

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSİMİZE BAŞVURAN AKUT KOAH ATAK
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
METEOROLOJİK PARAMETRELER VE HAVA
KALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FARUK KURT

BOLU, 2017

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSİMİZE BAŞVURAN AKUT KOAH ATAĞ
HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
METEOROLOJİK PARAMETRELER VE HAVA
KALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Faruk KURT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cemil KAVALCI

BOLU, 2017

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Tez Onay Belgesi

Adayın Adı Soyadı : Faruk KURT

Anabilim Dalı/Bilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı

Tezin Başlığı : Acil servisimize başvuran akut KOAH atak hastalarının klinik özelliklerinin meteorolojik parametreler ve hava kirliliği ile ilişkisinin analizi

Tezin Danışmanı : Prof. Dr. Cemil KAVALCI

Tezin Savunma Tarihi : 15/12/2017

Jüri Başkanı Prof. Dr. Cemil KAVALCI

Üye Doç. Dr. Bülent ERBİL

Üye Doç. Dr. Mehmet Ali KARACA

DEKANLIK ONAYI

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr.

DEKAN V.

Etik İlkelerle Uyulduğuna İlişkin Beyan

Uzmanlı Tezi olarak sunduğum, “Acil Servisimize başvuran akut KOAH atak hastalarının klinik özelliklerinin meteorolojik parametreler ve hava kalitesi ile ilişkisinin analizi” başlıklı çalışmanın yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyduğumu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda atıfta bulunduğumu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezin tamamının ya da bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitede bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim. 15/12/2017

Dr. Faruk KURT

Teşekkürler

Bilgi, deneyim ve klinik tecrübeleri ile uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, hoşgörüsü ile iyi bir insan olma hususunda yol gösteren, tez danışmanlığımı yürüterek desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Cemil KAVALCI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Kaan ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Beliz ÖZTOK ve Yrd. Doç. Dr. Tamer ÇOLAK'a ,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve asistanlığım süresince desteklerini her zaman hissettiğim asistan arkadaşlarım Yakup KALE, Musa KAYA, Serhat İLDEŞ, Gülşah SARI, Gizem Nur KARAKOYUN, Selin YILMAZ ve Ekrem BASIR'a ,

Şuan yurdumuzun çeşitli hastanelerinde acil tıp uzmanı olarak görev yapmakta olan sayın kıdemlilerim Uzm. Dr. Mevlüt ENGİN, Uzm. Dr. Bekir Barış KURT, Uzm. Dr. Ayşe ÇETİN, Uzm. Dr. H. Meftun KAPTAN ve Uzm. Dr. M. Enes DEMİREL'e,

Birlikte çalıştığımız sağlık memuru, tıbbi sekreter, hemşire arkadaşlarımıza ve diğer tüm çalışanlarımıza,

Samimiyetiyle, maddi ve manevi desteğiyle her zaman yanımda olan, hayat arkadaşım, canımdan çok sevdiğim eşim Emine AKALIN KURT ile can kızım Leyla KURT ve minik yavrum Ali Kerem KURT 'a, eğitimimde ve yetişmemde maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canımdan çok sevdiğim aileme minnetle teşekkürlerimi iletmeyi borç bilirim.

Dr. Faruk KURT

Bolu, 2017

İÇİNDEKİLER

Tez Onay Belgesi.....	ii
Etik İlkelerle Uyulduğuna İlişkin Beyan.....	iii
Teşekkürler	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH Tanımı ve Patofizyolojisi	2
2.2. Akut Alevlenme	3
2.3. Alevlenmelerin Klinik Heterojenliği	4
2.4. Sık Alevlenme Tipindeki Hastalar	6
2.5. KOAH Alevlenmelerinin Nedenleri	6
2.5.1. Enfeksiyöz Nedenler	6
2.5.2. Çevresel Faktörlerin KOAH Alevlenmesindeki Yeri	11
2.6. Meteorolojik Parametrelerin İnsan Sağlığı ve KOAH Alevlenme Üzerine Etkisi. 14	
2.6.1. Sıcaklığın Etkisi	14
2.6.2. Nemin Etkisi	17
2.6.3. Diğer Faktörler.....	18
2.6.4. KOAH Mortalitesi Üzerine Mevsimlerin Etkisi	19
3. MATERYAL VE METOT	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44
EKLER.....	66
Ek 1.	66

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	22
Tablo 2. Hastaların mesleki özellikleri	22
Tablo 3. Hastaların eğitim durumları	23
Tablo 4. Hastaların sigara içme durumları	23
Tablo 5. Hastaların KOAH dışı ek komorbid patolojileri	24
Tablo 6. Hastaların başvuru şikâyetleri	24
Tablo 7. Hastaların vital parametreleri ve fizik muayene bulguları	25
Tablo 8. Hastaların kan gazı sonuçları	25
Tablo 9. Hastaların kullandıkları tedaviler	26
Tablo 10. Hastaların bir yıl içindeki başvuru ve yatarak tedavi sıklıkları	26
Tablo 11. Hastaların başvuru yaptıkları gün sayısı ve gün içindeki başvuru sıklığı	27
Tablo 12. 01.06.2016-31.05.2017 tarihleri arası meteorolojik değişkenler	28
Tablo 13. KOAH başvurusu varlığı ve meteorolojik değişkenler arasındaki ilişki	28
Tablo 14. Başvuru sıklığı ve meteorolojik faktörler arasındaki ilişki	29
Tablo 15. Başvuru öncesi 4 günün sıcaklık durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi ...	29
Tablo 16. Başvuru öncesi 4 günün nem durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi	29
Tablo 17. Başvuru öncesi 4 günün rüzgâr durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi	30
Tablo 18. Başvuru öncesi 4 günün PM durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi	30
Tablo 19. Başvuru öncesi 4 günün SO ₂ durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kuzey yarımküre, güney yarım küre ve tropik bölgelerde KOAH alevlenmelerinin mevsimsel dağılımı	16
Şekil 2. KOAH Alevlenme semptomları ile sıcaklık değerleri arasındaki ilişki	17
Şekil 3. Faktörler ve KOAH alevlenme arasındaki ilişki.....	18
Şekil 4. KOAH'a bağlı ölümler ile mevsimsel değişimlerin arasındaki ilişki	20
Şekil 5. Hastaların yaşadıkları yer özellikleri.....	22
Şekil 6. Hastaların ısınma şekilleri	23
Şekil 7. Hastaların başvuru sonuçları	27
Şekil 8. Hastaların başvuru ayları	27



KISALTMALAR DİZİNİ

BPAP:	Bilevel positive airway pressure
CPAP:	Contnous positive airway pressure
CO:	Karbonmonooksit
DM:	Diyabetes mellitus
DNA:	Deoksinukleik asit
FEV1:	Zorlu ekspirum hacminin 1. Saniyesi
GKS:	Glaskow koma skalası
GOLD:	Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonarv disease
HCO3:	Bikarbonat
HT:	Hipertansiyon
ICAM 1:	İnterselüler adhezyon molekülü-1
IL:	İnterlökin
KAH:	Koroner arter hastalığı
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
KKY:	Konjesif kalp yetmezliği
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
NO:	Nitrit oksit
N2O:	Azot dioksit
O₃:	Ozon
PCO₂:	Parsiyel karbondioksit basıncı
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PM:	Partikül madde
PO₂:	Parsiyel oksijen basıncı
RSV:	Respiratuar sinsisyal virüs
SO₂:	Kükürt dioksit
SVO:	Serebrovasküler olay
TORCH:	Towards a Revolution in COPD Health
POET-COPD:	Prevention Of Exacerbations with Tiotropium in COPD

ÖZET

ACİL SERVİSİMİZE BAŞVURAN AKUT KOAH ATAK HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN METEOROLOJİK PARAMETRELER VE HAVA KALİTESİ İLE İLİŞKİSİNİN ANALİZİ

Çalışmamızda meteorolojik parametrelerin KOAH alevlenmeleri üzerine etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Acil Tıp ABD’de, 01.06.2016-30.05.2017 tarihleri arasında, KOAH atak sebebiyle başvuran hastalar ile retrospektif olarak gerçekleştirildi. Tüm olguların yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşadıkları yer, eğitim durumu, sigara öyküsü, ısınma şekli, ek hastalığının varlığı, başvuru zamanı, semptomları, vital bulguları ve fizik muayene, kan gazı sonuçları, acil servise başvuru sıklığı, yatış sıklıkları, acil servis sonlanımları incelendi. Başvuruların geliştiği süredeki meteorolojik faktörler (sıcaklık, nem, rüzgâr, PM 10, SO₂) incelendi. Meteorolojik faktörlerin ve başvuru öncesi 4 günlük sürenin KOAH başvuru varlığı ve başvuru sıklığı ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Hastaların yaş ortalaması 71,6±9,7 yıl olup, hastaların %76,8’i erkekti. Belirlenen tarih aralığında 365 günün 228’sinde (%62,5) en az bir KOAH atak olgusunun başvurusu saptandı. Toplam başvuru 353 olup, en sık başvurular kış aylarındaydı. KOAH başvuru olan günlerde hava ısısı daha düşük ve SO₂ düzeyi daha yüksekti ($p<0,05$). Başvuru yapılan günlerdeki nem, rüzgâr ve PM 10 düzeyleri, başvuru olmayan günlerdeki ile benzerdi ($p>0,05$). Başvuru sayısının sıcaklık ve rüzgar ile arasında negatif yönlü, PM 10 ve SO₂ ile arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken ($p<0,05$); nem ile arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Son 4 günlük sıcaklık, nem, PM 10 ve SO₂ durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$). Son 4 günlük rüzgâr durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı etkilemezken ($p>0,05$); başvuru sayısı üzerine rüzgârın ana etkisi anlamlı bulundu. Rüzgâr artışının, başvuru sıklığını azalttığı saptandı ($p<0,05$).

Sonuç olarak; sıcaklık, SO₂ direk KOAH atak sıklığı üzerine etki ederken;

nem, rüzgâr ve PM 10'nun KOAH atak sıklığı üzerine doğrudan ve dolaylı olarak kısmı etki ettiğı saptandı.

Anahtar Kelimeler: KOAH atak, sıcaklık, nem, rüzgâr, PM 10, SO₂



ABSTRACT

EFFECT OF METEOROLOGİC PARAMETERS AND AIR QUALİTY ON CLİNICAL CHARACTERİSTİCS OF PATIENTS WITH COPD EXACARBATIONS ADMİTTED TO OUR EMERGENCY DEPARTMENT.

In our current study we aimed to determine effects of meteorological parameters on acute exacerbations of COPD.

We conducted our study in Abant İzzet Baysal University Emergency Department between 01.06.2016-30.05.2017 on all patients with COPD exacerbations retrospectively. Investigated data were age, gender, occupational status, household status, educational status, smoking, cooling options, comorbidities, admission time, symptoms, vital signs, physical examination, frequency of emergency department attendance, hospitalization and emergency department outcome. Meteorological parameters (temperature, humidity, wind status, PM 10,SO₂) on admission were also investigated. In our study main objective was to determine relationship between meteorological factors with attendances and attendee's frequency due to COPD exacerbations.

Mean age of patients were 71.6±9.7 years. 76.8% of patients were male. At least one COPD exacerbation was found during the 228(%62.5) of predetermined 365 days. Total attendance was 353, mostly in winter months. Temperature was lower and SO₂ levels were higher in days when patients admitted for COPD exacerbations(p<0.05). There was no significant difference in attendance days and non-attendance days in terms of humidity, wind status and PM10 levels (p>0.05). Attendance count was positively correlated with PM10 and SO₂ and negatively with temperature and wind status. (p<0.05). No relations were encountered with humidity and attendance count (p>0.05). Humidity, temperature, PM 10 and SO₂ levels in last 4 days found to not effect emergency attendees count(p>0.05). Wind status in last 4 days did not influence COPD attendance but counts. Wind speed have negative effect on attendance frequency (p<0.05).

As a result; temperature and SO₂ levels have direct effect on COPD exacerbation frequency besides humidity, wind status and PM₁₀ levels have relative or direct consequences.

Key Words: COPD exacerbation, temperature, humidity, wind, PM 10, SO₂.



1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yüksek prevalansı ve yönetim maliyetinin fazla olması nedeni ile diğer akciğer hastalıklarında ayrılmaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre dünya çapında 2004 itibari ile 64 milyon hasta KOAH tanısı almıştır. Farklı ülkelerde hastalığın prevansı %8-12 arasında değişmektedir (1). Ülkemizde güvenilir prevalans çalışmasına rastlanmamıştır. 1990'lı yıllarda dünya çapındaki en sık görülen 6. ölüm nedeni olan KOAH'ın prevelansı yıllar içinde artış göstermiş ve günümüzde ölüm nedenleri içinde 3. sıraya yükselmiştir. 2012 yılı itibari ile dünya çapında KOAH nedeni ile ölüm sayısı yılda 3 milyonu bulmuştur. Sadece iskemik kalp hastalığı ve inme KOAH'tan daha çok ölüme neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre KOAH ilişkili ölümlerin büyük bir kısmı (yaklaşık %90) yetersiz koruma ve kontrol nedeni ile gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde gerçekleşmektedir. KOAH prevalansının önümüzdeki 10 yıl boyunca yükseleceği beklenmekte fakat mortalitenin benzer hızda olacağı öngörülmektedir (2).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının hem hastalara hem de sağlık bakım sistemine ciddi bir yükü vardır. Hastaların; özellikle ağır hastalık ile mücadele edenlerin günlük yaşam aktiviteleri; dispne, öksürük ve ağır halsizlik nedeni ile ciddi anlamda kısıtlanmaktadır. KOAH alevlenmelerinin hastaların yaşam kalitesi ve yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir (3-6). Hastaların önemli bir bölümü, sık sık alevlenme ile acillere başvurmaktadır. Bu hasta grubu “sık alevlenme olan hastalar” olarak tanımlanmaktadır (7). Sık alevlenme ile KOAH ilişkili mortalite arasında sıkı bir ilişki olduğu görülmektedir (8).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinin bu hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin kayda değer bir nedeni olduğu, hastane yatışları nedeni ile ciddi maliyet getirdiği göz önünde bulundurulduğunda KOAH alevlenmelerine sebep olan faktörlerin anlaşılması ve bu faktörlerinin yönetimi için koruma ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda meteorolojik parametrelerin KOAH alevlenmeleri üzerine etkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOAH Tanımı ve Patofizyolojisi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı için küresel insiyatif grubu KOAH'ı; “Genellikle progresyon gösteren, akciğer ve hava yollarının partikül ve gazlara verdiği ileri kronik inflamatuvar cevap ile ilişkili bir hastalık” olarak tanımlamaktadır (9). Rahatsız edici bu partikül ve gazlar, sigara içimi ve biomass yakıtların yanması sonucu açığa çıkar ve inhale edilir (10).

Anatomik olarak KOAH'a; hastaların hava yollarındaki anormal süreçler çok az geri döndürülebilen veya geri döndürülemeyen hava yolu tıkanıklıklarına, amfizeme (alveolar sakların iç duvarlarının rüptürü ile seyreden ve büyük hava boşluklarında havanın tuzaklanmasına yol açan klinik durum) veya iki patolojinin kombinasyonuna yol açabilmektedir. Hastalık genellikle balgamlı öksürüğe neden olan mukus hipersekresyonu ile seyretmekte ve havayollarının bakteriyel temizlenmesinde bozukluklar görülebilmektedir. Bahsedilen anormallikler inhale edilen partikül ve gazların doğrudan hasarlayıcı etkisine sekonder, hücresel inflamatuvar süreçlerin tetiklenmesi ile meydana gelmektedir. KOAH hastalarının hava yollarındaki inflamasyon çok yaygındır ve maruz kalınan etkenlerin elimine edilmesinden ve sigara içiminin bırakılmasından sonra da devam etmektedir (11).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava yolu lümeninde çok sayıda makrofaj, T lenfosit, B lenfosit ve nötrofil bulunması ile karakterize bir olaydır(11). Hava yolu epitel hücreleri, KOAH'ta hava yolu inflamasyonunun amplifikasyonuna katkı sunmaktadır. Hava yolu epitelinin inflamasyon ve hava yolu lümenine verdiği hasar, in-vitro bazal kültürlerde gösterilmiştir (12). Hava yolu epitel hücreleri ve makrofajlar hava yollarında sabit bulunan hücrelerdir. Muhtemelen sigara içimi ve biomas yakıt yanması sonucu ortaya çıkan dumanının solunmasına ilk cevap veren vücut savunma mekanizmalarıdır. Sigara dumanı karsinojenler, oksidanlar, toksik metaller ve bakteriyel endotoksinler dahil 4000 farklı bileşen içermektedir (13-15). Bu bileşenlerin hem hücre hem de hayvan çalışmalarında inflamatuvar cevap, hücre apoptoz ve nekrozuna neden olduğu ve bağışıklık düzensizliğine yol açtığı gösterilmiştir. Birçok çalışma sigara dumanının havayolu epitel hücrelerinden inflamatuvar kemositokinlerin üretimini uyardığını göstermektedir. Kemokinler,

hematopoetik inflamatuvar hücreleri çekmekte ve normalde hava yollarında olmayan bu hücreler hava yollarına hasar vermektedir. Sigara dumanının inhalasyonu ile başlatılan inflamatuvar süreçlerin; havayolunda var olan epitel hücreleri, makrofajlar, lenfositler ve fibroblastlar tarafından devam ettirildiği ve amplifiye edildiği bilinmektedir. Biokitle yakılmasının enerji verimi Batı dünyasının kullandığı enerji kaynaklarından daha azdır. Biyokitlelerin yanması sonucunda karbondioksit, oksidanlar ve kanserojenler gibi gaz ve partiküllü maddeler açığa çıkmaktadır. Biokitle olarak isimlendirilen yaşam alanlarının ısıtılmasında veya yemek pişirmede kullanılan organik materyallerin (odun, kömür, fuel oil, vb.) de yakıt olarak kullanılmasının sonucunda ortaya çıkan dumanın inhalasyonunun hava yolları üzerinde sigara dumanına benzer ölçüde hasarlayıcı etkisi vardır (16, 17).

Her sigara içen bireyin KOAH olmadığı gösterilmiştir ve duyarlı bireylerde hasarlanmanın etkisinin daha fazla olması beklenebilir. KOAH gelişiminde hava kirliliği ve sigara içiminin yanı sıra daha farklı çevresel veya genetik faktörlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir (18).

Sigara içmeyen bireylerde de KOAH gelişimine rastlanılabilmektedir (19-21). Bu hastalarda hastalık gelişiminin patogenezi net olmamak ile beraber genetik ve çevresel faktörler (özellikle pasif sigara içiciliği) suçlanmaktadır. KOAH'a neden olan genetik faktörler hava yolları anormalliklerinin multigenetik (antioksidan, inflamatuvar genler, proteolitik enzimleri kodlayan genler, v.b.) doğası gereği açıklanamamıştır. Amfizeme benzer patolojik anormalliğe neden olan alfa-1 antitripsin eksikliği KOAH benzeri hastalık yapan kalıtsal bir hastalıktır ve SERPINA-1 gen mutasyonuna sekonder gelişmektedir. Alfa-1 antitripsin eksikliği genellikle tipik KOAH'tan farklı sınıflandırılmaktadır (21).

