

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BRONŞEKTAZİ VE SPONTAN PNÖMOTORAKSDA
GALEKTİN-3 EKSPRESYONU**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet NASIR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Refik ÜLKÜ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR
2009**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca asistanı olmaktan onur ve mutluluk duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cemal ÖZÇELİK'e,

Her zaman, her konuda desteğini esirgemeyen ve eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Refik ÜLKÜ'ye,

Eğitimim süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma imkanı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. Şevval EREN'e,

Beş yıl boyunca ağabeyim gibi bildiğim ve zor zamanlarımda hep desteğini gördüğüm değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Serdar ONAT'a,

Tezimin histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalarında katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Yusuf NERGİZ ve eşim Uzm. Dr. Yasemin NASIR'a,

İhtiyacım olduğunda yardımlarını esirgemeyerek her zaman destek olan Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tüm asistan ve çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim boyunca en büyük fedakarlığı ve sabrı gösteren, canımdan çok sevdiğim kızlarım Ceren Aydan NASIR ve Didem Aysu NASIR'a

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Ahmet NASIR

Diyarbakır, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR SAYFASI	I
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	II
RESİMLER DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	X
GRAFİKLER DİZİNİ	XI
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XII
ÖZET	XIV
ABSTRACT	XVI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bronşların Embriyolojik Gelişimi ve Histolojisi	5
2.1.1. Bronşların Embriyolojik Gelişimi	5
2.1.2. Bronşların Histolojisi	6
2.2. Bronşektazi	7
2.2.1. Bronşektazi Patogenezi	7
2.2.2. Bronşektazinin Anatomik Sınıflandırılması	8
2.2.3. Bronşektazi Etyolojisi ve Predispozan Faktörler	8
2.2.4. Bronşektazi Kliniği	14
2.2.5. Bronşektazi Tanısı	15
2.2.5.1. Postero-Anterior Akciğer Grafisi	15
2.2.5.2. Bronkografi	15
2.2.5.3. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)	16
2.2.5.4. Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi	16
2.2.5.5. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)	17
2.2.5.6. Diğer Testler	17
2.2.6. Bronşektazi Komplikasyonları	19

2.2.7.	Bronşektazi Tedavisi ve Prognoz	19
2.2.7.1.	Tıbbi ve Konservatif Tedavi	19
2.2.7.2.	Cerrahi Tedavi	20
2.2.7.3.	Prognoz	22
2.3.	Spontan Pnömotoraks	22
2.3.1.	Primer Spontan Pnomotoraks (PSP)	25
2.3.1.1.	PSP’da İnsidans ve Etiyolojik Faktörler	25
2.3.1.2.	PSP Patofizyolojisi	26
2.3.1.3.	PSP Kliniği	27
2.3.1.4.	PSP Fizik Muayene Bulguları	27
2.3.1.5.	PSP Tanısı	27
2.3.1.6.	PSP Tedavisi	29
2.4.	Akciğer Hastalıklarında İmmünohistokimyanın Önemi	36
2.5.	Lektinler	39
2.5.1.	Galektin-3	40
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1.	Çalışma Gruplarının Oluşturulması	43
3.2.	Cerrahi Öncesi Hazırlık	44
3.3.	Cerrahi Teknik	45
3.4.	Histokimyasal Yöntemler	46
3.4.1.	Akciğer Doku Örneklerinin Alınması	46
3.4.2.	Bloklama ve Kesit Alma	46
3.4.3.	Rutin Işık Mikroskopik Gözlemler	46
3.5.	İmmünohistokimyasal Gözlemler	46
3.5.1.	Gal-3 immünreaktivitesini göstermek için uygulanan immüno-peroksidaz tekniği protokolü	46
3.6.	İstatistiksel Analiz	48
4.	BULGULAR	49
4.1.	Cinsiyet ve Yaş Bulguları	49
4.2.	Kan Grupları	50
4.3.	Semptomlar	51

4.4.	Sigara Kullanımı ve Özgeçmiş Bulguları	52
4.5.	Balgam Kültürü ve Balgamda ARB Bulguları	52
4.6.	Fizik Muayene Bulguları	53
4.7.	Tam Kan Sayımı Bulguları	54
4.8.	Biyokimyasal Bulgular	54
4.9.	Sedimentasyon ve C Reaktif Protein Değeri Bulguları	54
4.10.	Kan Gazları	54
4.11.	İmmünglobulin, Kompleman ve Alfa-1 Antitripsin Düzeyleri	54
4.12.	Solunum Fonksiyon Testi Bulguları	54
4.13.	Bronşektazi Grubu PA Akciğer Grafisi ve YRBT Bulguları	55
4.14.	PSP Grubu PA Akciğer Grafisi ve YRBT Bulguları	56
4.15.	Bronşektazi Grubu Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi Bulguları	57
4.16.	Bronşektazi Grubuna Uygulanan Cerrahi Tedavi Yöntemleri	58
4.17.	PSP Grubuna Uygulanan Cerrahi Tedavi Yöntemleri	60
4.18.	Bronşektazi Grubu 1. ve 2. Drenlerin Çekilme Süreleri	61
4.19.	PSP Grubu Dren Çekilme Süreleri	62
4.20.	Morbidite ve Mortalite	62
4.21.	Taburculuk ve Toplam Yatış Süreleri	64
4.22.	Patoloji Sonuçları	65
4.23.	Histokimyasal Bulgular	66
4.23.1.	Bronşektazi Grubu H&E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları	66
4.23.2.	PSP Grubu H&E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları	71
4.23.3.	Bronşektazi Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları	74
4.23.4.	PSP Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları	82
4.23.5.	İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi	86
5.	TARTIŞMA	88
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	103
	KAYNAKLAR	104
	EKLER	121
	Ek 1	121
	Ek 2	123

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Sağ akciğer üst ve orta lobda bronşektazisi olan hastanın PA akciğer grafisinde izlenen bal peteği (A) ve YRBT’de izlenen taşlı yüzük (B) işaretlenmiş görüntüleri.	16
Resim 2. Sağ akciğer orta ve alt lobda bronşektazisi olan hastanın YRBT’sinin (A) Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi (B) ile karşılaştırılması. YRBT’de bronşektatik sağ orta ve alt lobun, sintigrafide işaretlenmiş defektif perfüzyon görüntüleri.	17
Resim 3. PSP’lı hastanın PA akciğer grafisi (A) ve aynı hastanın tüp torakostomi sonrası çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (B).	28
Resim 4. SFT yapılan bir hasta.	54
Resim 5. Sol akciğer alt lob ve lingula bronşektazisi olan hastanın PA akciğer grafisi (A) ve YRBT (B,C,D) görüntüleri.	55
Resim 6. Sol PSP’li hastanın PA akciğer grafisi (A) ve YRBT (B) görüntüleri. PA akciğer grafisinde pnömotoraks hattı (oklar), YRBT’de sol akciğer üst lob apikalindeki bül (ok) izlenmektedir.	57
Resim 7. Sol akciğer alt lob ve lingulada lokalize bronşektazisi olan hastanın YRBT (A) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi (B), sintigrafide YRBT ile uyumlu perfüzyon defekti (oklar) izlenmektedir.	57
Resim 8. Hastalara uygulanan çift lümenli entübasyon tüpü (A), epidural kateter ve lateral dekubit pozisyon (B).	58
Resim 9. Posterolateral torakotomi (A) ve bronşektazi nedeniyle yapılan sol alt lobektomi rezeksiyon materyali (B).	59

Resim 10. Rezeksiyon sonrası granülasyon dokusu ile kaplanmış ve bronş mukozası içine gömülmüş olan bitki başağı. **60**

Resim 11. VATS uygulaması (A), wedge rezeksiyon yapılan apikal böl (B) ve operasyon sonrası sütüre edilen trokar giriş insizyonları (C). **60**

Resim 12. Sol PSP nedeniyle apikal segmente wedge rezeksiyon (A) ve bronşektazi nedeniyle sol alt lobektomi+lingulektomi (B) yapılan hastaların taburculuğu sırasındaki PA akciğer grafileri. **64**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Bronşektazi. Bronş duvarı ve solunum epitelinde (Ep.) (sarı oklar), lamina propriada (LP) (mavi oklar) ve submukozada (SM) (yeşil oklar) yoğun akut ve kronik inflamatuvar hücreler, ödem ve bronşial epitelde yer yer (ok başları) dökülme, ülserasyon ve silialı hücrelerde azalma izlenmektedir, BL: Bronş Lümeni (H&E, Orijinal Büyütme X 80). **67**

Şekil 2. Bronşektazi. Bronş duvarında solunum epitelinde (sarı oklar), lamina propriada (mavi oklar) ve submukozada (yeşil oklar) yoğun akut ve kronik inflamatuvar hücreler (diffüz lenfosit infiltrasyonu), lamina propria ve submukozada fibröz doku artışı) ödem, bronşial epitelde yer yer dökülme ve ülserasyon (ok başları), silialı hücrelerde azalma, bronşial dilatasyon ve duvar harabiyeti sonucunda, bronş lümenine (BL) yakın yerleşimli bir bronşial ven (BV) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). **68**

Şekil 3. Bronşektazi. Bronşial epitelde yer yer dökülmeler, apoptotik hücreler (piknotik nükleuslar) ve ülserasyon (ok başları), intraepitelyal inflamatuvar hücreler (sarı oklar), silialar (siyah oklar), yaygın silia kaybı (kırmızı oklar), serö-müköz bezlerde hiperplazi (SMB) ve düz kas (DK) harabiyeti izlenmektedir (H&E, Orijinal Büyütme X 80). **69**

Şekil 4. Bronşektazi. Plevra izlenmektedir. Oklar plevranın tek katlı yassı mezotel hücre nükleuslarını işaret etmektedir. Visseral plevranın mezotel hücreleri (kırmızı oklar), subplevral alandaki bağ doku liflerinde kalınlaşma ve vasküler yapılarda konjesyon (siyah ok) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). **70**

Şekil 5. PSP. Segment bronşu solunum epiteli, submukoza tabası, düz kaslar, goblet hücreleri (sarı oklar) ve silialar (siyah oklar) normal görünümde izlenmektedir, Ep.:Epitel, DK: Düz Kaslar (H&E, Orijinal Büyütme X 160). **71**

- Şekil 6.** PSP. Segment bronşu epiteli ve lamina propria normal görünümde izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). **72**
- Şekil 7.** PSP. Bronş kesitinde siliaların devamlılığı (mavi oklar) ve lenfoid doku (LD) normal görünümde izlenmektedir (H&E, Orijinal Büyütme X 160). **72**
- Şekil 8.** PSP. Plevrada, mezotel tabakası (oklar) ve submezotelial alanlarda ayrılmalar izlenmektedir, SM: Submezotelial Alan (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160). **73**
- Şekil 9.** Bronşektazi. Segment bronşlarında dilatasyon ve solunum epitelinde, "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 16). **75**
- Şekil 10.** Bronşektazi. Segment bronşu solunum epitelinde, "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 40). **75**
- Şekil 11.** Bronşektazi. Segment bronşu solunum epitelinde, "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 80). **76**
- Şekil 12.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde lenfositler, silialı hücre kaybı ve "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **76**
- Şekil 13.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde artmış lenfosit infiltrasyonu ve "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **77**
- Şekil 14.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet, silialı hücre kaybı ve "3+" kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **77**
- Şekil 15.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "2+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **78**

- Şekil 16.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "2+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **78**
- Şekil 17.** Bronşektazi. Bronş epitelinde harabiyet, bazal membranda kalınlaşma (oklar) ve "1+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **79**
- Şekil 18.** Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "1+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **79**
- Şekil 19.** Bronşektazi. Alveoller normal görünümde, alveolar makrofajlar ve Tip II pnömositlerdeki Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **80**
- Şekil 20.** Bronşektazi. İmmünreaktivite göstermeyen plevra izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **80**
- Şekil 21.** Bronşektazi. Negatif kontrol kesiti. (Orijinal Büyütme X 160). **81**
- Şekil 22.** PSP. Segment bronşu normal görünümü ve epitelin "3+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **83**
- Şekil 23.** PSP. Segment bronşu epitelindeki "2+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **83**
- Şekil 24.** PSP. Segment bronş epitelindeki "1+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160). **84**
- Şekil 25.** PSP. Alveoler makrofajlar (oklar) ve Tip II pnömositlerdeki (ok başları) Gal-3 immünreaktivitesi. (Orijinal Büyütme X 160). **84**
- Şekil 26.** PSP. Plevrada endotelial (oklar) ve subendotelial tabakada (SE) Gal-3 immünreaktivitesi izlenmemektedir (Orijinal Büyütme X 80). **85**
- Şekil 27.** PSP. Negatif kontrol kesiti. (Orijinal Büyütme X 160). **85**

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Bronşektazi etyopatogenezi.	9
Tablo 2. Lokalize ve diffüz bronşektazi.	10
Tablo 3. Bronşektazi etyolojisi.	11
Tablo 4. Bronşektazi tanı yöntemleri.	18
Tablo 5. Bronşektazi komplikasyonları.	19
Tablo 6. Pnömotoraks sınıflaması.	24
Tablo 7. Vanderschueren sınıflaması ve tedavi yöntemleri.	33
Tablo 8. Olguların cinsiyet dağılımı.	49
Tablo 9. Olgulara ait semptomların Test İstatistik sonuçları.	51
Tablo 10. Olgulara ait fizik muayene bulgularının Test İstatistik sonuçları.	53
Tablo 11. YRBT’deki bronşektazi lokalizasyonları ve ek patolojik bulgular.	56
Tablo 12. Bronşektazili olgularda yapılan rezeksiyonlar.	59
Tablo 13. PSP’li olgularda yapılan rezeksiyon bölgeleri.	61
Tablo 14. Bronşektazili olgularda gelişen morbiditeler.	63
Tablo 15. Bronşektazili olgulardaki ek patolojiler.	65
Tablo 16. PSP’li olguların patoloji sonuçları.	65
Tablo 17. Grupların gal-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma yüzdeleri ve Test İstatistik değerleri.	86

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı grafiği.	49
Grafik 2. Olguların yaş ortalamaları grafiği.	50
Grafik 3. Olguların kan grupları grafiği.	50
Grafik 4. Olgulara ait semptomlar grafiği.	52
Grafik 5. Bronşektazi grubu dren süreleri.	61
Grafik 6. PSP grubu dren süreleri.	62
Grafik 7. Grupların yatış süreleri.	64
Grafik 8. Bronşektazi ve PSP gruplarının Gal-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma yüzdeleri.	87

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
ARB	: Asido Rezistan Bakteri
BAL	: Bronkoolalveoler Lavaj
BGOF	: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
BK	: Beyaz Küre
BL	: Bronş Lümeni
BV	: Bronşial Ven
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
cm	: santimetre
cm³	: santimetreküp
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı)
CRP	: C Reaktif Protein
Dk	: Dakika
DK	: Düz Kas
EKG	: Elektokardiografi
EMT	: Epithelial to Mesenchymal Transition
Ep.	: Epitel
FEV1	: Zorlu Ekspirasyonun 1. Saniyesinde Atılan Hava Volümü
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
Gal-3	: Galektin-3
H&E	: Hematoksilen Eozin
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
İHK	: İmmünohistokimya
İSK	: İmmünsitokimya
kDa	: kiloDalton

KHDAK	:	Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTD	:	Kapalı Toraks Drenajı
LD	:	Lenfoid Doku
LP	:	Lamina Propria
mEq/L	:	miliekivalan/Litre
mm	:	milimetre
mRNA	:	messeger-Ribo Nükleik Asit
NK	:	Naturel Killer
O₂	:	Oksijen
OR	:	Otozomal Resesif
OVA	:	Ovaalbumin
PA	:	Postero-Anterior
PaO₂	:	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PBS	:	Phosfat Buffer Saline
PMNL	:	Poli Morfo Nükleer Lökosit
PSP	:	Primer Spontan Pnömotoraks
SFT	:	Solunum Fonksiyon Testi
SM	:	Submukoza
SMB	:	Serö-müköz Bezler
SMe	:	Submezotelial Tabaka
SSP	:	Sekonder Spontan Pnömotoraks
TGF-β	:	Transforming Growth Factor-Beta
Tm	:	Tümör
TNF-α	:	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
VATS	:	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
vb	:	ve benzeri
YRBT	:	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

ÖZET

BRONŞEKTAZİ VE SPONTAN PNÖMOTORAKSDA GALEKTİN-3 EKSPRESYONU

İlk kez Laennec tarafından 1819'da tarif edilen bronşektazi, kronik nekrotizan enfeksiyon nedeniyle oluşan patolojik değişiklikler sonucunda bronşların anormal ve kalıcı dilatasyonudur. Bronşektazinin medikal tedavisini, uygun antibiyotik seçimi, postural drenaj, bronkodilatatör ve kortikosteroid kullanımı oluşturmaktadır. Cerrahi tedavi yaygın bronşektazili olgulardan daha ziyade, izole lobar bronşektazisi olan hastalarda uygulanmaktadır. Cerrahi tedavide en iyi sonuçlar, akciğer fonksiyon kaybının az olduğu hastalarda elde edilmektedir. Palyatif cerrahi ise medikal olarak semptomların düzeltilemediği ve enfeksiyonların kontrol altına alınamadığı olgularda uygulanabilmektedir.

Pnömotoraks, plevranın iki yaprağı arasında hava toplanması sonucunda, akciğerin kısmen veya tamamen çökmesi ile sonuçlanan bir klinik tablodur. Altta yatan görünür herhangi bir akciğer patolojisine bağlı olmadan, kendiliğinden gelişen pnömotoraksa, primer spontan pnömotoraks denir. Primer spontan pnömotoraks genellikle akciğerin bir alanında lokalize olan büllerin yırtılması ile oluşur. Sekonder spontan pnömotoraks ise altta yatan bir akciğer patolojisine bağlı olarak, en sık yaşlı amfizemli hastalardaki büllerin yırtılmasıyla oluşurken, kistik fibrozis, astım, langerhans hücreli granülomatozis, sarkoidozis, akciğer absesi, tüberküloz ve pneumocystis pnömonisi nedeniyle de oluşabilmektedir. Tekrarlayan spontan pnömotoraks, sağlıklı genç hastalarda (primer spontan pnömotoraks) olabileceği gibi altta yatan akciğer hastalığı olan (sekonder spontan pnömotoraks) kişilerde de oluşabilmektedir. Spontan pnömotoraksın tedavisinde, iğne ile aspirasyon, birinci epizod pnömotoraksda tüp drenajı ve/veya kimyasal plörodezis, süreklilik gösteren veya tekrarlayan olgularda ise video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) veya torakotomi ile cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Galectin-3, lektin ailesinden, β -galaktozid bağlayıcı bir proteindir. Ekstrasellüler alanda, bazal membrandaki laminine bağlanmak için integrin reseptörleri ile yarışarak, solunum epitel hücrelerinde proliferasyona neden

olabilmektedir. Galectin-3, epitel proliferasyonu/apoptozisi üzerine olan etkileri ve nötrofil aktivasyonuna neden olması ile, akciğer kanseri ve astım gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Galectin-3'ün epitel değişiklikleri ve nötrofil infiltrasyonu ile karakterize bir hastalık olan bronşektazideki rolü ve ayrıca primer spontan pnömotoraksdaki rolü henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada bronşektazi tanısı ile lobektomi ve/veya wedge rezeksiyon yapılan hastalar ile primer spontan pnömotoraks tanısı alıp wedge rezeksiyon yapılan hastaların akciğer dokularındaki galectin-3 ekspresyonu incelendi. Bronşektazi ve pnömotoraksda hava yollarında oluşan histopatolojik değişikliklerin daha ayrıntılı olarak incelenmesi bu hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılmasına, hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Galectin-3 ekspresyonu, Bronşektazi, Spontan Pnömototaks.

ABSTRACT

GALECTIN-3 EXPRESSION IN BRONCHIECTASIS AND SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX

Bronchiectasis, first described in 1819, by Laennec as the pathologic changes of abnormal bronchial dilatation with chronic necrotizing infection, now generally refers to the clinical syndrome caused by abnormal dilatation of bronchi. Nonsurgical treatments included appropriate antibiotic therapy, postural drainage with vibratory massage, and also possibly bronchodilator and corticosteroid treatments. Surgical intervention can be indicated in patients with isolated lobar bronchiectasis in whom there is no underlying condition that is associated with more generalized bronchiectasis. The results are best where the lobe contributes little to lung function. Palliative surgery is sometimes considered when a localized area of bronchiectasis cannot be symptomatically controlled medically and acts as a pool for infection.

A pneumothorax is the presence of air between the two layers of pleura, resulting in partial or complete collapse of the lung. A pneumothorax that occurs without any apparent cause in people without a known lung disorder is called a primary spontaneous pneumothorax. Primary spontaneous pneumothorax usually occurs when a small weakened area of lung (bullae) ruptures. Spontaneous pneumothorax also occurs in people with an underlying lung disorder (secondary spontaneous pneumothorax). This type of pneumothorax most often results from the rupture of a bulla in older people who have emphysema, but it also occurs in people with other lung conditions, such as cystic fibrosis, asthma, Langerhans' cell granulomatosis, sarcoidosis, lung abscess, tuberculosis, and Pneumocystis pneumonia. Recurrent spontaneous pneumothorax is a disabling disorder, which may present either in young and otherwise healthy patients (primary pneumothorax) or as a complication of an underlying lung disease (secondary pneumothorax). The current treatment options vary from observation, catheter aspiration, continuous thoracic drainage for first episodes of pneumothorax, chemical pleurodesis, videoassisted thoracic surgery (VATS) and thoracotomy for recurrent or persistent spontaneous pneumothorax.

Galectin-3 is a member of a β -galactoside-binding animal lectin family. Galectin-3 can enhance the proliferation of respiratory epithelial cells by limiting adhesion to the basement membrane through competition with integrin receptors for the binding of laminin in the extracellular matrix. Galectins-3 regulate epithelial proliferation/apoptosis and neutrophil activation, and are implicated in lung cancer and asthma. The role of galectin-3 in bronchiectasis characterised by epithelial changes and neutrophil infiltration and as well in primary spontaneous pneumothorax, remains unknown.

In this study, galectin-3 expression was detected by immunohistochemically in the bronchial epithelium of lung specimens from 20 bronchiectasis patients and 10 spontane pneumothorax patients. The detail examination of Galectin-3 expression with immunohistochemicaly tecnicas and other histopathological changes to be formed in the airways in bronchiectasis and spontaneous pneumothorax cases, can be contribute to explain the etiopathogenesis and to learn more about these diseases, and to develop the new approaches in the treatment of theses diseases.

Keywords: Galectin-3 expression , Bronchiectasis, Spontaneous Pneumothorax.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bronşektazi kronik, tekrarlayan veya ağır enfeksiyon/inflamasyona bağlı olarak, bronşların musküler ve elastik yapılarındaki destrüksiyonuna bağlı kalıcı dilatasyonu ve distorsiyonuna verilen isimdir. Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tarif edilmiştir (1, 2, 3). Olguların yarısından fazlasında hastalığın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, etyolojide çoklu genetik, anatomik ve sistemik faktörler rol oynamaktadır. Tüm dünyada prevalansı küçümsenemeyecek kadar yüksektir.

Hastalığın en önemli klinik özelliği kronik prodüktif öksürüktür. Tanı Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) ile konur. Tedavinin amacı sekresyon klirensini iyileştirmek, atakları kontrol etmek ve kolonize mikroorganizma yükünü azaltmaktır. Öksürük hastalığın en önemli bulgusu olmasına karşın, kronik öksürüklü olguların sadece % 4'ünde bronşektazi saptanır (4). Bronşektazi olguların ciddiyetlerine göre hafiften ağıra doğru silendirik, varriköz veya kistik yapıda olabilmektedir (1, 2, 5, 6).

Gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi gelişiminde rol oynayan etkenlerin başında enfeksiyonlar gelmektedir. Oldukça sık rastlanan kızamık, tüberküloz ve boğmaca dışında; adenovirüsler, herpes virüsler, mycoplasma pneumoniae ve aspergillus fumigatus da bronşektaziyle sonlanan alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu olabilmektedir. (1, 2, 5, 6). Enfeksiyonlar dışında, özellikle gelişmiş ülkelerde kistik fibrozis, bronşektazinin oluşumunda sık karşılaşılan etyolojik bir faktördür. Ayrıca silier disgenezi sendromları, yabancı cisim aspirasyonları, sağ orta lob sendromu, immün yetersizlikler ve iyi kontrol edilmemiş astım bronşiale de bronşektaziyle sonlanabilmektedir (1, 2, 5, 6, 7, 8, 9).

Yıllardır semptomatik lokalize olgularda cerrahi tedavi ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Preoperatif postural drenaj ve bronkoskopi ile trakeobronşiyal temizlik, operasyon sonrası oluşabilecek atelektazi, pnömoni, bronkoplevral fistül, ampiyem gibi komplikasyonların azaltılmasında büyük önem taşımaktadır. Ayrıca altta yatan endobronşiyal sebepleri saptamada da bronkoskopiden yararlanılmaktadır (10,11).

Pnömotoraks intraplevral boşlukta hava birikmesi ve buna sekonder gelişen akciğer kollapsı olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojik olarak dış bir etkene bağlı olup

olmamasına göre spontan ve edinsel pnömotoraks şeklinde ikiye ayrılır. Spontan pnömotoraks ise, primer, sekonder ve neonatal pnömotoraks olarak sınıflandırılır. Sekonder spontan pnömotoraks, radyolojik veya klinik olarak altta yatan bir pulmoner patoloji, örneğin kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), büllöz anfizem gibi hastalıklarla bağlantılıdır ve daha çok yaşlılarda gelişir. (12,13, 14,15).

Primer spontan pnömotoraks (PSP) ise radyolojik veya klinik bir hastalığı olmaksızın gelişen pnömotorakslara verilen isimdir. Bül ve blebler patogeneizde rol oynar (13). Bül ve blebler çoğunlukla torakoskopi veya torakotomi operasyonlarında saptanır. Primer spontan pnömotoraks prevalansı kadınlarda 1/100.000, erkekler’de ise 7/100.000 her yıl oranındadır. Adölesanlarda bu oran daha da yüksektir (16). Selektif vakalarda “bekle ve gör” tutumu kabul edilmesine rağmen, spontan pnömotoraksın ilk epizodunda genel olarak kabul edilen tedavi protokolü, tüp torakostomi ile plevral drenajdır. Son yıllarda PSP’in birinci epizodunda Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) ile bül/blep eksizyonu ve plevral abrazyon stratejisi yaygın destek görmektedir (17, 18, 19).

Spontan pnömotoraksın tekrarlama veya tedavisindeki başarısızlık durumunda cerrahinin zamanlaması ve cerrahinin çeşidi hakkında da kabul edilmiş ortak bir strateji yoktur. Tedavi alternatifleri arasında tüp torakostomi ile plevral drenajın tekrarı (kimyasal plöredezis ile birlikte veya değil) ve VATS veya torakotomi ile bül/bleb eksizyonu (plevral abrazyon veya kimyasal plöredezis ile birlikte veya değil) operasyonlarıdır.

Tekrarlayan PSP’te efektif metod, VATS ya da torakotomi ile yapılan cerrahi yöntemler olmasına rağmen; performansı düşük hastalarda daha az invaziv olması nedeniyle tüp torakostomi sonrası doksasiklin, talk, tetrasiklin gibi sklerozan ajanlarla yapılan plöredezis tercih edilebilmektedir. (19, 20, 21).

Bundan başka yapılan son çalışmalarda, daha önce tek taraflı PSP öyküsü olup cerrahi tedavi alan hastaların % 50 oranında diğer taraf akciğerinde de bül/bleblerin olduğu bildirilmektedir. Yüksek oranda risk altındaki bu grup hastalara profilaktik amaçlı, hasta konforu yüksek, komplikasyon ve morbiditesi düşük olan VATS ile bül/bleb eksizyonu gittikçe daha çok taraftar bulmaktadır (22).

Galektin-3 (gal-3), β -galaktozid bağlayıcı proteinler ailesinin bir üyesi olup, başlıca iki biyokimyasal özelliği vardır. Bunlardan birincisi karbonhidrat bağlama

alanında birbirini takip eden aminoasit zinciri içermesi, ikincisi ise β -galaktozidlere afinitesinin olmasıdır. Gal-3'ün molekül ağırlığı 26200-30300 kDa'dur. Glisin ve prolinden zengin amino grubu ile, karbonhidrat bağlayıcı alan olan karboksi grubu olmak üzere iki ayrı yapısal bölge içerir. Gal-3 birçok doku ve hücre tipinde sitoplazma ve/veya nükleus, hücre yüzeyi veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. İntrasellüler gal-3, nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonu ve apoptozisten korunmada görev alır. Sitoplazma membranı ve ekstrasellüler ortamdaki gal-3 ise, hücreler arası ve hücre-matriks ilişkilerinde görev alır (23). Gal-3 embriyogenezde, hücreler arası ve hücre-stroma ilişkilerinde etkili olarak organogenezde rol oynar (24, 25). Gal-3'ün pre-mRNA birleşmesi, hücre – hücre ve hücre - matriks adezyonu, hücre büyümesinin regülasyonu, belirli doku – hücre tiplerinde neoplastik transformasyon ve progresyon, metastaz, apoptozis inhibisyonu ve immün cevap gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol aldığı düşünülmektedir (26).

Gal-3 ekspresyonu, onkogenik ve viral transformasyon uyarıları ile değişikliğe uğrayabilmekte, birçok tümörde artmaktadır. İn vitro çalışmalarda malign gelişimlerde artmış gal-3 ekspresyonu gösterilebilmektedir. İnsan dokularında yapılan bir çalışmada mide, kolon, santral sinir sistemi ve tiroidi içeren çok çeşitli organlarda gal-3'ün malign gelişimde rol aldığı öne sürülmüştür (26). Ayrıca, malign lezyonlarda, invazyon ve metastaz süreçlerinde de gal-3'ün rol oynadığı bildirilmiştir (23, 27, 28, 29). Dolayısıyla gal-3 araştırılmasının, malign lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiş, karsinogenezdeki rolleri araştırılmıştır (23, 27, 28, 29, 30).

Zuberi ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, ovaalbumin (OVA) ile astım geliştirilen farelerde, peribronşiyal inflamatuvar hücrelerin büyük miktarda galektin eksprese ettiğini, kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında, bu farelerin bronkoalveoler lavaj örneklerinde gal-3 düzeyinin daha fazla olduğunu saptamışlar; gal-3'ün başlıca makrofajlardan eksprese edildiğini, OVA ile uyarılmış ancak gal-3 içermeyen farelerde bronş aşırı duyarlılığının daha az oranda geliştiğini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar doğrultusunda, gal-3'ün astım patogenezinde önemli rol aldığını ve inhibitörlerinin tedavide kullanılabileceğini gündeme getirmişlerdir (31).

Pilette ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada KOAH'ta, küçük hava yollarında intraepitelial nötrofil artışının yanı sıra gal-3 ekspresyonunun da arttığını immünohistokimyasal yöntemleri kullanarak göstermişler, distal hava yollarındaki obstrüksiyon ve epitelial proliferasyon ile gal-3 ekspresyonundaki artışın uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (32).

Galektinler son yıllarda birçok hastalıkta araştırılmış, ilginç ve önemli sonuçlar elde edilmiştir. Gal-3 ile ilgili yaptığımız literatür araştırmaları, gal-3 araştırmalarının henüz çok yeni olduğunu ve birçok konuda çalışılması gerektiği ortaya koymuştur (33).

Bu çalışmada kliniğimizde bronşektazi ve PSP tanısı alıp, cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların akciğer dokularındaki gal-3 ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak incelendi ve gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bronşların Embriyolojik Gelişimi ve Histolojisi

2.1.1. Bronşların Embriyolojik Gelişimi

Embriyonal gelişimin 4. haftasında, laringotrakeal tüpün kaudal sonunda gelişen ampul benzeri akciğer taslağı, kısa zamanda iki adet düğme benzeri bronş tomurcuklarına ayrılır. Bu endoderm kökenli tomurcuklar, plevra boşluklarının taslağı olan perikardiyoperitoneal kanallara doğru lateral olarak büyürler. Çevre splanknik mezenşimle birlikte bronş taslakları, bronşlara ve akciğerlerdeki dallarına farklılaşırlar.

5. hafta başlarında her bir bronş taslağı genişler ve ana ya da primer bronş taslağını yapar. Embriyonal sağ primer bronş, soldakine kıyasla biraz daha büyük olup, daha dikey düzendedir. Bu embriyonik ilişki doğumdan sonra da değişmeden kalır ki, yabancı cisimlerin sağ ana bronşa, sola oranla daha kolaylıkla girme veya kaçması bu yüzdendir.

Ana ya da primer bronşlar, sekonder bronşlara ayrılırlar. Sol primer bronş, 2 sekonder bronşa, sağ primer bronş ise 3 adet sekonder bronşa ayrılır. Sağda, süperior sekonder bronş, süperior akciğer lobuna; buna karşın inferior sekonder sağ bronş, iki alt bronş dalına yarılr ve biri sağ akciğerin orta lobuna, diğeri inferior loba girer. Soldaki iki adet sekonder bronş ise, akciğerin süperior ve inferior loblarına girer.

Her bir sekonder bronş 7. haftada daha ileri dallanmalar yaparak; sağ akciğerde 10, sol akciğerde 8 adet olmak üzere tersiyer ya da segmental bronşları oluştururlar. Bu olurken, çevre mezenşimi de bölmelenir. Her bir segmental bronş kendi çevre mezenşimi ile birlikte bir bronkopulmoner segmentin taslağını yapar.

Dikotomik bölünmeler sonucunda, 24. haftada yaklaşık 17 dal jenerasyonu oluşur ve respiratuar bronşlioller şekillenir. İlave 8 adet hava yolu jenerasyonu ise doğumdan sonra gelişir.

Bronşlar gelişirken kıkırdak plakları, çevre splanknik mezenşimden gelişir. Bronş düz kası ve bağ dokusu, akciğer bağ dokusu ve kapillerleri de bu mezenşimden gelişirler. Akciğerler gelişirken, splanknik mezenşimden köken alan bir visseral plevra tabakası ile dıştan sarılır. Akciğerler ve plevra kaudal olarak, vücut duvarı mezenşimine doğru ilerler ve kısa zamanda kalbin yakınında yer alırlar. Torasik vücut duvarının iç yüzünü döşeyen somatik mezodermden de parietal plevra

tabakası oluşur. Parietal ve visseral plevra tabakası arasında kalan boşluğa plevra boşluğu denir (34).

2.1.2. Bronşların Histolojisi

Her primer bronş ikiye ayrılarak 9-12 kez dikotomik olarak bölünür. Böylece her dal, çapı yaklaşık 5 mm oluncaya kadar incelikir. Bronş mukozası kıkırdak ve kasların düzenlenişi dışında yapısal olarak trakea mukozasına benzer. Bronşlarda kıkırdakların şekli trakeaya göre daha düzensizdir; ancak büyük bronşlarda kıkırdak halkaları lümeni tam olarak sarar.

Bronş çapı azaldıkça kıkırdak halkaların yerini, hyalin kıkırdak plakları ya da adaları alır. Epitelin altındaki bronş lamina propriasında birbirini çaprazlayan spiral düz kas demetleri yer alır. Solunum bölgesine yaklaştıkça, iletili bölümün duvarındaki düz kas demetleri daha da belirginleşir.

Ölümden sonra bu kasların kasılması, histolojik kesitlerde bronş mukozasına kıvrıntılı bir görünüm verir. Lamina propria elastik liflerden zengindir ve boşaltım kanalları bronş lümenine açılan çok sayıda seröz ve müköz bezler içerir. Lamina proprianın içinde ve epitel hücrelerinin arasında çok sayıda lenfosit bulunur. Ayrıca lenf düğümçükleri de vardır ve bunlar özellikle bronşların dallanma noktalarında çok sayıda bulunurlar.

Bronşlar histolojik olarak üç tabaka gösterirler;

1. Tunika Mukoza,
2. Tunika Submukoza,
3. Tunika Adventisya.

Tunika mukoza, lamina epitelyalis ve lamina propriadan oluşur.

Bronşlar solunum epiteli ile döşelidir. Solunum epiteli, altı farklı tip hücreden oluşan, yalancı çok katlı sili-silindirik-goblet hücreli epiteldir. Solunum epitelinde, silli silindirik hücreler (% 30), goblet hücreleri (% 30), bazal hücreler (% 30), fırçası hücreler (% 3), seröz hücreler (% 3) ve küçük granüllü hücreler (% 3-4) bulunur (35).

2.2. Bronşektazi

Bronşektazi kronik, tekrarlayan veya ağır enfeksiyon/inflamasyona bağlı olarak, bronşların musküler ve elastik yapılarındaki destrüksiyona bağlı kalıcı dilatasyonu ve distorsiyonuna verilen isimdir. Bu tanım gerçek bronşektaziye, enfeksiyon kontrol altına alınınca normale dönen fonksiyonel veya psödo bronşektaziden ayırır.

Bronşektazi ilk kez 1819 yılında Laennec tarafından tarif edilmiştir. Bronşektazinin kesin insidansı bilinmemektedir. Daha önce solunum yetmezliği ve kor pulmonale nedeniyle mortalitesi yüksek bir hastalık iken; etyolojik nedenlerinin ortaya konularak uygun tedavilerin seçilmesi, spesifik antibiyotiklerin bulunması ve pulmoner enfeksiyonun çocuklukta erken tedavisi ile gelişmiş ülkelerde insidansı azalmıştır. Ancak ülkemizde halen sık karşılaşılan önemli bir hastalıktır (3, 36, 37, 38, 39, 40).

2.2.1. Bronşektazi Patogenezi

Patogenezdaki en önemli iki olay; hava yolu obstrüksiyonu, buna bağlı olarak gelişen direnaj bozukluğu ve üzerine eklenen tekrarlayıcı enfeksiyonlardır. Bu duruma en sık neden olan etyolojik faktör çocukluk çağında geçirilmiş enfeksiyonlardır. Konjenital veya genetik nedenlerle oluşan immün defektler, anatomik ve fonksiyonel bozukluklar da bronşektazi nedenleri arasında yer alırlar. Ancak bu nedenlerle oluşan bronşektazinin görülme sıklığı düşüktür.

Bronş obstrüksiyon ve direnaj bozukluğu nedeniyle obstrüksiyonun gerisinde biriken mukus, uzun süre bronş duvarına temas eder. Bu sırada ortama hücum eden nötrofillerden salınan proteazlar ve toksik oksijen radikalleri bronş duvarındaki düz kaslarda, elastik dokuda ve kartilaj yapısında inflamatuvar destrüksiyona, silier yapılarda harabiyete ve glandlardan hipersekresyona neden olurlar. Bronşial kolonizasyon ile bu inflamatuvar hasar artarak devam eder. Bu durum, proksimal bronşlarda dilatasyona; distal bronş ve bronşiollerde obliterasyon, postobstrüktif ateletazi, peribronşial dokuda fibrozis ve buna bağlı olarak zayıflamış çevre bronşlarda çekilmelere neden olur. Bronş lümenleri sekresyonla kısmen veya tam olarak tıkanır. Mukosilier klirens bozulur, bu da enfeksiyonlara karşı savunmanın zayıflamasına yol açar. Hasarlı hava yollarında kolaylıkla bakteriyel enfeksiyonlar

gelişir; tekrarlayan enfeksiyonlar hava yolundaki hasarı artırır. Böylece kısır bir döngü oluşur. Bronş arterleri genişler ve torsiyone olur. Bronşial ve pulmoner vasküler sistemler arasında anastomozlar gelişir. Patolojik olarak, hastalık ilerledikçe silialı epitelin yerini, squamöz epitel almaya başlar. Etkilenen bronşlar tortuöz bir görünüm kazanır ve çok sayıda mikro abseler gelişir (39, 41).

2.2.2. Bronşektazinin Anatomik Sınıflandırılması

Bronşektazi için birçok anatomik sınıflandırma önerilmesine rağmen en çok kullanılan sınıflandırma Reid'in 1950'de yaptığı anatomik sınıflaması olup patolojik bulguları radyolojik bulgularla korele eden bir sınıflamadır. Bunlar;

a) Silendirik bronşektazi: Bronşlar regüler olarak genişlediğinde kullanılan bir terimdir.

b) Variköz bronşektazi: Bronşlardaki irregüler genişlemeyi ifade eder. Bronşlar “bulging” yaparak genişlerler. Genişlemiş bronşlar variköz venlere benzerler.

c) Kistik (sakküler) bronşektazi: Bronşlar içi püy dolu kistik yapılar halini almıştır. Bu tipte radyolojik olarak hava-sıvı seviyeleri, üzüm salkımı görünümü izlenebilir. En ciddi formu oluşturlar (37, 38).

Bronşektazi, % 30 oranında bilateral bulunabilir. Sol akciğer ana bronşu, sağa göre biraz daha dar, uzun ve karina ile daha dik bir açılanmayla ayrılma gösterdiğinden solda bronşektazi sağa göre 3 kat kadar daha sık gözlenir. Genel olarak bronşektazi akciğerlerin alt loblarını, orta lobu ve lingulayı etkiler. Drenaj sorunu nedeniyle alt lob posterior segmentler daha çok etkilenen bölgelerdir. Etkilenme sırasına göre en çok sol alt lob, daha sonra da lingula ve sağ orta lobda bronşektazi gelişir. Üst loblar etkilendiğinde etyolojide tüberküloz, allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) veya bronşiyal obstrüksiyon akla gelmelidir. Üst loblar etkilendiğinde en çok posterior ve apikal segmentler tutulur (37, 38).

2.2.3. Bronşektazi Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler

Bronşektazi tek bir hastalık değil, değişik nedenler sonucu ortaya çıkan anatomik bir bozukluktur. Bronşektazide bronşlardaki dilatasyonu açıklamak için 3 teori ileri sürülmüştür:

1. **Atelektazi Teorisi:** Hava yollarının periferik kısımlarına visköz materyalin aspirasyonu, kollabe olan bölgede atelektaziye ve bronşta genişlemeye yol açar.
2. **Çekme (traksiyon) Teorisi :** Akciğer parankimindeki hasar ve fibrozis, bronş duvarı üzerine çekme etkisi yaparak bronkodilatasyona neden olur.
3. **Salgıların Basısı Teorisi :** Obstrüksiyonun distalinde biriken salgılar, mukus ve diğer materyalin oluşturduğu tıkaçlar, bronşa itici etki yapar (38).

