

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
METEOROLOJİK PARAMETRELERİN AKUT ALEVLENME SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURHAN AKBAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. N. ARZU MİRİCİ

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
METEOROLOJİK PARAMETRELERİN AKUT ALEVLENME SIKLIĞI
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURHAN AKBAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. N. ARZU MİRİCİ

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

TEZ KONU BAŞLIĞI
KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
METEOROLOJİK PARAMETRELERİN AKUT ALEVLENME SIKLIĞI ÜZERİNE
ETKİSİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.N.Arzu MİRİCİ

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../.....
tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan ve asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bizi aydınlatan anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof.Dr. N.Arzu Mirici'ye ve Doç. Dr. Uğur Gönlügür'e teşekkür eder saygılar sunarım.

Fen-Edebiyat Fakültesi, Coğrafya Bölümü Öğretim üyelerinden Prof. Dr. Murat TÜRKEŞ'e ve Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerinden Doç.Dr.Coşkun Bakar'a ayrıca teşekkür ederim.

Veri toplama aşamasında desteğini eksik etmeyen Sosyal Güvenlik Kurumu Çanakkale il müdürü Ali Sürücü'ye, Sağlık İl Müdürlüğü'ne, Meteoroloji Genel Müdürlüğü'ne, Çanakkale Devlet Hastanesine teşekkürlerimi sunarım. KOAH hastalarının takip ve tedavilerinde emeği geçen Çanakkale Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları uzman hekimleri Dr. Makbule Gin, Dr. Hasan Tütüncüler, Dr. Fatma Topçu ve Dr. Tanseli Gönlügür'e ayrıca teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım Dr. Muammer Yıldız, Dr. İskan Zencir, Dr. Oylum Hünerel ve Hemşire Nezahat Bıçakçı'ya teşekkür eder yine birlikte çalışmayı dilerim. Eğitimimde katkısı bulunan tüm hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Nefroloji uzmanı Doç.Dr. Ömer Toprak'a teşekkür ederim.

Sevgili eşim Dr. Seçil Sarca Akbaş'a, kızlarım Melike Sıla ve Ece'ye bana gösterdikleri sabır ve verdikleri destekten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) alevlenmeler, hem hastalığın prognozu üzerinde olumsuz rol oynar hem de mortalite ve morbidite üzerinde büyük oranda belirleyicidir. Alevlenmeler sonucu hastalığın ilerlemesi hızlanmakta ve hastaneye yatırılarak tedavi görme gereksinimindeki artışa paralel olarak ciddi olgularda mortalite yükselmektedir. KOAH alevlenmelerinde etiyolojik faktörler arasında meteorolojik parametreler henüz yer almamaktadır. Literatürde bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmada ise alevlenmeler ile meteorolojik parametreler arasında ilişki olduğunu gösterir bulgular mevcuttur. Biz de çalışmamızda KOAH alevlenmeleri üzerinde meteorolojik parametrelerin doğrudan ya da dolaylı olarak etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem: 1 Ocak 2010 - 31 Aralık 2011 tarihleri arasında, Çanakkale ilinde KOAH raporu düzenlenmiş tüm hastalara ulaşmayı hedefledik. Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü ve Sosyal Güvenlik Kurumu aracılığı ile bu tarihler arasında KOAH raporu düzenlenen hastaların bilgilerini temin ettik. Türkiye'nin her yerindeki sağlıkla ilgili başvurularına ait verileri inceledik. Takip ve tedavileri Çanakkale il merkezinde yürütülen hastaları tespit ettik. KOAH raporu olan hastaların ICD-10 kodlama sistemine göre KOAH Alevlenme tanısı ile yaptıkları başvurular, antibiyotik ve/veya steroid kullanımı gerektiren başvurular ve klinik epikrizlerinde alevlenme kliniği tariflenen başvurular alevlenme kabul edildi. Meteoroloji Genel Müdürlüğü aracılığı ile 2010 ve 2011 yıllarında Çanakkale ilinde ısı, nem, yağış, bulutluluk, hava basıncı, güneşlenme süresi, global radyasyon, buharlaşma, rüzgâr hızı ve yönüne ait 2 yıllık saatlik ve günlük veriler temin edilerek incelendi.

Bulgular: KOAH raporu alan 2564 hasta incelendi. Tedavi ve takipleri Çanakkale il merkezinde yürütülen 1235 hasta tespit edildi. Rapor tarihlerine göre sıralanarak ve 3 basamak atlanarak (1-4-7...) 411 hastadan oluşan rastgele örneklem grubu oluşturuldu. Çalışmada 328 (%79,8) erkek ve 83 (%20,2) kadından oluştu. Yaş ortalaması tüm hastalarda $65,1 \pm 11,2$, erkeklerde $64,5 \pm 10,9$ ve kadınlarda $65,5 \pm 12,4$ yıl idi. KOAH raporlarının 354'ü (%86,1) Göğüs Hastalıkları, 44'ü (% 10,7) Göğüs Cerrahisi, 13'ü (%3,2) İç Hastalıkları polikliniğinde düzenlenmişti. 2010 ve 2011 yıllarında sırası ile hasta başına ortalama $1,35 \pm 1,595$ ve $1,36 \pm 1,575$ alevlenme gerçekleşti. 2010 yılında 138

(%33,6), 2011 yılında 136 (%33,1) ve 2 yıllık sürede 47 (%11) hasta hiç alevlenme geçirmedi. Çalışma süresince 200 (%48) hasta 1-2 alevlenme geçirdi, 164 (%41) hasta 3 ve üzeri alevlenme geçirdi. Hastaların 2/3'ü her yıl en az bir alevlenme geçirdi.

Sonuç: Çanakkale ilinde kuzeydoğu (poyraz) 730 günde 352 (%48,2) gün ile hakim rüzgâr yönü olarak tespit edilmiştir. Güneybatı (Iodos) yönüyle diğer yönler alevlenme sıklığı açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$) ilişki tespit edildi. Güneybatı rüzgârlarının diğer yönlere göre ortalama hızlarının daha yüksek olduğu tespit edildi ancak rüzgâr hızı ile alevlenme sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Alevlenme sıklıklarının meteorolojik parametreler ile aylık ve günlük bazda korelasyonu araştırıldı. Alevlenmeler ile ortalama sıcaklık, açık yüzey buharlaşması, nem yüzdesi, güneşlenme süresi, global radyasyon, bulutluluk, toplam yağış, deniz yüzeyine indirgenmiş basınç ve buhar basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Alevlenmeler ile rüzgâr hızı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: KOAH, Meteorolojik Parametreler, Alevlenme, Çanakkale

ABSTRACT

Objective: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbations, and plays a negative role on the prognosis of the disease as well as a large extent on the determinants of mortality and morbidity. Result of accelerated progression of the disease exacerbations and hospital mortality in patients hospitalized in serious increases in parallel with an increase in visual requirement. Meteorological parameters are not yet possible etiologic factors in exacerbations of COPD. The small number of studies in the literature on this subject indicates that there is evidence the relationship between exacerbations and meteorological parameters. In our study on COPD exacerbations, either directly or indirectly, to investigate the effect of meteorological parameters.

Materials and Methods: 1 January 2010 - 31 December 2011, between the province of Çanakkale aimed to reach all patients with COPD report issued. Through the provincial Health Department and the Social Security

Administration of this book have provided details of patients with COPD are issued. Examined data on health-related applications all over Turkey. Conducted follow-up and treatment of patients found that provincial capital. Report of patients with COPD exacerbation of COPD diagnosed according to ICD-10 coding system, their application, antibiotics, and / or applications that require the use of steroids and applications described in a clinical exacerbation of clinical exacerbations were considered. Through the General Directorate of Meteorology in 2010 and 2011 in Çanakkale temperature, humidity, precipitation, cloudiness, air pressure, sunshine duration, global radiation, evaporation, wind speed and direction hourly and daily data obtained and analyzed by two years.

Results: The 2564 report of COPD patients were evaluated. Treatment and follow-up carried out in the center of the city of Çanakkale 1235 patients were identified. Ranked according to the report date and the third step is skipped (1-4-7 ...) a random sample of 411 patients was created. During the study, 328 (79.8%) men and 83 (20.2%) occurred in women. Mean age 65.1 ± 11.2 , 65.5 ± 12.4 years for men and women was 64.5 ± 10.9 . 354 reports of COPD (86.1%) of Chest Diseases, 44 (10.7%), Thoracic Surgery, 13 (3.2%) Internal Medicine Clinic held. In 2010 and 2011, respectively, per patient was 1.35 ± 1.595 and 1.36 ± 1.575 exacerbations. In 2010, 138 (33.6%) in 2011, 136 (33.1%) and the two-year period 47 (11%) patients spent with no exacerbations. During the study, 200 (48%) patients had an exacerbation 1-2, 164 (41%) patients had three or more exacerbations. Patients 2/3 percent spent every year at least one exacerbation.

Conclusion: Northeastern province of Canakkale (northeastern) 352/730 per day (48.2%) were identified as the direction of the prevailing wind with the day. Southwestern (Westwind) in terms of the frequency of exacerbations compared to other aspects of aspects, including a statistically significant ($p = 0.048$) relationship was found. Southwest winds higher rates were found to be on average compared to other directions, but did not find a significant relationship between wind speed and frequency of exacerbations. Correlation with meteorological parameters and frequency of exacerbations was investigated on a daily and monthly basis. Between the exacerbations and the average

temperature, light surface evaporation, moisture percentage, sunshine duration, global radiation, cloudiness, total rainfall, sea surface reduced pressure and the vapor pressure was found a significant relationship. Exacerbations and significant relationship between wind speed could not be determined.

Keywords: COPD, Meteorological parameters, Exacerbations, Canakkale

İÇİNDEKİLER

| <u>DİZİN</u> | <u>Sayfa No</u> |
|---|------------------------|
| İç Kapak | i |
| Kabul-Onay Sayfası..... | ii |
| Özet ve Anahtar Kelimeler..... | iii |
| İngilizce Özet..... | iv |
| İçindekiler..... | vii |
| Kısaltmalar ve Simgeler Dizini..... | ix |
| Şekiller ve Tablolar Dizini..... | x |
| 1.Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler..... | 4 |
| 2.1.KOAH Tanımı..... | 4 |
| 2.2.KOAH Epidemiyolojisi..... | 4 |
| 2.3.KOAH Alevlenme Tanımlanması ve Şiddeti..... | 5 |
| 2.4.KOAH Alevlenme Epidemiyolojisi..... | 7 |
| 2.5.KOAH Alevlenme Fiziopatolojisi..... | 10 |
| 2.6.KOAH Alevlenme Risk Faktörleri..... | 13 |
| 2.7.KOAH Akut Alevlenme Etiyolojisi..... | 13 |
| 2.8.KOAH Alevlenmesi Ekonomik Sonuçları..... | 14 |
| 2.9.KOAH Alevlenmesi Sırasında Diğer Sistem Sorunları..... | 17 |
| 2.10.KOAH Alevlenmesi Prognozu..... | 24 |
| 2.11.KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi..... | 25 |
| 2.12.Meteorolojik Parametreler..... | 26 |
| 2.12.1.Isı ve sıcaklık..... | 26 |
| 2.12.2.Günlük Ortalama Bağıl Nem..... | 26 |
| 2.12.3.Güneşlenme Süresi..... | 26 |
| 2.12.4.Güneş Işınımı(Radyasyon) Ölçümü..... | 26 |
| 2.12.5.Günlük Ortalama Bulutluluk..... | 27 |
| 2.12.6.Hava Basıncının Ölçülmesi..... | 27 |
| 2.12.7.Buhar Basıncı..... | 27 |
| 2.12.8.Atmosfer Basıncının Deniz Düzeyine İndirgenmesi..... | 28 |

| | |
|---|----|
| 2.12.9.Açık Yüzey Buharlaşması..... | 28 |
| 2.12.10.Rüzgâr Hızı..... | 28 |
| 2.12.11.Rüzgâr Yönü..... | 29 |
| 2.12.12.Günlük Toplam Yağış..... | 29 |
| 3. Gereç ve Yöntem..... | 30 |
| 3.1.Araştırma Bölgesi..... | 30 |
| 3.2.Araştırmanın Hipotezleri..... | 31 |
| 3.3.Araştırmanın Tipi..... | 31 |
| 3.4.Araştırma Evreni ve Örneklem..... | 31 |
| 3.5.Araştırmanın Veri Kaynakları..... | 32 |
| 3.6.Araştırmanın Süresi..... | 33 |
| 3.7.Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz..... | 33 |
| 3.8.Araştırmanın Uygulanmasındaki Güçlükler ve Kısıtlılıklar..... | 33 |
| 4. Bulgular..... | 35 |
| 5. Tartışma..... | 50 |
| 6. Sonuç ve Öneriler..... | 62 |
| Kaynaklar..... | 63 |

KISALTMALAR VE SİMGELER

- BOLD: Burden of Obstructive Lung Disease
CD: Cluster of Differentiation
CO₂: Karbondioksit
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP: C-Reaktif Protein
ÇDH: Çanakkale Devlet Hastanesi
ÇOMÜ: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ECRHS: European Community Respiratory Health Study
FEF%25-75: Forced Expiratory Flow %25-75
FEV₁: Forced Expiratory Volume 1. Second
FRK: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC: Forced Vital Capacity
GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
İK: İspiratuvar Kapasite
ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL: İnterlökin
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA: Long Acting Beta Agonist
PAB: Pulmoner arter basıncı
PEF: Peak Expiratory Flow
RV: Rezidüel Volüm
SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu
ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VK: Vital Kapasite

ŞEKİLLER VE TABLOLAR

Şekil 4.1.Çalışma dizaynı.

Şekil 4.2.Hakim rüzgâr yönlerine göre günler ve alevlenmeler için rüzgâr gülü.

Şekil 4.3.a-c.Aylık ortalama sıcaklık ile aylık toplam alevlenme ilişkisi(a, b).
Günlük ortalama sıcaklık ile günlük alevlenme ilişkisi(c).

Şekil 4.4.a-c.Aylık ortalama nemlilik ile toplam alevlenme sayısı ilişkisi(a, b).
Günlük ortalama nemlilik ile günlük alevlenme sayısı ilişkisi(c).

Şekil 4.5.a-c.Aylık ortalama buhar basıncı ile aylık toplam alevlenme sıklığı ilişkisi(a, b).Günlük ortalama buhar basıncı ile alevlenme sıklığı ilişkisi(c).

Şekil 4.6.a-c.Aylık ortalama denize indirgenmiş basınç ile toplam alevlenme ilişkisi (a, b). Günlük ortalama denize indirgenmiş basınç ile alevlenme ilişkisi(c).

Şekil 4.7.a-c.Aylık ortalama rüzgâr hızı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi (a,b). Günlük ortalama rüzgâr hızı ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi (c).

Şekil 4.8.a-c.Aylık toplam yağış miktarı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi (a, b). Günlük toplam yağış miktarı ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi (c).

Şekil 4.9.a-c.Aylık ortalama bulutluluk ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi (a,b). Günlük ortalama bulutluluk ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi (c).

Şekil 4.10.a-c.Aylık ortalama güneşlenme süresi ile toplam alevlenme ilişkisi (a,b). Günlük toplam güneşlenme süresi ile günlük toplam alevlenme ilişkisi (c).

Şekil 4.11.a-c.Aylık ortalama global güneş radyasyonu ile toplam alevlenme ilişkisi (a,b).Günlük global güneş radyasyonu ile toplam alevlenme ilişkisi (c).

Şekil 4.12.a-c.Aylık ortalama açık yüzey buharlaşması ile toplam alevlenme ilişkisi (a,b).Günlük toplam açık yüzey buharlaşması ile alevlenme ilişkisi (c).

Tablo 2.1.KOAH Alevlenmesinin Anthonisen sınıflandırması.

Tablo 2.2.KOAH Akut Alevlenme riskini arttıran faktörler.

Tablo 2.3.KOAH Alevlenmelerinde enfeksiyon etkenleri.

Tablo 2.4.KOAH Akut Alevlenmelerinin primer ve sekonder nedenleri.

Tablo 2.5.Alevlenme sıklığını ve hastane yatışlarını azaltmaya yönelik önlemler.

Tablo 4.1.Cinsiyete göre yaş dağılımı.

Tablo 4.2.Cinsiyete göre alevlenme sıklıkları.

Tablo 4.3.Yıllara göre hasta bazında alevlenme sıklıkları.

Tablo 4.4.2010 ve 2011 Yıllarında günlük bazda alevlenme sıklıkları.

Tablo 4.5.Bazı rüzgâr yönlerine göre günler ve alevlenme sıklıkları.

Tablo 4.6.Güneybatı rüzgârlarının alevlenme sıklığı üzerine etkileri.

Tablo 4.7.Rüzgâr yönlerine göre alevlenme sıklıkları.

Tablo 4.8.a-b. Alevlenmeler ile meteorolojik parametrelerin korelasyonu.

Tablo 5.1. Hasta başına yıllık alevlenme sıklıkları ile ilgili çalışmalar.

Tablo 5.2.Ortalama sıcaklığın bazı meteorolojik parametrelerle ilişkisi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan, ilerleyici hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Bu hastalık, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan enflamatuvar bir süreç sonucu gelişir (1). KOAH için sigara içimi çevresel risk faktörleri içinde başta gelen sebeplerden sayılsa da sigara içenlerin sadece %15'inde hastalığın gelişmesi, hastalığın oluşumunda diğer başka etkenlerin olduğunu düşündürmektedir. Sigara ile pulmoner fonksiyonlar arasında bir doz-cevap ilişkisi saptanmış olsa da oluşan hava akımı kısıtlılığının bireyler arasında farklılık göstermesi diğer risk faktörlerinin varlığını desteklemektedir.

Kronik inflamasyon hava yollarında yeniden yapılanma ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin elastik geri çekilme kapasitesini azaltır. KOAH'daki kronik hava akımı kısıtlanmasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımıdır. Hangisinin daha baskın olduğu kişiler arası farklılık gösterir (3).

Geçmişteki tanı güçlükleri ve değişken KOAH tanımları nedeni ile prevalans, mortalite ve morbiditesi ile ilgili net veriler olmamasına karşın, tüm dünyada yaygın görülen ve önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. 1990 yılında Global Hastalık Yükü Çalışmasında (Global Burden of Disease Study) dünya ölüm nedenleri arasında 6. sırada iken 2020 yılında 3. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. Prevalans, mortalite ve morbidite ülkeler arasında ve aynı ülkede bölgeler arasında farklılıklar göstermekle birlikte tütün kullanımı başta olmak üzere odun ve diğer biomass yakıt olarak kullanımına bağlı iç ortam hava kirliliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

KOAH zorlu ekspirasyon sırasında akciğerlerin yavaş boşalımı ile karakterize bir hastalıktır (1,3). Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, şiddeti ve sıklığı artan alevlenmelerle seyrederek (4,5). KOAH' lı hastanın, zeminde var olan dispne, öksürük ve/veya balgam çıkarma yakınmalarında, tedavisinde değişiklik gerektirecek boyutta akut bir artış göstermesi akut alevlenme olarak tanımlanmaktadır (6). Hastalığın prognozu ve hastanın genel durumu her alevlenme ile biraz daha bozulur ve bu nedenle KOAH

alevlenmelerinin hastalarda derin ve uzun süreli etkileri olmakta, sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastalığın ilerlemesini hızlandırabilmekte ve KOAH'ta artan sağlık bakım harcamalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. KOAH tedavisinin en önemli adımlarından birini alevlenme sıklığı ve şiddetini azaltmak oluşturur.

KOAH'ta yaşam kalitesini ve prognozu etkileyen alevlenmelerin en sık nedeni trakeobronşiyal enfeksiyonlar ve hava kirliliği olmakla birlikte şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden bilinmemektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi harcamaları üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. KOAH'na harcanan bütçenin yarısı yatarak tedavi görenlere gitmektedir, bunların da tamamına yakını alevlenme nedeniyle yatarak tedavi gören hastalardır. Ağır hastalardan oluşan bir kohortta, KOAH nedeniyle hastane yatışının ortalama maliyeti yaklaşık 7000 USD olarak tahmin edilmiştir. KOAH hastalarının başlıca hastaneye yatış nedeni akut alevlenme olduğu için bu durumun getirdiği ekonomik yük önemlidir. Avrupa Birliği Ülkelerinde solunum sistemi hastalıklarına harcanan bütçenin yarısının KOAH'na harcandığı bildirilmektedir. Alevlenmeler sırasında hastaların %40-50'sinde alt hava yollarında yüksek konsantrasyonlarda bakteri olduğu gösterilmiştir. Bu bakteri suşlarına karşı özgül bağışıklık yanıtları gelişmesi ve bakteriyel alevlenmelere nötrofil inflamasyonunun eşlik etmesi de alevlenmelerin bir bölümünden bakterilerin sorumlu olabileceği görüşünü desteklemektedir (3). Alevlenme sırasında en sık izole edilen mikroorganizmalar Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis ve Haemophilus türleridir. Bununla birlikte atipik patojenlerin akut alevlenmelerin %5-10'undan sorumlu oldukları bildirilmiştir. Viral enfeksiyonların ise akut alevlenmelerin %30-40'ından sorumlu olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (4).

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar gibi KOAH alevlenmesinde majör etkenlere ilave olarak, alevlenme insidansı artışıında meteorolojik faktörlerin de doğrudan veya dolaylı olarak etkisi olabilir. Meteorolojik faktörler henüz KOAH alevlenme sebepleri arasında gösterilmemektedir. Biyometeoroloji yeni gelişmekte olan bir bilim dalı olup bu alanda yapılacak geniş çaplı araştırmalar ile gelecekte KOAH alevlenmelerinde meteorolojik parametrelerden bazılarının,

tek başına ya da birlikte, mevcut etiyolojik faktörlerden bağımsız olarak alevlenme etiyolojisinde yer alacağını düşünmekteyiz. Literatürde sıcaklığın kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklardan ziyade solunum yolu hastalıklarına daha fazla neden olabildiği gösterilmiştir. Meteorolojik faktörlerin KOAH alevlenmesi üzerine etkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmalar daha çok ısı ve alevlenme ilişkisine yönelik araştırmalardır. Isıya zıt olarak diğer meteorolojik faktörlerin alevlenme üzerine etkisi net olarak anlaşılamamıştır.

Çanakkale ilinde etkisi en belirgin iklim elemanı rüzgârdır (7,8). Çanakkale yıllık ortalama 4.6 ms^{-1} ile yüksek rüzgâr hızı özelliklerine sahiptir. En hızlı rüzgâr İodostan 35.4 ms^{-1} ile etkili olmuştur. Hakim rüzgâr yönü poyrazdır (kuzeydoğu). Sıcak dönemde kuzeydoğu tek hakim yön iken, soğuk dönemde güney sektörlü rüzgârların da hakim yön olarak belirlendiği görülür (9,10). Bu çalışmada yılın çoğu zamanı rüzgârlı olan Çanakkale ilinde diğer meteorolojik faktörlerle birlikte KOAH alevlenme ilişkisini araştırmayı hedeflemekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOAH Tanımı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH); zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan inflamatuvar süreç sonucu gelişen; tam olarak geri dönüşümlü olmayan ilerleyici hava kısıtlanması ve beraberinde sistemik inflamasyon bulunmasıdır (1). KOAH'da, kronik hava akımı obstrüksiyonu, hem akciğerlerde gelişen inflamasyonun yol açtığı parankim harabiyeti hem de küçük hava yollarındaki daralma ve peribronşiyal fibrozisten kaynaklandığı için, önceleri "kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu" olarak tanımlanmıştır. Günümüzde kronik bronşit klinik bir tanımlama olarak kullanılırken, amfizem daha çok histopatolojik görünümü ifade etmekte kullanılmaktadır (2,5,6). Kronik bronşit, birbirini izleyen en az iki yıl boyunca her yıl en az üç ay devam eden, öksürük ve balgam çıkarmadır. Amfizem ise terminal bronşiyollerin distalindeki hava yollarının, belirgin fibrozisin eşlik etmediği destrüksiyon ile birlikte anormal ve kalıcı genişlemesidir (5,6). KOAH'lı hastalarda amfizem ve küçük havayolu hastalığı genellikle bir arada bulunur. Hangisinin daha fazla oranda bulunduğunu belirlemede genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (2,6).

2.2.KOAH Epidemiyolojisi

KOAH majör bir halk sağlığı problemidir. DSÖ verilerine göre bugün dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2,3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir. Ölüm nedenleri arasında 4. sıradadır. 20. yüzyılda epidemik sigara tüketimine paralel olarak KOAH prevalansı birkaç dekattır artmıştır, 2020 ye kadar 3. Ölüm sebebi olacağı düşünülmektedir. Mortalitenin erkeklerde zirve seviyesine ulaştığı düşünülmektedir, ancak kadınlarda sigara tüketiminin yaygınlaşmaya devam etmesi nedeniyle mortalite oranları artmaya devam etmektedir (11).

Ülkemizde yapılan KOAH ile ilgili çalışmalarda Sağlık Bakanlığınca yürütülen Ulusal Hastalık Yüğü Çalışması, Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Study) yöntemi kullanarak Türkiye'de en sık görülen ölüm nedenleri arasında KOAH'ın üçüncü sırada olduğu bildirilmiştir (12,13). Bu çalışmada

KOAH, önde gelen sağlık yükü nedenleri içinde 8. sırada yer almaktadır. Aynı çalışmada, tütün kullanımının KOAH'a bağlı ölümlerin %51.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. BOLD metodolojisi kullanılarak Adana ilinde 2004 Ocak ayı içinde yapılan prevalans çalışmasında, ildeki 40 yaş üstü yetişkinlerde sabit oran ölçütü kullanıldığında KOAH prevalansının %19 olduğu saptanmıştır (14).

KOAH'ın tanısında subjektif kriterlerin olmayışı önceleri hastalığın prevalansı, morbidite ve mortalitesi ile ilgili tutarlı istatistiksel verilerin elde edilmesini güçleştirmiştir. 2003 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim Grubu (GOLD) tarafından KOAH'ın tanısını koymaya ve şiddetini belirlemeye yönelik olarak önerilen solunum fonksiyon testi ile tespit edilen spirometrik eşiğin yaygın kabul görmüştür. 2002 yılında uluslararası düzeyde KOAH'ın yükünü araştırmada standart bir yöntem geliştiren Obstrüktif Akciğer Hastalığı Yükü grubu (BOLD) kurulmuştur. GOLD'un 70'den fazla ülkede KOAH'ın önemi konusunda bilinç yaratma ve hastalık ile ilgili daha pozitif mesaj verme çabaları bu konuda önemli değişikliklere neden olmuştur (15). 1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metanalizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının %9-10 olduğu bildirilmiştir (16).