2.2. Akut Alevlenme

Birçok grup ve profesyonel organizasyon alevlenmenin tanımını yapmak üzere bir araya gelmiştir. Tanım yapılırken konsensüs sağlanması, hem konseptin ayırıcılığına varılmasını sağlayacak hem de tanı, tetkik ve tedavi sürecini aydınlatacak klinik çalışmalarda standardizasyonun sağlanmasına yol açacaktır. 1999'da Aspen Akciğer Konferansında yapılan tanımlamaya göre KOAH alevlenme "hastanın

durumunun en az 24 saat sürekli kötü seyretmesi ile karakterize olması ve kötüleşmenin günlük değişimlerden daha ağır seyretmesi” olarak tanımlanmıştır (22). Bu tanımlama ile hastanın kendini kötü hissettiği gün veya akut, kısa süreli nefes darlığı ve öksürük veya diğer klinik kötüleşmelerden bağımsız olarak farklı bir terminoloji ortaya konmuştur (22).

Aspen grubu alevlenmeleri üçe ayırmış ve hafif alevlenmeleri hastaların kendilerinin yönetebileceği artan ilaç gereksinimi yaratan alevlenme; orta alevlenmeyi hastanın kendisinin tıbbi destek aradığı alevlenme; ağır alevlenme ise hastanın veya sağlık bakıcısının fark ettiği ani kötüleşme ve hastaneye yatma gereksinimi olan alevlenme olarak tanımlamıştır (23).

Amerika Göğüs Derneği ve Avrupa Respiratuar Derneği ise benzer bir tanımlama getirmiş ve dispne, öksürük ve balgamı karakteristik özellik olarak tariflemiştir (24).2001’de yayımlanan ilk Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) raporu alevlenmeyi tanımlamamıştır, fakat alevlenmenin belirti ve bulgularını tariflemiştir(23). Nefes darlığı ana belirti olarak tanımlanmış eşlik eden belirtiler olarak hırıltılı solunum, balgam sıklığının ve miktarının artması ve ateş gösterilmiştir. Tanım ayrıca, egzersiz toleransında azalma, ateş ve/veya radyolojik bulguların ortaya çıkmasını alevlenmenin başlangıcının potansiyel indikatörleri olarak işaret etmiştir. En son yayımlanan GOLD tanımı 1999 Aspen Konferansındaki tanım ile benzerlik göstermekte ve öksürük, nefes darlığı ve balgamı alevlenmenin ana ve karakteristik özellikleri olarak göstermektedir (23). GOLD tanımında ayrıca alevlenmenin tedaviyi değiştirmeye neden olabileceğini belirtmekte ve hastaların her alevlenmeyi bildirmesinin ve klinik temasa geçmesinin önemini vurgulamaktadır.

2.3. Alevlenmelerin Klinik Heterojenliği

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmeleri birçok seviyede heterojen karakteristiğe sahiptir. Etiyoloji viral, bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer nedenler olarak sınıflandırılabilir. Her hastanın alevlenme faktörlerine farklı cevaplar verebileceği de unutulmamalıdır. Klinik cevabın belirlenmesinde genetik faktörlerin yol aldığı düşünölmek ile beraber bu konuda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır.

Hastalar altta yatan patofizyolojiye bağımlı olarak da farklı kliniklere sahip olabilirler. Belli zaman aralıklarında yüksek heterojenlikte klinik yanıt veren bireylerde dinamik hiperinflasyon görülme olasılığı yüksektir. Bu nedenle artan respiratuar hız ve dispne ile hasta başvuruları siktir (25). Eşlik eden bronşiektazisi olan hastalarda daha çok balgam üretimi gözlenir ve bu nedenle kronik bakteriyel kolonizasyon oranı siktir. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (26, 27).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarındaki heterojen klinik yansımalar sosyal destekleri ile de ilişkilidir. Daha yetkin sağlık bakıcıları olan hastalar sağlık durumları kötüleştiğinde daha uygun bakım almaktadır. Bu hastaların hastaneye varış süresinin de daha kısa olması beklenir (25).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına eşlik eden hastalıkların da alevlenmelerin heterojenliğine katkısı olması muhtemeldir. Öncelikle kalp yetmezliği gibi ayırıcı tanıda düşünülmesi muhtemel durumlar KOAH alevlenme tanısının konmasını geciktirebilir. İkinci olarak birçok komorbidite, hastalığın alevlenmesinin yönetimini karmaşıktırmaktadır. Örnek olarak hem KOAH, hem diyabeti olan hastada sistemik kortikosteroid tedavisinin uygulanması verilebilir. Komorbiditelerin varlığı alevlenmenin etki alanını büyütme ve alevlenme tedavisini de etkilemektedir. Klinik çalışmalarda ağır komorbiditesi olan hastalar genellikle çalışmalara dahil edilmediğinden ötürü bu gruptaki hastaların yönetimi konusundaki klinik bilgiler yetersiz olabilmektedir (25).

Altta yatan akciğer hastalığının ağırlığı, alevlenme için uygulanabilecek klinik girişimin doğası üzerine çok etkilidir. Akciğer fonksiyonları ileri derece bozulmuş ve bazal yüksek nazal oksijen ihtiyacı olan hastalarda, akciğer fonksiyonlarında minimal gerileme olması durumunda dahi entübasyon ihtiyacı duyulabilir. Öte yandan akciğer fonksiyonları yeterli olan hastalar ciddi alevlenmeleri daha iyi tolere edebilir (25).

Alevlenmelere klinik cevap da heterojen olabilmektedir. Hastaların prodromal semptomları hakkında bilgi azdır ve bu prodrom semptomların ne tür alevlenmelere neden olduğu bilinmemektedir. Spesifik ajanlar ve bu ajanlara bağlı spesifik bulguların varlığının alevlenmelerin ağırlığı ile ilişkisi hakkında da bilinen

bilgiler çok kısıtlıdır. Sadece viral ajanlara bağlı alevlenmelerin daha ağır bulgular ile seyrettiği düşünülmektedir. Bu sorular alevlenmelere yaklaşımda geliştirilecek standardize klinik çalışmaların konusu olmalıdır (25). Alevlenmenin başlangıcı ve sonlanımı arasındaki süre bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem alevlenmenin başlangıcı hem de sonlanımının belirlenmesinin tanımında bir konsensüs sağlanmamıştır ve bu sürenin tespit edilmesi zordur. Bazı durumlarda bu sürenin alevlenmenin ağırlığını belirlemede bir ölçüt olması beklenebilir (26, 27).

Hali hazırda çözüme ulaşmayan bir diğer önemli nokta ise başlatıcı olayın tamamen çözülmesi ve hastanın alevlenmesinin klinik olarak sonlanımı arasındaki ilişkidir. Bu kontekste ilk başlatıcı olay kendi kendine iyileşebilir ve hastalar bu iyileşmeden farklı oranlarda etkilenebilir. Günümüzde belirtilen klinik problemlerin tanımlanması veya ölçülmesi için araçlar geliştirilememiştir (26, 27).

2.4. Sık Alevlenme Tipindeki Hastalar

Sık alevlenme öyküsü olan hastalarda akciğer fonksiyonlarının daha hızlı bozulduğu, yaşam kalitesinin daha düşük, hospitalizasyon ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (28-30). Bu sebep ile sık alevlenme nedenlerinin tanımlamak ve riskli hastalara ayrı bir önem vermek gerekmektedir. Alevlenmeler KOAH ağırlığı arttıkça daha şiddetli seyretmektedir (31). Bazı hasta gruplarının ise KOAH ağırlığından bağımsız olarak alevlenmeye duyarlı olduğu ve bu hasta grubunda alevlenme sıklığının en önemli belirleyicisinin geçmiş alevlenme öyküsü olduğu bilinmektedir(32). Sık alevlenme geçiren hastaların intriksek duyarlılık nedeni ile klinik bulgularının başladığı ve respiratuar enfeksiyonlar gibi bazı tetikleyicilere daha çok tepki verdiği düşünülmektedir. Alevlenmeler sistemik ve hava yolu enflamasyonunun artışı ile ilişkilidir ve bakteriyel ve viral enfeksiyonlar tarafından tetiklenmektedir. Bu durum da çevresel faktörler tarafından tetiklenmektedir.

2.5. KOAH Alevlenmelerinin Nedenleri

2.5.1. Enfeksiyöz Nedenler

Kuzey yarım kürede KOAH atakları kış aylarında siktir ve daha ağır seyretmektedir. Dış ortam havasındaki düşüşler ile beraber KOAH hastalarının

akciğer kapasitelerinde küçük ama kayda değer azalmalar olduğu kaydedilmiştir. Alevlenmelerin artışı kış aylarında hava düşüşleri ile solunum yolu virüslerinin prevalansının artışı olabileceği gibi soğuk havalarda üst solunum yollarının viral enfeksiyonlara daha duyarlı olması olabilir (33).

Rinovirüs nezlenin en önemli etmenidir ve viral enfeksiyonların KOAH alevlenmeyi tetikleyen unsurlardan biridir. Nezle benzeri semptomlar ile alevlenme arasındaki ilişki gösterilmiştir. Seemungal ve ark. yaptıkları bir çalışma alevlenme öncesi 18 güne kadar geçirilen semptomatik nezlenin KOAH alevlenmelerine %64 oranında eşik ettiğini göstermiştir. Moleküler biyoloji polimeraz zincir reaksiyon (PCR) teknikleri kullanılarak yapılan bu çalışmada, rinovirüslerin KOAH alevlenmelerinin nedeni olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Londra KOAH kohortundan gelen verilere göre alevlenmelerin %40'a kadar olan oranı respiratuar viral enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Rinovirüs en sıklıkla izole edilen respiratuar virüs olup, tüm viral alevlenmelerin %58'inden sorumlu tutulmaktadır(34). Nezle ve dispne ile ilişkili alevlenmelerin, pik akımda daha büyük düşüşe neden olduğu, nekahet dönemini uzattığı ve başta interlökin-6 olmak üzere havayolunda daha çok inflamatuvar sitokin salımını tetiklediği gösterilmiştir (35,36). Rohde ve ark. araştırmasında ise hospitalize edilen hastalar değerlendirmeye alınmış, alevlenmelerin %56'sının viral kökenli etmenler tarafından başladığı ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada rinovirus yatan hastalarda da en sık rastlanan virüs olarak tespit edilmiş ve alevlenmelerin %36'sında izole edilmiştir (37).

Mallia ve ark.yaptığı çalışmada rinovirüslere interferon-B üretim cevabının KOAH hastalarında bozuk olduğu gösterilmiştir(38). KOAH hastalarından alınan hücreler ile yapılan çalışmalarda ise kontrol ile karşılaştırıldığında, hastalıklı hücrelerin rinovirüs enfeksiyonunun viral titresinin ve kopya sayısının yüksek olduğu gösterilmiştir(39). Ek bulgulardan biri ise interselüler adhezyon molekülü-1'in(ICAM-1) KOAH'lı hastaların bronşiyel epitelde upregüle olmasıdır. ICAM-1 rinovirus majör grup reseptörüdür (40).

Çocuklarda respiratuar sinsisyal virüs (RSV) kış aylarında hastane başvurularında önemli artışlara neden olmaktadır (41). RSV aktivitesinin hava sıcaklığının düşüşü ile beraber arttığı bilinmektedir (42). Seemungal ve ark.

alevlenme esnasında aldıkları burun aspiratlarında RSV tespit etmişlerdir. İlginç olarak Stabil KOAH hastalarında, alevlenmeye göre daha çok RSV tespit edilmektedir (23,5% vs 14,2%)(34). RSV tespit edilen stabil KOAH hastalarında inflamatuvar markerlar yükselmiş, gaz değişimi ileri derece bozulmuş ve akciğer fonksiyonundaki bozulma hızlanmıştır. Bu durum KOAH'ta meydana gelen kronik hava yolu enfeksiyonunun nedenlerinden birinde RSV olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (34, 43).

Influenza KOAH'ta görece olarak az tespit edilmektedir(34). Bu fenomenin nedeni KOAH hastalarının influenzaya karşı rutin aşılama olabilir. Kronik Akciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda yapılan bir çalışmada, aşılanmanın influenza mevsiminde hastaları hastaneye yatıştan koruduğu gösterilmiştir (44).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarının hava yollarında sıklıkla toplum kökenli ve patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonu mevcuttur. Belli bir bölgede var olan bütün mikroorganizma popülasyonuna mikrobiyom adı verilmektedir. KOAH hastalarının havayollarının mikrobiyomu konusundaki çalışmalar yeni yeni ortaya çıkmaktadır ve mikrobiyom anormalliklerinin detayı bilinmemektedir (45).Normal insan havayolunun steril olduğu ve geleneksel olarak mikroorganizmalar sadece kültür yolu ile tanımlanmamasıdır. PCR ve diğer moleküler biyoloji gereçleri gibi mikrobiyolojik yeni yöntemlerin yaygınlaşması ile yapılan mikrobiyom çalışmalarında ise sağlıklı bireylerde non-patojenik mikroorganizmaların hava yollarında kolonizasyonun olabileceğini düşündürmektedir. KOAH hastalarında sağlıklı bireylerde var olan havayolu mikrobiyomununkinden daha fazla non patojenik mikroorganizma bulunduğu veya sağlıklı hava yolu mikrobiyomunda olması beklenmeyen mikroorganizmaların kolonize olduğu düşünülmektedir (45).

Standart teknikler uygulanarak alınan balgam kültürlerinde %40-60 oranında KOAH alevlenmelerinde bakteri üremektedir(46). KOAH Alevlenmelerinde en sık izole edilen türler H. influenza, M. catarrhalis ve S. pneumoniae'dir. Daha az sıklıkta ise Pseudomonas aeruginosa, gram negatif Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Haemophilus parainfluenzae ve Haemophilus hemolyticus izole edilebilmektedir (47, 48). KOAH'lı hastaların havayolunda pek çok farklı

mikroorganizma kolonizedir. Tipik olarak Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis hava yollarında sıklıkla izole edilmektedir. Ağır hastalıkta ise Pseudomonas aeruginosa kolonizasyonu sıktır. Mikrobiyomun değişime uğramasının KOAH'ta hava yolu inflamasyonunun önemli etkeni olduğundan şüphelenilmektedir (45).

Bakterilerin KOAH alevlenmelerinin bir nedeni olduğunu destekleyen bazı kanıtlar antibiyotik çalışmalarından gelmektedir. Anthonisen ve ark.hazırladığı tarihi seminal sunumda alevlenmelerin antibiyotiklerden fayda gördüğünden bahsedilmektedir (49).

Dispne, balgam volümü ve balgam pürülansının arttığı hastalarda antibiyotik tedavisinden önemli oranda fayda görülmektedir. Bu klinik özelliklerden sadece bir tanesini gösteren hastalarda ise antibiyotiklerden klinik fayda görülmemektedir. Bahsedilen çalışmadan sonra araştırmalarda balgamdaki bakteri karakteristiklerine ve bakteri yüküne eğilmeye başlanmıştır. Teorik olarak havayollarındaki bakteriyel enfeksiyonlar nötrofil göçünü tetikler ve mukoid sekresyonların pürülana dönmesi beklenir (Nötrofil kaynaklı miyeloperoksidaz yeşildir). Antibiyotik tedavisi bakteri yükünü azaltarak bu süreci geriye sarmaktadır (50). KOAH alevlenmeleri esnasında yapılan çalışmalarda balgamın pürülan olması durumunda hastaların %84'ünde bakteri üremesi saptanırken, balgamın mukoid olması durumunda ise bakteri üremesi %38'lere düşmektedir. Pozitif pürülan kültürlerde ortalama bakteri yükü de mukoid örneklerle göre daha yüksektir. Aynı hastalar antibiyotik tedavisi sonrası stabil dönemde tekrar değerlendirildiğinde pürülan balgamı olan hastalarda kliniğin çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Pürülan alevlenmeler ile semikantitatif nötrofil sayısı ve balgam rengi arasındaki ilişki de belirgindir (50).

Stabil KOAH hastalarında, daha koyu balgam rengi bronşiyel bakteri kolonizasyonunu yansıtabilmektedir (51). Koyu balgam geleneksel olarak klinik stabil KOAH hastalarının alt solunum yollarından alınan örneklerden ekilen kültürlerde, aşikâr yüksek sayıda bakteri üremesi ile gösterilmektedir. Alt solunum yollarındaki bakteriler savunma mekanizmasını bozar ve böylelikle epitel hücre hasarına, mukosilier klirensin azalması, kronik mukus sekresyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyon, ileri epitel hücre hasarı ile devam eden kısır döngüye neden olur.

Solunum yolu savunmasının bahsedilen kısır döngü ile daha çok etkilenmesi bakteri tutunması ve üremesine yol açmaktadır (52). Bu mekanizma stabil durumda kolonizasyonun alevlenme frekansını artırması ile açıklana bilmektedir (53).

Sağlıklı insanların alt hava yollarının steril olduğu düşünülürken, son dönemde kültürden bağımsız 16S-rRNA kullanılarak yapılan moleküler tekniklerin gelişmesi bu asimptota karşı bulgular keşfedilmesinin yolunu açmıştır. 16S-rRNA geni bütün bakterilerde var olan prokaryotik Deoksiribonükleik asit (DNA) bölümüdür. 16S-rRNA gene sekansları hiperdeğişken bölgeler içermektedir ve bu bölgelerin analizi ile tür-spesifik imza sekanslar bulunarak bakteriler tanımlanabilmektedir (54). 16S-rRNA gene sekanslaması ile bakteriyel tanımlama geleneksel yöntemlere göre daha isabetli ve kesin olabilmektedir. Hilty ve ark. yaptığı çalışmada polimorfik bakteriyel 16S-rRNA geni analiz edilerek astım, KOAH ve sağlıklı hasta gruplarının hava yollarındaki bakteri kompozisyonu araştırılmıştır (54). 5000 üzeri bakteriyel 16S-rRNA sekansı 43 farklı hastadan elde edilmiş ve bütün hasta gruplarının bronşiyel ağaçları nonsteril bulunmuştur. Moleküler teknikler kullanılarak yapılan ileri çalışmalarda ağır KOAH'lı hastaların kendi akciğerlerinin içinde bile bakteriyel komüniteler arasında kayda değer mikrobiyotik farklar tespit edilmiştir (55). Her ne kadar bu teknikler kullanılarak elde edilen veriler heyecan verici olsa da bu veriler dikkatle yorumlanmalıdır. Bu teknikler kullanılarak yapılan çalışmalarda örneklemelerin küçük olduğunu hatırlanmalı ve tekniklerin klinik uygulamalarının sınırlı olduğu bilinmelidir(54, 55).