Bronşektazi gelişimi, geniş bir spektrumdaki sıklıkla birbiri ile etkileşen ve sekresyonların retansiyonuna, enfeksiyonuna neden olan, bronş ve akciğere sekonder olarak hasar veren faktörlerle ilişkilidir (Tablo 1), (37).

Tablo 1. Bronşektazi etyopatogenezi.

Edinsel Faktörler (% 75)	Enfeksiyon (% 60) - Bakteriyal ya da viral - Tüberküloz Obstrüksiyon (% 15) - İntrinsik : * Yabancı cisim, *Aspirasyon - Ekstrinsik : Büyümüş lenf bezi
Host Faktörleri (% 15)	Konjenital Silier Defektler: Kartagener Sendromu Kistik Fibrozis İmmünglobulin Eksikliği Alfa-1 Antitripsin Eksikliği
Bilinmeyen Sebepler (% 10)	—

Klinik yaklaşım ve uygulamada oldukça farklı olan lokalize ve diffüz olmak üzere iki tip bronşektazi ile karşılaşılır (Tablo 2), (37).

Tablo 2. Lokalize ve diffüz bronşektazi.

	LOKALİZE BRONŞEKTAZİ	DİFFÜZ BRONŞEKTAZİ
Anatomi	Tek taraflı, Segmental, Lobar yada Ana bronş tutulumu.	Multisegmental, Multi lobar ve İki taraflı tutulum.
Klinik	Tekrarlayan enfeksiyonlar ve Hemoptizi.	Tekrar eden enfeksiyonlar, Pürülan bronkore, Sinüzit, Ronküs ve Çomak parmak.
Radyoloji	Lokalize infiltrasyon ve Volüm kaybı.	Özellikle akciğer alt loblarda diffüz hastalık.
Bronkoskopi	Yabancı cisim ve Tümör ekarte edilmeli.	Kültür ve sekresyonlar için yapılmalı.
Spirometri	Normal.	Obstrüktif ve restrüktif, Azalmış PaO ₂ .
Tedavi	Tekrarlayan enfeksiyon ve hemoptizi için cerrahi.	Hipoksi, Pulmoner hipertansiyon ve Korpulmonale gelişimi, Kötü prognoz.

Lokalize bronşektazi, daha çok lokal bronşial obstrüksiyon yapan nedenler (yabancı cisim aspirasyonu, karsinom, lenfadenopati, mukoid sekresyon gibi) ve çocukluk pnömonisinin bir sonucu olup; hemen her zaman aynı anatomik bölgedeki tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlarla karakterize benign bir gidişe sahiptir. Diffüz bronşektazi ise daha çok geçirilmiş ciddi pnömoniler, genetik anormallikler ve immün yetmezliklerle ilişkili olup; bilateral seyir gösterir ve solunum yetmezliği ile ölüme sebep olabilir (2, 3, 37, 38, 42). Bronşektazi etiyolojisinde yer alan faktörler, kazanılmış veya konjenital nedenler olarak ikiye ayrılabilir. Bu faktörlerin özetlenmiş listesi Tablo 3’de gösterilmiştir (38, 39, 43).

Tablo 3. Bronşektazi etyolojisi.

KONJENİTAL BRONŞEKTAZİ	KAZANILMIŞ BRONŞEKTAZİ
Primer Sekonder *Anatomik Defektler - Trakeobronkomegali (Mounier Khun Sendromu) - Bronkomalazi (Williams-Campbell Sendromu) - İntralober Pulmoner Sekestrasyon - Yellow Nail Sendromu (Sarı Tırnak Sendromu) - Endobronşial Teratom - Trakeoözefageal Fistül - Bronş Kistleri - Pulmoner Arter Anevrizması * Ultrastrüktürel Defektler - Primer Silier Diskineziler (Kartagener Sendromu) *Young Sendromu *Metabolik Defektler - Kistik Fibrozis - Alfa-1 Antitripsin Eksikliği *İmmün Yetmezlik Sendromları - Ig G Eksikliği Kongenital Agamaglobulinemi (Bruton Sendromu) Selektif IgG2, G4 eksiklikleri - Ig A Eksikliği - Lökosit Disfonksiyonu Kr. Granülomatöz Hastalık	Bronkopulmoner Enfeksiyonlar *Çocukluk Çağı Enfeksiyonları - Kızamık - Boğmaca *Bakteriyel Enfeksiyonlar - S.aureus, Klebsiella, H.influenza, Pseudomonas. *M.Tuberkülozis enf. *Viral Enfeksiyonlar - Adenovirüs, İnfluenza, HSV,HIV *Mikotik Enfeksiyonlar - Histoplazmozis, Aspergilloz (ABPA) *Mikoplazma Enfeksiyonları Bronş Obstrüksiyonu *Yabancı Cisim Aspirasyonu *Neoplazmlar - Adenom, Bronş Ca *Hiler Adenopati - Histoplazmozis, Sarkoidozis, Tbc *Mukoid Tıkaç - ABPA, Post operatif vs. *Orta Lob Sendromu KOAH Edinsel Trakeobronşial Hastalık (tekrarlayan polikondritis, trakeobronşial amiloidozis) İmmünite İle İlişkili Bozukluklar Diğer *Tekrarlayan AspirasyonPnömonileri (alkolizm, nörolojik bozukluklar) *Talk ve Silika Mağduriyeti *Lipoid Pnömoni *İrritan Gaz İnhalasyonu (amonyak,NO2) *Unilateral Hiperluseant Akciğer (Swyer-James-Mc.Load Send.) *Transplantasyon Sonrası Bronşiolitis Obliterans *Sistemik Hastalıklar (Romatoid artrit, SLE, Sjögren send., Marfan send., İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Sarkoidoz)

Enfeksiyonlar: En çok adı geçen predispozan faktör, çocukluk çağı geçirilmiş enfeksiyonlarıdır. Kızamık, boğmaca, influenza gibi viral enfeksiyonların yanı sıra mikoplazma, klebsiella, stafilokok ve pseudomonas pnömonileri gibi ciddi enfeksiyonlardan sonra bronşektazi gelişebilir.

Tüberküloz: Geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu öyküsü ülkemiz için çok önemli bir bronşektazi nedenidir. Tüberküloza bağlı bronşektazide, daha çok üst lobların etkilenmesi beklenir. Tüberküloza bağlı olarak gelişen lenfadenopatiler orta lob bronşunu daraltarak orta lob ateletazilerine neden olabilirler. Buna “orta lob sendromu” denir.

ABPA: Uzun süredir astımı olan ve tedaviye iyi yanıt vermeyen olgularda akla getirilmelidir. Hava yollarında bulunan noninvaziv aspergillus fumigatus’a karşı oluşan immün yanıt, mantar tıkaçlar ve peribronşial eozinofilik inflamasyon sonucunda bronşektazinin geliştiği düşünülmektedir. ABPA hava yolu hasarı ile sonuçlanan, kontrolsüz veya uygunsuz immünolojik yanıt olarak kabul edilir. Bu hastalar mukopürülan koyu kıvamlı balgam çıkarırlar. Balgam kültüründe aspergillus üreyebilir. Bu durum aspergillus fumigatusa karşı vücudun geliştirdiği bir tip 3 immün kompleks reaksiyonudur. Periferik eozinofili, Ig E yüksekliği ve aspergillus spesifik ve presipite edici antikorların varlığı tanı koydurucudur. Aspergillus deri testleri pozitif olabilir. Bilgisayarlı tomografide santral bronşektaziler gözlenir.

Bronş Obstrüksiyonları: Endobronşial patoloji veya dıştan bası ile bronş obstrüksiyonuna bağlı bronşektazi gelişebilmektedir. Aspire edilmiş yabancı cisimler, mide içeriği veya müköz tıkaçlar; sekresyonların lokal retansiyonuna, sekonder enfeksiyona ve bronşektaziye neden olmaktadır. Çocukluk çağında fıstık aspirasyonu birkaç gün içinde bronşektaziye yol açması nedeni ile özel bir yer işgal eder. Bundan başka nazal aksesuar sinüslerdeki enfekte mukusun bronşlara aspirasyonu, bronşektazi gelişimindeki belki de en önemli dış faktördür.

İmmün Yetmezlik Sendromları: Lokal ya da sistemik bozulmuş konak immunitesi de bronşektazi gelişimine yol açabilir. Hipogamaglobulinemi, kongenital X-linked hipogamaglobulinemi, selektif Ig A, Ig G2, G3 veya G4 defisiti, nötrofil fonksiyon bozuklukları gibi nedenler bu grupta sayılabilir. Bu tür etyolojileri zamanında saptamak önemlidir. Çünkü gamaglobulin replasmanı ile yeni gelişebilecek enfeksiyonları engellemek mümkün olacağı gibi, akciğer hasarı

gelişimine de engel olunabilir. İmmün yetmezlik durumlarındaki etken patojenler genellikle düşük virülansı olan pnömosistis carini veya sitomegalovirüs'dür.

Aşağıda bronşektazi etiyojisinde adı geçen sendromlar ve kongenital anomalilerden örnekler sunulmuş ve kısaca açıklanmıştır.

Sarı Tırnak Sendromu (Yellow Nail): Ekstremitelerde lenfödem, yineleyen plevral efüzyonlar ve tırnaklarda kalınlaşma, sararmadan oluşan triadı ile bir sendrom olup çok nadir görülür. Bronşektazi ve tekrarlayan pnömoniler tabloya eşlik edebilir. Temel anatomik bozukluk lenfatiklerdeki hipoplazi ve genişlemedir.

İnmotil Silia Sendromu (Diskinetik Silia Sendromu): Akraba evliliklerinde sık olduğu söylenen genetik bir bozukluktur. Nazal kaviteden başlayarak siliaların olduğu tüm sistemler etkilenir. İnmotil silia nedeniyle mukosilier klirensde bozulma sonucu sinüzit, otit, bronşit, bronşektazi, kornea patolojisi, koku almada bozukluk ve erkek sterilitesi gibi geniş bir klinik spektrum gelişmektedir. Bu hastalarda spermatozoalar vardır, ancak hareketsizdirler.

Kartagener Sendromu: İlk kez 1933'de Kartagener tarafından tanımlanan bu sendrom otozomal resesif (OR) geçişli kalıtsal bir hastalıktır. İnmotil siliaların bir alt grubudur ve yaklaşık yarısında görülür. Bronşektazi olgularının % 1.5'inde saptanır. Situs inversusluların ise % 15'inde Kartagener triadı (bronşektazi, sinüzit, situs inversus) gözlenir. Ayrıca bu hastalarda azalmış serum IgA düzeyleri de saptanabilir. Siliyer diskinezinin nedeni ATP içeren dynein kollarındaki yapısal bozukluklardır. Bu sendromda da erkek tipi infertilite gözlenir.

Williams-Campell Sendromu: Kongenital olarak segmental bronş sonrası bronşial kartilaj eksikliği mevcuttur.

Young Sendromu: Kronik sinopulmoner enfeksiyonlar ve obstrüktif azospermi (normal spermatogenez) kombinasyonu vardır. İnmotil silia sendromlarından ultrastrüktürel olarak siliyer anormalliğın olmaması, kistik fibrozisten ise aile öyküsünün olmaması, ter elektrolitlerinin ve pankreas enzim salınımının normal oluşu ile ayrılır. Hastalık inmotil silia ya da kistik fibrozis gibi ağır seyretmez. Olguların % 70'inde bronşektazi görülür.

Mounier-Kuhn Sendromu (Trakeobronkomegali): Çok nadir görülen anatomik bir defekt olup, genişlemiş trakea ve bronşlar ile karakterizedir. Patolojik

alışmalar bronş duvarındaki düz kaslarda atrofi olduğunu göstermiştir. Klinik olarak olguların çoğu erişkin dönemde saptanır.

Kistik Fibrozis: Transmembran regülatör proteinini kodlayan yedinci kromozomda lokalize olan gendeki defekt sonucu gelişen OR bir hastalıktır. Defekt nedeniyle hava yolu epitelinin apikal membranından sodyum ve klor transferi bozulur. Bu durum hava yollarında aşırı visköz mukusa, mukus tıkaçlarına ve lobar kollapsa neden olur. Bronşektazi, sinüzit ve tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ile karakterizedir. Özellikle pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus ve haemophilus influenzae gibi bakteri invazyonlarının meydana getirdiği nötrofil uyarımı ile oluşan süpüratif süreç, kalıcı akciğer hasarı ve bronşektazi ile sonuçlanır. Tanı terde klorid konsantrasyonunun 55-60 mEq/L'yi aşması ile konur.

Alfa-1 antitripsin yetmezliği: Nadir görülen bir genetik anormallik olup klasik olarak panasiner amfizem patogeneğinde rolü olan bir hastalıktır. Nötrofil elastazına karşı organizmayı koruyan alfa-1 antitripsinin yetmezliği ile karakterizedir. Hastalarda bronşektazi ve bronş duvar kalınlığında artma sıklığı yüksektir.

Swyer-James (McLeod) Sendromu: ilk kez 1953 yılında tek taraflı hiperlusen akciğeri olan olgular olarak tanımlandı. Tanı çoğu zaman tesadüfen çekilen akciğer grafisinde bir taraf akciğerin ya da bir lobun saydam olarak görülmesi ile konur. Çoğu olguda öyküde geçirilmiş akciğer enfeksiyonu mevcuttur (2, 37, 38, 39, 40, 44, 45, 46, 47).

2.2.4. Bronşektazi Kliniği

Karakteristik semptomlar, kronik öksürük ve fazla miktarda mukopürülan balgamdır. Hastalar sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları ya da sürekli pürülan balgam üretiminden yakınır. Bazen balgamın kaybolduğu veya pürülansını kaybettiği kuru dönemler olabilir. Hastalığın enfeksiyonlar ile alevlendiği dönemlerde ateş, balgam miktarında artma ve yeşil renk alma, göğüs ağrısı, kırgınlık, halsizlik ve kilo kaybı gibi semptomlar tabloya eklenebilir. Bazı olgular kuru öksürük ve tekrarlayan hemoptiziler ile karşımıza çıkabilirler. Bu tür bronşektaziye “kuru bronşektazi” denir. Bronşektazide hemoptizi, yaygın olanlarda daha fazla oranda görülür. Hemoptiziler genellikle balgamla karışık hafif düzeydedir. Ancak bronşial-pulmoner anastomozlardan kaynaklandığında, nadir de olsa masif

kanamalara yol açabilir. Öyküden etyolojiye ait ip uçları elde edilebilir. Bronşektazi hastalarının % 50'sinde eşlik eden rinosinüzit vardır. Kronik olgularda kor pulmonale, sağ kalp yetmezliği ve buna ilişkin semptomlar tabloya eklenir. Dispne, ödem, solunum yetmezliği gelişebilir. Böbrek tutulumu ve amiloidozis tabloya eklenebilir. Akut enfeksiyon ataklarında erken antibiyotik tedavisi başlanmayan olgularda, komplikasyonların gelişmesi ve bunlara ilişkin klinik bulgular da ortaya çıkabilir.

Fizik muayenede, çocuklarda büyüme geriliği, paranazal sinüslerde palpasyonda hassasiyet saptanabilir. Oskültasyonda tutulan loba ait bölgenin üzerinde inspiyum başı-ortalarında başlayan kaba raller duyulabilir. Ekspiryumda uzama ve yaygın ronküsler bulunabilir. Yaygın olarak tutulmuş lobların üzerinde solunum seslerinde azalma ve matite saptanabilir. Pnömoni eklendiğinde bronkoveziküler veya bronşiyal solunum sesi duyulabilir. Eskiye göre sıklığı azalsa da hastalığı uzun süredir devam eden ağır olgularda çomak parmak, siyanoz görülebilir. Kor pulmonale ve diğer komplikasyonlar gelişmiş ise buna ilişkin bulgular saptanabilir (37, 38, 39, 40, 48).

2.2.5. Bronşektazi Tanısı

2.2.5.1. Postero-Anterior Akciğer Grafisi

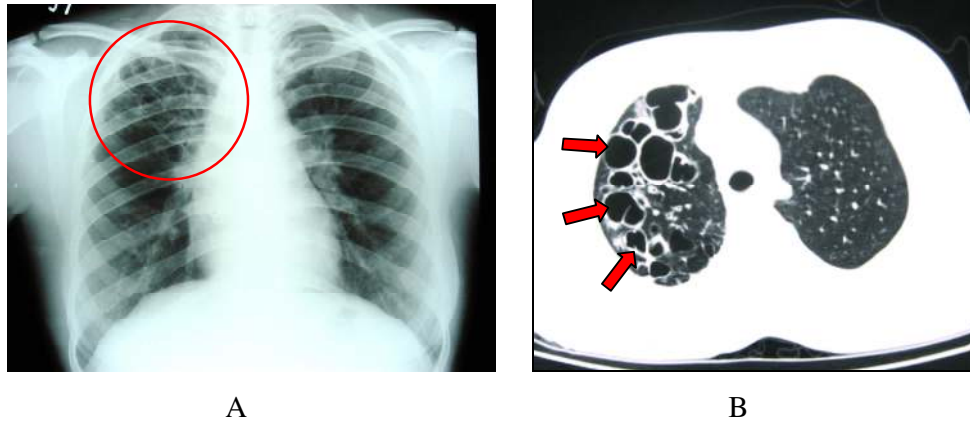
Uygun klinik bulguları olan hastada akciğer grafisi ile bronşektazi saptanabilir. Bununla birlikte olguların % 7-20'sinde akciğer grafisi normal de olabilir. Radyografik bulgular nonspesifiktir. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde “tramvay yolu” denen ince paralel çizgi ve saydam alanlar; “diş macunu” görüntüsü denen kalın paralel çizgiler izlenebilir. Yine “bal peteği” veya “ekmek içi” manzarası denen görünüm bronşektaziyi düşündüren bulgulardır. Birikmiş mukus, tübüler gölgeler veya hava-sıvı seviyeleri oluşturabilir. PA akciğer grafisi bronşektazi kuşkusunu desteklerse de kesin tanı koydurucu değildir. Kesin tanı için bilgisayarlı tomografisi veya bronkografi ile inceleme gerekir. Bronşektazili bir hastaya ait PA akciğer grafisi Resim 1(A)'da izlenmektedir (8, 37, 38, 39).

2.2.5.2. Bronkografi

Uzun yıllar bronşektazi tanısı için kullanılmış olan bronkografi, bilgisayarlı tomografinin kullanıma girmesi ve invaziv olması nedeniyle yerini bu tekniğe bırakmıştır.

2.2.5.3. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)

Bronşektazi hastalığının tanısında kullanılan en güvenilir tetkiktir ve bazı araştırmacılar tarafından altın standart olarak kabul edilmektedir. Geniş bir seride yapılan çalışmada, YRBT'nin silindirik bronşektazi tanısı koymadaki duyarlılığı ve özgüllüğü % 95 olarak saptanmıştır. Tomografide silindirik (tramvay yolu görünümü), variköz (bronşta tomurcuk benzeri görünüm), kistik bronşektaziye ait (dilate bronşta hava-sıvı seviyesi ve kistler) tipik bulgular saptanabileceği gibi, bronşektazinin indirekt bulguları olarak bilinen atelektazi ve hiler yer değişiklikleri de saptanabilir. Bronşektazili bir hastaya ait YRBT Resim 1(B)'de izlenmektedir (3, 8, 37, 38, 39).



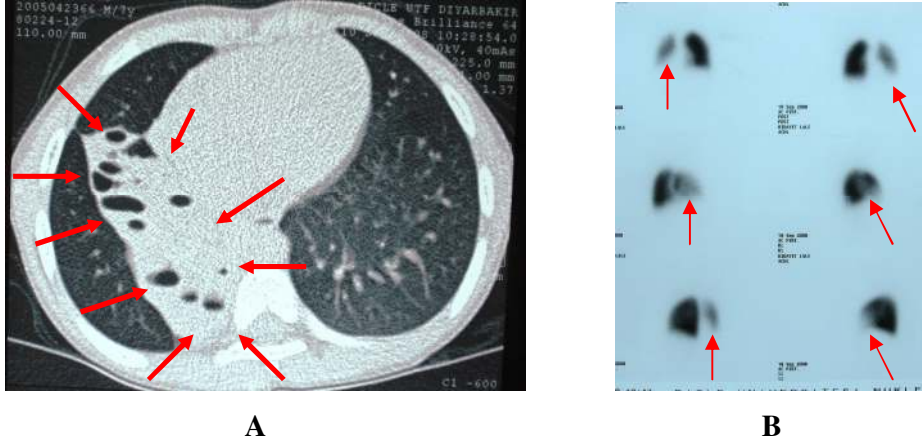
Resim 1. Sağ akciğer üst ve orta lobda bronşektazisi olan hastanın PA akciğer grafisinde izlenen bal peteği (A) ve YRBT'de izlenen taşlı yüzük (B) işaretlenmiş görüntüleri.

2.2.5.4. Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi

Akciğer rezeksiyonu yapılacak hastalarda pulmoner fonksiyonların operasyon öncesinde değerlendirilmesi, kalacak olan akciğer dokusunun hastanın hemodinamisini bozup bozmayacağına saptanması çok önemlidir ve cerrahi uygulanıp uygulanmayacağına karar verdiricidir (49, 50, 51).

Bilgisayarlı tomografi ile normal, ancak potansiyel bronşiyal dilatasyon alanları olan anormal bölgeleri gösterebildiğinden bronşektazili hastaların preoperatif değerlendirilmelerinde önemlidir. Bronşiyal arter hiperplazisi sistemik dolaşımdan pulmoner arter şantına geri akım oluşturur ve izotopik görüntülemelerde defektif

perfüzyon alanları görülür. Bu kesik bölgeler tomografi ile değerlendirilemediğinden daha ileri hastalığı göstermekle kalmaz, aynı zamanda bu bölgelerin varlıkları tedavinin seçimini de etkiler (37, 52). Resim 2’de sağ orta ve alt lob bronşektazisi olan bir hastanın YRBT ve Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi izlenmektedir.



Resim 2. Sağ akciğer orta ve alt lobda bronşektazisi olan hastanın YRBT'sinin (A) Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi (B) ile karşılaştırılması. YRBT’de bronşektatik olan sağ orta ve alt lobun, sintigrafide işaretlenmiş defektif perfüzyon görüntüleri.

2.2.5.5. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Diffüz bronşektazi hastalarına yapılan testlerde obstrüktif paternde sonuçlar saptanır. Bu durum küçük hava yollarının yaygın inflamasyonuna ve obstrüsyonuna bağlıdır. Lokalize bronşektazi vakalarında ise sonuçlar genellikle normaldir. Ciddi bronşektazisi olan hastalarda hem obstrüktif, hem restriktif patern ve hipoksi gözlenebilir. SFT, akciğerde ne kadar rezeksiyon yapılabileceği konusundaki planlamada yol göstericidir (37, 50).

2.2.5.6. Diğer Testler

Bronşektazi tanısı konan her hastaya balgam mikroskopisi ve kültürü, basit kan tetkikleri, arteriyel kan gazları, sinüs radyografisi tetkikleri yapılmalıdır.

Bronşektazi tanısı konulan olgularda altta yatan hastalık bazen tedavi yaklaşımını değiştirebileceği için bazı olgulara etyolojiye yönelik ileri incelemeler gerekebilir. Bu incelemeler arasında; bronkoskopi (yabancı cisim veya tümörü ekarte

etmek ve aspirasyon amaçlı), ter testi, nazal mukosilier klirens (silier çalışmalar), cilt testleri, balgamda ARB aranması, alfa-1 antitripsin düzeyi, immünglobulin düzeyleri, kompleman (C3,C4) düzeyleri, C reaktif protein, semen analizi, romatoid faktör, bronşektazinin birlikte bulunabildiği sistemik hastalıklarla ilgili testler, genetik çalışmalar sayılabilir. Bu incelemeler içinden kuşku edilen etyolojiye göre her olguya uygun olanlar seçilmelidir. Gerektiğinde yapılabilecek diğer incelemeler arasında bronşial arteriografi (hemotizi orjininin bulunması amacıyla), özofageal çalışmalar (reflü araştırması için) ve respiratuar epitelden biyopsi alınması (silia incelemeleri için) da sayılabilir (37, 38, 39).

Klinik ve radyolojik olarak bronşektazi tanısı konulan hastada aktif enfeksiyon bulguları varsa, ampirik olarak antibiyotik tedavisine hemen başlamak gerekir. Ancak etyolojik tanıya yönelik Tablo 4’de belirtilen diğer tetkiklerin yapıp yapılmayacağı endikasyona göre belirlenir (41, 43).

Tablo 4. Bronşektazi tanı yöntemleri

Anamnez, Klinik	Öksürük, bol pürülan balgam, sık enfeksiyon geçirme öyküsü,
Radyoloji	Prebronşial kalınlaşmalar (paralel tübüler gölgeler/tram line), variköz genişlemeler (variköz ven), taşlı yüzük manzarası, kistik yapılar, mikroapseler, üzüm salkımı, bal peteği görünümü
Balgam incelemesi	PMNL artmış, H. Influenza, S. Pnomonia (en fazla), S. Aureus, Klebsiella, P.aeruginosa
Diğer	BK, sedim yükselmiş, anemi, protein elektroforezi (A1AT), Ig düzeyleri, EM, kan gazları, aspergillus deri testi
SFT	Obstrüksiyon, mikst ya da restrüksiyon
FOB	Hemoptizi kaynağını saptamada, yabancı cisim ve tm ekartasyonunda

2.2.6. Bronşektazi Komplikasyonları

Antibiyotik kullanımının olmadığı dönemlerde bronşektazili hastalar kötü bir seyir göstermekteydi. Ancak günümüzde antibiyotiklerin kullanımı sayesinde komplikasyonlar daha az oranda görülmektedir. Tablo 5’de bronşektaziye bağlı komplikasyonlar gösterilmektedir (37, 39).

Tablo 5. Bronşektazi komplikasyonları

- Tekrarlayan pnömoniler	- Kronik solunum yetmezliği
- Akciğer absesi	- Kor pulmonale
- Ampiyem	- Mediastinit
- Progressif süpürasyon	- Beyin absesi
- Bronkoplevral fistül	- Sepsis
- Hemoptizi	- Septik emboli
- Pnömotoraks	- Hipoksemi, hiperkarbi

2.2.7. Bronşektazi Tedavisi ve Prognoz

2.2.7.1. Tıbbi ve Konservatif Tedavi

Uygun doz ve sürede antibiyotik tedavisi, postural drenaj, hidrasyon, bronkodilatör ve mukolitik tedaviyi kapsayan konservatif yaklaşım bronşektazili hastalardaki ana tedavi prensibidir. Burada amaç asıl hastalık kaldırılamasa da asemptomatik hale getirilerek yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tekrarlayan enfeksiyöz ataklardan en çok streptococcus pneumonia ve hemofilus influenza sorumlu olduğundan antibiyotik tedavisi olarak ilk seçenek antibiyotikler; ampisilin+sulbaktam, amoksisilin+klavulonik asit, II. kuşak sefalosporinler ve makrolidlerdir. Bronşektazilerin akut alevlenmelerinde ampirik antibiyotik olarak hem hücre içi hem hücre dışı patojenleri düşünerek, beta-laktam ile birlikte intraselüler penetrasyonu iyi olan bir antibiyotik (makrolid, tetrasiklin, kinolon) kombinasyonu iyi bir yaklaşım olabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda pseudomonas kolonizasyonu sık görülen bir sorun olduğundan, tedavi başarısızlığında balgam mikrobiyolojik incelemesi yapılarak eğer pseudomonas enfeksiyonu saptanırsa

antipseudomonal ajanlar tedavide kullanılmalıdır. Tedavi uygun yüksek dozda ve gerekirse aylarca sürdürülebilir. Genelde tedavi süresi en az 3 hafta olmak üzere, balgam rengi açılana dek sürdürülür. Genellikle nebulizer ile verilen bronkodilatörler mukozal ödem ve beraberindeki bronkospazmı azaltırlar. Diffüz bronşektazili olgularda sık postural drenaj ve solunum egzersizlerini içeren fizik tedavi yöntemleri önemli yer tutmaktadır. Mukus kıvamının azaltılmasına yönelik olarak bol hidrasyon, soğuk buhar tedavileri, mukolitik-ekspektoran ilaçların kullanılması, sigara dumanı ve diğer endüstriyel iritan gazlara mağduriyetin azaltılması da tıbbi ve konservatif tedavinin diğer yöntemlerinden birkaçıdır. Bronkoskopi; sekresyonların aspirasyonu ve kültür için yapılabilir. Sekresyonların aspirasyonu, atelektazik alanların havalanmasını, bakteri kolonizasyonunun azalmasını ve antibiyotik etkinliğinin artmasını sağlayarak semptomların azalmasına neden olur. Hipogamaglobulinemi (immünglobulin replasmanı) ve ABPA (sistemik steroid tedavisi) gibi bir neden saptandığında etyolojiye yönelik tedavi verilmelidir. İnfluenza ve pnömokok aşılı unutulmamalıdır (37, 38, 39, 41).

2.2.7.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi, konservatif tedaviye yanıt vermeyen, sık enfektif atak geçiren, fonksiyonel rezervi yerinde olan, hemoptizi ön planda olan ve lokalize bronşektazisi olan hastalarda kesin sonuç veren tedavi şeklidir. Medikal tedavideki ilerlemelere rağmen halen birçok hastaya cerrahi tedavi gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bronşektazi hala morbidite ve mortalitenin majör sebeplerinden biridir.

Göğüs cerrahisindeki gelişmeler sonucu operasyon komplikasyonları olan postoperatif hemoraji, ampiyem, bronkoplevral fistül gibi komplikasyonlar azalmıştır. Ayrıca anestezideki gelişmeler (çift lümenli entübasyon tüpü gibi) ve yoğun bakım ünitelerindeki hizmet kalitesinin artması, cerrahi rezeksiyonlardan sonraki morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır.

Her vakada cerrahi tedavi uygulanamaz. Hodder'e göre cerrahi tedavi kararında önemli olan unsurlar şunlardır:

1. Tomografi ile preoperatif saptanmış lokalize bronşektazi olması,
2. Rezeksiyon sonrası yetecek kardiyopulmoner rezervin olması,
3. Bronşektazinin tıbbi tedaviye rağmen kalıcı olması,

4. Olgularda uzun süren prodüktif öksürük, tekrarlayan ya da önemli hemoptizi veya majör pnömoni epizodları gibi ciddi semptomların olması,
5. Medikal tedavinin başarısız olması.

Bronşial arter embolizasyonu, bronşektazi nedeniyle oluşan ve önlenemeyen hemoptizilerde kullanılabilen torakotomiye göre noninvazif bir tedavi yöntemidir.

Cerrahi tedavi planlanan hastalarda preoperatif olarak;

- Trakeobronşial ağaç YRBT ile mutlaka çok iyi görüntülenmeli,
- Yabancı cisim, anatomik anomaliler, bronşial strüktür gibi durumların değerlendirilebilmesi için bronkoskopi mutlaka yapılmalı,
- Hastalara yoğun göğüs fizyoterapisi verilmeli,
- Mutlaka geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalı,
- Hasta sigara içiyorsa mutlaka bıraktırılmalı,
- Solunum fonksiyon testleri ve kan gazları değerlendirilmeli,
- Gerekliyorsa akciğer perfüzyon sintigrafileri çekilmelidir.

Cerrahi tedaviye en uygun olan hastalar tek taraflı lokalize olanlardır. Yaklaşık % 10 vakada bilateral rezeksiyon gerekir. Laros'un 1988 yılında yaptığı bir çalışma, opere edilen hastaların 30 yıllık takibinde, 6 normal segmentin kalmasının solunum fonksiyon testlerinin bozulmaması için yeterli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bundan bilateral lokalize bronşektazinin rezeksiyon için kontrendikasyon oluşturmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Tek taraflı yaygın bronşektazide ise diğer akciğerin normal olması şartıyla pnömonektomi yapılabilir.

Bilateral yaygın bronşektazili hastalarda cerrahi tedavinin yeri olmayıp; bu hastalara tıbbi-konservatif tedaviler uygulanmalıdır. Ancak genç, ciddi progresif hastalığı olan, konservatif yollarla tedavi edilemeyen ve akciğer fonksiyonları rezeksiyonu tolere edemeyecek derecede bozuk olan seçilmiş olgularda kombine kalp-akciğer veya çift akciğer transplantasyonu yapılabilir. Literatürde kistik fibrozisli olup transplantasyon uygulanmış hastalarda postoperatif 1 yıllık sağ kalım % 72 ve 4 yıllık sağ kalım % 49 olarak saptanmıştır. Bronşektazide tek akciğer transplantasyonu önerilmemektedir.

Bronşektazi için her tip rezeksiyon (segmental rezeksiyon, segmentlerin kombinasyonu, lobektomi, pnömonektomi) mümkündür. Cerrahinin amacı maksimum fonksiyon koruyarak etkilenmiş tüm segmentlerin çıkarılmasıdır. Sonuçta

yeterli pulmoner fonksiyon sağlayabilmek için, her iki akciğerde minimum normal iki lob veya altı segment kalmalıdır. Operasyon sırasında yardımcı olabilecek indirekt bulgular, etkilenen segment veya lobun zayıf ekspanse olması, ektatik bronşların palpasyonu, anormal akciğerin üzerinde antrakotik pigment yokluğudur ki, bu bölgelerde fonksiyon olmadığını gösterir.

Bronşektazideki cerrahi teknik diğer akciğer hastalıklarına uygulanan rezeksiyonlar gibidir. İntraoperatif diğer lobların kontaminasyonunu önlemek amacıyla her zaman çift lümenli entübasyon tüpü kullanılmalıdır. Segmenter anatomi ve rezeksiyon teknikleri iyi bilinmelidir. Visseral ve paryetal plevra arasındaki yoğun yapışıklıklar zorluklara neden olabilir ve etkili hemostazı gerekli kılar. Pulmoner arter ve dallarının etrafındaki dens-hiperplastik lenf bezleri, bu damarların serbestleştirilmesini zorlaştırır. Aşırı bronşial diseksiyondan kaçınılmalı ve peribronşial dokular korunmalıdır. Dikkat edilecek diğer bir konu ise bronşial güdüğün uzun bırakılmamasıdır.

Cerrahi mortalite oranı literatürde % 1-8.6 olarak bildirilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan vakaların ortalama % 80'i tam şifa bulmakta, % 15'inde kısmi iyileşme olmaktadır; % 5 vaka ise fayda görmemektedir (37, 38, 41, 53, 54).

2.2.7.3. Prognoz

Antibiyotik kullanımından önce oldukça yüksek mortalite hızı mevcut iken, şu an için mortalite hızı oldukça düşmüştür. Hipoksemi, hiperkarbi, dispne düzeyi ve radyolojik yaygınlık mortalite ile ilişkilidir (39).

2.3. Spontan Pnömotoraks

Pnömotoraks, akciğer ile göğüs duvarı arasında, intraplevral boşlukta, serbest hava toplanması ve akciğerin kollabe olmasıdır. Pnömotoraks, Hipokrat ve Galen dönemlerinden beri bilinmekle beraber; pnömotoraks terimi ilk defa 1803 yılında Etard tarafından tanımlanmıştır (55). 1819'da ise Laennec klinik özelliklerini tarif etmiş, pnömotoraks gelişen hastaların çoğunun pulmoner tüberkülozlu olduğunu, ancak sağlıklı akciğerlerde de pnömotoraks gelişebileceğini farketmiştir.

Pnömotoraks spontan, travmatik veya iatrojenik olarak gelişebilir (15). Spontan olarak meydana gelenler primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır: Primer Spontan Pnömotoraks (PSP), ek bir akciğer hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde daha çok akciğer apekslerindeki bül veya subplevral bleblerin perforasyonu ile

oluşur. PSP terimi, 1932’de Kjaergard tarafından tanımlanmıştır. Sekonder spontan pnömotoraksta (SSP) ise pnömotoraks gelişmesine zemin hazırlayan, radyolojik veya klinik olarak altta yatan bir pulmoner patoloji (KOAİ, büllöz enfizem gibi) vardır ve daha çok yaşlılarda gelişir (12, 13, 14, 15, 55).

Pnömotoraks, büyük hacimlerde olduğunda ve hastada ağır nefes darlığı varlığında acil tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tanısı klinik ve radyolojik olarak konur. Hastanın şikayetleri genellikle havanın toraks içinde kapladığı hacim ile ilişkilidir. Akciğer volümündeki ufak değişiklikler semptom oluşturmamakla birlikte, muayene sırasında da saptanamayabilir. PA akciğer grafisinde kollaps olmuş akciğerin etrafındaki visseral plevra hattının görülmesi tanı koydurur. Tedavisinde ilk basamak yatak istirahati, oksijen tedavisi, kapalı su altı drenajıyla birlikte tüp torakostomidir.

PSP’in tekrarlayan ataklarında cerrahi girişim ve ek olarak plöredezis (mekanik/kimyasal) uygulanabilir. Plöredezis uygulanmasındaki amaç, iki plevral yaprak arasında yapışıklık oluşturarak pnömotoraksın tekrarlama olasılığını engellemektir. Cerrahi girişimle parankimdeki lezyonun (bül/bleb) tedavisi yapılır. Son yıllarda tercih edilen cerrahi yöntem, torakotomiye göre daha az travmatik olan video yardımcı torakoskopidir.

Video-yardımlı torakoskopik cerrahi (VATS; Video Assisted Thoracoscopic Surgery) diagnostik ve terapötik amaçlı kullanılabilen bir yöntemdir. İşlem sırasında bir ya da birden fazla yaklaşık 1-1.5 cm’lik toraksa giriş yerleri açılır. Kamera ile toraks içi explore edilerek planlanan ameliyat yapılır. İnsizyonlarının torakotomiye oranla çok daha küçük olması ve hastanın günlük aktivitesine daha hızlı geri dönmesi gibi pek çok avantajları vardır.

Plevral yapraklar arasında hava toplanması olarak tanımlanan pnömotoraksın pek çok sebebi vardır. PSP tanısını koyabilmek için pnömotoraks oluşturan diğer nedenleri ekarte etmek gerekir. Pnömotoraksın etyolojik sınıflandırılması Tablo 6’da gösterilmektedir (13, 15, 56).

Tablo 6. Pnömotoraks sınıflaması .

SPONTAN PNÖMOTORAKS	EDİNSEL PNÖMOTORAKS
Primer Spontan Pnömotoraks • Subplevral bleb/bül rüptürü Sekonder Spontan Pnömotoraks • Büllöz hastalık (KOAİ dahil) • Kistik fibroz • Özofagusun spontan rüptürü • Marfan sendromu • Eozinofilik granülom • Pneumocystis carini (AIDS’de) • Metastatik kanser (özellikle sarkomlar) • Akciğer absesi • Katamenial pnömotoraks • Astım (mukus tıkaçlarına bağlı) • Akciğer kanseri • Lenfanjiyoleyomiyomatozis • Sarkoidoz • Tüberküloz • İdiyopatik pulmoner fibroz • Akut bakteriyel Pnömoni (nekrotizan) • Radyasyon tedavisi • Pulmoner infarktüs • İdiyopatik pulmoner hemoraji • Pulmoner alveolar proteinozis • Koksidiomikoz • Tuberoskleroz • Von Recklinghausen hastalığı • Wegener granülomatosisi • Kemoterapi komplikasyonu Neonatal Pnömotoraks	İatrojenik Pnömotoraks • Subklavian kateterizasyon - Santral kateterler - Pacemaker yerleştirilmesi • Transtorasik iğne biyopsisi • Transbronşial akciğer biyopsisi • Torasentez • Hatalı tüp torakostomi • Laparoskopik cerrahi sonrası Travmatik Pnömotoraks • Künt travma - Trafik kazaları - Yüksekten düşme - Spor yaralanmaları • Penetran travma - Ateşli silah yaralanması - Kesici delici alet yaralanması Barotravmaya Bağlı Pnömotoraks

2.3.1. Primer Spontan Pnömotoraks (PSP)

2.3.1.1. PSP’da İnsidans ve Etiyolojik Faktörler

PSP için, sigara içen, uzun boylu, zayıf, genç erkek profili tipiktir. Erkeklerde görülme oranı 7.4-28/100,000/yıl, kadınlarda ise 1.2-6/100,000/yıl şeklinde bildirilmektedir (13, 55, 57). Erkek/kadın oranı 6:1’dir (13, 56). PSP, 20’li yaşlarda daha sık görülürken 40’lı yaşlardan sonra enderdir. Pnömotoraksın ikinci kez tekrarlama olasılığı % 40-60 arasında değişirken, üçüncü atak için bu oran % 80’lere ulaşmaktadır (13, 20, 58).

Lesur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, spontan pnömotoraks tanısı konan hastalara çektiikleri bilgisayarlı toraks tomografilerde % 80 oranında apikal subplevral amfizematoz lezyonlar saptamışlardır (15).

Bleb, alveollerin rüptürüyle oluşan, visseral plevra ile çevrili hava koleksiyonudur. Tipik olarak akciğerin apeksinde bulunurlar. Bül, alveol destrüksiyonuyla oluşan parankim içi hava kistleridir. Kalın, fibröz duvarları vardır. Bülleler sıklıkla akciğerin üst loblarında yerleşirler. Subplevral bleblerin patogenezi hava yollarının inflamasyonu ile ilgili olabilir. PSP’nin gelişiminde sigara içimi önemli bir faktördür. Sigara, hava yollarında inflamasyona neden olur. Sigara içmeyenlerle, günde 1-12 adet (hafif içici) sigara içen erkekler karşılaştırıldığında pnömotoraks riski 7 kat, günlük 13-22 adet (orta) içiminde 21 kat, 22’den fazla (ağır) içenlerde 102 kat artar. Kadınlarda ise bu oranlar sırasıyla 4, 14, 68’dir (13, 15).

PSP’nin genellikle atmosferik basıncıdaki değişikliklerle meydana geldiği iddia edilmiştir. Apikal bleblerin hava yolları ile serbest ilişkisi yoktur. Bu yüzden atmosferik basınç düştüğünde blebin şişme basıncı yükselebilir ve rüptüre olabilir (13, 15, 59). PSP’lı hastalar, kontrol hastalarına göre genelde daha uzun boylu ve daha zayıftır. Akciğer bazalinden apekse doğru plevral basınç gradienti ve akciğerin apeksindeki alveollerde ortalama şişme basıncı, uzun boylu kişilerde daha fazladır (13, 15, 60).