Güney Amerika'nın beş kentinde yapılan PLATINO çalışması (17) ve BOLD tarafından 18 ülkede yapılan çalışmalarda KOAH prevalansı %20'ler düzeyinde tesbit edilmiştir (18). 1976'da Ankara Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı %13.6 (erkeklerde %20, kadınlarda %8.2) olarak bildirilmiştir (19). Kayseri'nin kırsal bölgesinde 20 yaş üstü nüfusta "European Community Respiratory Health Study" (ECRHS) anketi kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, kronik bronşit prevalansı %13.5 (erkeklerde %17.8, kadınlarda %10) olarak bulunmuştur (20).

2.3.KOAH Alevlenme Tanımlanması ve Şiddeti

KOAH alevlenmelerinin farklı tanımlamaları mevcuttur. Alevlenme tanımı için nesnel bir gösterge yoktur. Bu nedenle hasta tarafından bildirilen, semptom temelli ve öznel bir tanıdır. KOAH hastası aşağıdaki semptomlardan ikisinde hafif artış (ya da yeni ortaya çıkma) ya da birinde belirgin artış (ya da yeni ortaya çıkma) bildirdiğinde alevlenmeden şüpheleniriz; dispne, öksürük, balgam

çıkarma, yapışkan balgam ve pürülan balgam (21). Semptomlardaki artış en az 24 saat süreli ve normal günlük değişkenliklerden daha belirgin olmalıdır. Diğer tanımlamalar semptomların en az 48 hatta 72 saat sürmesinin gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca, klinik değerlendirme ile pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, üst solunum yolu enfeksiyonu, ilaçlara uyumsuzluk gibi diğer benzer klinik durumlar dışlanmalıdır. Diğer bir tanımlamaya göre KOAH alevlenmesi, hastalığın normal seyri sırasında günlük değişkenlerden fazla öksürük, nefes darlığı ve/veya balgamda değişikliğe neden olan akut başlangıçlı ve tedavide değişikliğe neden olabilecek durum olarak tanımlanır (22).

KOAH alevlenme şiddeti konusunda farklı kavramlar kullanılmıştır. Alevlenme sırasında akciğer işlevlerinin ölçülmesi güçtür ve sıklıkla alevlenme ile ortaya çıkan değişiklikler, bu ölçümlerde elde edilen günlük değişkenliklerle aynı miktardadır. Alevlenme şiddeti, hastanın bakıldığı yere göre de tanımlanmıştır; hastanede tedavi edilen alevlenmeler şiddetli, ayaktan tedavi edilenler orta şiddette ve hastanın kendisi tarafından ilaçla geçirilen alevlenmeler hafif olarak adlandırılır (23). Bu sınıflandırma, bakımın yapıldığı yerin ülkeler ve sağlık sistemleri arasındaki farklılıklara bağlı olması kadar hastaneye yatış eşiğinin hasta ve hekim tercihlerine bağlı olması nedeniyle, hataya yol açabilmektedir. Önerilen diğer bir şiddet ölçümü, tedaviye göre yapılan değerlendirmedir; bronkodilatör tedavisi uygulanması hafif alevlenmeleri, antibiyotik ve steroid tedavilerinin eklenmesi orta ve şiddetli alevlenmeleri gösterir. Bu yaklaşım da, tercih ve uygulamaya ilişkin yaklaşım sorunlarını içerir.

Şiddetin saptanması için yaygın olarak kullanılan bir başka sistem Anthonisen sınıflandırmasıdır (24). Bu sınıflandırma temel semptom sayısı ve Tablo 2.1'de gösterilen bazı ek semptomların varlığına dayanır. Bu şiddet sınıflandırması görece basittir ve antibiyotikten yarar görme olasılığı ile korelasyon gösterir (antibiyotikler yalnızca Tip 1 ve Tip 2 alevlenmelerde yarar sağlamaktadır). Bununla birlikte, Anthonisen sınıflamasının sınırlılıkları vardır. Hastalık ağırlığının nesnel ölçütlerine karşı geçerliliği incelenmemiştir. Başka çalışmalarda antibiyotik yararı ile ilişkisi saptanamamıştır. Diğer bir sınırlılığı, her bir semptom şiddetinin derecelendirilmemesidir; bu sınıflamada hafif dispne

ve balgam artışı ile gelişen alevlenme, her iki semptomda belirgin artış olan bir alevlenme ile aynı şiddette sayılmaktadır.

Tablo 2.1.KOAH Alevlenmesinin Anthonisen sınıflandırması (24)

| Alevlenme Şiddeti | Alevlenme Tipi | Özellikler |
|-------------------|----------------|---|
| Şiddetli | Tip 1 | Dispne, balgam miktarı ve pürülansında artma |
| Orta | Tip 2 | Yukarıda ki 3 semptomdan ikisi |
| Hafif | Tip 3 | Yukarıda ki 3 semptomdan birisi ve aşağıdaki minör semptomlardan en az biri ; 1. Öksürük 2. Hırıltı 3. Nedeni belirsiz ateş 4. Son 5 günde ÜSYE 5. Solunum hızında en az %20 artış 6. Kalp atım hızında en az %20 artış |

2.4.KOAH Alevlenme Epidemiyolojisi

KOAH, günlük aktiviteleri kısıtlayan, ciddi ekonomik ve sosyal yük oluşturan bir hastalıktır. İş görememezliğin getirdiği yük bakımından KOAH 1990 yılında 12. sıradayken, 2020 yılında 5. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir (25). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1970-2002 yılları arasında kalp hastalıkları mortalitesi %52, serebrovasküler hastalıkların mortalitesi %63 azalırken, KOAH mortalitesi iki katına çıkmıştır (26). ABD'de KOAH'lı bir hastanın yıllık maliyeti 10,000 dolar civarındadır (27). Bu miktarın %35-45'ini hastaneye yatış gerektiren KOAH alevlenmeleri oluşturmaktadır (28,29). KOAH alevlenmeleri, sadece ekonomik yük oluşturmakla kalmayıp, tekrarlayan alevlenmeler aracılığıyla yaşam kalitesinde önemli bozulmaya (30,31) ve erken mortaliteye yol açmaktadır (32). Bu durum, alevlenmelerin önemini daha da artırmaktadır. Alevlenmeler, bazı hasta gruplarında solunum fonksiyonlarında hızlı azalmaya yol açabileceğinden, hastalığın ilerlemesinde de başrolü oynayabilir. Tüm bunlara rağmen hastalar alevlenmelerin %50'sinden fazlasını hiçbir sağlık kuruluşuna bildirmemektedirler.

Prevalans

KOAH alevlenmeleri, toplumda virüs sirkülasyonunun en fazla olduğu kış aylarında pik yapar. Bu nedenle, alevlenmelerin hastaneye yatış ve ayaktan

tedavilerinde mevsimsel artışlar olur. Birleşik Krallık'ta, tüm hastane yatışları dikkate alındığında, hastane yatışlarının %1'ini doğrudan KOAH alevlenmeleri oluşturmaktadır. Bu değerler de astımın yaklaşık iki katıdır (33). KOAH alevlenmeleri sıklığını değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan çıkan sonuçlar farklılık göstermektedir. Bu farklı sonuçların elde edilmesinde, üzerinde fikir birliğine varılmış bir alevlenme tanımının olmamasının ve her çalışmada farklı metodlar ile farklı hasta gruplarının kullanılmasının rolü vardır.

Yıllık alevlenme sıklığı 0.8 ile 4 arasında değişmektedir, ancak genel olarak 1.1 ile 2.5 arasında yer almaktadır (34). Ağır KOAH'lı hastalarda hem alevlenme sıklığı, hem de alevlenme şiddeti artmaktadır (35). "Hastalığın şiddeti ile yıllık alevlenme sayısı da artar" düşüncesinde fikir birliği vardır. Inhaler Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe (ISOLDE), European Respiratory Society Study on COPD (ERSSC) ve Copenhagen City Lung Study(CCLS) çalışmalarından alınıp bir araya getirilen veriler bu düşüncüyü destekler niteliktedir (33,36). Bu çalışmada alevlenme, antibiyotik veya oral kortikosteroid ile tedaviyi gerektirecek solunum semptomlarında kötüleşme olarak tanımlanmış ve alevlenmeler genel pratisyen hekimler tarafından değerlendirilmiştir. CCLS çalışmasında ise alevlenme tanımı, son vizitten beri öksürük ve balgamda artış sorusuna verilen cevaba göre yapılmıştır. Bu da birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) değerine göre beklenenden hafif yüksek alevlenme sayısı bulunmasının açıklaması olabilir. ERSSC çalışmasındaki alevlenme tanımı ISOLDE çalışmasına benzer şekildedir (33,35). Semptom esaslı alevlenme tanımıyla, ağır ve çok ağır KOAH'lı (GOLD kategori III ve IV) hastalarda yıllık alevlenme sıklığı 3.43 iken, orta KOAH'lı (GOLD kategori II) hastalarda 2.68 bulunmuştur (36).Yine Greenberg ve ark. yıllık alevlenme sayısını hafif KOAH'lı hastalarda 1.8, orta KOAH'lı hastalarda 3 bulmuşlardır (37). Miravittles ve ark. yapmış olduğu çalışmada, semptomlar esas alınarak tanımlanan alevlenmeler, hastalık şiddeti ile artmıştır. FEV1 değeri >% 60, %40-59 ve <%40 olan hasta gruplarında yıllık alevlenme sırasıyla 1.6, 1.9 ve 2.3 bulunmuştur (38).

KOAH alevlenme epidemiyolojisini değerlendirmek için yapılmış 2 çalışma; Miravittles ve ark. yapmış olduğu Perception of Exacerbations of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (PERCEIVE) çalışması ve Haughney ve ark. yapmış olduğu çalışmalardır. PERCEIVE çalışması 6 ülkede 83,592 kişinin taranması ile elde edilen 1100 hastayı kapsamaktadır. Bu çalışmada hastaların %89'u bir önceki yıl en az 1 alevlenme geçirmiş ve bu hastaların %21'i alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılmışlardır. Hastaların yıllık alevlenme sayısı ortalama 5.1 bulunmuş, ortalama alevlenme semptom süresi 10.5 gün olarak saptanmıştır. Yaş ile birlikte alevlenme sıklığı ve süresinde artış görülürken, alevlenme semptom süresi, 40-60 yaş arası 9.8 gün, 60 yaşın üzerinde 14.4 güne yükselmiştir (39). Haughney ve ark. yaptığı epidemiyoloji çalışmasına 125 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada ortalama alevlenme sayısı 4.6, ortalama alevlenme süresi 12.7 gün, iki alevlenme arasındaki süre ise 115.6 gün bulunmuştur (40).

Mortalite

KOAH, küresel bir sağlık sorunudur ve mortalitesi artmaya devam eden az sayıdaki hastalıktan biridir (41). İngiltere ve Galler'de 1990-2003 tarihleri arasında KOAH'tan aylık ölüm oranlarına bakılarak yapılan bir tahmine göre, 2020 yılında KOAH'ın en sık 3.ölüm nedeni olması beklenmektedir (42). Ancak yakın zamanda kullanılan uluslararası hastalık sınıflama kodları (ICD), KOAH'lı hastalarda alevlenmeye spesifik ölüm nedeninin özel olarak belirtilmesine imkân sağlamamaktadır. Bu durum alevlenme mortalitesi konusunda daha sağlıklı epidemiyolojik verilerin elde edilmesini zorlaştırmaktadır. Terminal dönem KOAH, alevlenme olarak tanımlanabilir. Aritmi, pulmoner embolizm ve iskemik kalp hastalığı gibi ek hastalıklar, KOAH alevlenmesi ile ilişkili ölümlere katkıda bulunabilir. Bu nedenle sadece ölüm kayıt verilerinin kullanılması, alevlenmeye bağlı ölüm oranlarının yanlış değerlendirilmesine neden olabilir (33).

KOAH'lı yatan hastalarda mortaliteyi değerlendiren çalışmalarda alevlenme kaynaklı mortalite oranı %4-30 arasında geniş dağılım göstermektedir. Solunum yetmezliği olmayan KOAH'lı hastalarda oran %5-11 arasında değişirken, solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalarda oran %11-26 arasındadır (43). Bir çalışmada hiperkapnik KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların hastane mortalitesi %10 civarında bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların yattığı süre içinde mekanik ventilasyon desteğine

ihtiyaç duymaları halinde 1 yıllık mortaliteleri %40'ı, 3 yıllık mortaliteleri ise %49'u bulmuştur (32). Günen ve ark. yapmış olduğu çalışmada, alevlenme nedeniyle yatırılan 204 hastanın mortalite oranı, yatış esnasında %8.3, 6 aylık takipte %24, 1., 2. ve 3. yıllarda da sırasıyla %33, %39 ve %49 olarak bulunmuştur (44).

Hastaneden taburculuktan sonraki dönemde de mortalite riskinde belirgin artış saptanmıştır. Birleşik Krallık'ta yapılan ve 1342 hastayı kapsayan çalışmada, hastaneye yatıştan sonraki 3 ay içinde mortalite oranı %14 bulunmuştur. Takip dönemi süresince ölümün prognostik belirteçleri, düşük arteriyel pH, bilateral bacak ödemi, ev bakımına direnç, 70 yaş üzeri olma, kaydedilemeyecek Doruk Ekspiratuar Akım (PEF) değeri, %86'nın altında oksijen (O₂) saturasyonu ve solunum desteği alıyor olarak belirtilmiştir (45). ABD'de benzer bir çalışmada mortalite oranları, hastane yatışı sırasında %11, hastaneden taburculuktan 2 ay sonra %20, 6 ay sonra %33, 12 ay sonra %43 olarak bulunmuştur (32).

2.5.KOAH Alevlenme Fizyopatolojisi

KOAH oluşumunda en önemli risk faktörü sigaradır. Sigaranın yanında hava kirliliği, çevresel ve mesleki toksik gaz ve partikül inhalasyonu, çocukluk çağında sık geçirilen enfeksiyonlar da sayılabilir. Bu iki klinik tablo da aşırı inflamasyon nedeni ile oluşur (46-49). Küçük hava yollarında mononükleer makrofaj ağırlıklı inflamasyon gözlenirken, büyük hava yollarında T lenfosit ve makrofaj ağırlıklı inflamasyonun olduğu yapılan araştırmalarla saptanmıştır (48-51). Sigara dumanı ile temas eden bronş epitelinden interlökin-8 (IL-8), tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α) IL-1 β , IL-6, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), Transforming growth factor- β (TGF- β) gibi inflamatuvar mediatörler salgılanmaktadır (47). Bu mediatörler diğer epitel hücrelerinden de inflamatuvar mediatör salınımını indüklerken, periferdeki inflamatuvar hücrelerin hava yollarına göçünü artırır.

KOAH hastalarının periferik hava yolu epitelinde, submukozalarında ve glandlarındaki majör inflamatuvar hücreler lenfositlerdir. Ağırlıklı olarak CD8+ T lenfositleri olup, CD8+/CD4+ lenfosit oranı KOAH'lı hastaların hava yollarında artmıştır (52). T lenfositlerin yanı sıra epitelde ve submukozada daha az oranda

nötrofiller ve makrofajlar da bulunur (53). CD8+ hücrelerinin TNF- α , perforinler ve hücre lizisine neden olan enzimleri salma potansiyelleri vardır (54). Perforinler hücre nekrozuna ve apoptozuna neden olur ve bu durum CD8+ hücre aracılıklı alveolar epitelyal hücre nekrozu ve apoptozisli amfizem gelişimini açıklayabilir. CD8+ lenfositler viral klirensten sorumlu immün sistem hücreleridir ve bu klirenste önemli iki mediatör olarak IFN- γ ve TNF- α görev almaktadır. Kronik kolonizasyon ve tekrarlayan bakteriyel ve viral KOAH alevlenmeleri sonucu bu iki mediatörün CD8+ lenfositlerden salınımı artar. TNF- α inflamasyonun yöneticisi konumundadır ve birçok hücreden salınan IL-1 ve IL-6'nın düzeyini artırarak angiogeneze neden olur.

Alevlenmelerde etiolojiden bağımsız olarak bronş mukozasında ve balgamda aktif nötrofiller sayıca artarken, dolaşımdaki nötrofillerin de hava yollarına geçişi hızlanır. KOAH alevlenmelerinde bronş epitelinden sitokin ve kemokinlerin salgısı artar (55). Nötrofillerden salınan reaktif oksijen radikalleri, proteinaz-3, katepsin-G, nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz-8 (MMP-8), MMP-9 gibi sitokin ve mediatörler, alveolar harabiyete neden olarak amfizematöz değişimi hızlandırır (48,49). Akciğerlerde artan makrofaj sayısı, dolaşımdaki lenfosit ve nötrofillerin akciğere geçişini kolaylaştırıcı rol oynar. TGF- β 'nın önemli kaynağı bronş epitel hücreleridir ve TGF- β lokal fibroziste önemli etkilere sahiptir. Epitel hücreleri, antiproteazlar ve antioksidanlar gibi koruyucu mediatörler salgılama yoluyla bronşiyal sistemdeki tamir mekanizmalarından da sorumludurlar. KOAH' da enfeksiyonlar ve inhale toksinlerin etkisi ile salınan mediatörler goblet hücrelerinde hiperplaziye ve mukus sekresyonunda artışa neden olur.

Yapılan endobronşiyal biyopsi örneklerinde, alevlenme dönemlerinde hava yollarında nötrofil sayısının artışı gösterilmiştir (56). Alevlenme dönemindeki inflamasyon, alevlenme dışı dönemdeki inflamasyona göre daha fazladır. İnflamasyonu belirleyen önemli faktörlerden olan oksidatif stres alevlenme dönemlerinde daha belirgin olmakta, hidrojen peroksit ve 8-isoprostan gibi maddeler alevlenmelerde artmaktadır (57). Alevlenme dönemindeki inflamasyon, alevlenmeden ancak 7-35 gün sonra alevlenme öncesi değerlere dönmektedir (41). Alt hava yollarının yanı sıra, üst solunum

yollarında da inflamasyonun artarak nazal semptomlara neden olduğu gösterilmiştir (48).

KOAH alevlenmelerinde hava yolu obstrüksiyonu hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Bir grup hastada ekspiratuar akımlarda değişiklik olmazken, diğer grup hastanın ekspiratuar akımında, hayatı tehdit edecek seviyede azalma ortaya çıkabilmektedir. Hava akımı kısıtlanmasının nedeni olarak, ödem, inflamasyon, mukus sekresyonundaki artış ve inflamasyonlu zeminde daha da artan bronkokonstrüksiyon gösterilmektedir. Sayılan sebeplere bağlı olarak iyice daralan hava yolundan ekspiryum sonunda havanın yeterince dışarı atılamamasına (artmış hava hapsi) dinamik hiperinflasyon denilmektedir (47). Dinamik hiperinflasyon olan hastalarda ekspiryumda yeterince ventilasyon yapılamaz. Sonuçta karbondioksit (CO₂) retansiyonu gelişir bu durum, hipoksemiye daha da derinleştirerek solunum yetmezliğinin ortaya çıkmasına neden olur. Dinamik hiperinflasyon sonucu statik akciğer volümlerinde de değişiklikler görülür. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ve rezidüel volümlerde (RV) artış olur. Artan FRK nedeni ile vital kapasite (VK), inspiratuar kapasite (IK) azalmaları bu kısır döngüyü takip eder. Alevlenme geçtikten sonra solunum fonksiyon parametreleri, özellikle de ekspiratuar akım değerleri, bazı olgularda tam olarak alevlenme öncesi dönemlere dönememekte ve bu da hastalığın ilerlemesini hızlandırmaktadır. Dinamik hiperinflasyonu değerlendirme amacıyla yapılan çalışmalarda FRK, RV ve IK'deki düzeltilmeler FEV₁ ve FEF₂₅₋₇₅'e göre daha anlamlıdır (58,59). Hava yollarındaki inflamasyon ve bronkospazm azalması ile ekspiryum sonu akciğerlerde hava hapsi azalacağından, ventilasyon da düzelecektir. Sonuçta FRK, RV azalırken IK artacaktır (47). Dinamik hiperinflasyonun nefes darlığının ve egzersiz intoleransının artmasına neden olduğu her zaman göz önünde tutulmalıdır. Bunlara ek olarak, artan hiperinflasyon ile birlikte solunum iş yükü artacağından, ilerleyen dönemlerde bu durum solunum kas güçsüzlüğü gelişimine önemli katkıda bulunur. Solunum kas yorgunluğu nedeniyle solunum, bilinç düzeyinde de hissedilmeye başlanır ve nefes darlığı daha fazla belirginleşir (47). Solunum kas güçsüzlüğü ve hiperinflasyon nedeniyle ventilasyon kötüleşirken, CO₂ retansiyonu derinleşir. Artan CO₂ nedeniyle hiperkapnik solunum yetmezliği gelişerek solunumsal dürtü kaybolacak ve solunumsal arreste neden olacaktır.

Enfeksiyöz ajanların neden olduğu alevlenmelerde tüm hava yollarında inflamasyon artarken, lokal inflamasyonun yanı sıra sistemik inflamasyonda da artış olur. Enfeksiyona yol açan organizma katabolizmayı da hızlandıracağından CO2 üretiminde artış görülür. Artan CO2'nin eliminasyon alanı akciğerlerdir. Akciğerler ventilasyonu artırarak bu durumu kompanse etmeye çalışırlar. KOAH'lı hastalardaki sınırlı akciğer fonksiyonları nedeniyle, başka bir deyişle hava yolları inflamasyonlu ve daralmış olduğu için, ventilasyon yeterince yapılamaz ve CO2 retansiyonu her hastada tam olarak düzeltilemez. Oluşan takipneye bağlı ekspiryum süresinin kısalması ayrıca dinamik hiperinflasyon oluşumuna ek katkıda bulunur. Bu kısır döngünün kırılmadığı ileri olgularda, CO2 retansiyonunu takiben solunum yetmezliğinin ortaya çıkması beklenen bir durumdur. Akciğer dışı enfeksiyonlarda da yine CO2 üretimi artacağından, akciğer fonksiyonları sınırlı hastalarda aynı klinik tablonun ortaya çıkması kaçınılmazdır.

Sonuçta KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür. İnflamasyon genel olarak hava yollarında mukus sekresyonunda artış, bronkospazm, mukozal ödem ve hipertrofiye neden olur. Alevlenmelerin uygun tedavisi ile bu patolojik sürecin gerileyerek eski düzeyine dönmesi beklenirken, bir kısım ileri dönem olgularda akciğer fonksiyonları alevlenme öncesi değerlere dönmeyebilir. Bu tip olgularda her atağın hastalığın ilerlemesine önemli katkıda bulunacağı unutulmamalıdır. KOAH'ta alevlenmelerin önlenmesinin hastalığın kontrolü ile mortalite ve morbidite üzerinde büyük önem taşımasının yanı sıra, ülke ekonomisinde de önemli yüke neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.KOAH Alevlenme Risk Faktörleri

KOAH hastalarındaki akut alevlenme sıklığı hastalar arasında eşit değildir. Bazı faktörlerle alevlenme sıklığı arasında doğru orantılı bir ilişki vardır. Tablo 2.2'de alevlenme riskini arttıran faktörler görülmektedir (60,61).

2.7.KOAH Akut Alevlenme Etiyolojisi

Akut alevlenme bulgu ve semptomları ile başvuran hastalarda öncelikle alevlenme etiyolojisi araştırılmalı, pulmoner tromboemboli, tedavi uyumsuzluğu,

Tablo 2.2.KOAH akut alevlenme riskini arttıran faktörler (60,61)

1. Tedavi öncesi düşük FEV1 değerleri,
2. Artmış bronkodilatatör veya kortikosteroid kullanım ihtiyacı,
3. Önceki 2 yılda 3 ya da daha fazla alevlenme öyküsü,
4. Önceden antibiyotik kullanım öyküsünün olması,
5. Konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği gibi ek hastalıkların olması

pnömotoraks, konjestif kalp yetmezliği, vb. durumlar ekarte edilmelidir. En sık görülen alevlenme nedenleri trakeobronşiyal enfeksiyonlar (özellikle bakteriyel ve viral) ve hava kirliliğidir (61). Tablo 2.3'te KOAH alevlenmelerinde saptanan mikrobiyolojik etkenler özetlenmiştir (60). KOAH alevlenme nedenleri primer ve sekonder nedenler olarak sınıflandırılır (Tablo 2.4).

Hava Kirliliği

Özellikle egzozlardan ve endüstriden kaynaklanan (sülfür dioksit ve nitrojen dioksit) ve partikül çapı 10 mikrondan küçük partiküllere bağlı hava kirliliği, alevlenmelerin başlıca nedenidir. Hava kirliliğinin KOAH alevlenmelerine yol açarak, doktora başvurma oranında ve erken ölümlerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %5'inden sorumludur (62).

2.8.KOAH Alevlenmesi Ekonomik Sonuçları

KOAH hastalarının toplam doğrudan maliyetinin %40-57'sini hastaneye yatışların maliyetinin oluşturduğu ve ağır hastalarda bu oranın %63'e kadar yükselebildiği çalışmalarla gösterilmiştir (27). Ağır hastalardan oluşan bir kohortta, KOAH nedeniyle hastane yatışının ortalama maliyeti yaklaşık 7000 USD olarak tahmin edilmiştir. KOAH hastalarının başlıca hastaneye yatış nedeni akut alevlenme olduğu için bu durumun getirdiği ekonomik yük önemlidir. Primer bakım merkezlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, 1 yıl boyunca alevlenme geçiren hastaların %16-22'si hastaneye başvurmuştur (64).

Tablo 2.3. KOAH Alevlenmelerinde enfeksiyon etkenleri (60)

| Etken tipi | Oran | Enfeksiyöz Etkenler | % |
|----------------|--------|---|---|
| Bakteriyel | %40-50 | Tiplendirilemeyen H. İnfluenzae Streptococcus pneumoniae Moraxella catarrhalis Pseudomonas spp* ve Enterobacteriaceae* Haemophilusparainfluenzae Haemophilus hemolyticus Staphylococcus aureus | %30-50 %15-20 %15-20 |
| Viral | %30-40 | Rhinovirus Parainfluenza İnfluenza RSV Coronavirus Adenovirus | %40-50 %10-20 %10-20 %10-20 %10-20 %5-10 |
| Atipik Bakteri | %5-10 | Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae | %80-95 %5-10 |

*Çok ağır KOAH ve bronşektazili, tekrarlayan alevlenmeleri olanlarda daha sıklıkla izole edilirler.

