

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA**  
**RADYOLOJİK**  
**TÜBERKÜLOZ SEKELLERİNİN YAYGINLIĞI**  
**VE**  
**BU SEKELLERİ TAŞIYAN HASTALARIN KLİNİK**  
**ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Hülya DENİZ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Oya KAYACAN**

ANKARA  
2010

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

**“Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Radyolojik Tüberküloz Sekellerinin Yaygınlığı ve Bu Sekelleri Taşıyan Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi”** başlıklı, Dr. Hülya Deniz’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak Kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Oya Kayacan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim

Jüri Başkanı/ Tez danışmanı

Tez Savunma Tarihi: / /

.....  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Üye

.....  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı  
Üye

## TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini gördüğüm bize anne şefkati gösteren  
değerli hocam

Prof. Dr. Oya Kayacan'a.

Ekiplerinin bir parçası olarak tecrübelerini paylaşma şansına eriştiğim Prof.Dr.Sumru

Beder Prof. Dr Demet Karnak Doç. Dr Akın Kaya'ya

eğitim sürecim boyunca gösterdikleri

sevgi ve paylaşım için.

Prof. Dr Gülseren Karabıyık'a ve desteklerini gördüğüm, meslek ahlakını bize aşıl原因an

ekip ruhunu, doktor olmanın, insan olmanın anlamını şahsında

gerçekleştirerek bize feyz veren tüm diğer hocalarıma.

Uzman Dr. Nalan Demir ve Uzman Dr. Aydın Çiledağ'a

hiç geri çevrilmediğimiz kapılarında bize gösterdikleri eşsiz anlayış için.

Mesai arkadaşlarıma.

Berber çalıştığımız, nöbetlerimizde ve gün boyunca aynı sorumluluğun külfetini

paylaştığımız, hemşire sağlık memuru ve tüm göğüs hastalıkları personeline, üzerlerinde

biriken tecrübenin yansıması için.

En büyük desteğim ve dayanağım olan kardeşim Derya Guşef Deniz'e

ve

sevgilerini içimde taşıdığım aileme.

## İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b> .....	<b>I</b>
<b>Teşekkür</b> .....	<b>II</b>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>III</b>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar</b> .....	<b>V</b>
<b>Şekiller Dizini</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tablolar Dizini</b> .....	<b>VII</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>4</b>
2.1. KOAH'IN TANIMI.....	4
2.1.1 Epidemiyoloji .....	4
2.1.2 Risk faktörleri.....	5
2.2 AKCIĞER TÜBERKÜLOZU.....	13
2.2.1. Tanım.....	13
2.2.2. Tarihçe .....	13
2.2.4 Micobacterium tuberculosis.....	14
2.2.5 Tüberküloz epidemiyolojisi.....	16
2.2.6 Tüberküloz patogenezi.....	23
2.2.7 Tüberküloz radyolojisi.....	24
<b>3. GEREÇLER VE YÖNTEM</b> .....	<b>30</b>
3.1 Hasta seçimi.....	30
3.2 Yöntem.....	30
3.3 İstatistiksel değerlendirme.....	32
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>33</b>
4.1 Hastaların genel özellikleri ve istatistiksel bulgular.....	33
4.1.1 Sigara anamnezi.....	33
4.1.2 Diğer etiyolojik faktörler.....	37
4.1.3 Cinsiyetle ilişkili farklar .....	41
4.1.4 KOAH, akciğer tüberkülozu ve tüberküloz sekelleri .....	46
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>52</b>
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	<b>64</b>

7. <b>ÖZET</b> .....	67
8. <b>SUMMARY</b> .....	68
9. <b>KAYNAKLAR</b> .....	69

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ARB: Aside alkaliye rezistan basil

AKG: Arter kan gazları analizi

ARDS: Adult Respiratory Distress syndrom

ATS: American Thoracic Society

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

BCG: Bacille Calmette-Guérin

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ETS: European Respiratory Society

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

HCO<sub>3</sub>: Bikarbonat

HIV: Human immun deficiency virus

FEV1: Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesindeki volüm

FEV1/FVC: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesindeki volümün zorlu vital kapasiteye oranı

FVC: Zorlu vital kapasite.

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MMF: (FEF 25–75 ) maksimal ekspirasyon ortası akım hızı

nramp1: (natural resistance–associated macrophage protein) Doğal rezistansla ilişkili makrofaj proteini 1

NRMP1: (natural resistance–associated macrophage protein) Doğal rezistansla ilişkili makrofaj proteini 1 (nramp 1'nin insandaki analogu)

P-A: Posteroanterior

pCO<sub>2</sub>: Parsiyel karbondioksit basıncı

pH: Power of hydrogen ( asitlik ve bazlık derecesi)

pO<sub>2</sub>: Parsiyel oksijen basıncı

PPD: Pürifiye protein derivesi

p-y: paket-yıl

SaO<sub>2</sub>: oksijen satürasyonu yüzdesi

Scl11a1: (solute carrier family 11 member 1)

SFT: Solunum fonksiyon testleri

TB: Tüberküloz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Tüberküloz insidans, prevalans ve mortalitesinin yıllara göre değişimi. (DSÖ 2009 verileri). .....	3
Şekil 2.1: KOAH’lılarda sigara içmemiş hastaların yüzdeleri. Çeşitli ülkelerden ve çok uluslu çalışmalardan alınan epidemiyolojik veriler .....	9
Şekil 2.2: TB enfeksiyonunun dünya nüfusuna ve HIV enfekte kişilere dağılımı.....	17
Şekil 2.3: Tüberküloz enfeksiyonunun Dünya üzerindeki yaygınlığı. Lancet 2006.....	18
Şekil 2.4: Tüberkülozun yıllara göre yüz binde insidansı. (Türkiye) Verem Savaş Derneği verileri.....	19
Şekil 4.1: Çalışmaya alınan vaka pupülasyonunun KOAH etiyolojisi açısından özellikleri.....	40

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: KOAH gelişiminde risk faktörleri.....	6
Tablo 2.2: Solunum fonksiyonlarındaki hızlı düşme ile ilişkilendirilen bazı genler .....	12
Tablo 2.3: Mikobakterilerin sınıflandırılması.....	14
Tablo 2.4: Akciğer tüberkülozunda bulaşmayı etkileyen faktörler.....	21
Tablo 4.1: Sigaraya başlama yaşı ve KOAH evresi arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.2: KOAH'lı hastalarda sigara ve geçirilmiş TB öyküsü. ....	35
Tablo 4.3: Sigara içme öyküsü ve tandır/ateşte pişirme öyküsünün karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.4: Sigara içmiş ve içmemiş olguların karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.5: Mesleki maruziyet ve hava kirliliği maruziyeti açısından hastaların dağılımı....	38
Tablo 4.6: Çalışmaya olgularının KOAH etiyojisi açısından özellikleri.....	40
Tablo 4.7: Kadın ve erkek olguların SFT değerlerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.8: Kadın ve erkek olguların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4.9: Cinsiyetler arasında karşılaştırma.....	45
Tablo 4.10: KOAH'lı hastalarda TB sekellerinin radyolojik bulguları.....	46
Tablo 4.11:Geçirilmiş akciğer TB'u ve radyolojik sekellerinin hastalardaki dağılımı ....	47



Tablo 4.12 : Kadın ve erkek olguların TB sekelleri açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.13: TB sekeli taşıyan ve taşımayan hastaların SFT değerleri açısından karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.14: TB sekeli taşıyan ve taşımayan hastaların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.15 : TB sekelleri, tedavi ve karbondioksit retansiyonun ağırlığı arasındaki ilişki.....	51

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) dünya çapında mortalite ve morbidite nedeni olan önemli hastalıklardan biridir. KOAH 2008 GOLD kılavuzuna ve ATS-ERS 2004 uzlaşma raporuna göre: “Genellikle zararlı inhaler partiküllere karşı oluşan inflamatuvar hava yolu cevabı ile karakterli progresif, kronik hava akımı kısıtlaması ile giden ve reverzibilitesi kısmi ya da hiç olmayan obstrüktif akciğer hastalığı ” olarak tanımlanır (1,2).

KOAH sağlık sistemlerine getirdiği maliyetin yanı sıra belirgin iş gücü ve yaşam kalitesi kaybı, tedavi güçlükleri ile hekimi ve toplumu zorlayan bir sorundur. 2020 yılında Dünya çapında ölüm nedenleri arasında 3. sırayı alması beklenmektedir. KOAH etiolojisinde bugün en iyi bilinen etkenler sigara, iritan gaz ve tozlara maruziyet olup, önlenemez bir hastalık olarak görülmesi koruyucu hekimlik anlayışını ve etiyolojiye yönelik incelemelerin önemini taze tutmaktadır.

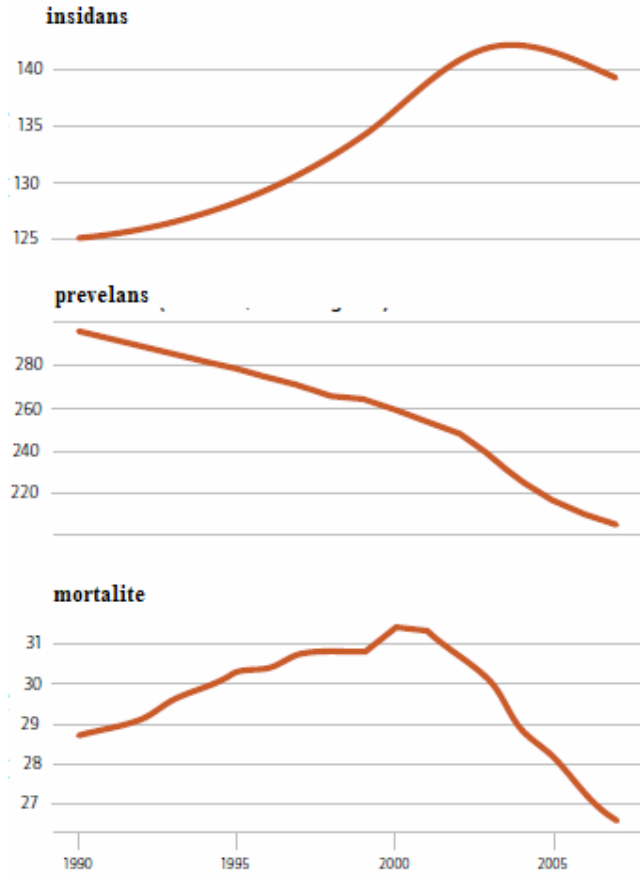
Sigara KOAH etiolojisinde en önemli faktörlerden biridir. KOAH’lı hastaların büyük çoğunluğu sigara içmiş ya da içmekte olan kimselerdir. Ancak her sigara içen kişide KOAH gelişmemekte ve sigara içenlerin neredeyse %80-90’ı KOAH olmamaktadır. Bu durum KOAH’nın gelişiminde immün yanıtın akciğer harabiyetine neden olacak şekilde abartılı olmasını açıklayabilecek konjenital, immün varyasyonlar, enfeksiyonlar gibi diğer çevresel ve genetik ek risk faktörlerini gündeme getirmektedir. Hangi sigara içende KOAH gelişeceği, neden bazı hastalarda hastalık progresyonun daha hızlı seyrettiği, neden bazı hastaların ileri yaşlara kadar performans ve SFT değerleri korunurken, bazılarında hastalığın erken yaşlarda ileri evreye geçtiği hâlâ araştırılmaya ve yeni gözlemlerle zenginleştirilmeye açık bir

konudur. Fenotipik bazı özellikler ile KOAH gelişimi arasındaki ilişkilerin ortaya konulması belkide KOAH gelişimine yatkın bireylerin saptanmasına ve erken koruyucu önlemlerin çok daha isabetli bir popülasyona uygulanmasında yardımcı olabilir.

KOAH gelişiminde enfeksiyonların da yeri olduğu sıklıkla dile getirilse de geçirilmiş enfeksiyonların tespiti ve dokümantasyonu oldukça sınırlı olduğundan bu konudaki bilgiler genellikle düşük kanıt değeri olan gözlemlerden ibarettir.

Çoğu kez parankim hasarına yol açan ve bıraktığı radyolojik sekeller ile hekime geçirilmiş enfeksiyona ait ipuçları bırakan tüberküloz, izi sürülebilecek akciğer enfeksiyonların başında gelir. Epidemiyolojik eğilimler ile ilgili yapılan analizler küresel olarak TB insidansının yavaş bir şekilde artarken prevalans ve ölüm oranlarının azalmakta olduğunu göstermektedir. 2009 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nce yayınlanan raporda tüberkülozlu yeni olgu sayısı artarken, mortalitenin giderek azaldığı anlaşılmaktadır (Şekil 1.1)(3). Tüberkülozun tanınması ve tedavisi ile şifa bulması, kaçınılmaz olarak tüberküloza maruz kalmış popülasyonun artışı da beraberinde getirir. Açıktır ki tüberküloz mortalitesinin olduğu kadar morbiditesinin de incelenmesi gereklidir.

Bu çalışmanın amacı KOAH patogenezinde tüberkülozun yerini saptamaktır. Çalışmamızda KOAH'lı hastaların radyografilerinde gözlenen tüberküloz sekellerinin hastalıktaki sıklığını belirleyerek ve tüberküloz sekelleri taşıyanların klinik özelliklerini ortaya koyarak, KOAH patogenezinde tüberkülozun yeri ve tüberkülozun ileriye dönük morbiditesi hakkında ipuçları elde etmeyi hedefledik.



Şekil 1.1: Tüberküloz insidans, prevalans ve mortalitesinin yıllara göre değişimi. (DSÖ 2009 verileri).

Not: değerler 100 000'de sıklık olarak verilmiştir.

## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. KOAH'IN TANIMI:

KOAH kronik, bronkodilatörlerle tam olarak geri çevrilemeyen, hava akımı kısıtlanması ile seyreden önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1,2). Hava akımı kısıtlanması genellikle ilerleyicidir ve solunabilen zararlı etmenlere karşı oluşan enflamatuvar hava yolu yanıtı ile kendini gösterir. Genellikle amfizem ve kronik bronşitin öncül olarak bulunduğu bu hastalıkta, küçük hava yolları ve akciğer parankiminin harabiyeti değişik oranlarda bulunabilir (1). Özellikle sigara dumanı gibi toksik ya da iritan nitelikli gazlara sürekli maruziyetin varlığında progresif seyreden bir hastalıktır. Akciğerin fonksiyonel anatomisi bozulduktan sonra hastalık solunum ve sağ kalp yetmezliği nedeni ile hemostatik dengelerin bozulması sonucunda ölüme kadar ilerlemektedir.

##### 2.1.1. Epidemiyoloji:

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporlarına göre 2002 yılında Dünya'da 5. ölüm nedeni olan KOAH 2020 yılında 3. ölüm nedeni haline gelecektir. Koroner arter hastalığı, inme gibi hastalıklardan ölüm oranları azalırken KOAH'a bağlı ölüm oranı giderek artmaktadır. 2005 yılında KOAH nedeniyle 3 milyon civarında kişinin öldüğü ve bunun dünyadaki ölümlerin %5'ini oluşturduğu bildirilmiştir. 2004 yılında KOAH'nın %5,8'lik dilimle Türkiye'deki 3. ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda komorbidite ve sistemik etkilerin artması nedeniyle

ölüm; inme, iskemik kalp hastalıkları, maligniteler gibi solunum yetmezliği dışındaki nedenlerle de olabilmektedir.

Geçmişte KOAH'ın net tanımının yapılmamış olması hastalığın insidans, prevelans, mortalite ve morbiditesinin yeterince değerlendirilememesine yol açmıştır. Erken dönemlerde semptomların olmaması nedeniyle hastaların büyük çoğunluğu tanı alamamaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların çoğunda tespit edilen KOAH, hastalar tarafından bildirilen KOAH anamnezinden daha yüksektir. Ülkeler, coğrafyalar ve zaman dilimleri arasındaki istatistiksel farklılıklar çevresel ve genetik faktörlerin KOAH gelişiminde ne denli etkili olabileceğine işaret etmektedir. KOAH'ın düşük sosyoekonomik düzey ile pozitif korelasyonu bulunmaktadır; bu da, mortalite ve prevelansın gelişmiş ülkelerden çok gelişmekte olan ülkelere artacağına işaret etmektedir. Stang ve arkadaşlarının Avrupa ve Amerika kökenli çalışmalar ile yaptığı bir metaanalizde sigara içenlerin %10-15'inde KOAH gelişmesine rağmen, 40 yaş üstünde; sigara içmeyen kimselerde KOAH oranının %2'den %10'a, aktif sigara içen kimselerde ise %17'den %43'e yükseldiğini gözlemlemişlerdir (3). Çin'in 45 vilayetinde 35 yaş üzeri 29 319 katılımcı ile yapılan bir çalışmada KOAH prevelansı %5,9 bulunmuş en düşük prevalans kırsal kesimin sigara içmemiş popülasyonunda (%3,5) ve en yüksek ise şehirli ve ağır sigara öyküsü olan kesimde bulunmuştur (%11,4)(4).

#### 2.1.2 Risk faktörleri:

KOAH gelişiminde başta sigara ve çevresel irritan gaz ve tozlara maruz kalmak olmak üzere çeşitli risk faktörleri suçlanmaktadır. Ancak sigara içen nüfusun hatırı sayılır bir yüzdesinde KOAH gelişmemesi hastalığın oluşumunda çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar KOAH'ı olan hasta nüfusunun önemli bir kısmının hiç sigara içmemiş kimselerden oluştuğunu gözlemlemişlerdir. KOAH için başlıca risk faktörü sigara olarak görülse de

gelişmekte olan ülkelerdeki KOAH'ı olan hastaların % 25-45'i hiç sigara içmemişlerdir (5). Bu durum araştırmacıları KOAH gelişimine etki eden diğer faktörleri de araştırmaya itmiştir. KOAH gelişiminde risk faktörleri çevresel ve konakçıya ait nedenler olarak iki başlık altında incelenebilir (Tablo 2.1).

<b>KOAH'TA RİSK FAKTÖRLERİ</b>	
<b>ÇEVRESEL FAKTÖRLERİ</b>	<b>KONAKÇIYA BAĞLI FAKTÖRLER</b>
1- Sigara içimi — Aktif sigara içimi — Pasif sigara içimi — Annenin sigara içmesi  2-Mesleki maruziyetler  3-Hava kirliliği → Dış ortam → İç ortam ( Biomass) 4-Sosyoekonomik faktörler / yoksulluk 5-Diyetle ilgili faktörler — Yüksek tuzlu diyet —Diyette antioksidan vitamin azlığı —Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı 6- Geçirilmiş enfeksiyonlar	1-Genetik faktörler Alfa-1 antitripsin eksikliği 2-Aile öyküsü 3-Etnik faktörler 4-Yaş 5-Hava yolu hiperreaktivitesi 6-Atopi 7-Düşük doğum ağırlığı

Tablo 2.1: KOAH gelişiminde risk faktörleri

Sigara dumanının insan sağlığı üzerindeki etkileri önemli bir problemdir. Bu dumanda 4000'in üzerinde antijenik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojen madde bulunur. Bu içeriğin çoğu gaz fazındadır. Partikül fazındaki bileşenler katran, nikotin, aromatik hidrokarbonlar, kresol fenol gibi maddeler içerir. Bu partiküllerin çoğu 0,1–0,5 µm boyutlarındadır ve dolayısıyla, partiküllerin %10-30'u küçük hava yollarına kadar ulaşır ve ulaşabilen partiküllerin %40'ı burada birikir (6). Sigara dumanı yüksek oranda reaktif oksijen radikali ve reaktif oksijen molekülünü üretecek etken barındırır. Bu radikaller sigaranın ucunda yüksek ısı ile oluşur ve sigaranın yanlarından sızan dumanın içinde en yüksek yoğunluktadır. Bu nedenle çevresel sigara dumanına maruz kalan kişiler bazı kimyasallara sigara içen kişinin kendisinden 50 kat daha fazla maruz kalabilirler. Birçok çalışmada akciğerin birincil derecede savunma mekanizması olan bronş epitelinin sigara dumanından yaygın şekilde etkilendiği göstermiştir (7,8,9). Sigara çevresel ve mesleki maruziyete yol açan diğer etkenlerle sinerjik etkileşir (10,11). Bronş epiteli sigara dumanı ve reaktif oksijen radikalleri ile karşılaştığında fonksiyonel bir ünite gibi davranarak sistemik bir enflamatuvar yanıtı tetikler. Karaciğerde üretilen C reaktif protein ve inflamatuvar sitokinler kemik iliğini stimüle ederek lökosit ve platelet üretimini aktive eder ve akciğer harabiyeti ile sonuçlanan bir dizi inflamatuvar yanıtın tetiği çekilmiş olur.