Bazı kişilerde PSP gelişimine ailesel bir eğilim vardır. Bu ailelerde kalıtım şekli tam olarak bilinmemekle beraber otozomal dominant veya X’e bağlı geçiş olduğu düşünülmektedir. Sharp ve arkadaşları ise pnömotorakslı hastalarda HLA haplotip A2B40 ve alfa-1 antitripsin fenotip M1M2’nin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (13, 15, 61). PSP gelişen sigara içmeyen hastalarda, bronşial

anomalilerin prevalansı oldukça yüksektir. Bronşial anomaliler arasında, küçük çaplı bronşlar, çeşitli lokalizasyonlarda hava yollarının anatomik deviasyonları, aksesuar bronşlar, eksik bronşlar sayılabilir (15, 62).

2.3.1.2. PSP Patofizyolojisi

10-30 yaşlarındaki zayıf, uzun boylu bireylerde göğüs kafesinin vertikal olarak hızla büyümesinin intratorasik basıncı etkileyerek akciğer apeksinde subplevral bül oluşumuna yol açtığı savunulmaktadır (60). Bül oluşumunun mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte akciğer dokusunda sigara ile bağlantılı olarak artan nötrofil ve makrofaj aktivasyonunun elastik liflerde hasar oluşturması bülleri meydana getirebilir. Proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik de etiyolojide rol oynayabilir (63).

Solunum sırasında plevral boşluktaki basınç, atmosferik basınca göre negatiftir. Bu negatif basınç, akciğerin kollapsa ve göğüs duvarının genişlemeye olan eğiliminden kaynaklanır. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), birbirine eşit, ama ters yöndeki iki kuvvet arasındaki dengenin kurulması ile meydana gelir. Bu iki kuvvet, göğüs duvarının dışarı doğru çekilme ve elastik liflerle akciğerin içe doğru çekilme kuvvetleridir. Toraks boşluğu FRC'nin altında ve akciğer FRC'nin üstünde bir basınca sahip olduğunda pnömotoraks artar ve toraks boşluğu genişler. Akciğerler kollabe olarak küçülür. Alveoler basınç, akciğerin elastik yapısından dolayı her zaman plevral basınçtan daha yüksektir. Bu yüzden alveol ile plevral boşluk arasında herhangi bir bağlantı gelişirse, basınç gradienti azalınca ya da bağlantı kesilinceye kadar hava, alveolden plevral boşluğa geçer (15).

Pnömotoraksın ana fizyolojik sonuçları, vital kapasitede ve PaO_2 'de düşmedir. Sağlıklı bir bireyde vital kapasitedeki düşme iyi tolere edilir. Pnömotoraks gelişen hastalarda vital kapasitedeki düşüş, alveoler hipoventilasyon ve solunumsal asidoz ile solunum yetmezliğine neden olabilir. Oksijen basıncındaki düşme, hem anatomik şantlara hem de atelektazik akciğerdeki ventilasyon-perfüzyon oranlarının az olmasına bağlıdır. Büyük pnömotorakslarda şantlar daha fazladır. Pnömotoraks, hemitoraksın % 25'inden azını kaplıyorsa şantlar artmaz (15).

2.3.1.3. PSP Kliniği

PSP, genelde hasta istirahatte iken gelişir. PSP gelişen hastaların pek çoğu semptomların başlangıcından hemen sonra doktora başvurmaz. Hastalarda çoğunlukla (% 90) aynı tarafta plöritik tipte, akut başlayan göğüs ağrısı mevcuttur. Göğüs ağrısı çok hafif olabileceği gibi keskin bir ağrı tarzında da olabilir. Pnömotoraks tedavi edilmese de 24 saat içinde ağrı azalabilir. Diğer semptomlar ise nefes darlığı ve öksürük olarak kendini gösterir (13, 64, 65).

2.3.1.4. PSP Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulguları pnömotorakstaki kollaps oranına bağlıdır. Kollaps belirgin ise, pnömotoraks olan hemitoraksın inspeksiyonda diğer tarafa göre daha geniş olduğu ve solunuma az katıldığı görülür. Pnömotoraks olan tarafta vokal fremitusta azalma, perküsyonda hiperrezonans ve solunum seslerinde azalma saptanır. Kollaps orta derecede olduğunda, pnömotoraks fizik muayenede saptanamayabilir Büyük bir spontan pnömotoraks vital kapasitede düşmeye ve alveoler-arteriyel oksijen gradientinde azalmaya yol açar. Hipoksi oluşmasına karşın akciğer fonksiyon testleri genel olarak normal olduğundan hiperkapni gelişmez. Taşikardi en sık fizik muayene bulgusudur. Eğer nabız 140/dk'nın üzerinde, hipotansiyon, siyanoz veya EKG değişiklikleri mevcut ise tansiyon pnömotoraks akla gelmelidir (15, 56).

2.3.1.5. PSP Tanısı

Genç, zayıf, uzun boylu erkeklerde, anamnez ve fizik muayene tanıda yardımcıdır. Ayakta çekilmiş PA akciğer grafisinde göğüs duvarından ayrılmış olarak görülen visseral plevra çizgisi tanı koydurucudur. Resim 3(A)'da PSP'lı bir hastanın PA akciğer grafisi görülmektedir. Ekspiryumda çekilmiş filmler apikal küçük pnömotoraksları daha iyi gösterebilir, ancak rutin olarak pek kullanılmaz. Gecikmiş olgularda % 10 ile 20 oranında az miktarda hava sıvı seviyesi görünümü veren plevral efüzyon da saptanabilir (13, 64).

Pnömotoraks şiddetinin değerlendirilmesi amacı ile, PA akciğer grafisinde toraksın kupulasından akciğer apeksine kadar olan mesafe ölçülebilir. Bu mesafe 3 cm'den az ise küçük, 3 cm ve üzeri ise büyük pnömotoraks olarak sınıflandırılabilir. (66). Mesafeyi 2 cm olarak kabul edenler de vardır (55).

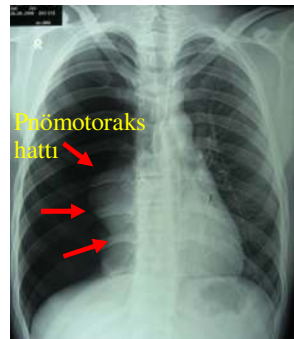
Light ve ark. 1990 yılında kollabe akciğerin yüzdesini hesaplamak için bir formül geliştirmişlerdir. Bu formül aşağıdaki gibidir:

$$\text{Pnömotoraks yüzdesi} = 100 - \frac{\text{kollabe akciğer çapı (cm)}^3}{\text{hemitoraks çapı (cm)}^3}$$

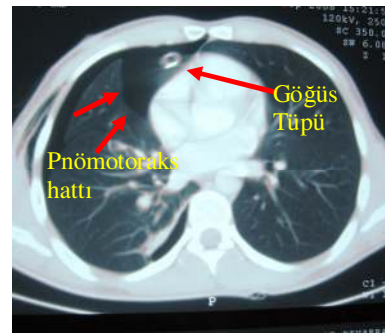
Rhe ve ark. ise pnömotoraks boyutunu hesaplamak için bir normogram hazırlamış ve kollabe akciğerin göğüs duvarına olan 3 ayrı uzaklığının aritmetik ortalamasının normogramda karşı geldiği değere göre pnömotoraks yüzdesinin bulunmasını sağlamışlardır. Pnömotoraks volümünün miktarı, tedavi planlanmasında yol göstericidir (13).

Pnömotoraksın ayırıcı tanısında büller düşünülmelidir. PA akciğer grafisinde visseral plevra yaprağına ait lineer çizginin net olarak görülmesi, ya da parankim sınırının dış bükey, bülde ise parankim sınırının iç bükey olması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Toraks bilgisayarlı tomografisi, küçük pnömotoraksları göstermesi ve akciğerlerin yapısı hakkında bilgi vermesi nedeniyle faydalıdır. Ayrıca her iki akciğerin değerlendirilmesi ile bül ve bleb varlığı, varsa bunların sayısı, boyut ve yerleşimi hakkında bilgi vermesi nedeniyle önem kazanmıştır. Pnömotoraks ile bül ayırımının yapılamadığı şüpheli durumlarda da toraks bilgisayarlı tomografisi veya YRBT çekilebilir (13). Resim 3(B)'de, PSP nedeniyle tüp torakostomi uygulanan hastanın çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi görülmektedir.



A



B

Resim 3. PSP'lı hastanın PA akciğer grafisi (A) ve aynı hastanın tüp torakostomi sonrası çekilen toraks bilgisayarlı tomografisi (B).

2.3.1.6. PSP Tedavisi

PSP’da tedavideki amaç hem havanın plevral boşluktan alınması, hem de rekürrensini önlenmesidir. Gözlem+oksijen tedavisi, basit aspirasyon, perkütanöz kateter ile drenaj, tüp torakostomi, sklerozan ajan verilmesi, torakotomi ve VATS tedavi seçenekleri arasındadır.

1873 yılında Noble, pnömotoraks tedavisi için kauçuk bir tüp ve sualtı drenajını kullandı. Tüp torakostominin tedavi yöntemi olarak kabul edilmesi 1950’li yıllarda başlamış ve 1960’lı yıllarda pnömotoraks 1. epizodunda seçilecek tedavi olarak kabul edilmiştir. Torakotomi ile bleb rezeksiyonunu 1937’de Bigger yapmıştır. Churchill (1941) gaz tampon kullanarak ilk mekanik abrazyonu ve Gaensler (1956) ilk subtotal paryetal plörektomiye tarif etmiştir. 1980 yılında Deslauriers bleb rezeksiyonu için aksiller torakotomiye önermiştir (13).

Gözlem ve Oksijen: PSP % 20’nin altında ise hasta asemptomatiktir veya yakınmaları minimaldir. Bu hastalar yalnızca izlenir. Oda havasında pnömotoraksın emilme hızı 24 saatte hemitoraks volümünün % 1.25’i kadardır. Hemitoraksın % 15’ini kaplayan pnömotoraks varlığında tam rezorbsiyon 12 gün sürer ve O₂ maskesi ile oksijen verilmesi havanın emilme hızını 3-4 kat hızlandırır (64). O₂ hastada varolan hipoksiyi de düzeltir. % 15’den az pnömotoraks varlığında, hasta ayaktan kontrollerle takip edilebilir (15). Bu yöntemin, gelişebilecek tansiyon pnömotoraks veya hapsolmuş akciğer riskleri mevcuttur. Bu nedenle olası riskler için hastalar uyarılmalı ve hospitalize edilmeli; bir hafta sonunda ekspanse olmayan akciğerler için iğne aspirasyonu veya tüp torakostomi uygulanmalıdır (13, 14).

Aspirasyon: PSP’da pnömotoraks alanı % 15’in üzerinde olan hastalarda basit aspirasyon denenebilir. Nispeten basit bir teknik olması, daha az invaziv olması ve maliyetinin düşük olması bu tekniğin avantajları arasında gösterilmektedir. Bu işlem için 16-18 gauge çaplı iğnesi olan anjiokateter ile lokal anestezi altında midklaviküler hat hizasında ikinci interkostal aralıktan toraksa girilir, enjektör ve üç yollu bağlantı adaptörü ile serbest hava aspirasyonu yapılır. Aspirasyon, hava gelişi bitene kadar yapılır ve sonrasında akciğer grafisi çekilir. Akciğer ekspanse olmadıysa 24 saat sonra işlem tekrarlanır; yine başarılı olunamaz ise tüp torakostomi uygulanmalıdır. Pnömotoraks loküle ise veya adezyonlar varsa uygulama yeri için alternatif bölgeler seçilebilir (13, 15).

Pnömotoraks tedavisinde tüp torakostomi ile basit aspirasyonu karşılaştıran randomize bir çalışmada tedaviden 3 ay sonraki rekürrens oranları sırasıyla % 28 ve 20 olarak saptanmıştır. Bu çalışma, aspirasyonun dren kadar etkin olduğunu göstermektedir (67).

Noppen ve arkadaşları PSP tedavisinde aspirasyonu % 59, interkostal tüp drenajını % 63 olarak başarılı bulmuşlardır (68).

Perkütanöz Drenaj Kateteri: Conces ve arkadaşları tarafından 1988’de küçük ve orta düzeydeki pnömotorakslar için uygulamaya sokulan bu teknikte göğüs tüplerine oranla ince olan 9F numaralı polyvinyl kateterler kullanılmaktadır. 1996 yılında Martin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu tekniğin basit iyatrojenik ve spontan pnömotorakslarda % 85 oranında başarılı olduğunu göstermişlerdir. Kullanımı kolay olmakla birlikte, lümen içinin materyal ile veya kıvrılarak tıkanması gibi sorunlar yüzünden kullanımı sınırlıdır (13, 69).

Tüp Torakostomi: Orta derece ve büyük pnömotorakslarda seçilecek tedavi yöntemi tüp torakostomidir. PSP tüp torakostomi ile etkin şekilde tedavi edilebilir. 14 F çapında ince bir kateter yeterli olabilmektedir (66). Tüp torakostomi intraplevral aralıktaki havanın hızlı bir şekilde tamamen boşaltılmasını sağlar. Bu teknik sonrasında hastaların çoğunda akciğer hızla ekspanse olmakta ve 48 saatten daha kısa bir sürede hava kaçağı kesilmektedir. Yapılan çalışmalarda genel olarak PSP hastalarının % 52’sinde ilk 5 saat, % 82’sinde ilk 48 saat içinde hava kaçağının kesildiği saptanmıştır (13). Tüp bir Heimlich valvine bağlanabilir ve hastanın ambulasyonu sağlanabilir. Toraks şişesinin aspiratore bağlanmasının iyileştirmeyi hızlandırdığı kanıtlanmamıştır (70, 71). Ancak tüp torakostomiden sonra negatif basınç uygulanmasının akciğer ekspansiyonunu hızlandırdığını, bunun da reekspansiyon ödemine neden olabileceğini savunan görüşler de vardır (13). Pnömotoraksta tüp torakostomi ile akciğerin ekspansiyonunda birinci epizodda % 90, ikinci epizodda % 52 ve üçüncü epizodda % 15 oranında başarı bildirilmektedir (63).

Tüp torakostominin PSP tedavisindeki başarısını artırmak amacıyla ek olarak talk ve tetrasiklin gibi sklerozan ajanlar ile ploredezis yapılabilir (15, 19, 20, 21).

Tüp torakostominin olası komplikasyonları ağrı, ampiyem, kanama ve akciğerin ani ekspansiyonuna bağlı oluşan pulmoner ödemdir.

Cerrahi Tedavi: PSP’da standart cerrahi tedavi, bleb rezeksiyonu ile birlikte apikal mekanik abrazyon veya plörektomidir (13). Cerrahi tedavinin amacı parankim lezyonunun tedavisi ile birlikte, plöredezis yapılarak nükslerin önlenmesidir. Plöredezis; plörektomi, plevral abrazyon veya kimyasal madde kullanılarak yapılabilir (19, 72). Plöredezis uygulanmasındaki amaç, parietal ve visseral plevra yapraklarının birbirine yapışmasını sağlamaktır. Son yıllarda VATS’ın yaygın kullanımı ile bu işlemler torakotomi ile değil, daha çok torakoskopi ile yapılmaya başlanmıştır (13).

PSP’lı olgularda klasik yaklaşım, ikinci pnömotoraks atağı sonrası hastalara yapılacak cerrahi girişim ile gelişebilecek epizodların önlenmesidir. Spontan pnömotoraks tedavisinde, beklemeden ilk atakta cerrahi tedavi yaklaşımı tartışmalıdır. İlk pnömotoraksta cerrahi tedaviyi savunan Torresini ve ark. plevral drenaj ile VATS’ı karşılaştırdıkları çalışmalarında; drenaj yapılan grupta uzamış hava kaçağını % 11.4, VATS yapılan grupta % 5.7; rekürrens oranını ise sırasıyla % 22.8 ve % 2.8 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada VATS ile bleb rezeksiyonu ve plörektomi yapılmıştır. Ortalama drenaj ve hastanede kalış süreleri, drenaj yapılan grupta daha uzun olarak tespit edilmiştir (73).

PSP’lı olguların % 85’inde tomografik olarak amfizem benzeri değişiklikler saptanmaktadır. Ancak bu değişiklikler ile pnömotoraksın tekrarlama arasında bir korelasyon saptanmamıştır (74). Bazı yazarlar YRBT ile 5 mm çapından büyük bleb saptanan olgularda erken cerrahi girişim önermektedir (75). Aktif bir hayat süren, sık uçak yolculuğu veya dalgıçlık yapan bireylerde bu uygulama anlamlı olabilir. Ayrıca genç yaş, PSP’da yinleme olasılığını arttıran en önemli faktördür ve VATS ilk pnömotoraks atağında düşünülebilir (73).

Pnömotoraksın klasik cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Uzamış hava kaçağı (5-7 günden fazla drenaj),
2. Tüp torakostomi ile drenaj yetersizliği (reekspansiyon yetersizliği)
3. Aynı tarafta rekürren pnömotoraks,
4. Bilateral pnömotoraks,
5. Hemo-pnömotoraks,
6. Kontralateral pnömotoraks,
7. Pnömonektomili hastada ilk pnömotoraks atağı,

8. Pilot, dalgıç gibi basınç değişimlerine maruz kalan mesleği olanlar,
9. Yaşadıkları bölge nedeniyle acil koşullarda kısa zamanda bir tıp merkezine ulaşmaları zor olan hastalarda ilk atak (13, 15, 56).

a. Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi (VATS)

Torakoskopi minimal invaziv bir girişimdir. İlk kez 1910 yılında İsveçli doktor Hans Christian Jacobeus, sistoskop ile kapalı boşluklara girerek torakoskopi ve laparoskopi uygulamalarına öncülük etmiştir. Torakoskopi ve laparoskopi gibi terimlerin ilk kullanıcısı da Jacobeus'tur. Plevral hastalıkların tanı ve tedavisinde çalışmaları olan Jacobeus, torakoskopiye ilk defa tüberküloz tedavisinde kullanmış ve pnömotoraks oluşturarak tüberkülozu tedavi etmeye çalışmıştır. Ancak antitüberküloz ilaçların kullanıma girmesinden sonra torakoskopi uygulaması geri planda kalmıştır (76). 1990'lerden itibaren çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde VATS sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle plevral hastalıkların değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir yöntemdir ve VATS uygulamasının en yaygın endikasyonudur.

VATS pnömotoraks tedavisinde ilk kez Levi ve arkadaşları tarafından kullanılmış ve plörektomi yapılmıştır (77). VATS genellikle genel anestezi altında, çift lümenli tüp entübasyonu ile yapılır. Hastaya lateral dekubit pozisyonu verilir. Standart olarak üç trokar yeri açılır. Trokar insizyonları 1-1.5 cm uzunluğundadır ve lezyonun lokalizasyonuna göre yerleri tespit edilir. PSP'nin VATS ile tedavisinde; postoperatif ağrıyı ve paresteziyi azaltmak için standart 3 port yerine tek port kullanımını önerenler de vardır (78).

VATS, torakotomi ile karşılaştırıldığında cerrahi travma daha azdır. Postoperatif ağrı minimaldir ve akciğer fonksiyonları korunur. Hastanede kalış süresi kısadır. Cilt insizyonlarının küçük olması da kozmetik üstünlük sağlar (79). VATS esnasında, çift lümenli endotrakeal tüp uygulanmasına rağmen, sıkı plevral yapışıklıklar nedeniyle pnömoliz yapılamayabilir veya hasta tek akciğer ventilasyonunu tolere edemeyebilir. Ayrıca solunum fonksiyonları ileri derecede bozuk ve torakoskopi sonrası solunum fonksiyonlarının düzelmesi beklenmeyen (dekompanse kalp yetmezliği, genel kondisyon bozukluğu vb) olgularda da torakoskopi uygulanması sorunlu olabilir. Daha önce torakotomi uygulanan

olgularda da ileri derecede plevral yapışıklıklar olabileceği için VATS’da zorlukla karşılaşılabilir.

Günümüzde PSP’de, VATS ile bül/bleb tedavisinde en çok tercih edilen yöntem endostapler ile rezeksiyondur. Staplerlerin genelde başarılı rezeksiyon sağladığına dair ortak görüşler varken; buna karşı olarak Sawabata gibi staplerin anatomik olarak uygun olmadığını, komşu damarların yaralanmasına sebep olabileceğini, aynı zamanda pahalı olduğunu savunan görüşler de vardır (80).

Bleblerin torakoskopik ablasyon tedavisinde, elektrokoter ya da lazer de kullanılabilir. Fakat lazer çok pahalı ve elde edilmesi zordur. Sawabata ve ark. hava kistlerinin rezeksiyonunda hem ucuz hem de staplere göre daha güvenli olduğunu savundukları elektroablasyon yöntemini önermektedirler. Bu yöntem plevral tedavi yapılmayan büyük hava kistleri için kullanılamamaktadır (80).

VATS’daki makroskopik bulgulara dayanılarak düzenlenmiş Vanderschueren sınıflaması ile intraoperatif evrelemeye göre farklı tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (79, 81, 82). Bu intraoperatif evreleme Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Vanderschueren sınıflaması ve tedavi yöntemleri.

TİP	ÖZELLİK	Ayed ve ark. (82)	Cardillo ve ark.(79)
<i>Tip 1</i>	Normal	Üst lob apeks eksizyonu + apikal plörektomi	Talk poudraj
<i>Tip 2</i>	Plöropulmoner yapışıklıklar	Üst lob apeks eksizyonu + apikal plörektomi	Yapışıklıkların ayrıştırılması + Talk poudraj
<i>Tip 3</i>	2 cm’den küçük bül, bleb	Bleb/bül rezeksiyonu + apikal plörektomi	Bleb/bül rezeksiyonu + Talk poudraj
<i>Tip 4</i>	2 cm’den büyük bül	Bleb/bül rezeksiyonu + apikal plörektomi	Bleb/bül rezeksiyonu + Talk poudraj

VATS ile plöredez için gaz tampon, marlex mesh ile mekanik abrazyon, lazer veya koter ile plevra irritasyonu, tetrasiklin veya talk ile kimyasal plöredez kullanılabilmektedir (13, 18, 19, 21, 72, 83, 84, 85).

Kimyasal plöredeziste amaç; plevral boşluğa irritasyon yapacak madde verilerek lokal aseptik inflamasyon ile yapışıklıklar oluşturmaktır. Gümüş nitrat kullanımı ağırlıdır ve aşırı eksudatif reaksiyona neden olur. Enjektabl tetrasiklinin sağlanması zor olduğu gibi rekürrens oranı (% 16) da yüksektir. Kimyasal ajanlar içinde en sık kullanılan talktır ve rekürrens oranı (% 8) olup, tüp torakostomi ile uygulanması karşılaştırıldığında (% 36) oldukça düşüktür (86).

PSP'nin torakoskopik tedavisinden sonra rekürrensi azaltmak için yapılan bir çalışmada, ek olarak minosiklinle de plöredezis yapılmıştır. Bu çalışmayı yapan yazarlar aynı zamanda uzamış hava kaçak oranının da azaldığını savunmaktadır. Ancak bu yöntemin göğüs ağrısı ve hemotoraks gibi komplikasyon riskleri vardır (87). Pnömotoraksın primer tedavisinde fibrin glue da kullanılmıştır, fakat rekürrens oranı çok yüksek bulunmuştur (88).

Cordillo ve ark. PSP nedeniyle VATS ile değişik cerrahi girişimler yapılan hastaların nüks oranlarını karşılaştırmışlar, stapler ile bül eksizyonu ve talk pudrajın daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (79).

Sawabata ve ark. PSP'nin inisyal cerrahisinde plöredezisin gereksiz olduğunu ve plevral yapışıklıkların solunum restriksiyonuna sebep olacağını ve ilerde başka bir hastalık için yapılacak operasyonun zorlaşacağını öne sürmüşlerdir (80).

Son çalışmalarda daha önce tek taraflı PSP öyküsü olup cerrahi tedavi alan hastaların, % 50 oranında diğer taraf akciğerinde de bül/bleb olduğu bildirilmekte; yüksek risk altındaki bu grup hastalara proflaktik amaçlı, hasta konforu yüksek, komplikasyon ve morbiditesi düşük VATS tekniği ile bül/bleb eksizyonu yapılması önerilmektedir (22).

VATS ile tedavi edilen olguların bir bölümünde operasyona acil torakotomi ile devam etmek gerekebilir. Bu endikasyonlar;

1. Yoğun yapışıklıkların olması,
2. Hemoraji,
3. Akciğerin kollabe olmaması,
4. Dev bül varlığı olarak sayılabilir.

PSP’de postoperatif komplikasyonlar (% 7.2), SSP’a göre (% 26.3) daha azdır. En sık görülen komplikasyonlar uzamış hava kaçağı (% 5-10), hemotoraks (% 0-4)’dır. Hemotoraks özellikle plörektomiden sonra görülür (86). VATS ve torakotomi arasında plöredezisten sonra gelişen komplikasyon oranları bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (89).

VATS ile torakotomi yapılan hastalar karşılaştırıldığında torakoskopi yapılan hastaların hastanede kalış süreleri daha az bulunmaktadır. Omuz hareketleri VATS’dan 1 ay sonra, posterolateral torakotomiden ise 3 ay sonra normale dönmektedir. Torakoskopinin minimal invazif cerrahi olması nedeniyle hastalar daha erken taburcu edilmekte ve günlük aktiviteye dönüş hızlanmaktadır (13, 86, 90).

b. Torakotomi

Spontan pnömotoraks tedavisinde günümüzde VATS, torakotomiye göre daha çok tercih edilmektedir. Sınırlı aksiller torakotomi, kas koruyucu posterolateral torakotomi veya klasik torakotomi uygun hasta gruplarında kullanılmaktadır. VATS girişimlerinden sonra pnömotoraksta tekrarlama olasılığı % 2-14 arasında bildirilirken bu oran sınırlı torakotomi sonrası % 0-7’dir. Ancak hastanede kalış süresi, toraks tüplerinin kalış süresi ve ağrının VATS ile daha az olduğunu bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (64). VATS için operasyona alınan PSP’li olguların % 2-10’unda teknik zorluklar (akciğerin kollabe olmaması, dev bül, yapışık akciğer) nedeniyle açık operasyona geçme olasılığı vardır (63). VATS sırasında uygulanan tek akciğer ventilasyonunu tolere edemeyen hastalarda da torakotomiye geçmek gerekli olabilir.

Deslauriers ve ark. 362 olguluk bir çalışmada; transaksiller torakotomi ile cerrahi girişim, apikal plörektomi ile plöredez uygulanması sonrası takiplerde nüks oranını % 0.4 olarak saptamışlardır. 4 hastada retorakotomi gereksinimi olmuş, minör komplikasyon oranı ise % 9.4 olarak bildirilmiştir. Bu yöntem maliyet, kozmetik ve uzun dönem sonuçları bakımından oldukça avantajlı gibi görünmektedir (91). Freixinet ve ark. PSP tedavisinde, plevral abrazyonu VATS ve aksiller torakotomi ile yaparak iki grubun sonuçlarını karşılaştırmışlar; postoperatif komplikasyon ve ağrı bakımından fark saptamamışlar, torakoskopi yapılan grupta iki hastada relaps olmasına rağmen tedavi ihtiyacının olmadığını bildirmişlerdir (92).

Torakotomi ile karşılaştırıldığında VATS yapılan hastalarda doku travma derecesinin azlığı ve daha az biyolojik reaksiyon (inflamatuvar ve vazoaktif mediyatorlerin salınımı) gelişmesinin bir avantaj olmasının yanı sıra, plöredizin etkinliğini düşürerek nüks oranında artmaya neden olduğunu savunan bildiriler de vardır (93).

2.4. Akciğer Hastalıklarında İmmünohistokimyanın Önemi

Coons ve ark.'nın 1940'lı yıllardaki enfekte dokuda floresseine bağlı antikorlarla bakteriyel antijenleri tanımlamaları ile tanısal immünokimya gündeme gelmiştir (94, 95).

İmmünpatoloji geniş bir terim olup, immünohistokimya, immünofloresan ve in situ hibridizasyonu içine almaktadır (96). İmmünopatoloji doku kesitleri, aspirasyon materyalleri ve bronkoalveoler lavaj gibi sıvılara uygulanabilmektedir. Hedef proteinler veya nükleik asitler için spesifik olan antikorlar veya proplar, doku kesitlerine uygulandıklarında antijene bağlanmaktadır. İmmünohistokimya (İHK)'da antikorlar bir enzim (peroksidaz gibi) taşır ve bu enzim kimyasal reaksiyonu tetikleyerek boya ile reaksiyonun lokal bir alana toplanmasına ve görünür hale gelmesine neden olur (96).

Son 30-40 yıldır kullanılmaya başlanan immünohistokimyanın gelişmesi 1980'li yılların sonları ve 1990'lı yılların başına rastlamaktadır. İlk kullanılmaya başlandığında dar bir panel ile başlanmış olmakla birlikte, bugün için rutin uygulamalarda binlerce antikor bulunmaktadır (97, 98).

Tüm bu gelişmelere rağmen hematoksilen eozin (H&E) ile boyanma ve ışık mikroskobu ile incelemeye dayalı histopatoloji altın standarttır. İHK tanıda morfolojik ve moleküler bilgiyi tamamlamaktadır. Ayrıca, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve son dönemlerde tedavinin şekillendirilmesinde kullanılmaktadır (98, 99).

İHK; günümüze H&E ile konulan tanının desteklenmesi, etyopatogeneze katkı sunulması, inflamatuvar hastalıklarda hücre çeşitliliğinin ve birikme yerlerinin saptanması, tedavinin şekillendirilmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması, prognostik parametrelerin araştırılması, transplantasyonda rejeksiyon ve zedelenme mekanizmaları ile ilgili bilgilerin sağlanması gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır (100).

İmmünohistokimyasal reaktivite hücrelerde veya stromada karşımıza çıkar. Hücrelerdeki reaktivite ise, membranöz, sitoplazmik ve/veya nükleer olabilir. Boyanmanın genişliğine, yoğunluğuna ve/veya genişlik ve yoğunluğun kombinasyonuna göre reaktivite var ve yok arasında geniş bir aralıkta değerlendirilir (zayıf, orta, güçlü; +, ++, +++ gibi).

İmmünopatoloji uygulamalarından immünohistokimya, pulmoner patoloji özeline indirildiğinde ise akciğerdeki diffüz parankimal akciğer hastalıklarında, astım ve KOAH gibi hastalıklarda, inflamatuvar hücre çeşitleri ve sayılarının saptanmasında, enfektif hastalıklarda, akciğerin benign ve malign neoplazmlarında, mezotelyal lezyonlarda, patogeneze ve tedaviye yönelik deneysel çalışmalarda kullanılmakta ve yararlı sonuçlar elde edilmektedir (100, 101, 102).

Astmatiklerde yapılan çalışmalarda, bronş duvarındaki kronik T hücre aracılı immünolojik reaksiyonun özellikleri İHK ile gösterilmeye çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda T hücreleri (CD2, CD5, CD7 ve CD8 monoklonal antikörleri), B hücreleri (CD19, CD20 monoklonal antikörleri), monosit ve makrofajlar (CD 68), eozinofiller (EG1) ve aktive eozinofiller (EG2) gösterilmeye ve kantitatif olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Ayrıca, T hücre alt tiplerinin değerlendirilmesi için de CD4/CD8 oranı çift boyama immünofloresan yöntemi ile saptanmaya çalışılmıştır. Proksimal hava yollarından alınan biyopsi ile distal hava yollarından yapılan bronkoolalveoler lavajda (BAL) T hücre, eozinofil ve makrofaj sayı ve oranları saptanabilmektedir. Astıma bağlı ani ölümlerde distal inflamasyonu göstermek üzere BAL'da T-hücre lenfositosisinde bir artış saptanmıştır. Astım hastalarında ise bu artışın olmadığı ve rölatif olarak normal kaldığı gözlenmiştir. CD8+ T hücrelerindeki artış ile birlikte CD4/CD8 oranında bir tersine dönüş gözlenmiştir (101). Ayrıca, birbirine benzer iki ayrı hastalık tablosu olan, eozinofilik bronşit ile astım arasındaki ayırıcı tanı; balgam ve BAL'da eozinofili ve İHK olarak nitrik oksid bakılarak ayırıcı tanı yapılmaya çalışılmaktadır (103).

KOAH' da sigara içenlerle içmeyenler arasında CD8+ T hücreleri araştırılmış, sigara içicilerinde CD8 artışı saptanmıştır. Böylece CD8 hücrelerinin KOAH patogenezindeki rolü gösterilmiştir (100, 104). Diffüz parankimal akciğer hastalıklarında tanı ve sürecin işleyişinin değerlendirilmesi amacıyla da İHK ve genel olarak immünopatoloji yer bulmaktadır (105).

Deneyisel olarak yapılan çalışmalarda da İHK kullanılarak insanlardaki pulmoner patolojilerin etyopatogenezi araştırılmakta ve tedavileri için çözümler üretilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan birisi de akciğer hipersensitivitesinde biriken hücrelerin tipinin saptanması ve toplanma lokalizasyonudur. Dendritik hücreler bronşiyoller çevresinde birikmeyi tercih ederken, makrofajların arterler etrafında toplandıkları dikkati çekmektedir. Dendritik hücrelerle birlikte CD4+ Th hücrelerinin de aynı yerde toplandıkları gözlenmiştir (106).

Akciğer kanseri tüm dünyada kanserden ölümler sıralamasında birinci sırada yer almaktadır. Ayrıca, akciğer karsinomlarından "küçük hücre dışı akciğer kanseri" (KHDAK), tüm akciğer kanserlerinin % 80'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle bu tümörlerin ayırıcı tanısının yapılması ve prognozunun belirlenmesi de önemlidir. Bu amaçla β -katenin (bir tip hücre adezyon molekülü) adenokarsinomların ayırıcı tanısında kullanılmakta, c-kit ise hem adenokarsinomlardaki pozitif boyanmaları ayırıcı tanıda işe yaramakta hem de prognoz ile ilişkisi İHK ile gösterilmiş olmaktadır (107, 108, 109).

C-kit'in yanı sıra KHDAK'de çok sayıdaki prognostik faktörleri saptamak amacıyla da İHK kullanılmaktadır. Bu moleküler prognostik faktörler; "büyüme faktörleri ve reseptörleri, onkogenler", "programlı hücre ölümü", "hücre siklusunun regülasyonu", "angiogenez ve tümör progresyonu" olmak üzere dört başlık altında toplanmaktadır (110).

İHK'nın diğer bir kullanım alanı da mezotelyomaların adenokarsinomdan ayırıcı tanısıdır. Bu amaçla kalretinin, sitokeratin 5/6, podoplanin, WT1 ile birlikte MOC-31, Ber-EP4, B72.3, CEA, BG-8 ve TTF-1 kullanılabilir. Peritoneal mezotelyoma ile seröz karsinom arasındaki ayırıcı tanıda MOC-31, Ber-EP4, östrojen reseptörü ve kalretinin yararlı belirteçler olarak tanımlanmaktadır. Epiteloid mezotelyoma ile skuamöz karsinom arasındaki ayırıcı tanıda ise MOC-31, Ber-EP4, CEA, BG-8 ve p63 kullanılabilir ve bunların tamamı skuamöz hücreli karsinomda eksprese olur. Yakın zamanda kullanılmaya başlanılan ve mezotel belirteçleri olan D2-40 ve podoplanin, epitelial mezotelyomaların % 90'ında pozitif boyanma göstermektedirler (111, 112).

İmmünsitokimya (İSK), effüzyon sitoloji örneklerine uygulanan bir yöntem olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle smearlere, Sitospin ve Thinprep örneklerine

uygulanabilmektedir. Sitolojik örneklerde İSK uygulamalarında teknik olarak ve yorumlamalarda zorluklarla karşılaşıldığı için bu materyallerden elde edilen hücre bloklarına İSK uygulanmaktadır. İSK için en uygun örnek hücre bloklarından elde edilmektedir (113).

Pulmoner patoloji uygulamalarında da özellikle balgam ve bronş lavajlarının tamamından ve plevra sıvılarının bir kısmından hücre blokları hazırlanarak hem hücrelerin bir arada olduğu kesitler elde edilmekte hem de İSK uygulamaları için uygun örnekler elde edilmektedir.

Sonuç olarak, doku örnekleri için H&E; sitopatoloji için Papanikolau, giemsa ve H&E boyalarının ışık mikroskopisi ile incelenmesi hala güncelliğini ve altın standart oluşunu korumakla birlikte, İHK ve iSK gibi gelişmiş yöntemlerin tanıyı desteklemek, etyopatogeneze katkıda bulunmak, tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve sonuçlarının izlenmesi amacıyla kullanılmasının yararı açıktır. Ancak bu yöntemlerin kullanımı sırasında teknisyenle işbirliğinin yanı sıra, doğru fiksatiflerin kullanımı, doğru İHK saptama yöntemleri ve doğru antikor panellerinin kullanılması zorunludur. H&E tanısal yaklaşımı için kullanılan temel prensiplerin tamamı İHK pratiğine de uygulanmalıdır. Bu da tanıda daha az yanılığa neden olacaktır (100).

2.5. Lektinler

Lektinler, şekerlere spesifik olarak bağlanabilen protein ya da glikoprotein yapısındaki maddelerdir. Lektin latince 'seçmek' anlamına gelmektedir. Franz ilk lektinin 1888'de Stillmark tarafından yüksek bir toksik etkiye sahip olan "Ricin" adlı bir bitkiden elde edildiğini ve bu lektinin eritrositleri çöktürdüğünü bildirmiştir (114). Memelilerde bulunan lektinlere "Endojen lektinler" adı verilir (115). Endojen lektinlerden insan plasentasında bulunan "galektin-1" (116) ve sığır kalbinde bulunan "sarcolectin" olarak adlandırılmıştır (117). Endojen lektinler hem normal hem de malign dokularda bulunabilirler (118, 119). Ancak lektinlerin görevleri henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Eksojen lektinler ise doğada birçok bitkiden elde edilmişlerdir. Bu lektinler tespit edildikleri bitkilerin isimleri ile anılmaktadırlar (120). Hücrenin yüzeyindeki ve organellerindeki şeker kalıntılarına spesifik olarak bağlanabilme özelliğine sahip olan lektinlerin sağlıklı ve kanserli hücrelerin yüzey ve organellerine bağlanma özelliklerini inceleyen birçok çalışma yapılmıştır (120, 121). C ve P tipi olmak üzere iki farklı lektin grubu vardır. Galektinler, P tipidir ve C tipi

lektinlerin aksine, karbonhidratlara bağlanmak için kalsiyuma ihtiyaç duymazlar (122). Galektinler, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler matrikste olduğu gibi, sitoplazma ve nükleusta da bulunabilirler (123, 124).

2.5.1. Galektin-3

Galektin-3 (Gal-3), β -galaktozid bağlayıcı bir proteindir. Daha önceleri bu proteine Mac-2, CBP-35, CBP-30, IgEBP, RL-29, L-29, L-31, L-34, LBL gibi değişik isimler verilmiştir. Galaktoza spesifik bir protein olan galektin-3, kendine özgün glikokonjugatlar üzerinden birçok biyolojik proseste etkin rol oynamaktadır (125,126,127). Bu protein glisin, tirozin ve prolinden zengin amino terminal uç ile karbonhidrat bağlayan ve daha çok globüler bir yapı sergileyen karboksi terminal uç olmak üzere iki farklı bölümden meydana gelir (128, 129). Yapılan çalışmalar gal-3'ün NH-terminal ucunun spesifik yapısı sayesinde dimer ve oligomerlerini oluşturabildiğini, dolayısıyla da çok farklı biyolojik roller üstlenebildiğini göstermiştir (130,131).

Gal-3, hücre büyümesinin regülasyonu, hücresel adezyon, inflamasyon, apoptozisin inhibisyonu, malign transformasyon, bazı hücre ve doku tiplerinin gelişimi gibi birçok biyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır (26). Gal-3, birçok doku ve hücre tipinde sitoplazmada ve / veya nükleusta, hücre yüzeyinde veya ekstrasellüler alanda bulunabilmektedir. İntrasellüler gal-3, nükleer pre-mRNA bağlanması regülasyonunda ve apoptozisten korunmada görev alır. Sitoplazma membranındaki ve ekstrasellüler ortamdaki gal-3 ise hücreler arası ve hücre-matriks ilişkilerinde görev alır (23). Gal-3, embriyogenezde, hücreler arası ve hücre-stroma ilişkilerinde etkili olarak, organogenezde de rol oynar (24, 25). Pre-mRNA birleşmesi, hücre-hücre, hücre-matriks adezyonu, hücre büyümesinin regülasyonu, belirli doku ve hücre tiplerinde neoplastik transformasyon ve progresyon, metastaz, apoptozis inhibisyonu ve immün cevap gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol aldığı düşünülmektedir (26).

Gal-3'ün hücre proliferasyonu ile ilişkisi doğrudan gösterilememiştir. Ancak, tümör süpresör olan bcl-2 ile ilişkisi, proliferen olan tümör hücrelerinde sitoplazmadaki gal-3'ün intranükleer kompartmana geçmesi, bu lektinin proliferasyonla da ilişkili olduğunu düşündürmektedir (132, 133). Bcl-2 ile olan

ilişkisi, gal-3'ün antiapoptotik etkilere sahip olduğunu da düşündürebilir. Bu antiapoptotik özellik, T hücreleri üzerine yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (134).

Gal-3 ekspresyonu onkojenik ve viral transformasyon uyarıları ile değişikliğe uğrayabilmekte ve birçok insan tümöründe artmaktadır (26). Ayrıca, malign lezyonlarda, invazyon ve metastaz süreçlerinde de rol oynadığı bildirilmiştir (23, 27, 28, 29). Dolayısıyla galektin-3 varlığının araştırılmasının malign lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabileceği bildirilmiş, karsinogenezdeki rolleri araştırılmıştır (23, 27, 28, 29, 30). Tiroid karsinomlarında galectin-3 ekspresyonu tespit edilirken, benign adenomlarda ve normal tiroid dokusunda saptanmamıştır (135).