Tablo 2.4. KOAH akut alevlenmesinin primer ve sekonder nedenleri (63).

| |
|--|
| Primer nedenler |
| Trakeobronşiyal sistemin enfeksiyonu Hava kirliliği |
| Sekonder nedenler |
| Pnömoni Sağ veya sol kalp yetersizliği veya aritmiler Pulmoner emboli Spontan pnömotoraks Uygun olmayan O2 tedavisi İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler) Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vs.) Beslenme bozukluğu Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama v.s) Son dönem solunum sistemi hastalığı (solunum kas yorgunluğu v.s.) |

Hastaneye yatış gerektiren alevlenmelerin maliyeti, ayaktan tedavi edilebilenlere göre dramatik olarak artmaktadır. KOAH hastaları ile yapılan bir çalışmanın analizinde, hastane başvurusu gerektiren alevlenmelerin %15'i alevlenmeyle ilişkili maliyetin %90'ını oluşturmaktadır (65). İspanya'da primer bakım birimlerinde yakın zamanda gerçekleştirilen bir başka çalışmada, KOAH akut alevlenmesinin ortalama toplam maliyeti 159 USD olarak tahmin edilmiş, toplam maliyetin % 58'i ile hastane yatışlarının asıl dilimi oluşturduğu, ilaç maliyetinin de %38 ile onu izlediği belirtilmiştir (66). Referans alınan fiyatlardaki, uygulama idaresi ve sağlık bakım sistemlerindeki farklar nedeniyle bu maliyetler başka ülkelere uyarlanamaz. Alevlenme için öngörülen maliyetinin üç katından fazla bir maliyet başarısızlıktır, özellikle de hastane yatışının yüksek maliyeti nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Ciddi olgular başta olmak üzere relapsların sıklığı azaltılabilir, parenteral tedaviden oral tedaviye geçilerek hastanın hastanede kalış süresi kısaltılabilirse değerli kaynaklar korunmuş olur. Yakın tarihli bir çalışmada, evre 4 KOAH (FEV1<%35) hastalarında alevlenme tedavisinde başarısızlık yüzdesinin daha yüksek olduğu hastane yatışını gerektiren tedavi başarısızlığının %52 olduğu bildirilmiştir (65). Kronik bronşit akut alevlenmelerinin yönetim maliyeti yüksektir, özellikle relapsla seyredenlerinki daha da yüksek bulunmaktadır (67,68). Hastaneye başvurma riski yüksek, daha ağır hastalarda ortaya çıkan alevlenmelerin ayaktan tedavi sonuçlarını iyileştirecek stratejiler maliyet-etkin olacaktır.

KOAH'lı hastalarda alevlenme, ekonomik kayba ve hastaların genel sağlık durumunda bozulmaya neden olmaktadır. Alevlenme sonrası hastaların %3'ü 3 ay içinde yeniden hastaneye başvurmakta, %15'i ise ölmektedir (69). Hastaların KOAH alevlenmesi nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış sıklığının 1 yılda yaklaşık %60 oranında olduğu bilinmektedir (70). Hastaların tekrar hastaneye yatış sıklığını artıran nedenler; ileri yaş, pulmoner fonksiyon, kötü yaşam kalitesi, düşük fiziksel performans, sık alevlenme geçirme öyküsü, uzun süreli oksijen tedavisi, pulmoner hipertansiyon ve hiperkapni olarak sıralanabilir. Hastaneye yatış sıklığını azaltan nedenler ise; sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon ve influenza aşısıdır. Bunlara ek olarak anksiyete ve depresyon hastaların alevlenme nedeniyle acile başvuru sıklığını arttırmaktadır. Bu hastalarda medikal tedavi ve düzenli hekim görüşmeleri, psikolojik ve sosyal

problemlerin çözülmesi, yaşam kalitesini artırarak hastaneye başvuru sıklığını azaltacaktır (71). KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalara taburcu olurken medikal tedavilerin uygulanması ve sağlık yardımı almaları için eğitim verilmesi, anksiyete ile depresyon tedavisi yapılması ve rehabilitasyon konusunda bilgi verilmesi, yeniden hastaneye başvuru sıklığını azaltabilir (72). KOAH'lı hastaların hastanede uzun süre yatarak tedavi edilmesi hem maliyeti artırmakta hem de hastane enfeksiyonu gibi olumsuz durumların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, KOAH'lı hastaların alevlenme nedeniyle hastanede yatış sürelerinin 3 günden fazla olmasının en sık rastlanılan nedenleri, korpulmonale ve artmış solunum sayısı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca hafta sonu yatan hastaların, düzenli olarak bir doktor tarafından değerlendirilmemesi nedeniyle, hastanede kalış sürelerinin 4 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu da hastaların her gün aynı doktor tarafından değerlendirilmesinin önemini göstermektedir. Korpulmonale KOAH'ın ileri dönemlerinde ortaya çıkan bir tablodur ve hastalığın prognozunu olumsuz etkiler. Bu çalışmada korpulmonale tanısı olan hastaların bazal durumlarının kötü olması nedeni ile hastanede kalış sürelerinin 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Alevlenme dönemindeki hastanın solunum sayısının dakikada 25'ten fazla olması ve yardımcı solunum kaslarının çalışmasının da atağın şiddetinin ve hastanede 3 günden fazla kalacağına bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (73). Bu bulgular, alevlenme sırasında fizik muayenenin önemini göstermek açısından değerlidir (74).

2.9.KOAH Alevlenmesi Sırasında Diğer Sistem Sorunları,

Sık alevlenmeler KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesini düşürürken, mortalite ve morbiditeyi de önemli ölçüde artırır. KOAH'ta primer hastalıkla ilişkili akciğer dışında, diğer sistem ve organlarda da yapısal ve biyokimyasal bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda hastalıklarının seyri sırasında başta kardiyovasküler olmak üzere nörolojik, müsküler, renal ve psikiyatrik problemler siktir.

Kalp hastalıkları, hastalığın kendisi ya da kullanılan ilaçların yan etkileri nedeniyle KOAH'lı hastalarda önemli bir sorundur. KOAH ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) %20-30 oranında bir arada bulunmaktadır (75). Her iki

hastalığın birlikte görülmesi için yaş, cinsiyet, sigara gibi pek çok hazırlayıcı neden bulunmaktadır. Alevlenme sırasında daha önce KKY tanısı almamışsa semptom ve bulgulardan ayırıcı tanıya gitmek zordur. Bu hastalarda EKO ile sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek her zaman mümkün olmamaktadır. N terminal probrain natriüretik peptit (NTPBNP), sol ventrikül basıncının artması ile dolaşıma salınır. NTPBNP ve troponin gibi belirteçler KOAH alevlenmesinde, hastalarda kardiyak sorunların ayırıcı tanısında yararlı olabilir. Yüz kırk yedi hasta ile alevlenme sırasında yapılan bir çalışmada, daha önce kesin KKY tanısı olan hastalarda NTPBNP ve troponin yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, NTPBNP ve troponinin alevlenmedeki hastalarda kalp hastalığının ayırıcı tanısında yararlı olduğu belirtilmiştir (76). Sol kalp yetmezliği, mekanik ventilasyon uygulanan alevlenme dönemindeki KOAH'lı hastaların ventilatörden ayrılmasını zorlaştıran ve sık karşılaşılan bir sorundur. Bu hastalarda da KKY tanısında BNP ve NTPBNP yararlı bulunmuştur. Hastaların, kalp yetmezliğine etkili uygun tedavinin verilmesinden sonra ventilatörden daha kısa sürede ayrıldıkları bildirilmiştir (77). KOAH'lı hastalarda eşlik eden hastalıkların tedavisinde, bazı ilaçlar, yan etkileri nedeni ile uygulanamaz. Beta blokerlerin bronkospazma yol açtıkları bilindiğinden, sıklıkla obstrüktif akciğer hastalıklarında kullanılması önerilmez. KOAH alevlenmelerinde beta bloker kullanımının etkisini araştıran bir çalışmada, beta bloker kullanan 142 hastada alevlenme sonrası mortalitenin düşük olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda KKY ve iskemik kalp hastalıklarının alevlenme ile artan kardiyak riski ve tedavide kullanılan beta agonistlerin istenmeyen etkileri, beta bloker ile düzeltilebilmektedir. Sonuç olarak, beta blokerler alevlenme döneminde mortaliteyi azaltan önemli ilaçlardır. Yan etkileri açısından izlenerek uygun endikasyonlarda KOAH'lı hastalara uygulanabilir (78). KOAH'ta kronik alveoler hipoksi, akciğerde aşırı havalanma, kan viskozitesinde artış ve alveoler kapiller yıkıma bağlı olarak pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve korpulmonale ortaya çıkar. Venöz dolgunluk, sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ise geç bulgulardır. Hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizmasının aktivasyonu nedeniyle sıvı tutulumu ve periferik ödem olabilir. EKO ile ölçülen pulmoner arter basıncı normal değerlerin üstünde olabilir ve yanlış değerlendirilebilir. Ancak normal sınırlardaki değerler daha güvenilir

sonuçlardır. Korpulmonale saptanan hastalarda PAB >45 mmHg ise sağ kalım 2 yıldan azdır. Atrial fibrilasyonu olanlarda dijital uygulaması önerilir. Kalsiyum kanal blokerleri ve diğer vazodilatörler pulmoner dolaşımda dilatasyon yaparak hipoksiyi artırabilirler. Bu nedenle yararlı oldukları kanıtlanmamıştır. Hastalarda hematokrit değerinin %55'in üstünde olması yetersiz tedaviyi gösterir. Flebotomi bu hastalarda egzersiz kapasitesini artırmaktadır. Supraventriküler taşikardi KOAH'ta sağ atrium genişlemesi, endojen adrenerjik tonus artışı hipoksemi nedeni ile ortaya çıkabilir. Ayrıca tedavide kullanılan teofilin, antikolinergik bronkodilatör ilaçlarda taşikardiye neden olabilir. Ancak bu hastalarda pulmoner emboli, kapak hastalıkları ya da hipertiroidizm gibi ek hastalıklar da göz ardı edilmemelidir.

KOAH, sekonder pnömotoraksın bilinen en sık nedenidir. Alevlenme sırasında ortaya çıkan pnömotoraks alevlenmenin şiddetini ve mortaliteyi artırabilir. Bu hastalarda alevlenme sırasında bül, bleb rüptürü nedeniyle, hiperinflamasyona bağlı ya da mekanik ventilasyon komplikasyonu nedeniyle pnömotoraks ortaya çıkabilir. İleri KOAH'lı hastalarda genel durum da göz önüne alınarak, medikal ya da cerrahi torakoskopik plevral sklerozis uygulamak yararlı olur (79).

Hipoksik karaciğer (HKC) sıklıkla kardiyak ve dolaşım yetmezliğine bağlı olur. KOAH atağı nedeniyle bildirilmiş HKC olgu sayısı azdır. İki yüz altmış üç olgu içeren bir seride bu sayı 7 (%2.6) olarak bildirilmiştir (80). Hastaların alevlenme sırasında karaciğer enzimlerindeki yükselme ve protrombin zamanındaki uzamalarda HKC'nin göz ardı edilmemesi yararlı olur (81). KOAH alevlenmesi olan hastalarda renal vasküler direncin arttığı ve kan akımının azaldığı bilinmektedir (82). Alevlenme sırasında kontrollü oksijen tedavisi ve CO₂'nin artışının önlenmesinin renal fonksiyonları korumak için önemli olduğunu göstermektedir (83).

KOAH'lı hastalarda alevlenme sırasında motor korteks ekstabilesinin araştırıldığı bir çalışmada, intrakortikal inhibisyon ve kortikal sessiz period süresinin kısaldığı gösterilmiştir. Bu da alevlenme sırasında GABAerjik dolaşımın azaldığı anlamına gelir. Hipoksi beyinde iskemi olmadan bileşkelerde hasar oluşturmaktadır. Bu hasar seçici olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak bu

durumdan sadece hipoksi sorumlu değildir. Katokolaminlerin yükselmesi, elektrolit (hiponatremi) değişiklikleri de benzer sonuçları ortaya çıkarabilir. Alevlenmelerde görülen bu değişiklikler, başlangıçta oksijen tedavisi ile geri dönebilir. Bu nedenle alevlenme sırasında uygun oksijen tedavisi nörolojik hasarı geri döndürebilir. Tekrarlayan alevlenmeden sonra kalıcı hasarın olup olmadığı tam bilinmemektedir (84).

İleri KOAH'lı hastalarda hipoksi ve hiperkapni nedeniyle delirium ve entellektüel bozulma ortaya çıkmaktadır. Serebral perfüzyon ve bilişsel performans KOAH'lı hastalarda sağlıklı bireylerden farklıdır (85). KOAH'lı hastalarda depresyon sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, sağlıklı gruba göre yüksek olduğu belirtilmektedir (86). Ancak depresyon ve anksiyetenin hastaneye yeniden yatıştaki etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Çok merkezli prospektif bir çalışmada, KOAH alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatan hastaların %60 oranında başvurularını yılda birden çok yaptıkları ve bunun en önemli nedenlerinin genel sağlık durumlarındaki düşüklük ve anksiyete olduğu bildirilmiştir. Ancak benzer ilişki depresyonla gösterilememiştir. KOAH alevlenmesi nedeniyle değerlendirilen hastaların psikiyatrik sorunlarının tedavi edilmesinin başvuru sıklığını azaltacağı ileri sürülmüştür (87). Benzer bir çalışmada, depresyonun hastaneye yatış sıklığı ile ilişkisi araştırılmıştır. Depresyonun hastalığın kontrolü ve diğer risk faktörlerinin düzeltilmesini de zorlaştırdığı saptanmıştır. Buna karşılık, depresyon ile tekrar hastaneye başvuru sıklığı arasında bir ilişki gösterilememiştir (88).

KOAH'lı hastalarda anabolik hormonların azaldığı bilinmektedir. Hormon dengesindeki bu değişiklikler nedeniyle periferik kas kitlesinin kaybı, osteoporoz seksüel disfonksiyon, bağışıklık sisteminde baskılanma, bilişsel bozulma gibi pek çok klinik bulgu ile ortaya çıkabilmektedir. KOAH'lı hastalarda hipotalamik-hipopüiter-gonadal aksta bozulma olduğu gösterilmiştir. Buna neden olan faktörler sigara, hastalığın şiddeti, hipoksi, kullanılan ilaçlar, steroidler ve inflamasyon olarak sıralanabilir (89,90).

Tiroid hormon testleri pek çok sistemik hastalıktan etkilenebilir. KOAH, miyokard infarktüsü, sepsis, kalp yetmezliği, KC yetmezliği, hematolojik hastalıklar en sık görülen nedenlerdir. Bu hastalarda sıklıkla T3 azalırken T4

normal ya da azalmış olabilir ancak TSH değişmez. Bu durum hastaneye yatan hastaların %30-70'inde görülür ve non-tiroidal hastalık sendromu (NTIS) olarak isimlendirilir. Testosteron, FSH ve LH ile yapılan bir çalışmada KOAH'lı hastalarda testosteron düzeyi düşük bulunurken, FSH ve LH düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar KOAH'lı hastalarda hormonal değişikliklerin hipotalamo-hipofizer aksındaki bozulmadan çok, hastalığın doğrudan organları etkilemesi ile açıklanmaktadır (91). Hastalarda alevlenme sırasında saptanan tiroid hormonu ile ilgili değişiklikler alevlenmenin sistemik etkisi ya da hipoksi ile açıklanabilir. Bu olgulardaki hipoksi sadece hipotalamo-hipofizer aksta değil aynı zamanda tiroide de etkili olmaktadır. Bu nedenle alevlenme sırasında hastalardaki tiroid hormon ölçümleri yanlış sonuç verebileceğinden, stabil dönemde tekrarlanması tanıda yararlı olur (92).

KOAH alevlenmesi nedeniyle tedavi edilen hastalarda 14 gün sistemik steroid kullanımı sık yapılan bir uygulamadır. Kortikosteroidler, alevlenmede orta derecede etkili olmalarına karşılık, osteoporoz, miyopati, hiperglisemi gibi pek çok olumsuz etkiye sahiptir. Bu etkileri ortaya çıkaran ilaç dozu ve uygulama süresi değişkendir. Tedavi sırasında ortaya çıkan adrenal süpresyon sıklıkla minimal ve asemptomatiktir. Ancak araya giren travma, enfeksiyon, cerrahi gibi stres durumlarında, yaşamı tehdit eden hemodinamik dengesizlik, vasoreaktif şok ve ölüm gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Pratikte küçük dozlarda ACTH ile sürrenalilerin uyarılması bize, süpresyon hakkında bilgi verir. Alevlenme dönemindeki hastalarda 14 günlük steroid içeren alevlenme tedavisi sırasında sürrenal süpresyonunun araştırıldığı bir çalışmada, hastaların genellikle asemptomatik olmasına rağmen süpresyonun hemen çıktığı ve uzun sürdüğü belirtilmiştir. Tedavi kesildikten sonra süpresyonun birkaç günden 3 haftaya kadar uzayabildiği belirtilmiştir. Bu hastalarda süpresyon süresini önceden belirlemek mümkün olmadığından, düşük doz ACTH ile stümülasyon testi yapılması ve hastaların izlenmesi önerilmektedir (93).

Alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran hastaların taburcu olduktan sonra yeniden hastaneye başvurusunda hazırlayıcı nedenlerin başında FEV1 değeri ve hiperkapni gelmektedir. Bunun dışında, alevlenme nedeniyle hastaneye başvuran 100 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %12'sinde

hipomagnezemi bulunmuştur. Hipomagnezeminin aynı zamanda tekrarlayan alevlenmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Magnezyum, kas tonusunu ve ekstabilesini sağlar. Magnezyumun solunum yollarında kas tonusunda azalma, mast hücrelerinde stabilizasyon, bronkodilatasyon, mukosilier klirens, nörohumoral mediatör salınımı, immün cevap ve muskarinik aktivitede rol oynadığı düşünülmektedir. Birçok solunum yolu hastalığında magnezyum düzeyi azalmaktadır. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör etkili ilaçlardan, beta agonist steroidler ve diüretiklerin teorik olarak magnezyum düzeyini düşürmesine rağmen, bu çalışmada, düzenli tedavi alan hastalarda Magnezyum düzeyinin düşmediği saptanmıştır. (94).

Alevlenme sırasında IL-6, IL-8, TNF, Endotelin-1, CRP, adezyon molekülleri ve G protein salınımı artmaktadır (95). Alevlenme sırasında ortaya çıkan bu inflamasyon yetersiz olan solunum rezervini daha da kısıtlayarak dispne algılamasının şiddetini artırabilir. Alevlenme sırasında sistemik infamasyonun değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların başvuruları sırasında dispne, takipne ve inspiratuar kapasitelerinde (IK) azalmanın diğer bulgulardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu hastaların tedavi öncesi IL-6, IL-8 ve LTB4 düzeyleri de yüksek bulunmuştur. Tedavinin 48. saatinde ise IL-6, IL-8 azalırken, LTB4 düzeyindeki azalmanın daha yavaş olduğu belirtilmiştir. IL-6'daki değişiklikler ile FEV1 ve dispne arasında korelasyon bulunmuştur. Hastaların SFT ve dispne skorlarının bilinmesi alevlenmenin şiddetini göstermek açısından önemlidir. Sistemik sitokinlerin düzeyindeki artışın saptanması ise alevlenmenin yarattığı patofizyolojinin açıklanmasında yararlı olmaktadır. Alevlenme sırasında hastaların dispne skorunun bilinmesi, solunum sayısı, IK, IL-6 düzeyleri ile prospektif olarak takip edilmesi, hastalığın prognozu açısından önemli ipuçları verebilir (96). KOAH alevlenmesinde lokal inflamasyon solunum semptomlarını artırırken, sistemik inflamasyon kas kuvveti ve kitlesinde kayıp, kaşeksi ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olmaktadır. Sistemik inflamasyonu gösteren IL-6, TNF reseptörleri (sTNF55, sTNF75), sIL-1RII(anti inflamatuar mediatör), nötrofil aktivasyonunu gösteren PBI (bakterisidal permeabiliteyi arttıran protein) ve Trolox antioksidan kapasite (TEAC) gibi belirteçlerin kullanıldığı bir çalışmada, atağın 0.-1.-4.-8.-21. günleri ile hasta taburcu olduktan sonra 1.-3.-6. aylarında ölçümler yapılmıştır.

Sonuçlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, IL-6 ve sTNF75'in tedavinin ilk günlerinde düşmesine rağmen sTNF55 ve PBI'nin yüksek kaldığı görülmüştür. sIL-1RII ve TEAC tedavinin 8. gününde yükselmiş ve stabil dönemde sağlıklı kontrollerle aynı düzeye gelmiştir. PBI ise ölçümler süresince yüksek kalmıştır. Bu sonuçlara dayanılarak alevlenmede sistemik inflamasyonun olması, ancak stabil dönemde normale dönmesine rağmen PBI düzeyinin yüksek kalması nedeniyle tedavide yeni hedeflerin ortaya çıkacağı ileri sürülmüştür (97).

KOAH'ta alevlenme sırasında enerji metabolizması hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Leptin yağ dokusundan salınır ve oral alımın kısıtlanması ile kilo kaybına neden olur. Leptinin salınım ritmi inflamatuvar sitokinler, TNF, IL-1 tarafından bozulabilir. Alevlenme tedavisi sırasında kullanılan steroidler de leptin düzeyini artırır. Alevlenme ile hastaneye yatırılan 17 hastada leptin, sTNF-R55, sTNF-R75 ve insülin değerleri karşılaştırıldığında, alevlenme sırasında geçici olarak enerji metabolizmasında bozulma olduğu gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonun kontrol edilmesi ile leptin düzeyinin stabil dönemde normal sınırlara geldiği bulunmuştur(98).

KOAH'ta sık alevlenme, hastaların genel sağlık durumunda bozulma, sık hastaneye başvuru ve mortalitede artışa neden olmaktadır. KOAH'tan ölümler, kış aylarında artış gösterir. Viral ve bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarının da, IL-6 ve fibrinojen düzeylerini artırdığı bilinmektedir. Fibrinojen akut faz proteindir, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklarda da yükselmektedir(99). Fibrinojenin etkisi damarlarda aterom plaklarının oluşması, plazma viskozitesinde artış, hiperkoagulabilite ve nötrofil adezyonunun artması ile ortaya çıkmaktadır(100). Prospektif bir çalışmada, KOAH'lı hastalar 1 yıl boyunca izlenmiş, alevlenme ve stabil dönemlerinde IL-6 ve fibrinojen değerleri ölçülmüştür. KOAH'lı hastalarda IL-6 ve fibrinojenin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve bu değerlerin alevlenmede daha da arttığı bulunmuştur. Öksürük, balgam ve sistemik bulguların varlığında bu artışın daha da fazla olduğu gösterilmiştir. Böylece alevlenme semptomlarının aynı zamanda sistemik inflamasyondaki artışın bir göstergesi olduğu ve alevlenme ile birlikte iskemik kalp hastalığı riskinin %25 arttığı belirtilmiştir. Viral hastalıklardan

korunma ve immünizasyon ile KOAH alevlenmelerinin ve beraberinde koroner kalp hastalığı riskinin azalacağı belirtilmiştir(101).

Endotelin-1(ET-1) vasküler yataktan salınan, vasokonstrüktif ve mitojenik etkiye sahip bir sitokindir. Stabil KOAH'lı hastalarda ET-1 düzeyi yüksek bulunmuştur. Alevlenme sırasında ET-1 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada, bu yüksekliğin daha da fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Hastalar daha sonra stabil döneme geçtiklerinde, ET-1'de bir miktar düşüş olsa da renal ve pulmoner fonksiyon kayıplara göre yükseklik devam etmektedir. Buna karşılık ET-1 yüksekliğinin sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir (102).

Periferik kas güçsüzlüğü KOAH'lı hastalarda önemli bir sorundur. Beslenme, steroid kullanımı ve alevlenme sırasında metabolik, inflamatuvar ve oksidatif değişiklikler, kas güçsüzlüğünün başlıca nedenleri arasındadır (103). Literatürde tek doz steroid uygulaması sonrası miyopati gelişmiş hastalar bildirilmiştir (104). KOAH'ta sistemik inflamatuvar belirteçler ile kas güçsüzlüğünün ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, alevlenme ve stabil dönemdeki hastalarda kuadriseps gücü ile IL-6, CXCL8, TNF- α , IGF-1 ilişkisi araştırılmıştır. Alevlenmedeki hastaların 3. günde kas gücündeki azalma ve sistemik inflamatuvar belirteçlerdeki artış, stabil KOAH ve sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Periferik kas güçsüzlüğünün hastanede yatış süresince devam edip, 90. günden sonra kısmen azaldığı belirtilmiştir. Bu çalışmada stabil dönem ve alevlenme sırasında KOAH'lı hastalarda periferik kas güçsüzlüğü ile IGF-1 ve SFT parametreleri arasında pozitif, CXCL8 arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (105). Alevlenme sırasında kas güçsüzlüğü olan hastaların, daha sonra da hastaneye sık başvurduğu saptanmıştır. Bu hastaların pek çoğunun evde uzun süreli oksijen tedavisi alıyor olması, kas güçsüzlüğünün hastalığın şiddeti ve alevlenme sayısı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (106).

2.10.KOAH Alevlenmesi Prognozu

Alevlenme düzelse bile birçok hasta bazal fonksiyon değerlerine dönemez veya dönmesi uzun zaman alır. Yapılan bir çalışmada alevlenme sonrası PEF değeri hastaların %75'inde ancak 35. günde normale dönmüş, %7 hastada ise 91. Günde bile solunum fonksiyonları alevlenme öncesi değere

ulaşamamıştır (24,107). KOAH alevlenmesi nedeniyle doktora başvuran hastaların ilk 3 ay içindeki mortalitesi %14'tür (45). Hastaneye yatışı gerektiren şiddetli alevlenme sayısındaki artış mortalite ile yakından ilişkili olup uzun dönemde prognozu kötü yönde etkiler (108). Hiperkapnik KOAH alevlenmelerinde yapılan bir çalışmada 6 aylık ve 12 aylık mortalite sırasıyla %33 ve %43 olarak bulunmuştur (32).

2.11.KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesi

Alevlenmeleri önlemede, KOAH'na bağlı hastane yatışlarını azaltmak için de önerilen farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler mevcuttur (Tablo 2.5)

Tablo 2.5.Alevlenme sıklığını ve hastane yatışlarını azaltmaya yönelik önlemler

| Farmakolojik | Non- Farmakolojik |
|-------------------------------|------------------------------|
| Uzun etkili $\beta 2$ agonist | Pulmoner Rehabilitasyon |
| Uzun etkili antikolinergik | Volüm Azaltıcı Cerrahi |
| İnhale kortikosteroid | Uzun Süreli Oksijen Tedavisi |
| Mukolitik | Non-İnvasive Ventilasyon |
| Eritromisin (makrolid) | İnfluenza Aşısı |

Çeşitli uygulamalar alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltabilir. İKS alevlenme sıklığını %20 oranında azaltır ve bu amaçla GOLD rehberinde önerilmiştir (109). Tiotropium da benzer seviyede etki gücüne sahiptir (110,111). İpratropium orta düzeyde etkili olabilir, ama geleneksel dozları tiotropium kadar etkili değildir (111). LABA bronkodilatörler tek başına alevlenmeyi azaltabilir ve salmeterol formoterole göre daha etkili olabilir (112,113).