Potansiyel patojenik mikroorganizmaların prevalansı ve balgamda saptanan havayolu bakteri yükünün stabil durumdan alevlenmeye dönüşümü artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir(56, 57). Hava yolunda en sık izole edilen organizma *H. Influenzae*'dir. Bu mikroorganizmayı *M. catarrhalis* ve *S. pneumoniae* takip eder (56). Stabil durumda ve alevlenme esnasında korunmuş fırça spesimenleri kullanılarak yapılan çalışmalarda alevlenmede pozitif bakteriyel kültürlerin prevalansının arttığı gösterilmiştir. Stabil durumda potansiyel patojenik mikroorganizmalar ile kolonize olan hastalarda hastalık daha ağır seyretmekte, zorlu ekspiryum hacminin 1. saniyesi (FEV1) düşmektedir. Multivariante analizlerde ise yüksek potansiyel patojenik mikroorganizma yükünün alt solunum yol sekresyonlarında tespit edilmesi,

alevlenme riskinin ve akciğer fonksiyon bozukluklarının majör belirleyicileri olduğu gösterilmiştir (57). Balgamın moleküler analizinde yeni patojen bakteri türünün ortaya çıkması (H. influenzae, M. catarrhalis ve S. pneumoniae) alevlenme riskini istatistiksel olarak anlamlı artırmaktadır (48).

Sık alevlenmesi olan hastalarda alt solunum yollarındaki bakteri kolonizasyon insidansı yüksektir ve bakteriler viral enfeksiyona duyarlılığın artmasında rol oynuyor olabilir (53). Örneğin H. influenza, ICAM-1 ve Toll-like reseptör 3 ekspresyonunu artırmakta ve kültür koşullarında insan havayolu epitel hücrelerine rinovirusun daha çok tutunmasına yol açmaktadır (58). Bakteri ile kolonize olan hastalar bu sebep ile viral nedenler ile tetiklenen alevlenmelerin gelişimine daha duyarlı olabilir. Wilkinson ve ark.'nın yaptığı çalışmada viral ve bakteriyel enfeksiyonların KOAH'lı hastalarda alevlenmeler üzerinde sinerjistik etki yaptığı gösterilmiştir. Bakteri ve viral enfeksiyonun beraber görüldüğü alevlenmeler sadece bakteri ya da sadece viral enfeksiyona bağlı alevlenmelere göre daha ağır seyretmekte ve FEV1 düşüşü daha derin olmaktadır. İnsan rinovirüs ve H. influenza bağımlı alevlenmeler, olmayanlara göre daha büyük bakteriyel yük ve enflamasyon göstermektedir. KOAH alevlenmeleri nedeni ile hospitalize edilen hastalarında bakteriyel ve viral koenfeksiyon beraberliği hastane yatış süresini uzatmakta ve akciğer fonksiyonlarını önemli miktarda düşürmektedir (59).

2.5.2. Çevresel Faktörlerin KOAH Alevlenmesindeki Yeri

Solunan havanın bileşenlerinin oranı, sıcaklığı, nemi gibi çevresel faktörlerin değişimi ve hava kirliliği havayolu inflamasyonunu şiddetlendirebilmekte ve KOAH alevlenmesine neden olabilmektedir. Enfeksiyon, sosyal faktörler ve medikal tedavi gibi diğer faktörler ise KOAH'lı hastaların çevresel uyaranlara verdiği cevabı modifiye edebilmektedir (60).

Hava kirliliği kardiyak ve respiratuar hastalıkları olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (60). En önemli açık alan hava kirlleticileri azot dioksit (N_2O), ozon (O_3), kükürt dioksit (SO_2), partikül madde (PM) ve karbonmonoksittir (CO). N_2O , SO_2 , PM ve CO'nun temel kaynağı içten yanmalı motorlu araçlar, elektrik santralleri ve fabrikalardır. Fotokimyasal sisin en önemli birleşeni olan O_3 ,

oksijen, nitrik oksit (NO) ve uçucu organik bileşikler; güneş ışığı ve sıcaklığın varlığında komplike fotokimyasal tepkimeler varlığında sentezlenmektedir (61, 62).

Partiküllü maddeler katı, sıvı havada uçuşan maddelere veren ortak isimdir. 10 mm altında aerodinamik çapı olan PM'ler solunabilir aralıktadır ve alt solunum yoluna penetre olabilir. PM 2,5-10 olan partiküllere kaba partiküller ismi verilir. Havadaki ince partiküller genellikle PM 2,5'dir. Bunun dışında 100 nanometrenin altındaki ultraince PM'ler de havada bulunabilmektedir. Boyutları nedeni ile PM 2,5 ve ultraince PM'lerin, kaba partiküllere göre solunum ile hava yolunun derinliklerine daha çok sirayet edebildiği düşünülmektedir (61, 62).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan büyük ölçekli çalışmalarda hava kirliliği ile KOAH hastane başvuruları arasında sıkı ilişki tespit edilmiştir (63). Asya ülkelerinde büyük ölçekli çalışmalar eksiktir, fakat PM 10 ve SO₂ seviyelerinin artışı ile mortalite arasında ilişki bulunmuş fakat KOAH hastane başvurusu ya da KOAH ilişki mortalite bu verilerden ayıklanarak sunulmamıştır (64).

Yapılan bir girişim çalışmasında Hong Kong'da kullanılan fueloillerin içeriğindeki kükürt oranı %0,5'in altına düşürülmüş ve yıllık bütün ölüm nedenlerin %2,1 düşerken, solunumsal ölümler %3,9, kardiyovasküler olaylara sekonder ölümler ise %2 oranında azalmıştır (65). Hong Kong'da yapılan başka bir araştırmada ise KOAH alevlenmeleri üzerine hava kirleticilerin etkisi araştırılmış ve SO₂, NO₂, PM 10 ve PM 2,5'in havadaki içeriğinin artması ile KOAH akut alevlenmelerin hastane yatışları arasında kayda değer direkt ilişki saptanmıştır. Hava kirleticilerinin yüksek seviyeleri hem KOAH akut alevlenmeleri nedeni ile olan yatışları hem de acil servis başvurularını artırmaktadır (66). Hava kirliliğinin olan zamanlarda aile hekimlerinin astım ve her ne kadar KOAH için spesifik olmasa da alt solunum yolları hastalığı ile ilgili konsültasyonlarının da arttığı gösterilmiştir (67).

Hava kirliliği KOAH ilişkili mortaliteyi artırmaktadır (68), fakat bu mortalite artışının akut alevlenmeye sekonder mi olduğu, yoksa pnömoni veya kardiyovasküler olaylar ile mi daha ilişkili olduğu bilinmemektedir (67).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesine yol açan kirleticilere

maruziyet muhtemelen kirleticilerin respiratuar epitel üzerindeki zararlı etkilerinden kaynaklanmaktadır. Sağlıklı erişkin insanlarda yapılan çalışmalarda O₃'ü konsantrasyonunun artması akciğerde selüler ve biyokimyasal inflamatuvar değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalarda sağlıklı yetişkinlerin bronkoalveolar lavajında O₃ maruziyeti sonrasında nötrofil sayısının, immunoreaktif elastaz, albümin, protein ve immunoglobulin G seviyesinin filtrelenmiş hava inhale eden deneklere göre arttığı gösterilmiştir (69). Epitel permeabilitesi de O₃ maruziyeti sonrasında değişmektedir (70).

Nitrojen dioksit maruziyeti de hava yolunda makrofaj ve T lenfositlerinin seviyesini artırmaktadır. Bu durum yapılan sağlıklı gönüllülerde yapılan bir bronkoalveolar lavaj incelenmesinde CD45RO+ lenfositlerin, B hücrelerin ve NK hücrelerin sayısının artması ile gösterilmiştir (71). Partiküllü kirleticilerin incelenmesinde farklı boyutlardaki PM'lerin her birinin respiratuar epitele hasar verici etkisi olduğu gösterilmiştir. Kitlesel olarak değerlendirildiğinde ise kaba granüllere göre ince PM'lerin akciğer ağacında 3 kat daha fazla birikime neden olduğu gösterilmiştir (72). C5a kemotaktik gradiyentle artan duyarlılık, PM'ye maruz kalan makrofajların hava yollarında daha uzun süre kalmasına ve dozun birikmesine neden olabilir(73). Diğer taraftan özellikle kaba PM'lerin içinde var olan bakteriyel endotoksinler aracılığı ile makrofajların sitokin üretimini artırmaktadır (74). Kentsel havadaki partikül kirliliğinin hava yollarını etkilemesinin en önemli mekanizmalarından birisi de oksidatif stres ile indüklenen DNA hasarıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada, hem iç hem dış ortamda PM maruziyetinde DNA'da glutatyon oksidasyonu tetiklediği göstermiştir (75). SO₂ üst solunum yollarında ileri derece çözünabilir bir maddedir ve respiratuar mukozada hızlı etkili irritan etki gösterebilmektedir(76). Yapılan çalışmalarda düşük seviyelerdeki CO'nun bile oksidatif stresi intraselüler bağlanma bölgelerine olan yarışmacı reaksiyon ile tetiklediği görülmüştür (77).

Hava kirleticilerine olan maruziyetin sistemik etkileri de bulunmaktadır. Akciğerde üretilen sitokinler kemik iliğini uyarmakta ve lökositoz ve trombositoz meydana gelmekte, karaciğer uyarımı ile akut faz proteinlerin olan C-reaktif protein ve fibrinojen üretimi hızlanmaktadır(78). Akut hava kirliliğinin tek bir episode bile

dolaşımdaki interlökin(IL)-1b ve IL-6 seviyelerini artırmaktadır (79). Bu akut faz reaktanları ve inflamatuvar sitokinlerin koagülasyonu artırarak büyük popülasyon çalışmalarında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı gösterilmiştir (78).

2.6. Meteorolojik Parametrelerin İnsan Sağlığı ve KOAH Alevlenme Üzerine Etkisi

2.6.1. Sıcaklığın Etkisi

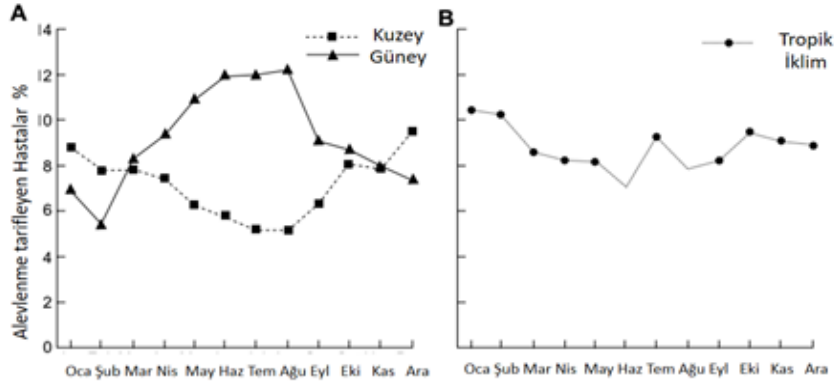
Küresel ısınma ve mevsimsel değişimlerin insan sağlığı üzerine etkisini inceleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda termal stresin altta yatan kardiyovasküler veya solunumsal patolojileri olan hastalarda stabilite bozulmakta ve alevlenme görülebilmekte, direk hastalık oluşabilmekte ve ölümlere neden olabilmektedir (80, 81). Hava sıcaklığı ile mortalite/morbiditenin ilişkisinin incelendiği çalışmalarda, sıcaklık mortalite eğrisinde en düşük noktada mortalite/morbiditenin en fazla olduğu kabul gören eğilimdir (82, 83). Esas olarak insan sağlığı ile bu tür meteorolojik parametreler arasındaki ilişki muhtemelen hem bağımsız hemde birleşik olarak güçlü etkileşim içindedir. Sıcaklığın insan sağlığı üzerindeki bağımsız etkileri çok iyi tanımlanmış olsa da sıcaklık ile beraber eklenen faktörlerin insan sağlığı üzerine etkisi de görmezden gelinmez. Sıcaklık ile etkileşim içinde olan hava kirliliği, nem, rüzgâr, atmosfer basıncının insan sağlığı ve kardiyopulmoner sistem üzerine etkisi de gösterilmiştir (84).

Sıcaklık değişimlerinin KOAH alevlenmeleri üzerine etkisi olabilmektedir. Acil servise solunumsal şikâyet ile başvuruların arasındaki ilişkiyi değerlendirildiği bir çalışmada özellikle 75 yaş sonrası hastalarda başvuruların arttığı gösterilmiştir (85).

Çeşitli çalışmalarda hem yüksek hem düşük hava sıcaklığına maruz kalmanın solunum yolları hastalıklarına zemin hazırladığı ve yol açtığı gösterilmiştir. Makinenve ark.çalışmalarında düşük hava ısısının tekrarlayan solunum yolları enfeksiyonların yol açtığı gösterilmiştir (84). Danielides ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada ise soğuk havanın akut larenjit insidansını artırdığını göstermiştir (86). Yapılan başka bir çalışmada da eşik değerinin aşılması durumunda her 1,8 celsius

derecelik farkın solunum yolu patolojilerinin %4,5 arttırdığı gösterilmiştir (87). Başka bir çalışmada ise, rinovirusün 33-35 C'de hızlı şekilde replike olduğunu ve solunum yolu viral enfeksiyon sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (88). Sıcak havalarda ise, solunum yolları şikâyetlerini artıran en önemli mekanizmanın; vital organlardan ayrılan kanın subkutan alanlarda birikmesi ve bu durumun akciğer ek yük getirmesidir(89). Doğu Londra'da yapılan bir çalışmada 12 aylık zaman diliminde hem yatak odası hem de dış ortam sıcaklığı değerlendirilmiş, ısı azalmasının ile akut alevlenme sıklığında artmaya ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (33).

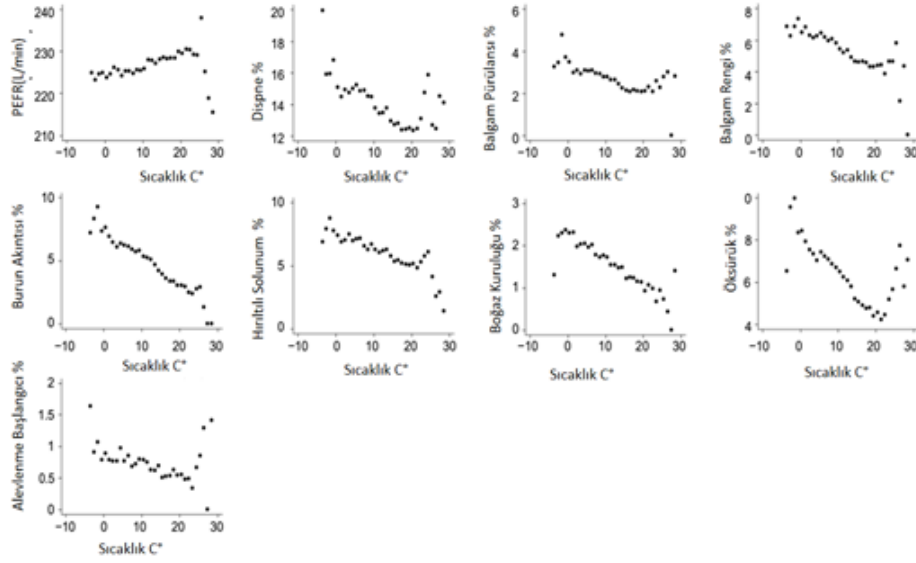
Günümüzde sadece bir tane küresel çalışmada alevlenme ile mevsim değişimleri arasındaki ilişkiyi ortaya konmuştur. 3 yıllık verilerin toplandığı bu çalışmada Towards a Revolution in COPD Health (TORCH) çalışması temel olarak salmatarol ve flutikazon propionat ile placebonun etkileri karşılaştırılmış ve yan verilerde mevsimsel etkilerin alevlenmeye etkisi de tespit edilmiştir. Çalışmaya küresel ölçekte 6112 hasta katılmıştır (90). Kuzey yarım küre hastaların %9'unda kasım ve şubat ayları arasında alevlenme görülürken bu oran haziran-ağustos arasında %5'lere kadar düşmektedir. Başka bir deyiş ile kış aylarında alevlenme yaz aylarına oranla %80 daha çok olmaktadır. Güney yarım kürede ise hastaların %12'si güney yarım küre kışı olan haziran-ağustos aylarında alevlenme geçirirken kasım-şubat aylarında %7 atak geçirmektedir. Yani kışın %71 daha çok atak olmaktadır. Bu bilgiler ışığında tropikal iklimi olan bölgeler dışında alevlenmelerin mevsimsel değişimi küresel bir fenomendir denebilir. Bir diğer büyük çok merkezli randomize kontrollü mevsim ile alevlenme arasındaki ilişkiyi ortaya koyan araştırmada ise kuzey yarım kürede yaşayan 7376 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Prevention Of Exacerbations with Tiotropium in COPD (POET-COPD) isimli bu çalışmada alevlenme 3 veya daha fazla gün süren ve 7 gün aralıklı olan oral kortikosteroid, antibiyotik veya hastane yatış gerektiren solunum şikayetlerinin artması (dispne, öksürük, balgam, hırıltılı solunum ve göğüs darlığı gibi) ile seyreden durum olarak tanımlanmıştır. Kış süresinde (Kasım-Şubat) alevlenme hızı 100 hastada 7,63 iken bu oran yaz aylarında (Haziran-Ağustos) 100 hastada 3,53'e düşmektedir(91) (Şekil 1).



Şekil 1. Kuzey yarımküre, güney yarım küre ve tropik bölgelerde KOAH alevlenmelerinin mevsimsel dağılımı

Tek merkezli bir çalışmada benzer gözlemler daha küçük sayıda hasta gruplarında gözlemlenmiştir (92). Birleşik Krallıkta 1995 ile 2009 yılları arasında Londra’da ikamet eden KOAH hastalarının incelendiği bir kohort çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada alevlenme 2 gün üst üste bir majör respiratuar semptom (dispne, balgam artışı) görülmesi yanında bir minör semptomun (nezle, hırıltı, boğaz kuruluğu, basit öksürük) görülmesi olarak tanımlanmıştır. 307 hastanın dahil edildiği bu çalışmada toplamda 1052 alevlenme, kış aylarında 676 alevlenme ise yaz aylarında tespit edilmiştir(93).

Kanada’da 71 KOAH hastası ile yapılan günlük tutmaya dayalı kohort çalışmasında ise, akut alevlenme 2 gün üst üste hastalığın semptom seviyesinin yüksek olması olarak tanımlanmış ve hastalar hemşire tarafından ev viziteleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmada Noel bayramı periyodunda (Aralık 1-Ocak 17) haftada ortalama 6,7 alevlenme tespit edilmiş, 18 Ocak’tan 30 Nisan’a kadar süre boyunca ise bu hız haftada ortalama 4,3’e düşmüştür(94). Yapılan retrospektif çalışmalarda solunum hastalıkları için aile hekimliği polikliniklerine başvurular incelenmiş ve KOAH konsültasyonlarının kış aylarında arttığı gösterilmiştir. 1992 Ocak ayında başlayıp Kasım 2002 tarihinde biten bu çalışmada kış aylarında RSV ve grip-ilişkili astım sıklığında da artış gösterilmiştir(95) (Şekil 2).