Irimura ve ark. kolorektal neoplazilerde lektinlerin mevcudiyetini ve gal-3 seviyesinin karsinomun evresiyle orantılı olduğunu ilk bildiren araştırmacılardandır. Bu çalışmada gal-3 seviyesi ile karsinoembriyonik antijenin (CEA) serum seviyesi arasında da bağlantı bulunmuş, CEA ve diğer musinlerin gal-3 için ligand olduğu bildirilmiştir (136, 137, 138).

Apoptozis, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında tümör hücrelerinin ortadan kalkmasını sağlayan primer mekanizma olduğu için özellikle önemlidir. Tutunma (adezyon) özelliğini kaybeden karsinom hücreleri apoptozis ile ölebildiği halde, meme karsinomlarında gal-3'ün aşırı sentezlendiği ve bu durumun karsinom hücrelerinin tutunma özelliğini artırarak, apoptozisi engellediği bulunmuştur (139).

Gal-3'ün malign hücrelerde aşırı miktarda bulunması, invaziv ve metastatik özelliklerle ilişkilidir (27). Bazı olgularda tümörlerin invaziv sınırlarında gal-3'ün daha yoğun olarak bulunduğu görülmüş ve bu bulgu, gal-3'ün lokal invazyonu kolaylaştırdığı yönünde yorumlanmıştır (28).

Tümör hücrelerinin metastazı, kanser hastalarının ölüm nedenleri arasında ilk sırada gösterilmektedir. Metastaz, tümör hücrelerinin primer tümörden ayrılıp, ekstrasellüler matrikse geçmesi, damar içine infiltrasyonu, kan yoluyla taşınması, hedef organdaki endotel hücreleri ile etkileşime girip damar dışına çıkarak proliferasyona uğraması ve sekonder tümör kolonilerini oluşturması şeklinde tanımlanır (140, 141). Genel bir kanı olarak metastazın farklı basamaklarında karbonhidrat bağlayan proteinlerin özellikle de galektinlerin etkin bir rol oynadığı düşünülmektedir (140, 141, 142).

Tümör hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bakan yüzeyine lokalize olan galektin-3, metastatik hücrelerin adezyonunda rol oynamaktadır (130, 143, 144). Bu protein farklı tümör tiplerinde farklı oranlarda eksprese edilmektedir. Örneğin, bazı lenfomalarda ve tiroid kanserinde artarken; kolon, meme, ovaryum ve uterus kanserlerinde azaldığı bildirilmiştir (145, 146).

Yapılan çalışmalarda, metastaz yapan bazı tümör hücrelerinin özellikle akciğerlere lokalize olma eğiliminde bulundukları, lokalizasyon yerlerindeki akciğer hücrelerinin ise gal-3 yönünden zengin oldukları bildirilmiştir (147, 148). Yine, metastatik potansiyeli artmış hücrelerin sağlıklı hücelere oranla daha fazla gal-3 sentezledikleri bildirilmiştir (149, 150). Fakat diğer bazı çalışmalar, bu proteine yönelik tümör hücreleri için bir genelleme yapmanın mümkün olmadığını göstermiştir. Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalar, hücrelerin metastatik potansiyeline göre gal-3'ün hem artış hem de azalma gösterebildiğini ortaya koymuştur (151, 152). Ayrıca, bu proteinin meme kanserleri, endometrium ve ovaryum kanserlerinde normal dokularla karşılaştırıldığında daha az miktarlarda bulunduğu rapor edilmiştir (153, 154, 155, 156).

Gal-3'ün tanınması ile birlikte ilk çalışmalar daha çok kanser patogenezi üzerine yapılmıştır. Ancak son yıllarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda normalde de gal-3'ün birçok hücre ve dokuda, belli oranlarda bulunduğu bildirilmektedir. Gal-3'ün fibroblastlar, makrofajlar, T helper hücreleri, nötrofiller ve eozinofiller üzerinde meydana getirdiği adezyon ve migrasyon ile birlikte, TNF- α , TGF- β , IL 4, IL 8, IL 13, serbest O₂ radikalleri ve elastaz aracılığı ile meydana gelen inflamasyon, fibrozis ve doku yıkımında önemli rolü olduğu saptanmıştır. Bu immünolojik mekanizmalar sonucunda, gal-3 ekspresyonunun azalması veya artmasının idiopatik pulmoner fibrozis, astım bronşiale, KOAH ve streptokoksik pnömoni patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda gal-3 replasmanı veya inhibitörlerinin kullanılarak inflamasyon, fibrozis veya doku yıkımının önlenmesi de sağlanmıştır (25, 31, 32). Kanser dışı akciğer patolojilerindeki gal-3'ün bu rolü tezin tartışma bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Göğüs Cerrahi Anabilim Dalında bronşektazi ve PSP tanısı alıp, akciğer rezeksiyonu yapılan, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, ardışık 30 hastanın akciğer dokularındaki galektin-3 (Gal-3) ekspresyonu, immünohistokimyasal olarak incelendi. Çalışma prospektif olarak yapıldı ve DÜTF İnsan Etik Kurulu'nun onayı alındı (25.12.2008 tarih, 109 sayılı onay).

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya dahil edilen her hasta veya 1. dereceden yakınına Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF), (Bkz. Ek 1) okutuldu ve imzalatılarak onayları alındı. Hastalara ait bilgiler, her hasta için ayrı ayrı olarak düzenlenen Hasta Değerlendirme Formuna kaydedildi (Bkz. Ek 2). Araştırma kapsamında Bronşektazi ve Primer Spontan Pnömotoraks olmak üzere iki grup oluşturuldu. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve hariç bırakılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. GRUP : Bronşektazi Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Lokalize bronşektazi olması,
- İmmün yetmezliğe (Ig A, IgG vd.eksiklikler gibi) bağlı olmayan bronşektazi hastası olması,
- Genetik orjine (Kistik Fibrozis, İnmotil Silia Sendromu vb.) bağlı olmayan bronşektazi olması,
- Medikal tedavilere rağmen hastanın şikayet, laboratuvar ve radyolojik bulgularının devam etmesi (cerrahi endikasyon doğması),
- Akciğer rezeksiyonu sonrasında kalan akciğer dokusunun, hastanın hayatının idamesi için yeterli olması,
- Alınan cerrahi tedavi kararını, hasta veya yakınının kabul etmesi,
- Gönüllü olarak hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması.

1.GRUP: Bronşektazi Grubu Hariç Bırakılma Kriterleri

- Generalize bronşektazi olması,
- İmmün yetmezliğe bağlı gelişen bronşektazi olması,
- Genetik kaynaklı bronşektazi olması,
- Medikal tedavilere iyi cevap vererek; fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik bulgularında düzelme saptanmış olması,

- Akciğer rezeksiyonu sonrasında kalan akciğer dokusunun, hastanın hayatının idamesi için yeterli olmaması,
- Alınan cerrahi tedavi kararının, hasta veya yakınları tarafından kabul edilmemesi,
- Gönüllü olarak hasta veya yakınının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi.

II.GRUP: Primer Spontan Pnömotoraks Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- Kaçınıcı epizod olduğuna bakılmaksızın primer spontan pnömotoraks olması,
- Cerrahi endikasyon konan primer spontan pnömotoraks olması,
- Alınan cerrahi tedavi kararını, hasta veya yakınının kabul etmesi,
- Gönüllü olarak hasta veya yakınının çalışmaya katılmayı kabul etmiş olması.

II.GRUP: Primer Spontan Pnömotoraks Grubu Hariç Bırakılma

Kriterleri

- Sekonder pnömotoraks kaynaklı pnömotoraks olması,
- Primer spontan pnömotoraks tanısı konmuş olup, cerrahi endikasyon konmamış olması,
- Alınan Cerrahi tedavi kararını, hasta veya yakınının kabul etmemesi,
- Gönüllü olarak hasta veya yakınının çalışmaya katılmayı kabul etmemesi.

3.2. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Bronşektazi ve PSP gruplarında; operasyondan önce, hastaların iki yönlü akciğer radyografileri, kan tetkiklerinden kan grubu, tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, CRP, immünglobulinler, C3, C4, alfa-1 antitripsin tetkikleri çalışıldı. Bronşektazi grubunda yatışın 1. gününden itibaren ardışık olarak 3 gün balgamda ARB ve kültür çalışıldıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı.

Bronşektazi grubuna, yeterli medikal tedavi süresi sonrasında sağlıklı operasyon kararının ve tekniğinin belirlenmesi amacıyla; PSP grubuna ise bazı olgularda tüp torakostomi ile akciğer ekspanse edildikten sonra aynı taraf akciğerin veya karşı akciğerin olası bül/bleb açısından değerlendirilmesi amacıyla YRBT tetkiki yapıldı.

Bronşektazi grubundaki vakalara preoperatif akciğer perfüzyon sintigrafisi çekilerek, daha önce YRBT ile rezeksiyon planlanan akciğer bölgelerinin perfüzyon durumları incelendi.

Her iki gruptaki 16 yaşından büyük olgulara, preoperatif SFT yapılarak FEV₁ ve FVC değerleri ölçülerek akciğer fonksiyonları, rezeksiyon açılarından değerlendirildi.

3.3. Cerrahi Teknik

Tüm olgular premedikasyon aldı ve gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra elektif olarak operasyona alındı. Genel olarak tüm olgulara çift lümenli entübasyon uygulandı ve lateral dekubit pozisyonu verildi.

Bronşektazi grubundaki olgularda posterolateral torakotomi ile akciğere ulaşıldıktan sonra, rezeksiyon planlanan akciğer bölgesi, intraoperatif inspeksiyon ve palpasyonla tekrar kontrol edildi. İntraoperatif verilen son karar doğrultusunda gerektiği kadar akciğer dokusu bilobektomi, lobektomi, segmentektomi veya wedge rezeksiyon ile toraks dışına çıkarıldı.

PSP grubundaki olgulara ise hastanın özelliklerine göre 3 ayrı yerden 2 cm'lik insizyonlar sonrası diseksiyon ile hemitoraksa girişler yapıldı ve trokarlar yerleştirildi. VATS ile eksplorasyon yapılarak akciğerde bül/bleb varlığı araştırıldı. 2 hastada yoğun yapışıklıklar nedeniyle torakotomiye geçildi. Bül/bleb lezyonları saptanarak ve endostapler/stapler kullanılarak akciğerin bu bölgelerine wedge rezeksiyonlar uygulandı.

Operasyonla çıkarılan akciğer dokularından histolojik çalışma için alınan 1x1 cm'lik doku örnekleri % 10 formalin içine konuldu; diğer doku kısımları ise patolojik incelemeye gönderildi.

Postoperatif iki gruptaki hastalar da yoğun bakım ünitesinde gözleme alındı. Nazal oksijen, yeterli hidrasyon, antibiyoterapi, etkili analjezi (epidural, intravenöz, oral), mukolitik-ekspektoran tedavisi uygulandı. Medikal tedavinin yanı sıra; solunum egzersizleri, postural drenaj, öksürük telkini ve bol mobilizasyon şeklinde rehabilitasyon uygulandı. Günlük dren (hava kaçağı ve gelen mayi miktarı) ve PA akciğer grafileri ile takipleri yapılan hastaların, uygun görüldüğünde drenleri sonlandırıldı. Genel durumları, akciğer solunum sesleri ve kontrol akciğer grafileri iyi olarak değerlendirilen hastaların patoloji sonuçları ile birlikte kontrole çağırılarak taburcuları yapıldı.

3.4. Histokimyasal Yöntemler

3.4.1. Akciğer Doku Örneklerinin Alınması

Operasyonda alınan doku örnekleri % 10'luk nötral formalin içine konularak, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Laboratuvarına nakledildi. Ameliyat materyalinden, yaklaşık 1x1 cm'lik doku örnekleri alındı.

3.4.2. Bloklama ve Kesit Alma

Alınan akciğer doku örnekleri, % 10 nötral formalinde 24 saat fiske edildi. Fikse olan dokular akar su altında yıkandı. Dehidratasyon için % 70, 90, 96'lık yükselen alkol serilerinden geçirilerek, 2x45 dk xylolde bekletilen dokular, etüvde 60 °C'de 2x45 dk parafin emdirme aşamalarından sonra parafine gömülerek bloklar hazırlandı. Hazırlanan parafin bloklardan, rotari mikrotom (LEICA RM 2265) ile 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. İmmünohistokimya yapılacak olan kesitler silianize lamalar üzerine alındı.

3.4.3. Rutin Işık Mikroskopik Gözlemler

Alınan kesitler ilk olarak H&E ve Masson Trikrom ile boyanarak, BH-2 Olympus ışık mikroskopunda incelendi.

3.5. İmmünohistokimyasal Gözlemler

3.5.1. Gal-3 immünreaktivitesini göstermek için uygulanan immüno-peroksidaz tekniği protokolü

1. İmmünohistokimyasal boyama için hazırlanan parafin kesitler 58 °C'de etüvde bir gece bekletildi.
2. Xylen içinde 2x10 dk deparafinize edildi.
3. % 90, 80, 70, 60'lık etanolde 5'er dk dehidrate edildi.
4. Distile suda 10 dk yıkandı.
5. Antijen retriavel için pH:6.0 citrate buffer içinde, mikrodalgada 700 watt'ta 3x5 dk ışınladı.
6. Kesitlerin sınırları sitomation pen (Dako, Denmark) ile belirlendi.
7. Phosfat Buffer Saline (PBS) ile yıkanan kesitlere, % 3'lük H₂O₂ solüsyonunda 15 dk endojen peroksidaz blokajı uygulandı.
8. PBS'de yıkanan kesitlere 5 dk süre ile protein blokajı yapıldı.
9. Kesitler, Galektin-3 primer antikoru (CELL MARQUE, Galectin-3 (9C4), mouse monoclonal antibody, prediluted) kapalı nemli kutuda 1 saat inkübe edildi.

10. PBS ile yıkanan kesitlere Biotinylated Goat Anti-Polyvalent sekonder antikor (ScyTec Laboratoires) uygulandı ve 20 dk inkübe edildi.

11. PBS'de yıkanan kesitlere Streptavidin Peroksidaz (ScyTec Laboratoires, SensiTek HRP) uygulandı ve 20 dk inkübe edildi.

12. PBS'de yıkanan kesitlere kromojen olarak diaminobenzidin (DAB, ScyTec Laboratoires, ACK125) uygulandı.

13. PBS ile yıkanan kesitlere Mayer hematoxilen ile zıt boyama yapıldı.

14. Musluk suyu altında yıkanan kesitler % 70, 80, 95, 100'lük etanol serilerinden geçirilerek entelan ile kapatıldı.

Negatif kontrollerde primer antikor basamağı atlanarak, diğer tüm aşamalar uygulandı.

İmmün boyama yapılan akciğer kesitleri, Olympus BH-2 ışık mikroskopunda incelendi. Bronşektazi grubunda 20 hastanın, PSP grubunda 10 hastanın akciğer doku örneğinden hazırlanan preparatlarda, tersiyer (segmental) bronşlar değerlendirildi. Her hasta için hazırlanan preparatlardan rastgele seçim yapıldı, her hasta için 5 adet segment bronşu Galektin-3 immün boyanması açısından semikantitatif bir yöntemle 0, 1+, 2+, 3+ olarak değerlendirildi (143, 157).

Boyanma yok ise '0', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta zayıf boyanma var ise '1+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta orta derecede boyanma var ise '2+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta kuvvetli boyanma var ise '3+' olarak sınıflandırıldı. Toplam olarak 5x20=100 adet bronşektazi grubuna ait segment bronşu ve 5x10=50 adet primer spontan pnömotoraks grubuna ait segment bronşu olmak üzere 150 adet segment bronşu değerlendirildi.

Hazırlanan kesitler Olympus BH-2 fotomikroskop ile görüntülendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için The Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 14.0 bilgisayar programı kullanıldı.

Gruplara ait demografik veriler ve klinik bulgular istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

İmmünoperoksidaz yöntemi ile Gal-3 immünohistokimyası uygulanan akciğer kesitlerinin boyanma değerlerinin gruplar arasındaki anlamlılığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

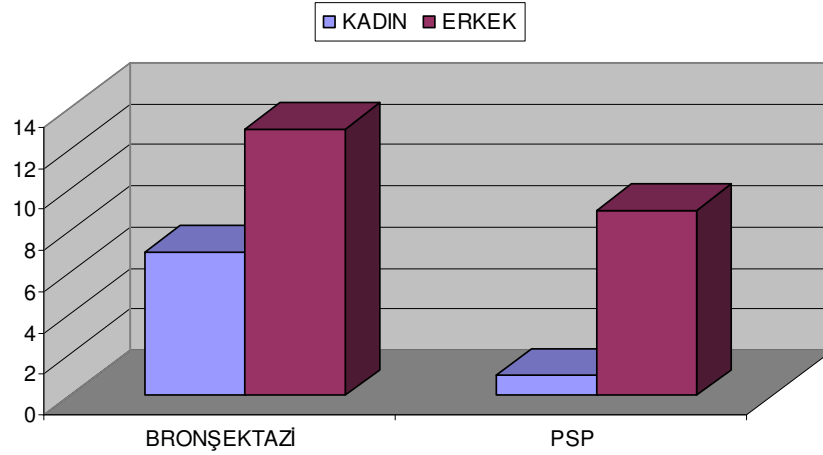
4. BULGULAR

4.1. Cinsiyet ve Yaş Bulguları

Erkek hasta sayısı her iki grupta da kadın hasta sayısından daha yüksek bulundu. Bronşektazi grubundaki kadın hasta sayısı, PSP grubundan daha yüksek olarak tespit edildi. PSP grubundaki 10 hastadan sadece 1 tanesi kadındı. Olguların cinsiyet dağılımı Tablo 8’de ve Grafik 1’de görülmektedir.

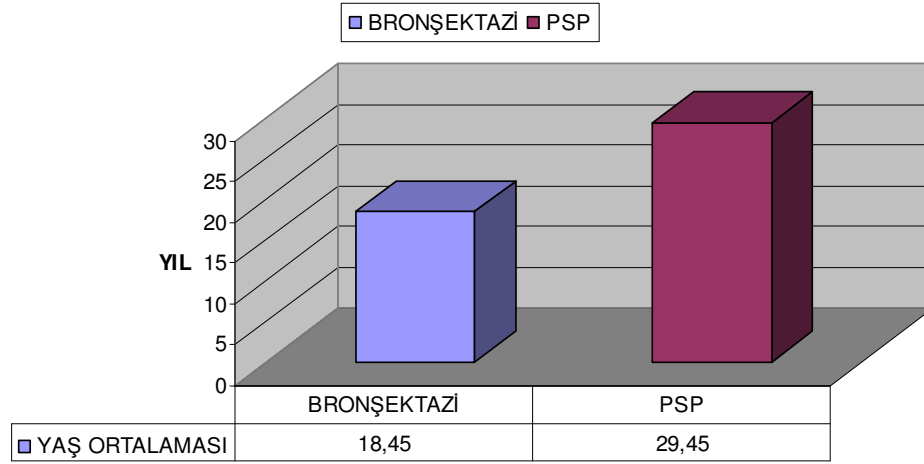
Tablo 8. Olguların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Bronşektazi Grubu		Primer Spontan Pnömototaks Grubu	
	n	%	n	%
Kadın	7	23,3	1	3,3
Erkek	13	43,3	9	30,0
Toplam	20	66,7	10	33,3



Grafik 1. Olguların cinsiyet dağılımı grafiği.

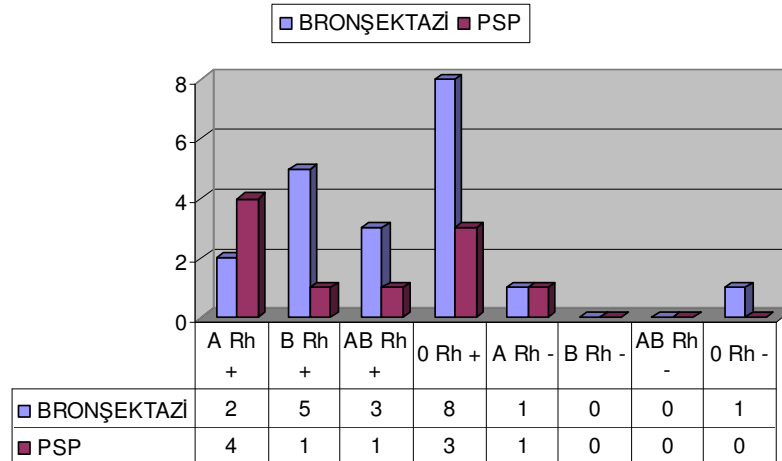
Bronşektazi grubundaki hastaların yaş ortalaması 18.45 (7-42) yaş iken; PSP grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 29.45 (18-54) yaş olarak hesaplandı. Olgulara ait yaş ortalamalarının istatistiksel verileri Grafik 2’de izlenmektedir.



Grafik 2. Olguların yaş ortalamaları grafiği.

4.2. Kan Grupları

Her iki gruptaki hastaların kan grubu sonuçlarına bakıldığında bronşektazi grubunda en fazla 0 Rh +, PSP grubunda ise A Rh + kan grubuyla karşılaşıldı. Olgulara ait kan grubu istatistiksel verileri Grafik 3’de izlenmektedir.



Grafik 3. Olguların kan grupları grafiği.

4.3. Semptomlar

Bronşektazi grubunda 20, PSP grubunda 10 olmak üzere, toplam 30 hastanın semptomları değerlendirildiğinde; öksürük, balgam, sık akciğer enfeksiyonu, göğüs ağrısı ve nefes darlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$).

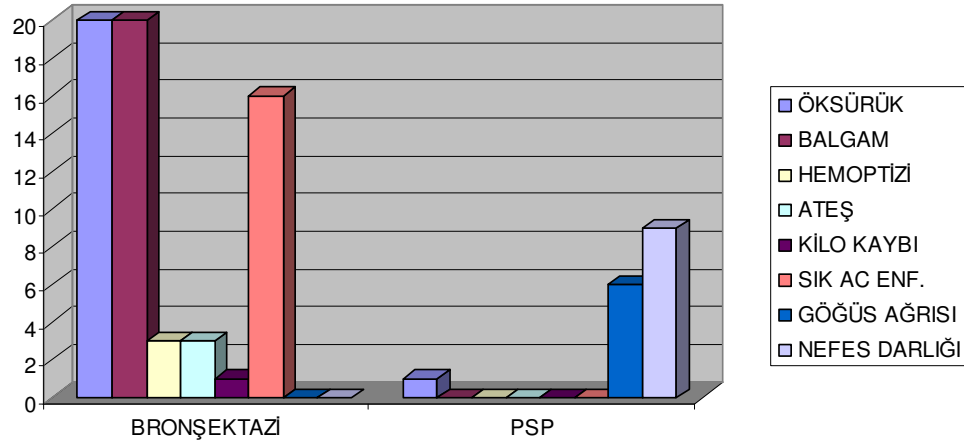
Bronşektazi grubunda öksürük ve balgam şikayeti tüm hastalarda, sık akciğer enfeksiyonu ise 20 hastadan 16'sında varken; PSP grubundaki hastaların hiçbirinde bu şikayetler yoktu. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı PSP grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. PSP grubundaki toplam 10 hastanın 9'unda göğüs ağrısı, 6'sında nefes darlığı varken; bronşektazi grubundaki hastalardan hiç birinde bu şikayetler yoktu.

Bronşektazi grubundaki hastalarda olan hemoptizi (3 olguda), ateş (3 olguda) ve kilo kaybı (1 olguda) şikayetlerinin hiçbirisi PSP grubundaki hastalarda yoktu. Ancak bu semptomlar iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Olgulara ait semptomların dağılımı ve istatistiksel verileri Tablo 9'da ve Grafik 4'de izlenmektedir.

Tablo 9. Olgulara ait semptomların Test İstatistik sonuçları.

SEMPTOMLAR TEST İSTATİSTİK								
	Öksürük	Balgam	Hemoptizi	Ateş	Kilo Kaybı	Sık AC Enf.	Göğüs Ağrısı	Nefes Darlığı
Mann-Whitney U	10,000	,000	85,000	85,000	95,000	20,000	40,000	10,000
Wilcoxon W	65,000	55,000	140,000	140,00	150,000	75,000	250,000	220,000
Z	-4,986	-5,385	-1,269	-1,269	-,707	-4,071	-3,808	-4,986
p	,000* p<0,05	,000* p<0,05	,204 p>0,05	,204 p>0,05	,480 p>0,05	,000* p<0,05	,000* p<0,05	,000* p<0,05

*: p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı.



Grafik 4. Olgulara ait semptomlar grafiği.

4.4. Sigara Kullanımı ve Özgeçmiş Bulguları

Her iki gruptaki sigara kullanımı karşılaştırıldığında bronşektazi grubundaki 20 hastadan sadece 2'sinde sigara kullanımı anamnezi varken; PSP grubunda ise toplam 10 hastanın 6'sında sigara kullanımı anamnezi saptandı.

Bronşektazi grubunda; mental retardasyon, şüpheli yabancı cisim aspirasyonu, ALL nedeniyle radyoterapi, ampiyem nedeniyle dekortikasyon, torsiyon nedeniyle testis operasyonu, hemoptizi nedeni ile 2 kez Bronşial arter embolizasyonu öyküsü olan birer hasta mevcuttu.

PSP grubundaki iki hastada, 1 ve 2 yıl önce olmak üzere, aynı taraf hemitorakslarına pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi uygulanma öyküsü vardı. Bir hastada lumbal disk hernisi, ikisinde apendisit, ikisinde burun deviasyonu nedeniyle operasyon ve ikisinde künt travma nedeniyle eski kosta fraktürü öyküsü mevcuttu.

Her iki gruptaki hastaların da anamnezinde tüberküloz, astım veya KOAH öyküsü yoktu.

4.5. Balgam Kültürü ve Balgamda ARB Bulguları

Bronşektazi grubundaki hastalar için yapılan 3 gün üst üste balgamda ARB incelemelerinin hiçbirinde (+) sonuç alınmazken; sadece 1 hastanın balgam kültüründe pseudomonas aeruginosa üredi ve buna uygun antibiyoterapiye geçildi.

4.6. Fizik Muayene Bulguları

Bronşektazi grubunda 20, PSP grubunda 10 olmak üzere, toplam 30 hastanın fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde; tek taraflı solunum seslerinde azalma, tek taraflı palpasyonda solunuma az katılma, tek taraflı perküsyonda hipersonorite ve vokal fremitusta artma veya azalma açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$).

Tek taraflı olarak solunum seslerinde azalma, palpasyonda solunuma az katılma ve perküsyonda hipersonorite bulguları PSP grubundaki tüm olgularda varken; bronşektazi grubundaki olguların hiçbirinde bu bulgular yoktu. PSP grubundaki tüm olgularda vokal fremitus azalmış olarak saptanırken; bronşektazi grubundaki 20 olgudan 4'ünde vokal fremitusta artma saptandı.

Bronşektazi grubundaki toplam 20 hastanın yapılan fizik muayenelerinde dinlemekle 3 hastada ral, 3 hastada ise ronküs saptanırken; PSP grubundaki toplam 10 hastanın hiçbirinde bu bulgulara rastlanmadı. Ancak bu fizik muayene bulguları iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Olgulara ait fizik muayene bulgularının istatistiksel verileri Tablo 10'da izlenmektedir.

Tablo 10. Olgulara ait fizik muayene bulgularının Test İstatistik sonuçları.

FİZİK MUAYENE BULGULARI TEST İSTATİSTİK						
	Ral	Ronküs	Unilateral Solunum Seslerinde Azalma	Unilateral Hipersonorite	Vibrasyon Torasik	Palpasyonda Unilateral Solunuma Az Katılma
Mann-Whitney U	80,000	85,000	,000	,000	,000	,000
Wilcoxon W	135,000	140,000	210,000	210,000	210,000	210,000
Z	-1,494	-1,269	-5,385	-5,385	-4,889	-5,385
p	,135 $p > 0,05$	,204 $p > 0,05$	,000* $p < 0,05$	,000* $p < 0,05$	,000* $p < 0,05$	,000* $p < 0,05$

*: $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı.

4.7. Tam Kan Sayımı Bulguları

Her iki gruptaki tam kan sayımı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.8. Biyokimyasal Bulgular

Her iki gruptaki biyokimya değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.9. Sedimentasyon ve C reaktif Protein Değeri Bulguları

Her iki gruptaki sedimentasyon ve CRP değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

4.10. Kan Gazları

Bronşektazi grubunda 20, PSP grubunda 10 olmak üzere, toplam 30 hastanın arteriyel kan gazı değerleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.11. İmmünglobulin, Kompleman ve Alfa-1 Antitripsin Düzeyleri

Her iki gruptaki hastaların da yapılan tetkiklerinde immün yetmezlik veya konjenital metabolik hastalık düşündürecek immünglobulin, kompleman ve alfa-1 antitripsin düzeylerinde azalma saptanmadı. Zaten çalışma gruplarına dahil edilme kriterleri arasında immün yetmezlik veya genetik kaynaklı etyopatogeneze sahip olmayan hasta olması yer almaktaydı.

4.12. Solunum Fonksiyon Testi Bulguları

Bronşektazi grubundaki hastalara rezeksiyon için akciğerlerin durumunun değerlendirilmesi; PSP grubundaki hastalara ise karşılaştırma amacıyla solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldı. Resim 4’de SFT yapılan bir hasta görülmektedir.



Resim 4. SFT yapılan bir hasta.

Bronşektazi grubunda 20, PSP grubunda 10 olmak üzere, toplam 30 hastanın SFT bulguları değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

4.13. Bronşektazi Grubu PA Akciğer Grafisi ve YRBT Bulguları

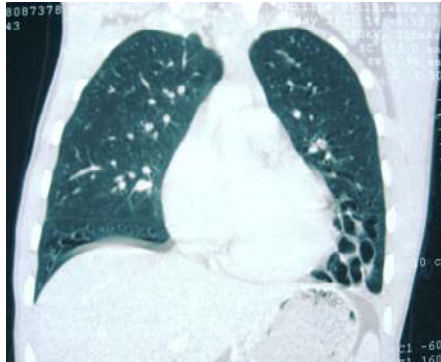
Bronşektazi grubundaki hastaların PA akciğer ve YRBT grafileri incelendiğinde etkilenmiş akciğer bölgelerinde, hastalığın klasik radyolojik bulguları olan bal peteği, ekmek içi, taşlı yüzük olarak adlandırılan bulguları saptandı. Resim 5'te sol akciğer alt lob ve lingulada lokalize bronşektazisi olan hastanın PA akciğer grafisi ve YRBT görüntüleri izlenmektedir.



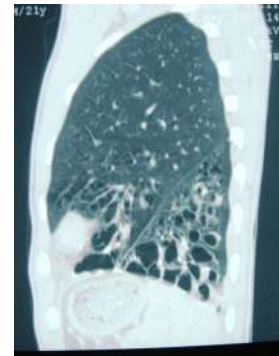
A



B



C



D

Resim 5. Sol akciğer alt lob ve lingula bronşektazisi olan hastanın PA akciğer grafisi (A) ve YRBT (B,C,D) görüntüleri.

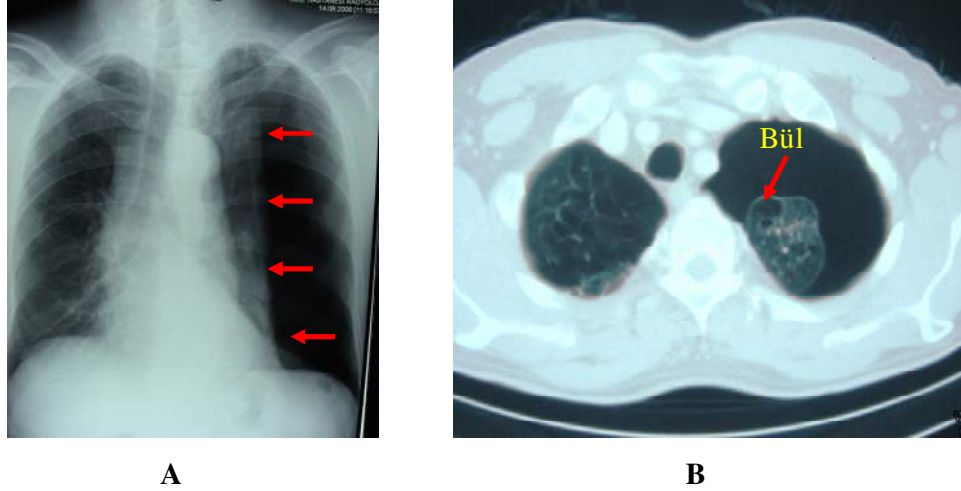
Bronşektazi grubundaki 20 hastanın YRBT sonuçlarına göre bronşektazi lokalizasyonunun; en sık sol akciğer alt lob (% 45), sağ akciğer orta lob (% 45) ve lingulada (% 40) olduğu saptandı. 6 hastada hiler lenfadenopati saptanırken 1 hastada ise kaviter lezyon vardı. Bronşektazi grubundaki hastaların YRBT sonuçları Tablo 11’de izlenmektedir.

Tablo 11. YRBT’deki bronşektazi lokalizasyonları ve ek patolojik bulgular.

LEZYON	Bronşektazi Grubu n-20	
	Frekans	%
SOL AC ÜST LOB	2	10
SOL AC ALT LOB	9	45
LİNGULA	8	40
SAĞ AC ÜST LOB	2	10
SAĞ AC ORTA LOB	9	45
SAĞ ALT LOB	6	30
MEDİASTİNAL LAP	6	30
KAVİTER LEZYON	1	5

4.14. PSP Grubu PA Akciğer Grafisi ve YRBT Bulguları

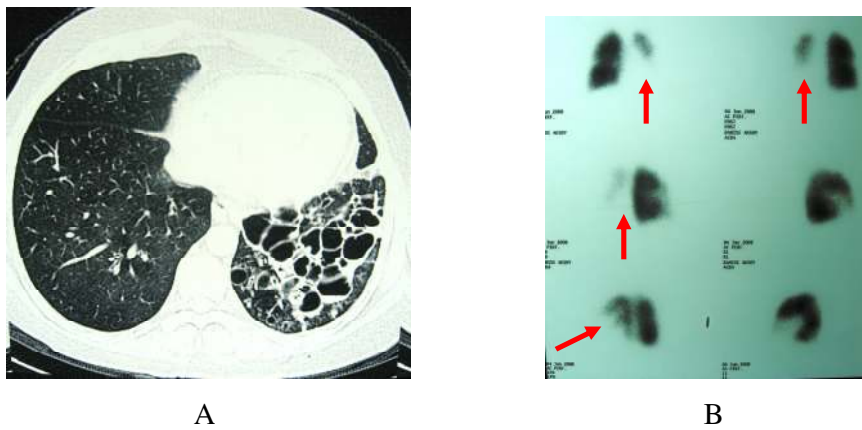
PSP grubundaki hastaların tümünün PA akciğer grafilerinde, cerrahi müdahale gerektiren pnömotoraks izlendi. Bu gruptaki toplam 10 hastadan 4 olguya YRBT çekildi; diğer olgulara ise çekilmesine gerek görülmedi. YRBT çekilen bu 4 hastanın 4’ünde de pnömotoraks saptanırken; 2’sinde bül/bleb, 1’inde ise amfizematöz değişiklikler ile uyumlu görünüm saptandı. 1 hastada ise pnömotoraks dışında ek patolojik bulgu saptanmadı. Resim 6’da PSP’lı hastaya ait PA akciğer grafisi ve YRBT görüntüleri izlenmektedir.



Resim 6. Sol PSP'li hastanın PA akciğer grafisi (A) ve YRBT (B) görüntüleri. PA akciğer grafisinde pnömotoraks hattı (oklar), YRBT'de sol akciğer üst lob apikalinde bül (ok) izlenmektedir.

4.15. Bronşektazi Grubu Akciğer Perfüzyon Sintigrafisi Bulguları

Bronşektazi grubundaki hastalara preoperatif akciğer perfüzyon sintigrafileri çekilerek YRBT ve SFT ile birlikte değerlendirildi. Böylece operasyon endikasyonu ve yapılacak rezeksiyon miktarının belirlenmesi konularında son karar verildi. Sintigrafi sonuçlarında bronşektatik olan akciğer bölgelerinde perfüzyonun genellikle defektif olduğu saptandı. PSP grubundaki hastalara sintigrafi çekme gereği duyulmadı. Resim 7'de bronşektazili hastaya ait YRBT ve sintigrafi görülmektedir.



Resim 7. Sol akciğer alt lob ve lingulada lokalize bronşektazisi olan hastanın YRBT (A) ve akciğer perfüzyon sintigrafisi (B), sintigrafide YRBT ile uyumlu perfüzyon defekti (oklar) izlenmektedir.

4.16. Bronşektazi Grubuna Uygulanan Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Bronşektazi tanısı alıp, cerrahi tedavi yapılacak olan 20 hastanın 16'sına preoperatif bronkoskopi uygulandı. Bu hastalardan biri hariç, diğerlerinde bronşların dıştan veya içten darlığına neden olabilecek yabancı cisim veya tümör saptanmadı.

2 yıl öncesine ait şüpheli yabancı cisim aspirasyonu öyküsü olan bir hastanın bronkoskopisinde yabancı cisim net izlenememekle birlikte, bronşektazi bölgesi ile uyumlu lokalizasyonda, bronşların granülasyon dokusu ile tıkalı olduğu saptandı. Hastaların tümünde daha önce YRBT ile belirlenmiş lokalizasyondaki bronşlardan daha fazla olmak üzere bol pürülan sekresyonlar aspire edilerek; post operatif atelektazi, enfeksiyon, sağlıklı bronşlara aspirasyon veya bronkoplevral fistül gibi komplikasyonların oluşumu engellenmeye çalışıldı.

Epidural katerizasyon (Resim 8B) ve çift lümenli Entübasyon (Resim 8A) sonrası lateral dekubit pozisyonunda (Resim 8B) hastalar operasyona alındı.



Resim 8. Hastalara uygulanan çift lümenli entübasyon tüpü (A), epidural kateter ve lateral dekubit pozisyon (B).

Posterolateral torakotomi ile toraksa girilip, genellikle yaygın olan yapışıklar giderildikten sonra, akciğer daha önceki tetkiklerle belirlenmiş olan bronşektazi bölgeleri ile birlikte bütün olarak inspeksiyon ve palpasyonla muayene edildi. Bu şekilde verilen son endikasyon kararına göre, hastalığın lokalizasyonuna uygun akciğer rezeksiyonları yapıldı. Resim 9'da posterolateral torakotomi (A) ve bronşektazi nedeniyle sol alt lobektomi yapılan hastanın rezeksiyon materyali (B) görülmektedir. Cerrahi operasyon yapılan 20 bronşektazi hastasındaki rezeksiyon çeşitleri Tablo 12'de gösterilmiştir.



A



B

Resim 9. Posterolateral torakotomi (A) ve bronşektazi nedeniyle yapılan sol alt lobektomi rezeksiyon materyali (B).

Tablo 12. Bronşektazili olgularda yapılan rezeksiyonlar.

UYGULANAN CERRAHİ TEKNİK	SAYISI
WEDGE REZEKSİYON	2
SEGMENTEKTOMİ	1
LİNGULEKTOMİ	4
LOBEKTOMİ	15
BİLOBEKTOMİ	2
PNÖMONEKTOMİ	-

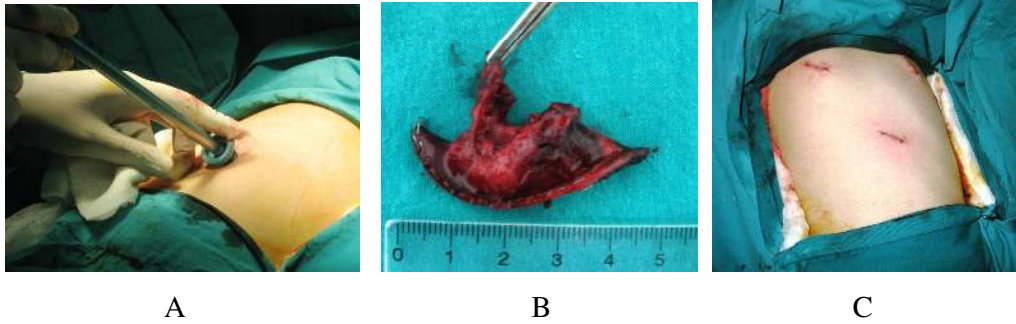
Rezeke edilen akciğer dokuları palpasyonda krepitasyon veren nitelikteydi. Şüpheli yabancı cisim aspirasyon öyküsü olan ve bronşektazi nedeniyle bilobektomi inferior operasyonu yapılan hastanın rezeksiyon dokuları makroskopik olarak incelendiğinde, her iki lobdaki bronşların bronşektazik olduğu ve sağ alt lob bronşunda granülasyon dokusu ile kaplı, mukozaya gömülü bitki başağının olduğu saptandı (Resim 10).



Resim 10. Rezeksiyon sonrası granülasyon dokusu ile kaplanmış ve bronş mukozası içine gömülmüş olan bitki başağı.

4.17. PSP Grubuna Uygulanan Cerrahi Tedavi Yöntemleri

PSP grubundaki hastalar da çift lümenli entübasyon ve lateral dekubit pozisyonunda operasyona alındı. Bu gruptaki 8 hastaya VATS ile wedge rezeksiyon yapıldı ve operasyon başarılı olarak sonlandırıldı (Resim 11).



Resim 11. VATS uygulaması (A), wedge rezeksiyon yapılan apikal bölge (B) ve operasyon sonrası sutüre edilen trokar giriş insizyonları (C).

İki hastada operasyona VATS ile başlandı, ancak yoğun yapışıklıklardan dolayı intraoperatif torakotomi kararı alınarak, aksiller torakotomi ile üst lob apikal segment yerleşimli blebler için wedge rezeksiyonlar uygulandı.

Bir hastada hem sağ akciğer üst lobda, hem de sağ akciğer alt lobda bleb izlenmesi üzerine endostapler kullanılarak 2 ayrı wedge rezeksiyon yapıldı.

Bir hastaya operasyondan önce çekilen YRBT'de kontralateral akciğerde de bölge saptanması üzerine, birinci operasyondan 1 ay sonra tekrar yatırılarak, karşı akciğerdeki bölge de wedge rezeksiyon yapıldı.

Hastaların tümüne prolen mash kullanılarak apikal plevral abrazyon yapıldı.