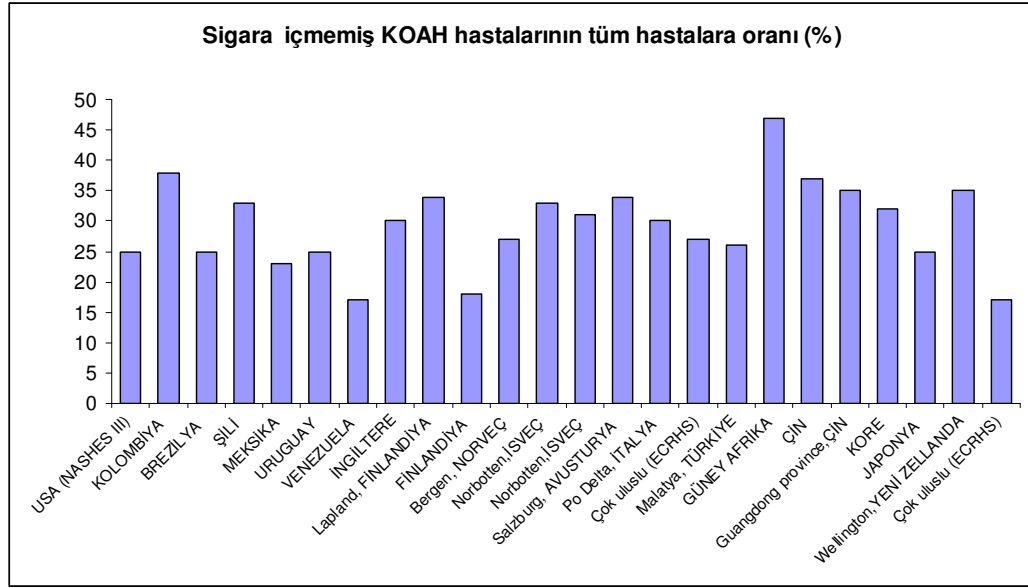
Kaolinit (kilin ana maddesi hidratlı alüminyum silikat) ışık mikroskopunda makrofajların içerisinde izlenebilir ve sigarayı bıraktıktan 2 yıl sonra bile hala balgamdaki makrofajların içinde gözlemlenir (12).

Sigara içenlerin yaklaşık %15–20'sinde KOAH gelişmektedir. Sigaraya başlama yaşı, toplam sigara içme yılı (paket-yıl), tanı sonrası sigaraya devam etme mortaliteyi etkileyen faktörlerdir. Gebelikte de sigara içimi fetüsün akciğer gelişimini olumsuz yönde etkiler (13). Sigara dumanının toksik etkilerine maruziyetin en yoğun gerçekleştiği yer solunum yolu ve sistemidir. Karmaşık immün süreçler ve immün sistemdeki değişiklikler sigara dumanının neden olduğu hastalıkların patogeneğinde temel rol alırlar (14). Bronş epitelindeki metaplazik ve



displazik değişikliklere eşlik eden adezyon moleküllerinin düzeyindeki artış birçok sitokini salgılayabilen inflamatuvar hücrelerin bölgeye akını ve uyarılmasıyla sonuçlanır. Pulmoner makrofajların büyük bir kısmında yüzey moleküllerinde değişikliklerle beraber fagositoz ve antijen sunumunda bozulma izlenir (15). Kronik sigara dumanı maruziyeti makrofajlardan metalloproteinazların, nötrofillerden ise proteinazların salgılanması ile sonuçlanır. Sözü edilen enzimler ise alveol duvarının harabiyetine neden olur. Yabancı maddelerin birikiminin tetiklediği sitotoksik/süpresör T hücrelerinin hedeflediği ve belki de otoantijenlerin rol aldığı apoptozis artışı gözlemlenir(15).

Buna rağmen sigara dışında KOAH etiyojisinde başka faktörler de mevcuttur. KOAH'lı hastalar arasındaki sigara içmemiş popülasyon bu faktörlere işaret etmektedir. Aşağıdaki grafikte (Şekil 2.1) görülen veriler çeşitli ülkelerde yapılan geniş çaplı çalışmalarda sigara içmemiş ancak KOAH'ı olan hastaların tüm KOAH'lı hastalar içindeki yüzdelerini göstermektedir. %30 ve %45'e varan sigara içmemiş KOAH hastası oranları düşük sosyoekonomik koşullar, geçirilmiş tüberküloz, biomass maruziyeti, mesleki maruziyetler gibi ek faktörlere bağlanabilir (5). Sigaranın KOAH'lı hastalardaki yadsınamaz etkisinin yanı sıra birçok hekim tarafından sigara ve KOAH arasındaki ilişkinin hastalığın tek gerçek antitesi olduğu düşüncesi mağdur durumdaki hastaları suçlu durumuna getirmektedir.



Şekil 2.1: KOAH'lılarda sigara içmemiş hastaların yüzdeleri. Çeşitli ülkelerden ve çok uluslu çalışmalardan alınan epidemiyolojik veriler (5).

Kapalı ortamda çalışanlar için, buldukları ortamda maruz kaldıkları gaz ve toz irritanlar ile kimyasallar da KOAH gelişiminde etkili olur. Epidemiyolojik olarak mesleki KOAH, mesleğin çalışanlarında ortaya çıkan aşırı KOAH olguları temeline dayanır. Kauçuk, plastik, deri ürünlerinin işlenmesi, elektrik, kanalizasyon, ısınma gibi kamu hizmetinde çalışanlar, tekstil üretiminde ve yapı işlerinde çalışanlar daha fazla risk altındadırlar. İsviçre'de özellikle sigara içmemiş, toz duman ve gazlara maruzitesi bulunan kişilerde KOAH'a bağlı mortalite artışı bulunmuştur (16). Literatürler KOAH olgularının yaklaşık %15'inin mesleki maruziyete bağlı olduğunu doğrulamaktadır (17). Mesleki maruziyetler KOAH'nın engellenebilir nedenleri arasında yer alır (18).

Hava kirliliğinin tüm kronik hastalıklar üzerinde olumsuz etkisi vardır. Ancak solunan havanın, solunum sistemi ile ilişkili etkileri daha çarpıcıdır. Daha çok sülfür içeren bileşikler sorumlu tutulsa da ozon, karbon dioksit, karbon monoksit, nitrojen dioksit, nitritler, sülfatlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, plastik, kauçuk,

benzenler, karbon bazlı fosil yakıtların yanmasıyla ortaya çıkan birçok gaz, mikrobik komponentler ve binlerce katı, sıvı, gaz fazında bileşen insan sağlığını tehdit etmeyi sürdürmektedir (19). Hava kirliliği KOAH'a neden olabileceği gibi KOAH'ı olan hastaların hastalıklarının progresyonuna ve akut alevlenmelerine de neden olabilir. Sigara dumanı gibi hava kirliliği de bronş epitelinde adezyon moleküllerinin artışına neden olur. Bu moleküller inflamatuvar hücreleri bölgeye çektikleri gibi adenovirüslerin de hücre içine girmek için kullandıkları geçitlerdir. KOAH'lı hastalarda adenovirüs genlerinin replikasyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. Hava kirliliği enfeksiyonlara duyarlılığı da beraberinde getirir (20).

Akciğer fonksiyon parametrelerinin puberteden sonra en yüksek değerlerine ulaştığı ve bu değerlerin ileride KOAH gelişimi için risk oluşturabildiği gösterilmiştir (21). Svans ve arkadaşları 1991-3 yılları arasında Avrupa'nın çeşitli bölgelerinden rastgele seçilmiş 29 hastaneden 20-45 yaşları arasında 13 349 hastayı spirometrik olarak değerlendirmişti, bundan yaklaşık 9 yıl sonra hastaları ikinci kez spirometrik olarak değerlendirdiklerinde FEV1'deki düşüş ile annenin ya da babanın astımlı olması, çocukluk çağında astım, annenin sigara içmiş olması ve çocuklukta geçirilmiş akciğer enfeksiyonu hikayesi arasında anlamlı derecede pozitif korelasyon izlediler(21). Çocukluk çağında geçirilmiş viral alt solunum yolu enfeksiyonları ile hava yolu obstrüksiyonu ve astım arasındaki ilişkiye işaret eden çeşitli çalışmalar vardır (22,23). Düşük doğum ağırlığı, annenin gebeliği sırasında sigara kullanması, çevresel sigara dumanı maruziyeti, prematürite, malnütrisyon, hava kirliliği fetüsün gelecekte KOAH geliştirmesini etkileyen diğer faktörler arasında sayılabilir (24).

Normalde akciğer, oksijenden zengin, toksik ve oksidan etkilere karşı dengelenmiş bir ortamda bulunur. Bu ortamda hücresel aktivitelerin sürdürülebilmesi için birçok intrasellüler ve ekstrasellüler savunma sistemi vardır. Bu hassas dengedeki bozulma, oksidan strese artma ya da antioksidan etkinin yetersizliği, hücre ölümü ya da akciğer fonksiyonlarının kaybıyla sonuçlanan bir dizi olayı tetikleyebilir (25). Bu

noktada diyetle alınan antioksidanların oksidan stresi azaltarak KOAH'dan koruyucu etkileri olabileceğine inanılmaktadır (25).

Diyetle alınan vitamin C suda çözülebilir antioksidandır, serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırır, okside olmuş vitamin E'yi yeniden oluşturur. Vitamin E yağda çözünen bir antioksidandır, serbest peroksit radikalleriyle reaksiyona girerek membran lipitlerinin peroksidasyonunu durdurur. Beta karoten, likopen ve diğer karotenler yağda çözünen antioksidanlardır; serbest oksijen radikallerini detoksifiye eder, lipid peroksidasyonunu engeller ve vitamin A benzeri bir etkiyle malign hücrelerin büyümesine etkilerler. N-3 yağ asitleri lökotrien sentezini azaltır, prostoglandin sentezini inhibe eder ve tümör hücrelerinin gelişiminde regülatör rol alırlar. Magnezyum solunum yolunun çizgili kaslarını gevşetir, kolinerjik nöromüsküler iletimi inhibe eder, mast hücreleri ve T hücrelerini stabilize eder, adenozin triptofaz enzimine kofaktörlük yapar. Selenyum ağır metalleri detoksifiye eder, glutatyon peroksidaz için kofaktörlük yapar ve DNA tamir mekanizmalarında rol alır (25,26).

Kronik bronşit, astım ve amfizem KOAH hastalarında hastalık semptomları gelişmeden çok önce bulunabilirler. GOLD tarafından yapılan SFT'ne dayalı hastalık tanımı gereğince kronik bronşit, astım ve amfizemde hava yolu obstrüksiyonu geri dönüşümsüz olarak yerleştiğinde bu hastalar KOAH'ın hasta havuzuna dahil olmaktadır.

Hastalığın hücrel genetik ve moleküler nedenleri konusunda halen bilgi eksikleri mevcuttur. En iyi bilinen model alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Bu hastalarda akciğerler bağışıklık sisteminin ürettiği yıkıcı enzimlerden kendini koruyamaz ve mikroanotomi beklenenden hızlı bir şekilde destrüksiyona gider. Bunun yanında birçok araştırmacı sigara bağımlılığının da genetik temellerini araştırarak KOAH'nın genetik etiyojisine farklı bir yaklaşım getirmiştir (26,27). Devam eden genetik

araştırmalar KOAH gelişimi ile ilgili 20'den fazla gen ortaya koymuştur, ancak hiçbirisi KOAH gelişimi için tek başına açıklayıcı değildir. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) solunum fonksiyonlarındaki kayıpla ilişkili bulunan bazı genler listelenmektedir (28).

Aday Gen	Genin göreceli sıklığı	Atfedilebilir Risk (%)
a1-AT Z	6% vs. 3%	5
mEH Tyr113 > His, Arg139 > His *	7% vs. 3%	4
β2AR Glu27 > Gln	44% vs. 57%	
Haplotype IL1RN A1/IL1B –511T	14% vs. 10%	4
Haplotype IL1RN A2/IL1B –511C	20% vs. 14%	7
IL1RN	72% vs. 62%	3
IL8 A-251T	58% vs. 51%	5
IL6	24% vs. 14%	11
MMP-1 -1607+G	28% vs. 19%	10
IL4RA	7% vs. 4%	5
Glutathione Transferases (GSTP1 , GSTT1& GSTM1)	5% vs. 2%	3
Heme oxygenase-1	25% vs. 18%	10
Catalase	30% vs. 22%	10
Nicotine Receptor (CHRNA5)	41% vs. 36%	4

Tablo 2.2: Solunum fonksiyonlarındaki hızlı düşme ile ilişkilendirilen bazı genler.

Tablo 2.2'de izlenen genlerin birçoğu bağışıklık sistemi ve lökositlerden salgılanan enzimlerin yıkıcı etkilerinde artışa yol açarak KOAH gelişimini provake eder.

## 2.2 AKCİĞER TÜBERKÜLOZU

### Tanım:

Tüberküloz asıl olarak akciğerlerde ortaya çıkan, kan ve lenf yoluyla vücuda yayılabilen kronik süreçli enfeksiyöz bir hastalıktır. Mikobakteriler tarafından oluşturulan geç tipte hipersensitivite ve hücre aracılı immünite ile hem immünitinin hem de etkenin organizmaya zarar verdiği uzun bir enflamasyon periyoduna sahiptir. En iyi bilinen ve rastlanan formu akciğer tutulumu olup sırası ile beyin, iskelet sistemi, ürogenital sistem lenf nodları, plevrayı ve retikuloendotelial sistemin yerleştiği tüm dokuları tutabilir.

Verem ya da İngilizce ismi ile “consumption” (zafiyet) karakteristik olarak öksürük, hemoptizi, kilo kaybı, düşkünlük semptomları ile halk arasında da yaygın olarak bilinen ve korkulan bir hastalıktır.

Solunum yoluyla yayılan etken dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu enfekte etmiş olsa da hastalık tablosu her enfekte bireyde ortaya çıkmaz (30).

### Tarihçe:

Milattan önce 3700'lü yıllara ait Mısır mumyalarında ve neolitik çağa ait insan fosillerinde tüberküloz basilinin izlerine rastlanmıştır. Stetoskopun mucidi olan René Théophile Hyacinthe Laennec (1781–1826) aynı zamanda tüberkülozun patolojisi ve kliniği hakkındaki bağlantıları kuran ilk kişidir. Bedensel olarak tükenerek (tükenme sözcüğü İngilizcede aynı zamanda tüberküloz için de kullanılır)

ölen kişilerde yaptığı otopsiler sonucu tespit edilen pulmoner lezyonları “*A Treatise on Diseases of the Chest*” isimli çalışmasında yayınlamıştı. Lannec “Gri renkli yarı şeffaf odağın giderek sarı opak ve yoğun bir hale geldiğini, derken yumuşayarak sıvı bir irin haline gelip hava yollarına drene olduğunu, arkasında da tüberküloz kavitesini bıraktığını, akciğer ülseri olarak bilinen bu durumunun aslında tüberküloz ekskavasyonu olduğunu açıklamıştır (31) . Jean-Antoine Villemin 1868’de yaptığı çalışmalarla tüberkülozu insandan tavşana, inekten tavşana ve tavşandan tavşana aktararak hastalığın enfeksiyöz doğasını ortaya koymuştur. Robert Koch ise basili ilk izole eden, boyayan ve tüberküloz için muhtemel bir aşı ararken tüberkülin deri testini ortaya çıkaran kişidir (30).

*Mycobacterium tuberculosis*:

*Mycobacterium tuberculosis* ilk defa 24 Mart 1882’de Robert Koch tarafından tanımlanmıştır. Bu keşfi nedeniyle 1905 yılında Nobel Tıp Ödülü’nü almıştır. 1999 yılında basilin genetik yapısı çözülmüştür.

Âlem:	Prokaryot (Bakteri)
Bölüm:	Firmicutes
Sınıf:	Actinobacteria
Takım:	Actinomycetales
Aile:	Mycobacteriaceae
Genus:	Mycobacterium
Tür:	<i>M. tuberculosis</i>

Tablo 2.3: Mikobakterilerin sınıflandırılması.

Mycobacteriaceae ailesine mensup olan mikobakteriler, hareketsiz, aside dirençli, bölünme süreleri 12–18 saat olup yavaş üreyen, pleomorfik çomaklardır. Ailenin tek generusu *Mycobacterium*'lardır (Tablo 2.3). *M. tuberculosis*, tipik olarak hafif eğri ya da düz çubuk şeklinde bir mikroorganizmadır. İn-vitro kültürde üretildiğinde birçok bakteriyel patojenden daha küçüktür. 1–4 µm uzunlukta ve 0,3–0,6 µm çaplı, sporsuz, hareketsiz bir basildir. Ancak hastalıklı konakçı doku kültürlerinde basil, değişik özellikler taşıyabilir. *M.tuberculosis* doku kültürlerinde üretildiğinde, basilin daha uzun olduğu ve daha belirgin tomurcuklanma ile birlikte düzensiz bir şekilde boya alma eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Hücre duvarının yüksek lipid içeriği nedeniyle boyanın penetrasyonuna dirençlidir. Anilin boyaları ile kolaylıkla boyanmazlar. Gram boyamada çok az mavi boya alarak gram (+) boyanırlar. Aside, alkole dayanıklı ve zorunlu aerob ve istemli intrasellüler olması en önemli özelliklerindedir. Oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu dokulara yerleşme eğilimindedir (30).

Özellikle *M.tuberculosis complex* içinde yer alan *M.tuberculosis*, *M.bovis*, *M.africanum*, *M.canettii*, *M.pinnipedii*, *M.shottsii* ve *M.microti* ile *M.lepra* gibi yavaş üreyenler başta olmak üzere, Mikobakteriler hücre duvarı komponentlerinin düşük permabilite ve hidrofobisite gibi özellikleri nedeni ile bazı yararlı metabolitleri kullanamazlar. Ayrıca, hidrofilik antibiyotikler, metal iyonları ve dezenfektanlar gibi kimyasal toksik ajanlar, oksijen radikalleri gibi hücresel toksinlere, asit (pH: 5–6) ve alkali ortama ve alanin boyalara karşı intrinsik dirence sahiptirler.

Hızlı üreyen bakterilerden *B.subtilis* genlerinin % 75'i replikasyondan sorumlu iken, mikobakteri geninde bir tane rRNA operonu bulunur. Buna karşılık *E.coli*'de yedi adet rRNA operonunun olması mikobakterilerin neden yavaş ürediklerini açıklamaktadır.



*M.tuberculosis* genomundaki önemli gen topluluklarından olan PE ve PPE gen aileleri, asidik ya da asparajin veya glisinden zengin proteinler ile ilişkilidir. Bu genler hücre duvarı lipidlerinin sentezinde önemli rol oynayan ve immün sistemi baskılayan, konak ve bakteri ilişkilerini etkileyen virülans, basil direnci, antijenik yapı gibi konularda önemli etkileri olan, suda çözülme-yen çok sayıda protein kodlarlar (32,33,34).