Şekil 2. KOAH Alevlenme semptomları ile sıcaklık değerleri arasındaki ilişki

2.6.2. Nemin Etkisi

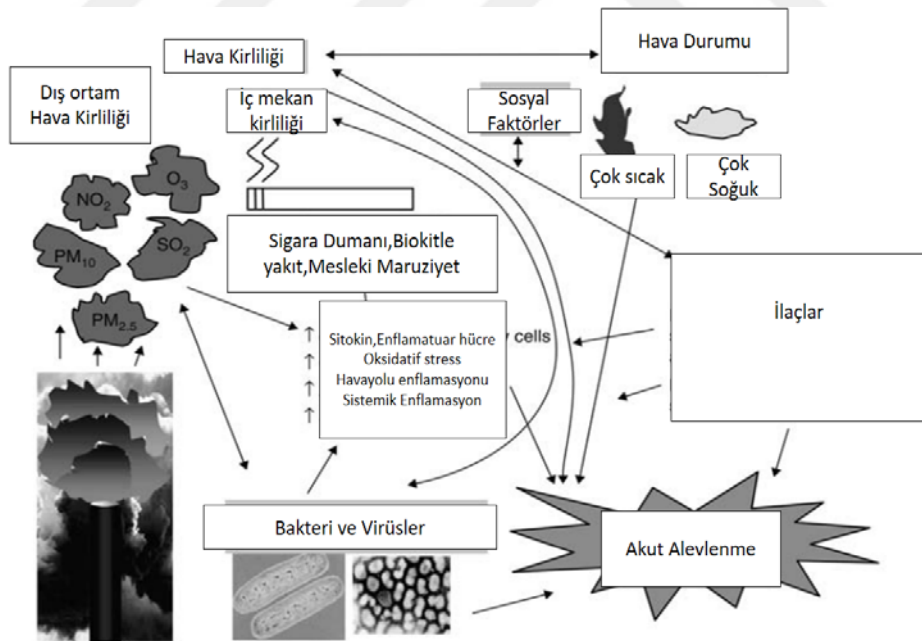
Sıcaklığın insan sağlığı üzerinde etkisine kıyasla, nemin etkisi konusundaki çalışmalar daha kısıtlıdır. Genel olarak kabul gören fikir nemin %40 ile %60 arasında iken, daha az sağlık problemine yol açtığıdır (96). Teorik olarak kuru havaya maruziyet sonucu nazal mukoza harabiyeti, nazal epitel hasarı, mukosilier aktivitenin azalması sonucu, solunum yolları hastalıklarına yakalanma riski artar (97). Yüksek sıcaklıklar özellikle yüksek nem ile birleştiğinde insan sağlığı üzerine daha çok olumsuz etkisi olmaktadır (96). Ek olarak hayvan deneylerinde yüksek sıcaklığa maruz bırakılan koyunlarda yüksek nemde solunum cevabının yüksek sıcaklık düşük neme göre daha çok olduğu tespit edilmiştir (98). Yüksek nem yüksek sıcaklık kombinasyonu vücudun evaporizasyon ile soğuma mekanizmasını etkilemekte kayda değer bir rahatsızlık yaratmakta ve solunum yan etkilerinin dışında sıcak çarpması ve olası ölümler neden olabilmektedir.

Nastos ve ark. yaptıkları çalışmada, düşük nem ile solunum yolları hastalıkları arasında kayda değer ilişki olmadığını belirtmiştir (99). Çeşitli nem seviyelerinde, viral büyüme ve replikasyonun artabileceği, buna bağlı olarak üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarının önemli oranda değişebileceği bildirilmiştir. %40altı nem seviyelerinde influenza virüs tiplerinin yaşam süresinin arttığı (100); bununla birlikte yüksek nem oranlarında influenza A ve B virüslerinin aktivitelerinde

artış saptanmıştır (97). Yapılan bir laboratuvar çalışmasında, M. pnemonia patojeninin %90 nem oranında yüksek sağkalım gösterirken, %60-80 nem seviyelerinde ise mortalite gösterdiği gösterilmiştir (101).

2.6.3. Diğer Faktörler

Hava kirleticileri bazı enfeksiyöz ajanlar ile etkileşiyor olabilir. Çevresel ajanlar respiratuar viral enfeksiyonların kliniğini modifiye edebilir. Hava kirliliği seviyesinin yüksek olduğu yerlerde maruz kalan bireylerin hastalığının daha ağır seyrettiği ve sağlık sonlanımının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Hücre kültürü çalışmasında rinovirus 16 ile enfekte hücrelerde NO₂ ve O₃'ün proinflatuar sitokin salınımını artırdığı ettiği gösterilmiştir(102). Invitro çalışmalarda PM 10partiküllerin oksidatif stresi indüklediği ve bu indüklemenin nükleer faktör kappa B aktivasyonu, histon asetilasyonu ve CXCL8 üretimini artırdığı gösterilmiştir(103). Yapılan başka bir hücre kültürü çalışmasında adenovirus enfekte hücrelerinde benzer inflamatuvar cevapları gösterdiği tespit edilmiştir (104) (Şekil 3).



Şekil 3. Faktörler ve KOAH alevlenme arasındaki ilişki

Hava kirletici ajanlar sıcaklık ile sıkı ilişki halindedir. Daha önce yapılan çalışmalarda özellikle sıcak havalarda O₃ ve PM 10 seviyelerinin artışının KOAH ve pnömoni nedeni ile hastane başvuru sıklığı ve yatışlarını yükselttiği gösterilmiştir

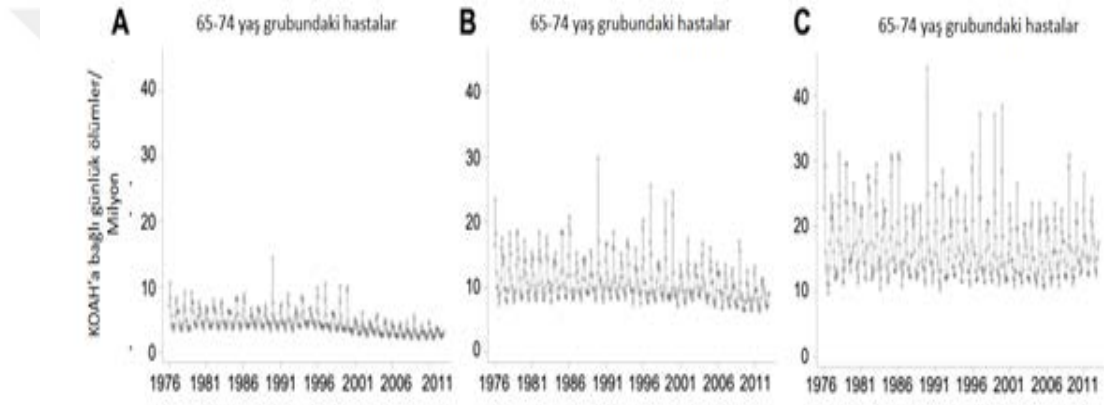
(105). O_3 seviyesi yaz aylarında genellikle yüksek seyretmektedir. O_3 'ün çok reaktif bir birleşik olduğu düşünüldüğünde konsantrasyonlarının dış ortamda iç ortama göre daha fazla olduğu aşikârdır. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ise çelişkili olarak kış aylarında O_3 seviyesinin akut KOAH alevlenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum dış ortamda geçirilen zamanın süresi hava kirleticilere olan maruziyetin artması bu durumu açıklamamıştır (76). Kışın soğuk geçtiği ülkelerde insanlar daha çok yaz aylarında dış ortam kirleticilerine maruz kalmaktadır. Hong Kong gibi şehirlerde ise kış aylarında hava ılıktır ve genellikle ek ısıtıcılara ihtiyaç duyulmamaktadır. Bireyler ventilasyon ihtiyacı nedeni ile pencereler genellikle açık tutulmaktadır. Yaz aylarında ise insanlar sıklıkla hava iklimlendiricilerini kullanarak binaların içinde vakit geçirmektedir. Klimalı evlerde pencere ile ventilasyonun sağlandığı evlere göre hava değişim oranı daha düşüktür ve santral havalandırması olan evler az dış ortam kirleticilerinin etkisine kapalıdır (106). Santral havalandırması olan evlerde yaşayan insanlar daha az dış ortam kirleticilerine maruz kalmakta ve hava kirliliğinin sağlık üzerine olumsuz etkileri bu popülasyonda daha az olmaktadır (106) (Şekil 1).

Sosyal faktörler ve hava kirliliğine cevap arasındaki ilişki ile ilgili veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda düşük gelirli ve eğitimsiz bireylerde sağlık sonuçlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (107, 108). Brezilyanın Sao Paulo şehrinde yapılan bir çalışmada sosyoekonomik karakteristik özelliklerin iyileştikçe akut alevlenmelerin arttığı görülmüştür(109) (Şekil 1). Dublinde kömür satılmasının yasaklanması ve Hong Kong'da fueloilin kükürt bileşeninin sınırlandırılması hava kalitesini artırmış ve toplumdaki solunumsal ve kardiyak ölümleri azaltmıştır (110).

2.6.4. KOAH Mortalitesi Üzerine Mevsimlerin Etkisi

İngiltere ve Galler'de bütün ölümlerin %15'i solunum yolları hastalıklarına bağlıdır. Solunum yolu hastalıkları arasında ise KOAH'ın payı yaklaşık olarak %36 olarak gözlemlenmiştir(111). Birleşik Krallık nüfusunun kış mortalitesine olan duyarlılığının değerlendirildiği bir çalışmada ölümlere temel olarak 2 kategorik değişkenin etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu değişkenler; 13 gün önceki hava sıcaklığı ve halk sağlığı laboratuvarları tarafından tanı konan haftalık influenza A sayısıdır(112). Kış aylarında ölüm oranı en çok yükselen hasta grubu Altta yatan

solunum yolları hastalığı olanlardır. Bu grupta kış/kış dışı ölüm oranı 1:20'dir.KOAH'a bağlı ölümler kış aylarında hissedilen soğuk günlerde kayda değer olarak artmaktadır ve genellikle atmosfer kirliliği üzerine yapılan çalışmalarda kirleticilerin ölüm üzerine etkilerine katkı yaptığı bildirilmektedir(113, 114).Çok az çalışma kış aylarının KOAH mortalitesine etkisini spesifik olarak incelemiştir. Şekil 4'te KOAH'a bağlı ölümler ile mevsimsel değişimlerin arasındaki ilişki net bir şekilde gösterilmektedir.



Şekil 4. KOAH'a bağlı ölümler ile mevsimsel değişimlerin arasındaki ilişki

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ölümleri kış aylarında ve yaşlı hasta gruplarında yüksek seyretmektedir. Atmosfer kirleticileri ile soğuk hava arasındaki en önemli farklardan birisi kirleticilerin KOAH mortalitesine etkisinin hemen görülmesi fakat hava değişimlerinin mortaliteye gecikmiş etkisinin olmasıdır(113). Etkilenmenin hemen olmamasının açıklaması olarak yazarlar bazı öneriler sunmuşlardır. Buna göre; Atmosferdeki kirleticiler mukus üretimini artırmakta ve bronkonstriksiyona neden olmaktadır. Bu durum hali hazırda ağır hasta olan bireylerin dengesini bozabilmektedir. Soğuk ek olarak enfeksiyona eğilimi artırabilmekte ve enfeksiyon yerleştikten sonra ölümlere sebep olabilmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu onayı (Ek 1) alındıktan sonra, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Acil Tıp ABD.'de 01.06.2016-30.06.2017 tarihleri arasında,KOAH atak sebebiyle başvuran hastalar ile retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Tüm olguların yaş, cinsiyet, meslek, yaşanılan yer, eğitim durumu, sigara öyküsü, ısınma şekli, ek hastalık, başvuru zamanı, semptomlar, vital bulgular ve fizik muayene, kan gazı sonuçları, acil servise başvuru sıklığı, yatış sıklıkları, acil servis sonlanımları incelendi. Başvuruların geliştiği süredeki meteorolojik faktörler (sıcaklık, nem, rüzgâr, PM 10, SO₂) incelendi. Meteorolojik faktörlerin ve başvuru öncesi 4 günlük sürenin KOAH başvuru varlığı ve başvuru sıklığı ile arasındaki ilişki incelendi.

KOAH tanısı konulan günlerdeki meteorolojik değişkenler (sıcaklık, nem, rüzgâr, PM 10 ve SO₂ ile KOAH tanısı konmadan önceki günlerdeki meteorolojik değişkenler karşılaştırıldı. Meteorolojik veriler IBM <http://www.wunderground.com> adresinden, hava izleme verileri TC Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'na ait www.havaizleme.gov.tr adresinden alındı.

Çalışmaya acil servise nefes darlığı/solunum sıkıntısı sebebiyle başvuran KOAH dışında tanı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Univariate analizler SPSS for windows 24 versiyonu ile, model analizleri ise R paketi 3.4.1 versiyonunda mgcv kütüphanesi kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro wilk testi ile test edildi. Başvuru olan ve olmayan günlerin meterolojik ölçümlerinin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Meterolojik ölçümler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile test edildi. Meterolojik değişkenlerin ana ve lag etkilerinin hastane başvurusu üzerine etkisi genelleştirilmiş additive logistik regresyon analizi ile, başvuru sayıları üzerine etkisi ise genelleştirilmiş additive poisson regresyon yöntemi ile test edildi. Tahminlerin etki büyüklüğünün gösterilmesinde Odds oranı ve %95 güven aralıkları verildi. p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya belirlenen tarihler arasında KAOH tanısı alan 353dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $71,6\pm9,7$ yılı. Hastaların 271'i (%76,8) erkek, 82'si (%23,2) kadındı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

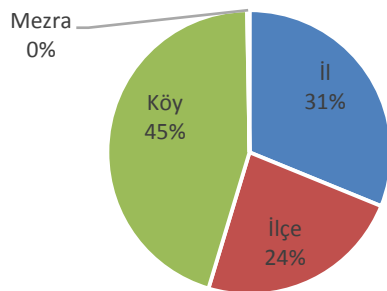
		Ortalama $\pm$ SS/n(%)
Yaş, Ortalama $\pm$ SS		71,6 $\pm$ 9,7
Cinsiyet	Erkek, n(%)	271 (76,8)
	Kadın, n(%)	82 (23,2)

Hastaların 170'inin (%48,2) emekli,65'inin (%18,4) ev hanımı,42'sinin (%) çiftçi,28'inin (%7,9) işçi,19'unun (%5,4) çalışmadığı,11'inin (%3,1) serbest meslek yaptığı,6'sının (%1,7) aşçı,6'sının (%1,7) şoför,3'ünün (%0,8) memur,3'ünün (%0,8) diğer meslekleri yaptığı saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların mesleki özellikleri

	N(%)
Emekli	170 (48,2)
Ev hanımı	65 (18,4)
Çiftçi	42 (11,9)
İşçi	28 (7,9)
Çalışmıyor	19 (5,4)
Serbest	11 (3,1)
Aşçı	6 (1,7)
Şoför	6 (1,7)
Memur	3 (0,8)
Diğer	3 (0,8)

Hastaların 110'u (%31,2) il merkezinde,83'ü (%23,5) ilçe merkezinde,159'u (%45) köyde,1'i ise(%0,3) mevrada yaşıyordu (Şekil 5).



Şekil 5. Hastaların yaşadıkları yer özellikleri

Hastaların 27'sinin (%7,6) Okur-yazar olmadığı, 96'sının (%27,2) okur-yazar olduğu, 157'si (%44,5) ilkokul mezunu, 61'i (%17,3) ortaokul mezunu ve 12'si (%3,4) lise mezunuydu (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların eğitim durumları

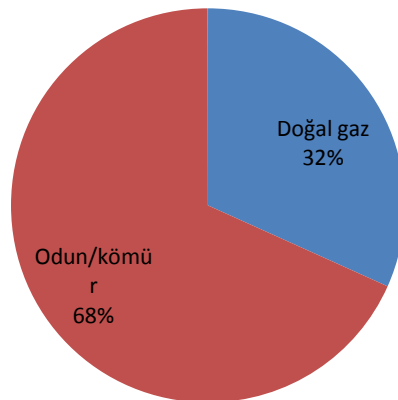
	N(%)
Okur-yazar değil	27 (7,6)
Okur-yazar	96 (27,2)
İlkokul	157 (44,5)
Ortaokul	61 (17,3)
Lise	12 (3,4)

Hastaların 102'sinin (%28,9) sigara kullanmadığı, 4'ünün (%1,1) 0-10 yıl arasında, 37'sinin (%10,5) 11-20 yıl arasında, 99'unun (%28) 21-30 yıl arasında, 86'sının (%24,4) 31-40 yıl arasında, 25'inin (%7,1) 41 yıldan uzun süredir sigara içtiği saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların sigara içme durumları

	N(%)
Yok	102 (28,9)
0-10 yıl	4 (1,1)
11-20 yıl	37 (10,5)
21-30 yıl	99 (28)
31-40 yıl	86 (24,4)
41 yıl üzeri	25 (7,1)

Hastaların 112'sinin (%31,7) ısına şekli doğal gaz, 241'inin (%68,3) ısınma şekli odun veya kömürdür (Şekil 6).



