on hospital admissions for COPD exacerbation in Fengxian District, Shanghai. Int J Clin Exp Med. 2018;11(9):9974–9980.

152. She W, Jia S, Hua Y ve ark. The effect of nitrogen dioxide and atmospheric pressure on hospitalization risk for chronic obstructive pulmonary disease in Guangzhou, China. Respir Med. 2021;182:106424.

153. Ferrari U, Exner T, Wanka ER ve ark. Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany. Int J Biometeorol. 2012;56(1):137-143.

154. Wen X, Deng Z, Peng J ve ark. Characteristics of inflammatory phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. BMJ Open Respir Res. 2023;10(1):e001454.