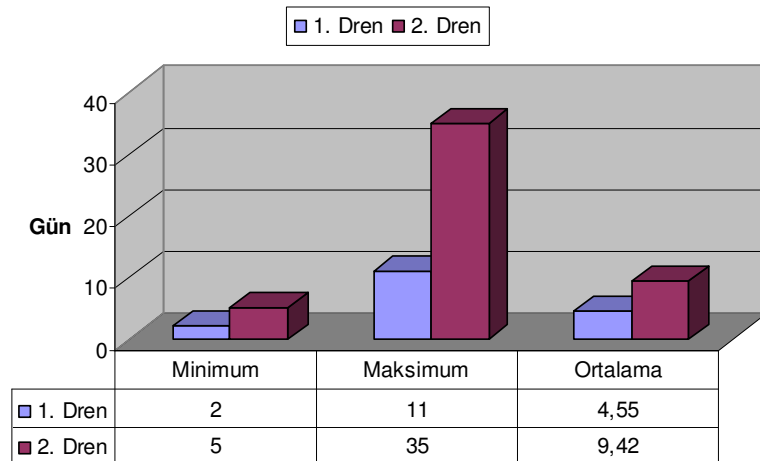
Tablo 13’de PSP grubunda akciğerde wedge rezeksiyon yapılan bölgelerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 13. PSP’lı olgularda yapılan rezeksiyon bölgeleri.

WEDGE REZEKSİYON YAPILAN AKCİĞER BÖLGELERİ	SAYISI
SOL AKCİĞER ÜST LOB	3
SAĞ AKCİĞER ÜST LOB	7
SAĞ AKCİĞER ALT LOB	1

4.18. Bronşektazi Grubu 1. ve 2. Drenlerin Çekilme Süreleri

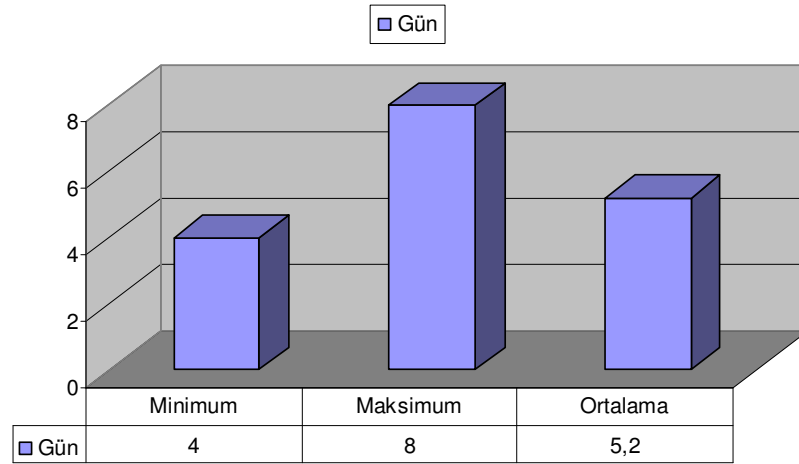
Bronşektazi grubundaki hastaların 1. drenleri postoperatif ortalama 4.55 (2-11) günde sonlandırılırken; 2. drenleri ise postoperatif ortalama 9.42 (5-35) günde sonlandırıldı. Bronşektazi grubundaki hastaların postoperatif 1. ve 2. drenlerinin sonlandırılma zamanlarına ait bilgiler Grafik 5’te gösterilmiştir.



Grafik 5. Bronşektazi grubu dren süreleri.

4.19. PSP Grubu Dren Çekilme Süreleri

PSP grubundaki hastaların drenleri postoperatif ortalama 5.2 (4-8) günde sonlandırıldı. PSP grubundaki hastaların postoperatif drenlerinin sonlandırılma zamanlarına ait bilgiler Grafik 6’da gösterilmiştir.



Grafik 6. PSP grubu dren süreleri.

4.20. Morbidite ve Mortalite

Her iki çalışma grubunun da postoperatif takiplerinde mortalite gelişmedi. PSP grubundaki hastalardan birinde yara yeri enfeksiyonu gelişti, pansuman ve medikal tedavi ile giderildi.

PSP grubundaki, sağ akciğer üst lobda bül nedeniyle wedge rezeksiyon uygulanan bir hastaya, bir ay sonra tesadüfen YRBT ile saptanan sol akciğer üst lobdaki bül için de, kontralateral wedge rezeksiyon uygulandı.

Bronşektazi grubundaki 5 hastada ise morbidite gelişti.

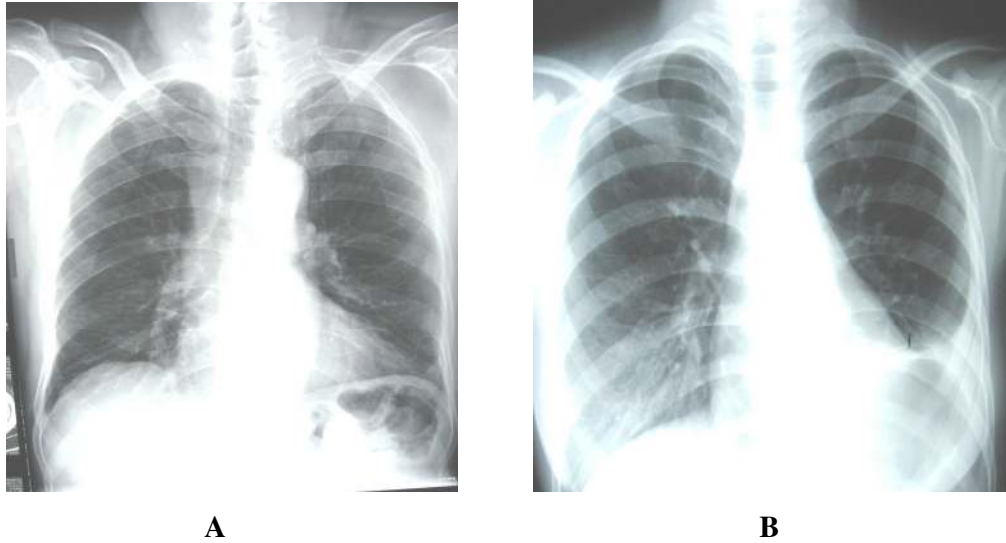
Tablo 14’te bronşektazi grubundaki 5 hastada gelişen morbidite nedenleri görülmektedir.

Tablo 14. Bronşektazili olgularda gelişen morbiditeler.

MORBİDİTE NEDENİ	AÇIKLAMA
İNTRATORASİK HEMATOM	Bilobektomi superior operasyonu yapılan bir hastada intratorasik hematom nedeniyle postoperatif 1. ayda re-torakotomi yapılarak hematom boşaltıldı.
HİPERKARBİ	Sol alt lobektomi operasyonu yapılan bir hastada postoperatif hiperkarbi gelişmesi üzerine ilk 3 gün 15 dk/saat aralıklı CPAP uygulanmak zorunda kalındı.
EKSPANSİYON KUSURU	Sağ orta lobektomi ve sağ alt lob posterobazal segmente wedge rezeksiyon yapılan bir hastada üst dreni sonlandırıldıktan sonra ekspansiyon kusuru gelişmesi üzerine postoperatif 10. gün midklavikular hatta 2. interkostal aralıktan pezzet dren ile apekse KTD uygulandı.
ATEŞLİ-DÖKÜNTÜLÜ HASTALIK VE UZAMIŞ EKSPANSİYON KUSURU	Sol üst lobektomi operasyonu yapılan bir hastada postoperatif ateşli döküntülü hastalık gelişti ve uzamış ekspansiyon kusuru nedeniyle son dreni postoperatif 14. günde sonlandırılabilirdi. Bu da postoperatif yatış süresini uzattı.
DRENDEN BOL VE UZAMIŞ MAYİ DRENAJİ	Sol alt lobektomi yapılan bir hastada drenlerden bol (alt drenen toplam 2500 cc) ve uzamış geleninin olması nedeni ile drenlerinin sonlandırılması uzadı. Bu da postoperatif yatış süresini uzattı.

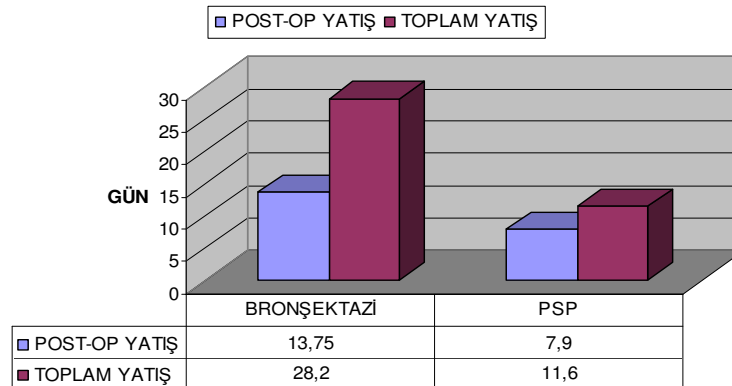
4.21. Taburculuk ve Toplam Yatış Süreleri

Her iki gruptaki hastaların genel durumları, solunum sesleri ve kontrol grafileri iyi olarak değerlendirildikten sonra taburcu edildi (Resim 12).



Resim 12. Sol PSP nedeniyle apikal segmente wedge rezeksiyon (A) ve bronşektazi nedeniyle sol alt lobektomi+lingulektomi (B) yapılan hastaların taburculuğu sırasındaki PA akciğer grafileri.

Bronşektazi grubundaki hastaların postoperatif ortalama yatış süreleri 13.75 (8-45) gün, toplam ortalama hastanede kalış süreleri 28.2 (17-77) gün iken; PSP grubundaki hastaların postoperatif ortalama yatış süreleri 7.9 (5-11) gün, toplam ortalama hastanede kalış süreleri 11.6 (7-21) gün olarak saptandı. Gruplara ait postoperatif ve toplam yatış süreleri ortalamaları Grafik 7’de izlenmektedir.



Grafik 7. Grupların yatış süreleri.

4.22. Patoloji Sonuçları

Bronşektazi grubundaki hastaların rezeke edilen akciğer dokularının patolojik incelemelerinde bronşektazinin yanı sıra 7 ek patoloji daha saptandı. Bu ek patolojiler Tablo 15’te gösterilmiştir.

Tablo 15. Bronşektazili olgulardaki ek patolojiler.

BROŞEKTAZİ İLE BİRLİKTE SAPTANAN EK PATOLOJİLER	HASTA SAYISI
Bronşiolitis Obliterans	1
Yabancı Cisim	1
Amfizematöz Akciğer	1
Kronik Bronşit	1
Tüberküloz Sekeli	1
Pnömoni	5
Reaksiyonel Lenfadenopati	3

PSP grubundaki hastaların rezeke edilen akciğer dokularının patolojik incelemelerinde ise sadece “bül/bleb”, “bül/bleb + amfizematöz akciğer dokusu” veya sadece “amfizematöz akciğer dokusu” saptandı. Bu patolojik sonuçlar Tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. PSP’li olguların patoloji sonuçları.

PSP GRUBU PATOLOJİ SONUÇLARI	HASTA SAYISI
Bül / Bleb	3
Bül / Bleb + Amfizematöz Akciğer Dokusu	2
Amfizematöz Akciğer Dokusu	5

4.23. Histokimyasal Bulgular

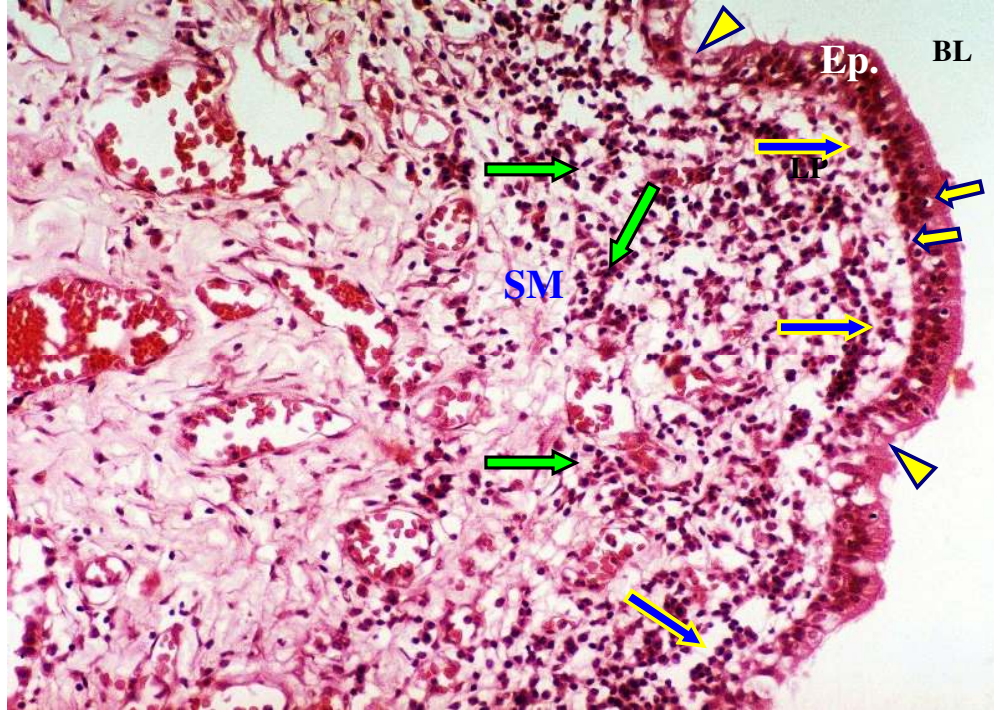
4.23.1. Bronşektazi Grubu H&E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları

Bu çalışmada bronşektazili olgulara ait akciğer dokularından elde edilen histolojik kesitlerde bronşektazinin histopatolojik özellikleri incelendi. Bunlar;

1. Bronşlarda dilatasyon,
2. Tunika mukoza, submukoza ve adventisyada elastik lif kaybı,
3. Düz kaslarda harabiyet ve doku kaybı (bronşlarda düz kaslar histolojik olarak, tunika mukozadaki fibroelastik lamina propria ve submukoza arasındadır ve 2 farklı düz kas tabakası zıt yönlerde spiraller oluşturur),
4. Kıkırdak doku kaybı (bronşların tunika adventisyası fibroelastik bağ dokusudur ve hiyalin kıkırdak parçaları içerir),
5. Solunum epitelinde ülserasyon,
6. Silialı hücrelerin azalması ve yerini yassı epitelin alması (skuamöz metaplazi),
7. Nötrofillerde artma ve bronş duvarına lenfosit infiltrasyonu,
8. Mukoza hiperplazisi (goblet hücrelerinde ve müköz bezlerde hiperplazi),
9. Fibrozis (kıkırdak, kas ve elastik lif kaybı sonucunda) dir.

Bronşektazide histopatolojik görünüm, hastalığın aktivitesine ve sürecine bağlı olarak değişmektedir.

Çalışmamızda bronşektazili olgulara ait kesitlerde; bronş duvarında yoğun akut ve kronik inflamatuvar hücreler, ödem, bronş epitelinde yer yer dökülme ve düz kaslarda parçalanma ve fibrozis yaygın olarak izlendi (Şekil 1).



Şekil 1. Bronşektazi. Bronş duvarı ve solunum epitelinde (Ep.) (sarı oklar), lamina propriada (LP) (mavi oklar) ve submukozada (SM) (yeşil oklar) yoğun akut ve kronik inflamatuvar hücreler, ödem ve bronşial epitelde yer yer (ok başları) dökülme, ülserasyon ve silialı hücrelerde azalma izlenmektedir, BL: Bronş Lümeni (H&E, Orijinal Büyütme X 80).

Bronşlarda oluşan duvar harabiyeti sonucunda bronşial damarların lümene yakın yerleştiği izlendi (Şekil 2). Bu bulgu incelenen kesitlerde sık olarak gözlemlendi.

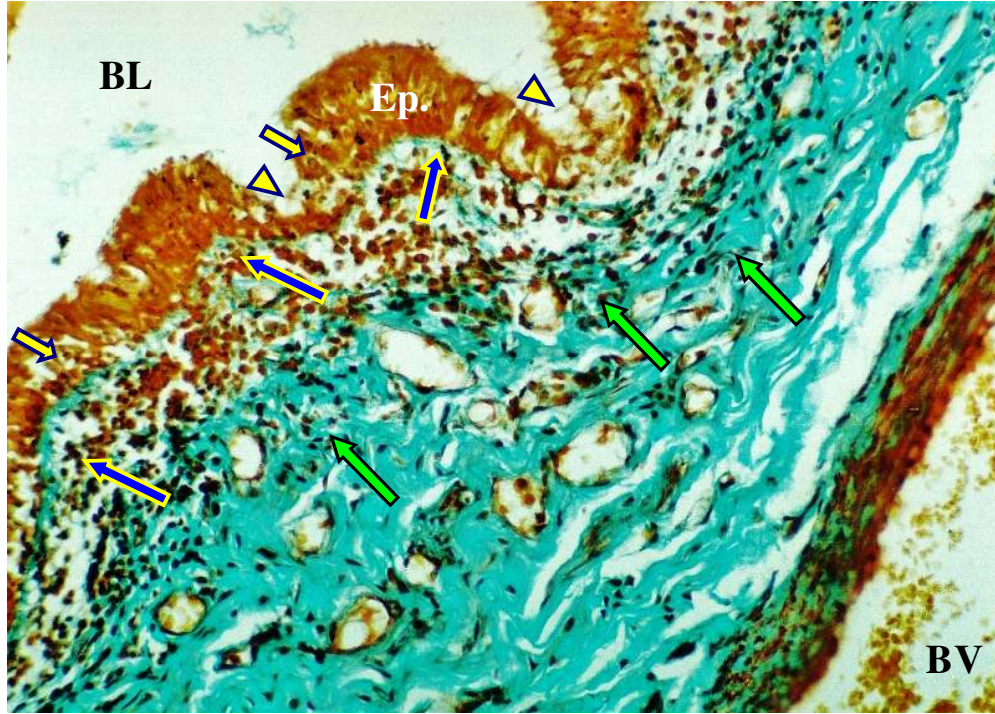
Epitel harabiyeti, bazılarında hafif, bazılarında oldukça fazla olmak üzere hemen hemen tüm bronş kesitlerinde izlendi (Şekil 1, 2, 3).

Epitel bazı alanlarda tamamen ortadan kalkmıştı. Bazı alanlarda ise intraepitelial lenfosit artışı izlendi (Şekil 1, 2, 3).

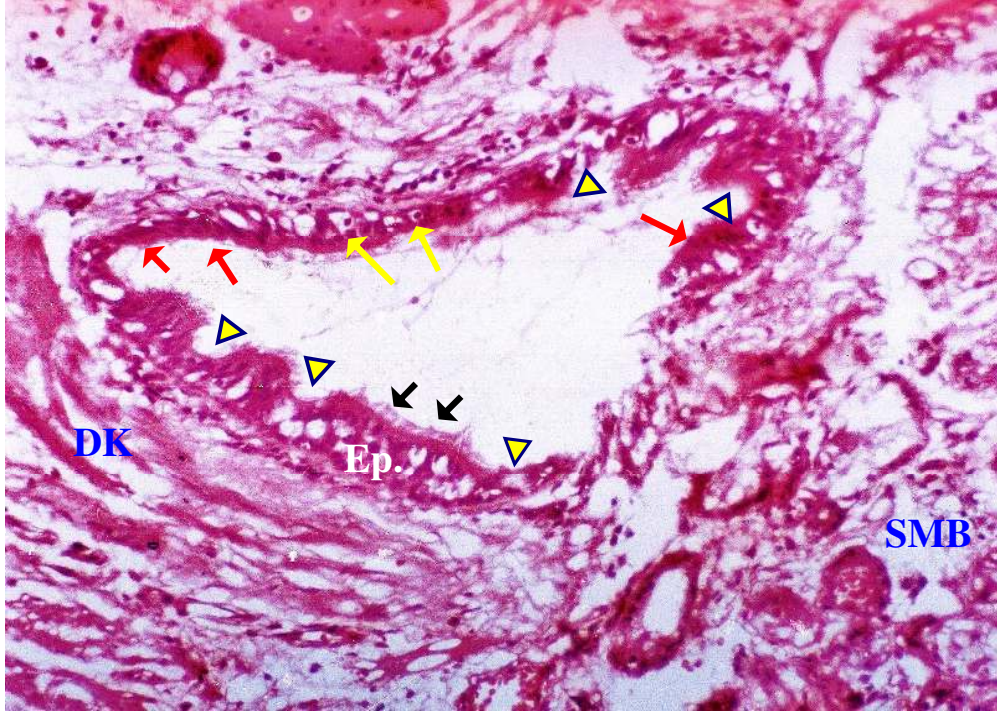
Silialı hücrelerde azalma çok sık gözlenen bir diğer bulguydu (Şekil 1, 2, 3).

Düz kas harabiyeti ve serö-müköz bezlerde hiperplazi de bronş kesitlerinde yaygın olarak izlendi (Şekil 3).

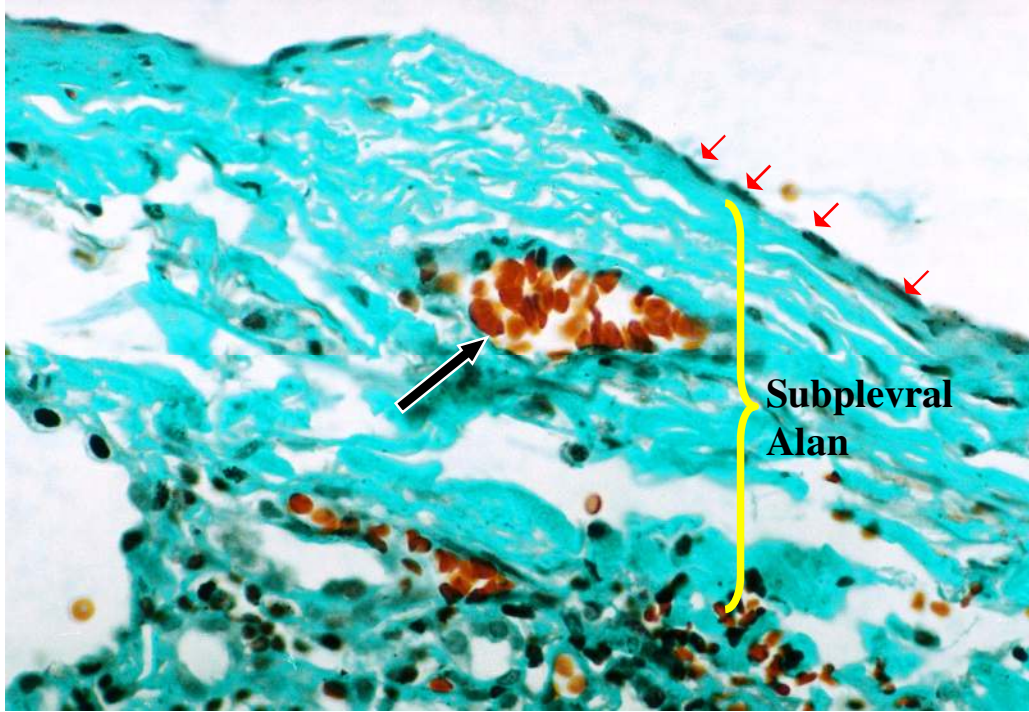
Çalışmamızda incelenen bronşektazili olgulara ait plevra kesitlerinde fibrozis ile uyumlu subplevral alandaki bağ doku liflerinde kalınlaşma ve vasküler yapılarda konjesyon izlendi (Şekil 4).



Şekil 2. Bronşektazi. Bronş duvarında solunum epitelinde (sarı oklar), lamina propriada (mavi oklar) ve submukozada (yeşil oklar) yoğun akut ve kronik inflamatuvar hücreler (diffüz lenfosit infiltrasyonu), lamina propria ve submukozada fibröz doku artışı) ödem, bronşial epitelde yer yer dökülme ve ülserasyon (ok başları), silialı hücrelerde azalma, bronşial dilatasyon ve duvar harabiyeti sonucunda, bronş lümenine (BL) yakın yerleşimli bir bronşial ven (BV) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 3. Bronşektazi. Bronşial epitelde yer yer dökülmeler, apoptotik hücreler (piknotik nükleuslar) ve ülserasyon (ok başları), intraepitelyal inflamatuvar hücreler (sarı oklar), silialar (siyak oklar), yaygın silia kaybı (kırmızı oklar), serö-müköz bezlerde hiperplazi (SMB) ve düz kas (DK) harabiyeti izlenmektedir (H&E, Orijinal Büyütme X 80).



Şekil 4. Bronşektazi. Plevra izlenmektedir. Oklar plevranın tek katlı yassı mezotel hücre nükleuslarını işaret etmektedir. Visseral plevranın mezotel hücreleri (kırmızı oklar), subplevral alandaki bağ doku liflerinde kalınlaşma ve vasküler yapılarda konjesyon (siyah ok) izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).

4.23.2. PSP Grubu H&E ve Masson Trikrom Boyama Bulguları

Bu gruptaki kesitlerin histolojik olarak incelenmesinde, bronş duvar yapıları normal olarak izlendi.

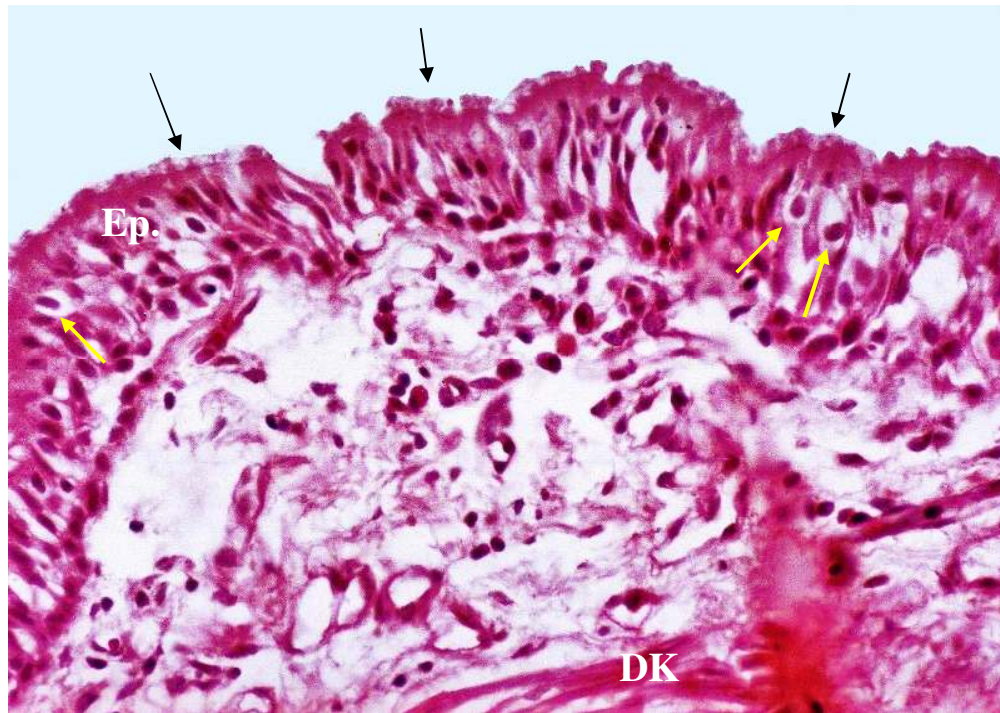
Solunum epiteli devamlılık gösteriyordu. Epitel harabiyeti, silialı hücre kaybı ve serö-müköz bez hiperplazisi gözlenmedi (Şekil 5, 6, 7).

Bazı kesitlerde epitel tabakasında lenfositler izlenirken, bu bulgu az sayıdaki kesitte gözlemlendi (Şekil 5).

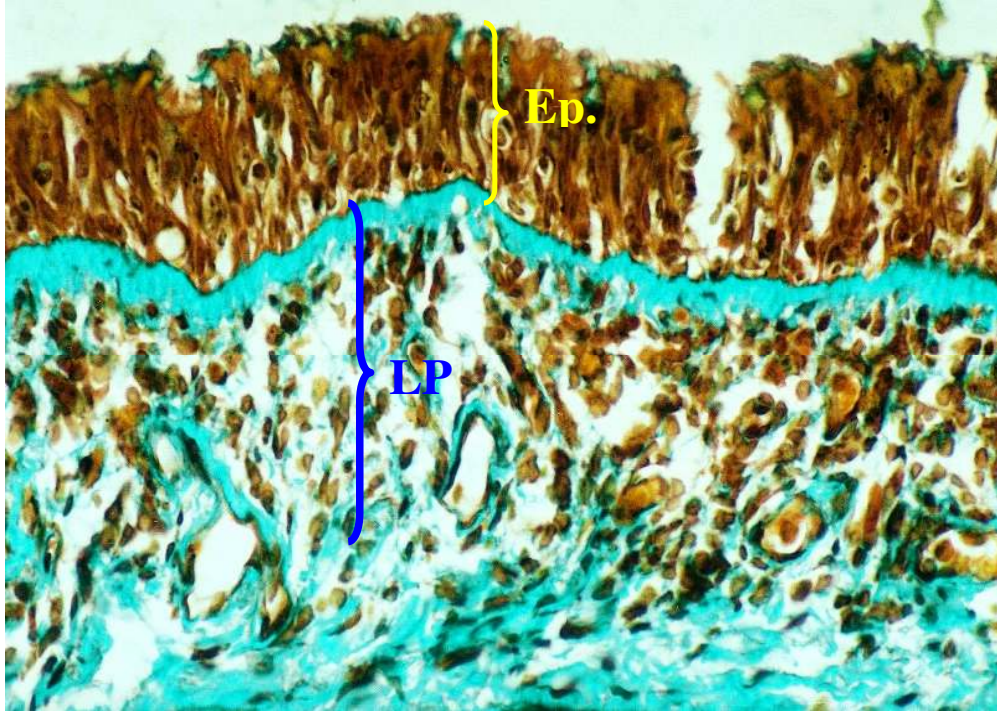
Düz kaslar normal görünümde izlendi (Şekil 5). Bronş lümenine yakın yerleşimli bronşial damarlar gözlenmedi (Şekil 5, 6, 7).

Genel olarak kesitler normal histolojiye sahipti (Şekil 5, 6, 7). Plevranın izlendiği bazı kesitlerde, mezotelin submezotelden ayrıldığı gözlemlendi (Şekil 8).

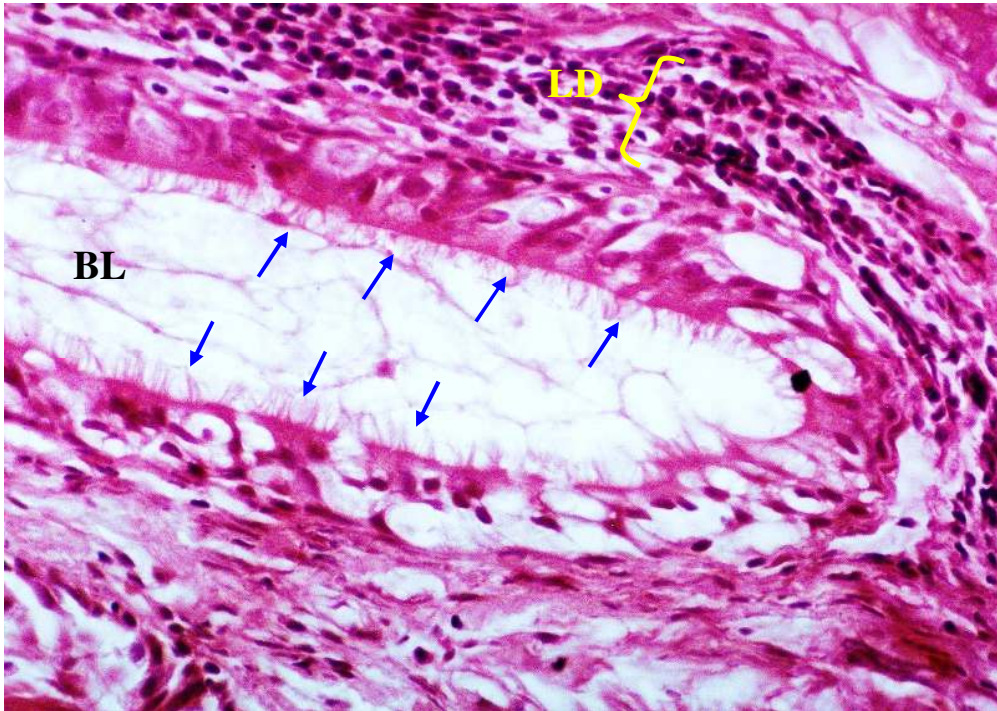
Bazı kesitlerde bronşun submukozaasında, normal histolojiye uygun olarak bronşa ait lenfoid doku izlendi (Şekil 7).



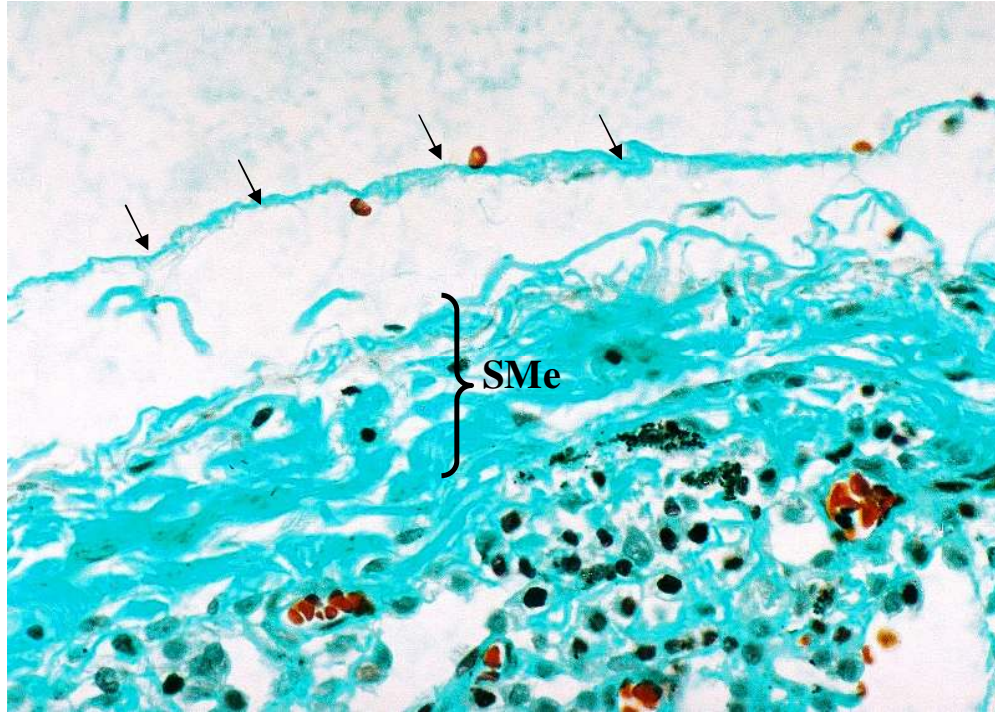
Şekil 5. PSP. Segment bronşu solunum epiteli, submukoza tabası, düz kaslar, goblet hücreleri (sarı oklar) ve silialar (siyah oklar) normal görünümde izlenmektedir, Ep.:Epitel, DK: Düz Kaslar (H&E, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 6. PSP. Segment bronşu epiteli ve lamina propria normal görünümde izlenmektedir (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 7. PSP. Bronş kesitinde siliaların devamlılığı (mavi oklar) ve lenfoid doku (LD) normal görünümde izlenmektedir (H&E, Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 8. PSP. Plevrada, mezotel tabakası (oklar) ve submezotelial alanlarda ayrılmalar izlenmektedir, SMe: Submezotelial Alan (Masson Trikrom, Orijinal Büyütme X 160).

4.23.3. Bronşektazi Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları

Bronşektazi grubuna ait kesitler ışık mikroskopik özellikleri açısından incelendikten sonra, segmental bronş solunum epitelindeki Gal-3 ekspresyonunu göstermek amacıyla immünoperoksidaz tekniği ile Gal-3 immünoboyaması yapıldı.

Her hasta için hazırlanan preparatlardan rastgele seçim yapıldı, segment bronşu Galektin-3 immün boyanması açısından semikantitatif bir yöntemle 0, 1+, 2+, 3+ olarak değerlendirildi (143, 157).

Boyanma yok ise '0', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta zayıf boyanma var ise '1+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta orta derecede boyanma var ise '2+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta kuvvetli boyanma var ise '3+' olarak sınıflandırıldı.

Bronşektazi grubundaki kesitlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirmesinde, çoğunlukla ve PSP grubuna göre çok yüksek oranda "3+" kuvvetli Gal-3 immünreaktivitesi izlendi.

Bronşektazideki kuvvetli "3+" Gal-3 immüntreaktivitesi tüm kesitlerdeki segment bronşlarında, kişisel farklılıklar göstermekle birlikte değişik oranlarda izlendi (Şekil 9, 10, 11, 12, 13, 14).

Bronşektazi grubunda "2+" immünoboyanma tespit edilen bronş epiteli sayı ve yüzdelerinin, PSP grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 15, 16).

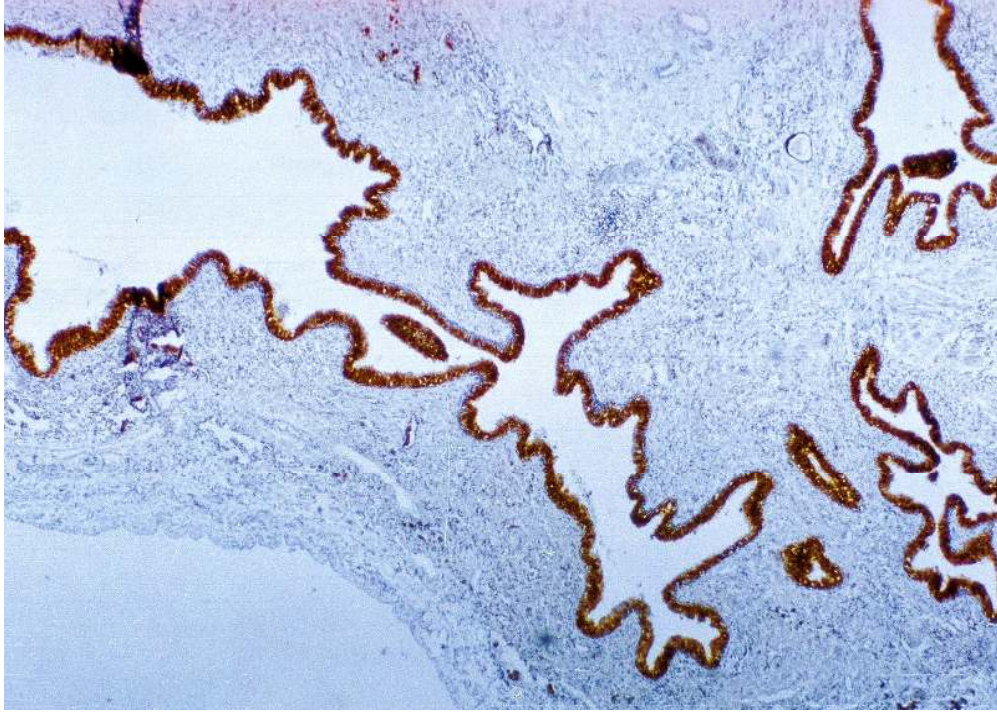
Bronşektazi grubunda "1+" immünoboyanma tespit edilen bronş epiteli sayı ve yüzdelerinin, PSP grubuna göre daha düşük olduğu tespit edildi (Şekil 17, 18).

Bronşektazili olgulara ait kesitlerde alveoller genel olarak normal görünümde izlendi. Ancak alveolar makrofajların kuvvetli Gal-3 + immünreaktivite gösterdikleri gözlemlendi. Tip II pnömositlerde de orta derecede Gal-3 + immünreaktivitesi gözlemlendi (Şekil 19).

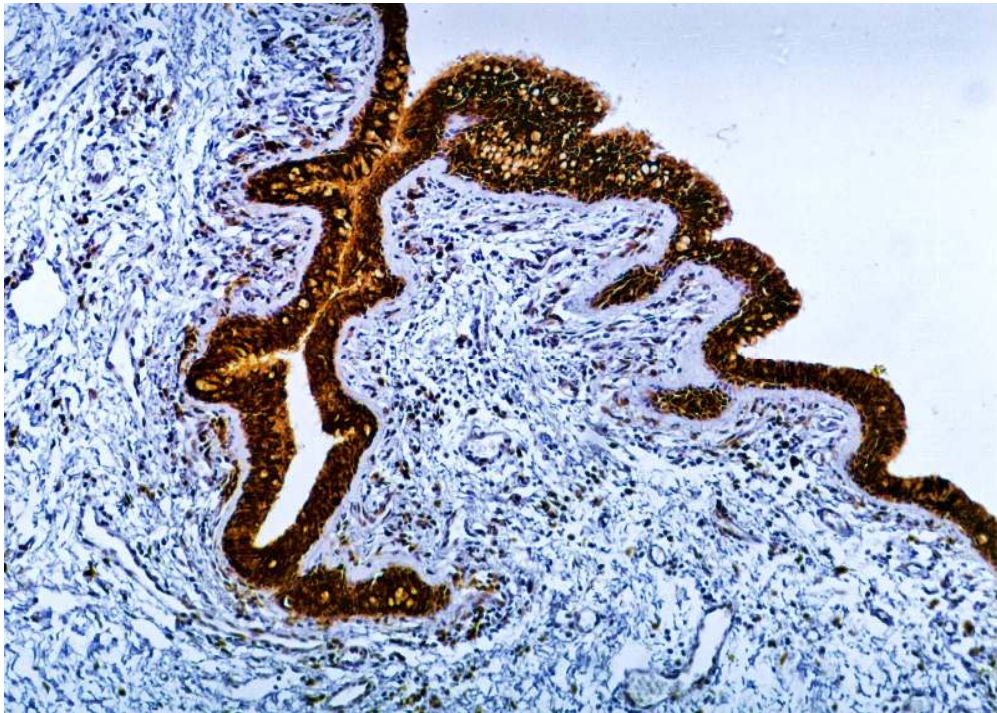
Solunum epitelinde harabiyet ve bazal membranda kalınlaşma, kesitlerde sık görülen bir bulgu olarak tespit edildi (Şekil 17).

Bronşektazi grubundaki plevra kesitlerinde, mezotelial ve submezotelial alanlarda Gal-3 immünreaktivitesi izlenmedi (Şekil 20).