Şekil 6. Hastaların ısınma şekilleri

Çalışmamızda hastaların 61'inin (%17,3) KOAH dışında herhangi bir komorbiditesinin olmadığı, 242'sinin(%68,6) hipertansiyon (HT), 123'ünün(%34,8) koroner arter hastalığı (KAH), 118'inin(%33,4) konjesif kalp yetmezliği(KKY), 88'inin(%24,9) diyabetes mellitus (DM), 10'unun(%2,8) kronik böbrek yetmezliği (KBY), 9'unun(%2,5) serebrovasküler olay (SVO) ve 18'inde(%5,1) diğer komorbiditeler saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların KOAH dışı ek komorbid patolojileri

EK HASTALIK	N(%)
YOK	61 (17,3)
HT	242 (68,6)
KAH	123 (34,8)
KKY	118 (33,4)
DM	88 (24,9)
KBY	10 (2,8)
SVO	9 (2,5)
DİĞER	18 (5,1)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 348'i (%98,6) nefes darlığı, 159'u(%45) öksürük/balgam, 97'si(%27,5) ateş, 74'ü(%21) halsizlik, 40'ı(%11,3) göğüs ağrısı, 18'i(%5,1) beslenme bozukluğu,15'i(%4,2) bulantı/kusma, 14'ü(%4) baş ağrısı, 9'u(%2,5) baş dönmesi, 3'ü(%0,8) bilinç bozukluğu, 3'ü(%0,8) balgamda kan ve 11'i (%3,1) diğer şikâyetler ile başvurmuştu(Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların başvuru şikâyetleri

	N (%)
Nefes darlığı	348 (98,6)
Öksürük/balgam	159 (45)
Ateş	97 (27,5)
Halsizlik	74 (21)
Göğüs ağrısı	40 (11,3)
Beslenme bozukluğu	18 (5,1)
Bulantı/kusma	15 (4,2)
Baş ağrısı	14 (4)
Baş dönmesi	9 (2,5)
Bilinç bozukluğu	3 (0,8)
Balgamda kan	3 (0,8)
Diğer	11 (3,1)

Çalışmaya alınan hastaların 257'sinin (%72,8) genel durumu iyi, 83'ünün (%23,5) genel durumu orta, 13'ünün (%3,7) genel durumu kötüydü. Sistolik kan basınçlarının ortancası 141 mmHg (IQR:33,5mmHg), diastolik kan basınçlarının

ortancası 80 mmHg (IQR:23,5mmHg),solunum sayısı ortancası 18 soluk/dk (IQR:6 soluk/dk), nabız ortancası 100 atım/dk (IQR: 29 atım/dk),saturasyonu ortancası %87 (IQR: %13),ateş ortancası 36,7 °C (IQR: 1 °C); hastaların 1'inin (%0,3) glaskow koma skalası (GKS) değeri düşük, 36'sı (%10,2) GKS değeri orta ve 316'sının (%89,5) GKS'si iyiydi.Hastaların 316'ında (%89,5) ronküs, 217'sinde (%61,5) ral, 99'unda(%28) periferik ödem, 12'sinde(%3,4) wheezing ve 1'inde(%0,3) sessiz akciğer muayene bulgusuna rastlandı. Hastaların 13'ünde(%3,7) herhangi bir fizik muayene bulgusuna rastlanmadı(Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların vital parametreleri ve fizik muayene bulguları

		Ortanca (IQR)/ N (%)
Genel durum	İyi, n(%)	257 (72,8)
	Orta, n(%)	83 (23,5)
	Kötü, n(%)	13 (3,7)
Sistol, Ortanca (IQR)		141 (33,5)
Diastol, Ortanca (IQR)		80 (23,5)
Solunum sayısı, Ortanca (IQR)		18 (6)
Nabız, Ortanca (IQR)		100 (29)
Saturasyon, Ortanca (IQR)		87 (13)
Ateş, Ortanca (IQR)		36,7 (1)
GKS	3-8, n(%)	1 (0,3)
	9-13, n(%)	36 (10,2)
	14-15, n(%)	316 (89,5)
Akciğer bulguları	Ronküs, n(%)	316 (89,5)
	Ral, n(%)	217 (61,5)
	Periferiködem, n(%)	99 (28,0)
	Wheezing, n(%)	12 (3,4)
	Diğer, n(%)	1 (0,3)
	Yok, n(%)	13 (3,7)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların pH ortanca değeri 7,42 (IQR:0,09), parsiyel karbondioksit basıncı (pO₂)ortanca değeri 48 mmHg (IQR: 17 mmHg), parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) ortanca değeri 39 mmHg (IQR: 15 mmHg), bikarbonat (HCO₃) ortanca değeri 23 mmol/L (IQR: 5mmol/L) ve laktat ortanca değeri 1,53 mEq/L (IQR: 1 mEq/L) olarak saptandı(Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların kan gazı sonuçları

	Ortanca
pH	7,42 (0,09)
pO ₂	48 (17)
pCO ₂	39 (15)
HCO ₃	23 (5)
Laktat	1,53 (1)

Hastaların evde kullandıkları ilaçlar incelendiğinde; hastaların 232'sinin (%65,7) nebülizatör kullandığı, 231'inin(%65,4) inhaler tedavi aldığı, 103'ünün(%29,2) kondansatör kullandığı, 41'inin(%11,6) oksijen tedavisi aldığı, 33'ünün(%9,3) Contnous Positive Airway Pressure/ Bilevel Positive Airway Pressure (CPAP/BPAP) kullandığı ve 16'sının(%4,5) herhangi bir tedavi kullanmadığı saptandı(Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların kullandıkları tedaviler

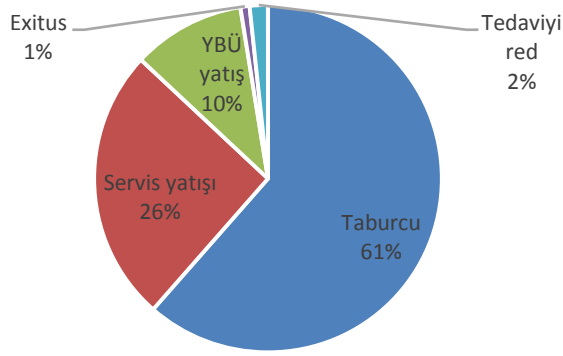
	N (%)
Nebülizatör	232 (65,7)
İnhaler	231 (65,4)
Konsandatör	103 (29,2)
Oksijen kaynağı	41 (11,6)
CPAP/BPAP	33 (9,3)
Yok	16 (4,5)

Hastaların 14'ünün (%4) belirlenen tarihler arasında acil servise KOAH sebebiyle bir kez, 122'sinin (%34,6) iki veya üçkez, 217'sinin (%61,5) 4 veya daha fazla kez başvurduğu saptandı. Hastaların 134'ünün (%38) belirlenen tarihler arasında KOAH sebebiyle bir kez yatırıldığı, 123'ünün (%34,8) iki veya üç kez, 96'sının (%27,2) 4 veya daha fazla kez yatırıldığı saptandı(Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların bir yıl içindeki başvuru ve yatarak tedavi sıklıkları

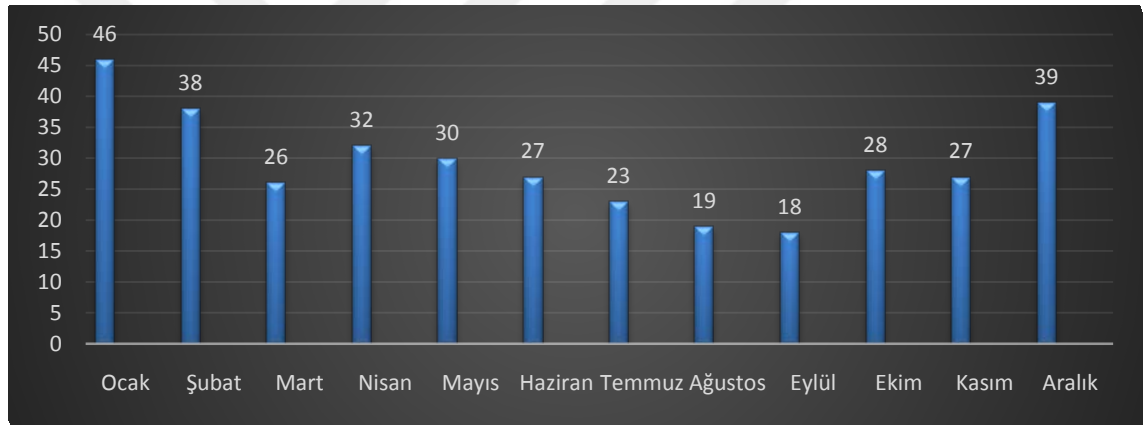
	1 kez n(%)	2-3 kez n(%)	4'ten fazla n(%)
Acil servis başvuru sıklığı	14 (4,0)	122 (34,6)	217 (61,5)
Yatarak tedavi	134 (38,0)	123 (34,8)	96 (27,2)

Çalışmamızda KOAH sebebiyle başvuran hastaların 217'sinin (%61,5) taburcu edildiği, 90'nının (%25,5) servise yatırıldığı, 37'sinin (%10,5) yoğun bakıma yatırıldığı, 3'ünün (0,8) eksitus olduğu ve 6'sının (%1,6) tedaviyi ret ettiği saptandı(Şekil 7).



Şekil 7. Hastaların başvuru sonlanımları

Çalışmamızda hastaların 46'sı (%13) ocak, 38'si (%10,8) şubat, 26'sı (%7,4) mart, 32'si (%9,1) nisan, 30'u (%8,5) mayıs, 27'si (%7,6) haziran, 23'ü (%6,5) temmuz, 19'u (%5,4) ağustos, 18'i (%5,1) eylül, 28'i (%7,9) ekim, 27'si (%7,6) kasım ve 39'u (%11) aralık aylarında başvurmuştu (Şekil 8).



Şekil 8. Hastaların başvuru ayları

Belirlenen tarih aralığında 365 günün 228'inde (%62,5) en az bir KOAH atak olgusunun başvurduğu; 136 (%59,6) gününde bir olgunun, 64 gününde iki olgunun, 23 gününde üç olgunun ve 5 gününde 4 olgunun başvurduğu belirlendi(Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların başvuru yaptıkları gün sayısı ve gün içindeki başvuru sıklığı

Başvuru gün sayısı		N (%)
	Yok	137 (37,5)
Aynı gün içinde başvuran hasta sayısı	Var	228 (62,5)
	1	136 (59,6)
	2	64 (28,1)
	3	23 (10,1)
	4	5 (2,2)

Başvuru olan günlerde hava sıcaklığı ortancası 9,7 °C (IQR:15°C),nem düzeyi ortancası % 71,5 (IQR: %15,3), rüzgar hızı ortancası 1,4 m/sn (IQR: 0,4 m/sn), PM 10 ortancası 25 µg/m³ (IQR: 19,5 µg/m³), SO₂ ortancası 12 µg/m³ (IQR: 12 µg/m³) olarak saptandı(Tablo 12).

Tablo 12. 01.06.2016-31.05.2017 tarihleri arası meteorolojik değişkenler

	Ortalama	SS	Ortanca	IQR	Minimum	Maksimum
Sıcaklık	9,74	8,64	9,7	15	-8,70	25,60
Nem	72,40	11,06	71,5	15,3	45,80	99,00
Rüzgâr	1,38	0,34	1,4	0,4	0,60	2,70
PM 10	30,66	20,91	25	19,5	2,00	149,00
SO ₂	15,78	13,17	12	12	2,00	74,00

Başvuru olan günlerde hava sıcaklığı ortancası8,7 °C (IQR:13,4°C),nem düzeyi ortancası % 71,5 (IQR: %16,5), rüzgâr hızı ortancası 1,4 m/sn (IQR: 0,5 m/sn), PM 10ortancası 26µg/m³(IQR: 20,9 µg/m³), SO₂ortancası 12µg/m³ (IQR: 15µg/m³) olarak saptandı.KOAH başvuru olmayan günlerde hava sıcaklığı ortancası 12,8 °C (IQR:12,8 °C), nem düzeyi ortancası % 71,5 (IQR: %15,1), rüzgar hızı ortancası 1,4 m/sn (IQR: 0,4 m/sn), PM 10 ortancası 23 µg/m³ (IQR: 17,5 µg/m³), SO₂ ortancası 10 µg/m³ (IQR:9 µg/m³) olarak saptandı.KOAH başvuru olan günlerde hava ısısı daha düşük ve SO₂ düzeyi daha yüksekti (p<0,05). Başvuru yapılan günlerdeki nem, rüzgâr ve PM 10 düzeyleri, başvuru olmayan hastalardaki ile benzerdi (p>0,05)(Tablo 13).

Tablo 13. KOAH başvurusu varlığı ve meteorolojik değişkenler arasındaki ilişki

	KOAH BAŞVURUSU		p
	Var(n=228)	Yok(n=137)	
Sıcaklık	8,7 (13,4)	12,8 (12,8)	0,006
Nem	71,5 (16,5)	71,5 (15,1)	0,555
Rüzgâr	1,4 (0,5)	1,4 (0,4)	0,234
PM 10	26 (20)	23 (17,5)	0,093
SO ₂	12 (15)	10 (9)	0,003

Başvuru sayısının sıcaklık ve rüzgâr ile arasında negatif yönlü,PM 10 ve SO₂ ile arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken (p<0,05); nem ile arasında korelasyon saptanmadı (p>0,05).

Tablo 14. Başvuru sıklığı ve meteorolojik faktörler arasındaki ilişki

	Başvuran hasta sayısı	
	r	p
Sıcaklık	-0,193	<0,001
Nem	0,068	0,198
Rüzgar	-0,124	0,018
PM 10	0,106	0,044
SO ₂	0,181	0,001

Son 4 günlük sıcaklık durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Başvuru öncesi 4 günün sıcaklık durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi

Sıcaklık	Hastane başvurusu		Başvuru sayısı	
	OR[%95 GA]	p	OR[%95 GA]	p
Lag 0	0,996[0,944-1,050]	0,884	1,003[0,979-1,027]	0,777
Lag 1	0,996[0,929-1,067]	0,916	0,992[0,962-1,023]	0,624
Lag 2	1,000[0,933-1,071]	0,997	1,010[0,979-1,041]	0,508
Lag 3	0,997[0,930-1,068]	0,938	0,996[0,965-1,028]	0,826
Lag 4	0,984[0,934-1,038]	0,570	0,978[0,955-1,002]	0,076

Son 4 günlük nem durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Başvuru öncesi 4 günün nem durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi

Nem	Hastane başvurusu		Başvuru sayısı	
	OR[%95 GA]	p	OR[%95 GA]	p
Lag 0	1,003[0,987-1,019]	0,677	1,003[0,995-1,011]	0,399
Lag 1	1,003[0,985-1,020]	0,726	1,003 [0,995-1,011]	0,421
Lag 2	1,002[0,984-1,019]	0,815	1,001[0,992-1,009]	0,795
Lag 3	1,002[0,984-1,019]	0,814	0,999[0,990-1,007]	0,823
Lag 4	1,004[0,988-1,019]	0,599	1,006[0,999-1,014]	0,081

Son 4 günlük rüzgâr durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı etkilemezken ($p>0,05$); başvuru sayısı üzerine rüzgârın ana etkisi anlamlı bulundu. Rüzgâr artışının, başvuru sıklığını azalttığı saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Başvuru öncesi 4 günün rüzgâr durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi

Rüzgâr	Hastane başvurusu		Başvuru sayısı	
	OR[%95 GA]	p	OR[%95 GA]	p
Lag 0	0,796[0,497-1,276]	0,344	0,755[0,596-0,956]	0,019
Lag 1	0,890[0,539-1,470]	0,650	0,952[0,743-1,219]	0,698
Lag 2	0,852[0,517-1,404]	0,531	0,936[0,733-1,195]	0,596
Lag 3	0,890[0,540-1,467]	0,648	0,965[0,758-1,229]	0,777
Lag 4	0,814[0,509-1,302]	0,392	1,018[0,814-1,273]	0,872

Son 4 günlük PM 10 durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Başvuru öncesi 4 günün PM durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi

PM 10	Hastane başvurusu		Başvuru sayısı	
	OR[%95 GA]	p	OR[%95 GA]	p
Lag 0	1,003 [0,994-1,012]	0,448	1,002[0,998-1,006]	0,329
Lag 1	1,001 [0,990-1,012]	0,813	1,001[0,996-1,005]	0,541
Lag 2	1,003[0,992-1,013]	0,598	1,001[0,996-1,005]	0,779
Lag 3	1,001[0,990-1,011]	0,829	1,001[0,996-1,005]	0,682
Lag 4	1,004[0,994-1,012]	0,442	1,000[0,9991,000-]	0,978

Son 4 günlük SO₂ durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 19. Başvuru öncesi 4 günün SO₂ durumunun KOAH başvuru durumuna etkisi

SO ₂	Hastane başvurusu		Başvuru sayısı	
	OR[%95 GA]	p	OR[%95 GA]	p
Lag 0	1,010 [0,994-1,026]	0,219	1,005[0,998-1,011]	0,101
Lag 1	1,005[0,986-1,023]	0,597	1,002[0,995-1,009]	0,538
Lag 2	1,005[0,986-1,023]	0,614	1,003[0,996-1,010]	0,318
Lag 3	1,004[0,986-1,023]	0,630	1,002[0,994-1,008]	0,645
Lag 4	1,009[0,993-1,025]	0,269	1,001[0,994-1,007]	0,788

5. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, solunum yollarının ilerleyici bir hastalığı olup, ataklar ile seyir etmektedir. Bu atakların büyük bir kısmı enfektif nedenlere, diğer kısmı ise hava kirliliği başta olmak üzere solunum yolunu irrite eden diğer maddelere bağlı gelişir (116).

Meteorolojik faktörlerde meydana gelen değişiklikler; enfektif ve non enfektif solunum yolları patolojilerinin artmasına yol açarlar (117). KOAH atağına yol açan durumların %70'i enfektif, kalanı ise non enfektif patolojilerdir. Meteorolojik faktörler insan vücudunun enfeksiyona direncini düşürerek ve enfeksiyona yol açan patolojilerin yayılımını kolaylaştırmak suretiyle etki ederler (118, 119). Non enfektif olarak artan hava kirliliği, solunum fonksiyonlarının bozulmasına yol açmak suretiyle etki etmektedir (120, 121).

Yakışan ve ark. KOAH'lı kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 65,3 yıl olarak saptamıştır (122). Kömür ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 63 yıl olarak bulmuşlar, yaş ile mesleki maruziyetin arttığını bildirmişlerdir (123). Shukla ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastaların yaş ortalamasını 57,8 yıl olarak saptamışlar, yaşın KOAH için bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (124). İlvan ve ark. KOAH atak (ortalama yaş 64,3) ve stabil KOAH (ortalama yaş 66) hasta gruplarını karşılaştırmışlar, her 2 grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (125). Çalışmamızda yaş ortalaması $71,6 \pm 9,7$ yıl olarak saptandı. Ülkemizde son yıllarda kişi başına düşen milli gelirin artması, yeni çıkan ilaçların kullanıma girmesi, sağlık sistemine ulaşmanın kolaylaşması, araştırmanın yapıldığı bölgenin ormanlık alanlarla ve göllerle çevrili olması, beklenen insan ömrünün artması nedeniyle bizim hastalarımızın yaş ortalamasının diğer çalışmalardaki hastalara göre yüksek olduğu kanaatindeyiz.

Kömür ve ark. mesleki, çevresel maruziyetler ve akciğer sağlığı ilişkisi yazısında göğüs kliniğine yatan hastaların %62,1'inin erkek olduğunu belirlemiştir (123). İlvan ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH atak ve stabil KOAH hasta gruplarını cinsiyet açısından karşılaştırmış aralarında anlamlı bir fark saptamamışlardır (125). Göçmen ve ark. stabil KOAH'lı hastaları dahil ettikleri bir çalışmada olguların % 81'inin

erkek, % 19'unun kadın olduğunu belirtmiştir (126). Çalışmamızda hastaların %76,8'i erkek olarak belirlendi. Toplumumuzda erkeklerin daha sıklıkla mesleksel maruziyet olan iş yerlerinde çalışması, daha çok sigara kullanması, erkeklerde komorbiditelerin daha sık olması ve erkeklerdeki hücresel bağışıklıkların daha düşük olması sebebiyle KOAH sıklığının erkeklerde daha yüksek olarak tespit edilmesine yol açtığını düşünmekteyiz.

Kömüs ve ark. KOAH'lı hastalar ilgili çalışmasında hastaların çoğunluğunun memur, ev hanımı, öğretmen ve çiftçi olduğunu ve ortalama 29 yıl bu işlerle uğraştıklarını belirtmiştir (123). Bülbul ve ark. KOAH hastalarının genel özellikleri ile ilgili yaptığı bir çalışmada hastalarının mesleklerini araştırmış; işçi (% 27), esnaf (% 22), çiftçi (% 20), ev hanımı (% 10) gibi meslek gruplarının ilk sıraları aldığını bildirmiştir (127). Tülüce ve ark. yaptıkları çalışmada; çalışmaya katılan KOAH hastalarının en sık emekli (%60), serbest meslek (%20) ve ev hanımı (%20) olduğunu belirtmiştir (128). Çalışmamızda KOAH'lı hastaların daha çok emekli ve ev hanımı olduğu belirlendi. Literatüre bakıldığında yapılan çalışmalara göre çeşitli meslek gruplarının ön plana çıktığı görülmektedir. Emeklilerdeki mesleki maruziyet, sigara ile daha çok temas halinde olmaları, uzun çalışma süresi ile çeşitli şehirlerde görev yapmaları nedenleriyle açıklanabilir. Ev hanımlarının ev akarlarına daha çok maruz kalmaları, biomas kullanımı, nemli, rutubetli ortama daha çok maruz kalması KOAH gelişimi üzerinde etkili olabilir.