İnfluenza aşısı KOAH'lılarda influezayı kontrol etmek için primer yöntemdir. Solunumsal hastalıkları, hastane başvuruları ve yatışlarını ve mortaliteyi azaltabilir (114,115). İnfluenza aşısı KOAH'lı hastalara yılda bir kez önerilmesine rağmen gelişmiş ülkelerde de KOAH'lı hastaların yarısından fazlası aşılanmamaktadır. Bu hastalarda influenza virüsü pnömoni ve hastalığın daha da kötüleşmesi gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden ekim-aralık döneminde influenza aşısı yapılmalıdır. Hastalığın ilk 2 günü antiviral tedavide uygulanabilir.

2.12.Meteorolojik Parametreler

2.12.1.Isı ve Sıcaklık

Isı bir maddeyi oluşturan tüm atomların ve moleküllerin sahip olduğu toplam kinetik enerjidir. Sıcaklık ise sıcak olma durumunun derecesi ya da düzeyini gösteren 'şiddet' terimini karşılar ve bir maddedeki atomların ya da moleküllerin ortalama kinetik enerjisinin bir ölçüsü biçiminde tanımlanabilir. Günlük Ortalama Sıcaklık, yerel saatle 07:00, 14:00 ve 21:00'de ölçülen değerlere 21:00'de ölçülen değer bir kez daha eklenip, ortalaması alınarak elde edilir. Türkiye'de günlük ortalama sıcaklık(Tgünlük), aşağıdaki formülle hesaplanır: $T_{günlük}=[T_{07} + T_{14} + (T_{21} \times 2)]/4$ (116).

2.12.2.Günlük Ortalama Bağıl Nem

Nemlilik havadaki su buharı tutarını veya kütlesini tanımlamak amacıyla kullanılan genel bir terimdir. Bağıl nem, hava parselinin içerdiği gerçek su buharı tutarının, o hava parselinin aynı sıcaklıkta doymuşken içerebileceği su buharı tutarına oranı olarak tanımlanır. Bağıl nem, havadaki gerçek su buharının niceliğinden çok, havanın doymaya ya da doygunluğa ulaşmaya ne kadar yakın ya da uzak olduğunu gösterir. Yüzde cinsinden açıklanır (116).

2.12.3.Güneşlenme Süresi

Güneşlenme süresi, helyograf (güneşlenme ölçer) adı verilen bir cam küre ve cam kürenin çevresinde bir yarım çember gibi konumlandırılmış zarf içine yerleştirilen diyagram aracılığıyla ölçülür. Açık ortamda 1.5m yükseklikte bir desteğin üzerine, bulunulan yerin enlem ayarı yapılarak ve Kuzey Yarımkürede güneye dönük bir şekilde yerleştirilen bu cam küre, güneş'ten gelen ışınları odaklayarak (mercek etkisi) diyagram üzerinde yanıklar oluşturur. Dünyanın dönüşü ile konumu değişen güneş ışınlarının saat aralıkları belirlenmiş diyagram boyunca oluşturduğu yanıkların uzunlukları değerlendirilerek, güneşlenme süresi ölçülür (116).

2.12.4.Güneş Işınımı(Radyasyon) Ölçümü

Yerküre yüzeyine ulaşan güneş ışınımı, temel olarak doğrudan gelen güneş ışınımı ve yayılarak-saçılarak gelen güneş ışınımı olarak iki bileşene ayrılarak incelenir. Doğrudan gelen güneş ışınımı, herhangi bir saçılma ve

yayılmaya uğramadan yeryüzüne ulaşabilen güneş ışınlarının enerjisidir. Diffüz ışınım ise, güneş ışınımının atmosferik zayıflatma sonucunda azalarak yeryüzüne ulaşabilen ışınım bileşenidir. Yatay bir yüzeye ulaşan güneş enerjisi, güneşin her iki ışınım bileşeninin bir bileşimidir ve global güneş ışınımı olarak adlandırılır. Aktinograf ve pıranometre gibi ışınım ölçerler kullanılarak ölçülür. 1m²'lik bir yüzeye bir saniyede gelen radyasyon enerjisi olarak Watt cinsinden(W/m²) açıklanır. Bir Watt, saniyede bir joule'lük (1 joule=0.239 kalori) enerjiye eşittir: 1W=1 J/s (116).

2.12.5.Günlük Ortalama Bulutluluk

Bulut örtüsü (bulutluluk), alt troposferdeki hava sıcaklıklarını etkileyen önemli bir etmendir. Uydu görüntülerine dayanan klimatolojik çalışmalar, herhangi bir anda gezegenimizin yaklaşık yarısının bulutlarla kaplı olduğunu göstermiştir. Bulutlu günlerdeki gündüz sıcaklıkları gökyüzünün açık olduğu (bulutsuz) günlerdeki gündüz sıcaklıklarından daha düşük olacaktır. Bulutlar geceleyin, gündüz yaptıklarına göre ters bir etki yapmaktadır (116). Bulutlar geceleyin, giden uzun dalgalı yer radyasyonunu emerek ve sonra emdiği ışınımın bir bölümünü yeryüzüne doğru yeniden ışıyarak iyi bir koruyucu örtü görevi yapar. Sonuç olarak, bulut örtüsünün etkisi, en yüksek sıcaklığı düşürerek ve gece en düşük sıcaklığı yükselterek, günlük sıcaklık farkını azaltır.

2.12.6.Hava Basıncının Ölçülmesi

Hava basıncını ölçen gözlem aletine, genel olarak barometre denir. Hava basıncı, havası boşaltılmış borudaki cıva sütununu dengede tutar ve hava basıncı azalıp çoğaldıkça cıva sütunu da alçalıp yükselir. Standart atmosfer basıncı, deniz düzeyinde 760 mm yüksekliğindeki cıva sütununa eşittir (116).

2.12.7.Buhar Basıncı

İçi yarıya kadar saf su ve üzerinde kuru hava bulunan kapalı bir kabın var olduğu kabul edilirse, su, su yüzeyinden buharlaşmaya başladığında, yukarıdaki hava bölümünde basınçta küçük bir artış görülür. Basıncıdaki bu artış, buharlaşma sırasında havaya eklenmiş olan su buharı moleküllerinin sonucudur. Bu basınç serbest atmosferde buhar basıncı olarak adlandırılır ve e simgesi ile gösterilir. Buhar basıncı, bir hava parselindeki toplam atmosfer

basıncının su buharı içeriğine karşılık gelen kısmı olarak tanımlanabildiği gibi, atmosferdeki öteki gazlardan ayrı tutularak, su buharı moleküllerinin birim alana uyguladığı kısmi basınç olarak da tanımlanır. Buhar basıncının birimi kPa ya da hPa gibi basınç birimleridir (116).

2.12.8. Atmosfer Basıncının Deniz Düzeyine İndirgenmesi

Çeşitli meteoroloji istasyonlarından elde edilen basınç ölçümlerini karşılaştırabilmek amacıyla, basınç ölçümünün yapıldığı istasyonun yükseltisi için bir düzenleme yapılır. Bu işlem, temel olarak istasyonlardaki hava basıncı ölçümleri deniz düzeyine indirgenerek yapılır. Bunun için, gözlem istasyonunun denizden olan yüksekliğine eşit kalınlıktaki hava sütununun uyguladığı basıncın belirlenmesi ve bunun gerçek basınç ölçümüne eklenmesi gerekir (116).

2.12.9. Açık Yüzey Buharlaşması

Siper içi korunaklı hava koşullarında evaporimetre aracılığıyla yapılan buharlaşma gözlemi dışında, açık yüzeyden olan buharlaşma ölçümleri de yapılmaktadır. Açık yüzey buharlaşmasının ölçülmesi için buharlaşma havuzu kullanılır. Buharlaşma havuzları galvanize sac ya da alüminyumdan yapıldıkları için, ısınma ve buharlaşma göl yüzeyinden olandan farklıdır. Bu farklılıktan kaynaklanan etkiyi gidermeye yönelik kuramsal çalışmalar, buharlaşma havuzundan elde edilen değerlerin 0.75'lik bir düzeltme katsayısı ile çarpılmasının göl yüzeyinden gerçekleşen buharlaşmanın kestirimi için iyi bir yaklaşım olduğunu ortaya koymuştur. Kışın ya da yılın soğuk aylarında, sıcaklığın 0°C'nin altına düştüğü meteoroloji istasyonlarında, su donacağından, açık yüzey buharlaşma havuzları hizmetten kaldırılır (116).

2.12.10. Rüzgâr Hızı

Yeryüzüne göre yatay doğrultuda hareket eden havaya ya da hava kütesine rüzgâr denir. Rüzgâr hızı genel olarak anemometre denen gözlem aletleri ile ölçülür. Anemometre rüzgâr kuvveti ile dönen kepçeler; kepçeye bağlı sonsuz vida mili, bu mile ait rulmanlar ve dişliler ile sayaçtan ve tüm bu sayaçları taşıyan ve koruyan bir gövdeden oluşur. Ayrıca rüzgârın yön ve hızını kaydeden anemograf adı verilen ölçüm aletleri de vardır. Günümüzde meteoroloji istasyonlarında, algılayıcıları çoğunlukla yerden 10 metre yüksekliğe

yerleştirilen anemograf aletinin kaydettiği rüzgär hız ve yön değerleri kullanılır. Rüzgärin hızı ya da kuvveti, hava kütleinin hareket hızıdır. Rüzgär hızı saniyede metre (m/s), saatte kilometre (km/saat), saatte mil (mil/saat) ve knot (kt) olarak gösterilir (116).

2.12.11.Rüzgär Yönü

Rüzgärin bulunduğumuz yere doğru geldiği yöne (kısaca rüzgärin estiği yön) rüzgär yönü denir. Ana coğrafi yönlere ek olarak, ara yönler de kullanılır ve çeşitli yöntemlerle incelenir. Rüzgär yönlerini gösteren bu diyagramlara, rüzgär pusulası ya da rüzgär gülü adı verilir. Rüzgärin yönü, ayrıca, pusuladaki derecelere göre 360° üzerinden belirtilir. Rüzgär yönü, çoğunlukla rüzgär oku ya da jirüet adı verilen bir aletle ölçülür. Bu aletlerin bir ucunda metal bir topuz, öteki ucunda ise bir kuyruk kanadı bulunur ve bir eksen çevresinde 360° dönebildikleri için, rüzgärin bu kanada çarpması sonucunda, alet rüzgärin estiği yöne koşut olacak bir biçimde kendiliğinden yönlenir. Klimatoloji ve meteorolojide, rüzgär yönlerinin, özellikle egemen rüzgär yönünün saptanması çok önemlidir. Bir istasyonda, öteki yönlere göre daha düzenli ve sık esen rüzgära egemen rüzgär denir. Çanakkale yöresinde, serin hava koşullarını oluşturan poyraz, Türkiye’de etkili olan egemen rüzgärlara örnek olarak verilebilir (116).

2.12.12.Günlük Toplam Yağış

Belirli bir yerde belirli bir süre içinde yeryüzüne düşen yağışın tutarının saptanması yağış ölçümüdür ve derinlik olarak açıklanır. Yağmur, çisenti, sis yağmuru ve çiy gibi sıvı yağış çeşitleri ya da hidrometeorlar, milimetre, kar ve donan yağmur gibi katı yağışlar santimetre cinsinden belirtilir. Yağış, plüviyometre (yağışölçer) ve plüviyografın (yazıcısı bulunan yağışölçer) yanı sıra dağ plüviyometresi (yağış totalizatörü) ile ölçülür (116).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Bölgesi

Çanakkale merkez nüfusu 2011 yılı verilerine göre 104.321 kişidir. Çanakkale ili Türkiye'nin kuzeybatısında Anadolu'nun batı uzantılarından biri olan Biga Yarımadası ile Balkan Yarımadasının Doğu Trakya bölgesine bağlanmış Gelibolu Yarımadası toprakları üzerinde bulunan bir ildir. Çanakkale'nin büyük bir bölümü Marmara Bölgesi'nin Güney Marmara Bölümü'nde, Edremit Körfezi kıyısında küçük bir bölümü de Ege Bölgesi, Asıl Ege Bölümü'nde yer almaktadır. İl toprakları; Gelibolu Yarımadası'nda kuzeyden Korudağı, batıdan Saroz Körfezi ve Ege Denizi, güneyden Ege Denizi, Kuzeyden Marmara Denizi ve Doğudan ise Kazdağları ve uzantıları ile çevrilidir. Çanakkale, Anadolu'nun kuzey batısında Asya ve Avrupa kıtalarını birbirinden ayıran ve kendi adıyla anılan Çanakkale Boğazı'nın çevresinde yer almaktadır. Çanakkale ili, Güney Marmara Bölümü'nün batısını teşkil eden Biga Yarımadası'nda yer almaktadır.

Çanakkale ilinde geçiş iklimi özellikleri hüküm sürmektedir. İl'de Karadeniz iklimi ile Akdeniz iklimi arasında geçiş özelliği gösteren Marmara iklimi görülmektedir. İl'de Küçükuyu ve Ayvacık çevresinde Akdeniz iklimi, Biga çevresinde ise Karadeniz iklimi özellikleri hüküm sürmektedir. Genel karakter, sonbahar ve ilkbaharda olmak üzere bütün yıl yağışlı, kışlar soğukça, yazlar sıcak ve hava bütün yıl hareketlidir. İl topraklarının% 54'ü ormanlarla örtülüdür.

Son 37 yıllık rasatlarda; yıllık ortalama hava sıcaklığı 14,9 C° olarak kayda geçmiştir. Son 75 yıllık rasatlarda; en yüksek sıcaklık 22 Ağustos 1952 günü 38,7 C° olarak, en düşük sıcaklık ise 20 Şubat 1939 günü -11,5 C° olarak kayıtlara geçmiştir.

Son 22 yıllık rasatlarda; yıllık ortalama 10.103 esme sayısı ile hakim rüzgâr yönünün Kuzeydoğu rüzgârları olduğu tespit edilmiş olup son 34 yıllık rasatlar sonucu en hızlı rüzgâr yönü ve hızının 35,4 m/sn. ile Güneydoğu yönünden estiği gözlemlenmiştir. Yine bu rasat süresi içinde yıllık ortalama rüzgâr hızı 4,9 m/sn olarak kaydedilmiştir. 34 yıllık rasatlarda ortalama fırtınalı gün (rüzgâr hızı \geq 17,2 m/sn.) sayısı yılda 20,5'dir. Kuvvetli rüzgârlı (rüzgâr hızı

10,8-17,1 m/sn.) gün sayısının yıllık ortalaması ise 85,7 gün olarak gözlemlenmiştir. Merkez İlçede rüzgâr, hava kirliliğinin azalmasına pozitif bir etki yaparken, özellikle kış aylarında yüksek hava basıncının gerçekleştiği rüzgârsız günlerde hava kirliliği kentin çukurda kalan yerleşim bölgelerinde artmaktadır. 1937-1998 yılları arasındaki 62 yıllık verilere göre Çanakkale'de yıllık rüzgâr hızı ortalaması 4,5 m/sn'dir. Son 34 yılın rasatlarına göre ortalama rüzgâr hızı 4,9 m/sn olarak tespit edilmiştir. Yine bu rasat yılı süresince tespit edilen en hızlı rüzgâr ise 35,4 m/sn ile SSE yönlüdür.

Son 40 yıllık rasatlar sonucu; yıllık yağış ortalaması 629 mm olup, yıllık ortalama en fazla yağış 116,6 mm. ile Aralık ayında, yıllık ortalama en az yağış da 7,4 mm ile Ağustos ayında tespit edilmiştir. Yine son 39 yıllık rasatlarda; nispi nem ortalaması %71, yıllık nem ortalamasının en yüksek olduğu ay %79'luk değerle Aralık ayı, en düşük ay ise %59'luk değerle Temmuz ayı olarak gözlemlenmiştir.

Çanakkale ilinde yıllık güneşlenme müddeti ortalama olarak günde 7 saat 18 dakika, günlük ortalama güneşlenme şiddeti ise yıllık ortalamada 369,81 cal/cm²dk. olarak ölçülmüştür. Bu son veriler Çanakkale Merkez İlçe gözlem istasyonundaki son 11 yıllık kayıtlardır.

3.2.Araştırmanın Hipotezleri

Rüzgâr esiş yönü ve hızının KOAH alevlenmesi sıklığı üzerinde etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Bu amaçla kuzey rüzgârları ve güney rüzgârları olarak sınıflayarak araştırmayı planladık.

Diğer meteorolojik parametrelerin (sıcaklık, basınç, güneşlenme süresi, nem, yağış, global radyasyon vb) KOAH alevlenme sıklığı üzerinde tek başlarına ya da kombine olarak etkisi olduğunu düşünüyoruz.

3.3.Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif kohort tipinde epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.4.Araştırma Evreni ve Örneklem Grubu

Bu çalışmada KOAH alevlenmelerinde meteorolojik parametrelerin etkisini araştırmak üzere 2010 ve 2011 yılları incelenmiştir. Aylık ve günlük

alevlenme sıklıkları ile meteorolojik veriler retrospektif olarak araştırılmıştır. Hedef kitle belirlenirken aynı hava şartlarına maruz kalan KOAH hastalarının incelenmesi gerektiği düşünülmüştür. Bu amaçla Çanakkale il merkezinde ikamet eden KOAH hastaları tespit edilmiştir, ilçelerde ikamet eden ya da ek hastalıklar nedeniyle takip ve tedavileri il dışında da yürütülen hastalar dahil edilmemiştir.

Çanakkale il merkezinde 1 üniversite hastanesi,1 askeri hastane ,1 çocuk ve doğum hastanesi, 1 devlet hastanesi ve 1 özel hastane mevcut olup, KOAH hastalarının kullandığı hastaneler olan üniversite hastanesi ve devlet hastanesi çalışma kapsamına alınmıştır. 2010-2011 yılında Çanakkale Devlet Hastanesi ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesinden KOAH raporu olan hastaların Sağlık İl Müdürlüğünden kimlik numaraları, rapor tarihi, raporun verildiği poliklinik, ICD tanı kodları ve epikrizleri alındı. Toplam 3185 rapordan mükerrer raporlar çıkarılarak 2565 rapor elde edildi. 2565 hastanın 2010-2011 yıllarındaki Türkiye'nin her yerinde yaptıkları hastane başvuruları SGK kayıtları temin edilerek incelendi. SGK kayıtlarında kimlik numaraları, başvurdukları poliklinikler, tarihleri, tedavi bedelleri, ICD-10 kodları incelendi. Tüm takip ve tedavileri Çanakkale il merkezinde yürütülen hastalar seçilerek, il merkezi dışında yaşayan hastalar dışlandı. Sonuçta il merkezinde ikamet etmekte olan ve tedavi ve takipleri il merkezinde yürütülen 1235 hastaya ulaşıldı. 1235 hasta rapor tarihlerine göre sıralandı. Üçer atlayarak hastaların 1/3'ü yani 411 hasta örneklem grubu oluşturmak üzere rastgele seçildi. Hastaların ÇOMÜ ve ÇDH deki kayıtları Retrospektif olarak incelendi; klinik ve/veya uygulanan tedavi ve/veya İCD-10 kodlarına dayanılarak KOAH alevlenme kabul edilen hastane başvuruları tespit edildi. Her bir hastanın 2 yıl süresince geçirdikleri alevlenme sayıları ve tarihleri tespit edildi.

3.5.Araştırmanın Veri Kaynakları

Çalışmanın il merkezindeki KOAH hastalarının tamamına yakını kapsaması için tüm KOAH raporu çıkarılmış hastalara ulaşmayı hedefledik. Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğünün izniyle ve ulusal kronik hava yolu hastalıkları önleme ve kontrol programı kapsamında, KOAH raporu alan hastaların 2 yıllık sağlık kayıtları temin edildi. Meteoroloji Genel Müdürlüğünden, ÇOMÜ

Rektörlüğü izni ve onayıyla 2010 ve 2011 yıllarına ait, 2 yıllık saatlik ve günlük meteorolojik veriler alındı. Tespit edilen KOAH hastalarının, Sosyal Güvenlik Kurumundan Türkiye'nin her yerinde ki hastane başvuruları, başvurdukları poliklinikler, İCD-10 tanı kodları, tedavi maliyetleri temin edildi. Örneklem grubuna alınan hastaların ÇOMÜ ve ÇDH' ne yaptıkları başvurular ve klinik epikrizleri incelendi.

3.6.Araştırmanın Süresi

2012 ocak ayında çalışmanın planlanması yapılarak tez öneri formu oluşturuldu. Acil servislerde yapılması planlanan acil hekimlerine yönelik KOAH eğitiminden, aile hekimliği sistemine geçilmesi ve mevcut acil hekimi kadrolarının değişmesi nedeniyle vazgeçildi. 2012 şubat-nisan döneminde Çanakkale İl Sağlık Müdürlüğü ve Meteoroloji Genel Müdürlüğünden ÇOMÜ Rektörlüğü aracılığı ile gerekli izinler alınarak verilerin toplanmasına başlandı. 2012 mayıs-ağustos döneminde Sosyal Güvenlik Kurumundan veriler temin edildi. 2012 eylül-aralık döneminde toplanan veriler kayıt edildi. 2012 ocak-nisan verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

3.7.Araştırma Verilerinin Düzenlenmesi ve İstatistiksel Analiz

KOAH raporu olan hastalar tespit edildi. Hastane başvuruları takip edilerek, KOAH alevlenme nedeni ile yaptıkları başvurulardaki demografik verileri, klinik bulguları, tanı ve tedavilerini içeren klinik epikrizleri temin edildi. Elde edilen veriler "SPSS for Windows version 19.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)" paket programında kodlanarak değerlendirildi. Değişkenler arası korelasyonu saptamada Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Ölçüme dayalı değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda iki ortalama için önemlilik testi (t testi) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin dağılım farklılıklarının incelenmesinde ki-kare analizi yapıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri temel alındı.

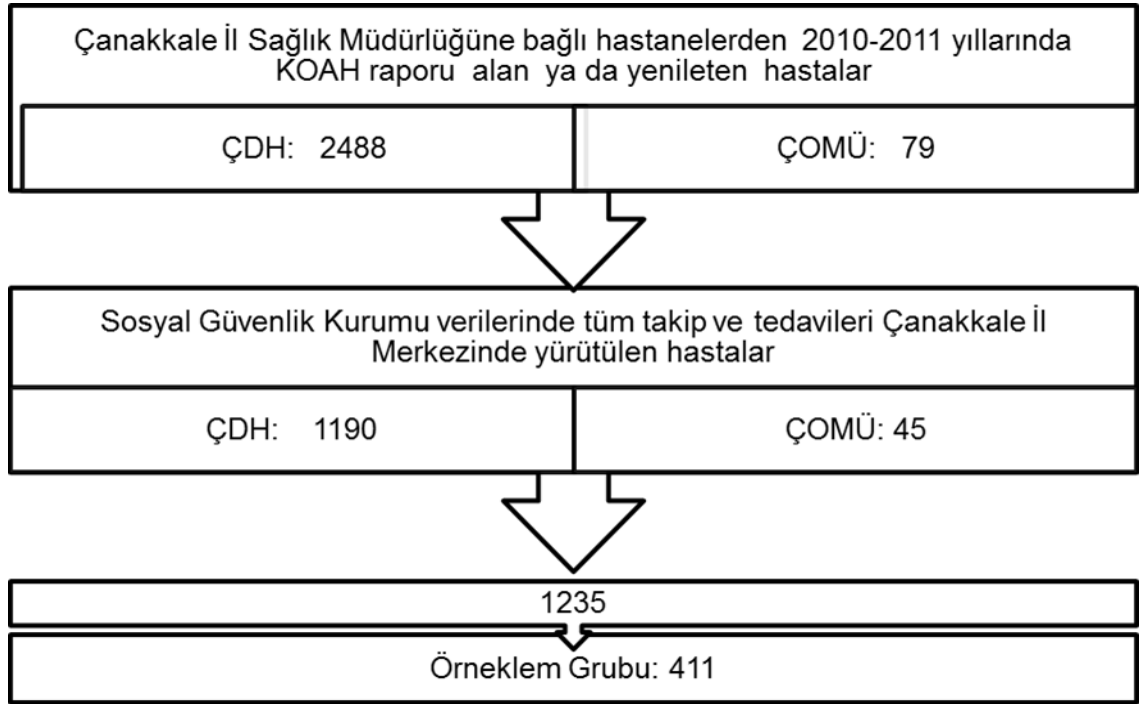
3.8.Araştırmanın Uygulanmasındaki Güçlükler ve Kısıtlılıklar

Çalışmanın bölgedeki tüm KOAH hastalarını kapsayabilmesi doğru verilerin elde edilebilmesi için birçok kurum ile birlikte çalışmak gerekti.

Meteoroloji Genel Müdürlüğü, Sosyal Güvenlik Kurumu, Sağlık İl Müdürlüğü, Çanakkale Devlet Hastanesi ve Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile birlikte çalışıldı. Çeşitli izinlerin ÇOMÜ Rektörlüğü aracılığıyla alınması sağlandı. Sosyal Güvenlik Kurumundan alınan veriler ile hastaların tüm Türkiye’de ki sağlık başvurularını değerlendirebildik. Kurumlar arası yazışmalar uzun zaman almakta olup bu tarz çalışma planlanırken bu sürenin göz önüne alınması gerekir. Çanakkale sağlık açısından izole bir bölge olduğundan KOAH hastalarının tamamına yakınına kapsayabildik, nüfusun daha yoğun olduğu ve sağlık merkezi sayısının daha fazla olduğu bölgelerde bu kapsayıcılık sağlanamayabilir.