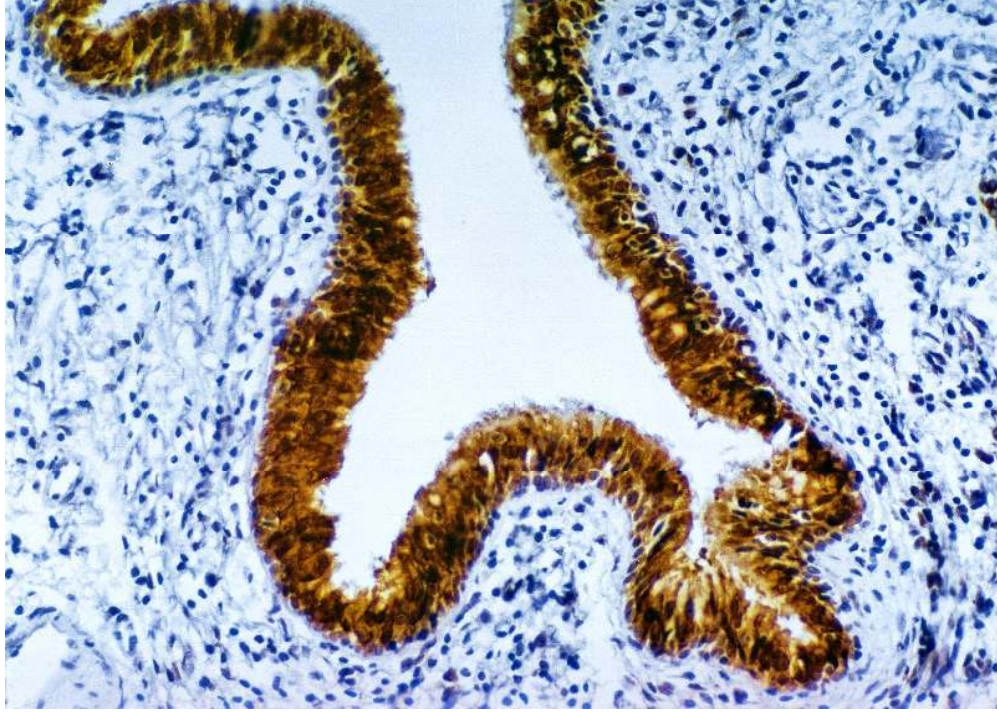
Negatif kontrollerde immünoboyanma izlenmedi (Şekil 21).



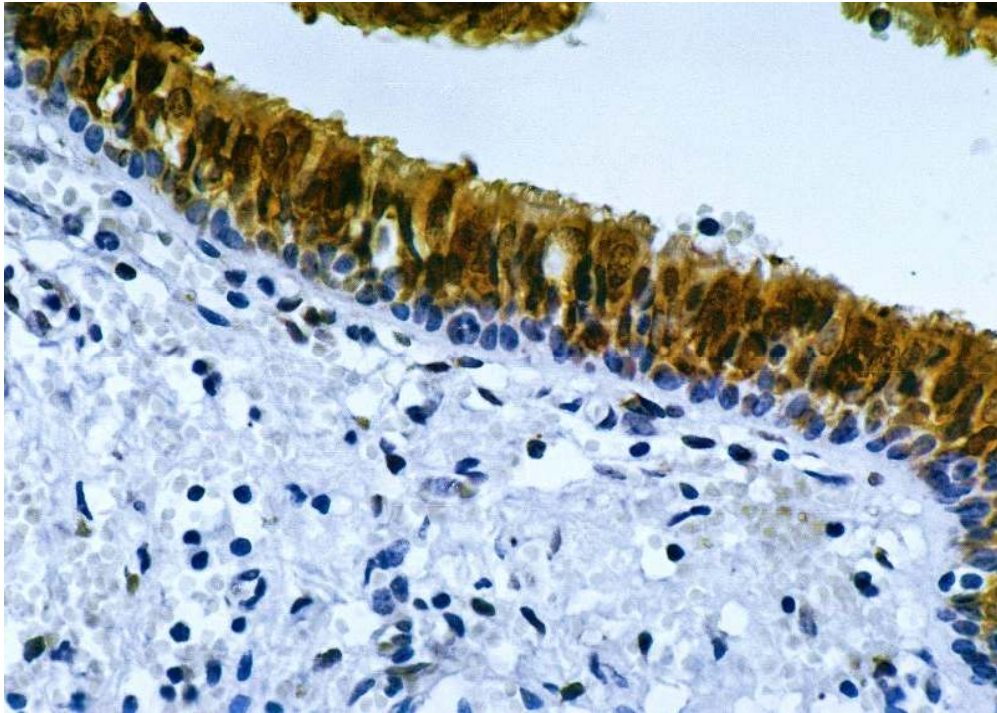
Şekil 9. Bronşektazi. Segment bronşlarında dilatasyon ve solunum epitelinde, “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 16)



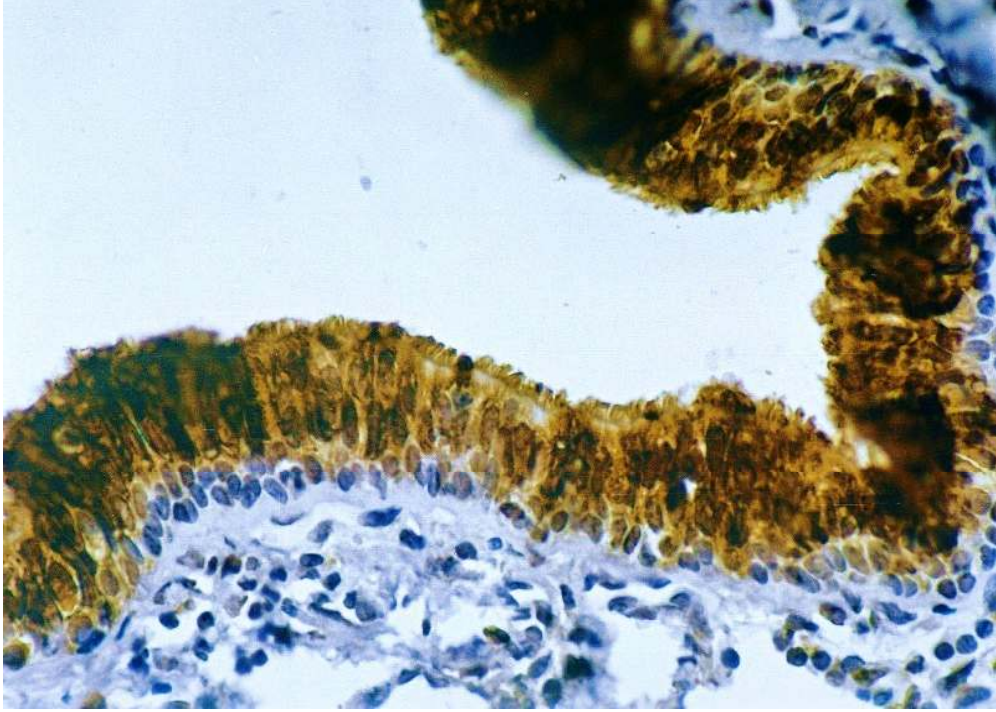
Şekil 10. Bronşektazi. Segment bronşu solunum epitelinde, “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 40).



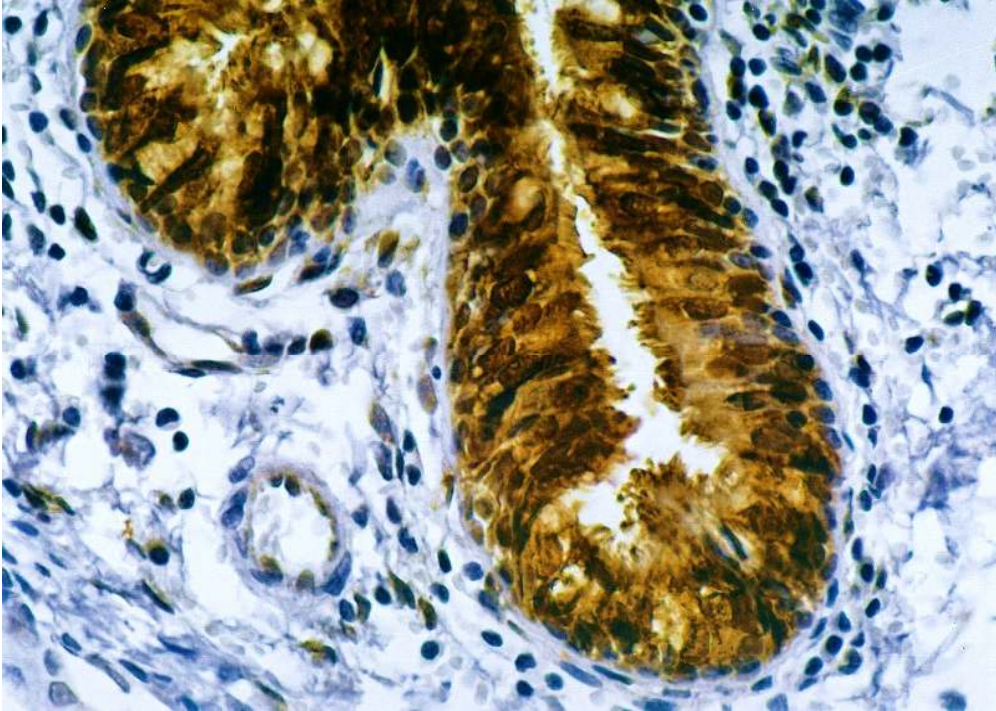
Şekil 11. Bronşektazi. Segment bronşu solunum epitelinde, “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 80).



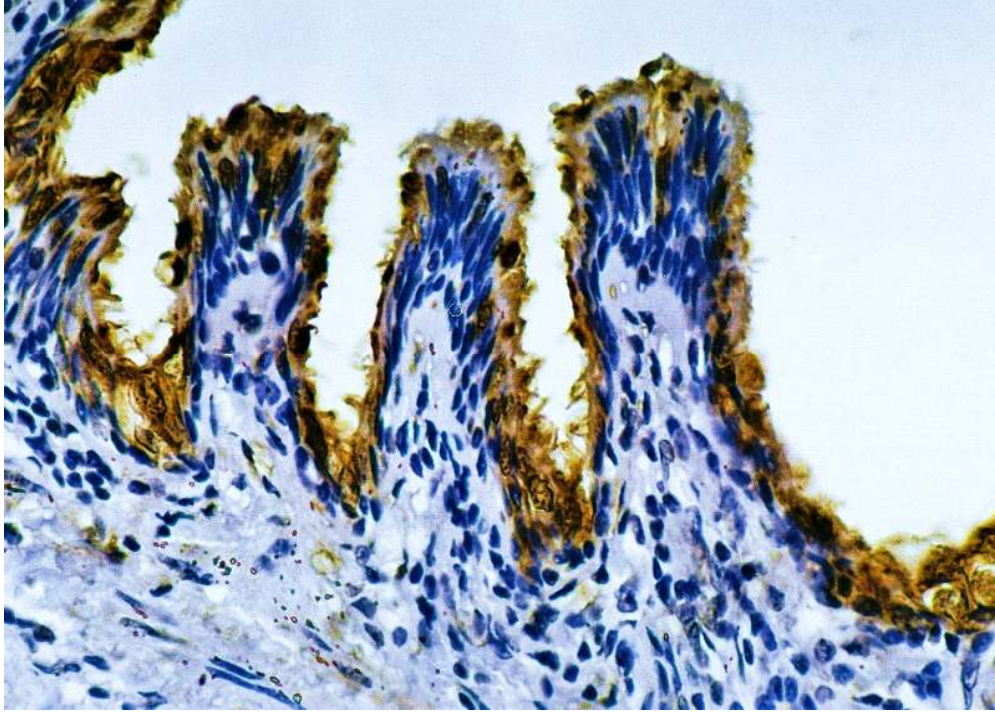
Şekil 12. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde lenfositler, silialı hücre kaybı ve “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



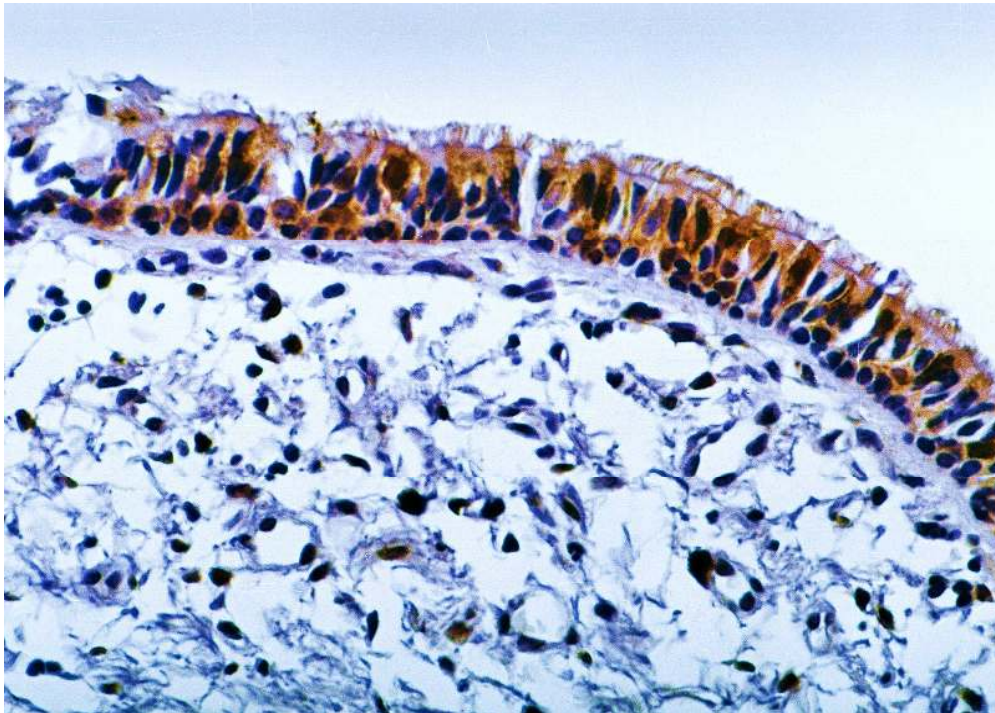
Şekil 13. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde artmış lenfosit infiltrasyonu ve “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



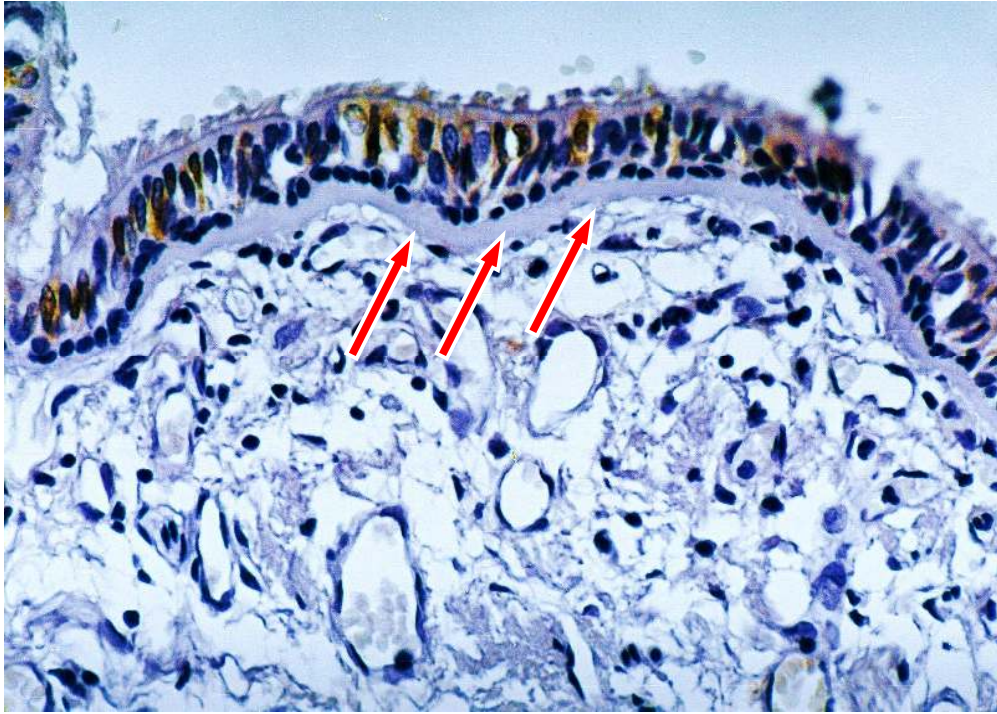
Şekil 14. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet, silialı hücre kaybı ve “3+” kuvvetli, Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



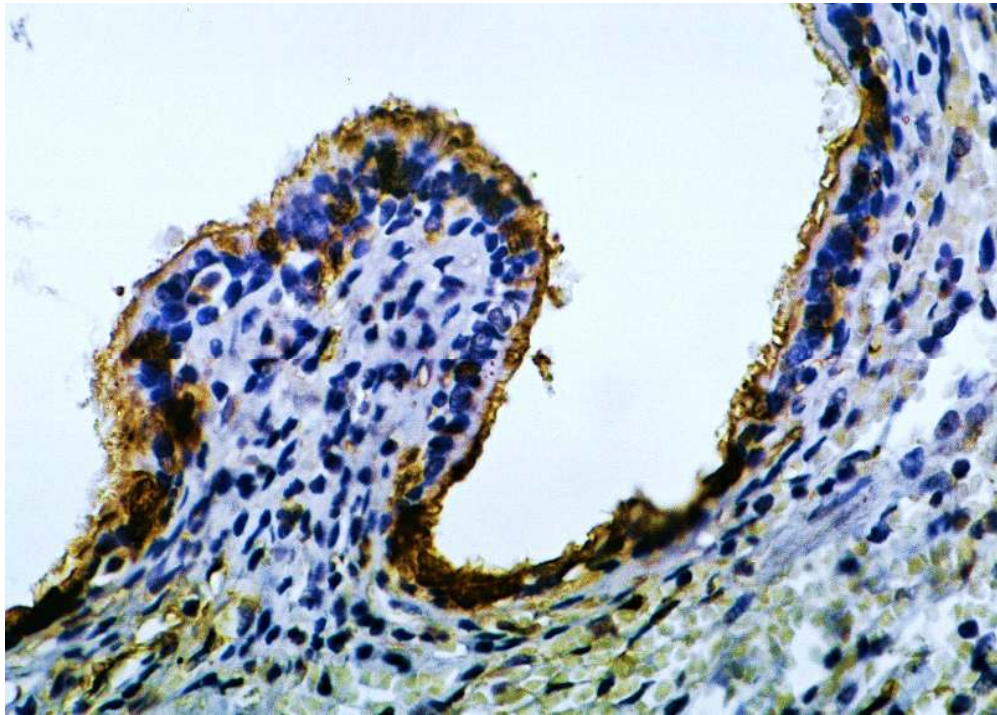
Şekil 15. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "2+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



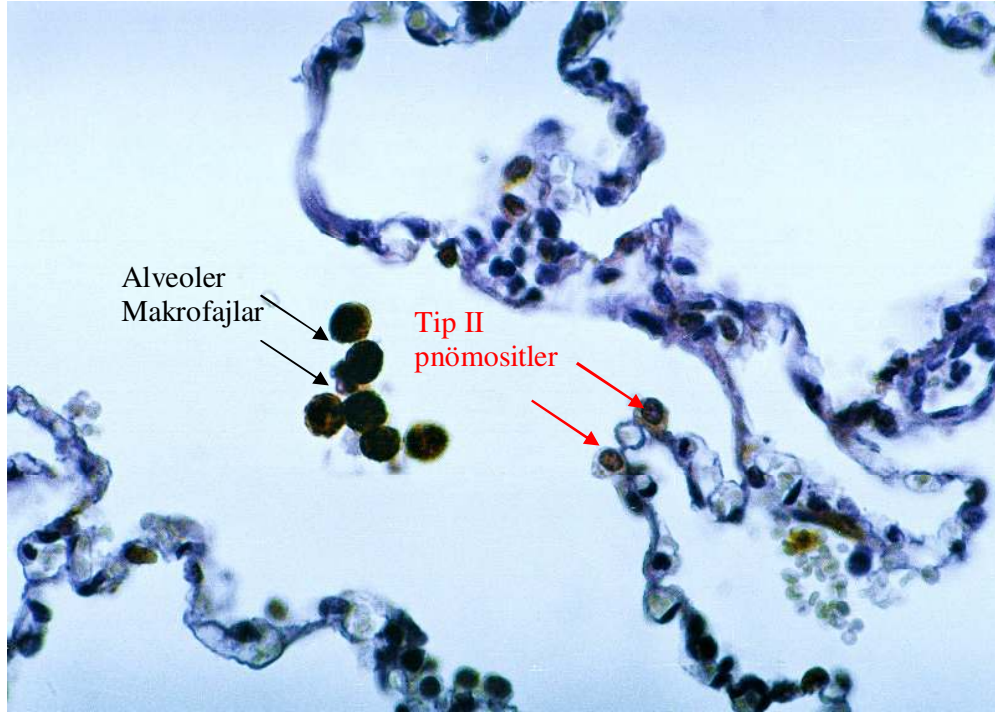
Şekil 16. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "2+" , Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



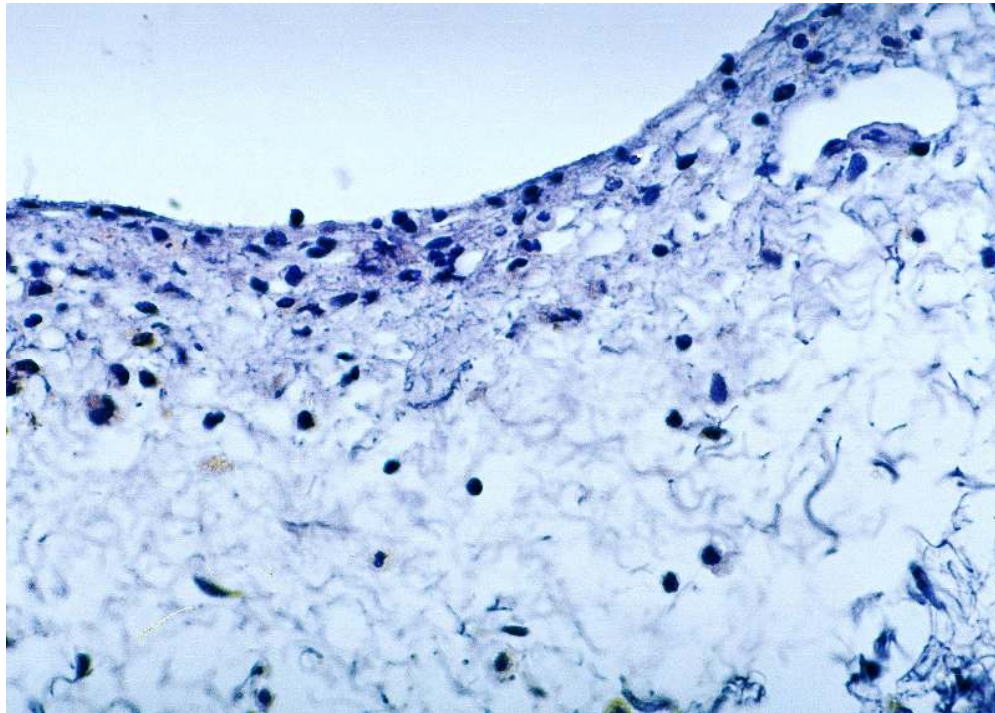
Şekil 17. Bronşektazi. Bronş epitelinde harabiyet, bazal membranda kalınlaşma (oklar) ve "1+", Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



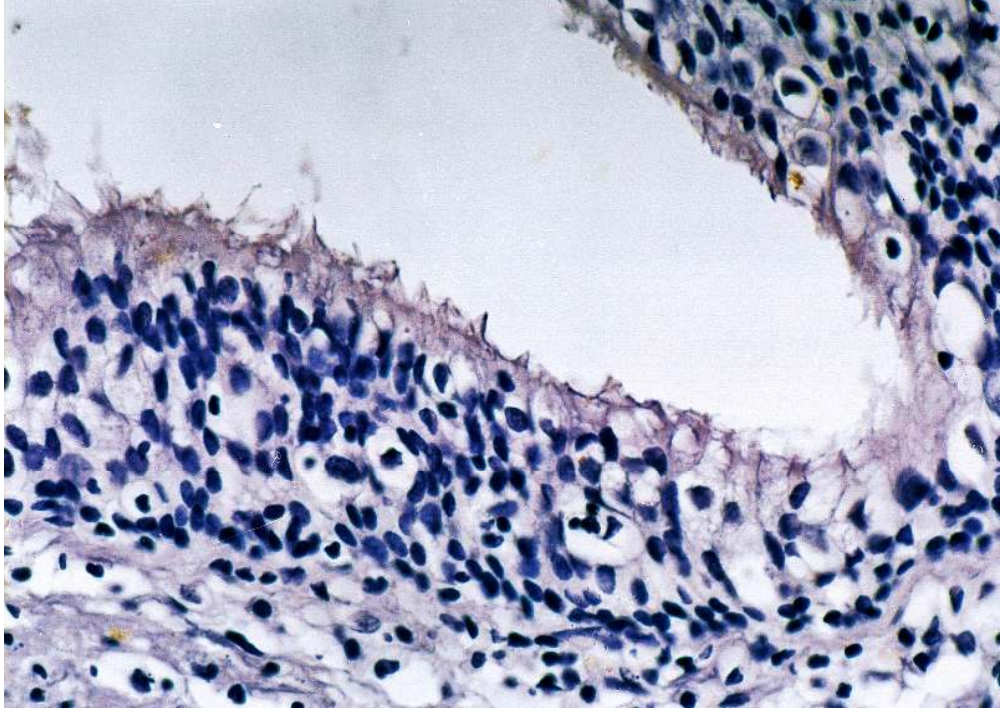
Şekil 18. Bronşektazi. Segment bronşu epitelinde harabiyet ve "1+", Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 19. Bronşektazi. Alveoller normal görünümde, alveolar makrofajlar ve Tip II pnömositlerdeki Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 20. Bronşektazi. İmmünreaktivite göstermeyen plevra izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 21. Bronşektazi. Negatif kontrol kesiti. (Orijinal Büyütme X 160).

4.23.4. PSP Grubu İmmünohistokimyasal Bulguları

PSP grubuna ait kesitler ışık mikroskopik özellikleri açısından incelendikten sonra, segmental bronş solunum epitelindeki Gal-3 ekspresyonunu göstermek amacıyla immünoperoksidaz tekniği ile Gal-3 immünoboyaması yapıldı.

Her hasta için hazırlanan preparatlardan rastgele seçim yapıldı, segment bronşu Galektin-3 immün boyanması açısından semikantitatif bir yöntemle 0, 1+, 2+, 3+ olarak değerlendirildi (143, 157).

Boyanma yok ise '0', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta zayıf boyanma var ise '1+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta orta derecede boyanma var ise '2+', sadece sitoplazmada veya sitoplazma ve nükleusta kuvvetli boyanma var ise '3+' olarak sınıflandırıldı.

PSP grubundaki kesitlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirmesinde, bronşektazi grubuna göre çok düşük oranda "3+" kuvvetli Gal-3 immünreaktivitesi izlendi (Şekil 22).

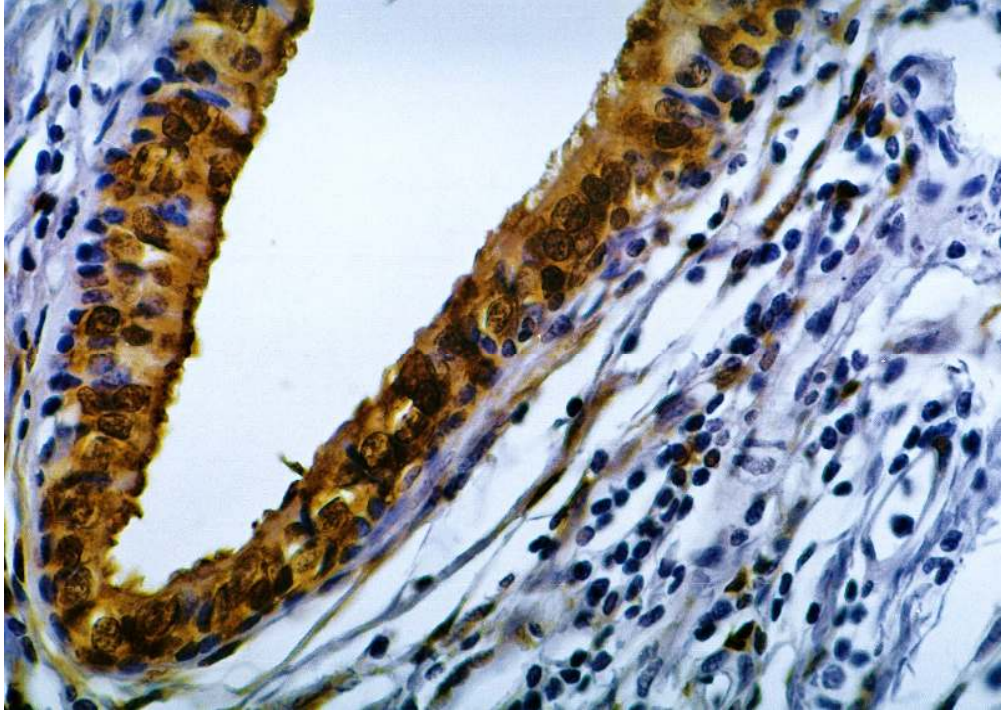
PSP grubunda "2+" immünoboyanma tespit edilen bronş epiteli sayı ve yüzdelerinin, bronşektazi grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 23).

PSP grubunda "1+" immünoboyanma tespit edilen bronş epiteli sayı ve yüzdelerinin, bronşektazi grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 24).

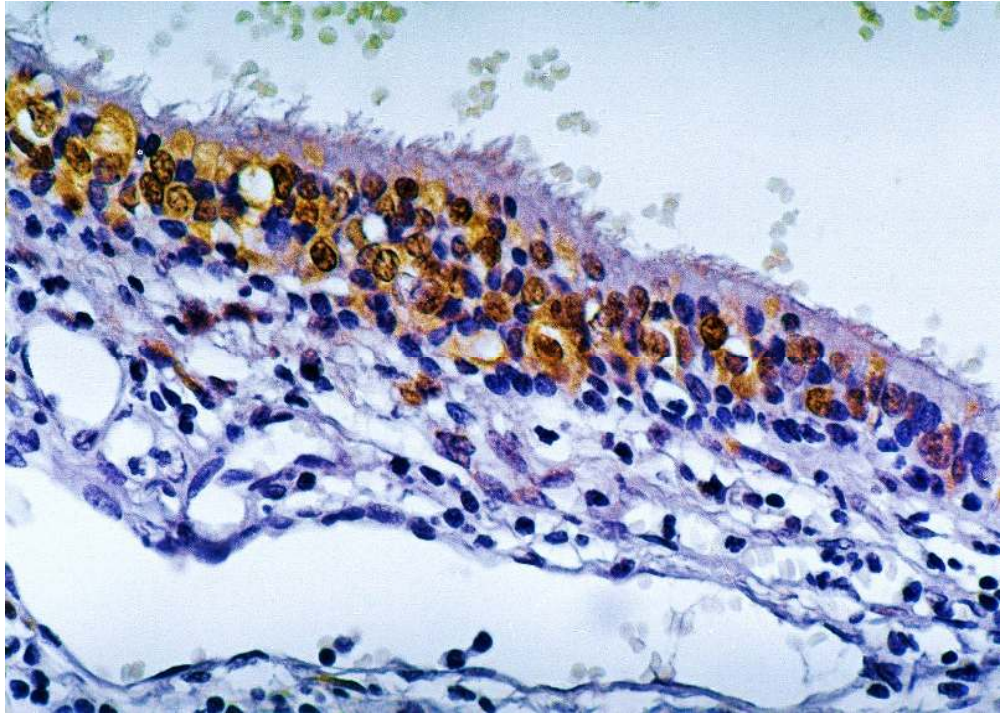
PSP olgularına ait kesitlerde alveoller genel olarak normal görünümde izlendi. Ancak alveolar makrofajların kuvvetli Gal-3 immünreaktivitesi gösterdikleri saptandı. Tip II pnömositlerde de orta derecede Gal-3 immünreaktivitesi gözlemlendi (Şekil 25).

PSP grubundaki plevra kesitlerinde, mezotelial ve submezotelial alanlarda Gal-3 immünreaktivitesi izlenmedi (Şekil 26).

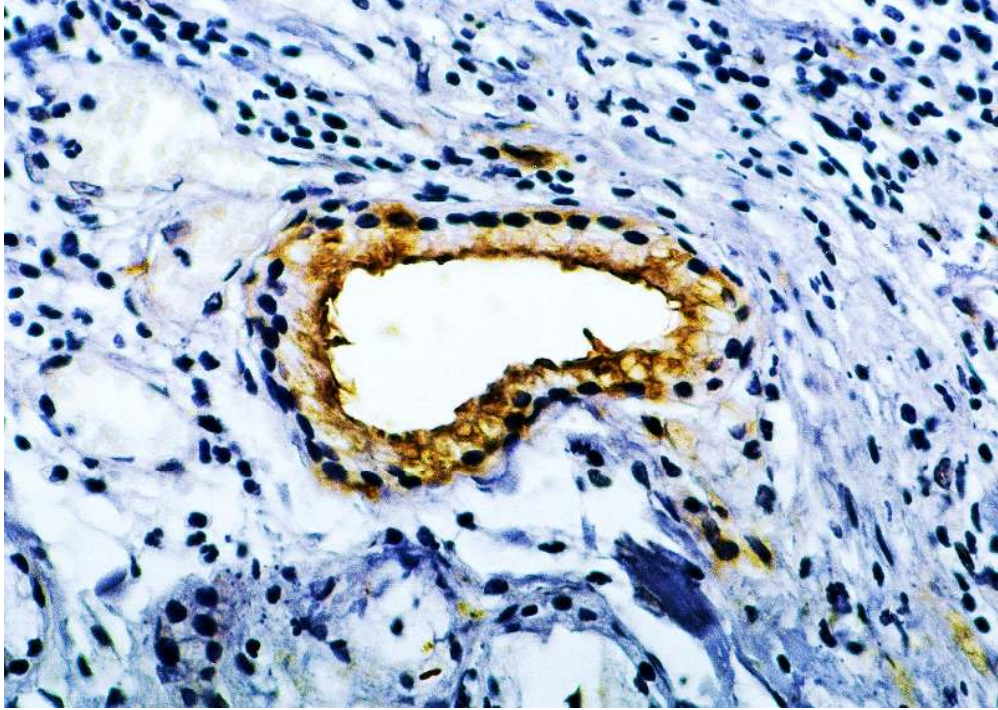
Negatif kontrollerde immünoboyanma izlenmedi (Şekil 27).



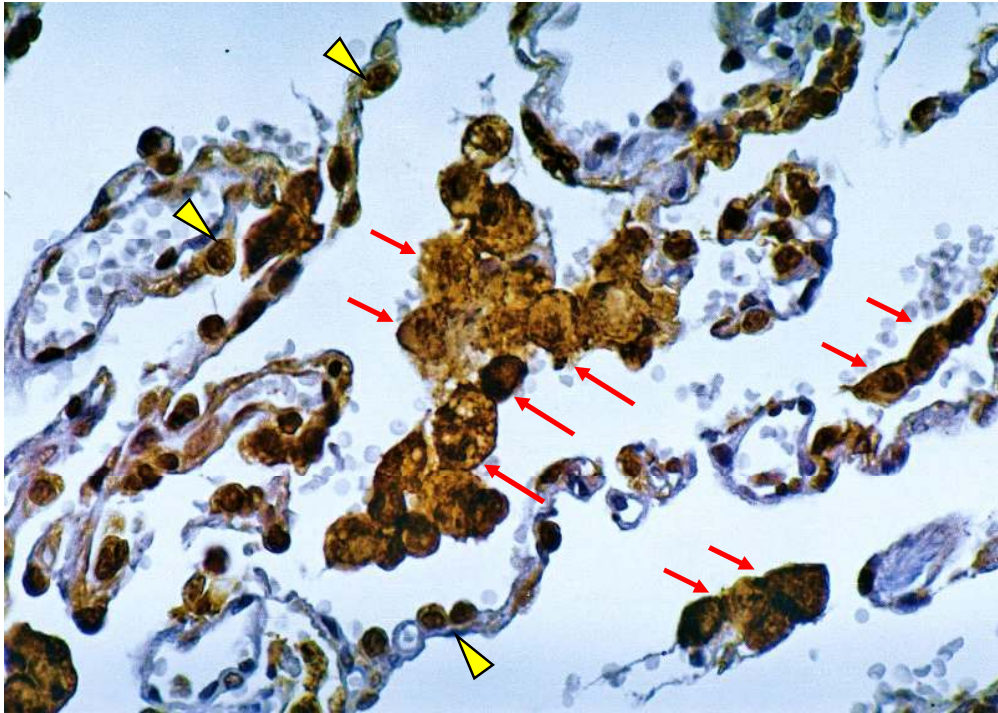
Şekil 22. PSP. Segment bronşu normal görünümü ve epitelin "3+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



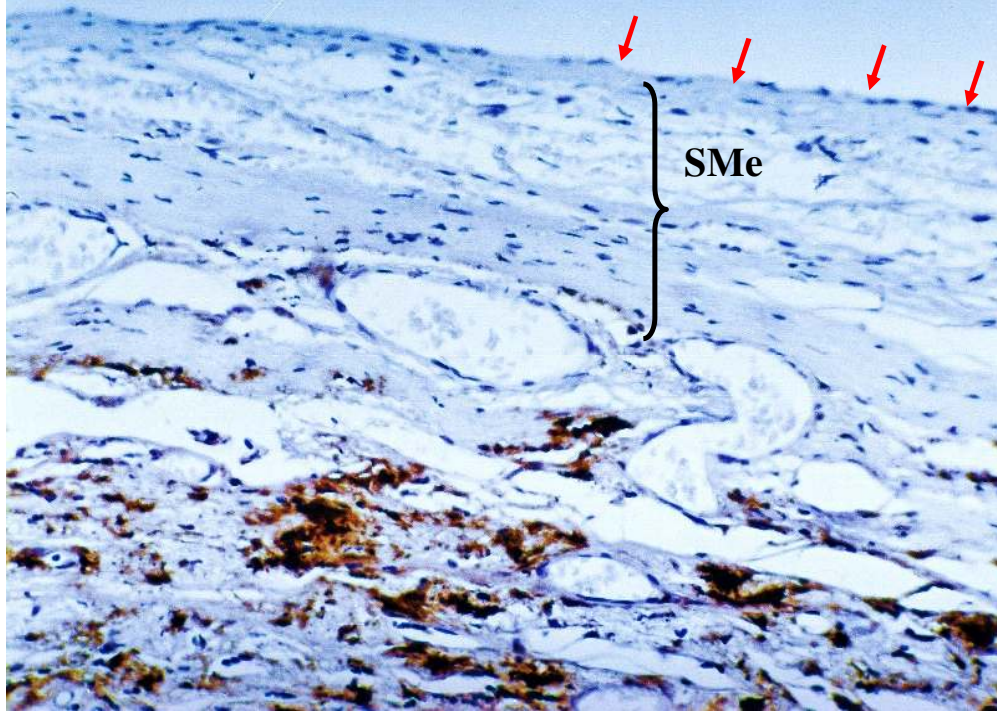
Şekil 23. PSP. Segment bronşu epitelindeki "2+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



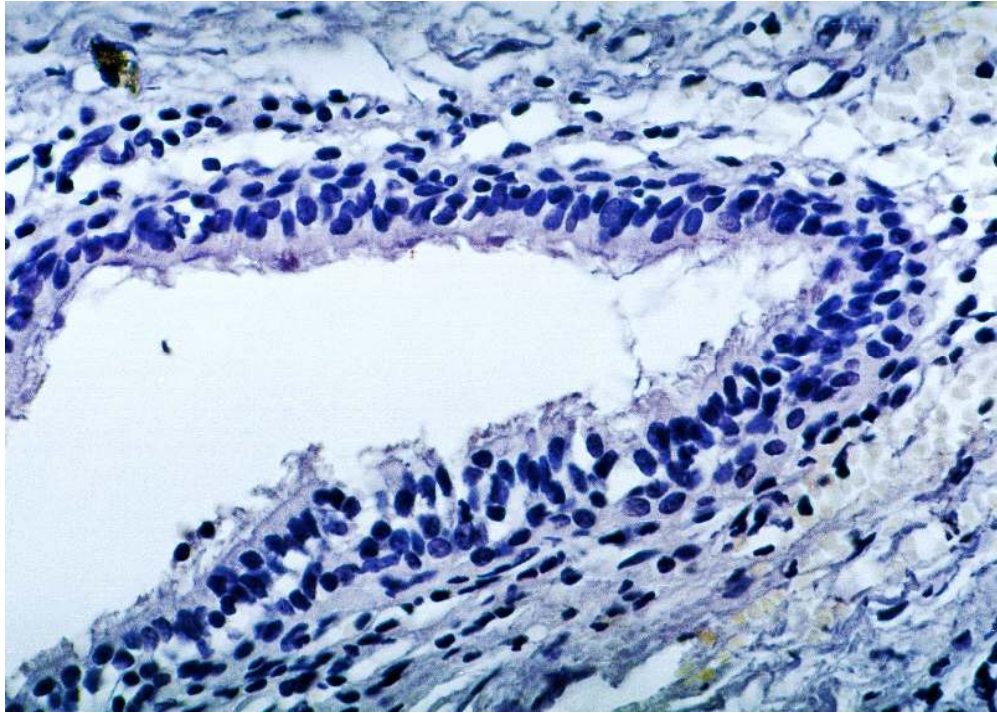
Şekil 24. PSP. Segment bronş epitelindeki "1+" Gal-3 immünreaktivitesi izlenmektedir (Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 25. PSP. Alveoler makrofajlar (oklar) ve Tip II pnömositlerdeki (ok başları) Gal-3 immünreaktivitesi. (Orijinal Büyütme X 160).



Şekil 26. PSP. Plevrada mezotel (oklar) ve submezotelial tabakada (SMe) Gal-3 immünreaktivitesi izlenmemektedir (Orijinal Büyütme X 80).