Yakışan ve ark.KOAH'lı kadın hastalarda yaptıkları bir çalışmada hastaların yaşadıkları yerleri incelemiş ve kırsal bölge ve köylerde yerleşim oranını, KOAH'lı bayan hastalarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulmuştur (122). Kömüs ve ark.mesleksel, çevresel maruziyetler ve akciğer sağlığı ilişkisi ile ilgili çalışmasında; çalışmaya katılan popülasyonun ortalama 3 farklı şehirde yaşadığı, bu şehirlerin ilki doğup yaşadıkları yer olarak %39,8 ilçe, %33 köy, %27,2 il merkezi olduğunu ve burada ortalama 30 yıl yaşadıklarını belirlemiştir. Daha sonra ise %73 il merkezi, %24,2 ilçe, %2,8 köyde 26 yıl yaşadıklarını belirtmiştir. Bu olguların birçoğu toz, duman ve kokuya maruz kaldığını, bir kısmının küflü ve rutubetli ortamda yaşadığını belirlemiş, bir kısmının ise ot, böcek ve zirai ilaç kullanımına maruz kaldığını saptamıştır (123). Ülkemizde kırsal kesimde

yaşayanlarda biomass maruziyetinin fazla olduğu ve bu maruziyetin KOAH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (129 , 130). Demirtaş ve ark.yapmış oldukları bir çalışmada, kırsal bölgede yaşayan kadınlar ile kentsel bölgedeki kadınları karşılaştırmışlar, kırsal bölgede yaşayanların kentsel bölgede yaşayan kadınlara göre KOAH oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmada, kentsel bölgede yaşayan kadınlarda KOAH ile sigara arasında ilişki bulunurken, kırsal bölgede yaşayan kadınlarda KOAH ile sigara arasında ilişki bulunamamıştır (131). Çalışmamızdaki olguların sıklıkla köyde yaşadıkları belirlendi. İl merkezinde yaşayan KOAH'lı hastaların sıklıkla il merkezinde bulunan devlet hastanesi ve özel kliniklere başvurması, sadece özellikli hastaların hastanemize sevk edilmesi, hastanemizin kırsal bölgede ve Bolu-Düzde yolu gibi ana ulaşım arterin üzerinde bulunması başvuruların daha çok kırsaldan olmasına yol açmış olabilir.

Yakışan ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH'lı kadın hastaların eğitim düzeyini incelemiş kontrol grubunda okur-yazarlık oranının, hasta grubuna göre yüksek olduğunu belirlemişlerdir (122). Okutan ve ark. yaptıkları çalışmada; çalışmaya katılan hastaların %7,2'sinin cahil, %11,3'ünün ilköğretim, % 60,8'inin ortaöğretim, % 20'sinin üniversite mezunu olduğunu belirtmişlerdir (132). Kartaloğlu ve ark. KOAH'lı hastalarda eğitim düzeyini ortaokul ve üstü için % 38 olarak saptamıştır (133). Bülbül ve ark.KOAH hastalarının genel özellikleri ile ilgili yaptıkları bir çalışmada; hastaların % 21,6'sı okuryazar değil, % 67,8'i okuryazar veya ilkokul mezunu, % 10,6'sı ortaokul ve sonrası eğitim düzeyinde olduğunu belirtmiştir (127). Çalışmamızda ilkokul mezunu ve sadece okur-yazar oranı yüksek çıkmıştır. Bu çalışma grubunun yaşadığı dönemle ilgili üniversitelerin az olması, daha az okula gönderme, daha çok ailenin yaptığı işe devam etme gibi nedenlerden kaynaklı olduğu düşünülebilir. Yine de okur-yazarlığın yüksek olması hastaların ilaçların düzenli kullanmasını, hekimlerin uyarılarını daha dikkatli yapmalarını sağlayabileceği daha az sıklıkla acil servise başvuru ile ilişkili olabileceği kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sigara arasındaki ilişki pek çok çalışmada değerlendirilmiş, KOAH'lı erkek hastaların sigara kullanımının kadın hastalara oranla belirgin yüksek olduğu vurgulanmıştır (134-137). Yağlı ve ark.

yaptıkları çalışmada KOAH atağı nedeni ile yoğun bakım ünitesinde takip edilen erkek hastaların sigara kullanımının kadın hastalara oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (134). Kömür ve ark. KOAH'lı hastaların %30,3'ünün hiç sigara içmediğini, %25,7'sinin halen sigara kullandığını, %43,9'unun içip bırakmış olduğunu; sigara içenlerin sigara içme miktarını ortalama 50 paket-yıl olduğunu ifade etmiştir (123). Yakışan ve ark. KOAH'lı kadın hastalarda yaptıkları bir çalışmada kadın hastalarda ve kontrol grubunda eşlik eden hastalıklar, mesleki maruziyet, hava kirliliği, çocuklukta pasif sigara içimi bakımından fark olmadığını belirtmişlerdir (122). Çalışmamızda hastaların %28,9'unun sigara kullanmadığını, içenlerin ise sıklıkla 20-30 yıl kadar sigara kullandığını saptadık. Sigara ile KOAH arasındaki ilişki çok yüksek olup, hastaların geçmişte ne kadar sigara kullandıkları, pasif sigara içiciliği durumu, mesleki maruziyetler, biyomasa kullanımı gibi nedenlerle KOAH geliştiği kanısındayız. Ayrıca sigara kullanmayanlarda da KOAH gelişebileceği unutulmamalıdır. 40 yıl ve üzerinde sigara kullananların oranı çok düşüktü. Bu ileri yaşlarda mortalitenin artması hastaların 40 yıl kadar sigara kullanmadan ölmüş olabileceğinden kaynaklanabilir.

Ev içi hava kirliliğinin, kronik bronşit sıklığında artışa yol açtığı bilinmektedir. Özellikle tezek şeklinde yakıt kullanımının bu riski daha da artırdığı gösterilmiştir (138-140). Kömür ve ark. soba kullanan hastalarda KOAH sıklığının yüksek olduğunu; akciğer hastalığı riskini 1,70 kat artırdığını ifade etmişlerdir (123). Çalışmamızda odun/kömür kullanarak ısınan popülasyonun sıklıkta olduğu gözlemlendi. Odun/kömür dumanına maruziyet KOAH ataklarının artmasına neden olabileceği kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarının genel olarak yaşlı olması sebebiyle eşlik eden komorbiditeler sıktır. KOAH'lı hastalarda komorbidite varlığı, özellikle atak döneminde hastaneye yatış ve mortaliteyi artırmaktadır (141, 142). Çilli ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastalarda en sık HT ve KAH'ın olduğunu ifade etmişlerdir (143). Yapılan çalışmalarda KOAH'a eşlik eden hastalık verilerine bakıldığında çalışmaya alınan KOAH hastalarının % 50'den fazlasının en az eşlik eden bir başka hastalığa sahip olduğunu ve en sık eşlik eden hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar olduğu belirtilmiştir (144). İrmak ve ark. yaptıkları

çalışmada KOAH'a en sık kardiyak patolojilerin eşlik ettiğini ifade etmiştir (145). Hastanede yatışı sırasında ölen KOAH hastalarında yapılan bir çalışmada KOAH'a eşlik eden komorbid hastalıklarda en sık kardiyovasküler hastalıklar ve DM olduğu belirtilmiştir (146). KOAH'lı olgularda hastalık şiddeti ile ilişkili olarak birçok sitokin, kemokin ve akut faz reaktanları sebebiyle sistemik yanıtlar görülebilir (147, 148). Çalışmamızda hastaların %87,3'ünde komorbiditeler mevcut olup; en sık görülen komorbiditeler; HT ve KAH'tı. Çalışmamızda KOAH'lı olguların yaşlı olmasına bağlı olarak sık komorbidite taşıdığı, kor pulmonale, artan stres ve sistemik yanıtı sekonder komorbid hastalık sıklığının arttığı kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının tipik semptomları öksürük, balgam, nefes darlığı, hışıltılı solunumdur. Nefes darlığı, ilk başta ağır eforla ortaya çıkmakta, yavaş ve progressif bir seyirle zamanla istirahat halinde de belirginleşmektedir. Nefes darlığına wheezing eşlik eder ve FEV1 % 50'in altına düşünce, hastalar nefes darlığının farkına varmaya başlar. Eforla oluşan nefes darlığı genellikle 50 yaşın üzerinde belirginleşir (149). Yağlı ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada akut atak ile izlenen hastaların tamamında dispne şikayeti vardı. Erkeklerin % 86'sında, kadınların % 67'sinde öksürük; erkeklerin % 77'sinde ve kadınların % 67'sinde balgam şikâyeti olduğu belirtilmiştir (134). Akın ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çalışmaya alınan tüm hastaların öyküsünde nefes darlığında artma şikayetinin mevcut olduğu belirtilmiştir (150). Jaen ve ark. insanların yaklaşık yarısının yaşamı boyunca mesleki toz, gaz ve dumana maruz kaldığını bildirmiştir. On beş yıldan daha uzun maruz kalanların ise kronik bronşit semptomlarının olduğu bildirilmiştir (151). Çalışmamızda en sık başvuru semptomu nefes darlığı ve öksürük olarak saptandı. KOAH'lı hastalarda kişinin patofizyolojik durumuna eklenen dış faktörler ile; zaten daralmış ve harabiyete uğramış bronşiollerde yetersiz ventilasyonun kendini dispne ile gösterdiği kanısındayız. Aynı zamanda alveoller içinde artan sekresyon ve infiltrasyonunda bu nefes darlığı ve öksürüğü arttırdığı kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında, hastaların klinikleri ile hava yolu obstrüksiyonunun şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Yani klinik olarak çok kötü görünen hastalarda, fizik muayene ve vital parameterlerin normal olduğu görülebilir

(152). Yağlı ve ark. KOAH akut atağında cinsiyetin klinik özelliklere etkisini araştıran çalışmalarında kadın ve erkek olguların yoğun bakıma yatıştaki vital bulgularının normal olduğunu ve her iki cinsiyet arasında fark olmadığını belirtmişlerdir (134). Deveci ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada KOAH hastalarının bazal solunum sayılarının arttığı saptanmıştır (153). Çalışmamızda hastaların vitalleri genel olarak normal sınırlardaydı. KOAH hastalarının solunum sayısı, tansiyon arteriyel, genel durum, bilinç değişikliği hastane yatış kararında belirleyici bulgular olmasa da, vital bulguları bozulan hasta sayısının az olmasına bağlı olarak ortanca değerlerimiz normal sınırlara yakın olarak saptanmış olabilir. Çalışmamızdaki olguların gerek ataklarının hafif olması, gerekse atak şiddeti ve vital bulguların uyumsuz olması nedeniyle vital bulguların normale yakın görüldüğü kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında harabiyetin şiddetine göre, fizik muayene bulguları değerşkenlik gösterir. Erken dönemde ekspiryumda uzama, zorlu ekspirasyonda wheezing duyulurken; ilerleyen dönemlerde göğüs ön-arka çapında artma ve ekspansiyonunda azalma, sonoritede artma, solunum sesleri azalma, kalp seslerinin derinden duyulması ve ronküsler duyulabilir. Terminal dönemde ise pursed lip solunumu, interkostal çekilmeler, venöz dolgunluk, hepatomegali, siyanoz ve periferik dem görülebilir (154, 155). Bu bulgular KOAH için spesifik değerildir ve hava yolu obstrüksiyonu varlığına rağmen ronküs duyulmayabilir (156). Özellikle ataklarda erken inspiratuar raller işitilebilir. Raller sekresyona ve küçük hava yollarının erken açılmasına bağlı olarak ortaya çıkar (152, 156). Çalışmamızda en sık saptanan fizik muayene bulgusu ronküs, takiben de raldi. Hastaların akut atak döneminde olması sebebiyle, fizik muayeneyi yapan hekimin daha çok atağa yol açan patolojilerin bulgularına odaklandığı kanısındayız. Bu nedenle kayıtlarda ronküs ve ral gibi bulguların ön plana çıktığı kanısındayız.

Yağlı ve ark. KOAH akut atağında cinsiyetin klinik özelliklere etkisini araştıran çalışmalarında arteriyel kan gazı değerlerinde pH değerinin erkeklerde ortalama 7,29 kadınlarda ortalama 7,31 olduğunu, pCO₂ değerinin erkeklerde ortalama 70, kadınlarda 67 olduğunu ve her iki cinsiyet arasında anlamlı fark olmadığını belirtmiştir (134). Akın ve ark. yaptıkları bir çalışmada arter kan gazında PCO₂ değerlerinin ortalamasının 39 mmHg olduğundan bahsetmişlerdir (150). Bekar

ise yaptığı bir çalışmada KOAH hastaların giriş anında arter kan gazını değerlendirmiş; ortalama pH'ı 7,35, ortalama pO_2 'si 55 mmHg, ortalama pCO_2 'si 50,1 mmHg, ortalama O_2 satürasyonu: %82 olarak bildirmiştir. (157). Çalışmamızda kan gazı değerlerinin ortancaları normal olarak saptandı. Kan gazında pH, pCO_2 , değerleri hastanın atak derecesini, tedavi şeklini, taburculuk ve hastane yatış kararı verdirebileceğinden önem arz ettiği, KOAH atak ile gelen her hastadan kan gazı bakılması gerektiği kanısındayız. Çalışmamızdaki değerlerin normal olması hastaların ciddi bir kısmının hafif atakta gelmiş olması, hastaneye geliş esnasında 112 tarafından verilen tedavilerin ve evde kullanılan tedavilerin etkinliği ve hastaların toleransının yüksek olması sebebiyle kan gazı parametrelerinin normal değerlere yakın çıktığı kanısındayız.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ilaç tedavisinin amacı; artan bronkokonstrüksiyonun ve enflamasyonun azaltılması ve sekresyonların atılımının kolaylaştırılmasıdır. Bu amaçla ilk tercih bronkodilatör (β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler) ilaçlardır. Her ne kadar bu tedavi inhalasyon, oral veya parenteral yoldan verilebilse de, sistemik yan etkilerinin azaltılması amacıyla inhalasyon yolu tercih edilir (158, 159). Çalışmamızda hastaların en sık nebulizatör ve inhaler tedavi alındığı saptandı. Kullanılan tedavi, öneriler ile uyumluydu. Sigara, çevresel etmenler, iklim değişiklikleri, havanın soğuması, rüzgâra maruz kalma gibi nedenlerin KOAH atak sıklığını artırdığı, evde kullanılan inhalerlerin, nebulizatörlerin yetersiz kaldığı ve öksürük, nefes darlığı gibi şikâyetlerle hastaneye başvurunun arttığı kanısındayız.

Yapılan çalışmalarda KOAH hastalarının 1 yıllık alevlenme sayısının ortalama 1 ile 4 arasında olduğu belirtilmiştir (126, 160, 161). Yentürk ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yıllık KOAH alevlenme sayısının ortalama 1 ile 8 arasında değişmekte olduğu ancak sıklıkla yılda 2 kez alevlenme olduğu belirtilmiştir (162). Tutuk ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH atak ile başvuran hastaların %92'sinin son 3 ay içinde bir atak geçirdiğini ifade etmiştir (163). Göçmen ve ark. stabil KOAH hastalarının atak sayısı ve yatışlarını inceledikleri çalışmada olguların ortalama yıllık atak sayısının $1,4 \pm 0,1$, toplam yatış sayısının $1,2 \pm 0,1$ ve toplam yatış gününün $11,2 \pm 1,7$ gün olduğunu tespit etmiştir (126). Wong ve ark. yaptıkları çalışmalarında amfizem

değişiklikleri gösteren ağır KOAH'lı hastaların, alevlenme nedeniyle hastanede yıllık yatış sayısı ve süresinde anlamlı artış olduğunu belirlemişlerdir (164). Taşçı ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH'lı olguların %19'unun yatırıldığını ifade etmiştir (165). KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaların ilk 3 ay içindeki mortalitesi %14'tür (166). Çalışmamızda hastaların sıklıkla 3 kez'den fazla acil servise başvurduğu ve %38'inin bir kez yatırıldığı; hastaların %61,5'inin taburcu edildiği, %36'sının yatırıldığı, %0,8 eksitus olduğu saptandı. Çalışma grubuna dahil edilen hasta grubunun hafif semptomlarla başvurması, kan gazı, tansiyon, solunum sayısı gibi vital bulguların normal yada hafif değişikliği nedeniyle hastaların tedaviye cevap vermesi, oksijen saturasyonunun tedavi sonrası normal değerlerde olması, hastaların acil servisten taburcu olmasını sağlamış, tedaviye tam cevap veremeyen hastaların vital bulgularında, kan gazında hafif değişikliklerin olması hastaların servise yatışını sağladığını düşünmekteyiz. Hastaların enfektif veya non enfektif nedenlere bağlı olarak sık atağa girdiği kanısındayız.

Karlıkaya ve ark. yaptıkları çalışmada KOAH atak sebebiyle başvuru sıklığının sonbahar ve kış aylarında olduğunu ifade etmişlerdir (167). Taşçı ve ark. hastaların büyük çoğunluğunun kış aylarında soğuk etkisiyle pnömoni, KOAH alevlenme, bronşektazi süperenfeksiyon ile başvurduğunu belirtmişlerdir (165). Tuan ve ark. PM'nin soğuk aylarda düzeyinin arttığını ve solunum sistemi patolojilerinde aktif rol oynadığını ifade etmiştir (168). Enfeksiyon sıklığı ve buna bağlı olarak solunumsal patolojilerin kış aylarında arttığı ifade edilmiştir (169, 170). Çalışmamızda kış aylarında KOAH gelişiminin daha sık olduğu saptandı. Kışın artan enfeksiyonlar, araç kullanımına bağlı sıvı ve gaz yakıtların oluşturduğu partiküller, ısınma amacıyla kullanılan kömür gibi yakıtların kullanımının artmasının rolünün büyük olduğu kanısındayız.

Ayres ve ark. iklim değişikliğinin KOAH gibi solunum hastalığı olan kişiler üzerindeki etkisinin, çevre ıssısının anlık sıcaklığın hangi derecede artıp azaldığı, sel ve aşırı yağmur riski ve bu değişikliklerin neden olduğu hava kirliliği üzerindeki etkisine bağlı olarak değişiklik göstereceğinden bahsetmiştir. Solunum hastalığını etkileme potansiyeli bulunan kilit iklim değişikliği faktörleri, aşırı ısı olayları (sıcak ve soğuk), hava kirliliğindeki değişiklikler, seller, nemli konutlar, gök gürültülü

sağanaklar, alerjen eğilimindeki değişiklikler ve sonuçta olan alerjiler, orman yangınları ve toz fırtınaları, kısa veya uzun vadedeki etkilerdir (171).