4.BULGULAR

2010 ve 2011 yıllarında Çanakkale Devlet Hastanesi ve Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinden KOAH raporu alan 2564 hasta incelendi. Tedavi ve takipleri Çanakkale il merkezinde yürütülen 1235 hasta tespit edildi. Rapor tarihlerine göre sıralanarak ve 3 basamak atlanarak (1-4-7...) 411 hastadan oluşan rastgele örneklem grubu oluşturuldu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda 328 (%79,8) erkek ve 83 (%20,2) kadın toplam 411 KOAH hastasının, 1 Ocak 2010-31 Aralık 2011 tarihleri arasında 2 yıllık sürede KOAH alevlenmeleri incelendi. Çalışma grubunun tamamı takip ve tedavileri Çanakkale il merkezinde yapılan hastalardan oluşturuldu. Hastaların 2 yıl süresince Türkiye'nin her yerinde sağlık kurumlarına yaptıkları tüm sağlık problemleri ile ilgili başvuruları incelendi. Yaş ortalaması tüm hastalarda $65,1 \pm 11,2$, erkeklerde $64,5 \pm 10,9$ ve kadınlarda $65,5 \pm 12,4$ yıl idi (Tablo 4.1). Cinsiyete göre alevlenme sıklıkları arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.2).

KOAH raporlarının 354'ü(%86,1) Göğüs Hastalıkları, 44'ü(%10,7) Göğüs Cerrahisi, 13'ü(%3,2) İç Hastalıkları polikliniklerinden verilmişti. Bölümlere göre

Tablo 4.1.Cinsiyete göre yaş dağılımı

| | <= 49 | | 50-59 | | 60-69 | | 70-79 | | >= 80 | | Tüm Yaş | |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|
| Erkek | 26 | 74,3% | 82 | 82,8% | 104 | 81,9% | 84 | 77,8% | 32 | 76,2% | 328 | 79,8% |
| Kadın | 9 | 25,7% | 17 | 17,2% | 23 | 18,1% | 24 | 22,2% | 10 | 23,8% | 83 | 20,2% |
| Toplam | 35 | 8,5% | 99 | 24,1% | 127 | 30,9% | 108 | 26,3% | 42 | 10,2% | 411 | 100,0% |

Tablo 4.2.Cinsiyete göre alevlenme sıklıkları

| | Cinsiyet | Hasta Sayısı | Toplam | Ortalama | Standart | Anlamlılık |
|---------------|----------|--------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| | | n(%) | Alevlenme | Alevlenme | Deviasyon | |
| 2010 | Erkek | 328(%79,8) | 428 | 1,30 ± 1,662 | | p=0,251 |
| | Kadın | 83(%20,2) | 127 | 1,53 ± 1,291 | | |
| 2011 | Erkek | 328(%79,8) | 452 | 1,38 ± 1,626 | | p=0,738 |
| | Kadın | 83(%20,2) | 109 | 1,31 ± 1,360 | | |
| Toplam | Erkek | 328(%79,8) | 880 | 2,68 ± 2,870 | | p=0,634 |
| | Kadın | 83(%20,2) | 236 | 2,84 ± 2,138 | | |

alevlenme ortalamaları ve alevlenme oranları sırasıyla $2,85 \pm 2,8$ (%90,3), $1,95 \pm 1,8$ (%7,7) ve $1,69 \pm 1,9$ (%2) idi. KOAH raporunun verildiği poliklinik ile alevlenme dağılımı açısından anlamlı fark ($p=0,005$) mevcut idi. Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi ve İç Hastalıkları polikliniklerinden rapor verilen hastalar arasında hiç alevlenme geçirmeyen hastaların oranı sırasıyla %9,3 (33/354), %20,5 (9/44) ve %38,5 (5/13) idi.

2010 ve 2011 yıllarında sırası ile hasta başına ortalama $1,35 \pm 1,595$ ve $1,36 \pm 1,575$ alevlenme gerçekleşti. 2010 yılında 138 (%33,6), 2011 yılında 136 (%33,1) ve 2 yıllık sürede 47 (%11) hasta hiç alevlenme geçirmede. 200 (%48) hasta 1-2 alevlenme geçirdi, 164 (%41) hasta 3 ve üzeri alevlenme geçirdi. Bu üç grupta sırası ile yaş ortalaması $65,3 \pm 10,5$, $64,7 \pm 11,6$ ve $65,5 \pm 11$ idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark bulunamadı, sırası ile ($p=0,06$, $p=0,5$) idi. Hastaların 2/3'ü her yıl en az bir alevlenme geçirdi (Tablo 4.3). 2010 yılında 117 (%32,1) gün alevlenme olmadı, bir günde en fazla 8 alevlenme gerçekleşti, ortalama $1,52 \pm 1,6$ alevlenme /gün ve toplamda 555 alevlenme /yıl oldu. 2011 yılında ise 111 (%30,4) gün alevlenme olmadı, bir günde en fazla 6 alevlenme gerçekleşti, ortalama $1,54 \pm 1,5$ alevlenme /gün ve toplamda 561 alevlenme/yıl oldu (Tablo 4.4). 2 yıllık sürede 228 (%31,2) gün hiç alevlenme olmadı. Alevlenme gerçekleşmeyen 126 gün hafta sonu günleri idi.

Tablo 4.3. Yıllara göre hasta bazında alevlenme sıklıkları

| | 0 | | 1 | | >=2 | | Ort. ve Std. Dev. | Toplam Alevlenme | |
|------------------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-------------------|------------------|-------|
| 2010 | 138 | 33,6% | 136 | 33,1% | 137 | 33,3% | 1,35±1,595 | 555 | 49,7% |
| 2011 | 136 | 33,1% | 135 | 32,8% | 140 | 34,1% | 1,36±1,575 | 561 | 50,3% |
| 2010-2011 | 47 | 11,4% | 120 | 29,2% | 244 | 59,4% | 2,72±2,545 | 1116 | 100% |

*2010 ve 2011 yıllarında sırası ile hastaların %33,6'sı ve %33,1'inin hiç alevlenme geçirmediği ancak 2 yıllık sürede %11,4'ünün alevlenme geçirmediği tespit edildi. Bu da 1 yıl alevlenme geçirmeyen hastaların diğer yıl alevlenme geçirebileceğini göstermektedir.

Tablo 4.4.2010 ve 2011 Yıllarında günlük bazda alevlenme sıklıkları

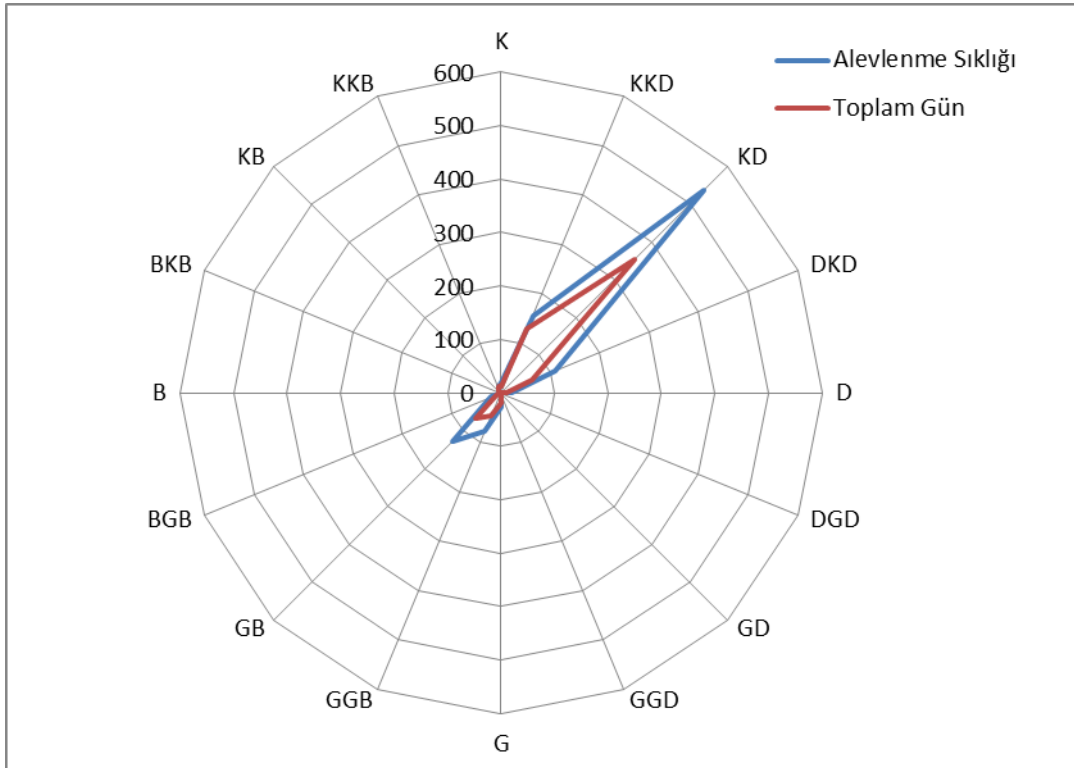
| | 0 | | 1 | | >=2 | | Ort. ve Std. Dev. | Toplam Gün |
|------------------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-------------------|------------|
| 2010 | 117 | 32,1% | 107 | 29,3% | 141 | 38,6% | 1,52±1,596 | 365 |
| 2011 | 111 | 30,4% | 104 | 28,5% | 150 | 41,1% | 1,54±1,503 | 365 |
| 2010-2011 | 228 | 31,2% | 211 | 28,9% | 291 | 39,9% | 1,53±1,549 | 730 |

Rüzgâr yönleri günlük hakim rüzgâr yönü belirlenerek sadece günlük bazda çalışıldı. Çanakkale ilinde kuzeydoğu (poyraz) 730 günde 352 (%48,2) gün ile hakim rüzgâr yönü olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.5,şekil 4.2). Güneybatı (lodos) yönüyle diğer yönler alevlenme sıklığı açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$) ilişki tespit edildi. Güneybatı yönü her iki yanında ki rüzgârlar ile birlikte diğer rüzgârlar ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak daha anlamlı ($p=0,027$) bir ilişki tespit edildi (Tablo4.6). Kuzeydoğu (poyraz) yönü ile diğer yönler alevlenme sıklığı açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi. Kuzeydoğu (poyraz) yönü her iki yanında ki rüzgârlar ile birlikte diğer rüzgârlar ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak yine anlamlı ilişki tespit edilemedi. Güneygüneybatı, güneybatı ve batıgüneybatı rüzgârlarının alevlenme sıklıklarını arttırdığı sonucuna varıldı. Rüzgâr yönleri kuzey (kuzeykuzeybatı, kuzeybatı, kuzey, kuzeykuzeydoğu, kuzeydoğu, doğu, doğukuzeydoğu, doğugüneydoğu) ve güney (güneydoğu, güneygüneydoğu, güney, güneygüneybatı, güneybatı, batıgüneybatı, batı, batıkuzeybatı) rüzgârları olmak üzere 2 ana yöne ayrılarak incelendiğinde, yönler arasında alevlenme sıklıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,057$) tespit edilemedi (Tablo 4.7). Güneybatı rüzgârlarının diğer yönlere göre ortalama hızlarının daha yüksek olduğu tespit edildi ancak rüzgâr hızı ile alevlenme sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Alevlenme sıklıklarının meteorolojik parametreler ile aylık ve günlük bazda korelasyonunda, alevlenmeler ile ortalama sıcaklık, açık yüzey buharlaşması, nem yüzdesi, güneşlenme süresi, global radyasyon, bulutluluk, toplam yağış, deniz yüzeyine indirgenmiş basınç ve buhar basıncı arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Alevlenmeler ile rüzgâr hızı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (Tablo 4.8.a-b).

Tablo 4.5. Bazı rüzgâr yönlerine göre günler ve alevlenme sıklıkları

| | Gün | | Toplam Alevlenme | | Ort. Alevlenme ve Std.Deviasyon |
|------------|-----|----------|------------------|----------|---------------------------------|
| | Gün | Oran (%) | Gün | Oran (%) | |
| KKD | 129 | 17,7% | 155 | 13,9% | 1,2 ± 1,518 |
| KD | 352 | 48,2% | 535 | 47,9% | 1,52 ± 1,506 |
| DKD | 62 | 8,5% | 109 | 9,8% | 1,76 ± 1,808 |
| GGB | 47 | 6,4% | 78 | 7,0% | 1,66 ± 1,508 |
| GB | 68 | 9,3% | 128 | 11,5% | 1,88 ± 1,697 |
| BGB | 10 | 1,4% | 20 | 1,8% | 2 ± 1,886 |



Şekil 4.2. Hakim rüzgâr yönlerine göre günler ve alevlenmeler için rüzgâr gülü

Tablo 4.6. Güneybatı rüzgârlarının alevlenme sıklığı üzerine etkileri

| | | Gün | Ort. Alevlenme ve Std. Deviasyon | Anlamlılık |
|-----------|----------------|-----|----------------------------------|------------|
| Alevlenme | Güneybatı | 68 | 1,88 ± 1,697 | p=0,048 |
| | Diğer Yönler | 662 | 1,49 ± 1,53 | |
| Alevlenme | Güneygüneybatı | 125 | 1,81 ± 1,635 | p=0,027 |
| | Güneybatı | | | |
| | Batıgüneybatı | | | |
| | Diğer yönler | 605 | 1,47 ± 1,526 | |

Tablo 4.7. Rüzgar yönlerine göre alevlenme sıklıkları

| | Gün | Top. Alevlenme | Ort. Alevlenme ve Std. Deviasyon | Anlamlılık |
|---------------|-----------|----------------|----------------------------------|------------|
| Kuzey | 584(%80) | 858(%76,9) | 1,47 ± 1,526 | p=0,057 |
| Güney | 146(%20) | 258(%23,1) | 1,75 ± 1,536 | |
| Toplam | 730(%100) | 1116(%100) | 1,53 ± 1,532 | |

Tablo 4.8.a. Alevlenmeler ile meteorolojik parametrelerin korelasyonu

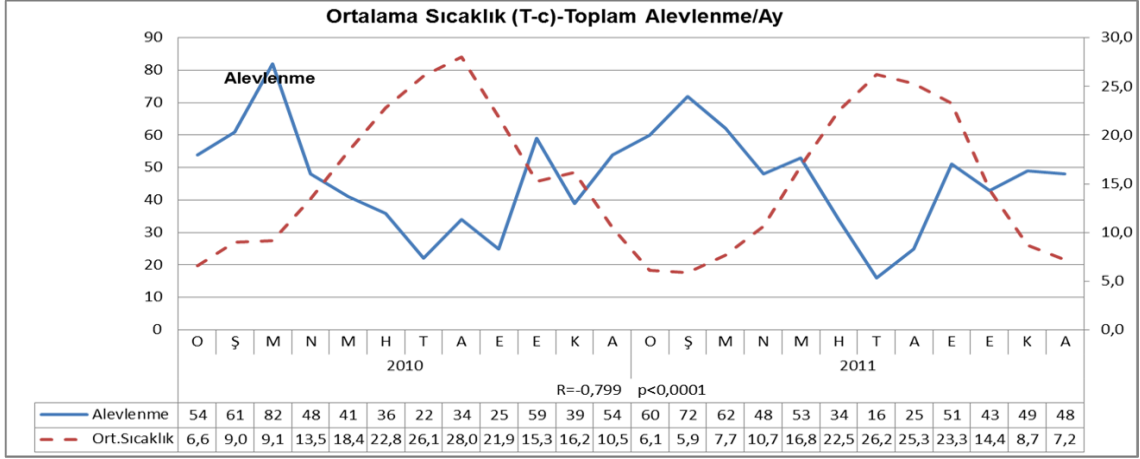
| | | Ortalama Sıcaklık | | Açık yüzey Buharlaşması | | Ortalama Nem | | Güneşlenme Süresi | | Global Radyasyon | |
|-----------|---|-------------------|---------|-------------------------|--------|--------------|--------|-------------------|--------|------------------|--------|
| | | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay |
| Alevlenme | r | -0,282 | -0,799 | -0,185 | -0,716 | 0,218 | 0,695 | -0,135 | -0,685 | -0,168 | -0,637 |
| | p | <0,0001 | <0,0001 | <0,0001 | 0,003 | <0,0001 | 0,0002 | 0,002 | 0,002 | <0,001 | 0,004 |
| | n | 730 | 24 | 494 | 15 | 730 | 24 | 546 | 18 | 546 | 18 |

Tablo 4.8.b. Alevlenmeler ile meteorolojik parametrelerin korelasyonu

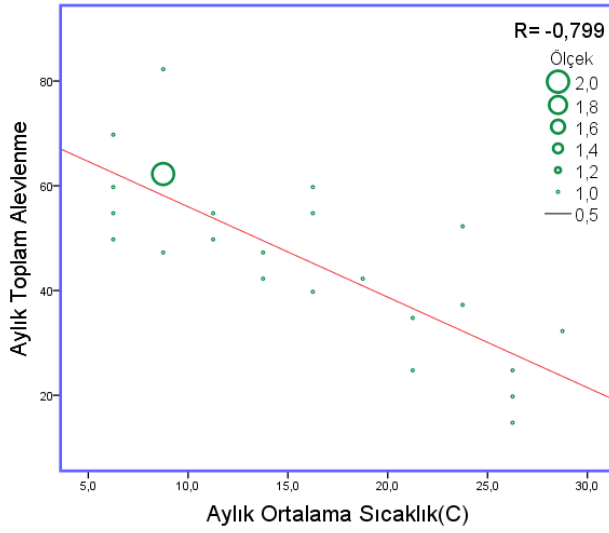
| | | Ortalama Bulutluluk | | Toplam Yağış | | Deniz Yüzeyi Basıncı | | Buhar Basıncı | | Rüzgar Hızı | |
|-----------|---|---------------------|---------|--------------|-------|----------------------|-------|---------------|---------|-------------|-------|
| | | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay | Gün | Ay |
| Alevlenme | r | 0,149 | 0,764 | 0,097 | 0,459 | 0,142 | 0,599 | -0,265 | -0,856 | -0,006 | 0,223 |
| | p | <0,0001 | <0,0001 | 0,009 | 0,024 | 0,0001 | 0,002 | <0,0001 | <0,0001 | 0,866 | 0,294 |
| | n | 730 | 24 | 730 | 24 | 730 | 24 | 699 | 23 | 730 | 24 |

Ortalama Sıcaklık

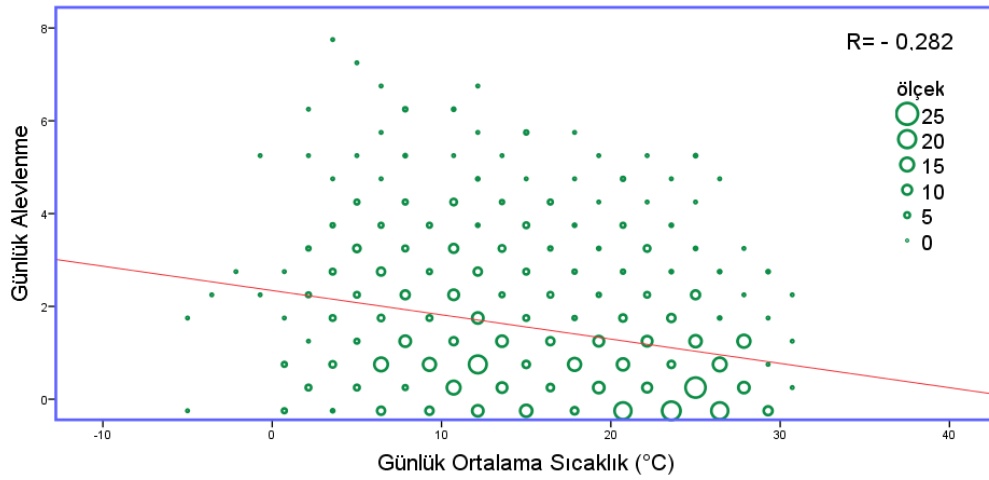
Yirmi dört aylık verilerin aylık ve günlük bazda istatistiksel analizinde; aylık ortalama sıcaklık ile aylık toplam alevlenme sayısı (n=24, r=-0,799, p<0,0001) ve günlük ortalama sıcaklık ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi (n=730, r=-0,282, p<0,0001) istatistiksel olarak anlamlıdır ve aralarında negatif korelasyon mevcuttur (Şekil 4.3.a-c).



Şekil 4.3.a.Aylık ortalama sıcaklık ile aylık toplam alevlenme ilişkisi



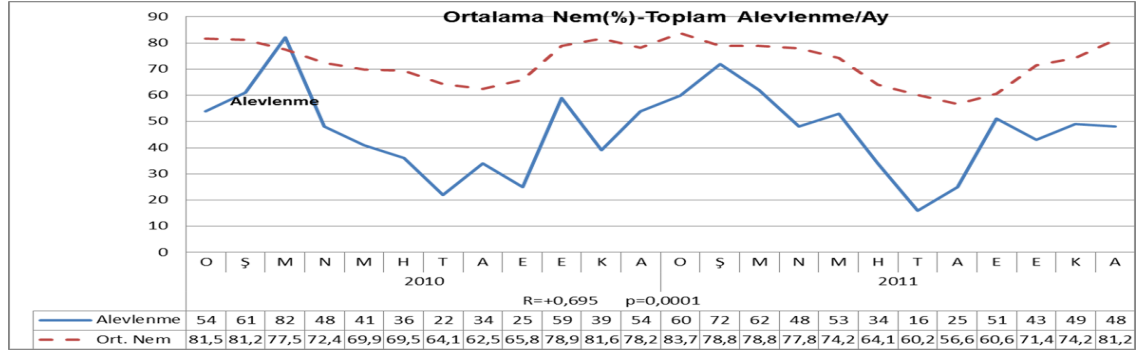
Şekil 4.3.b. Aylık ortalama sıcaklık ile aylık toplam alevlenme ilişkisi



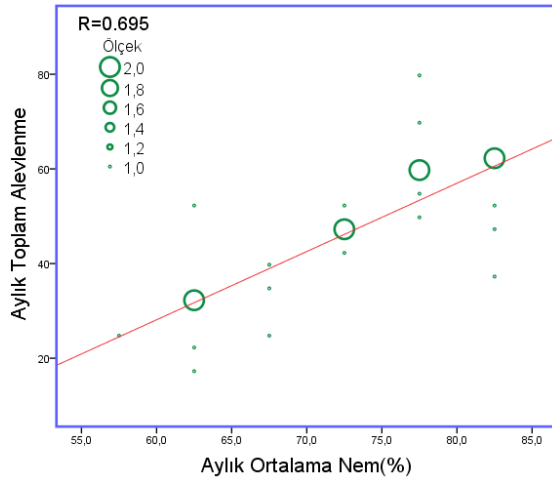
Şekil 4.3.c.Günlük ortalama sıcaklık ile günlük alevlenme ilişkisi

Ortalama nem

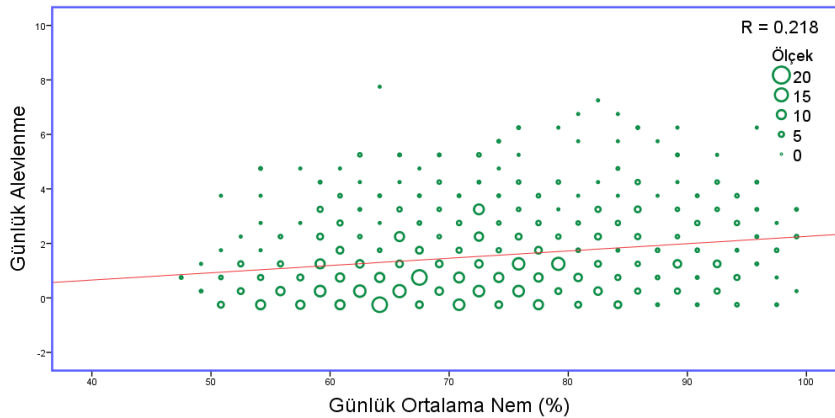
Aylık ortalama nemlilik ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında (N=24, R=0,695, p=0,0001) ve günlük ortalama nem ile günlük alevlenme sayısı arasında (N=730, R=0,218, p<0,0001) istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon tespit edildi (Şekil 4.4.a-c).



Şekil 4.4.a. Aylık ortalama nemlilik ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



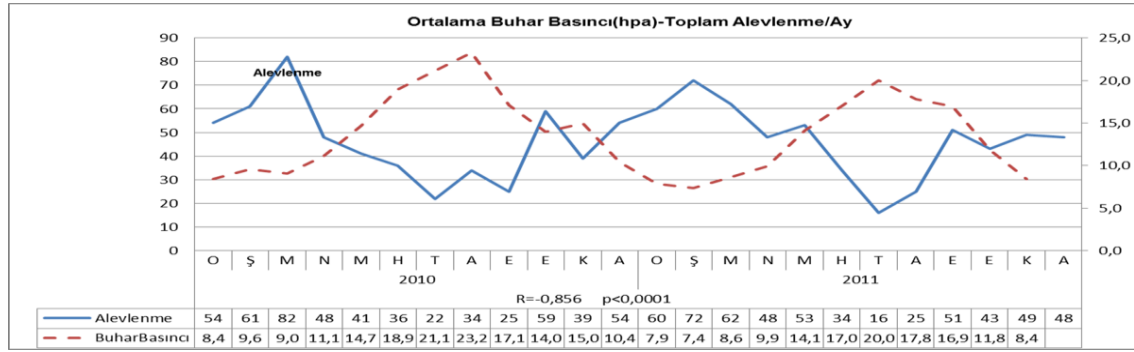
Şekil 4.4.b. Aylık ortalama nemlilik ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



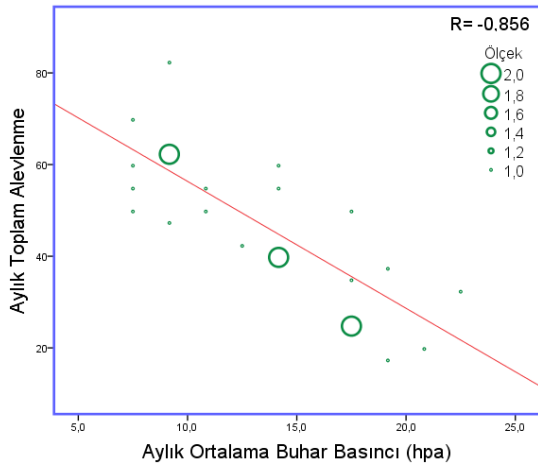
Şekil 4.4.c. Günlük ortalama nemlilik ile günlük alevlenme sayısı ilişkisi

Ortalama Buhar Basıncı

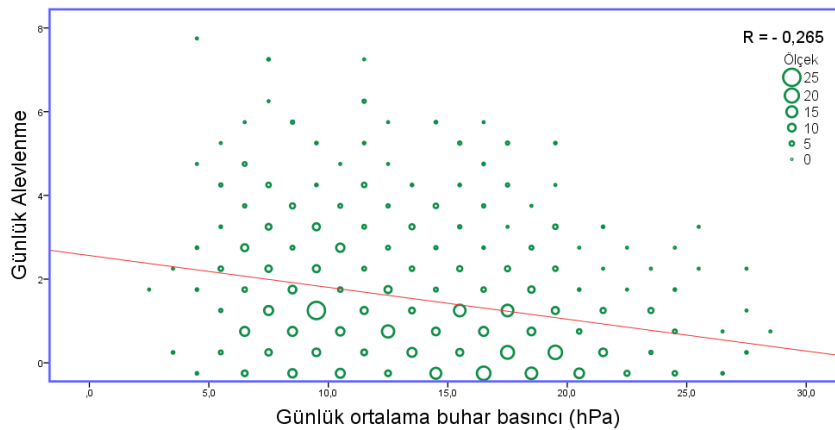
Aylık ortalama buhar basıncı ile aylık toplam alevlenme sayısı (n=23, $r=-0,856$, $p<0,0001$) arasında ve günlük ortalama buhar basıncı ile günlük alevlenme sayısı (n=699, $r=-0,265$, $p<0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon saptandı (Şekil 4.5.a-c).



Şekil 4.5.a.Aylık ortalama buhar basıncı ile aylık toplam alevlenme sıklığı ilişkisi



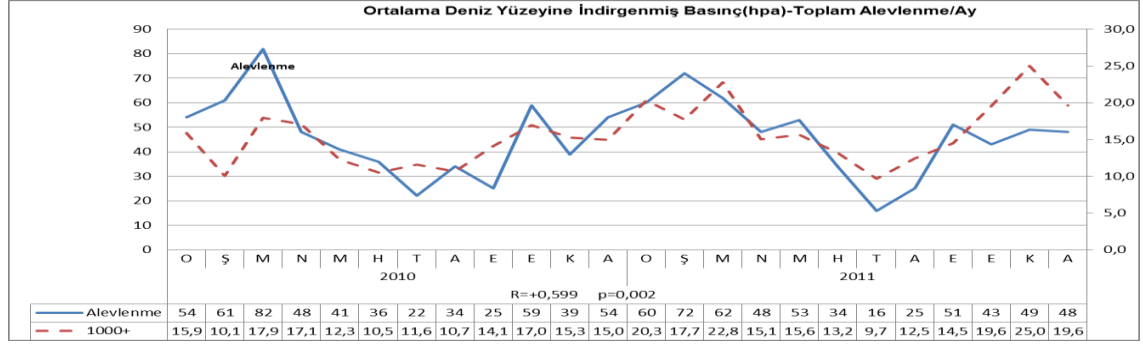
Şekil 4.5.b.Aylık ortalama buhar basıncı ile aylık toplam alevlenme sıklığı ilişkisi



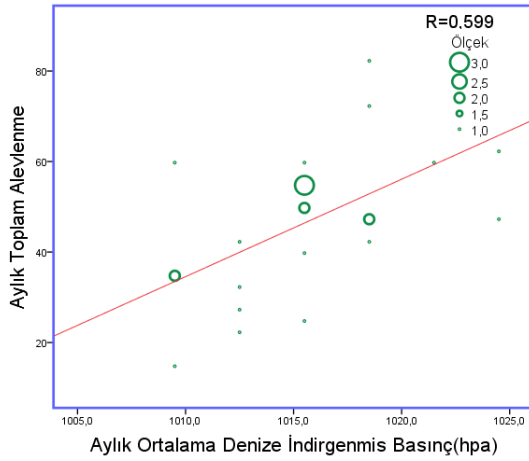
Şekil 4.5.c. Günlük ortalama buhar basıncı ile günlük alevlenme sıklığı ilişkisi

Ortalama Denize İndirgenmiş Basınç

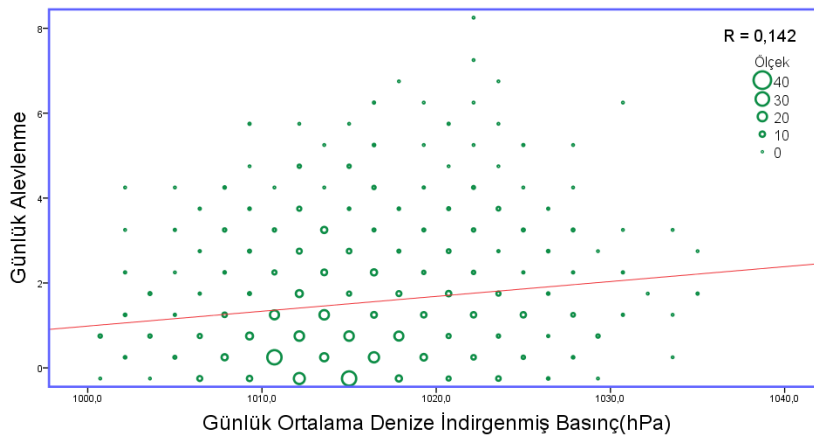
Aylık ortalama denize indirgenmiş basınç ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında ($n=24, r=0,599, p=0,002$) ve günlük ortalama denize indirgenmiş basınç ile günlük alevlenme sayısı arasında ($n=730, r=0,142, p=0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon mevcuttur (Şekil 4.6.a-c).



Şekil 4.6.a. Aylık ortalama denize indirgenmiş basınç ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi.



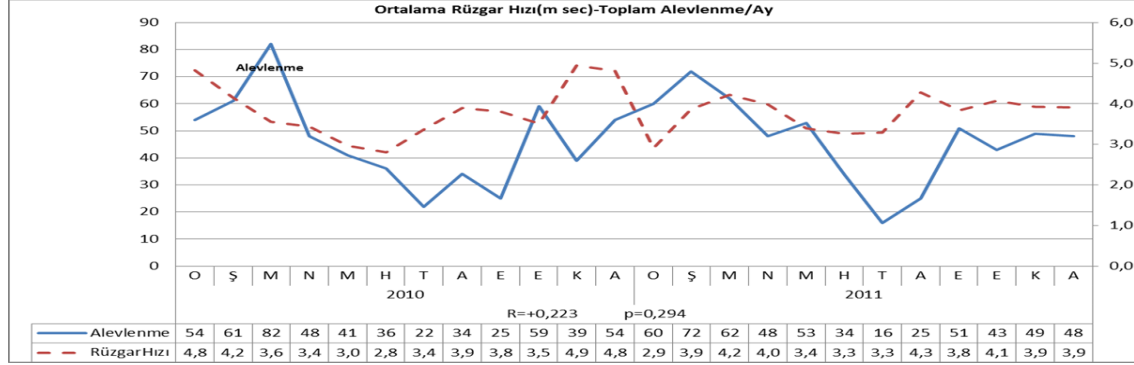
Şekil 4.6.b. Aylık ortalama denize indirgenmiş basınç ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi.



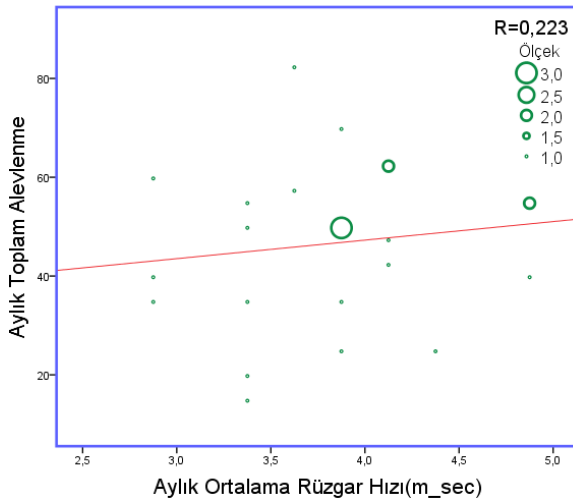
Şekil 4.6.c. Günlük ortalama denize indirgenmiş basınç ile günlük alevlenme sayısı ilişkisi

Ortalama Rüzgâr Hızı

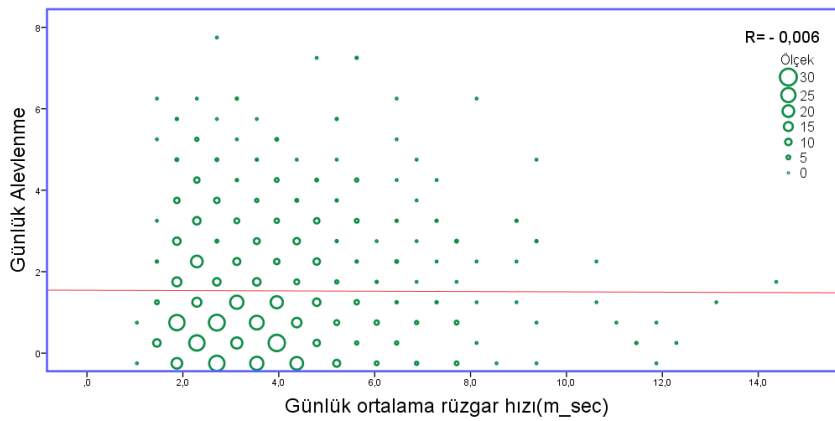
Aylık ortalama rüzgâr hızı ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında ($n=24, r=0,223, p=0,294$) ve günlük ortalama rüzgâr hızı ile günlük alevlenme sayısı arasında ($n=730, r=-0,006, p=0,866$) anlamlı ilişki saptanamadı (Şekil 4.7.a-c).



Şekil 4.7.a. Aylık ortalama rüzgâr hızı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



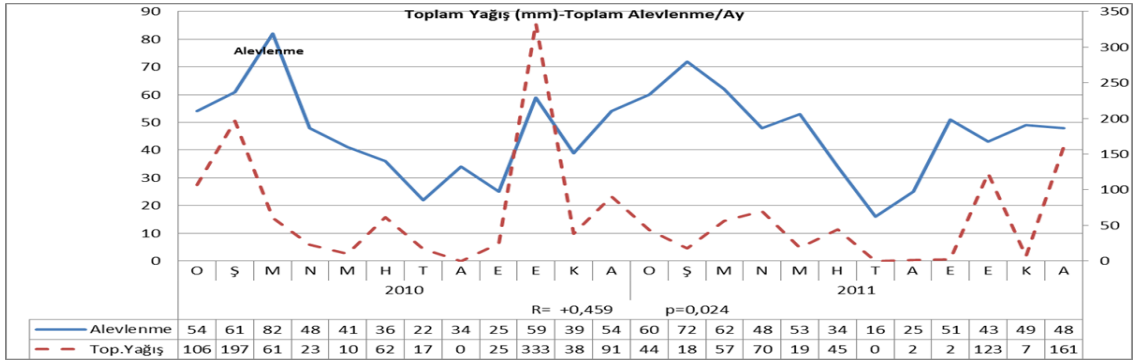
Şekil 4.7.b. Aylık ortalama rüzgâr hızı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



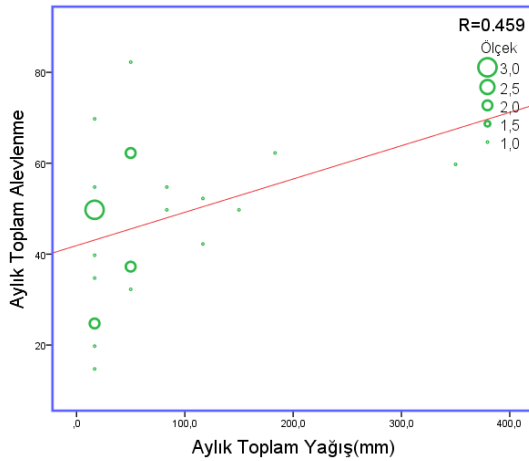
Şekil 4.7.c. Günlük ortalama rüzgâr hızı ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi

Toplam Yağış

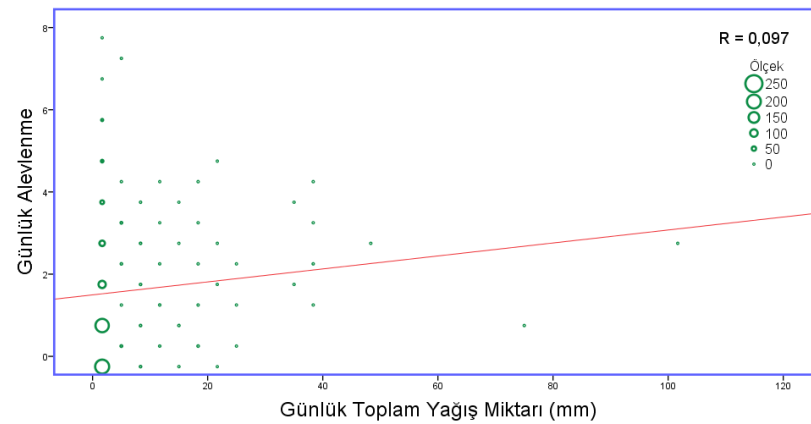
Aylık toplam yağış miktarı ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında ($n=24$, $r=0,459$, $p=0,024$) ve günlük toplam yağış miktarı ile günlük toplam alevlenme sayısı arasında ($n=730$, $r=0,097$, $p=0,009$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon tespit edildi (Şekil 4.8.a-c).



Şekil 4.8.a. Aylık toplam yağış miktarı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



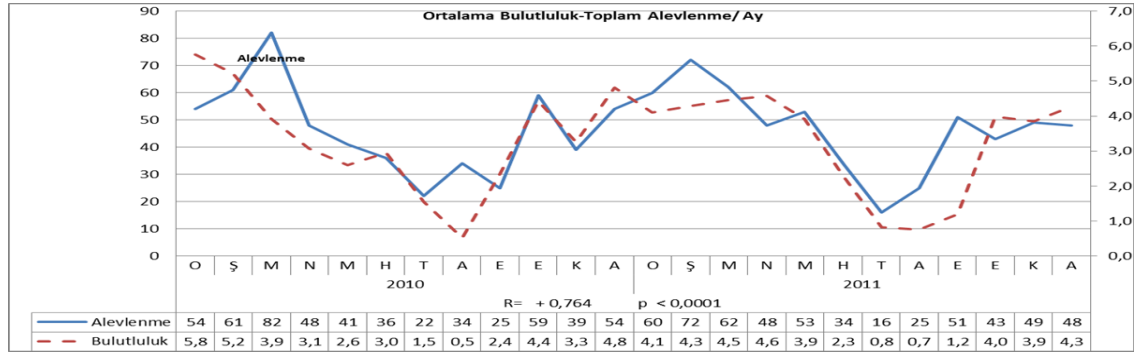
Şekil 4.8.b. Aylık toplam yağış miktarı ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



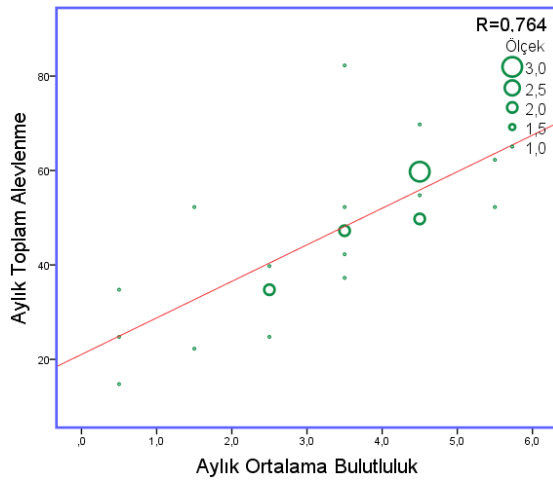
Şekil 4.8.c. Günlük toplam yağış miktarı ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi

Ortalama Bulutluluk

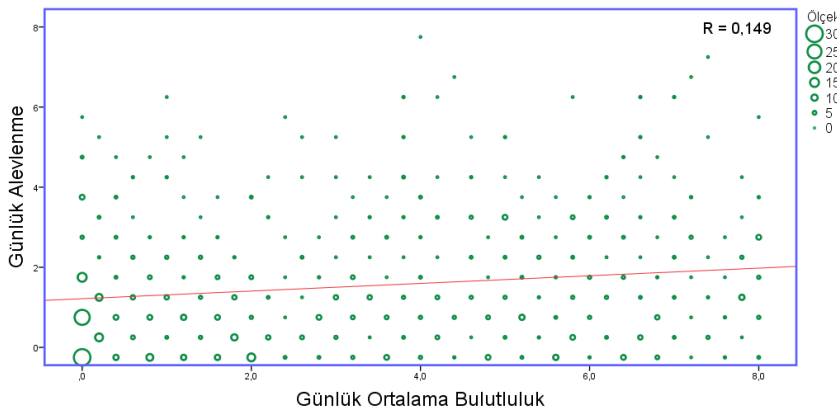
Aylık ortalama bulutluluk ile aylık toplam alevlenme sayısı ($n=24$, $r=0,76$, $p < 0,0001$) arasında ve günlük bulutluluk ile günlük alevlenme sayısı ($n=730$, $r=0,149$, $p < 0,0001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon tespit edildi (Şekil 4.9.a-c).



Şekil 4.9.a. Aylık ortalama bulutluluk ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



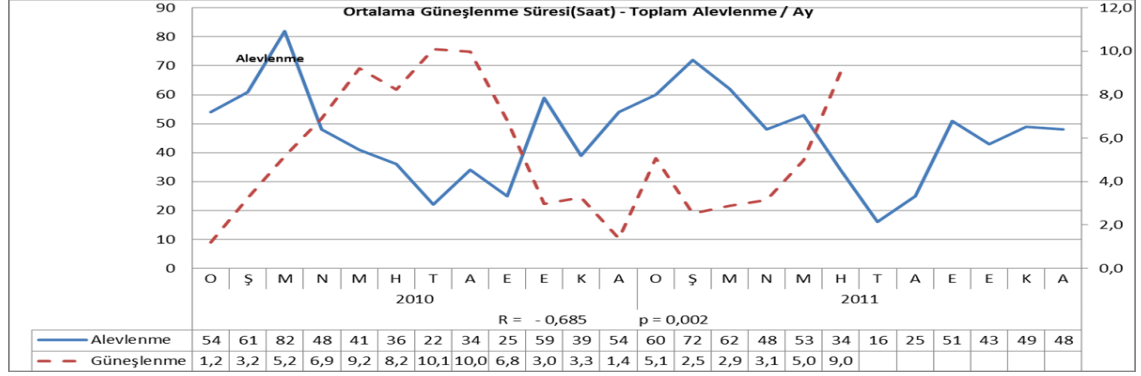
Şekil 4.9.b. Aylık ortalama bulutluluk ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



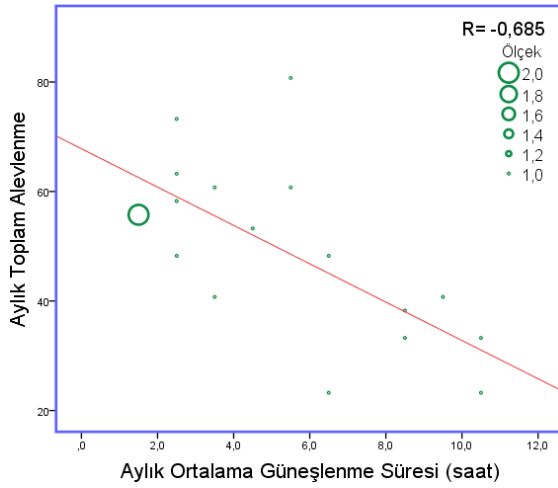
Şekil 4.9.c. Günlük ortalama bulutluluk ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi

Güneşlenme Süresi

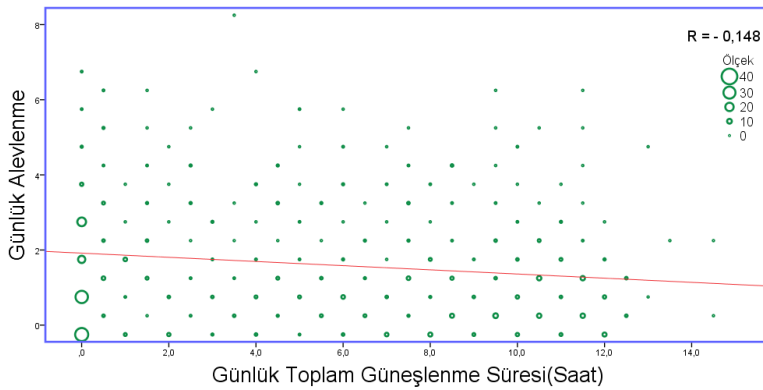
Aylık ortalama güneşlenme süresi ile aylık alevlenme sayısı arasında ($n=18$, $r = -0,685$, $p=0,002$) ve günlük güneşlenme ile alevlenme sayısı arasında ($n=546$, $r = -0,135$, $p=0,002$) anlamlı ilişki ve korelasyon vardır (Şekil 4.10.a-c).



Şekil 4.10.a. Aylık ortalama güneşlenme süresi ile aylık toplam alevlenme ilişkisi



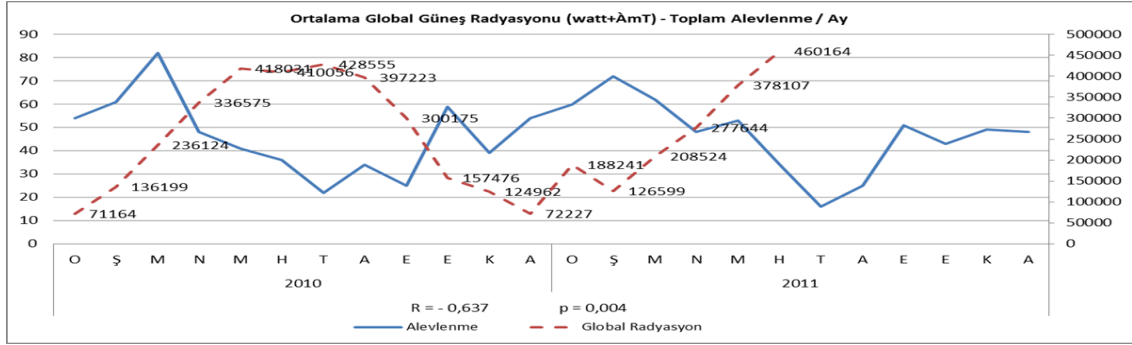
Şekil 4.10.b. Aylık ortalama güneşlenme süresi ile aylık toplam alevlenme ilişkisi



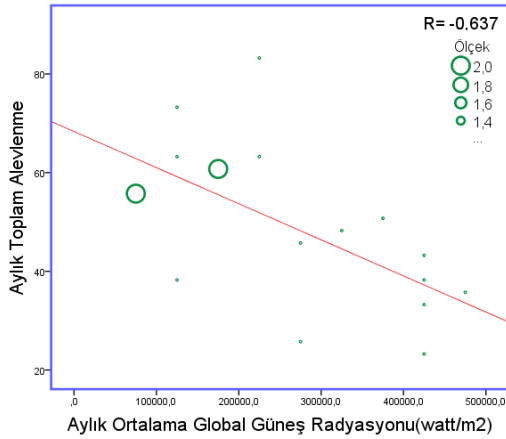
Şekil 4.10.c. Günlük toplam güneşlenme süresi ile günlük toplam alevlenme ilişkisi

Global Güneş Radyasyonu

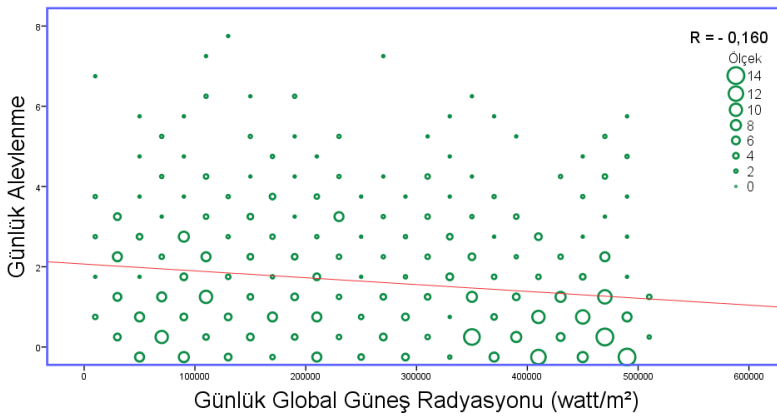
Aylık ortalama global güneş radyasyonu ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında ($n=18$, $r=-0,637$, $p=0,004$) ve günlük ortalama global güneş radyasyonu ile günlük alevlenme sayısı arasında ($n=546$, $r=-0,168$, $p<0,0001$) ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon var idi (Şekil 4.11.a-c).



Şekil 4.11.a. Aylık ortalama global güneş radyasyonu ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



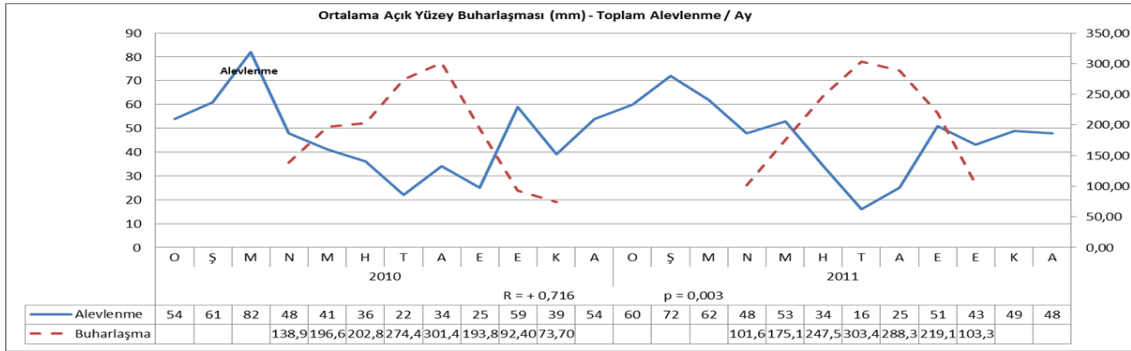
Şekil 4.11.b. Aylık ortalama global güneş radyasyonu ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



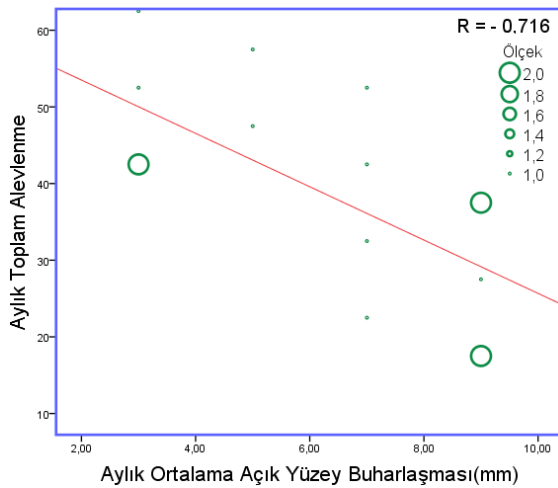
Şekil 4.11.c. Günlük global güneş radyasyonu ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi

Açık Yüzey Buharlaşması

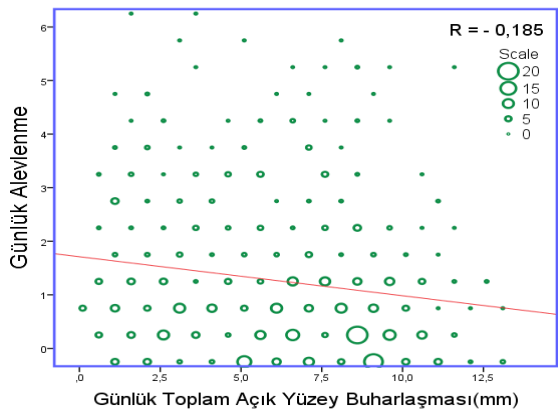
Aylık ortalama açık yüzey buharlaşması ile aylık toplam alevlenme sayısı arasında ($n=15$, $r=0,716$, $p=0,003$) ve günlük açık yüzey buharlaşması ile günlük alevlenme sayısı arasında ($r = -0,185$, $p < 0,0001$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve korelasyon saptandı (Şekil 4.12.a-c).



Şekil 4.12.a. Aylık ortalama açık yüzey buharlaşması ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



Şekil 4.12.b. Aylık ortalama açık yüzey buharlaşması ile aylık toplam alevlenme sayısı ilişkisi



Şekil 4.12.c. Günlük toplam açık yüzey buharlaşması ile günlük toplam alevlenme sayısı ilişkisi

5.TARTIŞMA

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında alevlenmeler, hem hastalığın prognozu üzerinde olumsuz rol oynar hem de mortalite ve morbidite üzerinde büyük oranda belirleyicidir. Sık alevlenmeler sonucu hastalığın ilerlemesi hızlanmakta ve hastaneye yatırılarak tedavi görme gereksinimindeki artışa paralel olarak ciddi olgularda mortalite yükselmektedir (47). Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2030 yılında KOAH'nın tüm ölüm nedenlerinin 4. sıklıktaki sebebi olacağı öngörülmektedir (42). KOAH görülme sıklığının artmasında kısmen dünya popülasyonunun yaşlanması kısmen de hastalığın gelişiminde en önemli faktör olan sigara kullanımının devam etmesi etkindir (42). KOAH hastalarının başlıca hastaneye yatış nedeni akut alevlenme olduğu için bu durumun getirdiği ekonomik yük önemlidir. KOAH hastaları ile yapılan bir klinik çalışmanın analizinde, hastane başvurusu gerektiren alevlenmelerin %15'i alevlenmeyle ilişkili maliyetin %90'ını oluşturmaktadır (65). 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada 2000 yılında Avrupa'da KOAH'ın doğrudan ve dolaylı maliyetlerinin toplamının yaklaşık 38 milyar Euro olduğu hesaplanmıştır (15). KOAH tedavisinin en önemli hedeflerinden birisi alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak olmalıdır (117).

Çalışma bölgemizde 2 yıllık sürede KOAH alevlenme ortalamalarını inceledik. Cinsiyet ile alevlenme arasında anlamlı ilişki saptamadık. Hasta bazında 2010 yılında erkeklerde ve kadınlarda sırası ile, ortalama alevlenme= 1,30 (n=328) ve ortalama alevlenme= 1,53 (n=83) olarak saptandı. 2011 yılında ise yine sırası ile ortalama alevlenme= 1,38(n=328) ve ortalama alevlenme= 1,31 (n=83) olarak saptandı. Cinsiyet ayırımı olmadan 2010 ve 2011 yıllarında sırası ile hasta başına $1,35 \pm 1,595$ ve $1,36 \pm 1,575$ ortalama alevlenme tespit edildi. Günlük bazda 2010 ve 2011 yıllarında sırası ile n= 730, ortalama alevlenme= $1,52 \pm 1,596$ ve n=730, ortalama alevlenme=1,54 olarak gerçekleşti. Alevlenme sıklıklarını araştıran bazı çalışmalarla (Tablo 5.1) benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ve hava kirliliği gibi majör etkenler ile birlikte meteorolojik faktörlerinde alevlenme insidansı üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak etkisi olabilir. Literatürde hava sıcaklığının; kardiyovasküler ve

serebrovasküler hastalıklara nispeten solunum yolu hastalıklarına daha fazla etkisi olduğu gösterilmiştir (118). Hava sıcaklığına kıyasla diğer meteorolojik faktörlerin solunumsal hastalıklar üzerine etkisi iyi bilinmemektedir.

Tablo 5.1. Hasta başına yıllık alevlenme sıklıkları ile ilgili çalışmalar

| Çalışma | Hasta | Hastalık | Süre | Alevlenme sıklığı |
|---------------------|--------------|-----------------|-------------|--------------------------|
| TORCH (139) | 6112 | KOAH | 3 yıl | 1,13 / yıl |
| INSPIRE(140) | 1323 | KOAH | 2 yıl | 1,30 / yıl |
| UPLIFT (141) | 5993 | KOAH | 4 yıl | 0,85 / yıl |

Alevlenmelerdeki inflamatuvar yanıt değişken olup tetikleyici ajana göre değişmektedir (119). KOAH alevlenmelerinde neden ister enfeksiyon, sigara, ister başka bir tetikleyici faktör olsun, akciğerde artan inflamasyona paralel olarak sistemik inflamasyonda da artış görülür. KOAH akut alevlenmelerinin yaklaşık %80'inden enfeksiyonlar sorumludur. Bunların %47'sinde bakteriler, %30'unda virüsler, %5-10'unda atipik ajanlar etkindir (4).

Bazı hastalar sık alevlenmelere daha meyilli olup, bu hastaların daha kötü sağlık durumları ve daha hızlı FEV1 azalmaları olmaktadır (34). Bu nedenle sık alevlenmeleri azaltacak stratejilere ihtiyaç vardır. KOAH hastaları kronik ve çoğunlukla ileri yaşlı hastalar olması münasebetiyle beraberinde pek çok ek hastalık bulundurabilmektedir. KOAH tanısı pek çok branş tarafından konulmaktadır ve bunun neticesinde yanlış tanı oranı artmaktadır. Ülkemizde KOAH raporu belirli branşlar tarafından çıkarılabilmektedir. Bizde çalışmamıza sadece KOAH raporu bulunan hastaları katarak doğru tanı oranını yükseltmeyi hedefledik. Sonuçta hasta popülasyonumuzun (354'ü ; %- 86,1) Göğüs Hastalıkları uzmanları tarafından, (44'ü ;%10,7) Göğüs Cerrahisi ve (13'ü ;%3,2) İç Hastalıkları polikliniğinden tanı konulmuş hastalardan oluştu. Çanakkale il merkezinde takip edilen tüm KOAH hastalarını kapsaması amacı ile İl Sağlık Müdürlüğü aracılığıyla KOAH raporu çıkarılmış tüm KOAH'lı hastaların bilgilerine ulaşabildik.

Bize göre KOAH alevlenmeleri ile meteorolojik parametrelerin ilişkisini en doğru değerlendirebilmek için, hastaların aynı coğrafyada yaşamaları, aynı meteorolojik parametrelerden aynı zaman zarfında etkileniyor olmaları ve takip ve tedavilerinin aynı bölgede yapılıyor olması gerekmektedir. Bu amaçla Çanakkale Sağlık İl Müdürlüğü ve Sosyal Güvenlik Kurumu aracılığıyla 2 yıl boyunca takip ve tedavileri Çanakkale il merkezinde yürütülen hastaları çalışmaya dahil ettik. Hastaların 2 yıl boyunca Türkiye'nin her yerinde yaptıkları sağlık başvuruları ile ilgili bilgileri Sosyal Güvenlik Kurumu aracılığı ile temin ettik. Sonuçta çalışmamıza dahil olan hastalar aynı coğrafyada yaşayan, aynı sağlık kuruluşlarına başvuran aynı meteorolojik parametrelerden etkilenen hastalardan oluştu ve çalışma bölgesindeki KOAH hastalarının tamamına yakınına kapsar özelliktedir.

Ortalama sıcaklık

Isının KOAH hastaları üzerindeki etkisini dış ortam ısı ile değerlendirdik. Dış ortam ısı değerlerini 2 yıl boyunca günlük minimum sıcaklık, günlük maksimum sıcaklık ve günlük ortalama sıcaklık olarak Meteoroloji Genel Müdürlüğünden temin ettik. KOAH alevlenmeleri ile ısının ilişkisini araştırmak için günlük ve aylık ortalama sıcaklık değerlerini kullandık. Çalışmamızda günlük ve aylık ortalama sıcaklık derecelerinin KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisini anlamlı bulduk. Sıcaklık düşüşü ile birlikte alevlenme sıklığının hem günlük hem de aylık bazda artmakta olduğunu saptadık. Günlük bazda korelasyon ve anlamlılık aylık baza göre daha zayıf bulundu. Bu durumun sebebinin meteorolojik olayların etkisinin olay gününden sonra bir süre daha devam ediyor olmasına bağlı olduğunu düşündük. Literatürde meteorolojik değişikliklerin insan sağlığı üzerine etki süresinin başlangıcını, bitişini veya süresini belirten yayına rastlamadık.

Sıcaklık düşüşünün alevlenme sıklığını artırmasının pek çok sebebi olabilir. Tanımlanmış etiyolojik faktörler üzerinden yorumlamak gerekirse; KOAH akut atağının primer nedenleri (trakeobronşiyal enfeksiyonlar, hava kirliliği) ve sekonder nedenleri (pnömoni, kalp yetersizliği, aritmi, pulmoner emboli, spontan pnömotoraks, ilaçlar, metabolik hastalıklar, beslenme bozukluğu, son dönem solunum sistemi hastalığı vs) arasında meteorolojik faktörler bulunmamaktadır.

En önemli etiyolojik faktör olan infeksiyonların KOAH alevlenmelerinin %80'inde etken olduğunu bilmekteyiz. Sıcaklık düşüşünün solunum yolu infeksiyonlarına yatkınlığı artırdığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Ancak hava sıcaklığı ile KOAH alevlenmesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı azdır. Kış aylarında solunum yolu enfeksiyonları artar ve beraberinde bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite de artar. 2012'de yayınlanmış bir çalışmada çevresel faktörler içinde ısının hava kirliliği ve allerjenlere göre solunum sağlığını daha fazla etkilediğini tespit etmişlerdir (138).

Düşük sıcaklık insan sağlığını etkilediği gibi yüksek sıcaklık da etkilemektedir. Sıcağa maruz kalmanın doğrudan sıcakla ilişkili etkileri (sıcak şoku, sıcak yorgunluğu ve dehidratasyon) veya sıcağın katkıda bulunduğu etkileri (solunumsal ve kardiyovasküler hastalıklar, elektrolit bozuklukları ve böbrek bozuklukları) olabilir (120-123).

Üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının mevsimsel farklılık gösterdikleri bilinmektedir. Falagas ve ark. (124), meteorolojik faktörlerin (ısı, bağıl nem ve rüzgâr hızı) solunum yolu enfeksiyonlarına etkisi üzerine yaptıkları retrospektif bir çalışmada, ısı ile üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları arasında pozitif korelasyon, bağıl nem ile negatif korelasyon ve her ikisi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Rüzgâr hızı ile üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu arasında ilişki tespit edememişlerdir. Bu durum meteorolojik faktörlerin KOAH alevlenme sıklığına etkisi ile örtüşmektedir. Soğuk havanın mortalite üzerine etkisinin araştırıldığı dört yıllık bir çalışmada, iki Avrupa şehrinde her 1° derece ısı düşüşü ile Londra'da ve Sofya'da sırası ile mortalite %4,2 ve %1,8 artış göstermiştir. Soğuk havanın mortalite için yüksek bir prediktör olduğu tespit edilmiştir. Hava değişimi ana etkisini 3 gün boyunca devam ettirmiş ve etkisi en az 3 hafta sürmüştür (125). Eurowinter Grubunun Avrupa'nın sekiz şehrinde yürüttükleri nedene spesifik mortalite çalışmasında, 18°nin altında 1° ısı düşüşüyle mortalitenin arttığını ve bunun sıcak bölgelerde daha belirgin olduğunu ($p<0,01$) tespit etmişlerdir (126).

Eccles, nazal hava yolunun soğutulmasının solunum yolu enfeksiyonuna yatkınlık yaratıp yaratmadığını araştırmıştır. Soğuk havanın lokal defans mekanizmalarını baskılayarak üst hava yolu enfeksiyonunu arttırdığını

kanıtlamıştır. Soğuk hava solunum epitelinde ısıyı düşürerek mukosilyer aktivitede ve lokal immün cevapta (fagositik aktivite) azalmaya neden olarak enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (127). Eccles başka bir çalışmada, vücut yüzeyinin soğutulması ile burun ve üst solunum yolunda refleks vazokonstriksiyon meydana geldiğini ve bunun da kan akımını ve dolayısıyla lökosit göçünü azaltarak grip semptomlarına neden olduğunu göstermiştir (128).

Vaka kontrollü bir çalışmada, Johnson ve ark. (129), 90 hastanın ayaklarına soğutma işlemi uyguladıktan 4-5 gün sonra 26'sında grip başlamış, ayakları soğutulmayan kontrol grubunda ise 8 hasta bu zaman zarfında grip olmuş. İki grubun karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunmuş.

Hajat ve ark. ortalama sıcaklık 5°C iken her 1°C düşüş ile alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle genel pratisyen başvurularında %19 a varan artış tespit etmişlerdir (130). Danielidis ve ark. düşük sıcaklık ve yüksek nemlilik ile akut larenjit oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,01$) ilişki tespit etmişlerdir (131) . Makinen ve ark. hava sıcaklığı ve nemin solunum yolu enfeksiyonlarına etkisini araştırmak için askerler arasında yaptıkları çalışmada, 643 solunum yolu enfeksiyonu (595 (93%) üst solunum yolu enfeksiyonu, 87 (14%) alt solunum yolu enfeksiyonu) tespit etmişler. 1° ısı düşüşü ile üst solunum yolu enfeksiyonları %4,3, alt solunum yolu enfeksiyonları %2,1 artış göstermiş ve sırası ile $p<0,0001$ ve $p=0,038$ anlamlılık tespit edilmiştir. Mutlak nemlilik azalması ile üst solunum yolu enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki ($p<0,001$) tespit edilmiş ancak alt solunum yolu enfeksiyonu ile anlamlı ilişki tespit edilememiştir (132).

Soğuk havanın solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkisine yönelik kanıtlar: A) Klinik kanıtlar; 1) Isı düşüşü periyotları, solunum yolu enfeksiyonlarında artışa neden olmaktadır, 2) Solunum yolu enfeksiyonları ve kardiyovasküler sebeplere bağlı olarak mortalitede artışa neden olmaktadır, 3) Terapötik hipotermi solunum yollarında enfeksiyöz komplikasyonlara neden olmaktadır. B) Deneysel kanıt; ayakların soğutulması 4-5 gün içinde grip semptomlarına neden olmaktadır. C) Patofizyolojik mekanizmalar; 1) Nazal hava yollarının soğutulması lokal savunmayı zaafiyete uğratar, 2) Vücut yüzeyinin soğutulması üst hava yolu epitelinde refleks vazokonstriksiyona neden olarak kan akımını ve dolayısıyla

lökosit göçünü azaltır, 3) Terapötik hipoterminin lökositopeni ve sitokin salınımını azaltarak bağışıklığı baskılayıcı etkisi vardır (133). Soğuk havaya maruziyet süresi arttıkça enfeksiyonlara yatkınlığın daha da arttığı bilinmektedir. Hipotermi uygulama süresi 48 saat veya daha uzun süren hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlığın arttığı görülmüştür. Soğuk hava maruziyetinin enfeksiyonlar açısından etkisi gecikmeli olarak ortaya çıkmaktadır, enfeksiyon ve mortalite epidemilerde olduğu gibi hava değişiminin 2-3 gün sonrasında pik seviyesini yapmaktadır. Buna bağlı olarak soğuk havanın vücutta mevcut pek çok asemptomatik subklinik enfeksiyonun semptomatik klinik enfeksiyona dönüşümüne neden olduğuna inanılmaktadır (133).

Bunların sonucunda KOAH alevlenmelerinin en önemli etiyolojik faktörü olan enfeksiyonların sıcaklık düşüşü ile artması ve bunun da alevlenme sıklığını artırıyor olması beklenmelidir. KOAH alevlenmesi ile sıcaklık arasındaki ilişkiyi araştıran az miktarda çalışma vardır. Tseng ve ark. (134), 2013 yılında yayınlanan çalışmalarında, Taiwan'da 1999 ve 2009 yılları arasında 14 farklı meteoroloji istasyonunun verilerini kullanarak, meteorolojik faktörler ile KOAH alevlenmeleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Tespit ettikleri 18454 KOAH alevlenme vakasından 40 yaş altı olanları (n=262) ve alevlenme sonrası bir aylık periyotta tekrar başvuruları (n=1938) çıkararak, 16254 vakayı incelemişler. Yöntem olarak günlük ortalama sıcaklık derecesinin 5° düşüşünün gerçekleştiği günü olay günü (1. gün) kabul ederek bereberinde 3, 7,14 ve 28. günlerdeki alevlenmeler üzerine etkisini de incelemişlerdir. Ortalama sıcaklığın 1° azalması ile alevlenmelerin aynı gün %0,8 artmasını anlamlı (p=0,015) bulmuşlardır. Ortalama sıcaklığın 5° düşüşü ile KOAH alevlenmeleri arasında olay günü (p=0,015), 3.gün (p= 0,001), 7.gün (p<0,001), 14. gün (p<0,001), ve 28. günde (p<0,001) anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmanın bulguları bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir. Barometrik basınç alevlenme ile pozitif korelasyon göstererek 1. günden (p= 0,036) 28. güne (p<0,001) kadar anlamlı bulunmuştur. Relatif nemlilik ve günlük güneşlenme süresi 1. ve 7. günlerde sırası ile negatif ve pozitif korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise ortalama sıcaklığın KOAH alevlenmeleri üzerine olan etkisi benzer iken nemlilik oranının ve güneşlenme süresinin etkisi zıt yönde tespit edilmiştir.

Ferrari ve ark. (135), 2011 yılında yayınlanan Almanya'nın Bawaria bölgesinde yaptıkları retrospektif çalışmada; hava basıncı, nemlilik, rüzgâr hızı, solar radyasyon ve sıcaklık gibi meteorolojik faktörlerin, KOAH 'a bağlı poliklinik başvurularına etkisini incelemişlerdir. 2006 ve 2007 yıllarında KOAH (ICD10 J44) tanısı ile 2 yılda toplam 25 milyon hasta (2436/gün) başvurmuştur (Tüm başvuruların %6 'sı). Bawaria'nın tamamında 0,72 K sıcaklık artışı ve 209,05 Pa yüzey basıncı değişikliği ile KOAH nedeniyle günlük poliklinik başvurularında %1 artış ve solar radyasyonda 1,453,763 Ws m² değişiklik ile poliklinik başvurularında %1 azalma saptamışlardır. Güney Bawaria' da rüzgâr hızı ve spesifik nemliliğin KOAH başvurularına etkisi anlamlı bulunmamışken, Kuzey Bawaria'da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Alevlenmeleri değil, KOAH başvurularını derlemişlerdir. Seçtikleri bölge çok geniş bir alan olup Almanyanın en geniş yüzölçümlü bölgesidir (70.000 km²), kendi içerisinde farklı iklim şartları barındırması beklenir. Bu konuda çalışma popülasyonunun aynı coğrafi şartlarda, aynı zaman diliminde ve aynı meteorolojik faktörle etkileşiminin incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. KOAH tanıları ICD 10' a göre çoğunlukla genel pratisyen hekimler tarafından konulmuştur, bu nedenle yanlış pozitif tanı olasılığının daha yüksek olması beklenir. KOAH tanısı ile başvuru oranı tüm hastalıklar içinde %6 olarak saptanmıştır.

Buhar Basıncı, Ortalama Basınç ve Deniz Yüzeyine İndirgenmiş Basınç

Buhar basıncının, ortalama basıncın ve deniz yüzeyine indirgenmiş basıncın günlük ve aylık ortalamalarının KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ve güçlü korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Buhar basıncı güçlü negatif korelasyon göstermekte iken, ortalama basınç ve deniz yüzeyine indirgenmiş basınç pozitif güçlü korelasyon göstermektedir. En güçlü korelasyonu buhar basıncının gösterdiği saptandı. Aylık bazda korelasyonları ve anlamlılıkları günlük baza göre daha yüksek bulundu. Buhar basıncının azalması ile alevlenme sıklığı artmaktadır. Dış ortam ısı ile benzer etki göstermektedir. Meteorolojik parametreler içerisinde alevlenme sıklığı ile en yüksek korelasyonu buhar basıncının yaptığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda ortalama sıcaklık ile de en yüksek korelasyonu gösteren parametredir ($r=0,983$, $p<0,0001$) (Tablo 5.2). Sıcaklık artışı ile buhar

basıncı ve global radyasyon artar, bağıl nem, bulutluluk ve deniz yüzeyine indirgenmiş basınç azalır.

Tablo5.2.Ortalama sıcaklığın bazı meteorolojik parametrelerle ilişkisi

| | | Buhar Basıncı | Ortalama Bulutluluk | Ortalama Nem | Deniz Yüzeyine İndirgenmiş Basınç | Toplam Yağış |
|----------|-------|---------------|---------------------|--------------|-----------------------------------|--------------|
| Sıcaklık | r | 0,983 | -0,843 | -0,840 | -0,746 | -0,539 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,007 |
| | n(ay) | 23 | 24 | 24 | 24 | 24 |

Günlük Ortalama Nem

Nem, havada bulunan su buharı miktarıdır. Nem ölçümlerinde mutlak nem, bağıl nem ve spesifik nem hesaplanır. Mutlak nem birim hacimdeki nem miktarıdır. Gram/metreküp olarak verilir. Bağıl nem havadaki nem miktarının o havanın alabileceği maksimum neme olan oranıdır. Birimsel olarak verilir ve sıcaklık ile ters orantılıdır. Spesifik nem ise bir gazda bulunan su buharı ağırlığının gaz ağırlığına olan oranıdır. Çiğ noktasında ise yüzey üzerindeki bağıl nem %100'e eşittir. Bu, çiğ noktasının sıcaklığında havanın (ya da ilgili gazın) suya doyduğu anlamına gelir, sıcaklığın biraz daha azalması durumunda yüzey üzerinde bir miktar su yoğunlaşır. Nemlilik yüzdesinin (bağıl nem) günlük ve aylık ortalamalarının KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ve pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Aylık bazda korelasyonu ve anlamlılığını günlük baza göre daha yüksek bulundu. Nemlilik artışı ile birlikte alevlenme sıklığı artmaktadır.

Taiwan'da yapılan yeni bir çalışmada relatif nemlilik (%) ile KOAH alevlenmeleri arasında negatif korelasyon ve olay günü ($p=0,003$), 3.gün ($p=0,004$), 7.gün ($p<0,005$) anlamlı ilişki tespit etmişler, 14. ve 28. günde anlamlı ilişki tespit edememişlerdir (134). Bawaria'da yapılan çalışmada da bağıl nem (g/m^3) ile ölçümden bir gün sonra yapılan KOAH başvuruları arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise nemlilik (%) ile KOAH alevlenmeleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Ortalama sıcaklık ile bağıl nem arasında negatif yönde güçlü korelasyon ve anlamlı ilişki ($r= -0,84$, $p <0,001$) mevcuttur. Çalışmaların (134,135), ortak sonucunda sıcaklık düşüşü ile alevlenme artışı meydana gelmektedir. Sıcaklık ve nem güçlü negatif

korelasyon göstermekte olduğuna göre nemlilik arttığında alevlenme sıklığının artması beklenmelidir. Bizim çalışmamızın sonucunda da nem artışı ile birlikte alevlenme sıklığının arttığı tespit edilmiştir.

Açık Yüzey Buharlaşması

Günlük toplam açık yüzey buharlaşması ve aylık ortalama açık yüzey buharlaşması ile alevlenme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Aylık bazda korelasyonun günlük baza göre daha güçlü olduğu saptandı. Açık yüzey buharlaşmasının düşüşü ile alevlenme sıklığı artmaktadır.

Ortalama Bulutluluk ve Toplam Yağış

Bulutluluğun günlük ve aylık ortalamalarının KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır ve pozitif yönde güçlü korelasyon göstermektedir. Aylık bazda korelasyonu ve anlamlılığını günlük baza göre daha yüksek buldu. Bulutluluk artışı ile birlikte alevlenme sıklığının arttığı tespit edildi.

Yağış miktarının günlük ve aylık toplamaları ile KOAH alevlenme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve pozitif korelasyon saptandı. Aylık bazda korelasyonu ve anlamlılığını günlük baza göre daha yüksek buldu. Yağış artışı ile birlikte alevlenme sıklığının arttığı tespit edildi.

Güneşlenme Süresi

Günlük toplam güneşlenme süresi ve aylık ortalama güneşlenme süresinin KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ve negatif yönde güçlü korelasyon göstermekte idi. Aylık bazda korelasyonu ve anlamlılığını günlük baza göre daha yüksek idi. Güneşlenme süresi azalması ile birlikte alevlenme sıklığının arttığı tespit edildi.

Bawaria'da (Almanya) yapılan bir çalışmada KOAH başvuruları ile barometrik basınç arasında pozitif korelasyon, solar radyasyon ve nemlilik arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir (135). Tseng ve ark. (134), yaptığı çalışmada ise yine barometrik basınç ve günlük güneşlenme süresi ile KOAH alevlenmeleri arasında pozitif korelasyon ama nemlilik ile negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda deniz yüzeyine indirgeniş hava basıncı ve nemlilik (%) ile pozitif korelasyon, buhar basıncı, solar radyasyon ve

güneşlenme süresi ile negatif korelasyon tespit ettik. Bu durum bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar ile zıtlık göstermektedir.

Global Güneş Radyasyonu

Günlük toplam global güneş radyasyonu ve aylık ortalama global güneş radyasyonunun KOAH alevlenme sıklığı ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde güçlü korelasyon göstermektedir. Aylık bazda korelasyon ve anlamlılık günlük baza göre daha yüksek saptandı. Global güneş radyasyonu azalması ile birlikte alevlenme sıklığının artış gösterdiği tespit edildi.

Ferrari ve ark. (135) Kuzey ve Güney Bawaria'da ortalama yüzey solar radyasyonunu sırası ile 7,364,848 Ws/m² ve 7,768,353 Ws/m² olarak tespit etmişler. Her iki bölgede KOAH başvuruları ile solar radyasyon arasında negatif korelasyonlu anlamlı ilişki tespit etmişler. Sırası ile p=0,21 ve p<0,001. Toplamda solar radyasyonda 1,453,763 Ws/m² değişiklik ile KOAH başvurularında %1 azalma saptandığını belirtmişlerdir.

Rüzgâr Yönü ve Rüzgâr Hızı

Rüzgâr hızının KOAH alevlenme sıklığı üzerine olan etkisini değerlendirmek için yönler göre ayırmadan, genel günlük ortalama hızları(m/sn) üzerinden yapılan değerlendirmede, günlük ve aylık ortalama rüzgâr hızı ile KOAH alevlenme frekansı arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Bu bulgu literatürde ki diğer çalışmalar ile benzer idi. Ancak biz rüzgâr yönlerinin de alevlenme sıklığı üzerinde etkisi olabileceğini düşündüğümüzden yönler göre rüzgâr hızlarını da değerlendirdik. Yönler göre rüzgâr hızları arasında anlamlı (p<0,001) ilişki vardı. 730 günde ortalama 3,79(±1,86) m/sn ve 13,2 m/sn aralığında rüzgâr hızı tespit edildi. En yüksek rüzgâr hızı ortalamaları güney ve güneygüneybatı yönlerinde sırası ile 6,97 (n=18), 11 (n=47) olarak gerçekleşti. Kuzeydoğu yönü 352/ 730 (%49,6) gün ve ortalama 3.9 m/sn ile hakim rüzgâr yönü idi. Güneybatı yönünde ise ortalama rüzgâr hızı 3,69 m/sn (n=68) oldu.

Yönlerin alevlenme sıklığı üzerine etkisini değerlendirmek için 3 farklı kategori kullanıldı. Hakim rüzgâr yönü olan Kuzeydoğu tek başına diğer yönlerle ve her iki yanında ki yönler olan Doğukuzeydoğu ve Kuzeykuzeydoğu ile birlikte

diğer yönler ile kıyaslandı. Her iki durumda da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Çalışmamızın hedeflerinden birisi olan Güneybatı (Lodos) rüzgâr yönünün alevlenmeler üzerine etkisi de incelendi. Güneybatı yönü tek başına diğer yönler ile ve her iki yanındaki yönler olan Güneygüneybatı ve Batıgüneybatı ile birlikte diğer yönler ile kıyaslandı. Aralarında sırası ile $p=0,048$ ve $p=0,027$ istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Yukarıda gösterildiği gibi Güneybatı yönünde rüzgâr hızı ile alevlenme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunamazken; Güneybatı yönü rüzgâr hızından bağımsız olarak, alevlenme sıklığı açısından diğer yönler ile kıyaslandığında aralarında anlamlı ilişki mevcuttu. Güneybatı, Batıgüneybatı ve Güneygüneybatı yönleri alevlenme sıklığını arttırmaktadır. Tüm kuzey yönü rüzgârları ile tüm güney yönü rüzgârları kıyaslandığında aralarında anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Literatürde rüzgâr yönü ile alevlenme sıklığı ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız rüzgâr yönü ile birlikte hızının değerlendirildiği ilk çalışma olabilir. Bizim çalışmamızın sonucunda ise rüzgâr yönlerinin kendi başına rüzgâr hızından bağımsız olarak alevlenme sıklığı üzerine etkisi olabileceğini, rüzgâr hızının ise bazı rüzgâr yönlerinde alevlenme sıklığı üzerinde etkisi olabileceğini gösterdik. Bu alanda bundan sonra yapılacak çalışmalarda rüzgârın KOAH alevlenmeleri üzerine etkisini araştırırken, rüzgâr hızının rüzgâr yönü ile birlikte değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde rüzgâr hızı ve KOAH alevlenme sıklığı arasındaki ilişki üzerine yapılmış bazı çalışmalarda; Ferrari ve ark. (135) Bawaria bölgesinde yaptıkları çalışmalarında Kuzey Bawaria'da ki rüzgâr hızının alevlenme sıklığı ile ilişkisini istatistiksel olarak anlamlı bulmuşken, Güney Bawaria'da ki ilişki anlamlı çıkmamıştır. Tseng ve ark. (134) hava değişikliğinin olduğu gün, sonraki 3., 7., 14. ve 28. gün yaptıkları analizlerde rüzgâr hızı ile alevlenme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edememişlerdir. Donaldson ve ark. (136) meteorolojik parametrelerin solunum fonksiyon testi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, FEV1 ve FVC değerlerinin sıcaklık düşüşü ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğünü tespit etmişler ancak rüzgâr hızı ile FEV1 değeri arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir. Agarwall ve ark.

(137) Delhi'de yaptıkları çalışmada rüzgâr hızı ile KOAH nedeniyle sağlık başvuruları arasında anlamlı ilişki tespit edememişlerdir. Ancak bu çalışmaların hiçbirisinde rüzgâr hızı rüzgâr yönü ile birlikte değerlendirilmemiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının seyrinde alevlenmelerin önemi büyüktür. Hastalık ilerledikçe alevlenmeler artmakta ve hastalığın prognozunu da etkilemektedir. Alevlenme dönemleri hem sağlık harcamalarının artışına, hem de mortalite artışına neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerle, son yıllarda farmakolojik ya da non-farmakolojik tüm tedavi yaklaşımlarının alevlenme sıklığına etkileri tartışılmaktadır. Benzer şekilde aşılama, sigaranın bırakılması gibi önlemlerinde alevlenme üzerine etkileri araştırılmaktadır. Hava kirliliği ve meteorolojik koşullarında alevlenmeler üzerine etkisi olduğu ileri sürülmüş, ancak yeterince araştırılmamıştır. Bu çalışmada iki yıllık bir sürede meteorolojik koşulların KOAH alevlenmelerinin sıklığına etkisi araştırılmıştır. Alevlenme sıklığının sıcaklık, nem, güneşlenme süresi, radyasyon, bulutluluk, yağış ve basınç ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Halk arasında yaygın inanış olan rüzgâr ile hastalık ilişkisi de bu çalışmada KOAH için doğrulanmıştır. Rüzgâr hızı ile ilişki saptanmasa da Güneybatı (Lodos) ile alevlenme sıklığı arasında ilişki olduğu, Güneygüneybatı, Güneybatı ve Batıgüneybatı rüzgârlarının alevlenme sıklığını arttırdığı sonucuna varıldı.

KOAH hastalarının bireysel ya da toplu olarak yukarıda anılan ve alevlenmeye neden olacak hava koşullarından korunmaları önerilebilir.

Bu ve benzeri çalışmalarda özen gösterilmesi gereken iki önemli konu alevlenme tanımı ve meteorolojik koşulları izleme süresidir.

Meteorolojik çalışmalarda incelenecek periodun genişliği hakkında yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler ışığında hem alevlenme sayılarının değişmesi, hem de ay ve gün bazındaki analizlerin anlam kazanması açısından en az iki yıllık periodların uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2010 p.: 1-5
2. MİRİCİ A. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı'nda Tanımlama ve Ayırıcı Tanı. In BİLGİÇ H, KARADAĞ M (eds). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 1-9.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008 p.: 1-68.
4. SETHI S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2000; 117: 380-386.
5. American Thoracic Society-European Respiratory Society position paper. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. 1-222.
6. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1(2): 1-25.
7. ÇALIŞKAN, V., SARIŞ, F., Investigation of Environmental Factors Which Are Effected General Health State of Higher Education Students in Çanakkale, Fırat University Journal of Social Science Cilt: 18, Sayı: 1 Sayfa: 43-70, Elazığ-2008,
8. UYSAL, İ. Air Pollution Problem in Çanakkale During 1991-2001, Ekoloji Çevre Dergisi Cilt:11 Sayı:45 (2002), 18-23,
9. YURDAM, A.H., Çanakkale kent merkezinde atmosfer olayları ve hava kalitesi ilişkisi, yüksek lisans tezi,2008,
10. KOÇ, Telat.(2001). Kuzeybatı Anadolu'da İklim ve Ortam: Sinoptik,İstatistik ve Uygulama Boyutlarıyla. Çantay Kitapevi, ISBN: 975-7206-48-2
11. MANNINO, D.M., HOMA, D.M., AKINBAMİ, L.J. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance—United States, 1971–2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51:1-16.
12. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey National Burden of Disease and Cost Effectiveness Study: National Household Survey 2003. Basic Findings. Ankara, Turkey 2006.
13. Republic of Turkey Ministry of Health Refik Saydam Hygiene Center Presidency School of Public Health. Turkey Burden of Disease Study 2004. Ankara, Turkey 2006.

14. KOCABAŞ, A., HANCIOĞLU, A., TURKYİLMAZ, S . Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3:543.
15. CHAPMAN, K.R., MANNINO, D.M., SORINO, J.B. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2006; 27:188-207.
16. HALBERT R.J., NATOLI, J.L., GANO, A., BADAMGARAV, A., BUIST, A.S., MANINO, D.M. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-532.
17. MENEZES, A.M.B., PAREZ –PADILLA, R., JARDIM, J.R.B. COPD in five Latin American Cities (The PLATINO study): a prevalence study. Lancet 2005; 366:1875-1881.
18. BUIST, A.S., VOLLMER, W.M., SULLIVAN, S.D. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. COPD 2005; 2:227-283.
19. BAYKAL, Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; 24:3-18.
20. ÇETİNKAYA, F., GÜLMEZ, D., AYDIN, T., ÖZTÜRK, Y., ÖZESMİ, M., DEMİR, R. Prevalance of chronic bronchitis and associated risk factors in a rural area of Kayseri, Central Anatolia. Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55:189-193.
21. SETHI, S., EVANS, N., GRANT, B.J.B., MURPHY, T.F. Acquisition of a new bacterial strain and occurrence of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347(7):465-71.
22. RODRIGUEZ-ROISIN, R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. Chest 2000;117 (5 Suppl.2):398S-401.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2006. www.goldcopd.com (last accessed August 31, 2007)
24. ANTHONISEN, N.R., MANFREDA, J., WARREN, C.P.W., HERSHFIELD, E.S., HARDING, G.K.M., NELSON, N.A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106:196-204.
25. KAYA, A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında atak ve tedavisi. Tanıdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 2008; 192-205.
26. JEMAL, A., WARD, E., HAO, Y. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. J Am Med Assoc 2005; 294:1255-1259.
27. HILLEMANN, D.E., DEWAN, N., MALESKER, M. Pharmacoeconomic evaluation of COPD. Chest 2000; 118:1278-1285.
28. ANDERSSON, F., BORG, S., JANSSON, S.A. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease . Respir Med 2002; 96:700-708.

29. MASA, J.F., SOBRADILLO, V., VILLASANTE, C. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in Spain: estimation from a population-based study. *Arch Broncopneumol* 2004;40:72-79.
30. SEEMUNGAL, T.A., DONALDSON, G.C., PAUL, E.A. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
31. DONALDSON, G.C., SEEMUNGAL, T.A., BHOWMIK, A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-852.
32. CONNORS AF, J.R., DAWSON, N.V., THOMAS, C. 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). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-967.
33. DONALDSON, G.C., WEDZICHA, J.A. Epidemiology of COPD exacerbations. *Thorax* 2006;164-168.
34. O'REILLY, C.F., WILLIAMS, A.E., HOLT, K. Defining COPD exacerbations: impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2006;15:346-353.
35. BURGE, S., WEDZICHA, J.A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J* 2003;21(Suppl 41):46-53.
36. DONALDSON, G.C., SEEMUNGAL, T.A.R., PATEL, I.S. Longitudinal changes in the nature, severity, and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22:931-936.
37. GREENBERG, S.B., ALLEN, M.A., WILSON, J. Respiratory viral infections in adults with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:167-173.
38. MIRAVITLLES, M., MAYORDOMO, C., ARTES, M. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999;93:173-179.
39. MIRAVITLLES, M., ANZUETO, A., LEGNANI, D. Patients's perception of exacerbations COPD-the PERCEIVE study. *Respiratory Medicine* 2007;101:453-460.
40. HAUGHNEY, J., PARTRIDGE, M.R., VOGELMEIER, C. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modeling. *Eu Respir J* 2005;26:623-629.
41. HURST, J.R., WEDZICHA, J.A. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007;28:525-536.

42. MURRAY, C.J., LOPEZ, A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
43. PATIL, S.P., KRISHNAN, J.A., LECHTZIN, N. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1180-1186.
44. GÜNEN, H., HACİEVLIYAGİL, S.S., KOŞAR, F. Factors affecting survival of hospitalized patients with COPD. *Eur Respir J* 2005;26(2):234-241.
45. ROBERTS, C.M., LOWE, D., BUCKNALL, C.E. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-141.
46. RABE, K.F., HURD, S., ANZUETO, A. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
47. SHAPIRO, S.D., SNIDER, G.L., RENNARD, S.I. Chronic Bronchitis and Emphisema In: MASON RJ, BROADDUS VC, MURRAY JF, NADEL JA (eds). *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 1115-1167.
48. MACNEE, W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2007;28:479-513.
49. WOUTERS, E.F. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:26-33.
50. HOGG, J.C., CHU, F., UTOKAPARCH, S. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653.
51. SAETTA, M., DI STEFANO, A., MAESTRELLI, P. Activated T lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:301-306.
52. DI STEFANO, A., CARAMORI, G., OATES, T. Increased expression of nuclear factor-kappa B in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;20:556-563.
53. DI STEFANO, A., CAPELLI, A., LUSUARDI, M. Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001;31:893-902.
54. BRACKE, K., CATALDO, D., MAES, T. Matrix metalloproteinase-12 and cathepsin D expression in pulmonary macrophages and dendritic cells of cigarette smoke-exposed mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:169-179.

55. CHUNG, K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2001;34:50s-59s.
56. WEDZICHA, J.A., HURST, J.R. Structural and functional co-conspirators in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:602-605.
57. BIERNACKI, W.A., KHARITONOV, S.A., BARNES, P.J. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003;58:294-298.
58. YETKİN, O., GÜNEN, H. Inspiratory capacity and forced expiratory volume in the first second in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Resp J* 2008;2:36-40.
59. STEVENSON, N.J., WALKER, P.P., COSTELLO, R.W. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1510-1516.
60. WEDZICHA, J.A., SEEMUNGAL, T.A., MACCALLUM, P.K., PAUL, E.A., DONALDSON, G.C., BHOWMIK, A., JEFFERIES, D.J., MEADE, T.W. Acute exacerbations of COPD are accompanied elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 2010.
61. TKACOVA, R., KLUCHOVA, Z., JOPPA, P. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007; 101: 1670-1676.
62. American Thoracic Society: Health effects of outdoor air pollution (Part 1). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:3-50.
63. KAYA, A. Tanımdan Tedaviye KOAH. Editör: BİLGİÇ, H, KARADAĞ, M. KOAH Akut Ataklarında Epidemiyoloji. *Türk Toraks Derneği kitapları*; 2008 Sayfa:194-195.
64. PENA, V.S., MİRAVITLLES, M., GABRIEL, R. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981–989.
65. MİRAVITLLES, M., MURIO, C., GUERRERO, T., GISBERT, R. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449–1455.
66. MİRAVITLLES, M., FERRER, M., PONT, A. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. *Respir Med* 2005; 99: 985–995.
67. FEENSTRA, T.L., VAN GENUGTEN, M.L., HOOGENVEEN, R.T., WOUTERS, E.F., RUTTEN-VAN MOLKEN, M.P. The impact of aging and

smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590–596.

68. JACOBSON, L., HERTZMAN, P., LOFDAHL, C.G., SKOOGH, B.E., LINDGREN, B. The economic impact of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Sweden in 1980 and 1991. *Respir Med* 2000; 94:247–255.

69. PRICE, I.C., LOWE, D., HASKER, H. The UK national COPD audit 2003; impact of the hospital resource and organisation on care of patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax* 2006;61:837-843.

70. GARCIA-AYMERICH, J., FARRERO, E., FELEZ, M.A. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-105.

71. DAHLEN, I., JANSON, C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest* 2002;122:1633-1637.

72. GRUFFYDD-JONES, K., LANGLEY-JHONSON, C., DYER, C. What are the needs of patients following discharge from hospital after acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? *Primary Care Respiratory Journal* 2007;16:363-368.

73. KNAUS, W.A., HARRELL, F.E., LYNN, J. Objective estimates of survival for seriously ill hospitalized adults. *Ann Intern Med* 1995; 122:191-203.

74. MURPHY, T., SETHI, S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1067-1083.

75. RUTTEN, F.H., CRAMER, M.J., LAMMERS, J.W. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-711.

76. ABROUG, F., OUANES-BESBES, L., NCIRI, N. Association of left heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Crit Care Med* 2006;174:990-996.

77. ABROUG, F., OUANES-BESBES, L. Detection of acute heart failure in chronic obstructive pulmonary disease patients: role of B-type natriuretic peptide. *Current Opinion in Critical Care* 2008;14:340-347.

78. DRANSFELD, M.T., ROWE, S.M., JOHNSON, J.E. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;63:301-305.

79. WISE, A.R. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical course and management. *Fishman's Pulmonary disease and disorders*. In: FISHMAN, A.P.,

- ELIAS, A.J., FISHMAN, J.A., GRIPPI, M.A., SENIOR, R.M., PACK, A. Fourth edition. Volume 1, NewYork: Mc Grawhill 2008;42:729-746.
80. HENRION, J., MINETTE, P., COLIN, L. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A casecontrolled. Hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology* 1999;29:427-433.
81. HENRION, J., SCHAPIRA, M., LUWAERT, R. Hipoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:392-406.
82. ANANDI, S., CHANDRASHEKAR, Y., FERRARI, R. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1992;86:12-21.
83. SHARKEY, A.R., MULLAY, E.M.T., O'NEILL, O.S. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest* 1999;115:1588-1592.
84. OLIVIERO, A., CORBO, G., TONALI, A.P. Functional involvement of central nervous system in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. A preliminary transcranial magnetic stimulation study. *J Neural* 2002;249:1232-1236.
85. ORTAPAMUK, H., NALDOKEN, S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med* 2006;20:99-106.
86. BRENES, GA. Anxiety and depression and chronic obstructive pulmonary disease:prevelance, impact and treatment. *Psychosom Med* 2003;65:963-970.
87. GUDMUNDSSON, G., GISLASON, T., JANSON, C. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J* 2005;26:414-419.
88. NG, TP, NITI, M., TAN, W.C. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease. Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status and quality of life. *Arch Intern Med* 2007;167:60-67.
89. CREUTZBERG, E.C., CASABURI, R. Endocrinological disturbance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:76-80.
90. KAMISCHKE, A., KAMPER, D.E., CASTEL, M.A. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998;11:41-45.
91. CHOPRA, I.J. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1996;82:329-324.

92. KARADAĞ, F., ÖZCAN, H., KARUL, A.B. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2007;101;1439-1446.
93. SCHUETZ, P., CHRIST-CRAIN, M., SCHILD, U. Effect of 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine* 2008;8:2466-2474.
94. BHATT, P.S., KHANDELWAL, P., NANDA, S. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2008;102:999-1003.
95. AGUSTI, A.G.N., NOGUERA, A., SAULEDA, J. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347- 360.
96. PINTO-PLATO, V.M., LINAT, G., GIRISH, M. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131:37-43.
97. GROENEWEGEN, K.H., DENTENER, M.A., WOUTERS, E.F.M. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbation of COPD. *Respir Med* 2007;101:2409-2015.
98. CREUTZBERG, E.C., WOUTERS, E.F.M., VANDERHOVEN-AUGUSTIN, L.M.I. Disturbance in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1239-1245.
99. MEADE, T.W., RUDDOCK, V., STIRLING, Y. Fibrinolytic activity, clotting factors and long term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;324:1076-1079.
100. MEADE, T.W. Fibrinogen in ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1995;16:31-35.
101. JADWIGA, A.W., SEEMUNGAL, A.R.T., MACCALLUM, EAP. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84:210-215.
102. SOFIA, M., MANISCALCO, M., CELETANO, L. Abnormalities of renal endothelin during acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Pharmacology&Therapeutics* 2001;14:321-327.
103. VERMEEREN, M.A., SCHOLS, A.M., WOUTERS, E.F. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Resir J* 1997;10:2264-2269.

104. KUMAR, S. Steroid-induced myopathy following a single dose of prednisolone. *Neurology India* 2003;51:554-556.
105. SPRUIT, M.A., GOSSELINK, R., TROOSTERS, T. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCI8 and IGF-1. *Thorax* 2003;58:752-756.
106. GONZALEZ, C., SERVERA, E., MARIN, J. Importance of noninvasively measured respiratory muscle overload among the causes of hospital readmission of COPD patients. *Chest* 2008;133:941-947.
107. SEEMUNGAL, T.A., DONALDSON, G.C., BHOWMIK, A. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-1613.
108. SOLER-CATALUNA, J.J., MARTINEZ-GARCIA, M.A., ROMAN SANCHEZ, P. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-931.
109. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Available at (accessed 2003) <http://www.goldcopd.com/wr.html> 2003
110. CASABURI, R., MAHLER, D.A., JONES, PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19:217-224.
111. VINCKEN, W., VAN NOORD, J.A., GREEFHORST, A.P. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19:209-216.
112. DAHL, R., GREEFHORST, L.A., NOWAK, D. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:778-784.
113. AALBERS, R., AYRES, J., BACKER, V. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19:936-943.
114. ANTHONISEN, NR. 2002. Bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 347:526–7.
115. BRIDGES, C.B., THOMPSON, W.W., MELTZER, MI. 2000. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 284:1655–60.
116. TÜRKEŞ, M. (2010). *Klimatoloji ve Meteoroloji*. İstanbul: Kriter Yayınevi, Bölüm 2-4.
117. CAZZOLA, M., MACNEE, W., MARTINEZ, F.J., RABE, K.F., FRANCIOSI, L.G., BARNES, P.J., BRUSASCO, V., BURGE, P.S., CALVERLEY, P.M.,

- CELLI, B.R., JONES, P.W., MAHLER, D.A., MAKE, B., MIRAVITLLES, M., PAGE, C.P., PALANGE, P., PARR, D., PISTOLESI, M., RENNARD, S.I., RUTTEN-VAN MÖLKEN, M.P., STOCKLEY, R., SULLIVAN, S.D., WEDZICHA, J.A., WOUTERS, E.F. On behalf of the American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on outcomes of COPD (2008) Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J* 31:416–469
118. ANALITIS, A., KATSOUYANNI, K., BIGGERI, A., BACCINI, M., FORSBERG, B., BISANTI, L., KIRCHMAYER, U., BALLESTER, F., CADUM, E., GOODMAN, P.G., HOJS, A., SUNYER, J., TIITTANEN, P., MICHELOZZI, P. (2008) Effects of cold weather on mortality results from 15 European cities within the PHEWE project. *Am J Epidemiol* 168:1397–1408
119. BHOWMIK, A., SEEMUNGAL, T.A.R., SAPSFORD, R.J., WEDZICHA, J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114–200.
120. ROCKLOV, J., FORSBERG, B. Comparing approaches for studying the effects of climate extremes—a case study of hospital admissions in Sweden during an extremely warm summer. *Glob Health Action* 2009;2.
121. KOVATS, R.S., HAJAT, S. Heat stress and public health: a critical review. *Annu Rev Public Health* 2008;29:41–55.
122. KNOWLTON, K., ROTKIN-ELLMAN, M., KING, G. The 2006 California heat wave: impacts on hospitalizations and emergency department visits. *Environ Health Perspect* 2009;117:61–7.
123. REY, G., JOUGLA, E., FOUILLET, A. The impact of major heat waves on all-cause and cause-specific mortality in France from 1971 to 2003. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:615–26.
124. FALAGAS, M.E., THEOCHARIS, G., SPANOSE, A., VLARA, L.A., EVANGELOS, A., PANOS, I.G., PEPPAS, G. Effect of meteorological variables on the incidence of respiratory tract infections, *Respiratory Medicine* (2008) 102, 733–737
125. PATTENDEN, S., NIKIFOROV, B., ARMSTRONG, B.G. Mortality and temperature in Sofia and London. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 628–633.
126. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341–1346.
127. ECCLES, R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 183–189.

128. ECCLES, R. Acute cooling of the body surface and the common cold. *Rhinology* 2002; 40: 109–114.
129. JOHNSON, C., ECCLES, R. Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Fam Pract* 2005; 22: 608–613.
130. HAJAT, S., BIRD, W., HAINES, A. Cold weather and GP consultations for respiratory conditions by elderly people in 16 locations in the UK. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 959–968.
131. DANIELIDES, V., NOUSIA, C.S., PATRIKAKOS, G. Effect of meteorological parameters on acute laryngitis in adults. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 655–660.
132. MAKINEN, T.M., JUVONEN, R., JOKELAINEN, J., HARJU, T.H., PEITSO, A., BLOIGU, ., KASSINEN, S.S., LEINONEN, M., HASSI, J., Cold temperature and low humidity are associated with increased occurrence of respiratory tract infections, *Respiratory Medicine* (2009) 103, 456e462
133. MOURTZOUKOU, EG., FALAGAS, M.E. Exposure to cold and respiratory tract infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:938–43.
134. TSENG, C.M., CHEN, Y.T., OU, S.M., HSIAO, Y.H., LI, S.Y. (2013) The Effect of Cold Temperature on Increased Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Study. *PLoS ONE* 8(3): e57066. doi:10.1371/journal.pone.0057066
135. FERRARI, U., EXNER, T., WANKA, E.R., BERGEMANN, C., ARNEK, J.M., HILDENBRAND, B., TUFMAN, A., HEUMANN, C., HUBER, R.M., BITTNER, M., FISCHER, R., Influence of air pressure, humidity, solar radiation, temperature, and wind speed on ambulatory visits due to chronic obstructive pulmonary disease in Bavaria, Germany, *Int J Biometeorol*, 17 January 2011
136. DONALDSON, G.C., SEEMUNGAL, T., JEFFRIES, D.J., WEDZICHA, J.A., Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease, *Eur Respir J* 1999; 13: 844-849,
137. AGARWALL, R., JAYARAMAN, G., ANAND, S., MARIMUTHU, P., Assesing respiratory morbidity through pollution status and meteorological conditions for Delhi, *Environmental Monitoring and Assessment* (2006) 114: 489–504 Springer 2006,
138. FORSBERG, B., BRABACK, L., KEUNE, H. An expert assessment on climate change and health—with a European focus on lungs and allergies. *Environ Health* 2012;11(Suppl 1):S4.
139. Seemungal, T., Stockley, R., Calverley, P., Hagan, G., Wedzicha, JA. Investigating New Standards for Prophylaxis In Reduction of Exacerbations The INSPIRE Study Methodology. *COPD*. 2007;4:177–183.

140. Calverley, PM., Anderson, JA., Celli, B. TORCH investigators., Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775–789.

141. Tashkin, DP., Celli, B., Senn, S., UPLIFT Study Investigators. A 4 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543–1554.