Şekil 27. PSP. Negatif kontrol kesiti. (Orijinal Büyütme X 160).

4.23.5. İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi

Gal-3 immünohistokimyası uygulanan histolojik kesitlerin Gal-3 ile boyanma sonuçlarının istatistiksel analizinde gruplar arasında 3+ boyanma, 2+ boyanma ve 1+ boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Ancak Gal-3 ile 0+ boyanma oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Gal-3 ile "3+" oranında boyanma; bronşektazi grubunda, primer spontan pnömotoraks grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi ($p<0,05$).

Gal-3 ile "2+" ve "1+" oranında boyanma; primer spontan pnömotoraks grubunda, bronşektazi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek izlendi ($p<0,05$).

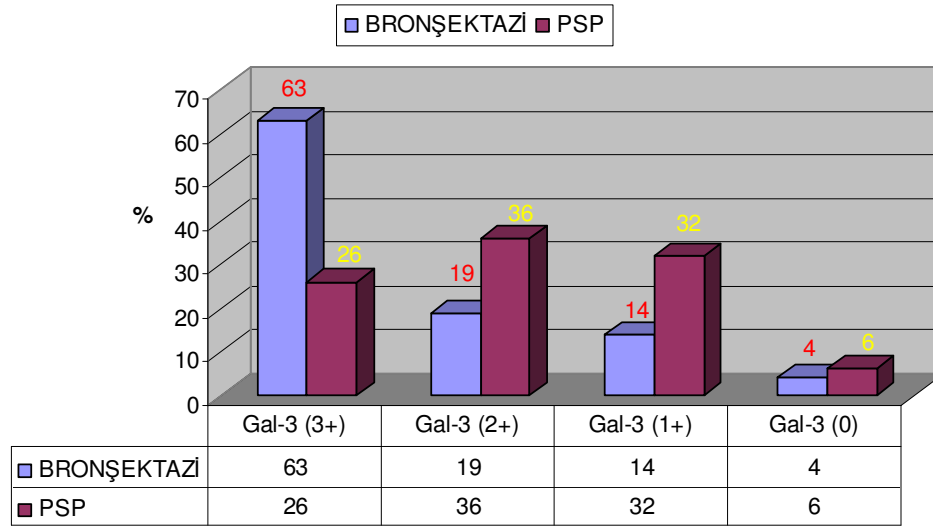
Grupların Gal-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma sonuçlarının istatistiki veri ve sonuçları Tablo 17 ve Grafik 8'de gösterilmiştir.

Tablo 17. Grupların gal-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma yüzdeleri ve Test İstatistik değerleri.

GRUPLARIN GAL-3 İLE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK BOYANMA YÜZDELERİ VE TEST İSTATİSTİK DEĞERLERİ						
Gal-3 ile Boyanma	Bronşektazi Grubu n-20	PSP Grubu n-10	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p
(3+)	% 63	% 26	9,00	64,00	-4,121	,000* $p<0,05$
(2+)	% 19	% 36	34,50	244,50	-3,295	,001* $p<0,05$
(1+)	% 14	% 32	28,00	238,00	-3,612	,000* $p<0,05$
(0)	% 4	% 6	90,00	300,00	-0,600	,548 $p>0,05$

*: $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı.

Grupların Gal-3 ile İmmünohistokimyasal Olarak Boyanma Yüzdeleri



Grafik 8. Bronşektazi ve PSP gruplarının Gal-3 ile immünohistokimyasal olarak boyanma yüzdeleri.

TARTIŞMA

Yapıtığımız çalışmada bronşektazi ve PSP gruplarının her ikisinde de erkek hastaların kadın hastalara oranı (E/K) yüksek bulundu (bronşektazi grubunda 13/7, PSP grubunda 9/1). Arıbaş ve ark. yaptıkları çalışmada bronşektazili olgularla E/K oranını 21/18 olarak (158), Prieto ve ark.'nın 2001'de yaptıkları rezeksiyon uygulanan 119 bronşektazili hasta içeren çalışmalarında ie E/K oranı 48/71 olarak bildirilmişlerdir (53). Yapılan çalışmalarda bronşektazide E/K oranı farklılıklar göstermektedir. Bu sonuç, bronşektazinin belli bir cinse ait patoloji olmayıp, her iki cinste de farklı oranlarda görülebildiğini desteklemektedir. PSP olgularını içeren çok sayıdaki çalışmada erkek hasta oranının yüksek olduğu bildirilmekte ve bu bulgular çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Genel olarak PSP'da E/K oranı 6/1 olarak bildirilmektedir (13, 56). Melton ve ark. yaptıkları araştırmada PSP'da E/K oranını 7.4/1.2 olarak saptamışlardır (159). Bense ve ark. 1987'de 15.204 kişiyi içeren epidemiyolojik çalışmalarında PSP'da E/K oranını 3/1, Gupta ve ark. 2000 yılında yaptıkları çalışmada ise bu oranı 16.7/5.8 olarak bildirmişlerdir (56, 57, 160). Sadikot ve ark. yaptıkları bir çalışmada kadınlarda PSP'nin görülme sıklığının arttığını ve bu durumun kadınlarda sigara içiminin artışı ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (161).

Çalışmamızda bronşektazi grubundaki hastaların yaş ortalaması 18.45 (7-42) yaş, PSP'li hastaların yaş ortalaması ise 29.45 (18-54) yaş olarak tespit edildi. Bronşektazide etyolojik faktörler geniş bir spektrum içerdiğinden görülme yaşı hakkında genel bir bilgi vermek zor görünmektedir. Prieto ve ark. 119 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 42.2 (11-77) yaş olarak bildirmişlerdir (53). PSP'ın genel olarak 20'li yaşlarda daha sık, 40'lı yaşlardan sonra ise nadiren görüldüğü bildirilmektedir (13). Çalışmamızda PSP grubundaki bir hastanın 54 yaşında olması nedeniyle yaş ortalaması bir miktar yükselmiş olsa da, bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü.

PSP daha çok sigara içenlerde görülmektedir. Sadicot ve ark. PSP'li 153 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bu hasta grubunda sigara içme oranını % 75, bu hastalardan sigarayı bırakmayanlarda tekrarlama olasılığını ise % 70 olarak bulmuşlardır (161). Bizim çalışmamızda da PSP grubundaki hastalarda sigara içimi % 60 olarak yüksek oranda bulundu. Ayrıca PSP grubundaki iki hastada sigara içimi

ile birlikte daha önce pnömotoraks nedeniyle tüp torakostomi uygulanma öyküsü vardı.

Yaptığımız çalışmada bronşektazi grubundaki şüpheli yabancı cisim aspirasyon öyküsü olan hastanın preoperatif rijit bronkoskopisinde görülemeyen yabancı cisim, bilobektomi inferior rezeksiyonu sonrasında bronşial sistem içinde bulundu (bitki başağı). Mental retardasyonu olan başka bir hastanın preoperatif rijit bronkoskopisinde de yabancı cisme rastlanmadı. Kürklü ve ark. yaptıkları altı yıllık bir çalışmada, opere ettikleri 200 bronşektazi hastasından 6'sının bronş yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir (47). Nikolaizik ve ark. yaptıkları 8 yıllık bir çalışmada 4000 prodüktif öksürüğü olan çocuktan 41'inde (% 1) bronşektazi saptamış, bunlardan ikisinin (% 5) yabancı cisim aspirasyonuna bağlı olarak geliştiğini bildirmişlerdir (2). Sırmalı ve ark. 2005'te bronşektazi tanısıyla opere edilen 679 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 22 hastanın (% 3.2) etyolojisinin bronş yabancı cismine bağlı olduğunu, özellikle organik yabancı cisim aspirasyonlarının ve aspirasyondan sonra 30 günden fazla zaman geçmesinin bronşektazi açısından majör risk oluşturduğunu, erken dönemde rijit bronkoskopi ile yabancı cisimlerinin çıkarılmasının bu yüzden çok önemli olduğunu bildirmişlerdir (45). Özellikle erken çocukluk dönemi ve mental retarde bronşektazi hastalarında, yabancı cisim aspirasyon öyküsü mutlaka ve ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır. Bununla birlikte literatürlerde de görüldüğü gibi, bronşektazinin en önemli etyolojik nedeni enfeksiyonlardır ve çalışmamızdaki bronşektazi grubunda da genel etyolojik neden olarak enfeksiyonların varlığı göze çarpan bir bulgudur (2, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 162).

Çalışmamızda, broşektazi ve PSP gruplarında saptanan semptomlar hastalıkların özellikleriyle uyumluluk göstermekteydi. Bronşektazi grubunda öksürük, balgam ve sık akciğer enfeksiyonu; PSP grubunda ise göğüs ağrısı ve nefes darlığı en sık semptomlardı. Literatür araştırmalarında da her iki hastalık için baskın semptomların bunlar olduğu bildirilmektedir (3, 13, 37, 38, 39, 40, 42, 48, 64, 65, 162).

Çalışmamızda her iki grubun da yapılan fizik muayene bulguları, kendi klinik özellikleri ile uyumlu olarak saptandı. Bronşektazi grubundaki 20 hastanın yapılan fizik muayenelerinde dinlemekle 3 hastada ral, 3 hastada ronküs ve 4 hastada vokal

fremitusta artma vardı. Bu bulguların düşük oranda olması, bronşektazi kliniğinin çok değişken olması ve yakın zamanda antibiyoterapi almış olmaları ile açıklandı. PSP grubundaki hastaların ise tümünde klasik tek taraflı olarak solunum seslerinde azalma, palpasyonda solunuma az katılma, perküsyonda hipersonorite ve tek taraflı vokal fremitusta azalma vardı. Bu bulgular, aynı konuda yapılan çalışmalarla uyumluydu ve zaten PSP kliniğindeki majör bulgular olarak açıklanmaktaydı (13, 15, 37, 38, 39, 40, 48, 56).

Yaptığımız çalışmada solunum fonksiyon testlerinde, bronşektazi ve PSP grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Literatürde lokalize bronşektazilerde solunum fonksiyon testlerinin genellikle normal olduğu, obstrüktif sonuçların ise daha çok ciddi ve yaygın bronşektazilerde görüldüğü bildirilmektedir (37, 53). Bizim çalışmamızda da bronşektazi grubuna, lokalize bronşektazi olguları dahil edilmiştir.

Çalışmamızda tam kan sayımı, sedimantasyon, CRP, kan gazı değerleri ve biyokimyasal tetkikler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu durum çalışmaya dahil edilen ve operasyon endikasyonu konan bronşektazi grubundaki hastaların lokalize bronşektazi olmasına, diğer organlarda patoloji yaratacak düzeyde ileri evrede olmamasına ve hastaların daha önce medikal tedavi alarak bulgularının baskılanmasına bağlıken; PSP grubundaki hastaların ise tansiyon pnömotoraks atağı geçirmemesi ve hastalığın kronik enfeksiyona veya başka bir organda patolojiye yol açmamasına bağlı doğal bir sonuçtu.

YRBT, günümüzde bronşektazi lokalizasyonu ve preoperatif hasta değerlendirilmesinde en önemli inceleme ve tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki bronşektazi grubunun YRBT sonuçları incelendiğinde bronşektazi lokalizasyonunun en sık sol akciğer alt lob (% 45), sağ akciğer orta lob (% 45) ve lingulada (% 40) olduğu saptandı. Prieto ve ark. 2001 yılındaki çalışmalarında, bronşektazinin % 9 çift taraflı, % 92 ise tek taraflı olduğunu, genel olarak bronşektazi lokalizasyonunun en fazla sırasıyla sol alt lob, sağ alt lob, sağ orta lob ve lingulda olduğunu bildirmişlerdir (53). Çalışmamızdaki bulgular, literatürlerdeki bronşektazi lokalizasyon sıklığı ile ilgili diğer bilgiler ile de uyumluydu (37, 38, 54, 162). Çalışmamızdaki PSP grubunda, YRBT sık kullanılan tanısal amaçlı bir tetkik

olmadığından sadece 4 hastada kullanıldı. Bunların dördünde de pnömotoraks saptanırken, ek olarak ikisinde bül/bleb, birinde ise amfizematöz değişiklikler ile uyumlu görünüm saptandı. Bir hastada ise pnömotoraks dışında ek patoloji saptanmadı. Yaptığımız literatür araştırmasında, PSP’da tomografinin faydası ve saptanabilecek patolojiler ile ilgili değişik görüşler vardır. Morimoto ve ark.’nın, 2002 yılında 1. epizod PSP hastaları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, VATS veya torakotomi planlanan hastalar için tomografi kullanılmış; ancak aspirasyon öncesi veya sonrasında yapılan bu tetkikin bül/bleb varlığının ve gelişiminin değerlendirmesinde pek uygun olmadığı bildirilmiştir (17). Bayram ve ark. 2008 yılında yaptıkları 65 PSP hastasına yapılan 70 VATS ile bül/bleb eksizyonu ve plevral abrazyonu içeren çalışmalarında tomografinin cerrahiye çok az katkısının olduğunu tespit etmişlerdir. (19). Warner ve ark. yaptıkları bir çalışmada PSP’lı olguların % 85’inde tomografide amfizem benzeri değişiklikler saptadıklarını (74), Kim ve ark. ise 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada 5 milimetreden büyük bleblerin YRBT ile saptanabileceğini ve bunun erken cerrahi şansı verdiğini bildirmişlerdir (75).

Çalışmamızda bronşektazi grubundaki hastalara çekilen preoperatif akciğer perfüzyon sintigrafileri, operasyon kararı, planlaması ve akciğerlerdeki bronşektazi bölgesinin değerlendirilmesi açılarından, literatürde de bildirildiği gibi faydalı olarak değerlendirildi (37, 49, 50, 51, 52).

Çalışmamızda bronşektazi grubundaki hastalarda operatif ve postoperatif komplikasyonların (sağlıklı lobların kontaminasyonu, ateletazi, enfeksiyon, bronkoplevral fistül vd.) önlenmesi amacıyla, preoperatif rijit bronkoskopi ile bronş obstrüksiyonu araştırması ve sekresyon aspirasyonları yapıldı, çift lümenli entübasyon tüpü uygulandı. Literatürdeki genel yaklaşım da bu şekildeydi (37, 38, 53, 54, 162).

Bronşektazi grubundaki hastaların 12’sine sol, 8’ine sağ torakotomi yapıldı. Hiçbir hastaya pnömonektomi yapılmadı. 2 hastaya (% 10) bilobektomi, 12 hastaya (% 60) sadece tek lobektomi, 2 hastaya (% 10) lobektomi + lingulektomi, 1 hastaya (% 5) lobektomi + wedge rezeksiyon, 1 hastaya (% 5) bazal segmentektomi + lingulektomi, 1 hastaya (% 5) lingulektomi ve 1 hastaya (% 5) sadece wedge rezeksiyon yapıldı. Literatürde de bronşektazi nedeniyle operasyon yapılan hastaların

çoğunda tek lob rezeksiyonunun yeterli olduğu bildirilmektedir. Prieto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da % 62 ile en fazla oranda sadece lobektomi uygulanmış, geri kalanların ise pnömonektomi (% 8), bilobektomi (% 3), lobektomi ile kombine daha küçük rezeksiyonlar (% 14) ve segmentektomi ya da wedge şeklindeki (% 13) rezeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (53). Fujimoto ve ark.'nın rezeksiyon yapılan 90 hastalık bronşektazi serilerinde de % 54.3 ile en fazla sadece lobektomi, % 33.7 tek segmentektomi, % 6.5 pnömonektomi ve % 5.4 bilobektomi şeklinde rezeksiyonlar yapıldığı görülmektedir (54).

Çalışmamızda PSP grubundaki toplam 10 hastadan 8'i 1. epizod; 2'si ise 2. epizod PSP hastasıydı. Bu grubun tümüne kaçınıcı epizod olduğuna bakılmaksızın VATS ile rezeksiyon planlandı ve operasyona alındı. 8 hastada (6 tane 1. epizod, 2 tane 2. epizod hastası) VATS ile lezyon saptanan akciğer bölgesine endostapler yardımı ile wedge rezeksiyon ve apikal paryetal plevraya abrazyon yapıldı. Ancak 1. epizod PSP'lı iki hastada, yaygın yapışıklıklardan dolayı torakotomiye geçilerek stapler yardımıyla wedge rezeksiyon ve apikal paryetal plevra abrazyonu yapıldı. Literatürde de, PSP hastalarında kaçınıcı epizod olduğuna bakılmaksızın kısa operasyon ve hastanede kalış süresi, düşük morbidite, yüksek hasta konforu nedeniyle önerilen cerrahi tedavi yöntemi VATS ile bül/bleb rezeksiyonu ile birlikte apikal paryetal plevra abrazyonu veya sınırlı plörektomidir. Yaygın yapışıklıklar, hemoraji, akciğerin kollabe olmaması ve dev bül varlığı gibi durumlarda ise torakotomiye geçilmesi önerilmektedir (18, 19, 21, 79, 83, 84, 85, 163). PSP'li hastaların % 50'sinde kontralateral akciğerde bül/bleb bulunabilmekte ve bunların % 25'inde pnömotoraks gelişebilmektedir. Yaptığımız çalışmada PSP grubundaki bir hastaya operasyondan önce çekilen YRBT'de kontralateral akciğerde bül saptanması nedeniyle, birinci operasyondan bir ay sonra kontralateral akciğerdeki bül için profilaktik amaçlı wedge rezeksiyon yapıldı. Chou ve ark.'nın 2009 yılında 35 PSP hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, VATS ile kontralateral bül/bleb rezeksiyonunun, pnömotoraks gelişimini önlediği bildirilmektedir (22).

Çalışmamızda, bronşektazi grubundaki hastaların postoperatif takiplerinde mortalite gelişmedi. Gruptaki 5 hastada (% 25) ise komplikasyon ve morbidite gelişti. Bu bulgular literatürdeki diğer çalışmalara yakın sonuçlardı. Prieto ve ark.'nın 2001'de yaptıkları rezeksiyon uygulanan bronşektazili 119 hastayı içeren

çalışmalarında mortalite olmadığı, 15 hastada (% 15) morbidite geliştiği (53); Fujimoto ve ark.'nın 2001'de gene aynı özellikleri gösteren 90 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise mortalite gelişmediği, 17 hastada (% 19,6) morbidite geliştiği rapor edilmiştir (54). Çalışmamızda PSP grubunun 30 günlük takiplerinde, bir hastadaki yara yeri enfeksiyonu dışında morbidite gelişmediği görüldü. Literatürde de VATS ile bül/bleb eksizyonu ve apikal plevral abrazyon yapılan hastalarda da komplikasyon ve morbidite oranlarının düşük olduğu bildirilmektedir. Yim ve ark. da bizim çalışmamızla uyumlu olarak, 1994 yılında 32 PSP olgusunda VATS ile bül/bleb eksizyonu ve mekanik plöredez uygulamış, sadece bir hastada küçük yara enfeksiyonu ve bir hastada tekrarlayan pnömotoraks rapor etmişlerdir (84). Gossot ve ark.'nın 2004 yılında 185 hasta içeren aynı özellikteki serilerinde ise; post operatif 8 hastada (% 4.3) uzamış hava kaçağı, 2 hastada (% 1.1) plevral effüzyon, 2 hastada (% 1.1) hemoraji, 1 hastada (% 0.5) ekstraplevral hematoma, 1 hastada (% 0.5) yara yeri enfeksiyonu ve 1 hastada (% 0.5) atelektazi rapor edilmiştir (85). Casadio ve ark.'nın 133 hasta içeren benzer çalışmasında ise 6 hastada (% 4.3) uzamış hava kaçağı ve 3 hastada (% 2.2) hemoraji rapor edilmiştir (18). Bayram ve ark.'nın 2008'de 65 PSP içeren ve 70 VATS ile cerrahi tedavi edilen hastalarını içeren çalışmalarında ise bir hastada postoperatif 1. günde ekstraplevral hematoma, 5 hastada (% 7.1) tekrarlayan pnömotoraks saptanmış, kullanılan bu yöntemde tecrübe arttıkça komplikasyon oranlarının düşeceği bildirilmiştir (19).

Çalışmamızda bronşektazi grubundaki hastaların postoperatif dren sonlandırma süreleri ortalama 9.42 (5-35) gün, toplam hastanede kalış süreleri ise ortalama 28.2 (17-77) gün olarak hesaplandı. Prieto ve ark.'nın aynı özellikleri gösteren hastaları içeren çalışmalarında ortalama hastanede kalış süresi 8.5 (6±20) gün olarak bildirilmiştir (53). Fujimoto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise postoperatif drenlerin sonlandırılma süresi ortalama 10.3 (1-95) gün, hastanede kalış süresi ise ortalama 20.3 (10-104) gün olarak bildirilmiştir (54). Çalışmamızda PSP grubundaki hastaların postoperatif ortalama dren sonlandırma süresi 5.2 (4-8) gün; hastanede kalış süresi 7.9 (5-11) gün; toplam hastanede kalış süresi ise 11.6 (7-21) gün olarak bulundu. Yim ve ark.'nın 1994'de aynı teknikle cerrahi tedavi uygulanan 32 PSP hastası üzerinde yaptıkları çalışmada postoperatif ortalama hastanede kalış süresi 4 gün olarak bildirilmiştir (84), Bayram ve ark.'nın 2008'de 65 PSP içeren ve

70 VATS ile cerrahi tedavi edilen hastalarını içeren çalışmalarında ise postoperatif ortalama hastanede kalış süresi 3 (1-11) gün olarak ölçülmüştür (19). Gossot ve ark.'nın 2004 yılında 185 hasta içeren serilerinde ise post operatif ortalama dren sonlandırma süresi 3.8 (1-16) gün; ortalama hastanede kalış süresi ise 5 (2-17) gün olarak bildirilmiştir (85). Çalışmamızdaki hastaların postoperatif dren sonlandırma süreleri ve ortalama hastanede kalış süreleri literatürdeki bilgilerle uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda bronşektazi grubundaki hastaların rutin patolojik inceleme sonuçlarında bronşektazinin yanı sıra 7 hastada 7 ek patolojik sonuç daha saptandı. Bunlar; yabancı cisim, bronşiolitis obliterans, amfizematöz akciğer, kronik bronşit, tüberküloz sekeli, pnömoni ve reaksiyonel lenfadenopati olarak tespit edildi. Tüm bu ek patolojik sonuçlar, literatürde de bulunan etyolojik nedenler içinde yer alıp, bronşektazinin radyolojik ve klinik bulgularının oluşma nedenleri arasında yer almaktadır (2, 38, 39, 43, 45, 46, 47, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169). Çalışmamızda PSP grubundaki hastaların rutin patolojik inceleme sonuçları ise sadece bül/bleb, bül/bleb+amfizematöz akciğer dokusu veya sadece amfizematöz akciğer dokusu olarak değerlendirildi. Literatürde de bleblerin periasiner veya paraseptal amfizem olarak adlandırılan interstisyel amfizemin bir formu olduğu ve yaygın amfizemden bağımsız olarak meydana geldiği bildirilmekte ve patoloji sonuçlarımız ile uyumluluk göstermektedir. (13, 170).

Çalışmamızda bronşektazi ve PSP etyopatogenezinde lektinlerin oynadıkları rolü aydınlatabilmek için, cerrahi tedavi uygulanan bronşektazili ve PSP'lı hastaların akciğer doku örneklerinde, gal-3 immünohistokimyası uygulandı. Segment bronşlarının solunum epitelindeki gal-3 immünreaktivitesi değerlendirildi ve gruplar arasındaki farklılık, istatistiksel olarak test edildi. Çalışmamızda bronşektazi grubunda gal-3 ile immünoboyanma, 3+ kuvvetli olarak PSP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). PSP grubunda ise gal-3 immünohistokimyası yapılan kesitlerde; Gal-3 ile 2+ ve 1+ boyanma oranları, bronşektazi grubuna kıyasla istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p<0,05$).

Gal-3 yapılan çalışmalarla, hastalık durumu olmaksızın bazı hücre ve dokularda az, bazı hücre ve dokularda çok oranlarda saptanmıştır. Gal-3'ün

fibroblastlar, keratinositler, granülositler, dendritik hücreler ve makrofajlar gibi bazı hücrelerdeki normal olan düzeyleri, bu çalışmalarla gösterilmiştir (171).

PSP grubunda normal düzeylere yakın bir gal-3 immünoboyanması olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü gal-3 normal şartlar altında bir çok doku ve organda, az ya da daha fazla miktarlarda varlığı gösterilmiş bir moleküldür. Bronşektazili kesitlerde patolojik olan durum ise, immünoboyanmanın 3+ kuvvetli ve PSP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmasıdır.

Kim ve ark. 2007 yılındaki immünohistokimyasal olarak çeşitli fare dokularındaki gal-3 ekspresyonlarını araştırdıkları çalışmalarında; beyin dokusunda ventriküllerdeki ependim hücrelerinde çok zayıf immünoboyanma olduğunu, nöronlarda ve glia hücrelerinde ise gal-3 immünoboyanması olmadığını; kalpteki bağ doku alanlarında gal-3+ yuvarlak hücreler varken, kardiyak miyositlerde reaksiyon olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada akciğer dokusunda bronşial epitelde ve bazı makrofajlarda gal-3 immünoboyanması tespit etmişlerdir. Bunun yanı sıra dalakta, gal-3+ hücrelerin başlıca kırmızı pulpada yerleştiğini, sindirim sisteminde ise mide, ince bağırsak (ileum) ve kalın bağırsak (kolon) epitelinde ve lamina propriada gal-3+ hücreler olduğunu; karaciğerde, sinüzoidlerde yerleşen Kupffer hücrelerinde gal-3+'lığı olup, hepatositlerde immünoboyanma olmadığını saptamışlardır. Ayrıca pankreas bağ doku alanlarında birkaç gal-3+ hücre görmüşler, egzokrin ve endokrin kısımlarda ise immünoboyanma tespit etmemişlerdir. Böbrekte, medullar ve kortikal kollektör tüplerde gal-3 immünoboyanması varken, korteksteki glomerüllerde, proksimal ve distal tübüllerde boyanma olmadığını tespit etmişlerdir. Adrenal bezde, gal-3+ hücreleri başlıca medullada gözlemlemişler, adrenal kortekste ise boyanma görmemişlerdir. Ovaryumda, bazı luteal hücrelerde ve stroma hücrelerinde immünoboyanma varken, ovaryan foliküllerde boyanma olmadığını; uterusu ise, endometrial epitelin bir kısmında ve uterin mukozanın gevşek bağ dokusu alanlarındaki bazı hücrelerde gal-3 immünoboyanması olduğunu bildirmişlerdir (172). Çalışmamızdaki PSP grubunda da diğer dokularda olduğu gibi, normal bir özellik olarak solunum epitelinde makul oranda gal-3 ile boyanma gözlemlendi. Oysa bronşektazi kesitlerindeki solunum epitelinde, alveolar makrofajlarda ileri derecede artmış 3+ kuvvetli ve yaygın gal-3 immünreaktivitesi

tespit edildi. Bu özellik literatür bilgileri doğrultusunda patolojik olarak değerlendirildi.

2004 yılında yapılan bir çalışmada gal-3'ün kardiyak fibroblastlar üzerinde mitojenik etki gösterdiği, kollajen birikimini arttırdığı ve ventriküler disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (173). Bronşektazide de kollajen birikimi artışı ile fibrozis oluşmaktadır ve bu durum da gal-3 ekspresyonundaki artış ile açıklanabilmektedir. Nishi ve ark. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada, gal-3'ün değişik fizyolojik ve patolojik mekanizmalar ile insan karaciğerinde siroz, fare akciğerinde fibrozise yol açmasını model olarak alıp, insan akciğerindeki fibrozisin etyopatogenezini araştırmışlardır. Bu çalışmada, idiyomatik pulmoner fibrozis (İPF) ve kollajen doku hastalığına sekonder gelişen interstisyel pnömoni hastaların bronko alveolar lavajında (BAL) gal-3 düzeyini yüksek düzeylerde bulurlarken, kortikosteroid tedavisi alan aynı özellikteki hastaların BAL içeriğinde ise gal-3 düzeyini daha düşük saptamışlardır. Bunun, İPF'li hastalarda alveolar makrofajların, kontrol grubuna göre daha fazla gal-3 eksprese etmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Artan gal-3 ekspresyonunun ise monositlerden TNF- α ve interferon- γ , makrofajlardan TNF- α ile birlikte IL-8 üretimini arttırdığını, böylece lektinlerin in vitro deneylerde de gösterilebildiği gibi; bölgeye fibroblastların migrasyonunu ve bunlardan kollajen sentezini artırdığını, sonuç olarak insanlardaki IPF ve kollajen doku hastalığına bağlı interstisyel pnömoninin patogenezinden makrofaj ve fibroblastları aktiveleyen gal-3'ün sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (174). Bronşektazi gelişimini açıklayan teorilerden biri olan çekme (traksiyon) teorisindeki mekanizma; akciğer parankimindeki hasar ve fibrozisin, bronş duvarı üzerine çekme etkisi yaparak bronkodilatasyona neden olduğu şeklindedir (37). Yaptığımız çalışma bronşektazide artan gal-3 aracılığı ile meydana gelen, fibroblast birikimi, kollajen sentez artışı ve sonuç olarak fibrozisin, bronşlarda çekilmeye yol açarak dilatasyonla sonuçlandığını savunan bu teoriyi desteklemektedir.

Nötrofil ve makrofajlar yüksek oranda gal-3 eksprese ederler. Bu hücrelerin dokuda artış gösterdiği durumlarda, gal-3 de artmakta ve ortamdaki serbest oksijen radikalleri ve elastaz artışı ile doku hasarı oluşmaktadır. (175). Bronşektazi histopatolojisinde, bronşlarda nekrotizan bir inflamasyona bağlı doku harabiyeti ve bunun yerini fibrozisin aldığını, kalıcı genişlemelerin olduğunu göz önüne alırsak,

bronşektazi patogenezinin, solunum yollarındaki ve dokulardaki makrofajlardan aşırı gal-3 ekspresyonunun sorumlu olduğunu düşünebiliriz. Yaptığımız çalışmada bronşektazi grubundaki gal-3 ekspresyonunun, kontrol grubu olarak kullanılan PSP grubuna göre belirgin olarak daha fazla oluşu bu kanıyı destekler niteliktedir (41).

Galektin-3'ün akciğer fizyolojisindeki rolü karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır (176, 177). Gal-3, ekstrasellüler matriksteki laminine bağlanmak için, integrin reseptörleriyle yarışmakta, solunum epitel hücrelerinin bazal membrana adezyonunu sınırlamakta ve bu şekilde solunum epitelinin proliferasyonunu artırabilmektedir. (178). Hücre yüzeyindeki ya da sitoplazmadaki ligandlara bağlanarak apoptozisi düzenlemektedir. (175, 179). Yapılan çalışmalar akciğer hastalıklarında gal-3'ün epitelial apoptozisi, nötrofil ve makrofajların aktivasyonunu kontrol ettiğini göstermiştir. (180, 181, 182, 183).

Zuberi ve ark. astım patogenezinde gal-3'ün rolünü araştırmış ve gal-3'ün astımda önemli ölçüde arttığını, endojen gal-3'ün güçlü bir proinflamatuvar protein olduğunu ve astım mekanizmasında önemli rol oynadığını bildirmişler, yapılacak yeni çalışmalarla gal-3 ekspresyonunun engellenmesinin astım tedavisinde bir yöntem olabileceğini öne sürmüşlerdir (31). Yaptığımız çalışmada da gal-3 ekspresyonunun artmış saptanması, gelecekte bronşektazinin tedavisinde gal-3 ekspresyonunun inhibisyonunu içeren tedavi protokollerinin de geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

Im ve ark. akciğer kanserlerinin radyoterapi ile tedavisinden sonra gelişen radyasyona bağlı pulmoner fibrozis durumlarında akciğer dokusundaki gal-3 ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir (184). Radyoterapi almış hastalarda gal-3 inhibitörlerinin kullanımı, pulmoner fibrozis gelişimini engelleyebilir.

Pulmoner fibrozisde olduğu gibi, akciğerlerde gelişen birçok hastalıkta nötrofiller kritik rollere sahip hücreler olarak karşımıza çıkmaktadır. BAL sıvısında polimorfonükleer nötrofillerin artması, nötrofil infiltrasyonu ve nötrofilik alveolitis birçok akciğer hastalığında sık gelişen bir patolojik süreçtir. Nötrofil elastazı, güçlü bir proteinaz olarak nötrofillerden salınmaktadır. Ekstrasellüler matrikste, solunum epitel hücrelerinde ve solunum sisteminin savunma mekanizmalarında ciddi yıkımlara neden olmaktadır (184, 185). Çalışmamızda da gösterildiği gibi bronşektazide gal-3 artışı ile dokudaki nötrofil infiltrasyonu artmakta ve dolayısı ile

elastaza bağılı doku yıkımı, bronşektazide oluşan bronş duvarı harabiyetine ve diğer doku bileşenlerindeki harabiyete neden olmaktadır.

Birçok çalışmada gal-3'ün fibrotik dokularda yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmektedir. Gal-3 eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan in vivo çalışmalarda organlardaki fibrozisin azaldığı, in vitro olarak ise makrofajlardan sekrete edilen gal-3'ün, fibroblastlar üzerinde kuvvetli mitojenik etki gösterdiği saptanmıştır. Kronik inflamasyonda makrofajlarla, mezenşimal orjinli fibroblastların da dahil olduğu diğer hücre tiplerinin birbirini etkilemesi ve bu hücrelerin myofibroblastlara farklılaşması ile dokuda harabiyet ve skarlaşma meydana gelmektedir. Bu patolojik mekanizma bronşektazide de olaylanmaktadır ve gal-3'ün artışına bağlanabilir.

MacKinnon ve ark. in vitro ve in vivo olarak, gal-3 içermeyen fibroblastların, myofibroblastlara farklılaşmadıklarını göstermişlerdir. Ayrıca myofibroblastların, epitelial mezenkimal geçiş süreci (epithelial to mesenchymal transition, EMT) ile epitelial hücrelerden de gelişebileceğini bildirmişlerdir (186). Alveol epitel hücrelerinde gelişen, epitelial mezenkimal geçiş süreci (EMT of alveolar epithelial cells) İPF'de geniş alanlarda ve geniş çapta gözlenmektedir. İPF'de, alveolar epitelial hücrelerin EMT ile myofibroblastlara dönüşümünden, bir profibrotik sitokin olan transforming growth factor beta (TGF- β) sorumlu tutulmaktadır. MacKinnon ve ark. in vitro olarak gal-3 içermeyen epitelial hücrelerin, TGF- β etkisiyle myofibroblastlara farklılaşmalarında azalma olduğu göstermişlerdir. Bu bulguyu gal-3'ün epitelial hücrelerde gelişen EMT de anahtar rol oynadığı şeklinde değerlendirmişler ve gal-3 inhibisyonunun, İPF'de etkili bir antifibrotik etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir (186).

MacKinnon ve ark. alternatif makrofaj aktivasyonu ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada, gal-3'ün neden olduğu alternatif makrofaj aktivasyonunun, gal-3 inhibisyonu ile önlendiğinde, İPF'de yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Th2 sitokinler olan IL-4 ve IL-13 ile oluşan alternatif makrofaj uyarımının; astım, organ fibrozisi ve granümatöz hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. İPF'de, alveolar makrofajların, fibroblastlar ile birlikte fibrotik sürecin devamlılığına katkı sağladığı bildirilmektedir. Kemik iliğinden elde edilen makrofajlarda, in vitro olarak gal-3 geni bozularak, IL-4 ve IL-

13'ün neden olduğu makrofaj aktivasyonu engellenebilmiştir. Gal-3'ün ekspresyonu ve sekresyonunda meydana gelen artış, çarpıcı olarak alternatif makrofaj aktivasyonuna neden olmaktadır. IL-4, alternatif makrofaj uyarımında gal-3 ekspresyonu ve salınımını uyarmaktadır. (187). Bronşektazide bronş duvarının yapısal elemanları olan epitel, submukoza, kas ve kıkırdak dokuda gelişen fibrozisin engellenmesi için gal-3 gen tedavilerinin geliştirilmesi, gelişmiş ülkelerde bile hala önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, özellikle yaygın bronşektazilerde (kistik fibrozis gibi) faydalı olabilir.

Gal-1 ve gal-3, birbirlerinin aksi yönünde hareket ederek, apoptozis, hücre proliferasyonu ve nötrofil aktivasyonunu dengelerler (175) ve her iki lektinin de akciğer dokusundaki varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (188, 189). Akciğer kanseri ve astım gelişiminde katkıları vardır. Epitel değişiklikleri ve nötrofil inflamasyonu ile karakterize bronşektazi gibi akciğer hastalıklarında ise galektinlerin rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

Pilette ve ark. yaptıkları çalışmada 8 ağır KOAH hastasından alınan akciğer örneklerinin immünohistokimyasal olarak incelenmesinde, bronş epitelindeki gal-1 ve gal-3 ekspresyonunu, 9 sigara içmeyen ve 6 sigara içen kişi ile karşılaştırmışlar; epiteldeki gal-3 immünoboyanmasının sadece KOAH hastalarının küçük hava yollarında artış gösterdiğini, gal-1'in ise sadece sigara içenlerin küçük hava yollarında anlamlı olarak arttığını; KOAH hastalarının küçük hava yollarındaki epitelium proliferasyonu ve nötrofil artışının ise sigara içenlerden daha fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarının sonucunda, KOAH'da oluşan değişiklikleri saptamada, distal hava yollarının önemli bir yeri olduğunu öne sürmüşler, ağır KOAH olgularında gal-3 ekspresyonu ve küçük hava yolu epitelinde nötrofil birikiminin, epitel proliferasyonu ve hava yolu tıkanıklığına bağlı olarak arttığını göstermişlerdir (32).

Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak gösterdiğimiz bronşektazideki gal-3 ekspresyonu artışı, Pilette ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmanın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda da hem bronşektazi, hem de PSP grubunda, bronşektazili hastaların histolojik kesitlerinde daha fazla olmak üzere, alveolar makrofajlarda ve alveollerdeki tip II pnömositlerde gal-3 immünreaktivitesi gösterilmiştir.

Pilette ve ark. Gal-3 immünoboyanmasını bronş epitel hücrelerinde, özellikle silialı hücrelerin sitoplazmasında ve makrofajlarda göstermişler, ağır KOAH'da gal-3 ekspresyonunun arttığını bildirmişlerdir (32). Bu bulgular da bizim çalışmamızdaki bulguları desteklemektedir.

Küçük hücreli dışı AC kanserlerinde de, epitelial gal-3 ekspresyonunun arttığı gösterilmekle beraber (190, 191) gal-3 artışı, her zaman ve her durumda doku yıkımına neden olan, zararlı bir durum olarak kabul edilmemelidir. Bazı patolojilerde, yeni geliştirilecek olan tedavi yöntemleri arasında gal-3 kullanımı önerilmektedir. Gal-3'ün nötrofiller üzerine olan etkisi streptokoksik pnömonide faydalı olarak değerlendirilmiştir. Streptococcus pneumoniae toplum kaynaklı pnömoninin önde gelen nedenidir ve mortalitesi yüksektir. Streptokoksik pnömonide, akciğer dokusundaki gal-3 artışı ile nötrofil ekstrasvazasyonu arasında korelasyon vardır. Gal-3, akciğerin streptokokal pnömonisinde, selektinler ve beta integrinlerden bağımsız bir adezyon molekülü olarak, nötrofilleri aktive etmektedir. (189, 192). Çalışmamızdaki bronşektazi doku kesitlerinde de artmış nötrofil infiltrasyonu sık bir bulgu olarak gözlenmiştir.

Farnworth ve ark. çalışmalarında in vivo ve in vitro olarak, pnömokokal pnömonideki gal-3 miktarı ile değişen nötrofil fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. İn vivo olarak gal-3-/- (gal-3 deficient) fareler üzerinde çalışmışlar, farelerde şiddetli streptokoksik pnömoni oluşturarak, bakteriyemi artışı ve akciğer hasarı açısından gal-3+/+ farelerle karşılaştırmışlardır. İn vitro olarak, dışarıdan verilen gal-3 miktarı arttıkça, gal-3-/- farelerde nötrofil aktivasyonu ve nötrofilik bakteri fagositozunun arttığını, nötrofil apoptozisinin geciktiğini saptamış, Str. pneumoniae'ye karşı gal-3'ün bakteriostatik olduğunu ve gal-3-/- farede şiddetli pnömoni gelişiminden koruduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu sonuca göre, gal-3'ün streptokokal pnömonide defans mekanizmasında anahtar rol oynayan bir molekül olduğunu ve gal-3 aktivitesinin artırılmasının ağır pnömokokal enfeksiyonlarda yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (193). Literatürdeki bu bilgi, çalışmamızda ortaya çıkan bronşektazi (ki en sık enfeksiyonlara sekonder gelişmektedir) hastalarının akciğer doku kesitlerindeki gal-3 artmış ekspresyonu ile çelişiyor gibi görünmekle beraber, önemli olan gal-3'ün dokularda normal düzeylerde olması gerektiğidir. Gal-3'ün azlığının doku defansını zayıflatıp enfeksiyonlara eğilimi artırarak; aşırı üretilmesinin ise

abartılı immün reaksiyonlara yol açarak aşırı doku yıkımı ve fibrozise neden olduğu kanaatindeyiz.

Bu düşüncemizi destekleyen diğer bir çalışmada Pozo ve ark. astım patofizyolojisinde, moleküler ve hücresel etkileşimlerin önemini belirtmiş ve astım gelişiminde Th2 hücrelerinden salgılanan sitokinlerin, gal-3 ile etkileşimlerini araştırmışlardır. Bu çalışmada ratlarda, solunum yollarındaki eozinofil akümülyasyonunu ve eozinofilik inflamasyonu, Th2 ve bazı inflamatuvar hücrelerden salınan IL-5'in tetiklediğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında gal-3'ün spesifik olarak IL-5 gen ekspresyonunu azalttığını ve gal-3 tedavisi ile eozinofilik hava yolu inflamasyonunu ve hava yollarındaki hipersensitiviteyi baskılayarak, alerjen uyarımlı astımın önlenebileceğini bildirmişlerdir (194).

Gal-3, inflamasyon sürecinde, nötrofil ve makrofajlardan O_2 metabolitleri ve elastaz salınımına neden olmaktadır. Gal-3, makrofaj fagositozisini arttırmakta, Natural Killer (NK) hücrelerinin aktive olmasını ve IL-1 yapımını uyarmaktadır. (25, 175). Bronşektazide sıklıkla tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik inflamasyon sonucunda bronş duvarındaki kıkırdak, elastik ve musküler tabakanın yıkımı vardır. Kademe kademe bronşial keselerin enfekte sekresyonla dolması gaz değişimini imkansız kılar, enfekte ve non-fonksiyone akciğer segmentinin oluşumuna yol açar (53). Bronşektazideki bronş duvarında oluşan harabiyet ve yıkımda, elastaz yapımı ve salınımındaki artış önemli bir rol oynamaktadır. Gal-3, nötrofillerden elastaz salınımını uyarmakta ve akciğer dokusunda yıkıma neden olmaktadır (175, 195).

Bizim çalışmamızda bronşektazi grubunun histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda tespit edilen; silialı hücrelerin azalması ve yerini yassı epitelin alması (skumöz metaplazi), lenfositlerde, nötrofillerde artma, bronş duvarına lenfosit infiltrasyonu ve mukoza hiperplazisi (serömüköz bezlerde hiperplazi) gal-3'ün solunum epitelinde oluşturduğu düşünülen ve literatür bilgileriyle tartışılan bulgularla uyumluluk göstermektedir. Bronşektazide oluşan bu histopatolojik değişiklikler, gal-3 ekspresyonunun artması sonucunda tetiklenen mekanizmalarla açıklanabilmektedir.

Gal-3 ekspresyonundaki artış, inhibe edilebilir ya da kontrol altına alınabilirse, bu hastalığın oluşturduğu morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği anlaşılmaktadır. Gal-3'e karşı yapılacak olan bir medikal tedavi hastalığın

prognozunu olumlu bir şekilde etkileyecektir. Böyle bir tedavi özellikle çocukluk çağı bronşektazilerinde oldukça önemli faydalar sağlayacaktır. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı yaygın, idiyopatik bronşektazili hastaların yaşam kalitelerini artıracaktır.

Ancak yaptığımız literatür araştırmalarında bronşektazide gal-3 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak incelendiği bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Bu anlamda bizim çalışmamız bu konuda bir ilktir ve bizden sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacaktır.

Gelecekte yapılacak olan yeni çalışmaların da katkıları ile, gal-3 molekülünün bronşektazi etyolojisindeki ve patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatıldığında, bronşektazinin medikal tedavisinde önemli bir adım atılacağına inanıyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bronşektazide, gal-3 ekspresyonu artmaktadır. PSP'da ise gal-3 ekspresyonu normal sınırlarda görülmektedir. Bronşektazi patogenezinde, gal-3 önemli bir anahtar molekül olarak rol oynamaktadır. Gal-3 ekspresyonunda meydana gelen bu artış, doku harabiyetine neden olarak, bronşektazi histopatolojisindeki özelliklere tümüyle uyumluluk göstermektedir. Bronşektazi gelişimini açıklamaya çalışan çekilme (traksiyon) teorisi de, gal-3 ekspresyon artışının neden olduğu mekanizmalarla desteklenmektedir. Gal-3 ekspresyonundaki artışın, bronşektazinin şiddeti ve doku harabiyetiyle doğru orantılı olduğu görüşü ortaya çıkmaktadır. Gal-3'ün inflamasyondaki rolü, bronşektazide meydana gelen doku harabiyeti ve fibrozisin nedeninin açıklanmasına katkı sağlamaktadır.

Bronşektazide oluşan gal-3 ekspresyon artışı ile bronşektazi kliniği oldukça yakın ilişkili iki parametre olarak değerlendirilebilir. Bu anlamda bronşektazi gibi kronik destrüktif bir hastalığın klinik gidişinin takibinde gal-3 faydalı bir marker gibi görünmektedir. Bununla birlikte, bronşektazide oluşan gal-3 ekspresyonu artışı, günümüzde henüz çok yeni olmakla birlikte, deneysel olarak çeşitli akciğer hastalıklarında olduğu gibi, gal-3 inhibitörleri kullanılarak kontrol altına alınabilirse, bronşektazinin yıkıcı etkilerinden korunulabilecektir. Ayrıca cerrahi uygulanamayan yaygın ve konjenital nedenli olguların tedavisinde, gal-3 inhibitörleri kullanılarak, bu hastalığın medikal tedavisinde önemli bir adım atılmış olacaktır.

Gal-3, bronşektazinin tanı, tedavi ve takibinde faydalı bir marker olarak kullanılmalıdır.

Lektinler son yıllarda araştırmacıların dikkatini çekmiştir ve yapılan çalışmalar henüz çok yenidir. Gal-3 gibi lektinlerin, hastalıkların etyopatogenezindeki rolünü aydınlatmaya yönelik olarak geniş kapsamlı ve çok yönlü birçok yeni araştırmanın yapılmasına ihtiyaç vardır. Elde edilecek sonuçlar hastalıkların tanısında, tedavisinde ve takibinde önemli katkılar ve gelişmeler sağlayacak gibi görünmektedir.

Önümüzdeki yıllarda gal-3'ün hastalıklardaki fizyopatolojik etkilerinin daha iyi anlaşılması, gal-3'e karşı yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kornreich L, Horev G, Ziev N et al. Bronchiectasis in children: assessment by CT. *Pediatr Radiol* 1994;23:120-123.
2. Nikolaizik WH, Warner JO. Aetiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994;70:141-142.
3. Çokuğraş H, Akçakaya N, Söylemez Y, Dayıoğlu E, Kulak K, Aydoğan M. 10 Yıllık Bronşektazi Olgularımızın Değerlendirilmesi GKD Cer. Derg. 1994;2:371-374.
4. Öner Eyüboğlu F. Bronşektazi ve Öksürük. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2009;2(1):30-34.
5. Lewiston NJ. Bronchiectasis. (in): Hilman B. *Pediatric Respiratory Disease*. WB Saunders Company, Philadelphia 1993, pp:222-229.
6. Brown M, Lemen RJ. Bronchiectasis. (in): Chernick V. *Disorders of the Respiratory Tract in children*. 5th ed. Saunders Company, Philadelphia 1990, pp:416-428.
7. Lewiston NJ. Bronchiectasis in childhood. *Pediatr Clin North Amer* 1984;31:86.
8. Paganin F, Trassard V, Senneterre E et al. Chest radiography and higher resolution computed tomography of the lungs in asthma. *Amer Rev Respir Dis* 1992;146:1084-1087.
9. Lynch DA, Newell WD, Tschomper BA, et al: Uncomplicated asthma in adults: Comparison of CT Appearance of the Lungs in Asthmatic and Healthy Subjects. *Radiology* 1993;188:829-833.
10. Keleş M ve ark. Çocukluk çağı bronşektazilerinde cerrahi tedavi. *Heybeliada Tıp Bülteni* 2001;7:30-33.
11. Pogorzelski A et al. Broncho-pulmonary complications due to aspiration of foreign bodies by children. *Pediatr Pol* 1995;70:325-331.
12. Schramel F, Postmus PE, Vanderschueren R. Current aspect of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1997;10:1372-1379.

13. Işıtmangil T, Balkanlı K. Pnömotoraks ve Cerrahi Tedavisi (içerisinden): Yüksel M, Kalaycı NG. Göğüs Cerrahisi. Bilmedya Grup, İstanbul 2001;31:411-445.
14. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. Am Rev Respir Dis 1993;148:245-248.
15. Light RW. Pneumothorax. (in): Pleural diseases. 3rd ed. William & Wilkins, Baltimore 1995, pp:242-277.
16. Neal JF, Varvas G, Smith DE Sterling Edwards W. Bilateral bleb excision through mediansternotomy. Am J Surg 1979;138:794-797.
17. Morimoto T, Fukui T, Koyama H, Noguchi Y and Shimbo T. Optimal Strategy for the First Episode of Primary Spontaneous Pneumothorax in Young Men J Gen Intern Med. 2002;17(3):193-202.
18. Casadio C, Rena O, Giobbe R, Rigoni R, Maggi G, Oliaro A. Stapler blebectomy and pleural abrasion by video-assisted thoracoscopy for spontaneous pneumothorax. J Cardiovasc Surg (Torino). 2002;43(2):259-262.
19. Bayram AS, Erol M, Kaya FN, Özcan M, Köprücüoğlu M, Gebitekin C. Thoracoscopic bullectomy and pleural abrasion in the treatment of primary spontaneous pneumothorax Tuberk Toraks. 2008;56(3):291-295.
20. Cardillo G, Tucciola F, Giunli R et al. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: 6 years experience. Ann Thorac Surg 2000; 69:357-361.
21. Vodicka J, Spidlen V. Miniinvasive surgery in spontaneous pneumothorax: indications and surgical technique. Rozhl Chir. 2008;87(6):284-286.
22. Chou SH, Li HP, Lee JY, Chang SJ, Lee YL, Chang YT, Kao EL, Dai ZK, Huang MF. Is prophylactic treatment of contralateral blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax indicated? J Thorax Cardiovasc Surg. 2009 Sep 16 (Epub ahead of print).
23. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. Cell Mol Biol Lett 2004;9(2):305-328.

24. Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 expression and effects on cyst enlargement and tubulogenesis in kidney epithelial MDCK cells cultured in three-dimensional matrices in vitro. *J cell Sci* 1995;108:2791-2800.
25. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:263-273.
26. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002;40:80-87.
27. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000;31:428-433.
28. Herrman ME, LiVolsi VA, Pahsa TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin 3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:710-713.
29. Takenaka Y, Fukumori T, Raz A. Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 2004;19(7-9):543-549.
30. Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002;41(3):236-243.
31. Zuberi RI, Hsu DK, Kalaycı Ö, Chen HY, Sheldon HK, Yu L et al. Critical role for galectin-3 in airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Am J Pathol* 2004;165:2045-2053.
32. Pilette C, Colinet B, Kiss R, André S, Kaltner H, Gabius HJ et al. Increased galectin-3 expression and intra-epithelial neutrophils in small airways in severe COPD; *Eur Respir J* 2007;29:914-922.
33. Kayser K, Nwoye JO, Kosjerina Z, Goldmann T, Vollmer E, Kaltner H et al. Atypical adenomatous hyperplasia of lung: its incidence and analysis of clinical, glycohistochemical and structural features including newly defined growth regulators and vascularization. *Lung Cancer* 2003;42:171-182.
34. Şeftalioğlu A. Solunum Sistemi Gelişmesi (içerisinden): Genel & Özel İnsan Embriyolojisi. Tıp&Teknik Yayıncılık Ltd.Şti. 3. baskı, Ankara 1998, Böl:13, s:277-290.

35. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology. Çeviri editörleri: Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel Histoloji. İçerisinden: Solunum Sistemi. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. İstanbul 2006, Böl:17, s:349-368.
36. Bordow R, Ries A, Morris T. Bronchiectasis. Manuel Of Clinical Problems (in): Pulmonary Medicine. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philedelphia 2000, pp:263-269.
37. Yıldızeli B, Yüksel M. Pnömoni, Akciğer Apsesi ve Bronşektazi (içerisinden): Yüksel M, Kalaycı NG. Göğüs Cerrahisi. Bilmedya Grup, İstanbul 2001;47;659-676.
38. Kavukçu Ş. Akciğerin Süpüratif Hastalıkları (içerisinden): Ökten İ, Güngör A. Göğüs Cerrahisi 2. Cilt, Sim Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara 2003, Böl:62, s:1001-1010.
39. Kumbasar ÖÖ, Kaya A. Bronşektazi (içerisinden): Göğüs Hastalıkları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. ve Tic. LTD. ŞTİ. Ankara 2009, Böl:10, s:313-317.
40. Tsao PC, Lin CY. Clinical spectrum of bronchiectasis in children. Acta Paediatr Taiwan 2002;43(5):271-275.
41. Meyer KC. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of bronchiectasis. Lesson 21, vol. 13, www.Chestnet.org/education.
42. Brooke Nicotra M, Rivera M, Dale AM et al. Clinical, pathophysiologic and microbiologic characterization of bronchiectasis in aging cohort. Chest 1995;108:955-961.
43. Köktürk N. Bronşektazi. www.med.gazi.edu.tr/egitim/do...inkokturk.htm
44. Ekim N. Bronşektazi. Göğüs Hastalıklarında Sendromlar. Erk Yayıncılık, Ankara 2000, s:171-174.
45. Sirmali M, Türüt H, Kisacik E, Findik G, Kaya S, Taştepe I. The relationship between time of admittance and complications in paediatric tracheobronchial foreign body aspiration Acta Chir Belg. 2005;105(6):631-634.
46. Adegboye VO, Osinowo O, Adebo OA. Bronchiectasis consequent upon prolonged foreign body retention. Cent Afr J Med. 2003;49(5-6):53-58.
47. Kürklü EU, Williams MA, Le Roux BT. Bronchiectasis consequent upon foreign body retention. Thorax 1973;28:601.

48. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med 2002;346(18):1383-1393.
49. Giordino A, Calcagni ML, Meduri G. Perfusion lung scintigraphy for the prediction of postlobectomy residual pulmonary function. Chest 1997;111:1542-1547.
50. Erbağ E, Nadir A, Kaptanoğlu M, Erselcan MT, Sezer H, Günay I. Parsiyel akciğer rezeksiyonu öncesinde öngörülen akciğer fonksiyonlarının sintigrafik ve spirometrik karşılaştırılması Toraks Dergisi 2004;5(3):184-188.
51. Balcı AE, Balcı AT, Eren S. Rezeksiyon sonrası pulmoner fonksiyonun perfüzyon sintigrafisiyle tahmini. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2000;8:789-792.
52. Turoğlu HT. Göğüs cerrahisinde nükleer tıp görüntülenmesi (içerisinden): Yüksel M, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. 1. baskı. Bilmedya Grup. İstanbul 2001, s:65-82.
53. Prieto D, Bernardo J, Matos MJ, Eugenio L, Antunes M. Surgery for bronchiectasis European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2001;20:19-24.
54. Fujimoto T, Hillejan L, Stamatis G. Current strategy for surgical management of bronchiectasis. Ann Thorac Surg 2001;72:1711-1715.
55. Henry M, Arnold T and Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax 2003;52:39-52.
56. Fry WA, Paape K. Pneumothorax (in): Shields TW, LoCicero III J, Ronald BP. General Thoracic Surgery vol 1, Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia 2000, pp:675-686.
57. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. Chest 1987;92:1009-1012.
58. Oğuzkaya F, Kahraman C, Özpolat B ve ark. Primer spontan pnömotoraksların tedavisinde video yardımcı torakoskopik cerrahi. GKD Cer Derg 1995;3:263-265.
59. Scott GC, Berger R, McKean HE. The role of atmospheric pressure variation in the development of spontaneous pneumothoraces. Am Rev Respir Dis, 1989;139:659-62.
60. Fujino S, Inoue S, Tezuka N, et al. Physical development of surgically treated patients with primary spontaneous pneumothorax. Chest 1999;116:899-902.

61. Sharp IK, Ahmad M, Braun M. Familial spontaneous pneumothorax and HLA antigens. *Chest* 1980;78:264-8.
62. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Bilateral bronchial anomaly. A pathogenetic factor in spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:513-516.
63. Sahn SA, Heffner JE. Spontaneous pneumothorax. *N Eng J Med* 2000;342(12):868-874.
64. Bozkurt K. Pnömotoraks. *Solunum* 2002;4:206-209.
65. Bense L, Wiman LG, Hedenstierna G. Onset of symptoms in spontaneous pneumothorax: correlations to physical activity. *Eur J Respir Dis* 1987;71:181-186.
66. Baumann M, Strange C, Heffner J et al. Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. *Chest* 2001;119:590-602.
67. Andrivert P, Djedaim K, Teboul JL, et al. Spontaneous pneumothorax: Comparison of thoracic drainage vs immediate or delayed needle aspiration. *Chest*. 1995;108:335-340.
68. Noppen M, Alexander P, Driesen P et al. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1240-1244.
69. Conces DJ Jr, Tarver RD, Gray WC, Pearcy EA. Treatment of pneumothoraces utilizing small caliber chest tubes. *Chest* 1988; 94:55-57.
70. Beauchamp G. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum (in): Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, et al; eds. *Thoracic Surgery*. Churchill Livingstone, New York 1995, pp:1037-1054.
71. Ayed A. Suction versus water seal after thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax: prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1593-1596.
72. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE et al. Intrapleural tetracycline for prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. *JAMA* 1990;262:2224-2230.

73. Torresini G, Vaccarili M, Divisi D et al. Is video-assisted thoracic surgery justified at first spontaneous pneumothorax? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2001;20:42-45.
74. Warner B, Bailey W, Shipley T. Value of computed tomography of the lung in the management primary spontaneous pneumothorax. *Am J Surg* 1991;162:39-42.
75. Kim J, Kim K, Shim YM et al. Video-assisted thoracic surgery as a primary therapy for primary spontaneous pneumothorax: decision making by the guideline of high resolution computed tomography. *Surg Endosc* 1998;12:1290-1293.
76. Kaynak K. Plevra hastalıklarında torakoskopi (VATS-Video torakoskopik cerrahi) ve torakotomi. *Solunum* 2002;4:116-121.
77. Mouroux J, Elkaim D, Padovani B et al. Video-assisted thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax: technique and results of one hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:385-391.
78. Jutley RS, Khalil MW, Rocco G. Uniportal vs standard three-port VATS technique for spontaneous pneumothorax: comparison of post-operative pain and residual paraesthesia. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2005;28:43-46.
79. Cardillo G, Carleo F, Giunti R et al. Videothoroscopic talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax: A single-institution experience in 861 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:322-328.
80. Sawabata N, Ikeda M, Matsumura A et al. New electroablation technique following the first-line stapling method for thoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 2002;121:251-255.
81. Vanderschueren RGJRA. The role of thoracoscopy in the evaluation and management of pneumothorax. *Lung* 1990;168:1122-1125.
82. Ayed A, Chandrasekaran C, Sukumar M. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax: clinicopathological correlation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006;29:221-222.

83. Rämö OJ, Salo JA, Mattila SP. Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Chir Gynaecol.* 1995;84(3):272-275.
84. Yim AP, Ho JK, Chung SS, Ng DC. Video-assisted thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax. *Aust N Z J Surg.* 1994;64(10):667-70.
85. Gossot D, Galetta D, Stern JB, Debrosse D, Caliandro R, Girard P, Grunenwald D. Results of thoracoscopic pleural abrasion for primary spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc.* 2004;18(3):466-471.
86. Massard G, Thomas P, Wihlm J. Minimally invasive management for first and recurrent pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1998;66:592-599.
87. Chen JS, Hsu H, Kuo SW et al. Effects of additional minocycline pleurodesis after thoracoscopic procedures for primary spontaneous pneumothorax. *Chest* 2004;125:50-55.
88. Guerin JC, Van Der Schueren RG. Traitement des pneumothorax recidivants par application de colle de fibrine sous endoscopie. *Rev Mal Respir* 1989;6:443-445.
89. Dumont P, Diemonta F, Massardb G et al. Does a thoracoscopic approach for surgical treatment of spontaneous pneumothorax represent progress? *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997;11:27-31.
90. Bernard A, Belichard C, Goudet P et al. Pneumothorax spontane. Comparaison de la thoracoscopie et de la thoracotomie. *Rev Mal Respir* 1993;10:433-436.
91. Deslauriers J, Beaulieu M, Despres JP, et al. Transaxillary pleurectomy for treatment of spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1980;30:569-574.
92. Freixinet J, Canalis E, Julia G. Axillary thoracotomy versus videothoracoscopy for the treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 2004;78:417-420.
93. Gebhard FT, Becher HP, Gerngross H, Bruckner UB. Reduced inflammatory response in minimal invasive surgery of pneumothorax. *Arch Surg* 1996;131:1079-1082.
94. Cancilla PA, Cochran AJ, Naeim F, et al. Diagnostic immunopathology (Specialty Conference). *West J Med* 1986;145:65-73.

95. Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma, *Chest* 2002;121:1414-1420.
96. Racusen LC. Immünopathology of organ transplantation *Semin immünopathol* 2003;25:141-165.
97. Cregger M, Berger AJ, Rimm DL. Immunohistochemistry and Quantitative Analysis of Protein Expression *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1026-1030.
98. Yaziji H, Barry T. Diagnostic Immunohistochemistry: What can Go Wrong? *Adv Anat Pathol* 2006;13:238-246.
99. Platt JL. Insights from the immünopathology of transplantation *Semin Immünopathol* 2003;25:91-94.
100. Bakır K. İmmünhistokimya ve İmmünpatoloji Uygulamaları.
www.toraks.org.tr/10_kongre_kurs/pdf/119_122_immunhistokimya_ve_immunpatoloji.
101. Faul JL, Tormey VJ, Leonard C et al. Lung immünopathology in cases of sudden asthma death *Eur Respir J* 1997;10:301-307.
102. Kepley CL, Mcfeeley PJ, Oliver JM, And Lipscomb MF. Immunohistochemical Detection of Human Basophils in Postmortem Cases of Fatal Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1053-1058.
103. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immünopathology of eosinophilic bronchitis and asthma *Thorax* 2003;58:528-532.
104. Lams BEA, Sousa AR, Rees PJ, Lee TH. Subepithelial immünopathology of the large airways in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease *Eur Respir J* 2000;15:512-516.
105. Martinez FJ, Keane MP. Update in Diffuse Parenchymal Lung Diseases 2005 *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1066-1071.
106. Nishida T, Inoue K, Kawata Y et al. Peribronchiolar Accumulation of Dendritic Cells and Their Close Association With CD41 T Cells in the Murine Lung Hypersensitivity *Microsc. Res. Tech* 2001;53:246-55.

107. Zhu CQ, Shih W, Ling CH, Tsao MS. Immunohistochemical markers of prognosis in non small cell lung cancer: A review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation J Clin Pathol 2006;59:790-800.
108. Montgomery E, Folpe AL. The Diagnostic Value of b-Catenin immunohistochemistry. Adv Anat Pathol 2005;12:350-356.
109. Micke P, Hengstler JG, Albrecht H et al. C-kit Expression in Adenocarcinomas of the Lung. Tumor Biology 2004;25:235-42.
110. Vielh P, Spano JP, Grenier J, Le Chevalier T, Soria JC. Molecular prognostic factors in resectable non small cell lung cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2005;53:193-197.
111. Ordonez NG. Immunohistochemical Diagnosis of Epithelioid Mesotheliom An Update. Arch Pathol Lab Med 2005;129:1407-1414.
112. Ordonez NG. What are the current best immunohistochemical markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. Human Pathology 2007;38:1-16.
113. Pereira TC, Saad RS, Yulin Liu, Silverman JF. The Diagnosis of Malignancy in Effusion Cytology: A Pattern Recognition Approach. Adv Anat Pathol 2006;13:174-184.
114. Franz H. Mistletoe lectins and their A and B chains. Oncology 1986;43:23-34.
115. Kayser K, Bovin NV, Korchagian EY, Zeilinger C, Zeng FY, Gabius HJ. Correlation of expression of binding sites for synteticblood group A-, B- and H-trisaccharides and for sarcolectin with survial of patients with bronchial carcinoma. Euro J Cancer, 1994;30:653-657.
116. Chang YY, Chen SJ, Liang HC, Sung HW, Linn CC, Hvang RN. The effect of galectin-1 on 3T3 cell proliferation on chitosan membranes. Biometerials 2004;25:3603-3611.
117. Gabius S, Kayser K, Bovin VN, Yamazaki N, Kojma S, Kaltner H, Gabius HJ. Endogenous lectins and neoglycoconjugates: A sweet approach to tumor diagnosis and targeted drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 1996;42:250-261.
118. Gabius HJ. Endogenous lectin in tumors and the immune system. Cancer Invest. 1987;5:39-46.

119. Kayser K, Andre S, Bohm G, Donaldo S, Fritz P, Kaltner H et al. Developmental regulation of presence of binding sites for neoglycoproteins and endogenous lectins in various embryonic stages of human lung, liver and heart. Roux's Arch Dev Biol. 1995;204:344-349.
120. Öztapak KÖ. Lektinler ve viscum album agglutinin (VAA)'nın antikarsinojen etkileri. Erciyes Üniv Vet Fak Derg 2005;2(1):55-59.
121. Narita T, Numao H. Lectin binding patterns in normal, metaplastic, and neoplastic gastric mucosa. J Histochem Cytochem. 1992;40:681-687.
122. Perillo NL, Marcus ME, Baum LG. Galectins: versatile modulators of cell adhesion, cell proliferation and cell death. J Mol Med 1998;76:402-412.
123. Akinoto Y, Hirabayashi J, Kasai K, Hirano H. Expression of the endogenous 14- kDa betagalactoside-binding lectin galectin in normal human skin. Cell Tissue res 1995;280:1-10.
124. Sato S, Burdet I, Hughes RC. Secretion of the baby hamster kidney 30-kDa galactosebinding lectin from polarized and non-polarized cells: a pathway independent of the endoplasmic reticulum- golgi complex. Exp Cell Res 1993;207:8-18.
125. Anderson R L, Wang J L. Carbohydrate-binding protein 35. Trends Glycosci. Glycotechnol 1992;4:43-52.
126. Seyrek K. Expression und Lokalisation von Galektin-1 und Galektin-3 sowie der histochemische Nachweis ihrer möglichen glykosylierten Bindungsstellen in fetalen und adulten Organen des Rindes. Ph.D. Thesis, Ludwig-Maximilians-University, Faculty of Veterinary Medicine, Munich, Germany, 1999.
127. Wang SY, Voss PG, Patterson RJ, Wang J L. Studies on the cell surface versus nuclear localisation of galectin-3 , Antibody Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals 1995;8:311-324.
128. Inohara H, Akahani S, Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation. Exp Cell Res 1998; 245: 294-302.
129. Cherayil B J, Chaitovitz S, Wong C, Pillai S. Molecular cloning of a human macrophage lectin specific for galactose. Proc Natl Acad Sci 1990;87:7324-7328.

130. Gong H C, Honjo Y, Nangia-Makker P. The NH Terminus of galectin-3 governs cellular compartmentalisation and functions in cancer cells. *Cancer Res* 1999;59:6239-6245.
131. Robertson MW, Albrant K, Keller D, Liu F T. Human IgE-binding protein: a soluble lectin exhibiting a highly conserved interspecies sequence and differential recognition of IgE glycoforms. *Biochemistry* 1990;29:8093-8100.
132. Lotz MM, Andrews CW Jr, Korzeliuss CA, Lee EC, Steele GD Jr, Clarke A, Mercurio AM. Decreased expression of Mac-2 (carbonhydrate binding protein 35) and loss of its nuclear localization are associated with the neoplastic progression of colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3466-3470
133. Raimond J, Rouleux F, Monsigny M, Legrand A. The second intron of the human galectin-3 gene has a strong promoter activity down-regulated by p53. *FEBS Lett* 1995;363:165-169.
134. Yang Ry, Hsu KK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6737-6742.
135. Saggiorato E, Cappia S, de Giuli P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invazive follicular thyroid carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86:5152-5158.
136. Lotan R, Matsushita Y, Ohanessian D, et al. Lactose- binding lectin expression in human colorectal carcinomas: Relation to tumor progression. *Carbonhydrate Res* 1991;51:387-393.
137. Ohanessian DW, Lotan D, Thomas P, et al. Carcinoembryonic antigen and other glycoconjugates act as ligands for galectin-3 in human colon carcinoma cells. *Cancer Res* 1995;55:2191-2199.
138. SarafianV, Jadot M, Foidart JM, et al. Exprssion of Lamp-1 and Lamp-2 and their interactions with galectin-3 in human tumor cells. *Int J Cancer* 1997;75:105-111.
139. Kim H, Lin H, Biliran H, Raz A. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res* 1999;59:4148-4154.

140. Matarrese P, Fusco O, Tinari N. Galectin-3 overexpression protects from apoptosis by improving cell adhesion properties. *Int J Cancer* 2000;85:545-554.
141. Kohn E C. Development and prevention of metastasis. *Anticancer Res* 1993;13:2553-2559.
142. Gabius H J. Detection and functions of mammalian lectins with emphasis on membrane lectins. *Biochem BiophysActa* 1991;124:619-626.
143. Inohara H, Raz A. Functional evidence that cell surface galectin-3 mediates homotypic cell adhesion. *Cancer Res* 1995;55:3267-3271.
144. Kuwabara I, Liu F T. Galectin-3 promotes adhesion of human neutrophils to laminin. *J Immunol* 1996;156:3939-3944.
145. Sano H, Hsu D K, Yu L. Human galectin-3 is a novel chemoattractant for monocytes and macrophages. *J Immunol* 2000;165:2156-2164.
146. Hsu DK, Hammes SR, Kuwabara I, Grene WC, Liu FT. Human T lyphotropic virus-1 infection of human T lymphocytes induces expression of the – galactosebinding lectin, galectin-3. *Am J Pathol* 1996;148:1661-1664.
147. Iurisci I, Tinari N, Natoli C, Angelucci D, Cianchetti E, Iacobelli S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;6:1389-1393.
148. Raz A, Lotan R. Endogenous galactoside-binding lectins: a new class of functional tumor cell surface molecules related to metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1987;46:5270-5275.
149. Raz A, Lotan R. Lectin-like activities associated with human and murine neoplastic cells. *Cancer Res* 1981;41:3642-3647.
150. Raz A, Zhu D, Hogan V. Evidence for the role of 34 kD galactoside-binding lectin in transformation and metastasis. *Int J Cancer* 1990;46:871-877.
151. Irimura T, Matsushita Y, Sutton R C. Increased content of endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages. *Cancer Res* 1991;51:387-393.
152. Castronovo V, Capo E, van den Brule F A. Inverse modulation of steady-state messenger RNA levels of two non-integrin laminin binding proteins in human colon carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1161-1169.

153. Castronovo V, van den Brule FA, Jackers P. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of breast cancer. *J Pathol* 1996;179:43-48.
154. van den Brule FA, Buicu C, Berchuck A. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1 and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:1185-1191.
155. van den Brule FA, Berchuck A, Bast R. Differential expression of the 67-kD laminin receptor and 31-kD human laminin-binding protein in human ovarian carcinomas. *Eur J Cancer* 1994;30:1096-1099.
156. Seyrek K, Çulhacı N, Kargın Kırıl F, Bildik A, Saraçoğlu Hİ. Meme kansinomlarında galektin-3'ün ekspresyonu ve lokalizasyonu. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;5(1) :11-15.
157. Orlandi F, Saggiorato E, Pivano G, et al. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Research* 1998;58:3015-3020.
158. Arıbaş OK, Görmüş N. Bronşektazi: Cerrahi Uygulanan 39 Olgunun Değerlendirilmesi. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:24-30.
159. Melton IJ, Hepper NGG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmted Country, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:1379-1382
160. Gupta D, Hansell A, Nichols T et al. Epidemiology of peumothorax in England. *Thorax* 2000;55:666-671.
161. Sadikot RT, Grene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997;52:805-809.
162. Ayed A. Resection of the right middle lobe and lingula in children for middle lobe/lingula syndrome *Chest* 2004;125:38-42.
163. Chambers A, Scarci M. In patients with first-episode primary spontaneous pneumothorax is video-assisted thoracoscopic surgery superior to tube thoracostomy alone in terms of time to resolution of pneumothorax and incidence of recurrence? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Sep 21.
164. Pae S, Bastian J, Hoffman H, Ebbeling W. Lim M. Bronchiolitis obliterans masquerading as severe persistent asthma in two Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004;113(2):287.

165. Heckmann M, Uder M, Kramann B, Heinrich M. Differenzialdiagnose der Bronchiektasen: High-resolution CT als wertvolle Hilfe: Imaging of bronchiectasis: The great value of high-resolution CT in differential diagnosis. *Rontgenpraxis* 2006;56(2):39-46.
166. Timpone V, Didomenico P, Huynh B, Bravo L. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia secondary to chronic aspiration of pharmaceutical tablets: Radiologic–pathologic correlation. *European Journal of Radiology* 2008;67(3):99-101.
167. Becroft DM. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis, and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. *J Clin Pathol.*1971;24(1):72-82.
168. Massie R, Armstrong D. Bronchiectasis and bronchiolitis obliterans post respiratory syncytial virus infection: think again. *J Paediatr Child Health.* 1999;35(5):497-8.
169. Oğuzkaya F, Akçalı Y, Kahraman C, Bilgin M, Şahin A. Tracheobronchial foreign body aspirations in childhood: a 10-year Experience *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14: 388-392)
170. Keszler P. Surgical pathology of bullae with and Without pneumothorax. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1988;2:416-24.
171. Dumić J, Dabelić S, Flogel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta* 2006;1760:616-35.
172. Kim H, Lee J, Hyun JW, Park JW, Joo H, Shin T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biology International* 2007;31:655-662.
173. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3121–3128.
174. Nishi Y, Sano H, Kawashima T, Okada T, Kuroda T, Kikkawa K et al. Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. *Allergol Int.* 2007;56(1):57-65.
175. Rabinovich GA, Rubinstein N, Toscano MA. Role of galectins in inflammatory and immunomodulatory processes. *Biochim Biophys Acta* 2002;1572:274-284.

176. Gabius HJ, Siebert HC, Andre S, Jimenez-Barbero J, Rudiger H. Chemical biology of the sugar code. *Chembiochem* 2004;5:740-764.
177. Kaltner H, Seyrek K, Heck A, Sinowatz F, Gabius HJ. Galectin-1 and galectin-3 in fetal development of bovine respiratory and digestive tracts. Comparison of cell typespecific expression profiles and subcellular localization. *Cell Tissue Res* 2002;307:35-46.
178. Hughes RC. Mac-2: a versatile galactose-binding protein of mammalian tissues. *Glycobiology* 1994;4:5-12.
179. Gabius HJ. Cell surface glycans: the why and how of their functionality as biochemical signals in lectin-mediated information transfer. *Crit Rev Immunol* 2006;26:43-79.
180. del Pozo V, Rojo M, Rubio ML et al. Gene therapy with galectin-3 inhibits bronchial obstruction and inflammation in antigen-challenged rats through interleukin-5 gene downregulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:732-737.
181. Lopez E, del Pozo V, Miguel T et al. Inhibition of chronic airway inflammation and remodeling by galectin-3 gene therapy in a murine model. *J Immunol* 2006;176:1943-1950.
182. Kasper M, Hughes RC. Immunocytochemical evidence for a modulation of galectin 3 (Mac-2), a carbohydrate binding protein, in pulmonary fibrosis. *J Pathol* 1996;179:309-316.
183. Kasper M, Fehrenbach H. Immunohistochemical evidence for the occurrence of similar epithelial phenotypes during lung development and radiation induced fibrogenesis. *Int J Radiat Biol* 2000;76:493-501.
184. Im HS, Kim HD, Song JY, Han Y, Lee DY, Kim CW, Yun YS. Overexpression of α 1-protease Inhibitor and Galectin-1 in Radiation-induced Early Phase of Pulmonary Fibrosis. *Cancer Res Treat.* 2006;38(2):92-98.
185. Yamanuchi H, Fujita J, Hojo S, Yoshinouchi T, Kamei T, Yamadori I, et al. Neutrophil elastase: α 1 proteinase inhibitor complex in serum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 1998;11:120-125.

- 186.** MacKinnon AC, Farnworth SL, Gibbons M, Forbes SJ, Sethi T. Novel mechanisms in interstitial lung disease: Galectin-3 regulates epithelial to mesenchymal Transition in lung epithelial cells. *Thorax* 2008;63:A25-A27.
- 187.** MacKinnon AC, Farnworth SL, Sethi T. Regulation of alternative macrophage activation by Galectin-3. *J. Immunol.* 2008;180:2650-2658.
- 188.** Powell JT, Harrison JL. The sugared path to a normal lung: soluble b-galactoside-specific lectins. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1991;261:236-239.
- 189.** Wang J, Barke RA, Charboneau R, Roy S. Morphine impairs host innate immune response and increases susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* lung infection. *J Immunol* 2005;174:426-434.
- 190.** Yoshimura A, Gemma A, Hosoya Y et al. Increased expression of the LGALS3 (galectin 3) gene in human non-small-cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37:159-164.
- 191.** Mathieu A, Saal I, Vuckovic A et al. Nuclear galectin-3 expression is an independent predictive factor of recurrence for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lung. *Mod Pathol* 2005;18:1264-1271.
- 192.** Sato S, Ouellet N, Pelletier I, Simar M, Rancourt A, Bergeron MG. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia. *J Immunol* 2002;168:1813-1822.
- 193.** Farnworth SL, Henderson NC, Mackinnon AC, Atkinson KM, Wilkinson T, Dhaliwal K, Hayashi K, Simpson AJ, Rossi AG, Haslett C, Sethi T. Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal Pneumonia by augmenting neutrophil function. *The American Journal of Pathology* 2008;172(2):395-405.
- 194.** Pozo V, Rojo M, Rubio ML, Cortegano I, Cardaba B, Gallardo S, et al. Gene Therapy with Galectin-3 Inhibits Bronchial Obstruction and Inflammation in Antigen-challenged Rats through Interleukin-5 Gene Downregulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:732-737.
- 195.** Senior RM, Tegner H, Kuhn C, Ohlsson K, Starcher BC, Pierce JA. The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:469-475.

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.

1.SAYFA. BİLGİLENDİRME SAYFASI

Değerli hastamız ve hasta yakını,

Bronşektazi, Sosyoekonomik seviyesi yüksek toplumlarda, görülme sıklığı, gün geçtikçe azalan ve önemini kaybetmekte olan ülkemiz için aynen tüberküloz ve kist hidatikte olduğu gibi hala önemli bir sağlık sorunudur. Bronşektazi solunum yollarındaki anormal ve kalıcı genişlemelerdir. Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı enfeksiyonlarının kontrol altına alınması ve tüberkülozun tama yakın ortadan kaldırılması sonucu, bronşektazi sıklığı giderek azalırken ülkemizde halen sık karşılaşılan bir sorun olmaya devam etmektedir . Bazı durumlarda bronşektazinin ameliyat ile tedavisi gerekmektedir.

Bu araştırmadaki amacımız bronşektazili hastaların hava yollarındaki galektin-3 adlı bir maddenin ne derecede salgılandığını ve bu durumun hastalık ile ilişkisini incelemektir. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgular bronşektazi hastalığının gelişimi ve tedavisi ile ilgili yeni fikirlerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Cerrahi sırasında hastadan alınan akciğer dokusunun çalışmamızda bu amaçla kullanılması ancak sizin onayınızla mümkün olacaktır. Araştırmaya katılmayı onaylıyor iseniz lütfen arka sayfadaki bölümü doldurup imzalayınız.

Değerli hastamız ve hasta yakını,

Spontan Pnömotoraks, göğüs hastalıkları arasında 1/200 - 1/1000 sıklıkta görülen bir hastalıktır. Akciğerdeki küçük hava keseleri patlayarak, göğüs boşluğunda hava birikir. Biriken hava akciğerin sönmesine neden olur. Hastalar nefes almakta zorlanır ve ağrı hissederler. Tekrar etme olasılığı yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalar tüp takılarak ya da ameliyatla akciğerdeki hava keseciklerinin alınmasıyla tedavi edilirler. Pnömotoraks tedavisinde amaç plevral boşlukta biriken havayı boşaltmak ve tekrarlamayı önlemektir. Sizin tedavinizde cerrahi yöntem uygulanması uygun görülmüştür.

Bu araştırmadaki amacımız spontan pnömotoraksli hastaların hava yollarındaki galektin-3 adlı bir maddenin ne derecede salgılandığını ve bu durumun hastalık ile ilişkisini incelemektir. Bu çalışma sonucunda elde edilecek bulgular bu hastalığın gelişimi ve tedavisi ile ilgili yeni fikirlerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Cerrahi sırasında hastadan alınan akciğer dokusunun çalışmamızda bu amaçla kullanılması ancak sizin onayınızla mümkün olacaktır. Araştırmaya katılmayı onaylıyor iseniz lütfen arka sayfadaki bölümü doldurup imzalayınız.

2.SAYFA : ONAY SAYFASI

ADI :
SOYADI :
BABA ADI :
DOĞUMYERİ :
DOĞUM TARİHİ :
PROTOKOL :
DOSYA :
AMELİYAT TARİHİ :

Ameliyat edilerek benim/hastamın hastalık nedeniyle çıkarılan akciğer dokularımdan patolojiye gönderilenlerden bir kısmının bilimsel araştırma/incelemelerde değerlendirilmesi için ayrılıp kullanılmasını kabul ediyorum.

Tarih :/.../200..

İmza

Şahit İmzası:

Ek 2. Hasta Değerlendirme Formu.

HASTA GRUBU: BRONŞEKTİZİ: (...) PNÖMOTORAKS: (...)

A. HASTANIN KİMLİK VE ADRES BİLGİLERİ:

a-Adı, Soyadı:

b-Doğum Yeri ve Yılı:

d- Cinsiyeti:

c-İletişim Adresi ve/veya Telefonu:

B-HASTANIN DİĞER BİR AKCİĞER HASTALIĞI VARSA:

C-HASTANIN DİĞER BİR SİSTEMİK HASTALIĞI VARSA:

D-DAHA ÖNCE GEÇİRİLMİŞ AMELİYAT ÖYKÜSÜ :

Yılı:.....

E-HASTAYA AİT BULGULAR:

1. Solunum Sesleri :

2. CBC değerleri : BK: KK: Hb: Htc: MCV:
PLT:

3. SFT Sonuçları : FVC:....., %.... FEV1:....., %....

4. PAAC Grafisi Bulguları:

5. AC Perfüzyon Sintigrafisine göre rezeksiyon yapılacak AC doku/dokularının tüm AC perfüzyonuna olan katkısı: %.....

6. Toraks CT veya HRCT raporuna göre broşiektatik akciğer bölgesi :

7. Nefelometrik Testlerde İmmün Yetmezlik Bulgusu:

8. Ter Testi Sonucu :....

9. Diğer :

F-POSTOPERATİF ÖYKÜSÜ: a-Kanama:

b-Enfeksiyon:

c-Uzamış hava kaçağı:

d-Hastanede kalış süresi:

e-Patoloji sonucu:

f-Diğer:

Formu Hazırlayan: Dr. Ahmet NASIR, DÜTF Göğüs Cerrahisi AD.