Sıcak dalgalarının sıklığı ve yoğunluğunda artış özellikle yaşlılar ve KOAH hastaları gibi adaptif kapasitesi sınırlı olan hastalarda erken ölümlere katkıda bulunabilir. Sıcak dalgası sırasında uygun iklim kontrolü olmayan bir hastanede sıcak ile ilişkili mortalite KOAH hastalarında daha yüksektir (172). Soğuk havanın bronkospazmı tetiklediği ifade edilmiştir (173). Anatlitis ve ark. yaptıkları çalışmada sıcaklık artışının respiratuvar hastalıklar üzerinde etkili olup atakları artırdığını belirtmişlerdir (115). Lin ve ark. yaptıkları çalışmada hava sıcaklığındaki hem artış, hem de azalmanın akciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek KOAH sıklığını değiştirdiğini bildirmiştir (174). Mu ve ark. yaptıkları çalışmada sıcaklığın doğrudan KOAH atak sıklığı ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (175). Yüzer soğuk havalarda daha sıklıkla atak geliştiğini ifade etmiştir (176). Liu ve ark. hava sıcaklığı ile solunum sistemi patolojilerinin görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (119). Gautret ve ark. (177) ve Pica ve ark. (178) viral solunum yolu enfeksiyonlarının; Borges ve ark. (179) bakteriyel solunum yolu enfeksiyon sıklığının soğuk havalarda arttığını ifade etmişlerdir. Taşçı çalışmasında pnömoniye etki eden faktörleri araştırmış; düşük hava sıcaklıklarında pnömoni sıklığı artırdığını ifade etmiştir (180). Çalışmamızda KOAH atak başvuru oranının soğuk günlerde daha sık olduğu, başvuru sıklığı ile sıcaklık arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Soğuk havaların başta enfektif nedenleri artırarak, enfektif zeminli KOAH atak sıklığını; öte taraftan soğuk havalarda gelişen bronkospazm ve kullanılan katı/sıvı yakıt miktarının artmasına bağlı olarak non-enfektif KOAH atak sıklığını artırdığı kanısındayız.

Uzun süreden beri rutubetli evlerde barınmanın solunum sağlığını önemli ölçüde etkilediği ve solunum hastalığının bir nedeni olduğu bilinmektedir. Bu durum hem çocuklar hem de erişkinlerde sabit şekilde öksürük ve hırıltılı solunum (ve daha az derecede astım) ile ilişkilendirilmiştir (171, 181-183). Yapılan çalışmalarda enfektif solunum yolu patolojileri ve nem arasında ilişki olduğu ifade edilmiştir (179, 184, 185). Mu ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek nemin düşük sıcaklık ile ilişkili olarak KOAH atak ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir (175). Yüzer yaptığı tez

çalışmasında başvuru anındaki nemin atak gelişimi ve sıklığı üzerine etkinliği olmadığını ifade etmiştir (176). Taşçı yaptığı tez çalışmasında pnömoniye etki eden faktörleri araştırmış; yüksek nem düzeylerinde pnömoni sıklığının arttığını ifade etmiştir (180). Kara ve ark. kuru havanın bronkokonstürksiyona yol açarak, KOAH atağını tetiklediğini bildirmiştir (173). Yüksek sıcaklıklar özellikle yüksek nem ile birleştiğinde, insan sağlığı üzerine daha çok olumsuz etki etmektedir (96). Çalışmamızda nem oranı ile KOAH atak sebebiyle başvuru olan gün sayısı ve başvuru sıklığı arasında ilişki saptanmadı. Nem oranı azaldığı dönemlere bronkospazma bağlı KOAH atak sıklığının arttığı, yüksek nem düzeylerinde ise enfektif ajanların yol açtığı atak sıklığında artış göz önüne alındığında; nem oranı ve atak sıklığı arasında ilişki olmaması açıklanabilir.

Ferrari ve ark.solar radyasyon, hava basıncı ve rüzgar hızı gibi faktörlerin KOAH hastalarının sağlığını etkilediğini belirtmişlerdir (186). Yüzer yaptığı tez çalışmasında başvuru anındaki rüzgâr hızının atak gelişimi ve sıklığı üzerine etkinliği olmadığını ifade etmiştir (176). Liu ve ark. çalışmalarında rüzgarın pnömoni ile ilişkili olmadığını ifade etmişlerdir (184). Taşçı yaptığı tez çalışmasında pnömoni gelişen gün ile rüzgâr hızı arasında ilişki olmadığını bildirmiştir(180). Çalışmamızda KOAH atağı olan başvuru gün sayısının rüzgar hızı ile ilişkisiz olduğu,başvuru sıklığı ile rüzgar hızı arasında negatif yönlü korelasyon olduğu saptandı. Rüzgârın bölgedeki zararlı gaz ve partikülleri uzaklaştırması sebebiyle gün içindeki KOAH atak sayısını azaldığı kanısındayız.

Martin ve ark. yaptıkları çalışmada hava kirliliğini solunum yolu hastalıkları ile ilişkilendirmiştir (187). Hava kirliliğine yol açan partiküllerin; gerek solunum yolları gerekse alveoller yapıdaki epitele yapışmak suretiyle biyolojik membranları ve hücresel bariyerleri bozarak enflamatuvar yanıtın bozulmasına yol açtığı gösterilmiştir (188, 189). Akciğerde biriken PM'ler, alveolar makrofajların sitokin üretimi ile akut faz tepkisine neden olabilir(190). Yang ve ark. hava kirleticilerin (PM, SO₂, NO₂, vb.) KOAH sebebiyle yatış sıklığının artmasına yol açtığını ifade etmiştir (191). Wang ve ark. hava kirliliğine bağlı, KOAH ve pnömoni sıklığının arttığını ifade etmiştir (121). Meszaros ve ark. hava kirliliği ile mücadele ile solunum yolunda morbiditeyi azaltmasının mümkün olduğunu bildirmiştir (192). Trianti ve

ark. çöl kumlarının PM 10 statüsünde olduğunu ve KOAH ile ilişkili olduğunu ifade etmiştir (120). Yüzer yaptığı tez çalışmasında başvuru esnasındaki yüksek PM ve SO₂ düzeylerinin atak sıklığını artırdığını ifade etmiştir (176). Tuan ve ark. PM'nin soğuk aylarda düzeyinin arttığını ve solunum sistemi patolojilerinde aktif rol oynadığını ifade etmiştir (168). Lin ve ark. yaptıkları çalışmada PM'nin, hem enfeksiyon, hem de diğer solunumsal patoloji riskini artırdığını; NO₂, SO₂ ve O₃ gibi gazların enfeksiyondan ziyade solunumsal patolojileri etkilediğini belirtmişlerdir (193). Altuğ ve ark. hava sirkülasyonunun az olduğu sınıflarda, solunum hastalıklarının görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (194). Taşçı yaptığı tez çalışmasında patoloji gelişen gün içerisindeki PM ve SO₂ düzeyi ile pnömoni arasında ilişki saptanmadığını bildirmiştir (180). Çalışmamızda KOAH başvurusunun sık olduğu günlerde; SO₂ anlamlı, PM 10 düzeyi anlamsızda olsa yüksek saptandı. Başvuru sıklığı ile SO₂ ve PM 10 düzeyi arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Hava kirleticilerin alveollere doğrudan verdiği hasar ve inflamasyonu bozarak atağa yol açtığı kanısındayız. Çalışmalarda pnömonilerdeki ilişkinin zayıf olması ve çalışmamızdaki seviyelerin başvuru sıklığı ile korelasyon göstermesi, hava kirleticilerin enfeksiyondan bağımsız olarak etki ettiğinin göstergesi olabilir.

Yüzer yaptığı tez çalışmasında KOAH'a etki eden meteorolojik faktörleri araştırmış; ataktan önceki 2 gündeki soğuk havanın ve ataktan iki gün önceki yüksek SO₂ düzeyinin KOAH sıklığını artırdığını; ataktan önceki 2 gündeki nem, rüzgâr, PM 10 ve SO₂ (1. gün) değişimlerinin atak sıklığını değiştirmediğini saptamıştır (176). Taşçı yaptığı tez çalışmasında pnömoniye etki eden faktörleri araştırmış; son 4 günlük düşük sıcaklıklarının, son 2 günlük nem düzeyinin pnömoni sıklığı üzerinde etkili olduğunu; son 4 günlük rüzgâr, PM 10 ve SO₂ düzeyi ile pnömoni arasında ilişki saptanmadığını bildirmiştir (180). Çalışmamızda son 4 günlük sıcaklık, nem, PM 10 ve SO₂ durumu ile KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Son 4 günlük rüzgâr durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığını etkilemediği; başvuru sayısı üzerine rüzgârın ana etkisinin anlamlı olduğu bulundu. Rüzgâr artışının, başvuru sıklığını azalttığı saptandı. KOAH atak sıklığı nedeninin sadece bir kısmının enfektif etkenler ile olması, nem ve ısıнын aynı günkü etki ile bronkospazm üzerinden atağa yol açması, hava kirleticilerin zaten doğrudan etki etmesi sebebiyle 4 günlük

değişimlerin atak sıklığını etkilemediği kanısındayız.Rüzgârın bölgedeki zararlı gaz ve partikülleri uzaklaştırması sebebiyle gün içindeki KOAH atak sayısını azalttığı, ancak bu etkinin zaman alması sebebiyle bir gün önceki rüzgâr hızından etkilendiği kanısındayız.



6. SONUÇLAR

En sık başvuru aralık, ocak ve şubat aylarındaydı. Belirlenen tarih aralığında 365 günün 228'inde en az bir KOAH atak olgusunun başvurduğu; 136 (%59,6) gününde bir olgunun, 64 gününde iki olgunun, 23 gününde üç olgunun ve 5 gününde 4 olgunun başvurduğu belirlendi.

KOAH başvuru olan günlerde hava ısısı daha düşük, ve SO₂ düzeyi daha yüksekti. Başvuru yapılan günlerdeki nem, rüzgar ve PM düzeyleri, başvuru olmayan hastalardaki ile benzerdi.

Başvuru sayısının sıcaklık ve rüzgar ile arasında negatif yönlü, PM ve SO₂ ile arasında pozitif yönlü korelasyon saptanırken; nem ile arasında korelasyon saptanmadı.

Son 4 günlük sıcaklık, nem, PM 10 ve SO₂ durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı ve başvuru sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı. Son 4 günlük rüzgar durumunun KOAH sebebiyle hastane başvuru varlığı etkilemezken; başvuru sayısı üzerine rüzgarın ana etkisi anlamlı bulundu. Rüzgar artışının, başvuru sıklığını azalttığı saptandı.

Sonuç olarak; sıcaklık, SO₂ direk KOAH atak sıklığı üzerine etki ederken; nem, rüzgar ve PM 10'nun KOAH atak sıklığı üzerine doğrudan ve dolaylı olarak kısmı etki ettiği saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, Menezes AM, Han MK., van der Molen T, et al. Continuing to Confront COPD International Patient survey: Methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:597-611.
2. Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Huang S, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176:753-60.
3. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest*, 2007;131:696-704.
4. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, . 1996;154:959-67.
5. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2005;26:234-41.
6. Seemunga TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157:1418-22.
7. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*. 2010;363:1128-38.

8. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
9. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;187:347-65.
10. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers . *Lancet*. 2009;374:733-43.
11. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease . *Nature Reviews Immunology*. 2008;8:183-92.
12. Schneider D, Ganesan S, Comstock AT, Meldrum CA, Mahidhara R, Goldsmith AM, et al. Increased cytokine response of rhinovirus-infected airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182: 332-40.
13. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: Cellular and molecular mechanisms. *Journal of Dental Research*. 2012;91:142-9.
14. Pappas RS. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: Inflammation and sensitization . *Metallomics*. 2011;3:1181-98.
15. Pauly JL, Smith LA, Rickert MH, Hutson A, Paszkiewicz GM. Review: Is lung inflammation associated with microbes and microbial toxins in cigarette tobacco smoke? *Immunologic Research*. 2010;46:127-36.
16. Mehra D, Geraghty PM, Hardigan AA, Foronjy R. A comparison of the inflammatory and proteolytic effects of dung biomass and cigarette smoke exposure in the lung. *PloS one*. 2012;7: e52889.
17. Danielsen PH, Moller P, Jensen KA, Sharma AK, Wallin H, Bossi R, et al. Oxidative stress, DNA damage, and inflammation induced by ambient air and

wood smoke particulate matter in human A549 and THP-1 cell lines . Chemical Research in Toxicology. 2011;24:168-84.

18. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease . Clinics in Chest Medicine. 2014;35:71-86.

19. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. The American Journal of Medicine. 2005;118:1364-72.

20. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study . Chest. 2011;139:752-63.

21. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in nonsmokers: Distinct demographic profiles . Chest. 2005;128:1239-44.

22. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000; 117 (5 suppl 2):S398-401.

23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Executive summary: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Reprint 2001. <http://www.goldcopd.com/exec-summary-2001> Son erişim tarihi: 20.11.2017

24. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23(6):932-46.

25. Niewoehner D. Structure-function relationships: the pathophysiology of airflow obstruction. In: Stockley R, Rennard SRK, Celli B, eds. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Malden, MA: Blackwell, 2007:3-19.

26. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(4):400-7.
27. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1112-9.
28. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
29. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
30. Garcia-Aymerich J, Farrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58(2): 100-5.
31. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
32. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
33. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(4):844-9.
34. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9): 1618-23.

35. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55(2):114–20.
36. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608–13.
37. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a casecontrol study. *Thorax* 2003;58(1):37–42.
38. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Keadze T, et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(6):734–42.
39. Schneider D, Ganesan S, Comstock AT, Meldrum CA, Mahidhara R, Goldsmith AM, et al. Increased cytokine response of rhinovirus-infected airway epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):332–40.
40. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):803–10.
41. Lyon JL, Stoddard G, Ferguson D, Caravati M, Kaczmarek A, Thompson G, et al. An every other year cyclic epidemic of infants hospitalized with respiratory syncytial virus. *Pediatrics* 1996;97(1): 152-3.
42. Meerhoff TJ, Paget JW, Kimpen JL, Schellevis F. Variation of respiratory syncytial virus and the relation with meteorological factors in different winter seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(10):860-6.
43. Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJ, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with

chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):871-6.

44. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130(5):397-403.

45. Sze MA, Hogg JC, Sin DD. (Bacterial microbiome of lungs in COPD . *International Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:229-38.

46. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):380-5.

47. Murphy TF, Brauer AL, Sethi S, Kilian M, Cai X, Lesse AJ. *Haemophilus haemolyticus*: a human respiratory tract commensal to be distinguished from *Haemophilus influenzae*. *J Infect Dis* 2007;195(1):81-9.

48. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71.

49. 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.

50. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SY. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.

51. Miravittles M, Marin A, Monso E, Vila S, de la Roza C, Hervas R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2010; 11:58.

52. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):336-63.

53. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57(9):759-64.
54. Hilty M, Burke C, Pedro H. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5(1):e8578.
55. Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS One* 2011;6(2):e16384.
56. Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2006;129(2):317-24.
57. Rosell A, Monso E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005;165(8):891-7.
58. Sajjan US, Jia Y, Newcomb DC, Bentley JK, Lukacs NW, LiPuma JJ, et al. H. influenzae potentiates airway epithelial cell responses to rhinovirus by increasing ICAM-1 and TLR3 expression. *FASEB J* 2006;20(12):2121-3.
59. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-21.
60. Zanobetti A, Schwartz J, Dockery DW. Airborne particles are a risk factor for hospital admissions for heart and lung disease. *Environ Health Perspect* 2000;108(11):1071-7.
61. Wallington TJ, Sullivan JL, Hurley MD. Emissions of CO₂, CO, NO_x, HC, PM, HFC-134a, N₂O and CH₄ from the global light duty vehicle fleet. *Meteorologische Zeitschrift*. 2008;17(2):109-16.

62. İlkılıç C, Behçet R, Aydın S, Aydın H. Dizel motorlarında azot oksitlerin oluşumu ve kontrol yöntemleri. 5 Uluslararası Ölçeri Teknolojiler Sempozyumu (IATS'09), 13-15 Mayıs 2009, Karabük, Türkiye.
63. Medina-Ramon M, Zanobetti A, Schwartz J. The effect of ozone and PM 10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study. *Am J Epidemiol* 2006; 163(6):579-88.
64. Health Effects Institute. Health Effects of Outdoor Air Pollution in Developing Countries of Asia.<http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u¼413>. Son erişim tarihi: 20.11.2017.
65. Hedley AJ, Wong CM, Thach TQ, Ma S, Lam TH, Anderson HR. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet* 2002; 360(9346): 1646-52.
66. Sunyer J, Anto JM, Murillo C, Saez M. Effects of urban air pollution on emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol* 1991; 134(3):277-86 .
67. Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999; 54(7):597-605.
68. Aga E, Samoli E, Touloumi G, Anderson HR, Cadum E, Forsberg B, Goodman P, et al. Short-term effects of ambient particles on mortality in the elderly: results from 28 cities in the APHEA2 project. *Eur Respir J Suppl* 2003; 40:28-33.
69. Koren HS, Devlin RB, Graham DE, Mann R, McGee MP, Horstman DH, et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(2):407-15.
70. Foster WM, Stetkiewicz PT. Regional clearance of solute from the respiratory epithelia: 18–20 h postexposure to ozone. *J Appl Physiol* 1996; 81(3):1143-9.

71. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, et al. The inflammatory effects of 2 ppm NO₂ on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 pt 1):418-24.
72. Venkataraman C, Kao AS. Comparison of particle lung doses from the fine and coarse fractions of urban PM-10 aerosols. *Inhal Toxicol* 1999; 11(2):151-69.
73. Renwick LC, Brown D, Clouter A, Donaldson K. Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 2004; 61(5): 442-7.
74. Becker S, Fenton MJ, Soukup JM. Involvement of microbial components and toll-like receptors 2 and 4 in cytokine responses to air pollution particles. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27(5): 611-8.
75. Risom L, Moller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. *Mutat Res* 2005; 592(1–2):119-37.
76. Ko FW, Tam W, Wong TW, Chan DP, Tung AH, Lai CK et al. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax* 2007; 62(9): 780-5.
77. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 1997; 10(9):1023-31.
78. van Eeden SF, Yeung A, Quinlam K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1):61-7.
79. van Eeden SF, Tan WC, Suwa T, Mukae H, Terashima T, Fujii T, et al. Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM(10)). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5):826-30.

80. Martens WJM. Global atmospheric change and human health: An integrated modelling approach . *Climate Research*. 1996;6(2):107-12.
81. Haines A, McMichael AJ, Epstein PR. Environment and health: 2. Global climate change and health . *Canadian Medical Association Journal*. 2000;163(6):729-34.
82. Curriero FC, Heiner KS, Samet JM, Zeger SL, Strug L, Patz JA. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States . *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(1):80-7.
83. Kan HD, Jia J, Chen BH. Temperature and daily mortality in Shanghai: A time-series study. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2003;16(2):133-9.
84. Makinen, T. M., Juvonen, R., Jokelainen, J., et al. Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections . *Respiratory Medicine*. 2009;103(3):456-62.
85. Kovats RS, Hajat S, Wilkinson P. Contrasting patterns of mortality and hospital admissions during hot weather and heat waves in Greater London, UK. *Occup Environ Med* 2004; 61(11): 893-8.
86. Danielides V, Nousia CS, Patrikakos G, Bartzokas A, Lolis CJ, Milionis HJ, et al. Effect of meteorological parameters on acute laryngitis in adults. *Acta Oto-Laryngologica*. 2002;122(6):655-60.
87. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, Baccini M, et al. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities . *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(5):383-9.
88. Papadopoulos NG, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL. Rhinoviruses replicate effectively at lower airway temperatures. *Journal of Medical Virology* 1999;58(1):100-4.