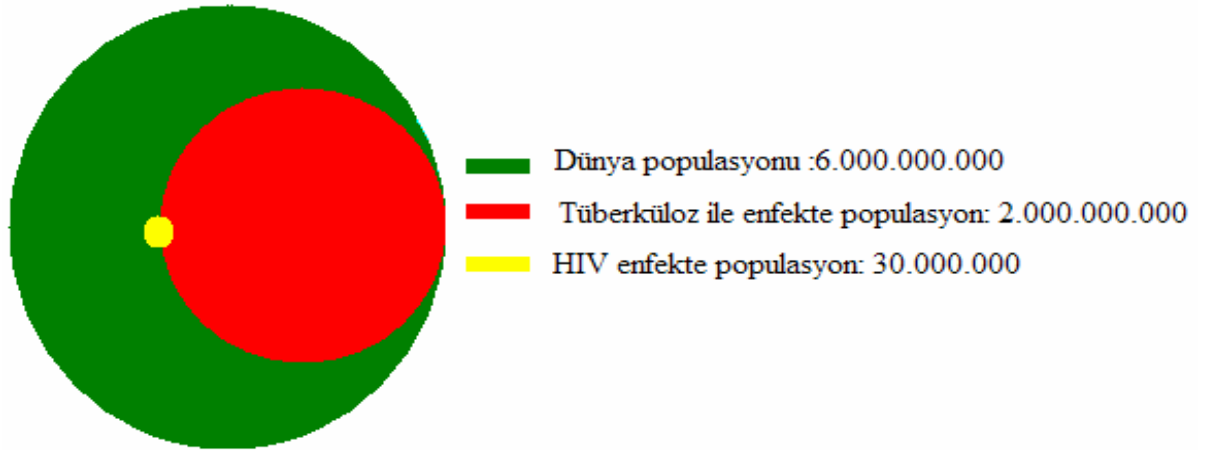
*M.tuberculosis*'in akciğerlerde en çok havalanan bölgeye yerleşmelerinin nedenlerinden biri olarak mikolik asit üretiminin oksijen bağımlılığı gösterilebilir. Mikolik asitlerin aside dirençli oluşu fagolizozomal füzyonda vakuol içerisindeki asit ortamda mikobakterilerin hayatta kalmasını sağlar (35).

Konak hücre içerisinde mikobakterilerin etrafı elektron transparan bir kapsül ile çevrilir. Bu madde plazma membranı ve bakteri duvarının dışında yer alır. İnvitro şartlarda üretilen basillerin etrafında klasik mikroskopik inceleme ile gösterilemez. Kapsülde bulunan toksik lipitler ve temasla aktive olan diğer litik maddeler makrofaj aktivasyonunu ve lenfosit proliferasyonunu engeller. Daha da ötesi sekrete edilen enzimlerin ve kapsülde sınırlandırılmış olan enzimlerin oksijen radikallerini detoksifiye ettiği de gösterilmiştir (33,36).

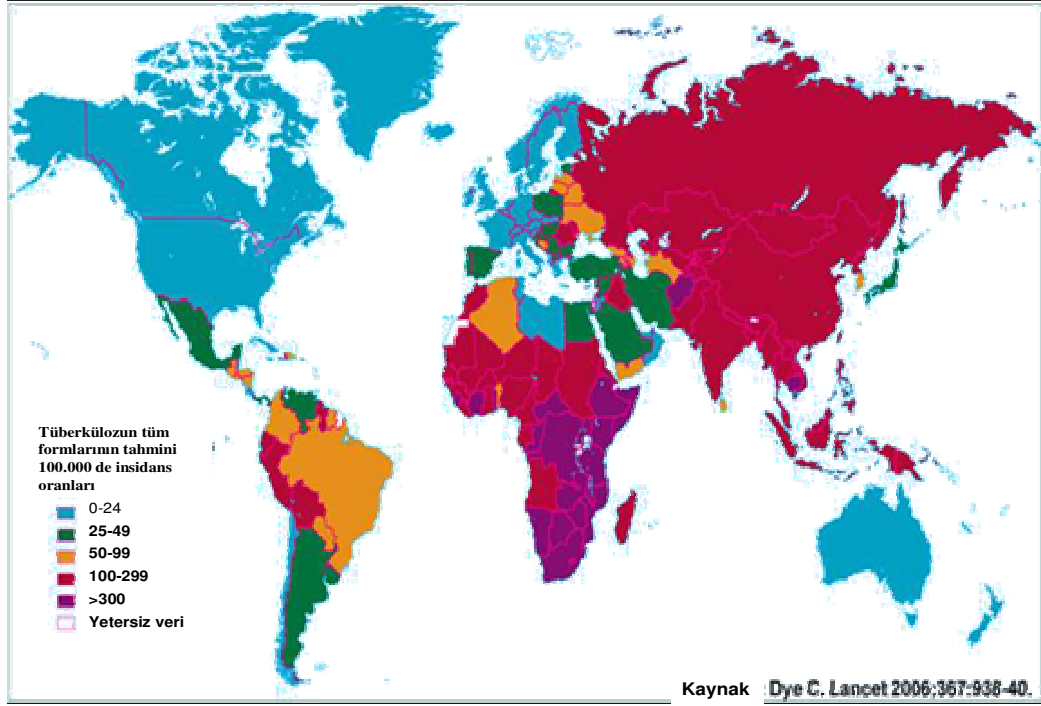
#### Tüberküloz Epidemiyolojisi:

Dünya genelinde her yıl 8 milyon kişi tüberküloza yakalanmakta ve 2 ila 3 milyon kişi ise bu hastalıkla kaybedilmektedir. Yeni olguların %80'i gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmaktadır. DSÖ verilerine göre 1990'lı yıllardan bu yana Dünya'da tüberküloz insidansı artmaktadır. İnsidans artışı yılda % 1,5 ile maksimum hızına 1995 yılında ulaşmış, daha sonra artış hızı azalmıştır. Tüberküloz insidansındaki artış 2003 yılında % 1'den az bulunmuştur. 1993 yılında DSÖ

tarafından dünya çapında bir sağlık tehlikesi olarak bildirilen hastalık, sosyoekonomik düzeyi düşük, gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin ciddi bir nedenidir. Tüm enfeksiyöz etiyolojilere bağlı ölümlerde ciddi bir paydaya sahiptir. İmmünsüpre hastalar için risk oluşturan hastalık, HIV enfeksiyonun yaygınlaşması ile daha da tehlikeli bir hal almaktadır. Şekil 2.2’de TB enfeksiyonunun Dünya nüfusuna ve HIV enfekte kişilere dağılımı, şekil 2.3’de ise Dünya üzerindeki insidansın coğrafi bölgelere ve ülkelere göre dağılımı izlenmektedir.

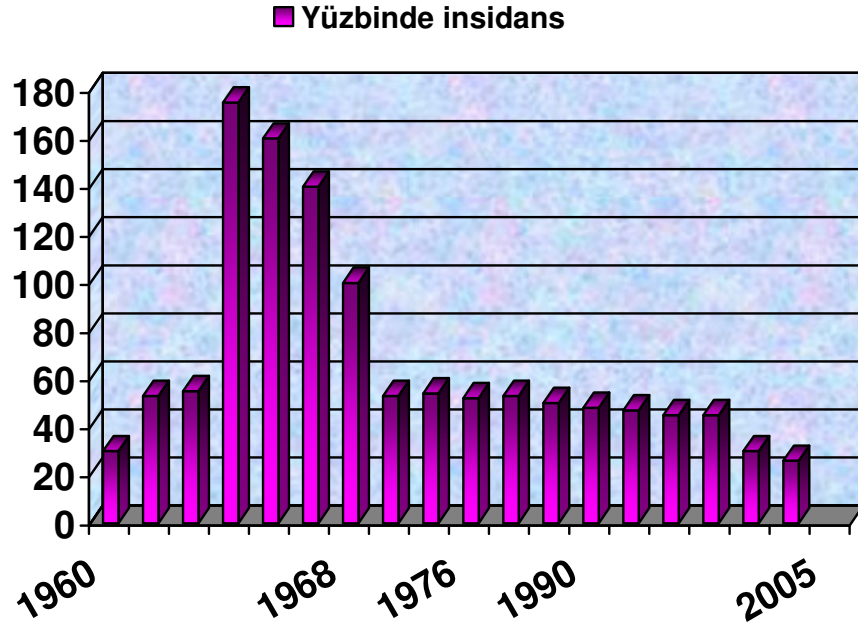


Şekil 2.2: TB enfeksiyonunun dünya nüfusuna ve HIV enfekte kişilere dağılımı.



Şekil 2.3: Tüberküloz enfeksiyonunun Dünya üzerindeki yaygınlığı. Lancet 2006

Verem Savaş Derneği'nin yayımladığı verilere göre ülkemizde 1953 -1959 yılları arasında BCG'siz PPD cilt testi pozitifliği oranı %56 iken 1980-1982'de %25'dir (47) . Bu oran enfekte olmuş popülasyonu göstermektedir. Bununla birlikte yaş gruplarına göre BCG'siz PPD pozitifliğine bakıldığında, adölesan dönem ve sonrasında %70'ler düzeyindedir (47,48). Türkiye'de tüberküloz enfeksiyonunun insidans hızı ancak son 10 yıllık dönemde 100 000 de 30'un altına çekilebilmiştir (Şekil 2.4). DSÖ Türkiye'deki tüberküloz prevalansının 100 000'de 45 civarında olduğunu tahmin etmektedir.



Şekil 2.4: Tüberkülozun yıllara göre yüz binde insidansı. (Türkiye)  
Verem Savaş Derneği verileri

Hastalığın hava ve damlacık partikülleri ile yayılımı teorisi ilk olarak 1930'da Wells ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Akciğer tüberkülozu dışındaki formlar bulaştırıcı değildir. Anne sütü ile bulaş olabilse de önemsenmeyecek derecede azdır. Öksürükle havaya saçılan damlacıklar ana bulaş yoludur. Her bir damlacık çekirdeği 1-3 basil içermektedir. Damlacık çekirdekleri havada saatlerce asılı kalabilmektedirler. Damlacık çekirdeklerinin çapı arttıkça yere çökme hızları artar. 10 mikrondan daha küçük olanlar havada asılı kalabilirlerse de, 5 mikrondan daha büyük olanlar genellikle burunda tutulurlar. Tersine, damlacık çekirdeklerinin çapı ne kadar küçük olursa alveollere ulaştıktan sonra orada kalma şansları o derece azalır. Sonuç olarak hastalık etkeni olabilen damlacık çekirdeklerinin çapı 1-5 mikron arasındadır. Balgam ARB'si pozitif olan olgular daha bulaştırıcıdır. Ancak 1 mm 'sinde 5000 basil bulunan balgam ARB pozitif sonuç verebilir, 1 mm'de 10 000 basil bulunan balgam %95 ARB pozitifdir. Kültür pozitif olsa bile ARB negatif olan olguların bulaştırıcılığı düşüktür.

Tüberküloz basili içeren partiküllerin yoğun bulunduğu bir ortamda birkaç saat kalan bireylerin %40-80'i enfekte olabilir. Sağlık çalışanları da risk altındadır ve Türkiye'de son 20 yılda prevalansı 27–52/100.000 arasında değişen hastalığın sağlık çalışanları arasında 250–670/100.000 gibi yüksek prevalanslara ulaşabildiği gözlemlenmiştir (37). 1940 ve 1950'li yıllarda tıp öğrencilerinde ve sağlık personelinde PPD pozitifleşmesi %66 iken bu oran streptomisin, izoniyazid, rifampin prazinamid gibi ilaçların tedaviye girmesi ile giderek azalmıştır. Halen tıp öğrencilerinde ve hastane çalışanlarında yapılan PPD pozitifleşmesi ile ilgili çalışmalar sağlık personelinin genel topluma göre yüksek risk taşıdığını göstermektedir (38).

Tüberküloz gelişimini etkileyen birçok faktör bulunabilir, enfekte olan herkesin hastalığa tutulmadığı düşünülürse risk faktörleri önem kazanır. Bu faktörler konakçıya bağlı faktörler, kaynağa bağlı faktörler, çevresel faktörler, basille karşılaşma koşullarını içerir. Tablo 2.4' risk faktörleri özetlenmiştir.

Kaynakla ilgili faktörler	Çevresel faktörler
Akciğer tutulumu Akciğer tutulumunun yaygınlığı ARB pozitifliği (basil yoğunluğu) Öksürüğün şiddeti Kaviter lezyon Larenks tüberkülozu Endobronşial tüberküloz Anti tüberkülo tedavi	Ortamdaki basil yoğunluğu Ortam havalandırması Ultraviyole (aydınlanma) Bronkoskopi Otopsi Endotrakeal entübasyon
Konakçı ile ilgili faktörler	Basille karşılaşma koşulları
Yaş Eşlik eden hastalıklar Diyabet Alkolizm Silikoz İmmün süpresyon Genetik eğilim BCG aşılama öyküsü Sağlık çalışanı olmak Geçirilmiş TB öyküsü	Yakın temas Temas süresi Ortamdaki basil yoğunluğu Virulan bir suş ile karşılaşma

Tablo 2.4: Akciğer tüberkülozunda bulaşmayı etkileyen faktörler.

Bazı toplumlarda tüberküloz duyarlılığının daha yüksek olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Örneğin Eskimolar, Kuzey Amerikalılar, Hindistanlı Yanomamiler, Brezilyalı Amazonlar ve Afrika kökenli Amerikalılarda hastalığa eğilim bulunur. Bu eğilim bazı araştırmacıların hastalığın Avrupa'da hayvandan insana bulaşarak ortaya çıktığını, burada uzun süren hastalık ve immün direnç arasındaki çatışmanın doğal seleksiyonla insanları dayanıklı kıldığını düşünmelerine neden olmuştur. Bu varsayım beraberinde kıtaların keşfi, sömürgeleştirme ve Avrupa'nın Dünya'ya açılması sürecinde hastalığın Avrupa havuzundan çıkarak dünyaya yayıldığını ve genetik

direnci olmayan bu bireylerin hastalık etkilerine daha açık olduğu sonucunu getirmiştir (30). Buna ek olarak Almanya'da 1826 yılında gerçekleşen trajik bir olay sonucu 249 yenidoğan canlı ve virülen basil ile aşılansmış ve aşılansan çocukların 76'sı ölüırken 173'ü hayatta kalmayı başarmıştır (30).

Genetik temelin ilk ipuçları Gros ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Bu araştırmacılar, salmonella, şigella, leişmanya ve mikobakteri, özellikle de *M. Bovis*, enfeksiyonlarına karşı belirgin bir şekilde irsi duyarlılık gösteren fareler tanımladılar. Şüpheli gen mürin 1 numaralı kromozom üzerinde idi ve mürin kodluyordu, nramp 1 olarak adlandırıldı (39). İnsanlarda da aynı genin homoloğu tespit edilerek (2q35) NRMP1 ya da sinonimi olan Sc111a1 olarak adlandırıldı. Bu gen üzerinde birçok polimorfizm tanımlandı. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar NRMP1 geninin iki polimorfizmi için intron 4. ve 3 bölgesinin aşırı reprezentasyonu ile tüberküloz arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardı (40). İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda, TB'li monozigotik ikiz eşlerin TB'li dizigotik ikiz eşlerine göre tüberküloza 2,5 kat daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (41,42,43). Bu da bazı bireylerin hastalığa doğuştan dirençli ya da yatkın olmalarını veya adaptif bir immüniteye genetik olarak sahip oldukları fikrini destekler. Tüberküloz gelişimi ile HLA tipleri arasında da ilişki araştırılmıştır, HLA-DQw1 (Endonezya), HLADQB1\* 0503 (Kamboçya, Hindistan), HLADQA1\* 0101 (Meksika), HLA-DQB1 0501 (Meksika), HLA-DQB1\*0601 (Hindistan) ve HLADR1\*1501 (Hindistan, Meksika) ile hastalık arasında ilişki bulunmuştur (44). Vitamin D reseptörü, vitamin D bağlayıcı protein, nitrik oksit sentetaz 2, toll like reseptör 2, interferon gama genleri ile hastalık arasında ilişki bulunmuştur (45).

Verver ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada daha önce TB geçirmiş hastalarda TB reenfeksiyonu, rekürrensi incelenmiş. Mikobakterium için DNA parmak izi yöntemi kullanılarak yapılan bu çalışmada, tedavi yetersizliği ve ilaç direnci de göz önüne alınarak hastalar incelenmiş ve daha önce tüberküloz geçiren kişilerde reenfeksiyon riskinin sağlıklı popülasyondan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yaşa atfedilebilir

TB enfeksiyonu riskinin geçirilmiş TB'ü olan kimselerde 4 kat fazla olduğu sonucuna varılmıştır(46).

Bu ve buna benzer genetik araştırmalar bilim adamlarının ilgisini halen çekmekte ve enfeksiyon hastalıklarına yatkınlık ve direnç arasında ilişki kurabileceğimiz genetik ipuçlarını gün ışığına çıkartarak tüberküloz hastalığının geleceğine ışık tutmaktadırlar.

Tüberküloz patogenezi:

Enfeksiyon, basilin inhalasyonu ile başlar. Basiller makrofaj yüzeyindeki integrin ailesine ait reseptörlere, mannoz reseptörlerine ve kompleman reseptörlerinden CR1, CR3, CR4'e bağlanır. Erken evrede eğer makrofajlar basili ortadan kaldıramaz ise basil fagosite edilir ve 2-3. haftalarda makrofaj içerisinde çoğalmaya başlar. Basil yoğun amonyak üretebilme yeteneği ile fagozom içindeki pH'yı yükselterek ve mikobakteriyel bir ürün olan sulfatidlerin yardımıyla lizozom-fagozom birleşmesini inhibe ederek hayatta kalmayı başarır. Bunun dışında basiller fagozomdan sitoplazmaya kaçış, lizozomal enzimlere direnç, makrofaj aktive edici moleküllerin yapımının inhibe edilmesi, metabolizma ve hücre döngüsünün durdurulması, fagositoz yerine kompleman reseptörlerine bağlanarak hücre içine girme gibi birçok yolla vücudun savunma mekanizmalarından kaçabilirler. Parçalanmış makrofaj ve salınan mediyatörlerin etkisiyle dolaşımdaki monositler bölgeye akın eder. Henüz immün yanıt gelişmediğinden makrofajlar basilleri öldüremezler. Makrofajlardan proteolitik enzimlere ek olarak birçok solubl mediyatör (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, TGF $\beta$ ) salınır. Salınan mediyatörler hastanın klinik bulgularından büyük ölçüde sorumludur (ateş, iştahsızlık, kilo kaybı, doku nekrozu, v.b.). Basil, makrofajlarla birlikte lenf dolaşımına girerek lenf nodlarına ulaşır. Burada kontrol altına alınamazlarsa lenfohematojen yolla vücuda yayılır. 3. ila 9. haftalar arasında hücre aracılı immün yanıt ve gecikmiş tipte hipersesitivite ortaya çıkar. Bu evrede basil



sayısı hücresel yanıtla yok edilemeyecek kadar artmıştır ve gecikmiş tip hipersensitivite, basillerin logaritmik çoğalmasını durdurur. Bu aşamada enfeksiyon sınırlandırırsa basil çeşitli odaklarda dorman olarak kalır, bu tabloya latent tüberküloz denir.

Mikobakterilere maruz kalan kişilerin ancak %5'inde aktif hastalık gelişir. Tüberküloz geçiren olguların ancak %10'unda reaktivasyon tüberkülozu gelişir(30).

Tüberküloz radyolojisi:

Tüberkülozun kontrol altına alınması için verilen uğraşlar ile birlikte birçok kimse basil ile karşılaşmadan ergenlik ve yetişkinlik dönemine ulaşmaktadır. Bu da alışıldık reaktivasyon tüberkülozundan çok progresif primer hastalığa bağlı atipik radyolojik formların sıklığını arttırmaktadır. Bu alışılmadık paternde tek başına plevra sıvısı, mediastinal lenf nodları, alt lob tutulumları, miliyer nodüler infiltratlar, diffüz infiltrasyonlar ve göğüs ağrısına eşlik eden atelektaziler bulunabilir (50).

Primer akciğer tüberkülozu:

Primer tüberküloz daha çok çocukluk çağında görülür. Ulusal sağlık çalışmaları sonucu olarak gelişmiş ülkelerde yetişkinlik çağında görülen tüberkülozun %23-34'ü primer tüberkülozdur. Primer tüberkülozda dört antite tanımlanabilir; gangliopulmoner TB, tüberküloz plörit, miliyer TB, trakeobronşiyal TB.

## Gangliopulmoner TB:

Gangliopulmoner tüberküloz hiler ve / veya mediastinal lenf nodlarının eşlik ettiği pulmoner infiltrat (Gohn odağı) ile kendini gösterir. Çocukluk çağı tüberkülozlarının %83- 96'sında lenf nodları bulunurken yetişkinlik çağı tüberkülozunda bu oran %10-43 civarındadır. Sağ hiler ve paratrakeal lenf nodları en çok tutulanlardır (49,50). Lenf nodları parankimal akciğer hasarından çok daha yavaş geriler ya da kalsifik bir sekel bırakarak iyileşirler. Parankimal lezyonlar sıklıkla akciğer periferinde yerleşmişlerdir ve direkt grafilerde görülemeyebilirler. %10 oranında primer enfeksiyonda basit bir kaviter lezyon izlenebilir (50). Primer tüberküloz herhangi bir akciğer lobunu tutabilse de havalanması daha çok olan orta lob, alt lob ve üst lobların anterior segmentlerinde predominans gösterir. Olguların yaklaşık %15'inde primer odakta kalsifikasyon gözlenir (50). Bu kalsifiye Gohn odağı sekelidir. Lenf nodlarında %50 oranında kalsifikasyon gelişir. Genişleyen lenf nodları orta lob bronşunu basılayarak orta lob sendromu ya da epitüberküloz denilen duruma yol açabilirler. Lenf bezi basısının distalinde amfizem ya da atelektazi gelişir (51,52).

## TB plörezi:

Tüberküloz plörezi sıklıkla yetişkinlik çağındaki primer tüberkülozda izlenir. Çocuklarda yaygın değildir (53). Tüm primer olguların yaklaşık %10'unda plevra sıvısı gözlenebilir (54). Plevra sıvısı genellikle enfeksiyondan 6 ila 7 ay sonra ortaya çıkar. %40-60 oranında primer tüberkülozun tek bulgusudur. Direk grafi bulgularında saptanmamasına karşın olguların yarısında BT' de eşlik eden parankimal TB lezyonu bulunabilir. Yeterli tedaviye yanıt verir ancak bazen plevra yapışıklıkları ve kalsifikasyonlarla iyileşir.

## Milier TB:

Primer tüberkülozlu olguların % 2-6'sı hematojen veya lenfojen yolla milier yayılım gösterir. Yaşlılar, 2 yaşın altındaki çocuklar ve immün durumları nedeniyle tehdit altında olan kişilerde ortaya çıkması daha kolaydır. Başlangıçta P-A grafi bulguları normaldir radyolojik bulgular genellikle 1-2 hafta içinde yerleşmeye başlar(55). 2-3 mm çapında genellikle homojen yerleşmiş yaygın nodüler bir görünüm izlenir, radyolojik bulguların yerleşmesi 6 haftaya kadar uzayabilir. Miliyer TB'de lenfadenopati çocuklarda %90 sıklıkla görülürken yetişkinlerde %10 sıklıktadır, eşlik eden parankim konsolidasyonu da yine çocuklarda yetişkinlerden daha sık görülür (%40 ye %10) (56). BT bulguları lenfanjitis karsinomatozayı taklit edebilir, nodüler yayılım ve konsolidasyonlar birleşerek ARDS tablosuna ilerleyebilir ve nadiren bu nodüllerde kavitasyonlar izlenebilir (54). Rezolüsyon, genellikle çocuklarda yetişkinlerden daha hızlıdır.

## Trakeobronşiyal TB:

Trakeobronşiyal TB genellikle bir lenf nodunun bronşa fistülize olması ile gerçekleşir diğer olası yollar lenfojen ve hematojen yolla yayılımdır (57,58). Hava yolu tutulumu ile distal atelektaziler, malign infiltrasyonu taklit eden endobronşiyal ya da distal kitle lezyonları şeklinde görünümlere yol açabilir. BT'de endobronşiyal tüberküloz lümen daralması, bronş duvar kalınlaşması ve post obstrüktif atelektazilerle kendini gösterebilir (59,60) .

Post primer akciğer TB'u:

Verem, postprimer tüberküloz, reaktivasyon tüberkülozu, yetişkinlik çağı tüberkülozu olarak da bilinir. Bireyin bağışıklık sistemi tüberküloz basili ile karşılaşmıştır. Primer enfeksiyon ile yayılan basillerin dorman olarak kaldığı odaklardan basilin reaktivasyonu ile ortaya çıkar.

Parankimal hastalık ve kavitasyon:

Genellikle üst lobların posteriyor ve apikal segmentlerini ya da alt lobların apikal segmentlerini tutar (51,54). Olguların % 80'inde birden fazla lob etkilenmiştir ve %30- 60'ında bilateral üst loblar etkilenmiştir (61). Bu lezyonlar iyileştiklerinde kalsifikasyonlar, parankimal distorsiyonlar, traksiyon bronşiektazileri ve skatrisyel atelektaziler bırakabilir. Şiddetli fibrozis, üst lobda hacim kaybı ve hiler çekilmeler (%30) görülebilir (54,61). Olguların %40'ında apikal plevrada kalınlaşma izlenir eşlik eden plevra yapışıklıkları, ekstraplevral yağ depozisyonları, subplevral atelektaziler, fibrotik akciğer görülebilir (61). Bu lezyonların inaktif mi yoksa aktif mi olduğuna karar vermenin en iyi yollarından biri 6 aylık bir periyotta radyolojik olarak stabil seyretmesidir (61).

Tüberküloz kavitesi sıklıkla aktif hastalığın göstergesidir ve postprimer tüberkülozda direk grafilerde %50 oranında hastalık süresince herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Ancak BT distorsiyona uğramış akciğerde kaviter lezyonları tespit etmekte daha güvenilirdir (62,63). Tek ya da çoklu kaviter lezyonlar çok ilaca dirençli akciğer tüberkülozunda daha sık görülürler (64). Başlangıçta ince olan kavite duvarı zamanla kalınlaşır ve yumuşar, iyileşme ile birlikte balonlaşan tüberküloz kavitesi amfizematöz bir sahaya yerleşmiştir, tedavi sonrası sekelsiz de iyileşebilirler (56,62). Tüberküloz kavitesinin en sık komplikasyonu bronkojen yayılımdır ve %20

oranında radyografi ile tespit edilebilir. Sıklıkla mikronodüler lezyonlarla kendini gösterir; lobar ve segmental yayılım kaviteden uzağa ve alt loblara doğru yerleşir. Bu yayılım şekline “tree-in-bud” (tomurcuklu ağaç görünümü) denir, tüberküloz bronşiyolitine ve aktif hastalığa işaret eder (54) . İyileşirken sekel bırakabilir (%30), rezidüel nodüller, parankimal ya da endobronşiyal kalsifikasyonlar geriye kalabilir.

Milier tüberküloz, post primer tüberkülozda primer tüberküloza kıyasla daha az görülür.

Trakeobronşiyal TB:

Trakeobronşiyal TB primer TB'den çok postprimer TB'de izlenen bir komplikasyondur. Bronş stenozu olguların yaklaşık %10-40'ında gözlenir lenf nodlarının basısına, endobronşiyal yayılıma veya lenfanjitik yayıma bağlı olabilir (65). Aktif hastalık her iki ana bronşu eşit tutarken fibrotik hastalık sol ana bronşta daha fazla gözlenir (59). Fibrotik hastalıkta bronş duvarı yumuşar ve inceler, bronkojenik karsinom ile ayırıcı tanısı gerekebilir (59). Trakeobronşiyal hastalığın komplikasyonu olarak sıklıkla paraskatrisyel traksiyon bronşiektazileri görülür fakat aynı zamanda santral bronş obstrüksiyonu ve distal bronşların dilatasyonu da görülebilir sıklıkla üst loblar etkilenmiştir. Trakeal ve laringeal TB, endobronşiyal TB'den daha nadirdir (66,67).

TB plörezi sıklıkla primer tüberkülozun komplikasyonu olsa da yetişkinlerde de görülebilir. Adölesan dönem ve genç erişkinlerde daha yaygındır. Sıklıkla visseral ve parietal plevranın yapraklarını birbirine kaynaştırıp pakiplörit oluşur (68). Tüberküloza ait sıvı sıklıkla loküledir ve yıllar boyunca değişmeden bu şekilde kalabilir.

Bronkolitiyazis nadir bir komplikasyondur ve kalsifiye lenf nodunun komşu bronşa açılması ile oluşur. Hiler ve mediastinal lenf nodları bazen birleşerek fibrozise gider ve tüberküloz granülomunu oluşturur. Bu lenf nodları mediastende reaktif ya da akut inflamasyona yol açabilir. İnflamasyon reaktif ise mediastinal fibrozis, akut ise tüberküloz mediastinitile sonuçlanır. İki form da yaygın değildir.

Bronşiektazi (%70–85) ve rezidüel kavite (%10–20) sıklıkla üst loblarda yerleşmiştir. Fibrotik atelektazi post primer tüberkülozun sık bir bulgusudur. %40'dan fazla olguda fibrotik yanıtın izleri saptanır, bunlar üst lobların atelektazisi hilus çekilmesi, kompanzatuvar alt lob hiperinflasyonu, fibrotik akciğere doğru mediastinal şift gibi bulgularla kendini gösterir. Fibrozisin non-spesifik bulguları olan fibrotik nodüller ve kaviteler, parankimal bantlar, traksiyon bronşiektazileri sıklıkla geçirilmiş enfeksiyona işaret eder. Sekel lezyonların gelişimi tedaviden de etkilenebilir.

## BÖLÜM 3

### GEREÇLER VE YÖNTEMLER

#### 3.1 HASTA SEÇİMİ

Bu çalışma KOAH'ı olan hastalarda TB sekellerinin yaygınlığı ve hastalık etiyojisinde geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonun etkilerini araştırmak üzere planlandı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma için 29 Haziran 2009 tarih ve 154-4928 sayılı onay alındı. 2009 yılı içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğinde yatarak ve poliklinikte ayaktan takip edilmiş hastalar arasından KOAH tanısı ile takip edilmekte olan bir grup ardışık hasta seçildi.

#### 3.2 YÖNTEM

GOLD kriterlerine göre (1) KOAH tanısı almış 131 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların kimlik, dosya bilgileri, radyolojik değerlendirmeleri ve laboratuvar verileri hazırlanan çalışma formunda derlendi.

Çalışma formunda 4 farklı ana bölüm bulunuyordu. *Birinci bölümde* hastaların ad, soyad, cinsiyet, yaş, memleket, telefon numaraları, dosya numaraları gibi tanımlayıcı bilgileri yer alıyordu. *İkinci bölümde* KOAH anamnezleri alındı, ilk fark ettikleri solunum yolu semptomları, dispne öyküsü (süresi, niteliği, rahatlama yolu), sık alt solunum yolu enfeksiyonu, balgam, öksürük, ailede solunum yetmezliği ve astım öyküsü, kor pulmonale bulguları, evde oksijen tedavisi alıp almadıkları soruldu. Etiyolojiye yönelik olarak sigara öyküleri, sigaraya başlangıç yaşları, aktif sigara

içme durumları, meslek öyküleri, sanayi ve hava kirliliği, çevresel asbest maruziyeti, tezek yakma, tandır veya ateşte pişirme öyküleri, kaydedildi. *Üçüncü bölümde* tüberküloz anamnezleri sorgulandı. Verem savaş dispanserinde takip, 2 aydan uzun süren antibiyotik tedavileri, sanatoryumlarda yatış öyküsü, idrarı kırmızıya boyayan ilaçlar (Rifampisin), uzun süreli intramüsküler antibiyotik enjeksiyonları (Streptomisin), şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, hemoptizi öyküsü, ekstra pulmoner TB, aile içi ve dışı tüberküloz temasları geçmişe dönük sorgulanarak TB anamnezi derinleştirildi. Anamnez bilgileri hastalar, hasta yakınları ile konuşarak ve dosya bilgileri gözden geçirilerek kaydedildi. *Dördüncü bölümde* radyolojik bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi. 131 hasta toraks BT ve / veya PA akciğer grafileri gözden geçirilerek radyolojik olarak değerlendirildi. Toraks BT'si bulunan 116 hasta öncelikle BT ile değerlendirildi. 119 hastanın SFT ve 127 hastanın kan gazı değerleri incelendi.

126 hasta erken başlangıçlı dispne açısından sorgulandı. 131 hasta geçirilmiş tüberküloz anamnezi açısından sorgulandı. Radyolojik değerlendirmede saptanan apikal fibrotik değişiklikler, üst ve orta lob bronşiektazileri, mediastinal hiler lenfadenopatiler, plevral yapışıklıklar ve parankimal nodüller kaydedildi. Stabil döneme ait SFT parametreleri incelendi FVC, FEV1, FEV1/FVC, MMF ölçülen değerleri ve FVC, FEV1, MMF beklenen değerlerin yüzdeleri kaydedildi. Yine stabil döneme ait kan gazları tespit edilerek pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Sa O<sub>2</sub> değerleri kaydedildi.

Aşağıdaki değişkenler doğrultusunda hastalar sınıflandırıldı.

1. Cinsiyet: Erkekler hastalar (n=108) ve kadın hastalar ( n=23)
2. KOAH evreleri: evre 1 ve 2 (n=19) evre 3 (n=59), evre 4 (n=41)
3. Dispne başlangıçlarına göre: 40 yaş öncesinde dispne başlangıcı tarifleyenler (n=23) ve 40 yaş sonrası dispne başlangıcı tarif edenler (n=103).



4. Geçirilmiş TB öyküsü olanlar (n=20) ve olmayanlar (n=111).
5. Radyolojik TB sekeli taşıyanlar (n=59) ve taşımayanlar (n=72).
6. TB öyküsü olanlar (n=20), TB öyküsü olmadığı halde sekeli lezyonları bulunanlar (n=39), TB öyküsü ve sekeli bulunmayan hastalar (n=72) (bir hastada TB öyküsü bulunmasına rağmen sekeli izlenmedi.)
7. Sigara öyküsü olanlar (n=110) ve olmayanlar (n=17).

### **3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:**

İstatistiksel analiz SPSS 11,5 paket programı (Statistical Package for Social Sciences 11,5 for Windows) kullanılarak yapıldı.

Oluşturulan bu gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Değerlendirmelerde ki-kare testi, T testi, Mann-Whithney U testi, Fisher's extract testi, Kruskal-Wallis varyans analizleri kullanıldı.

## BÖLÜM 4

### BULGULAR

#### 4.1 HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE İSTATİSTİKSEL BULGULAR:

Çalışmaya 23 (%17,5) ü kadın 108 (%82,5)'si erkek olmak üzere, 44 ve 92 yaşları arasında toplam 131 hasta alındı. Ortalama yaşları 64,9 ( ± 9,8) idi. Olgularımızda erkek cinsiyet hâkimiyeti izleniyordu.

131 hastanın 119'u SFT' ye koopere olabildi. Buna göre 19 hasta evre 1 ve 2, 59 hasta evre 3, 41 hasta evre 4 hastalığa sahipti.

#### 4.1.1 SİGARA ANAMNEZİ:

Sigara anemnezi veren 127 hastanın 110'unda (%86,6) çeşitli düzeylerde sigara içimi söz konusuydu. 17 (%13,4) hasta daha önce hiç sigara kullanmamıştı. Sigara içmeyen hastalarda kadın cinsiyet hâkimdi, %70,5'si kadındı (12/17). Kadın hastaların sigara içimi açısından ortalama paket-yıl değeri 53 iken erkek hastalar ortalama 57,6 paket-yıl sigara içmişti. Cinsiyetler arasında sigara kullananlarda, içim açısından istatistiksel fark izlenmedi. Sigara içmiş olan hastaların 34'ü (%30,9) halen sigara içmeye devam etmekteydi. Halen sigaraya devam eden 34 hastanın 6'sı evre 1 ve 2, 19'u evre 3, 9'u evre 4 hastalığa sahipti. Hastaların %60'ı sigaraya 16 yaşından önce, %80'i 26 yaşından önce başlamıştı. Evre 1 ve 2 hastalığa sahip olan

15 hastanın 9' u, evre 3 hastalığa sahip 56 hastanın 32' si, evre 4 hastalığa sahip 39 hastanın 25'i sigaraya 16 yaşından önce başlamıştı (p<0,001, n=110) (Tablo 4.1).

		EVRE			Toplam
		1 ve 2	3	4	
Sigaraya başlama yaşı	Sigara içmemiş	0	6	5	11*
	<16	9	32	25	66
	16–26	6	15	7	28
	26–36	0	2	2	4
	46–56	0	1	0	1
<b>Toplam</b>		<b>15</b>	<b>56</b>	<b>39</b>	<b>110</b>
	Halen sigara içen hastalar**	6	19	9	34

Tablo 4.1: Sigaraya başlama yaşı ve KOAH evresi arasındaki ilişki.

Evreleme yapılan hastaların %60 'ı sigaraya 16 yaşından önce %80'i sigaraya 26 yaşından önce başlamıştı. İleri evre hastalığa sahip olan hastaların büyük çoğunluğu genç yaşlarda sigaraya başlayan hastalardan oluşuyordu (p<0,001).

\*Sigara içmemiş 6 hasta SFT 'ye koopere olamadığı için KOAH evrelemesi yapılamadı.

\*\* Halen sigara içmeye devam eden hastalar, sigara içme öyküsü veren 110 hastaya dahildir.

Sigara içmemiş hastaların % 23,5'inde (4/17) , sigara içmiş hastaların ise %60,9'unda (67/110) TB öyküsü ve sekeli yoktu (p<0,05). Sigara içmemiş hastaların %23,5'inde (4/17) , içmiş hastaların ise %13,6'sında (15/110) geçirilmiş TB öyküsü mevcuttu (p<0,05). Sigara içmemiş hastaların %53'ü (9/17) TB öyküsü vermeksizin sekel taşırken bu oran sigara içenlerde %25,5 idi (28/100)(p<0,05). Özetle öykü olmaksızın sekel TB olan hastalar sigara içmemiş vakalarda, TB öyküsü olmayan ve sekel de taşımayan hastalar ise sigara içmiş vakalarda daha baskındı ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05)(Tablo 4.2).

KOAHLılarda Sigara ve akciğer TB	Hastaların geçirilmiş akciğer TB aısından durumu			Toplam
	TB öyküsü ya da sekeli yok	Geçirilmiş TB	Öykü olmaksızın TB sekeli olanlar*	
Sigara YOK	4(%23,5)	4(%23,5)	9(%53)	17(%100)
anamnezi VAR	67(%60,9)	15(13,6)	28(%25,5)	110(%100)
Toplam	71	19	37	127

Tablo 4.2: KOAH'lı hastalarda sigara ve geçirilmiş TB öyküsü.  
\*Tedavi almadan TB geçirmiş hastalar. (p<0,05)

Sadece TB sekellerinin bulunma durumuna bakıldığında sigara içmemiş KOAH'lıların %70,9 unda (12/17) TB sekelleri mevcutken sigara içmiş hastaların sadece %39 unda (43/110) TB sekelleri vardı aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,015, n=127)

Sigara içmeyen hastaların %56'sında (9/16) sigara içenlerin ise sadece %6'sında (7/102) tandır ve ateşte pişirme öyküsü mevcuttu (p<0,001,n=118,Tablo 4.3). Benzer istatistiksel ilişki tezek yakma öyküsü ile oluşmadı.

	Tandır ve ateşte pişirme öyküsü		Toplam
	Var	Yok	
Sigara Var	7 (%6,8)	95 (%93,2)	102(%100)
Öyküsü Yok	9 (%56)	7 (%44)	16(%100)
Toplam	16	102	118

Tablo 4.3: Sigara içme öyküsü ve tandır/ateşte pişirme öyküsünün karşılaştırılması (p<0,001).  
Benzer ilişki tezek yakma öyküsü ve biyomass maruziyeti ile saptanmadı.

Hava kirliliği öyküsü sigara içenlerin %78,2' sinde (79/101) içmeyenlerin ise %31' inde (5/16) mevcuttu (p<0,001).

Ailede KOAH benzeri öykü, sigara içmemiş hastalarda (%64,2, 9/14) , sigara içmiş hastalardan (%32,3, 32/99) daha baskındı (p<0,05). Mesleki maruziyet sigara içenlerde daha sıktı (sırasıyla %49,5 - 52/105 , %18,7 - 3/16, n=121, p<0,05). Hava kirliliği anamnezi, sigara içmiş hastalarda daha sıktı (sırası ile %79,2 - 79/101, %31,2 - 5/16, n=117 p<0,001). Sigara içmemiş hastaların %40'ı (6/15) başlangıç semptomları arasında sık enfeksiyon tariflerken sigara içmiş hastalarda bu oran sadece %14,8 (15/101) idi (p<0,05). Başlangıç semptomu olarak dispne sorgulandığında sigara içmiş hastalarda (%71,2, 72/101) sigara içmemiş hastalardan (%26,6, 4/15) anlamlı olarak daha sık dile getirildi (p<0,05).

Asbest maruziyeti, biomass maruziyeti, tahıl tozlarına maruziyet ve sanayi kirliliği öyküsü açısından sigara içen ve içmeyen hastalar arasında fark izlenmedi. Kan gazları arasında fark izlenmedi. Sigara öyküsü olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması tablo 4.4 de özetlendi.

	Sigara içmemiş	Sigara içmiş	p
Cinsiyet	Kadın (%70,5)	Erkek (%29,5)	<0,001
Başlangıç semptomu	Sık enfeksiyon (%40)	Dispne (%71,2)	<0,05* <0,001**
TB sekelleri	(%70,9)	(%39)	<0,05
Aile öyküsü	(%64,3)	(%32,2)	<0,05
Mesleki maruziyet	(%18,7)	(%49,5)	<0,05
Hava kirliliği	(%31,2)	(%78,2)	<0,001
Tandır ve ateşte pişirme	(%56,2)	(%6,8)	<0,001

Tablo 4.4: Sigara içmiş ve içmemiş olguların karşılaştırılması.

\*Sık enfeksiyon, ilk belirti olarak sigara içmemiş hastalarda anlamlı olarak daha sıktı.

\*\*Dispne, ilk belirti olarak, sigara içmiş hastalarda anlamlı olarak daha sıktı.

#### 4.1.2 DİĞER ETİYOLOJİK FAKTÖRLER:

Etiyolojik açıdan bakıldığında; sigara, hava kirliliği, biomass (tandır ve odun ateşinde pişirme, ısınmak için tezek yakma öyküsü) ve mesleki maruziyet hastalar arasında yaygın idi.

118 olguya 1950 ve 1970'li yıllarda, özellikle Ankara civarında yaşanan hava kirliliği hastalara anımsatılarak bu dönemde Ankara'da yaşayıp yaşamadıkları soruldu. Yaşamları boyunca yoğun hava kirliliği bulunan bölgelerde yaşayıp yaşamadıkları sorgulandı. 85'i (%72) hava kirliliğine maruz kalmıştı. Hava kirliliğine maruziyet ve evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ )

118 hastanın biomass maruziyeti öyküsüne ulaşıldı. 58 (%49,1) hastada maruziyet vardı. Biomass maruziyeti öyküsü 16 hastada tandır ve ateşte pişirme, 52 hastada tezek yakma öyküsü şeklinde idi (10 hastada ateşte pişirme ve tezek yakma öyküsü beraberce bulunuyordu). Tandır ve odun ateşinde kapalı mekânlarda yemek pişirmek özellikle kadınlar arasında yaygın idi, tüm hastalar arasında sadece %13,5 oranında rastlansa da 22 kadın hastanın 11'inde (%50) tandır ve odun ateşinde yemek pişirme anamnezi mevcuttu. Buna karşılık 96 erkek hastanın ancak 5'inde (%5,2) tandır ve ateşte pişirme öyküsü mevcuttu ( $p<0,05, n=118$ ). Biomass maruziyeti ile tüberküloz sekelleri, KOAH evresi, karbondioksit retansiyonu, erken başlangıçlı dispne semptomları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).

123 hastanın mesleki anamnezleri değerlendirildi. Birçok hasta birden fazla işte çalışmıştı. En az bir işte toz, duman, gaz, kimyasal çözücüler veya inhaler irritanlar ile maruziyet tarif eden hastalar mesleki maruziyet olarak kabul edildi. Mesleki maruziyet olarak kabul edilen meslekler arasında; semercilik, halı

dokumacılığı, laborantlık, madencilik, sıcak demircilik, açıcılık, şoförlük, fırıncılık, kalorifercilik, kaynakçılık, mobilya imalatı, tornacılık, makinistlik, inşaat işçiliği, mermercilik bulunuyordu. Radyolojik olarak tüberküloz sekelleri ile mesleki maruziyet durumu açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Mesleki maruziyet tarif eden hastaların büyük çoğunluğunda aynı zamanda hava kirliliği öyküsü de bulunmaktaydı (%83,3, 45/54) ki bu mesleki maruziyeti olmayan hastaların hava kirliliği maruziyetleri ile karşılaştırıldığında (%62,9, 39/62) anlamlı olarak fazlaydı (p=0,014, n=116) ( Tablo 4.5)

		Hava kirliliğine maruziyet		Total
		Var	Yok	
Mesleki maruziyet	Var	45	9	54
	Yok	39	23	62
Toplam		84	32	116

Tablo 4.5: Mesleki maruziyet ve hava kirliliği maruziyeti açısından hastaların dağılımı. Mesleki maruziyetleri olan hastaların hava kirliliğine maruziyetleri de daha fazla idi (p=0,014). \*Tabloda hasta sayıları belirtilmiştir.

Ailede nefes darlığı anamnezi sorgulandı 114 hastanın 42'sinin (%36,8) ailelerinde KOAH benzeri semptomlar gösteren veya bu tanıyla takip edilmiş bireyler mevcuttu

Ek olarak daha çok maling mezotelyoma, plevral patolojiler ve akciğer kanserindeki etiyolojik yeri ile bilinen ve restriksiyona yol açan plevral plaklar yaratan asbest maruziyeti de sorgulandı 36 (%30,5) hastada asbest maruziyeti mevcuttu (n =118). Bu oran azımsanmayacak bir orandı.

Ülkemizde tarım metotları zaman içinde gelişmiş olmakla beraber hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması göz önüne alınarak tahıl tozları ile maruziyetleri sorgulandı. 1980'li yılların öncesinde tahıl hasadı birçok çiftlikte elle yapılmakta, buğday ve başakların birbirinden ayrılması, buğdayın toz ve başak artıklarından ayrılması yoğun toz maruziyetine sebep olacak şekilde doğrudan havaya savurma ve

ya başakların ilkel yöntemlerle hırpanması ile sağlanmakta idi. Bu ortamda çalışan çiftçiler yoğun olarak toz maruziyeti yaşıyorlardı. 112 hasta yukarıda bahsedilen şekilde harman yöntemleri açısından sorgulandı. 35 (%31,3) hastada pozitif öyküye rastlandı.

Sanayi kirliliği başlığı altında hastalara kimyasal gaz, duman ve tozlara maruz kaldıkları işlerde çalışma, çevre kirliliğine yol açan fabrika yakınında veya sanayi bölgesinde yaşama öyküleri soruldu. Örneğin mobilya boyarken gaz fazlı ya da püskürtme boya kullanan bir marangoz, çimento fabrikasında çalışan bir işçi, boyacılık yapan ve tiner gibi gazlara maruz kalan bir hasta ya da çevre kirliliği yaratan bir fabrika bölgesinde yaşama öyküsü olan kimse bu guruba alındı. Bu tip maruziyetleri olan hastalar sanayi kirliliğine maruz kalmış olarak kabul edildi. 18 (%15,1) hastada sanayi kirliliği ile uyumlu anamneze rastlandı (n=119). KOAH etiyojisine yönelik olarak yapılan sorgulama sonucu çalışmaya alınan hastaların maruziyet ve etiyojik verileri tablo 11 ve 12'da özetlenmiştir.

126 olgunun 23'ü (%18,3) 40 yaşından önce, 103'ü (%81,7) 40 yaşından sonra başlayan dispne tarifliyordu. 40 yaşından önce dispne tarifleyen 23 hastada TB sekelleri, mesleki maruziyetler, hava kirliliği, sanayi kirliliği, tezek yakma, biyomass, cinsiyet, aile hikâyesi, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. 40 yaş öncesi dispnesi olan hastalarda sigara içim öyküsü daha azdı. 10 paket yılın altında sigara içmiş ya da hiç sigara içmemiş 12 olgunun 6 sı (%50)'i 40 yaş öncesinde dispne tariflerken 10 paket-yılın üzerinde sigara içen 106 hastanın ancak 17'sinde (%16)'ünde 40 yaş öncesi dispne öyküsü mevcuttu ( $p>0,05$ ).

117 olgu astım öyküsü açısından sorgulandı. Ancak 4 hastada (%3,4) daha önce astım tanısı mevcuttu. Bu 4 hastada 40 yaş öncesinde dispne tarif etmekte idi. Ancak 1 tanesinde geçirilmiş TB öyküsü mevcutken TB sekeline rastlanmadı. Bir diğeri ise TB sekeli taşınmasına rağmen TB anamnezi vermiyordu.



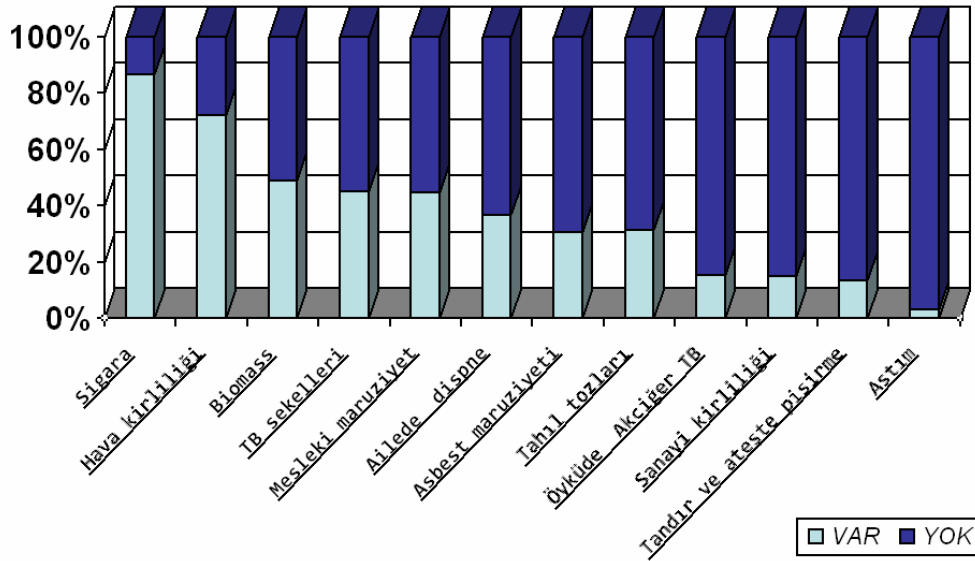
Etiyolojik Faktörler	Var (%)	Yok (%)	N =Hasta sayısı
Sigara öyküsü	110(%86,6)	17(%13,4)	127(%100)
Hava kirliliği öyküsü	85(%72)	33(%28)	118(%100)
Biomass (genel)*	58(%48,7)	61(%51,3)	118(%100)
TB sekelleri	59(%45)	72(%55)	131(%100)
Mesleki maruziyet	55(%44,7)	68(%55,3)	123(%100)
Ailede dispne anamnezi	42(%36,8)	72(%63,2)	114(%100)
Asbest maruziyeti**	36(%30,5)	82(%69,5)	118(%100)
Tahıl tozları	35(%31,3)	77(68,8)	112(%100)
Geçirilmiş Akciğer TB	20(%15,2)	111(%84,8)	131(%100)
Sanayi kirliliği	18(%15,1)	101(%84,9)	119(%100)
Tandır ve ateşte pişirme	16 (%13,4)***	103(%%86,6)	119(%100)
Astım anamnezi	4(%3,4)	113(%96,6)	117(%100)

Tablo 4.6: Çalışma olgularının KOAH etiyojisi açısından özellikleri.

\*Tandır ve ateşte pişirme tezek yakma öyküleri olan hastalar biomass maruziyeti gurubu içinde birleştirildi.

\*\* Çevresel asbest maruziyeti daha çok restriktif hastalıklara yol açsa da KOAH'ı olan hastalarda da maruziyet öyküsünün belirgin olduğu izlendi.

\*\*\*Tandır ve ateşte pişirme öyküsünün az olmasının kadın hastaların sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünüldü,22 kadın hastanın 11'inde tandır ve ateşte pişirme öyküsü bulunmakta idi.



Şekil 4.1 Çalışmaya alınan vaka popülasyonunun KOAH etiyojisi açısından özellikleri.

\*Verilerine ulaşılan toplam hasta sayısı %100 kabul edildi.

117 hasta başlangıç semptomları açısından sorgulandığında: 77 hasta (%65,8) dispne, 44 hasta (%37,6) bol balgam, 30 hasta (%25,6) öksürük, 23 hasta (%19,3) sık enfeksiyon, 5 hasta (%4,2) alt ekstremitte ödemi tarifledi.

120 hasta kor pulmonale bulguları açısından sorgulandı 41 (%34,1) hastada kor pulmonale bulguları hastalık seyri boyunca gelişmişti.

106 olgunun 52 (%49) evinde oksijen konsantratörü mevcuttu. 119 olgunun 105'i (%88,2) bronkodilatör ve inhale steroidler için ilaç raporuna sahipti.

#### **4.1.3 CİNSİYET İLE İLİŞKİLİ FARKLILIKLAR**

23 kadın hastanın yaş ortalaması 62,9, 108 erkek hastanın erkek hastanın yaş ortalaması 65,3 olarak hesaplandı. Cinsiyetlerin yaş ortalamaları arasında fark bulunmadı. 22 kadın hastanın 12'si (%54,5) hiç sigara içmemişti buna karşın 105 erkek hastanın sadece 5'i (%4,7) sigara içmemişti ( $p<0,001$ ,  $n=127$ ). 1 kadın ve 3 erkek hastanın sigara anamnezine ulaşamadı. Sigara içen kadın hastalar ortalama 53 paket-yıl sigara içmişken, sigara içen erkek hastalar ortalama 57,6 paket-yıl sigara içmişti ( $p>0,05$ ). Kadın hastaların sigaraya başlama yaş ortalamaları 16, erkek hastaların sigaraya başlama yaş ortalamaları ise 15 olarak hesaplandı ( $p>0,05$ ).

Hava kirliliği olan şehirlerde yaşama anamnezi kadınlarla kıyaslandığında erkeklerde daha yüksek oranlarda izlendi (erkek:74/97 - %76,3, kadın:11/21 - %52,4;  $n=118$ ,  $p<0,05$ ). Her iki cinsiyette de biomass maruziyeti benzer oranlarda mevcuttu, ancak tandır ve ateşte pişirme öyküsü kadınlar arasında daha yaygındı. Kadın hastaların 11 (%50)'inde erkek hastaların ise 5 (%5,2)'inde tandır ve ateşte pişirme öyküsü mevcuttu ( $p<0,001$ ,  $n=119$ ). Mesleki maruziyet öyküsüne ise erkeklerde kadınlara

göre daha sık rastlandı, erkek hastaların 49 (%49),’unda kadın hastaların ise 6 (%26)’sında dile getirildi ( $p<0,05,n=123$ ).

Kadın hastalarda ailede dispne hikâyesi erkek hastalara göre daha fazla idi. 19 Kadın hastanın 12 (%63,1)’si aile bireylerinde dispne anamnezi verirken 95 erkek hastanın ancak 30 (%30,1)’unda ailede dispne öyküsü olan başka bireyler söz konusuydu ( $p<0,05,n=114$ ).

Cinsiyetler geçirilmiş TB öyküleri açısından karşılaştırıldığında 23 kadın hastanın 6 (%26,1)’sında, 108 erkek hastanın 14 (%13,6)’ünde bilinen geçirilmiş TB öyküsüne rastlandı. Ancak sayısal olarak izlenen kadın hâkimiyeti istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). TB sekelleri açısından değerlendirildiğinde kadın KOAH’lı hastalarda belirgin olarak sekel görülme sıklığının fazla olduğu izlendi. 23 kadın hastanın 15 (%65,2)’inde TB sekeli olarak değerlendirilen radyolojik değişiklikler mevcuttu, buna karşılık 108 erkek hastanın ancak 44 (%40) ’ünde sekel değişiklikler izlendi ( $p<0,05$ ).

Hastalığın başlangıç semptomlarına yönelik olarak yapılan sorgulamada daha çok erkek hastalar dispneyi ilk belirti olarak tarifliyordu. 20 kadın hastanın 6 (%30)’sı ilk belirti olarak dispne tariflerken, 97 erkek hastanın 71(%73,2)’inde ilk belirti dispneydi. ( $p<0,001,n=117$ ). Diğer başlangıç semptomlarından öksürük, balgam, sık alt solunum yolu enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Kadın hastaların erkek hastalara göre dispne başlangıç yaşlarının daha düşük olması dikkat çekiciydi. Kadın hastaların ortalama dispne başlangıç yaşı 45,8 iken erkek hastaların dispne başlangıç yaşı 52,4 idi. Kadın hastalarda dispne başlangıcı erkeklere göre anlamlı şekilde daha genç yaşlardaydı. ( $p=0,012$ ).

Solunum fonksiyon parametreleri açısından kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında beklenen değerin yüzdesi açısından FVC, FEV, PEF ve MMF değerleri arasında anlamlı fark izlenmezken, kadın hastalarda FEV1/FVC oranı erkek hastalara göre daha yüksekti ( sırası ile %63,6'ye karşılık %53,6) ve istatistiksel olarak fark anlamlıydı ( $p < 0,001$ , Tablo 4.7).

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>p</b>
FVC %	48,6	54,6	>0,05
FEV1 %	39	37,4	>0,05
<b>FEV1/FVC</b>	<b>63,6</b>	<b>53,7</b>	<b>&lt;0,05</b>
PEF %	33,5	38,6	>0,05
MMF %	23,5	19	>0,05

Tablo 4.7: Kadın ve erkek olguların SFT değerlerinin karşılaştırılması

\*Ortalama değerler karşılaştırılmıştır.

Kan gazı	Cinsiyet	Ortalama değer	p
pH	Erkek	7,4171	>0,05
	Kadın	7,4168	
PaO <sub>2</sub>	Erkek	57,5639	>0,05
	Kadın	55,9000	
PaCO <sub>2</sub>	Erkek	43,375	>0,05
	Kadın	45,659	
SaO <sub>2</sub>	Erkek	85,337	>0,05
	Kadın	82,442	

Tablo 4.8: Kadın ve erkek olguların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması.  
Kadınlar genel olarak daha kötü PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub> değerlerine sahip olsa da istatistiksel farka rastlanmadı (n=127).

Kadın olguların PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> değerleri daha düşük, PaCO<sub>2</sub> değerleri daha yüksek olmasına karşın erkeklerden anlamlı fark izlenmedi (p>0,05) (Tablo 4.8).

Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmalar tablo 4.9'da özetlenmiştir.

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	
Yaş ortalaması	62,9	65,3	p>0,05
<b>Dispne başlangıç yaşı (ortalama)</b>	<b>45,8</b>	<b>54,4</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Başlangıç semptomu olarak dispne</b>	<b>6 kadın (%30)</b>	<b>77 erkek (%73,2)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Sigara öyküsü</b>	<b>%45</b>	<b>%95</b>	<b>p&lt;0,001</b>
Sigara içen hastaların ortalama paket-yıl değeri	53 paket-yıl	57,6 paket-yıl	p>0,05
<b>Mesleki maruziyet anamnezi</b>	<b>6 kadın (%26,1)</b>	<b>49 erkek (%49)</b>	<b>P&lt;0,05</b>
<b>Hava kirliliği Anamnezi</b>	<b>11 kadın (%52,4)</b>	<b>74 erkek (%76,3)</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Biomass maruziyeti	12 (%54)	46 (%47)	p>0,05
<b>Tandır ve ateşte pişirme</b>	<b>11 (%50)</b>	<b>5 (%5)</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Ailede dispne Anamnezi</b>	<b>12 kadın (%63,1)</b>	<b>30 erkek (%30,1)</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Geçirilmiş akciğer TB'ü öyküsü	6 kadın (%26,1)	14 erkek (%13,6)	p >0,05
<b>TB sekelleri</b>	<b>15 kadın (%65,2)</b>	<b>43 erkek (%39,8)</b>	<b>P&lt;0,05</b>
Evre	%15 evre 1-2 %50 evre 3 %35 evre 4	%16,2 evre 1-2 %46,5 evre 3 % 34,3 evre 4	p>0,05
Ortalama PaO <sub>2</sub>	55,9 mmHg	57,5 mmHg	p>0,05
Ortalama PaCO <sub>2</sub>	45,6 mmHg	43,3 mmHg	p>0,05
Karbondiyoksit retansiyonu varlığı	11 kadın (%52,3)	38 erkek (%36,1)	p>0,05

Tablo 4.9: Cinsiyetler arasında karşılaştırma

#### 4.1.4 KOAH, AKCİĞER TÜBERKÜLOZU VE TÜBERKÜLOZ SEKELLERİ

Postprimer akciğer tüberkülozu bilinen enfeksiyon etkenlerinin çoğunun aksine akciğer apekslerine yerleşerek, fibrozis ve kalsifikasyonlara diğer enfeksiyon ajanlarından çok daha fazla yol açarak akciğer grafileri üzerine kendine has bir imza bırakmaktadır. Bu gözlemler ışığında takip etmiş olduğumuz 131 KOAH'lı hastanın akciğer grafileri ve toraks tomografileri incelenerek geçirilmiş postprimer akciğer TB'ü açısından değerlendirildiler. Toplumun büyük çoğunluğu primer enfeksiyonu geçirse de biz incelememizde çok daha destrüktif seyreden ve tanımlanması daha kolay olan postprimer akciğer tüberkülozunun izlerini takip ettik. Radyolojik değerlendirmede tespit edilen veriler tablo 4.10 da özetlendi.

	Radyolojik bulgular (n=131)
Apikal fibrotik değişiklikler	68
Parankimal nodüller	47
Plevral kalınlaşmalar	31
Mediastinal LAP'ler	30
Üst lob bronşiektazisi	25
Orta lob bronşiektazisi	15
Diafragmatik yapışıklıklar	14

Tablo 4.10: KOAH'lı hastalarda TB sekellerinin radyolojik bulguları.

131 hastanın hepsi radyolojik olarak değerlendirildi. Bütün akciğer grafileri ve toraks tomografileri apikal fibrotik değişiklikler, üst ve orta lob bronşiektazileri açısından tarandı. 131 hastanın 68 (%52)'inde apikal fibrotik değişiklikler mevcuttu. Bilateral apikal fibrotik değişiklikler yaşla senil olarak gelişebileceklerinden çift taraflı fibrotik değişikliklere üst ve/veya orta lob bronşiektazileri eşlik etmediğinde minimal apikal fibrotik değişiklikler senil değişiklikler olarak kabul edilerek TB

sekeli lehine yorumlanmadı (69,70). Böylelikle 9 hasta sekel lehine yorumlanmayarak gruptan çıkarıldı. 59/131 (%45) hasta çeşitli derecelerde apikal değişiklikler, eşlik eden üst, orta lob bronşiektazileri ve tek taraflı fibrotik değişiklikleri nedeniyle tüberküloz sekeli değişiklik olarak değerlendirildi. Radyolojisi değerlendirilen 131 hastanın 25'inde üst loblarda, 15'inde orta lobda bronşiektatik değişiklikler izlendi (tablo 17,18). 72 hastada TB sekeli lezyona rastlanmadı. 131 hastanın 116'sı P-A akciğer grafisi ve BT ile 15'i yalnızca P-A grafi ile değerlendirildi.

Geçirilmiş TB öyküsü olan hastalardan birinde sekel lezyon izlenmedi. 39 hastada TB sekeli bulunmasına rağmen TB öyküsü yoktu (Tablo 4.11).

	Hasta sayısı	Yüzde	Toplam hasta sayısı
TB sekeli olmayan hastalar	72	%55	131
TB sekeli olan hastalar (toplam)	59	%45	131
Geçirilmiş TB'si olan hastalar	20*	%15,3	131
TB sekeli olan ama TB öyküsü olmayan hastalar	40	%30,5	131

Tablo 4.11:Geçirilmiş akciğer TB'u ve radyolojik sekellerinin hastalardaki dağılımı.  
\*Bir hastada TB öyküsü bulunmasına rağmen TB sekeli lezyona rastlanmadı.

TB sekeli olan hastaların ortalama yaşı 66,6, TB sekeli olmayan hastaların ortalama yaşı 63,6 idi ( $p>0,05$ ).



Kadınlarda TB sekel lezyonlarının erkeklere göre daha sık olduğu gözlemlendi. 23 kadın hastanın 15'inde (%65,2) radyolojik TB sekeli gözlenirken 128 erkek hastanın ancak 44'ünde (%34,3) sekel lezyonlar mevcuttu ( $p<0,05$ ). 123 hastanın TB temas öyküsüne ulaşıldı 22 kadın hastanın 8'inde (%36) ve 101 erkek hastanın 15'inde (%14,8) temas öyküsüne rastlandı. Kadın hastalarda TB temas oranı erkeklerden anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,019$ )

	Kadın n(yüzde)	Erkek n(yüzde)	Hasta sayısı n
Sekel var	15(%65,2)	44(%34,3)	59
Sekel yok	8(%34,8)	64(%65,7)	72
Toplam	23(%100)	128(%100)	131

Tablo 4.12 : Kadın ve erkek olguların TB sekelleri açısından karşılaştırılması.  
TB sekelleri kadın KOAH' lı hastalarda erkek KOAH' lı hastalara göre daha yaygındı( $p<0,05$ ).

Sigara anemnezlerine göre sekeli olan (58,6 paket-yıl) ve sekeli olmayan (56,3 paket-yıl) hastaların sigara içme miktarları arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sekeli olan ve olmayan hastaların ortalama sigaraya başlama yaşları (sırası ile 15,16) ve ortalama dispne başlangıç yaşları (sırası ile 51,51) arasında istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Mesleki maruziyet açısından TB sekeli olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel fark izlenmedi.

Ayrıca sekel taşıyan ve taşımayan hastalar arasında, etiyolojik açıdan tahıl tozları, sanayi kirliliği, asbest, hava kirliliği, biomass maruziyeti, ailede dispne anamnezi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ). Öksürük, balgam, sık alt solunum yolu enfeksiyonu ve dispne gibi KOAH' nın başlangıç semptomları arasında TB sekeli taşıyan ve taşımayan hastalar arasında istatistiksel fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Sekeli olan ve olmayan olguların SFT parametreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.13).

	Sekel durumu	Ortalama Değer	Standart sapma	p
FVC (%)	Sekel var	53,4	18,31	>0,05
	Sekel yok	53,7	17,18	>0,05
FVC Litre	Sekel var	1,98	,816	>0,05
	Sekel yok	1,97	,722	>0,05
FEV (%)	Sekel var	37,5	14,48	>0,05
	Sekel yok	37,7	14,00	>0,05
FEV (litre)	Sekel var	1,09	,569	>0,05
	Sekel yok	1,10	,514	>0,05
FEV/FVC	Sekel var	55,6	11,66	>0,05
	Sekel yok	55,2	9,66	>0,05
PEF (%)	Sekel var	34,8	14,86	>0,05
	Sekel yok	39,9	16,75	>0,05
PEF (Litre)	Sekel var	3,31	5,06	>0,05
	Sekel yok	3,16	1,51	>0,05
MMF (%)	Sekel var	19,6	9,78	>0,05
	Sekel yok	19,8	11,25	>0,05
MMF (litre)	Sekel var	1,53	5,93	>0,05
	Sekel yok	,99	2,68	>0,05

Tablo 4.13: TB sekeli taşıyan ve taşımayan hastaların SFT değerleri açısından karşılaştırılması.

Kan gazı bakılan 127 olgunun değerleri incelendi. Kan gazı parametrelerinden pH, PaO<sub>2</sub> ve Sa O<sub>2</sub> arasında istatistiksel farklılık saptanmaz iken TB sekelleri taşıyan

gurunun ortalama kan karbondioksit değerleri anlamlı Şekilde yüksek bulundu (Tablo 4.14).

		Ortalama	Standart sapma	p
pH	Sekel var	7,41	,036	>0,05
	Sekel yok	7,42	,034	
PaO <sub>2</sub>	Sekel var	56,84	13,22	>0,05
	Sekel yok	57,60	12,69	
PaCO <sub>2</sub>	<b>Sekel var</b>	<b>46,40</b>	<b>10,14</b>	<b>&lt;0,05</b>
	<b>Sekel yok</b>	<b>41,76</b>	<b>8,85</b>	
Sa O <sub>2</sub>	Sekel var	84,52	10,76	>0,05
	Sekel yok	85,09	14,43	

Tablo 4.14: TB sekeli taşıyan ve taşımayan hastaların kan gazı değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmamızda TB anamnezi vermediği halde sekellezyonları taşıyan bir grupta hasta mevcuttu, TB teŐhis ve tedavisi almamalarına rağmen TB geçirmişlerdi. Bu hasta grubu geçirilmiş TB anamnezi veren hastalar ve TB sekelle ve öyküsü taşımayan hastalar ile karbondioksit retansiyonları aşınsından karşılaştırıldı. Sekelli olan ama TB öyküsü olmayan hastalarda (tedavisiz geçirilmiş TB) ortalama karbondioksit düzeyleri her iki gruptan daha yüksek bulundu. Öykü olmaksızın sekelle taşıyan olgular ile TB sekelle ve öyküsü olmayan olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (tablo 4.15) (p=0,05).

	Radyolojik durum	Yorum	Ortalama PaCO <sub>2</sub>	n=127
A	TB öyküsü ve sekeli olmayan Hastalar	TB geçirmemiş	41,6 mmHg	71
B	TB öyküsü olan hastalar	TB geçirmiş ve tedavi olmuş	43,9 mmHg	18
C	Sekeli olan ama TB öyküsü olmayan Hastalar	TB geçirmiş ama tedavi görmemiş	47,6 mmHg	38

Tablo 4.15 : TB sekelleri, tedavi ve karbondioksit retansiyonunun ağırlığı arasındaki ilişki Karşılaştırmalar ve istatistiksel anlamlılıkları : A-B (p=0,32) B-C (p=0,20) A-C (p=0,03)

## BÖLÜM 5

### TARTIŞMA

Çalışmanın düzenleniş amacı geçirilmiş akciğer tüberkülozunun KOAH etiyojisindeki önemini ortaya koymaktı. Akciğer tüberkülozu kronik bir enfeksiyon olup tedavi edilmese de kendisini sınırlayarak iyileşebilir. Bu klinik bilgi ile uyumlu olarak bizim de hastalarımızdaki gözlemimiz birçok hastanın geçirilmiş akciğer tüberkülozu lehine radyolojik sekeller taşımalarına rağmen TB ve TB tedavisi anamnezlerinin bulunmadığı yönündeydi. Böylece geçirilmiş akciğer TB'ünü radyolojik sekellerini takip ederek değerlendirmek üzere bu çalışma planlandı.

Bu amaçla uyguladığımız yöntem KOAH'lı hastalarımızda geçmişe dönük olarak geçirilmiş akciğer TB'nun radyolojik sekellerini tarayarak, akciğer TB'nun KOAH ile ilişkisini ve KOAH üzerindeki etkilerini ortaya koymayı hedeflemiştik. Çalışmaya alınan 131 hastanın demografik özelliklerini, TB geçmişlerini ve radyolojik özelliklerini tarayarak elde ettiğimiz veriler aynı zamanda rastgele seçilmiş bir KOAH popülasyonunun genel niteliklerini de ortaya koymuş oldu. Genel karakteristiklerin ortaya çıkması ile beraber TB sekelleri ve TB öyküsü bulunan hastaların verileri TB sekeli taşımayan hastalar ile karşılaştırıldı.

KOAH olan hastalarda belirgin bir şekilde erkek cinsiyet hâkimiyeti vardı. 131 hastanın ancak 23'ü (%17'5) kadın idi. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu.

Bu güne dek yapılan çalışmalarda KOAH'ın erkek cinsiyette daha sık görüldüğü çeşitli çalışmalarda raporlanmıştır. Pilar Carrasco-Garrido ve arkadaşları tarafından

İspanya'da KOAH'lı popülasyonda yapılan bir çalışmaya 11 711 kişi alınmış ve %24,4 oranında kadın hasta saptanmıştır (71) NHANES çalışmasında her 1000 erkekte 74,3 KOAH vakasına karşılık her 1000 kadında 58,2 orta evre KOAH vakası bulunduğu tespit edilmiştir. Ilımlı KOAH ise her 1000 erkekten 90,9'unda bulunurken her 1000 kadından sadece 48,7 sinde saptanmıştır (72). Modernleşme sürecinde sigara davranışının kadınlar arasında yaygınlaşması kadın hastalarda da KOAH insidans ve mortalitesinin artmasına neden olmuştur. ABD'de ilk kez 2000 yılında KOAH nedeniyle kaybedilen kadın hasta sayısı erkek hasta sayısını aşmıştır (73). 1990 ve 2000 yılları arasında yapılmış 62 toplum temelli çalışmanın meta analizleri Halbert ve arkadaşları tarafından derlenmişti. Bu meta analizde toplumda erkekler arasında %9,8 ve kadınlar arasında % 5,6 oranında KOAH'a rastlandığı sonucuna varılmıştı (74). Beş Latin Amerika kentinde yapılan ve yine toplum temelli olan PLATINO çalışmasında da erkekler ve kadınlar arasında fark bulunmuştur. Örneğin Mexico City'de erkekler arasında %11,4, kadınlar arasında % 7,5 oranında, Montevideo şehrinde erkekler arasında %23, kadınlar arasında %11,6 oranında KOAH saptanmıştır (75). Bununla beraber ekonomik olarak daha gelişmiş kabul edilebilecek olan, Avusturya'da Schirnhofner ve arkadaşları tarafından yapılan toplum temelli bir çalışmada kadın ve erkeklerde KOAH ve sigara kullanma prevalansı eşit bulunmuştur (76). Bu çalışma benzer sosyoekonomik şartlar altında kadın ve erkeklerin KOAH gelişimi açısından bezer riskleri taşıdıklarını sosyal statü ve yaşam koşullarının cinsiyetler arasındaki prevelans farkını etkilediğini düşündürmüştür.

Ülkemizde KOAH prevelansı açısından yapılmış çok fazla geniş çaplı çalışma olmamakla beraber 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü erişkinlerde KOAH prevelansının %13,6 (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) olduğu bulunmuştur (77). Bizim çalışmamız ise rastgele seçilen bir grup KOAH hastasının içinde KOAH'lı kadın hasta oranını %17,5 olarak bulmuştur. 2008 Türkiye nüfus istatistiklerine göre ülkemizde 35.901.154 erkek ve 35.615.946 kadın yaşamaktadır ve cinsiyetler yaş gruplarına homojen olarak dağılmıştır (78). Nüfus analizinde kadın ve erkek oranı 1,008'dir. Bu oran 1 kabul edilecek olursa, popülasyon çalışmalarında rastlanan kadın ve erkek oranlarının KOAH'lı hasta

popülasyonuna yansımaları beklenebilirdi. Etimesgut’da yapılan çalışma ülkedeki kadın ve erkek oranı 1 kabul edilirse toplum geneline yansıtılabilir böylece her 2,45 erkek hasta için 1 kadın KOAH vakası bulunması gerektiği sonucu çıkartılabilir. Bu ise KOAH vakalarının %28,9’ unu kadınların oluşturması gerektiği sonucuna varır. Ancak çalışmamızda kadın hasta oranı %16 olarak bulunmuştur. Bu farklılık Etimesgut çalışmasının geneli yansıtmayacak bir coğrafya ile kısıtlı olmasının bir sonucu olabilir. Ancak bazı çalışmalar kadın KOAH vakalarının dispneyi daha belirgin hissetmelerine rağmen kendi sağlık durumlarına karşı daha kayıtsız olabildiklerini göstermektedir(79). Toplum temelli çalışmalara dayanan araştırmacılar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde KOAH’nın kadınlar arasında artan insidans ve prevalansını öngörmekte ve KOAH’lı hastalarda izlenen erkek cinsiyet hâkimiyetinin yıllar içerisinde azalmasını beklemektedirler. Bununla beraber çalışmamızın verileri bu öngörüğü desteklememiş kadın hastaların KOAH’lı hasta popülasyonundaki oranı beklenene kıyasla oldukça düşük kalmıştır. Kadın hastaların yeteri kadar tanı almadığı düşüncesi ülkemizin sosyokültürel yapısı göz önüne alındığında şaşırtıcı bir olasılık değildir. Ancak bu hipotezi daha sağlam temeller üzerine oturtabilmek, spekülâtif yaklaşımların ötesinde tutarlılık ve güvenilirlik düzeyleri istatistiksel yöntemlerle belirlenmiş genellemeler yapabilmek için ülke genelindeki popülasyonda KOAH taramaları ve KOAH’lı hastalar içerisinde daha geniş vaka serileri içeren epidemiyolojik çalışmalar yapılması gereklidir. Mevcut çalışmalar vaka sayıları sınırlı çalışmalar olmakla birlikte güncel tarihleri işaret etmemekte, KOAH epidemiyolojisinin evrimini yansıtamamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2008 de yayınladığı ve 2003 senesine ait araştırmalara dayalı verilere göre Türkiye’de 18 yaş üstü toplumda erkekler arasında aktif sigara kullanımı %57 ve kadınlar arasında %15,6 olarak saptanmıştır (80). 2008 yılında Mardin’de sadece kadın popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise kadınların %22,9’unun sigara içtiği , %3,9’unun sigarayı bırakmış olduğu saptanmıştır. Sigara içmenin en yüksek 25–34 yaş grubunda (%31,8) en düşük 55 yaş ve üzeri grupta (%10) olduğu bulunmuştur. Sigara içme sıklığı en yüksek “yüksek okul mezunu” grupta (%34,3) en düşük “okuryazar olmayan” grupta (%16,0) çıkmıştır. Sigara içme

çalışan kadınlarda (%40,2) çalışmayan ya da ev hanımı olan kadınlardan (%21,7) daha yüksek çıkmıştır ( $p<0,001$ ) (81) Mardin çalışması kadınların aktif iş hayatına başlamaları ve eğitim düzeylerinin artması ile sigara içme durumlarının erkeklerdeki sigara içme alışkanlığına benzer bir paterne büründüğünü göstermektedir. 1992’de Dr. Hasan Özkan ve arkadaşları Ankara’da 1884 kişiyi kapsayan bir anket çalışmasında %49,3 gibi yüksek bir sigara kullanma oranı tespit etti (82). Aynı çalışmada sigara içme oranı erkeklerde %57,3 kadınlarda %37,6 olarak tespit edildi (82). 2002 yılında, Etimesgut Zırhlı Birlikler Okulu ve Eğitim Merkez Komutanlığında askerlik hizmetini yapmakta olan 1950 erkekten, basit rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 455 kişide yapılan bir çalışmada, araştırmaya katılanların %53,8’i halen sigara içmekte olduğunu belirtmiştir (83). Hastalarımızda ortaya çıkan farklardan bir diğeri de kadın hastalarda sigara anamnezinin erkek hastalara göre çok daha az olması idi. Kadın hastaların %45’inde sigara anamnezi mevcutken erkek hastaların %95’ inde sigara öyküsü mevcuttu ( $p<0,05$ ). Bizim çalışmamızda sağlıklı toplum taramasının aksine olaya tersten bir bakışla KOAH’lı hasta popülasyonunda sigara anamnezi ortaya konuldu. Çalışmamızdaki kadınların ortalama yaşı 62,9 idi. Mardin çalışmasında bu yaş gurubunda sigara öyküsü %10 iken bizim KOAH’lı kadın hastalarımızda bu oran %45’di. Bu durum KOAH’lı kadın hastalarda sigara öyküsünün KOAH gelişimini etkilediğini gösterse de erkek hastalar ile karşılaştırıldığında kadınlarda sigara öyküsünün anlamlı derecede az olması kadınların KOAH gelişimi için ek risk faktörleri taşıdıklarını düşündürmektedir.

Kadın ve erkek olgular arasındaki diğer farklar mesleki maruziyet ve hava kirliliği olan şehirlerde yaşama öyküsünün erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olmasıydı. Kadınların %26’sında erkeklerin ise %49’unda maruziyete neden olan işlerde çalışma öyküsü vardı. Bu fark maruziyet gerektiren işlerde erkeklerin kadınlardan daha fazla çalıştırılıyor olmasına bağlandı. Kadınların %52,4’ünde erkeklerin ise %76,3’ünde hava kirliliği olan şehirde yaşama öyküsü vardı. Çalışmamızda hastaların kent de mi yoksa şehir de mi yaşadıkları ayrıca formlara kaydedilmese bile hastaların çoğu hayatlarının bir döneminde şehirde yaşamış veya yaşamakta idi.



Farkın kadınların kentlerde yaşamaya erkeklerden sonra başlaması ya da erkeklerin iş koşulları gereği hava kirliliği olan şehirlerde bulunmuş olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Sonuçlar erkek hastaların KOAH etiyolojisinde hava kirliliği, mesleki maruziyet ve sigaranın baskın etiyolojik faktörler olduğunu düşündürdü.

Dünya üzerinde yaklaşık 1 milyon kişi sigara kullansa da 3 milyonu aşkın kişi biomass maruziyeti ile karşı karşıyadır. Bulgular sigara içmeyen popülasyonda biomass maruziyetinin KOAH'ın önemli nedenlerinden biri olduğunu düşündürmektedir (5). Araştırmacılar biomass maruziyeti nedeniyle oluşan KOAH'ın fenotipik olarak sigara anamnezi olan hastalara benzediğini benzer hayat kalitesi, mortalite ve klinik özelliklere sahip olduklarını belirtmektedir (84). Bu hastalarda daha fazla fibrozis, pulmoner arter çaplarında daha fazla kalınlaşma, daha fazla pigment depozisyonları bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır (85).

Ülkemizde tezek yakarak ısınma genellikle soba içinde biyolojik atığın yakılması yoluyla olmakta ve yanarak ortaya çıkan duman baca sistemi ile evlerden uzaklaştırılabilmektedir. Bunun aksine tandır ve ateşte pişirme ülkemizde daha çok kadınların açık ve ya kapalı alanlarda ateş ve dumana doğrudan doğruya maruz kalarak uyguladıkları bir yöntemdir. Çoğunlukla ateşten ayrılan duman yemek pişirilen odayı doldurmaktadır. D G Fullerton ve arkadaşlarının biomas maruziyetini araştırdığı çalışmasında kentsel ve kırsal kesime ait evler dedektör ile izlendiğinde, biomassın yaygın olarak kullanıldığı kırsal kesimdeki evlerin %56'sında her gün için 1 saatten uzun  $250 \mu\text{g}/\text{m}^3$  üzerinde solunabilir toz tespit etmiş buna karşılık kentsel kesimde ancak evlerin %17 sinde bu düzeyde bir toz yoğunluğuna rastlanmıştır (86). Çalışmamızda biomass maruziyeti açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel fark izlenmedi. Ancak kadın cinsiyette tandır ve odun ateşinde pişirme öyküsü beklendiği üzere erkeklerden daha yüksek oranlarda bulundu (sırasıyla %50 , %5). Ayrıca çalışmamızda sigara içmemiş popülasyonda tandır ve ateşte pişirme öyküsü istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuştur. Bu

durum sigara içmemiş olguların KOAH etiolojisinde ateşte pişirme yönteminin bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kadınların daha az sigara içme oranlarına ve daha yüksek tandır ve ateşte pişirme öyküsüne sahip olmaları sigara içmemiş kadın hastaların etiolojisinde ateşte pişirmenin önemli rol oynadığını göstermektedir. Sigara içmemiş hastaların sigara içen hastalardan farkları kadın hastaların erkek hastalardan farkı ile oldukça benzer bulunmuş cinsiyetler arasındaki farka benzer bir biçimde TB sekelleri, aile öyküsü, tandır ve ateşte pişirme öyküsü sigara içmemiş popülasyonda baskın gözlenmiş, buna karşın dispne ile başlayan hastalık anamnezi, mesleki maruziyet ve hava kirliliği anamnezi erkek hastalara benzer şekilde sigara içmiş popülasyonda sık tespit edilmiştir. Bu farkın nedenlerinden birinin de sigara içmemiş hastaların %70,9 unu kadın hastaların oluşturması olduğunu düşünüyoruz. Yinede cinsiyetler arasındaki farkların aksine sigara içmemiş hastalarda başlangıç semptomu olarak sık enfeksiyon sigara içmiş hastalardan daha sık telaffuz edilmiştir. Fark sigara içen hastaların kronik bronşit ataklarını sigaraya bağlamasından ve enfeksiyon olarak görmemesinden kaynaklanmış olabilir. Bu istatistiksel verilerin daha geniş vaka serileri içeren çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.

Kadın hastalarda ailede dispne öyküsü erkek hastalardan daha sık bulundu. Kadın hastalarımızda ortaya çıkan aile öyküsü baskınlığı, kadınların hasta olan aile bireylerinin bakımıyla doğrudan ilgilenmesi nedeniyle yanıtıcı bir şekilde yüksek görünmüş olabilir. Ancak bir yandan da aile öyküsünün bulunması, sigara içmeyen kadınlarda önemli bir risk faktörü olabilir. KOAH gelişiminde etkili olan yaklaşık 24 farklı gen tespit edilmiştir. Etkili genlerin her birine atfedilen risk tek başına KOAH gelişimini açıklayamamaktadır. Olasılıkla genetik faktörler çevresel koşulların ve maruziyetlerin güdümlenmesi ile harekete geçmekte ve bu unsurlar ile beraber KOAH gelişimi için bireylere katlanarak artmış bir potansiyel risk oluşturmaktadır. Maruziyetler ve sigara unsurunun daha az olduğu kadın popülasyonunda hastalığın ortaya çıkması daha baskın genetik etkiyi gerektirmiş olabilir.

KOAH ile ilgili başlangıç semptomlarını sorguladığımızda kadın hastaların ortalama dispne başlangıç yaşının erkeklerden daha düşük olduğu görüldü. Yine ilginç olan ise erkek hastaların nefes darlığını ilk belirti olarak daha fazla dile getirmiş olmaları idi. Her iki fark da istatistiksel olarak doğrulanmıştı. R. E. Dales ve arkadaşları hava yolu obstrüksiyonu ve cinsiyet farkı üzerine 1034 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kadın hastaların erkeklere göre nefes darlığını daha fazla bildirdiklerini tespit etmişlerdi (87). Yine İspanya orijinli çalışmada kadınların erkeklere göre daha semptomatik oldukları daha fazla depresyon, anksiyete, daha fazla hava yolu duyarlılığı, daha yüksek tedavi direnci ve daha düşük reverzibilite gösterdikleri gözlenmiştir (71). Ayrıca erkek hastalar kadınlara göre çok daha fazla amfizem komponenti içerirken kadın hastalarda hava yolu komponentinin daha baskın olduğu gözlenmiştir (88). Bu bilgiler ışığında; erkek hastaların semptomları geç dönemlere kadar eşik altı kalırken, kadın hastaların kronik bronşit gibi hava yolu komponentinin belirtileri ile daha erken yaşlarda hastalığın farkına vardıkları yorumuna gidilebilir.

Kadın ve erkek hastaların SFT değerleri karşılaştırıldığında kadınların erkek hastalardan daha yüksek FEV1/FVC oranına sahip oldukları izlendi. FEV1 % ve FVC % değerleri karşılaştırıldığında iki cinsiyet arasında istatistiksel fark saptanmadı. Yine de erkeklerde ortalama FVC % değeri kadınlardan yüksek iken, ortalama FEV1 yüzde değeri daha düşüktü bu durum kadın KOAH vakalarının daha fazla restriktif komponent taşıdıklarını düşündürdü.

1989'da Willcox ve Ferguson tedavi edilmiş akciğer TB vakalarını tekrar incelemiş ve hastaların %68'inde hava yolu obstrüksiyonu bulgularına rastlamışlardır. Orijinal akciğer grafisinde hatalık ne kadar yaygın ise FEV 1 düzeyinin o denli düşük olduğunu saptamışlardır (89).

Jotam G ve arkadaşları geçirilmiş akciğer TB hastaları ile latent TB vakalarını fonksiyonel olarak karşılaştırmış ve diğer risk faktörleri de göz önünde

bulduğunda geçirilmiş TB öyküsü olan hastaların yeterli tedaviye rağmen latent TB hastalarına göre 5,4 kat daha fazla SFT bozukluğu taşıdıklarını göstermişlerdir (90).

By S.C. Poh Singapur'da yaptığı bir çalışmada TB tedavisini tamamlayan erkek hastaların %26'sında ve kadın hastaların % 13'ünde hava yolu obstrüksiyonu tespit etmiştir. Erkek hastalarda sigara öyküsü daha bulunmuştu (91).

Mohamed Saleh Al-Hajjaj, tedavi edilmiş akciğer TB hastalarında solunum fonksiyon parametreleri üzerine yaptığı çalışmada yetersiz tedavinin ve akciğer grafisindeki radyolojik hasarın boyutlarının solunum fonksiyon parametrelerindeki kaybı arttırdığını izlenmişti (92).

Hiroshi Kimura ve arkadaşlarının noktürnal oksihemoglobin desatürasyonunu incelemek üzere yaptığı çalışmada 67 KOAH hastası 74 tüberküloz sekelli hasta ile karşılaştırılmıştı. TB sekelli hasta gurubu daha düşük FVC ve FEV 1 değerlerine sahip iken sekel gurubunun FEV 1 % değerleri daha yüksek bulunmuştu. Yine bu çalışmada TB sekelli hastaların daha yüksek oksijen değeri ortalamalarına (65,4 mmHg'ya karşılık 61,9 mmHg) sahip olmalarına rağmen karbondioksit değerlerinin daha yüksek olduğu izlenmişti (50,9 mmHg'ya karşılık 44,9 mmHg) ( $p<0,001$ ). Çalışma sonucunda ortalama bazal oksijen satürasyonları arasında fark bulunamazken TB sekelli hastaların gece boyunca izlenen en düşük satürasyon değerleri anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştu( $p<0,001$ ) (93).

Eva Hnizdo ve arkadaşları çalışmalarında 2137 madenciyi tekrarlayan TB epizotlarını solunum fonksiyon parametrelerine etkileri açısından da izlenmiş ve her bir epizodun SFT parametrelerinde yeni kayıplarla seyrettiğini göstermişti ( $p<0,001$ ) (94).

Eun young ve arkadaşları 2002 ve 2006 yılları arasında 135 TB hastasını radyolojik değişikliklerin iyileşmesini etkileyen faktörler açısından değerlendirmiştir. İleri yaş, geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü, kaviter hastalık, fibrotik lezyonların varlığı ve çok ilaca dirençli TB ile düşük radyolojik yanıt arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (95).

M. S. Al-Hajjaj ve I. A. Joharjy' nin radyolojik tüberküloz sekellerinin gelişiminde belirleyici faktörleri tanımlamak üzere 1080 TB hastası ile yaptıkları çalışmada ileri yaş, kadın cinsiyet, tanıda gecikme ve tedavi uyumsuzluğununun sekel lezyonların gelişimine yol açtığını göstermişlerdir. Araştırmacılar kadınlarda daha fazla sekel gelişmesinin kadınların kültürel yapı dolayısıyla doktora daha geç başvurmalarına bağlı olabileceği yorumunda bulunmuşlardır (96).

Y Kawabata ve K Iwai tarafından 15 yıllık süreçte sekel tüberkülozu olan 21 hastaya yapılan otopsi verileri derlenerek 1991 yılında yayınlanmıştır. 20 erkek ve 1 kadın hastanın biyopsi sonuçlarında 10 hastada bilateral fibrotik kavite, 10 hastada bilateral apikal fibrotik endürasyonlar, 6 olguda lokalize amfizem, 11 olguda sekel değişikliklere sekonder büller, 15 olguda sebat eden kavite, 11 olguda aspergillus (7 aspergillus topu, 4 semiinvaziv aspergillozis izlenmiş ve semiinvaziv aspergillus olan 2 olguda nekrotizan pnömoni direkt ölüm nedeni olarak saptanmış), 10 olguda terminal safhada pnömoni izlenirken hastaların kalp ağırlıklarının arttığını da tespit etmişlerdi. Araştırmacılar bulgular sonucunda, kor pulmonalenin eşlik ettiği kronik solunum yetmezliği, sekonder fungal enfeksiyonlar ve terminal pulmoner enfeksiyonların sekel TB'un ciddi sonuçları olduğu kanısına varmışlardır (97).

Wei Sen Zhang ve arkadaşlarının Çinde yaptığı güncel bir çalışmaya 50 yaş üzeri populasyondan 8 066 kişi alınmıştır. Bu çalışmaya alınan olguların %2,4'ü daha önce TB geçirdiğini söylerken, hastaların %24,2'sinde geçirilmiş akciğer TB'nun

radyolojik sekellerini taşıyordu. Radyolojik TB sekeli taşıyan olguların %8,6'sında, taşımayanların %5,6'sında hava yolu obstrüksiyonu tespit ettiler. Hastaların cinsiyet, yaş, sigara maruziyeti, kontrol edildikten sonra bile TB ile hava yolu obstrüksiyonu arasında bağımsız bir ilişki devam etmiş ve bir ileri değerlendirmede pasif sigara içimi, biomass ve tozlara maruziyet bu ilişkiyi etkilememişti. Sigara içme durumu geçirilmiş TB ve hava yolu obstrüksiyonu arasındaki ilişkiyi etkilememişti (98).

Çalışmamızda hastaların %44,3'ünde akciğer grafilerinde TB sekeli lezyonlar saptanmıştır. DSÖ günümüzde ülkemizdeki TB insidansının 45/100 000 olduğunu düşünmektedir, 1960 ve 2005 yılı arasındaki verem savaş derneği verilerine göre ülkemizde TB insidansı bu tarihler arasında 180/100 000'in üzerine hiç çıkmamıştır ve 1953-59 yılları arasında PPD pozitif popülasyon %56 civarındadır. Çalışmamızda ortaya çıkan bu sonuç bu verilerle birleştirildiğinde KOAH'lı hasta popülasyonu içinde yoğunlaşan bir geçirilmiş akciğer TB'u sıklığını gözler önüne serilmektedir. Daha da dikkat çekici ve dramatik olan ise sekeli olan hastaların büyük bir çoğunluğunun (%67,2, 39/58) her hangi bir TB anamnezi vermemesidir. Bu hastalar post primer akciğer TB geçirmiş olmalarına rağmen tedavi almamışlardır. Özellikle sigara içmeyen kadın KOAH'lılarda TB sekellerine rastlamamız tüberkülozun tedavi edilmeden kendi kendine sekelli iyileşmesi durumunda KOAH etiyojisinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Bizim çalışmamızda kadın hastaların KOAH gelişiminde sırası ile geçirilmiş akciğer TB, ailede dispne anamnezi, biomass maruziyeti ön plandaki faktörler olarak görünürken, erkek hastalarda sigara, hava kirliliği ve mesleki maruziyetler en çarpıcı risk faktörleri olarak ortaya çıkmıştır.

Öte yandan kadınların modern hayata aktif olarak katıldığı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda benzer sigara tüketimi olan kadın ve erkeklerde benzer KOAH sıklığı bildirilmektedir. Çalışmamızda kadınlar ve erkekler arasında bulduğumuz iki

önemli fark TB sekelleri ve ateşte yemek pişirme anamnezidir (TB'nin Avrupa'daki son derece düşük insidansı ve ateşte pişirme gibi bir yöntemin Avrupalı kadınlar arasında kullanılmaması etiyolojik açıdan fark oluşturmaktadır).

Çalışmamızda olgularımızdan TB sekeli taşıyanlarda, KOAH hastalığının seyri sırasında kötü prognozun belirtisi olan karbondioksit retansiyonu daha sık görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemese de, sekeli olan hastalarda CO<sub>2</sub> retansiyonu hastaların %45'inde, sekeli olmayanların %33'ünde izlendi. Sekeli olan olguların PaCO<sub>2</sub> değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu. Karbondioksit retansiyonunda izlenen farka rağmen PaO<sub>2</sub> ve SaO<sub>2</sub> arasında fark izlenmedi. Öyküde TB anamnezi veren, dolayısı ile de tedavi görmüş olan hastalarla sekel taşımayan hastalar karşılaştırıldığında karbondioksit retansiyonları arasında fark bulunamaz iken, öykü olmaksızın TB sekeli olan hastalar sekeli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ortalama PaCO<sub>2</sub> arasındaki fark istatistiksel fark hala anlamlı olarak kalmıştır. Bu bulgular çalışmamızın en önemli sonuçlarından olup, TB tedavisinin, komplikasyonların gelişiminin önlenmesi açısından ne derece önemli olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. Bu durum geçirilmiş akciğer TB'nun karbondioksit retansiyonnu olumsuz yönde etkilediğini ve tedavinin bu olumsuz etkiyi önlediğini düşündürdü. TB sekeli olan olgularda karbondioksit retansiyonunun daha belirgin olması, geçirilmiş TB enfeksiyonunun akciğer ventilasyon fonksiyonunu bozduğunu düşündürdü. Tedavi edilmemiş TB olguları sekellerle iyileşerek, akciğerin anatomisinde distorsiyona ve fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak, hastada sadece KOAH gelişimine değil, karbondioksit retansiyonuna da yol açmaktadır.

Özet olarak karşımıza çıkan sonuçların düşündükleri: Tüm KOAH'lı hastalarda post primer akciğer TB'nun önemli bir etiyolojik faktör olduğu, özellikle sigara içmemiş kadın hastalarda tandır ve ateşte pişirme yöntemi ile beraber en önemli etiyolojik faktörlerden biri olduğudur. Ateşte pişirme yönteminin sigara içmemiş

KOAH'lı kimselerde tezek yakmaktan daha olumsuz etkileri olmuştur. TB sekelleri ile karbondioksit retansiyonu arasında da bir ilişki izlenmektedir.

Bu bulgular ışığında söylenebilir ki ülkemiz şartlarında akciğer TB'ü KOAH gelişiminde önemli ve engellenebilir faktörler arasında yer almaktadır. Özellikle sigara öyküsünün daha az olduğu kadın hasta popülasyonu için en ciddi etiyolojik faktörlerden biridir. Hastalığın gelişimi üzerine olduğu gibi prognozu üzerinde de olumsuz etkileri mevcuttur. Tüberküloz kontrolü için sarf edilen çabalar KOAH insidans ve prevalansını da olumlu yönde etkileyecektir. Geçirilmiş TB vakaları ile karşılaşıldığında bu hastaların KOAH gelişimine yatkın bireyler olduğu hatırlanarak danışmanlık hizmetleri verilmeli ve hastalar KOAH gelişimi açısından ek risk faktörleri oluşturacak olan sigara, mesleki maruziyetler, biomass gibi faktörlerden olabildiğince uzaklaştırılmalıdır. Toplum sağlığı açısından bakıldığında da tüberkülozlu olguların erken saptanması ve etkin tedavi edilmesi sadece TB kontrolü için değil, KOAH gelişimini önlemek açısından da önemli olduğu düşünülebilir.



## BÖLÜM 6

### SONUÇLAR

131 KOAH'lı hastanın toraks BT ve akciğer grafileri ile radyolojik açıdan postprimer TB sekelleri açısından değerlendirildi, geçirilmiş tüberküloz anamnezleri alındı ve demografik özellikleri kaydedildi. 58 hastada radyolojik olarak geçirilmiş TB sekeline rastlandı ( %44,2).

- 1- KOAH olan hastalarda belirgin bir şekilde erkek cinsiyet hakimiyeti vardı. 131 hastanın ancak %16'sı kadın idi.
- 2- Kadın ve erkek hastalar arasında yaş farkı izlenmedi.
- 3- Erkek hastalarda sigara anamnezi kadın hastalardan daha fazla idi. Kadınların %45'inde ve erkeklerin %95'inde sigara öyküsü vardı ( $p<0,001$ ).
- 4- Sigara öyküsü olan kadınlar ile sigara öyküsü olan erkekler arasında ortalama paket-yıl değeri ve sigaraya başlama yaşı açısından fark yoktu.
- 5- Erkek hastalarda mesleki maruziyet kadın hastalara göre daha fazlaydı. Kadınların %26,1'inde erkeklerin %49'unda mesleki maruziyet öyküsü vardı ( $p<0,05$ ).

- 6- Erkek hastalarda hava kirliliği olan Şehirlerde yaşama öyküsü daha fazlaydı. Erkeklerin %76,3'sında kadınlarınsa %52,4'nde hava kirliliği olan Şehirlerde yaşama öyküsü vardı, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).
- 7- Biomass maruziyetleri arasında fark olmamasına rağmen tandır ve ateşte pişirme öyküsü kadınlar arasında erkeklere kıyasla çok daha yaygındı ( $p<0,001$ ).
- 8- Sigara yks olmayan hastalarda tandır ve ateşte pişirme anamnezi daha fazlaydı ( $p>0,001$ )
- 9- Kadın hastalarda ailede dispne öyküsü olan bireylere daha fazla rastlandı. 12 (%63,1) kadın hastada ailede dispne öyküsü varken, 30 (%30,1) erkek hasta ailede dispne öyküsü mevcuttu ( $p<0,05$ ).
- 10- Erkek hastalar (%73) kadın hastalara (%30) göre ilk belirti olarak dispneydi daha fazla telaffuz etmişlerdi ( $p<0,05$ )
- 11- Kadın hastaların dispne başlangıç yaşı erkek hastalara göre daha gençti ( $p<0,05$ ).
- 12- Kadın hastaların FEV/FVC oranları erkek hastalardan daha yüksekti ( $p<0,05$ ).

13- Kadın (%65) hastalarda TB sekeli lezyonlar erkek hastalardan (%39) daha sık görülmüyordu ( $p=0,026$ ).

14- KOAH hastalarında TB sekelleri toplumdaki beklenen TB prevalansına göre sık görülmekte idi.

15- TB sekellerini taşıyan hastaların çoğu TB anamnezi vermemekte idi.

16- Sigara içmemiş hastalarda TB sekelleri daha fazla idi.

17- TB sekelleri taşıyan hastaların sigara dışındaki etiyolojik faktörleri TB sekeli taşımayanlardan farklı değildi.

18- Sekeli olan ve olmayan hastaların SFT değerleri benzerdi.

19- Sekeli olan hastaların ortalama karbondioksit basınçları daha yüksekti. (sekeli olanlarda ortalama  $\text{PaCO}_2$  46,4mm sekeli olmayanlarda 41,7  $p<0,05$ )

## ÖZET

### **Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığında Radyolojik Tüberküloz Sekellerinin Yaygınlığı ve Bu Sekelleri Taşıyan Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.**

KOAH artan prevalansı, mortalite ve morbiditesi ile ciddi bir sosyal sağlık sorunudur. Düşük sosyoekonomik düzeyi olan kimseleri etkileyen bu hastalık yine bu kesimi etkileyen akciğer TB' u ile etkileşmektedir. TB geçiren bireylerde havayolu obstrüksiyonu gelişmektedirler. Çalışmamıza göre toplumun TB insidansı göz önüne alındığında KOAH' lı hastalar içerisinde TB sekelleri beklenenden daha sıklıkla rastlandı. Geçirilmiş TB sekellerine sahip kadın KOAH olguları içinde sigara anamnezinden daha sık rastlandı. TB sekellerine sahip olan hastaların hatırı sayılır bir kısmı TB geçirdiklerinin farkında değildi ve tedavi almamışlardı. Geçirilmiş TB ve KOAH' ın birlikteliği tip 2 solunum yetmezliği ile ilişkili görünmekteydi.

Bu bulgular ışığında TB geçiren hastaların KOAH gelişimine yatkın olduğu hatırlanarak bu hastalar için koruyucu hekimlik hizmeti verilmelidir. TB enfeksiyonunun kontrol ve tedavisi KOAH epidemiyoloji, morbidite ve mortalitesi üzerine olumlu etkiler yaratacaktır.

Anahtar sözcükler: Etiyoloji, geçirilmiş akciğer tüberkülozu, KOAH, sıklık, hiperkapni

## SUMMARY

### **Frequency Of Radiologic Sequela of Prior Tuberculosis in COPD and Clinical Evaluation of Patients With This Sequelaes.**

COPD is a very serious social health problem with its increasing prevalence, mortality and morbidity. This patients with low socio-economic conditions, may also develop TB. The individuals got over TB develop airway obstruction. In the present study, we observed that TB scars amongst the patients with COPD, were more than the expected values when the TB incidence was taken into consideration. According to the medical history of the female patients with COPD, TB scars were more than cigarette smoking story. TB scars were more frequent in female patients compared to men. A considerable part of the patients with TB scars were unaware that they had TB and they had no treatment. The co-incidence of TB sequelae and COPD seemed to be associated with type-2 respiratory insufficiency.

In the light of these observations, it should be kept in mind that the patients with TB are tendency to develop COPD and so, protective medical service should be provided for these patients. The management and treatment of TB infection will positively influence the epidemiology and mortality of COPD.

Key words: Etiology, COPD, frequency, hypercapnia, primary pulmonary tuberculosis ,

## KAYNAKLAR

1. Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease. 2008
2. B.R. Celli, W. MacNee, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.
3. Paul S, Eva L, Cheryl S, Angela K, Elizabeth T. K, The Prevalence of COPD. *Chest* 2000; 117: 354-359.
4. Fei X, XiaoMei Y, Min Z, HongBing S, LinGeng L, YaoChu X, Mainland China urban and rural residents in regional and its association with smoking among prevalence of physician-diagnosed COPD. *Chest* 2005; 128: 2818-2823.
5. Sundeep S.S, Peter J. B. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers. (Review) *Lancet* 2009; 374: 733–43
6. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity *journal of physiology and pharmacology*. 2008;59(6): 19–34.
7. Dye JA, Adler KB. Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 1994; 49: 825-834.

8. Joanne L. W, Andrew C, Animal Models of Cigarette Smoke-Induced COPD · Chest 2002; 122; 301-306
  
9. Hangjun W, Xiangde L, Takeshi U, C. Magnus S, Yunkui Z, Tadashi K, John R. S, Debra J. R, Stephen I. R, Cigarette smoke inhibits human bronchial epithelial cell repair processes. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001; 25(6): 772-779
  
10. Mossman BT, Lounsbury KM, Reddy SP, Oxidants and signaling by mitogen-activated protein kinases in lung epithelium. Am J Respir Cell Mol Biol. 2006; 34: 666–669.
  
11. Wallace JM, Oishi JS, Barbers RG, Simmons MS, Tashkin DP, Lymphocytic subpopulation profiles in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood from tobacco and marijuana smokers. Chest 1994; 105: 847–852.
  
12. Skold CM, Lundahl J, Hallden G, Hallgren M, Eklund A, Chronic smoke exposure alters the phenotype pattern and the metabolic response in human alveolar macrophages. Clin. Exp. Immunol. 1996; 106: 108–113.
  
13. Rehan VK, Asotra K, Torday JS. The effects of smoking on the developing lung: insights from a biologic model for lung development, homeostasis, and repair. Lung. 2009; 187(5):281–290.
  
14. Peter J Barnes, The Cytokine Network in COPD. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2009; 41(6); 631-638

15. Sandra Ho, Greg H, Jessica A, Hubertus J, Mark H, Paul N. R, Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2007; 37:748–755,
16. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, Jarvholm B, Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *Eur Respir J* 2004; 23:402–406
17. Piera B, Sonia Q, Deborah M, Natalina L. C, Elena Z, Cristina E M, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and occupational exposures. (Review) *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2006; 1; 11-17
18. Rushton L. Occupational causes of chronic obstructive pulmonary disease. (Review) *Environ Health*. 2007; 22(3); 195–212.
19. Hong C, Mark S. G, The effects of outdoor air pollution on chronic illnesses *Mcgill J Med*. 2009;12(1); 58–64
20. Sean H. L,Stephan F. E, Particulate matter air pollution exposure: role in the development and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2009; 4(1); 233–43.
21. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, Demarco R, Norback D, Raheison C, Villani S, Wjst M, Svanes K, Anto J. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010 65: 14-20



22. Martinez FD. Heterogeneity of the association between lower respiratory illness in infancy and subsequent asthma. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 157–161
23. Gern JE, Martin MS, Anklam KA, Shen K, Roberg KA, Carlson-Dakes KT, Adler K, Gilbertson-White S, Hamilton R, Shult PA, et al. Relationships among specific viral pathogens, virus-induced interleukin–8, and respiratory symptoms in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 386–393
24. Bush A. COPD: A pediatric disease. *COPD.* 2008 Feb; 5(1): 53–67.
25. Isabelle R, Carol T, Diet and Obstructive Lung Diseases *Epidemiol. Rev.* 2001; 23(2): 268-287
26. Hu G, Cassano P, Antioxidant nutrients and pulmonary function: The third national health and nutrition examination survey (NHANES JII). *Am J Epidemiol* 2000; 151: 975–81
27. Kaprio J. Genetic epidemiology of smoking behavior and nicotine dependence. *COPD* 2009; 6(4): 304–310.
28. Davies GE, Soundy TJ, The genetics of smoking and nicotine addiction. ( Review) *S D Med.* 2009;No:43–9.

29. Edwin K. S, Avrum S, Peter D. Paré genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease the proceedings of the american thoracic society 2009; 6:539-542
30. Neil W. Schluger, The pathogenesis of tuberculosis the first one hundred (and twenty-three) years. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2005; 32: 251–256,
31. Laennec R. A, *Treatise on diseases of the chest*. London: T. and G. Underwood; 1821
32. Belisle J.T, Role of the major antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in cell wall biogenesis. *Science* 1997; 276: 1420–1422.
33. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: Structure, biosynthesis and site of drug action. *Current opinion in Chemical Biology* 1997; 1: 579–588.
34. Jarlier V, Nikaido H, Mycobacterial cell wall: structure and role in natural resistance to antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* 1994; 123: 11–18.
35. Daffé M, Draper P, The envelope layers of mycobacteria with reference to their pathogenicity. *Adv. Microb. Physiol.* 1998; 39: 131–203.
36. Brennan P. J, Structure, function, and biogenesis of the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis* 2003; 83(1–3): 91–97.

37. Seyfettin S, Balcı K, Coşkunsel, M. D. Ü. Tıp Fakültesi sağlık personelinin mikrofilm ve tüberkülin tarama sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks* 1985; 33: 176–178
38. Ethel L. N. M, Thiago N. P, Juliana L. F, Tiago R. M, Reynaldo D, Tuberculosis in health professionals: a new perspective on an old problem. (Review) *Article J Bras Pneumol.* 2009; 35(1): 83–90
39. Tanaka G, Shojima J, Matsushita I, Nagai H, Kurashima A, Nakata K, Toyota E, Kobayashi N, Kudo K, Keicho N. Pulmonary Mycobacterium avium complex infection: association with NRAMP1 polymorphisms. *Eur Respir J.* 2007; 30: 90–96
40. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, McAdam KP, Whittle HC, Hill AVS. Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africans. *N Engl Med.* 1998; 338: 640–644
41. Comstock GW, Tuberculosis in twins: a re-analysis of the Prophit survey. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 621–624
42. Chakravarti MR, Vogel F. A twin study on leprosy. *Top Hum Genet* 1973; 1: 1–123
43. Van der Eijk, EA, van de Vosse E, Vandenbroucke J P, van Dissel J T, Heredity versus environment in tuberculosis in twins: The 1950s United Kingdom prophit survey Simonds and Comstock revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1281–1288

44. Delgado J C, Baena A, Thim S, Goldfeld A E, Aspartic acid homozygosity at codon 57 of HLA-DQ {beta} is associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Cambodia. *J. Immunol.* 2006; 176: 1090–1097
45. Leandro C C S, Rocha M A., Cardoso C S A, Bonecinilmeida M G, Genetic polymorphisms in vitamin D receptor, vitamin D-binding protein, Toll-like receptor 2, nitric oxide synthase 2, and interferon- $\gamma$  genes and its association with susceptibility to tuberculosis. (Review) *A Braz J Med Biol Res.* 2009; 42(4): 312–322
46. Suzanne V, Robin M W, Nulda B, Madalene R, Gian D S, Martien W B, Donald A E, Marcel A B, Paul D,V,H, Rate of reinfection tuberculosis after successful treatment is higher than rate of new tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine* 2005; 171: 1430-1435
47. Kocabaş A (Editör). *Tüberküloz kliniği ve kontrolü* Ankara Emel matbaası 1991:230, 401–405
48. Ahmet A, Süleyman K, Mehmet ü, İsparta ve civarında PPD müsbetliği araştırması. *SDÜ Tıp fakültesi dergisi* 1994; 1(1): 18–21.
49. Miller WT, Miller Jr WT. Tuberculosis in the normal host: radiological findings. *Emin Roentgenol* 1993;28:109–118.
50. Lee KS, Song KS, Lim TH, et al. Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans. *AJR* 1993;160:753–758.

51. Miller WT, MacGregor RR. Tuberculosis: frequency of unusual radiographic findings. *AJR* 1978;130:867–875.
52. Im JG, Song KS, Kang HS, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology* 1987;164:115–119.
53. Agrons GA, Markowitz RI, Kramer SS. Pulmonary tuberculosis in children. *Semin Roentgenol* 1993;28:158–172.
54. Palmer P E S, Pulmonary tuberculosis—usual and unusual radiographic presentations. *Semin Roentgenol* 1979; 14: 204–242.
55. Stransberry SD. Tuberculosis in infants and children. *J Thorac Imag* 1990; 5: 17–27
56. McAdams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995;33:655–678.
57. Buckner CB, Walker CW. Radiological manifestations of adult tuberculosis. *J Thorac Imag* 1990; 5: 28–37.
58. Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM. Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol* 2003; 13: 1771–1785.

59. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Tuberculosis of central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR* 1997; 169: 649–653.
60. Kim Y, Song KS, Goo JM, Lee JS, Lee KS, Lim TH. Thoracic sequelae and complications of tuberculosis. *Radiographics* 2001; 21: 939–958.
61. Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR*. 1986; 146: 497–506
62. Im J, Itoh H, Shim Y, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology* 1993; 186: 653–660
63. Kuhlman JE, Deutsch JH, Fishman EK, et al. CT features of thoracic mycobacterial disease. *Radiographics* 1990;10: 413–431.
64. Lee JY, Lee KS, Jung KJ, et al. Pulmonary tuberculosis: CT and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2000; 24: 691–698.
65. Lee KS, Kim YH, Kim WS, Hwang SH, Kim PN, Lee BH. Endobronchial tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15: 424–428.
66. Fraser RS, Pare JAP, Pare PD, et al. *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia: WB Saunders; 1991;; 4: 882–939.

67. Harisinghani MG, McCloud TC, Shepard JAO, Ko JP, Shroff MM, Mueller PR. Tuberculosis from head to toe. *Radiographics* 2000; 20: 449–470.
68. Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, Yalniz O, Erkmen G. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2: 164–167.
69. Laurent F, Lederlin M, Corneloup O, Latrabe V, Montaudon M. Chest CT: spectrum of normal findings *J Radiol.* 2009; 90 :1776-1788.
70. Theresa C M, Robert J L, Robert A N, Charles E P, Joseph S, Paul S, The apical cap. (Review) *AJR* 1981; 137:299-306,
71. Pilar C-G, Javier M-D, Javier R-G, Antonio M-Co, Elena G-V, Valentin H B, Angel G M, Rodrigo J-G, Characteristics of chronic obstructive pulmonary disease in Spain from a gender perspective *BMC Pulmonary Medicine* prepublished online 2009; 9:2
72. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-89.
73. Mannino D, Homa D, Akinbami L, Ford E, Redd S. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ.* 2002; 51: 1–16.

74. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532.

75. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875–1881

76. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, Allison MJ, Studnicka M, Jensen RL, Buist AS. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest* 2007; 131; 29–36

77. Baykal Y. KOAH üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; 24: 3-18.

78. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi (ADNKS) Nüfus Sayımı Sonuçları Türkiye İstatistik Kurumu Veri Tabanı 2008 verileri.

79. Martinez F, Curtis J, Sciruba F, Mumford J, Giardino N, Weinmann G, Kazerooni E, Murray S, Criner G, Sin D, et al.: NETT Research Group. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 243–252

80. WHO report of the global tobacco epidemic, 2008



81. Günay S, Melikşah E, Sema Ç, Vasfiye D, Cumali K, Mardin kent merkezinde 15 yaş üstü kadınlarda sigara içme sıklığı . TAF Prev Med Bull. 2008; 7(2): 141–146

82. Hasan Ö, Sevinç U, Mutlu M, Emine Y, Nazmiye K, Günay Ş, Canan Ç, Aydın Y, Alp T, Eyüp S, Hülya Ç, Ömer D D, Mustafa S, Fahri I, Faruk Ç, Şükrü D, Kadir B, Ali Ö, Ankara toplumunun çeşitli kesimlerinde sigara içme sıklığı ve sigara içenlerde dispepsi. T. Klinik Tıp Bilimleri 1992: 12; 258-263

83. Ömer F T, Cengiz H A, Elçin E, Bikemgül Ö, İbrahim A, İbrahim K, Hakan K, Elif T, Genç erişkin erkekler arasında nikotin bağımlılığı, sigara içme sıklığı ve bunları etkileyen faktörler. TAF Prev Med Bull. 2006; 5(2): 105–117

84. Ramirez-Venegas A, Sansores RH, Perez-Padilla R, et al. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease due to biomass smoke and tobacco. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 393–397.

85. Moran-Mendoza O, Perez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12: 1092–98.

86. Fullerton D G, Semple S, Kalambo F, Suseno A, Malamba R, Henderson G, Ayres J G, Gordon S B, Biomass fuel use and indoor air pollution in homes in Malawi. Occupational and Environmental Medicine 2009; 66: 777–783

87. Dales RE, Mehdizadeh A, Aaron S D, Vandemheen K L, Clinch J, Sex differences in the clinical presentation and management of airflow obstruction. *Eur Respir J* 2006; 28: 319–322
88. Mark T D, George R W, Marilyn G F, Raul S J Er, John R, William C B, Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *CHEST* 2007; 132: 464–470
89. Willcox PA, Ferguson AD. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir Med.* 1989; 83(3): 195–8.
90. Jotam G. Pasipanodya, MB, Thaddeus L. Miller, MPH, Mauricio V, Guadalupe M, Robert G, Sejong B, Gerry D, Stephen E. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest* 2007; 131: 1817–1824
91. By S. C. Poh Airway obstruction in patients with treated pulmonary tuberculosis . *Singapore medical Jurnal* 1975;16(1): 43-47
92. Mohamed S H, Predictive factors of poor lung function in cured tuberculosis patients. *Bahrain Med Bull.* 2002; 24(1): 19-22.
93. Hiroshi K, Akira S, Tetsuya S, Koichiro T, Yoshikazu K, Takayuki K and Institutions participating in the Respiratory Failure Research Group in Japan , Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and sequelae of pulmonary tuberculosis *Internal Medicine* 1998: 37(4): 354-359

94. Eva H, Tanusha S, Gavin C, Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax* 2000; 55: 32–38

95. Eun Y H, Eun J C, Chang H L, Young W K, Sung K H, Young-Soo S, Hyun J L, Jae-Joon Y, Radiographic improvement and its predictors in patients with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases* Pages 2009; 13(6): 371-376

96. M. S. Al-hajjaj and I. A. Joharjy Predictors of radiological sequelae of pulmonary tuberculosis *acta radiologica* 2000; 41: 533–537

97. Kawabata Y, Iwai K, Tuberculosis sequelae: pathological findings *Kekkaku: [Tuberculosis]*.1991;65(12):839–45.

98. Wei S Z, Kar K C, Tai H L, Peymané K, Hubert L, Chao Q J, Rachel E J, Martin R M, Prior tuberculosis, smoking and airflow obstruction: A cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study *Chest*; Prepublished online October 9