89. Kovats RS, Hajat S. Heat stress and public health: A critical review . *Annual Review of Public Health*. 2008;29: 41-55.
90. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J*. 2012;39(1):38-45.
91. Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kögler H, Schmidt H, Beeh KM, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest*. 2013;143(3):711-9.
92. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(4):844-9.
93. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest*. 2012;141(1): 94-100.
94. Johnston NW, McIvor A, Lambert K, Greene JM, Hussack P, Gerhardsson de Verdier M, et al. The Christmas season as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Can Respir J*. 2010;17(6):275-81.
95. Moineddin R, Nie JX, Domb G, Leong AM, Upshur RE. Seasonality of primary care utilization for respiratory diseases in Ontario: a timeseries analysis. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:160.
96. Arundel AV, Sterling EM, Biggin JH, Sterling TD. Indirect health effects of relative humidity in indoor environments. *Environmental health perspectives*. 1986;65:351-61.
97. Chan, PKS, Mok HY, Lee TC, Chu MT, Lam WY Sun JJY. Seasonal influenza activity in Hong Kong and its association with meteorological variations . *Journal of Medical Virology*. 2009;81(10):1797-806.
98. Bligh, J. The receptors concerned in the respiratory response to humidity in sheep at high ambient temperature. *Journal of Physiology*. 1963;168:747-63.

99. Nastos PT, Matzarakis A. Weather impacts on respiratory infections in Athens, Greece. *International Journal of Biometeorology*. 2006;50(6):358-69.
100. Hemmes JH, Winkler KC, Kool SM. Virus survival as a seasonal factor in influenza and poliomyelitis. *Nature*. 1960;188(4748):430-1.
101. Wright DN, Bailey GD, Hatch MT. Role of relative humidity in the survival of airborne *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Bacteriology*. 1968;96(4):970-4.
102. Spannhake EW, Reddy SP, Jacoby DB, Yu XY, Saatian B, Tian J. Synergism between rhinovirus infection and oxidant pollutant exposure enhances airway epithelial cell cytokine production. *Environ Health Perspect* 2002; 110(7):665-70.
103. Gilmour PS, Rahman I, Donaldson K, MacNee W. Histone acetylation regulates epithelial IL-8 release mediated by oxidative stress from environmental particles. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284(3):533-40.
104. Gilmour PS, Rahman I, Hayashi S, Hogg JC, Donaldson K, MacNee W. Adenoviral E1A primes alveolar epithelial cells to PM (10)-induced transcription of interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281(3): L598-L606.
105. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10(5):1064-71.
106. Wallace L. Indoor particles: a review. *J Air Waste Manag Assoc* 1996; 46(2):98-126.
107. Laurent O, Bard D, Filleul L, Segala C. Effect of socioeconomic status on the relationship between atmospheric pollution and mortality. *J Epidemiol Community Health* 2007; 61(8):665-75.
108. Cakmak S, Dales RE, Judek S. Respiratory health effects of air pollution gases: modification by education and income. *Arch Environ Occup Health* 2006; 61(1):5-10.

109. Gouveia N, Fletcher T. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(10):750-5.
110. Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002; 360(9341):1210-4.
111. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971–2000. *Respir Care*. 2002;47(10):1184-99.
112. Wilkinson P, Pattenden S, Armstrong B, Fletcher A, Kovats RS, Mangtani P, et al. Vulnerability to winter mortality in elderly people in Britain: population based study. *BMJ*. 2004;329(7467):647.
113. Wordley J, Walters S, Ayres JG. Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med*. 1997;54(2):108-16.
114. Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia, 1974–1988. *Am J Epidemiol*. 1997;146(9):750-62.
115. Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, Baccini M, Forsberg B, Bisanti L, et al. Effects of cold weather on mortality: results from 15 European cities within the PHEWE project. *American journal of epidemiology*. 2008;168(12):1397-408.
116. Deniz S, Özhan MH. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Pnömonili ve Pnömonisiz Enfektif Alevlenmeleri. *Eurasian J Pulmonol*. 2014;16(1):32-5.
117. de'Donato F, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events and health effects. *The Mediterranean Sea: Springer*; 2014. p. 617-24.
118. Mourtzoukou EG, Falagas ME. Exposure to cold and respiratory tract infections. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(9):938-43.

119. Liu Y, Liu J, Chen F, Shamsi BH, Wang Q, Jiao F, et al. Impact of meteorological factors on lower respiratory tract infections in children. *Journal of International Medical Research*. 2016;44(1):30-41.
120. Trianti SM, Samoli E, Rodopoulou S, Katsouyanni K, Papiris SA, Karakatsani A. Desert dust outbreaks and respiratory morbidity in Athens, Greece. *Environmental health : a global access science source*. 2017;16(1):72.
121. Wang KY, Chau TT. An association between air pollution and daily outpatient visits for respiratory disease in a heavy industry area. *PloS one*. 2013;8(10):e75220.
122. Yakışan A, Özbudak Ö, Çilli A, Öğüş C, Özdemir T. KOAH'lı kadın hastalardaki risk faktörleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33(4):215-9.
123. Kömüs N, Albayrak S, Ellidokuz H, Çimrin AH. Mesleksel, çevresel mazuriyetler ve akciğer sağlığı ilişkisi. *Tüberk Toraks*. 2008;56:275-82.
124. Shukla RK, Kant S, Mittal B, Bhattacharya S. Comparative study of GST polymorphism in relation to age in COPD and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks*. 2013;61(4):275-82.
125. İlvan A, Aslan G, Serin MS, Çalıkoğlu M, Yılmaz FM, Tezcan S, et al. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımı olan hastalarda insan metapnömovirus varlığının araştırılması ve hastalık atakları ile ilişkisi. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(4):636-49.
126. Göçmen H, Ediger D, Uzaslan E, Ege E. Stabil KOAH'lı Hastalarda Hastanede Yatış Anamnezi ile Spirometrik Değerler ve Amfizem Paterni Arasındaki İlişki. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14(4):254-9.
127. Bülbül Y, Öztuna F, Gülsoy A, Özlü T. Doğu Karadeniz Bölgesinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı: Hastalık Özellikleri ve İnfluenza-Pnömonokok Aşılama Sıklığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2010;30(1):24-9.

128. Tülüce D, Kutlutürkan S, etin N, Köktürk N. Hasta koçluğunun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Koah) ile izlenen hastaların dispne, öksürük ve balgam semptomları üzerine etkisi: pilot bir alışma. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2016;5(2):32-41
129. Sezer H, Akkurt İ, Guler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. Annals of epidemiology. 2006;16(1):59-62.
130. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, Akin A, Arslan M, Kara T, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. Environmental Research. 2005;99(1):93-8.
131. Demirtaş N, Seyfikli Z, Topçu S. Sivas bölgesinden hastanemize başvuran kadın hastalarda geleneksel biomass kullanımı ile KOAH arasındaki ilişki. Solunum Hastalıkları. 1999;10:148-55.
132. Okutan O, Kartaloğlu Z, İlvan A, Kunter E, Cerrahoğlu K, Haznederoğlu T. KOAH'lı olgularımızın klinik ve sosyal zellikleri. Solunum. 1999;1:3-6.
133. Kartaloğlu Z, Tahaoğlu K, İlvan A. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında dispne, solunum fonksiyon testi ve genel sağlık durumu arasındaki ilişkiler. Solunum 1994; 18:539-44.
134. Yağlı NV, Sağlam M, İnce Dİ, Topeli A, Ktkc E, Arıkan H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kut atağında cinsiyetin fiziksel, fizyolojik ve klinik özelliklere etkisi. Yoğun Bakım Derg. 2015;6:27-33.
135. Başyiğit İ, Boyacı H, Argun Barış S. Kadın ve erkek KOAH'lı olguların karşılaştırılması. Solunum Hastalıkları 2010;21:41-5.
136. de Torres J, Casanova C, Hernandez C, Abreu J, Aguirre J, Celli B. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic: Chest Respiratory Medicine: COPD Update. 2006;1(3):96-7.

137. Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Emerman CL, Rim AR, Camargo CA. Gender differences in emergency department patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Acad Emerg Med* 2005;12:1173-9 .
138. Uzun K, Özbay B, Ceylan E, Gencer M, Zehir İ. Prevalence of chronic bronchitis-asthma symptoms in biomass fuel exposed females. *Environmental health and preventive medicine*. 2003;8(1):13-7.
139. Akhtar T, Ullah Z, Khan MH, Nazli R. Chronic bronchitis in women using solid biomass fuel in rural Peshawar, Pakistan. *Chest Journal*. 2007;132(5):1472-5.
140. Tutar N, Yeşilkaya S, Memetoğlu ME, Özel D, Boşnak E. Gümüşhane il merkezinde yaşayan erişkinlerde kronik bronşit prevalansı. *Tuberk Toraks*. 2013;61(3):209-15.
141. Barnes P, Celli B. KOAH'nın sistemik belirtileri ve komorbiditeleri. *Eur Respir J*. 2009;33:1165-85.
142. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):962-9.
143. Çilli A, Uslu A, Öğüş C, Özdemir T. KOAH'da komorbiditenin prognoza etkisi. *Tuberk Toraks*. 2004;52(1):52-5.
144. Kuyucu T, Güçlü SZ, Saylan B, Demir C, Senol T, Güner S, et al. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability, effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study. *Tuberkuloz ve toraks*. 2011;59(4):328-39.
145. Irmak İ, Bodur S, Karabay CY, İçmeli ÖS, Kasapoğlu US, Atagün PG, et al. KOAH olgularında komorbiditenin sık hastane yatışına etkisi. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*. 2014;28:75-80.

146. Rubinsztajn R, Chazan R. An analysis of the causes of mortality and co-morbidities in hospitalised patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in Respiratory Medicine*. 2011;79(5):343-6.
147. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooij JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;4(8):626-34.
148. Gan WQ, Man S, Senthilselvan A, Sin D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59(7):574-80.
149. Topçu F. KOAH'da klinik özellikler ve tanı. http://www.verem.org.tr/pdf/koah_klinik.pdf Son erişim tarihi: 25.11.2017.
150. Akın B, Tülek B, Arslan U, Sütçü L, Fındık D, Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmelerinde balgamda streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae ve moraxella catarrhalis' in gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu tekniği ile kantitatif olarak saptanması. *Solunum Dergisi*. 2011;13:32-40.
151. Jaén Á, Marín A, Ferrer A, Zock JP, Kogevinas M. Occupation, smoking, and chronic obstructive respiratory disorders: a cross sectional study in an industrial area of Catalonia, Spain. *Environmental Health*. 2006;5(1):2-5.
152. Demir G, Acıcan T. KOAH'ta klinik yaklaşım ve dispnenin değerlendirilmesi. *Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı* Saryal SB, Acıcan T(Ed), Ankara, Bilimsel Tıp. 2003:35-48.
153. Deveci F, Akpınar M, Çelikten E, Büyükçirgin M, Tağdöğen N, Perim K. KOAH'a bağlı akut solunum yetmezliğinde noninvaziv mekanik ventilasyonun etkinliği. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2001;49(1):28-36.
154. Atasever A, Erdinç E. KOAH akut ataklarının tedavisi. *Toraks Dergisi*. 2001;2(3):77-84.

155. Ünal S, Ünlütürk U. Koah Akut Alevlenme. Meslek içi sürekli eğitim dergisi. 2006;15(16):50-3.
156. Altın S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında klinik özellikler.Klinik Aktüel Tıp Solunum Forumu 2007;1:5-8.:5-8.
157. Bekar N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında copeptinin akut atakta seyri, crp ile ilişkisi ve atak sonrası hastalığın takibinde yeri. Uzmanlık Tezi İstanbul 2009.
158. Umut S. KOAH Tedavisi
<http://file.toraks.org.tr/TORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH/kisokulu-ppt-pdf/sema.pdf> Son erişim tarihi: 20.11.2017.
159. Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve geleceği. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2007;55(3):303-18.
160. Wedzicha JA. Exacerbations. Chest 2002; 121:136-41.
161. Sercan EÖ. KOAH'ta Alevlenme Nedenleri ve Alevlenmenin Değerlendirilmesi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği. 2009;Ek sayı.
162. Yentürk E, Alkan N, Bahar Y, Toraman YA, Tuncay E. Akut atak nedeniyle hospitalize edilen KOAH olgularının özellikleri ve yatış süresini etkileyen faktörler. Akciğer. 2007;13:16-21.
163. Tutuk SPM, Altun ÖŞ. KOAH Tanısı ile Hastaneye Sık Başvuran Hastaların Anksiyete ve Depresyon Düzeylerinin Belirlenmesi. sted. 2014;23(6):216-21.
164. Wong AW, Gan WQ, Burns J, Sin DD, van Eeden SF. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: influence of social factors in determining length of hospital stay and readmission rates. Can Respir J. 2008;15:361-4.
165. Taşçı C, Çanakçı Z, Deniz Ö, Özkan M, Bilgiç H. Eskişehir Asker Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran göğüs hastalıkları hastalarının özellikleri. Gülhane Tıp Dergisi. 2009;51:220-2.

166. Roberts C, Lowe D, Bucknall C, Ryland I, Kelly Y, Pearson M. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(2):137-41.
167. Karlıkaya C, Türe M, Yıldırım E. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) Alevlenmelerinin Mevsimsel Özelliği. *Balkan Medical Journal*. 2000;17(3):171-6.
168. Tuan TS, Venâncio TS, Nascimento LFC. Air pollutants and hospitalization due to pneumonia among children. An ecological time series study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2015;133(5):408-13.
169. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(9):835-45.
170. Tam PYI, Madoff LC, O'Connell M, Pelton SI. Seasonal variation in penicillin susceptibility and invasive pneumococcal disease. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(4):456-7.
171. Ayres JG, Forsberg B, Annesi-Maesano I, Dey R, Ebi KL, Helms PJ, et al. İklim Değişikliği ve Solunum Hastalıkları: Avrupa Solunum Derneği Durum Değerlendirmesi. *Eur Respir J*. 2009;34:295-302.
172. Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D, Caranci N, De'Donato F, Demaria M, et al. Factors affecting in-hospital heat-related mortality: a multi-city case-crossover analysis. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2008;62(3):209-15.
173. Kara M, Aşti T. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığının Evde Bakımı. *AUTD* 2002; 34: 75-81
174. Lin Z, Gu Y, Liu C, Song Y, Bai C, Chen R, et al. Effects of ambient temperature on lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A time-series panel study. *The Science of the total environment*. 2017;619-620:360-5.

175. Mu Z, Chen PL, Geng FH, Ren L, Gu WC, Ma JY, et al. Synergistic effects of temperature and humidity on the symptoms of COPD patients. *Int J Biometeorol*. 2017;61(11):1919-25.
176. Yüzer H. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut atakları nedeniyle acil servise başvuran hastaların; hastaneye yatış oranı, hava kirliliği ve meteorolojik faktörler arasındaki ilişki düzeylerinin saptanması. Uzmanlık tezi. Anatalya 2017.
177. Gautret P, Gray GC, Charrel RN, Odezulu NG, Al-Tawfiq JA, Zumla A, et al. Emerging viral respiratory tract infections—environmental risk factors and transmission. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(11):1113-22.
178. Pica N, Bouvier NM. Ambient temperature and respiratory virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2014;33(3):311-3.
179. Borges IC, Andrade DC, Cardoso M-RA, Meinke A, Barral A, Käyhty H, et al. Seasonal patterns and association of meteorological factors with infection caused by *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in childhood community-acquired pneumonia in a tropical region. *Infectious Diseases* . 49. 2017;2(147-150).
180. TaşçıSS. Meteorolojik parametrelerin pnömoni ile ilişkisi. Uzmanlık Tezi 2016.
181. Gunnbjörnsdóttir MI, Franklin KA, Norbäck D, Björnsson E, Gislason D, Lindberg E, et al. Prevalence and incidence of respiratory symptoms in relation to indoor dampness: the RHINE study. *Thorax*. 2006;61(3):221-5.
182. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor air*. 2007;17(4):284-96.
183. Jacob B, Ritz B, Gehring U, Koch A, Bischof W, Wichmann HE, et al. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. *Environmental health perspectives*. 2002;110(7):647-53.

184. Liu Y, Liu J, Chen F, Shamsi BH, Wang Q, Jiao F, et al. Impact of meteorological factors on lower respiratory tract infections in children. *The Journal of international medical research*. 2016;44(1):30-41.
185. Loh TP, Lai FYL, Tan ES, Thoon KC, Tee NWS, Cutter J, et al. Correlations between clinical illness, respiratory virus infections and climate factors in a tropical paediatric population. *Epidemiology & Infection*. 2011;139(12):1884-94.
186. Ferrari U, Exner T, Wanka ER, Bergemann C, Meyer-Arneck J, Hildenbrand B, et al. Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany. *International journal of biometeorology*. 2012;56(1):137-43.
187. Martin KL, Hanigan IC, Morgan GG, Henderson SB, Johnston FH. Air pollution from bushfires and their association with hospital admissions in Sydney, Newcastle and Wollongong, Australia 1994-2007. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2013;37(3):238-43.
188. Happonen MS, Uski O, Jalava PI, Kelz J, Brunner T, Hakulinen P, et al. Pulmonary inflammation and tissue damage in the mouse lung after exposure to PM samples from biomass heating appliances of old and modern technologies. *Science of the Total Environment*. 2013;443:256-66.
189. Colucci M, Maione F, Bonito MC, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacological research*. 2008;57(6):419-25.
190. Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environmental health perspectives*. 2000;108(5):419-26.
191. Yang CY, Chen CJ. Air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Journal of toxicology and environmental health Part A*. 2007;70(14):1214-9.

192. Meszaros D, Markos J, FitzGerald DG, Walters EH, Wood-Baker R. An observational study of PM 10 and hospital admissions for acute exacerbations of chronic respiratory disease in Tasmania, Australia 1992-2002. *BMJ open respiratory research*. 2015;2(1):e000063.
193. Lin H, Ma W, Qiu H, Vaughn MG, Nelson EJ, Qian Z, et al. Is standard deviation of daily PM 2.5 concentration associated with respiratory mortality? *Environmental Pollution*. 2016;216:208-14.
194. Altuğ H, Gaga EO, Döğeroğlu T, Brunekreef B, Hoek G, Van Doorn W. Effects of ambient air pollution on respiratory tract complaints and airway inflammation in primary school children. *Science of the Total Environment*. 2014;479:201-9.

EKLER

Ek 1.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 142

13/10/2017

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Acil Servisimize başvuran akut KOAH atak hastalarının klinik özelliklerinin meteorolojik parametreler ve hava kalitesi ile ilişkisinin analizi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr. Cemil KAVALCI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş. Gör. Dr Faruk KURT, Yrd. Doç. Dr. Beliz ÖZTOK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2017/137	Tarih (Date): 28.09.2017
	Prof. Dr. Cemil KAVALCI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Nebil YILDIZ (Başkan)	Nöroloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Safiye GÜREL (Başkan Yrd.)	Radyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Özge UZUN (Üye)	Farmakoloji AD	Tıp Fakültesi-	
Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI (Üye)	Ortopedi ve Travmatoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Mervan BEKDAŞ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD	Tıp Fakültesi	İZİMLİ
Yrd. Doç. Dr. Erkan KILINÇ (Üye)	Fizyoloji AD	Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. İsa YILDIZ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD	Tıp Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Bioistatistik	AİBÜ	
Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel	
Av.Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu	