

49917

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

**MALİGN OLMAYAN BALGAM
YAYMALARINDA SİGARA İÇENLERLE
İÇMEYENLERİN SİTOLOJİK
KARŞILAŞTIRILMASI**

(UZMANLIK TEZİ)

T 49917

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Adem ARSLAN

Dr. Ali Kemal UZUNLAR

DIYARBAKIR- 1996

TEŞEKKÜR

Asistanı olduğum için onur duyduğum başta Rektörümüz sayın Prof. Dr. Mehmet ÖZAYDIN'a, tez konumu veren tez çalışmamda ve ihtisas eğitimim süresince her konuda yakın ilgisini ve desteğini gördüğüm tez hocam sayın Prof. Dr. Adem ARSLAN'a, tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm Doç Dr. İbrahim SARI'ya, uzmanlık öğrenimim boyunca yardımlarını eksik etmeyen değerli hocalarım Yrd. Doç Dr. Halil BENGİSU'ya, Doç. Dr. Atiye TEMİZ'e ve tüm patoloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Diyarbakır-1996

Dr. Ali Kemal UZUNLAR

İÇİNDEKİLER

GENEL BİLGİLER.....	1
MATERYAL VE METOD.....	24
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR.....	43
ÖZET.....	44
KAYNAKLAR.....	45

GENEL BİLGİLER

RESPIRATUAR SİSTEMİNİN NORMAL ANATOMİK VE HİSTOLOJİK YAPISI

Akciğerler göğüs kafesi içinde sağ ve sol olmak üzere mediastinumun iki yanında yer alır. Piramid biçiminde ve iç yüzleri mediastinuma dönük olan akciğerler fissürlerle sağda üç, solda ise iki loba ayrılmışlardır. Her lob visseral plevra ile örtülmüştür. Akciğer lobları da tepesi hilusa, tabanı periferik yönelme gösteren segmentlere bölünürler. Segmentlerin arasında bağ dokusu şeritler yer alır. Akciğer segmentleri de birer anatomik birim olan lobuluslara ayrılır.^(1,2)

Respiratuar Sistem

Respiratuar sistem anatomik olarak üst ve alt respiratuar trakt olmak üzere iki bölüme ayrılır. Bu iki bölümü farinks birbirinden ayırır. Farinks respiratuar sistemde önemli olmakla birlikte fonksiyonel ve histolojik olarak gastrointestinal sisteme aittir.⁽³⁾

1-Üst Respiratuar Trakt: Üst respiratuar trakt birbiri ile ilişkili kavitelere oluşur. Bunlar; burn, paranazal sinüsler ve nazofarinktir. Burulardan geçen hava nemlendirilir ve filtre edilir. Üst respiratuar trakt respiratuar epitelle döşelidir.⁽³⁾

2-Alt Respiratuar Trakt: Alt respiratuar trakt larinksten başlar trakeayla devam eder. Vokal kordlar alt respiratuar sistemin bir parçasıdır ve stratifiye squamoz epitelle örtülüdür. Trakea akciğere hava sağlayan sağ ve sol primer veya ana bronşları oluşturur. Her primer bronş sekonder bronşları oluşturur. Bunlar da her lob segmentine hava sağlayan tersiyer bronşları oluşturur. Tersiyer bronşlar daha küçük hava yolları olan bronşiolleri oluşturur. Bunların en küçüğüne terminal bronşiol denir. Terminal bronşioler daha fazla dallara ayrılarak respiratuar bronşioler ve alveoler duktusları oluştururlar. Alveoler duktuslar ise alveoler kese denilen bölümlere, bunlarda alveolilerle sonlanırlar.⁽³⁾

a-Bronşların Histolojik Yapısı

Bronşların çeperi mukoza, kas ve guddeleri içeren submukoza tabakaları ile kıkırdak çatısından meydana gelir.⁽³⁾

Mukoza, respiratuar epitel ve lamina propriadan oluşur.

Respiratuar Epitel: Respiratuar epitel esas olarak silli yüzeyle karakterizedir. Sillerin sürekli hareketiyle aspire edilen yabancı partiküller başarılı bir şekilde elimine edilirler. Bu epitelin esas yapısı en iyi şekilde orta boy bronşlarda gözlenebilir. Burada iki tabaka hücre izlenir. Yüzeyde silli kolumnar hücreler, altta bazal tabaka olarak yerleşmiştir. Respiratuar epitel bazal membramla desteklenir.

Silli epiteller arasında dağılmış müsin üreten goblet hücreleri vardır. Goblet hücreleri berrak, genişlemiş stoplazmayla karakterizedir ve nükleus bronşial lümenden uzakta yerleşmiştir. Goblet hücrelerin miktarı değişkendir. Goblet hücreleri bazı patolojik durumlarda artar. Goblet hücrelerinin ürettiği müsin silli epitelin yüzeyini örter. Sillerin fonksiyonu müsin içinde korunur.⁽⁵⁾ Bronşiyollerin çapları küçüldükçe goblet hücreleri giderek azalır ve terminal bronşiyollerde tamamen ortadan kalkar.⁽³⁾

Trakea içinde ve ana bronşta sıklıkla bu epitel tamamı yüzeye ulaşmayan üç veya daha fazla tabakalanma görür. Yüzeye ulaşmayan bu hücrelerde silia bulunmamaktadır. Terminal bronşiyollerde üçüncü tip epitelin varlığından söz edilmektedir. Bu hücrelere *Clara* hücreleri denir. Bunlar silli olmayan, mukus üretmeyen hücrelerdir. Dowell ve arkadaşları da nöro-sekretuar granülleri bulunan bazı bazal hücrelerden bahsetmişlerdir. Bu hücreler polipeptit hormon salgılar. Bunlar respiratuar traktın regulasyonunda önemli rol oynarlar ve karsinoid tümörün kaynağını oluştururlar.⁽⁵⁾

Lamina propria: Epitel tabakası altında yer alır. Elastik ve kollajen bağ dokusu liflerinden oluşur. Lamina propriada fibro-elastik doku içinde lenfoid agregasyon görülür. Bu immunolojik dokunun görevi Ig A salgılayarak mikro-organizmalara karşı koruma sağlamaktır.⁽³⁾

Mukoza'nın hemen altında respiratuar bronşiyollere kadar uzanan spiral ince bir kas tabakası bulunur.⁽³⁾

Submukoza: Kas tabakasının dış kısmında, elastik lifler ihtiva eden yoğun bağ dokusundan oluşur ve içinde müköz ve seromüköz guddeler bulunur. Bu guddeler bronşların distal kısımlarına doğru giderek azalır ve terminal bronşiyollerde kaybolurlar. Kartilaj doku, larinks trakea ve bronşlara

iskelet görevi yapar ve respirasyon süresince kollabe olmalarını önler. Bu tabaka submukoza tabakası dışında yer alır.⁽³⁾

En dış tabaka fibrokollajen dokudan meydana gelen adventisya mevcuttur.⁽³⁾

b-Alveollerin Histolojik Yapısı

Alveoller kanla hava arasında gaz alışverişinin olduğu yerlerdir. Alveoler duvar üç doku komponentinden meydana gelir. Bunlar yüzey epiteli, bağ dokusu ve kan damarlarıdır.

Alveolleri döşeyen epitelin iki tipi vardır. Birincisi yüzeyin çoğunluğu örten oldukça yassılaştırmış olan Tip I Pnömosittir. Tip I Pnömosit, birkaç organeli mevcuttur ve metabolik olarak aktif değildir. İkincisi ise surfaktan salgılayan ve alveol köşelerinde alveol epitelinin bazal membranına tutunmuş olan Tip II Pnömosittir. Surfaktan bir lipoproteindir ve olveoler lümeni açık tutmayı temin eder⁽⁵⁾. Tip II Pnömosit; büyük, yuvarlak nükleuslu, belirgin nükleoluslu, geniş vakuollu stoplazmaya sahiptir. Alveoler yüzey sahasının yaklaşık %3'nü örterler. Alveol epitelin hemen altında epitel bazal membranı yer alır. Epitelin bazal membranı dışında ise kapiller endotelin bazal membranı (endotelial bazal membran) bulunur ve bu iki membran çoğu yerde bitişik homojen bir yapı oluştururlar.⁽³⁾

Kan damarları, her alveol etrafında bir pleksus oluştururlar. Bağ dokusu, destek görevi yapar. Bağ dokusu ince retiküller, kollajen, elastik liflerden ve az miktarda fibroblastlardan oluşur.

Alveol boşlukları ile kapiller arasında bulunan alveol epiteli, alveol bazal membranı, kapiller endoteli, kapiller bazal membranı ve interstisiyel dokudan oluşan kısma 'alveol kapiller membran' adı verilir ve solunumda gaz diffüzyonu bu membrandan meydana gelir. Bu zarın normal kalınlığı 0.5-2.5 mikron arasında bulunur.⁽³⁾

BALGAM MATERYALİNİN ELDE EDİLMESİ

Sitoloji, diğer organ malignitelerinde olduğu gibi akciğer hastalıklarının erken tanısında ve tedavisinde önemli olanaklar getirmiştir.⁽¹⁰⁾

Akciğer hastalıklarının sitolojik tanısında materyal olarak; balgam, fırça biopsisi, endobronşial forseps biopsisi, transbronşial akciğer biopsisi, küret biopsisi, bronşial lavaj ve bronkoalveolar lavaj (BAL) kullanılır.⁽¹¹⁾

Tanı konulacak lezyonlardan, en kolay ve yeterli materyalin elde edilmesi oldukça önemlidir. Göğüs hastalıklarında sitolojik inceleme için materyal kazanma metodları başlıca üç grupta ele alınmaktadır.⁽¹¹⁾

1-Eksfoliatif (Balgam)

2-Endobronşial (Bronkoskopi)

3-Transtorakal (Ponksiyon)

Balgam:

Balgamın sitolojik kompozisyonu tükürkten farklıdır.⁽⁵⁾ Tükürkte sadece bukkal mukozadan köken alan squamoz hücreler bulunur ve diagnostik değeri yoktur. İyi bir balgam bir miktar alveoler makrofaj içermesiyle karakterizedir. Spontan atılan balgam materyalinde respiratuar epitel hücrelerinin görülmesi sık değildir. Bununla beraber, öksürük refleksinin spontan uyarılmasıyla oluşan balgamda respiratuar tip hücreler bulunabilir. Benzer hücreler nazal kaviteden köken alabilir. Yayımda onların varlığı balgamın bronşial ağacın aşağı kısımlarından köken aldığı kanıtı değildir. Bronkoskopi ile alınan balgamda veya trakeayı ve bronşu travmatize eden diğer prosedürlerde, respiratuar epitel oldukça fazla görülebilir.⁽⁵⁾

Eksfoliatif sitoloji için balgam iki şekilde elde edilmektedir. Ya günlük balgam sabah aç karnına öksürtülerek elde edilir. Ya da provakasyon yoluyla elde edilir. Provakasyon için sıklıkla başvurulan metodlar aşağıdadır.^(11,12)

a) İnhalasyon metodu (%20'lik NaCl ve %20'lik propylen glycol karışımı veya %3-10-15'lik NaCl ısıtılarak veya %15'lik SO veya %0.2'lik Bisolvon inhalasyonu).⁽⁴⁾

b) Bronş sekresyonunu arttıran ilaçlar verilerek (Chymotrypsin inhalasyonu, oral Bisolvin uygulaması).⁽⁴⁾

c) Mekanik (Toraks duvarına vibrasyon ve pozisyon).⁽⁴⁾

Özellikle propylen glycol veya NaCl solüsyonu inhale ettirilerek bronşlarda şimik iritasyon meydana getirdikten sonra malign hücreler daha fazla eksfoliye olarak bronş lümenine dökülür ve balgamla dışarı çıkarlar.⁽¹³⁾

Balgam yapısal olarak patolojik bir sekresyondur ve solunum yollarının çeşitli iritasyonlara maruz kaldığı durumlarda görülür. Kronik iritasyon sonucu bronş epitel hücrelerinde değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler solunum epitelinin anormal şartlara adapte olamaya zorlanmasıyla oluşur.⁽¹⁴⁾

Balgamda saptanan hücreler, spontan olarak bronş lümenine dökülen, bağlantıları gevşek ve birbirinden kopmuş hücrelerdir. Doğrudan bronşlardan alınan materyallerde ise hücresel dökülme yapaydır ve hücrelerin çoğu bronş epitel örtüsünün derin kısımlarda yer alan aktif gelişme halindeki genç hücrelerden oluşur.^(15,1)

Eksfoliatif sitolojik inceleme için balgam sabah aç karnına temiz bir ağızdan kuvvetli öksürük sonrası alınmalıdır. Tükürük ve pürülan balgam tanı için amaca uygun değildir. İncelenecek balgam, taze ve koyu kıvamda olmalıdır. Her balgamda iki yada üç yayma yapılır ve bekletilmeden etil alkolde tespit edildikten sonra boyanmalıdır. Tespit ve boyama, süresi içerisinde yapılmadığında hücreler denatüre olur. Bunun mümkün olmadığı durumlarda 4°C'de 48 saat saklanabilir. İncelenecek balgam sayısı arttıkça malign hücre görülme oranı artmaktadır. Akciğer kanserinde tek bir balgam muayenesi ile %40, üç muayene ile %50-60 ve 5 balgam muayenesi ile %90 oranında atipik hücre tespiti mümkündür.^(16,10)

Erken tanı imkanları araştırma çalışmaları önem kazanmış ve bunlar arasında balgam sitolojisi 'eksfoliatif sitoloji' önemli bir metod olarak yer almıştır.⁽⁴⁾

Eksfoliatif sitoloji, ilk olarak 1674 yılında Loewcnhoeck tarafından uygulanmıştır. Hampen 1887'de akciğer kanseri tanısı konulan bir hastanın balgamında sitolojik tetkikle kanser hücrelerini göstermiştir. Bu yıllarda bir kaç araştırmacı dikkatlerini eksfoliatif sitolojiye çekmesine rağmen uzun süre bu konunun önemi üzerinde durulmamıştır. 1843'lerde Papanicolaou ve Traud sitolojinin patoloji ile olan yakın ilişkisini yayınladıkları eserlerde ortaya koymuşlardır. Bundan sonra eksfoliatif sitoloji balgam tetkikleri içinde önem kazanmış ve akciğer kanserlerinin tanısı balgam tetkikleri ile yapılmaya başlanmıştır. 1948'de Churcild bronkoskopi tekniğini geliştirmiş, 1954'te ise Jackson bronkoskopi esnasında bronş apirasyonu ve biopsi alma metodunu ortaya koymuşlardır.^(17,5)

Balgam sitolojisinin diğer tanı metodlarına göre çeşitli avantajları bulunmaktadır. Halen, akciğer hastalıkları tanısında başvuru olan tek non-invaziv tanı metodudur. Hastalar tarafından kolayca kabul edilebilmesi ve özellikle klinik ve radyolojik belirtisi bulunmayan kişilerde erken kanser tanısı

için iyi bir tarama metodu olarak önem kazanmaktadır. Ayrıca, basit, ekonomik ve önemli oranda güvenilir olması başlıca üstünlükleridir.⁽⁴⁾

Bugün, gelişmiş ülkelerde toplum sağlığı merkezlerinde ve göğüs hastalıkları hastanelerinde balgam sitolojisi rutin olarak idrar ve kan tetkikleri gibi sık yapılan önemli bir tetkiktir.^(18,19)

Balgam sitolojisi, akciğer hastalıkları tanısında başvuru olan tek non-invaziv sitolojik teknik olmasına rağmen bronkoskopik inceleme ile birlikte çalışılan bir çok sitolojik metod bugün yaygın olarak kullanılmaktadır.⁽⁴⁾

Fırça Biopsisi (Brush biopsi): Fırça bronkoskopun kanalından geçirilerek endobronşial lezyon fırçalanır. Lama yayma yapılarak prosedür tamamlanır.⁽⁴⁾

Endobronşial forseps biopsisi: Değişik tip forsepsler olmasına rağmen, genellikle alınan doku numuneleri 1-2 mm. çapında olup tanı için çoğunlukla yeterli olmaktadır.⁽⁴⁾

Transbronşial akciğer biopsisi: Endobronşial biopsideki gibi forseps sokulduktan sonra floroskopi altında transbronşial lezyona girilir. Endobronşial olarak görülmeyen periferik lezyonlarda olumlu sonuç vermektedir.⁽⁴⁾

Küret biopsisi: Küçük çaplı bronşlarda lezyon küretle kazınarak doku biopsisi alınır. Kanama riski fazladır.⁽⁴⁾

Bronşial lavaj: Bronkoskop kanalından her defasında 15-20 cc serum fizyolojik verilerek tekrar aspire edilir. Sitolojik materyal elde etmede en basit ve en az travmatik olan bir methodur.⁽⁴⁾

Bronkoalveolar lavaj (BAL): Bir çok enfeksiyöz ve intersitisyel akciğer hastalıkları yanısıra akciğer kanseri tanısında da sıkça kullanılan değerli bir sitolojik tanı metodudur. Lokal anestezi altında fiberoptik bronkoskopi ile yapılan, pozitif tanı değeri yüksek bir sitolojik metottur.⁽⁴⁾

Transtorasik ince iğne aspirasyon biopsisi: Bronkoskopi dışı, sitolojik materyal elde etmede giderek artan oranda kullanılan tanı değeri yüksek sitolojik bir methodur. Periferik yerleşimli lezyonlarda kullanımı uygun olup komplikasyonları nispeten daha siktir.⁽⁴⁾

Önce yaymalarda görülen genel elemanlar anlatılacak daha sonrada sigara içimi ile ilgili değişiklikler vurgulanacak.

RESPIRATUAR SİSTEM YAYMALARINDA GÖRÜLEN ELEMANLAR

I-MUKUS VE NONSELLÜLER ELEMANLAR

Alt respiratuar trakttan gelen spesimende çok sayıda cansız materyal mevcuttur. Bazılarının varlığı yanlış teşhise ve karışıklıklara neden olabilir.⁽⁶⁾

a-Curshmann's spiralleri:

Curschmann's spiralleri; küçük bronşları dolduran yoğunlaşmış mukusundan meydana gelen artıklardır.^(5,6) Karakteristik kangal şekilli spiraller koyu sentral aksa ve ışığı geçiren perifere sahip oldukları için kolay tanınırlar.⁽⁵⁾

Kronik bronşitis ve astma gibi kronik bronşial hastalar için Curshmann's spirallerinin karakteristik olduğu düşünülmektedir.^(5,6) Walker ve Fullmer yaptıkları son çalışmalarda asemptomatik sigara içenlerin %90 da balgamlarında bir takım spiraller izlenmiştir. Günlük sigara içimi ile spiral miktarı arasında bir korelasyon mevcut değildir. Plamenac ve ark. sigara içiminin bırakılmasından sonraki altı yıl süresince Curshmann's spiralleri balgamda bulduklarını bildirmişlerdir. Respiratuar trakt patolojisinde Curshmann's spirallerinin önemi tam olarak anlaşılammıştır. Mukus oldukça kompleks bir maddedir. Curshmann's spiralleri bronşial mukoz üretimindeki seröz hastalıkların bir bulgusu olabilir.⁽⁵⁾

b-Yoğunlaşmış Amorf Mukus: Küçük koyu renkli bir strüktür oluşturabilir. Nadiren nükleusun şeklinde ve boyutlarında olabilir, iç strüktürü yoktur. Deneyimsiz patologlar tarafından iç strüktürü iyi incelenmediği için maling hücrelerle karıştırılabilir.^(5,6)

c-Korpora Amilosea: Korpora amilosea yuvarlak translusent (ışığı geçiren) yapıdadır. Pulmoner ödem epizodları geçirmiş hastaların otopsilerinde yapılan çalışmalarında alveoller içinde görülmüştür. Muhtemelen proteinin yoğunlaşmasına bağlıdır^(5,6). Nadiren balgamda da görülebilir. Schmittz ve Pfitzer adenokarsinom gibi kronik pumoner hastalığı olan 70 hastanın balgam örneklerinde %1'de benzer asellüler cisimler saptanmışlar. Onlar Curshmann's spiralleriyle beraber asellüler cisimler gözlediler.⁽⁵⁾ Korporo amelesea kalp yetmezliği, pulmoner infarkt ve kronik bronşitli hastalıklarda görülür.⁽⁶⁾

d-Bitki Orjinli Polenler: Bitki orjinli polenler korpora amiloseaya benzeyebilirler. Polenler koyu, sarı veya kahverengi sferik veya oval şekilli , kalın ışığı kıran duvara sahipler.⁽⁵⁾ Polenler infeksiyöz organizmalarla karışabilir.⁽⁶⁾

e-Amiloid: Amiloidin düzensiz amorf parçaları trakea-bronşial ağacın amiloidozisinde bronşial fırçalama materyalinde Neifer, Amy ve Chen tarafından izlenmişlerdir. Amorf parçaları homojenöz, amorf görünümü Congo red boyası ile boyandıktan sonra polarize ışıkla görülebilir. Neifer ve Amy, Congo red'le boyanan korpora amiloseaya benzer bazı fragmanlar bildirmişlerdir. Fakat bunlar genellikle sferik veya oval görünüşlüdürler. 1980'de Tomashefski ve arkadaşları pulmoner amiloid parçacıklarını aspirasyon biyopsisinde teşhis ettiklerini bildirmişlerdir.⁽⁵⁾

f-Küçük Kalsifik Konsantrasyonlar: Bunlar tüberküloz gibi kronik pulmoner hastalarda balgamda görülebilir. Bunlar alveoler mikrokalsinozisi düşündürmeli. Nadiren kalsifik depozitler alveollerde hava değişimini engeller. Kalsifik konsantrasyonlar fungal enfeksiyonlarda görülen kalsiyum oksalat kristallerinden ayrılmalıdır.⁽⁵⁾

II-HÜCRESEL ELEMENLAR

a- Silli Bronşial Kolumnar Hücreler

Sillialarının varlığından dolayı sitolojik materyalde kolaylıkla tanınabilirler.⁽⁵⁾ Silia taşıyan bu hücreler genellikle kolumnardır ve silliaları destekleyen geniş bir kenara sahiptir.^(5,6) Hücrenin diğer tarafı gittikçe inçelir ve kuyruk benzeri bir hal alır.^(6,7) Silli hücrelerin stoplazması homojenöz ve bazofiliktir. Muhtemelen lipofuksinden dolayı nadiren kahve rengi pigmentler stoplazma içinde görülebilir. Nükleus yuvarlak veya ovaldir ve nadiren hücrenin transfers çapından daha geniş olabilir. Hücrelerin silindir şeklinden dolayı nükleus seviyesinde genişleme görülebilir. Nükleus sıklıkla bir veya iki fakat farklı, kromatin granülleri içerir ve ince nükleoulus vardır. Sex kromatin cisimciği kadınlarda görülebilir. Silli hücre tek veya küme halinde dökülebilir. Nükleusun pozisyonu değişkendir. Birçok hücrede nükleus hücrenin dar ve geniş kısımları arasında yerleşmiştir. Bununla birlikte herhangi bir pole yakın yerleşim gösterebilir.⁽⁵⁾

Chalon ve arkadaşları, çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda silli hücrelerdeki nükleusun konumunun menstrual siklusun zamanına göre değiştiğini saptamışlar. Proliferasyon döneminde bazalde yerleşir (silli tarafa göre karşı polde). Sekresyon fazında sillerin bulunduğu tarafda yerleşir. Erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda nükleus silli tarafın distalinde yerleşir. Chalon ve arkadaşları siklus süresince hücrelerdeki bu değişikliklerin hücredeki mukopolisakkarit muhtevasının değişmesine bağlı olduğunu saptamışlar. Nadiren intranükleer sitoplazmik inklizyonlar kanserli hastalarda izlenmektedir.⁽⁵⁾

Silli kolumnar hücreler karakteristik olarak bronşial yıkamada, aspirasyon veya fırçalama, BAL ve FNA (fine nidle aspiration)'da materyalinde görülürler.⁽⁷⁾ Bu hücreler postbronkoskopik spesmen veya respiratuar epitele zarar veren durumlar hariç bol miktarda balgamda bulunmamalıdır.^(5,6,7)

b-Pulmoner Alveoler Makrofajlar

Bunlar retikuloendoteliyal sistemin bir parçasıdır.^(5,6) Alveoler makrofajların kemik iliği orjinli oldukları bilinmektedir. Kan monositlerinin akciğere göç ettikleri ve alveollere ulaşmadan önce interstisyel dokuda olgunlaştıkları saptanmıştır.⁽⁵⁾ Bir dereceye kadar kendileri replike olsalar bile esas kaynağı kan monositleridir.⁽²⁹⁾

Bu hücreler fagositoz yapar ve pasajı temizlerler.⁽⁹⁾ Sıklıkla karbon partikülleri ile yüklü olmaları önemli bir özellikleridir⁽⁶⁾. Enteresan olarak, histiyositlerin fagositik fonksiyonu ciliaların olmadığı alanlarda mevcuttur. Böylece bu fonksiyon yabancı partiküllere karşı respiratuar traktın periferinin korunmasını sağlar. Harrison ve arkadaşları alveoler makrofajların partikülleri fagosite ettikleri ve 7 gün içinde lenf noduna göç ettiklerini saptanmıştır⁽⁵⁾. Alveoler makrofajlar alveollerin duvarında veya serbest olarak alveollerin içinde bulunur.⁽³⁾ Makrofajlar veya histiyositler respiratuar trakt orjinli materyalin sitolojik incelenmesinde çok önemli değere sahiptirler. Onların varlığı materyalin pulmoner alveollerden geldiğini gösterir. Bu hücreler balgam materyalinin yeterliliğini tayin etmede önemlidir.^(5,6)

Pulmoner makrofajlar geniş bol stoplazmalı, keskin stoplazmik sınırlı ve relatif olarak küçük olan eksantrik olarak yerleşen nükleusa sahiptirler.⁽⁹⁾

Makrofajlar 10-25 mikron çapında oval yuvarlak hücrelerdir. Sitoplazmaları asidofilik, bazofilik veya amfofilik olup, genellikle gri kahve renkte veya siyah granuler materyal içerirler. Bununla birlikte (dust cell) p hücreler tanımlaması nadiren kullanılmaktadır. Partiküller çok miktarda oldukları zaman hücre strüktürünün görünmesini engellerler. Stoplazmada partiküllerin yokluğunda küçük vakuoller içerirler. Genellikle hücrelerin periferi keskin sınırlarla belirlidir.

Walker ve arkadaşları değişik boyutlarda iğsi veya kuyruk şeklinde eozinofilik stoplazmik uzantılara sahip olduklarını gözlemişlerdir. Bazı hücrelerin sadece tek bir uzantıya sahip oldukları da gösterilmiştir. Stoplazmik uzantılar stoplazmadan farklı olarak parlak eozinofilik boyanırlar. Bu tür hücreler esasen toksik inhalasyona maruz kalanlar ve sigara içenlerde görülür. Fakat bunların önemi hala bilinmemektedir.⁽⁵⁾

Makrofajların nükleusları değişik boyutlarda ve miktarlarda olabilir, fakat özellikle partikül yutmuş olanlarda periferal yerleşimli olup fark edilemezler. Partikülün serbest olduğu hücrelerde nükleus yuvarlak oval veya böbrek şeklinde görülür ve yaklaşık 4-5 mikron arasında bir çapa sahiptir.⁽⁵⁾ İgili l veya multipl nükleuslu olabilirler. Multipl nükleuslu olanlara en güzel örnek langhans dev hücresidir.^(5,9) Sitolojik çalışmada unutulmamalıdırki balgamda makrofajların varlığı materyalin derin respiratuar trakttan geldiğini gösteren tek kanıttır.^(5,8)

Makrofajlar metabolik olarak çok aktif hücrelerdir. Bu hücreler birçok immünolojik reaksiyonu düzenlemede rol alırlar. Makrofajlar en iyi bronşioleralveoler lavajda incelenebilir.⁽⁵⁾

Pulmoner alveoler makrofajların aktivitesi nonspesifik esteraz enziminin balgamda incelenmesiyle saptanabilir. Bu enzim fagositik aktiviteli hücrelerin bir belirleyicisidir. Wehle ve ark. bronşial astmalı hastalarda ve sigara içenlerde bu enzimin aktivitesinin arttığını göstermişlerdir. Bu enzimin kanserin yokluğuyla, varlığıyla veya sexle, yaşla bir ilişkisi bulunamamıştır.⁽⁵⁾

Alveoler makrofajlar hava kirliliği ve aerosoller, bakteriler gibi parikller yanısıra toksik gazlara karşı respiratuar sistemin esas savunma sistemini oluştururlar.⁽²⁹⁾ Alveoler makrofajlar yabancı materyalleri, l hücre ve hücre komponentlerini ayrıca akciğerin kendinden salgılanan surfaktanı fagosite

ederler.⁽²⁹⁾ Sigara içenlerde ve hava kirliliği alveoler makrofaj sayısında artmaya neden olduğu gösterilmiştir.⁽²⁹⁾

c-Lökositler

Pulmoner spesimende inflamatuvar hücreler belirgin dejenerasyon olmadığı taktirde genellikle kolay tanınırlar.⁽⁹⁾

Ağız içinde inflamatuvar proçesin bir parçası olan plazma hücreleri balgamda nadir görülürler.

Yeung ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sigara içenlerde lökosit miktarında artış gösterdiğini saptamışlardı.⁽³⁶⁾ Bu olayı iki mekanizmayla izah etmişlerdir. Birincisi; nikotinin katekolaminlerin salgılanmasını stimüle etmesi, katekolaminlerin ise lökosit miktarında artışa neden olması.⁽³⁶⁾ İkincisi sigaranın irritatif etkisinin respiratuvar sistemde imflamasyona neden olmasıyla açıklamışlardır.⁽³⁶⁾ Sigara kronik bronşit ve amfizemin en önemli nedenidir.⁽³⁶⁾ Kronik bronşit ve amfizemin oluş mekanizmasını ise sigaranın akciğer makrofajları artırarak daha sonra makrofajlardaki ve lökositlerdeki elastazın salgılanmasını stimule ederek bu olayın gerçekleştiğini bildirmektedirler.⁽³⁶⁾

Sigara içenlerde sıklıkla balgamda polimorfo nükleer lökositler (PNL) bulunur. Nekrotik materyalin varlığında çok sayıda PNL bulunması pnomoni gibi inflamatuvar bir durumu düşündürür. Eozinofiller veya Charcot leyden kristalleri bronşial astma gibi allerjik proçesleri düşündürür.

Lenfositler küçük yuvarlak, düzgün boyut ve şekilde, az stoplazmalı hücrelerdir.⁽⁹⁾ Lenfositler; tek veya küme halinde akciğer kanseriyle birlikte olabilirler. Fakat foliküler bonşitiste ve lenfomalarda, lösemide, ilave olarak az miktarda inflamatuvar hastalıklarda görülebilirler. Lenfositlerin varlığında materyalin dikkatli incelenmesini gerektirir. Monositler, pulmoner histiyositlerden daha az olmak üzere nadiren görüldükleri bildirilmektedir. Yukarıda tartışıldığı gibi, monositler alveoler makrofajların prekürsörleridir. Chodosh ve arkadaşları taze balgam kullanarak yaptıkları bir çalışmada, kronik bronşial astmalı ve kronik bronşitisli hastalarda %1-2 oranında monositler buluklarını bildirmektedirler.⁽⁵⁾

Bronşial fırçalama yöntemi ile alınan materyalde mast hücreleri de gözlenmiştir.⁽⁵⁾

Çok nadir durumlarda balgamda megakaryositler bulunmuştur. Bu sürpriz değildir. Çünkü megakaryositler kemik iliğinden kana salgılanabilir, buradan akciğerlere ulaşan megakaryositler akciğer kapiller yatakta trombositleri oluştururlar.

d-Squamos Metaplazi

Squamos metaplazi; respiratuar mukozanın squamos epitelle yer değiştirmesidir. Squamos metaplazi anormal durumlar karşısında germinativ hücrelerin squamos epitel oluşturduğunun işaretidir.⁽⁵⁾

Bronşun squamos metaplazi oluşturma mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Nesiell ve arkadaşları bir çalışmada silli epitelin masif dökülmesi squamos metaplazinin öncül bir habercisi olduğunu bildirmiştir. Bu durum, bazal hücre aktivitesi ile başlar ve derece derece silli epitel squamos epitelle yer değiştirir.^(5,8)

Squamos metaplazi, bazal hücre hiperplazisinden farklı olmayan bir şekilde, respiratuar traktın kronik irritasyonunu yansıtır. Squamos metaplazi diffüz veya sınırlı olabilir. Bu anormalite bir savunma mekanizması veya anormal irritasyona mukozanın adaptasyonu olarak değerlendirilir. Şunu belirtmek gerekirken, bu yer değişim respiratuar epitelin primer amacını gerçekleştirmek için uygun değildir. Sitolojik bulgular squamos metaplazinin yıllarca değişmeden kaldığını göstermektedir.⁽⁵⁾

Bronkojenik karsinomun doğal gelişimi ve orjinin mekanizması hakkında yapılan çalışmaların karsinoma insutuya ve invaziv kansere bir basamak olarak, squamos metaplazi önemli rol oynamaktadır. Bir çok araştırmacı şunu gözlemişlerdir ki; epiteliyal anormalliklerin derecesi sigara içiminin derecesi ile korelasyon gösterdiği, bu da akciğer kanserinin oluşumunda önemli bir faktör olduğudur.⁽⁵⁾

Bronşial karsinogeneziste squamos metaplazinin rolü üzerinde çok çalışılmıştır. Spain ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; tüm yaş gruplarından sağlıklı iken ölen 500 hastanın %50'sinde bronşial ağaçta squamos metaplazi bulunmuştur. Sigara içen erkeklerde ve yaşla birlikte squamos metaplazinin arttığı tespit edilmiştir. Otuz yaş altındaki erkeklerin %20 de squamos metaplazi vardır. Fakat bu durum 50'li yaş erkekler için

%80'e ulaşmaktadır. Spain'in çalışmasında squamoz metaplazinin prekanseröz lezyon olarak önemi üzerinde durulmalıdır.⁽⁵⁾

Squamoz metaplazi değişik çevresel toksik ajanlarla oluşturulmuş hasarlı yüzeysel epiteli onarmak için hastanın bir reaksiyonu olarak görülür.^(5,8) Modern yaşamda en sık karşılaşılan çevresel toksin sigara içimidir. Bu squamoz metaplazi ile birlikte dir. Sigara içimi, squamoz metaplazinin gelişimi ve bronkojenik karsinomla muhtemel ilişkisi çok araştırılan bir konudur. Bazal hücre hiperplazi ve squamoz metaplazia sıklıkla beraberdir. Bu iki süreç sitolojik materyalde yanyana bulunabilir.⁽⁵⁾ Metaplazik sürecin gelişimi rezerv hücrelerin proliferasyonu ile başlar. Rezerv hücreler matür olduğu için oluşmuş epiteliler adım adım çok katlı squamoz epitele dönüşür.⁽⁶⁾

Plamenac ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, havalı çalgı aletleri çalanlarda sıklıkla squamoz metaplazi bulunduğunu göstermiştir. Good ve arkadaşları basınçlı sprey kullananların balgamlarında atipik metaplastik değişiklikler rapor etmiştir. Bu son rapor histolojik bulgularla desteklenmemiştir. Schumann ve arkadaşları 1989 yılında normal sigara içmeyen 109 vakanın balgamında yaptıkları bir çalışmada, üç kişide squamoz metaplazi hücreleri izlediler, bunlardan biri displazi olarak sınıflandırıldı.⁽⁵⁾

Histolojik materyalde epiteldeki değişikliklerin derecesi, respiratuar epitelin tümünün nonkeratinize squamoz epitel ile yer değiştirmesinden sadece fokal squamoz epitel tutulumuna kadar değişir. Bronkusun yüzeyini döşeyen squamoz epitel sıklıkla pür squamoz değildir, dağınık halde respiratuar epitel hücreler görülür. Mukoz oluşumu da gösterilebilir.⁽⁵⁾

Squamoz metaplazi bronkojenik karsinomla beraber olabilir, fakat bronşektazi, özellikle tuberküloz ve organize pnömoni gibi uzun süren kronik ilthabi süreçlerde de görülebilir. Metaplazi eski pulmoner infarkt sahasında, pulmoner sarkoidozda, kemoterapi ve radyoterapi alan vakalarda da görülebilir.^(5,7)

Balgamda, squamoz epitel köken alan hücreleri ağız, larinks, farinksten köken alan küçük normal squamoz epitel kümelerinden ayırmak zor olabilir. Metaplastik süreçte, bronşial epitel hücreler kolumnar özelliğini kaybeder genişler, yuvarlaklaşırlar ve stoplazmada eozinofilik değişiklikler

oluşur.⁽⁹⁾ Bronşial yıkama, aspirasyon ve fırçalama spesmenlerinde bazal hücrelerden daha eozinofilik gruplar veya kümeler halinde görülür.

Squamos metaplazi hücreleri tek olarak veya küçük doku fragmanları olarak bulunurlar^(5,6,7). Doku fragmanları olarak uniform, tek tabaka halinde kaldırım taşı benzeri yerleşim gösterirler. Bunlar matür squamos hücrelere benzeseler bile, daha küçüktürler ve nükleer stoplazmik oran daha fazladır. Nükleus oval ve oldukça uniform şekildedir.⁽⁸⁾ Kromatin ince granülerdir.⁽⁸⁾ Stoplazma boyanma karakteristiği, koyu siyanofilikten (mavi boyanma) orangeofiliye kadar değişen oranda olabilir.^(5,8) Boyanma hücre stoplazmasının matürasyonuna ve keratinizasyonuna bağlıdır. Nükleus yoğun karyopiknotiktir. Squamos metaplazide nükleer anormalitenin artmasıyla karakterize değişiklikler görülebilir.⁽⁵⁾ Bu değişiklikler bir sonraki bölümde anlatılacaktır.

Epidermoid Bronkojenik Karsinomun Erken Dönemi

Adenokarsinom ve oat cell karsinomun erken dönemde tanınması ve bununla ilgili sitolojik anormaliteler hakkında çok az şey bilinmektedir. Bundan dolayı bu konuyla ilgili yorumlar epidermoid karsinomun erken dönemiyle sınırlıdır.⁽⁵⁾

1935'de Finnish akciğer kanserli hastaların bronşlarında squamos metaplazinin sık görüldüğünü incelemişler. Takiben Auerbach ve Nesiell histolojik çalışmalarda bronkojenik karsinomların oluşumunda squamos metaplazinin önemli bir lezyon olduğunu saptamışlardır. Auerbach ve arkadaşları otopside sigara içenlerin bronşlarındaki epitelial değişiklikleri inceleyip haritasını çıkarmışlar. Burada yama tarzında değişik derecelerde epitelial hücresel anormalilerin olduğu izlediler. Şunu vurgulamak gerekirken, şiddetli etkilenmiş bronşial ağaçta dahi normal veya normale yakın respiratuar epitel sahaları bulunur. Epitelial anormalitelerin bu şekilde yama tarzında dağılmasının nedeni bilinmemektedir. Bronşların daha küçük birimlere ayrılma sahalarında daha sıklıkta etkilendiği için, hava akım mekaniğinin bu olayda rol alması söz konusu olabilir. Bu lezyon, invaziv epidermoid karsinom gelişmiş hastalarda özellikle daha sık ve şiddetlidir. Auerbach bir çalışmada, birbirini takip eden epitelial anormalitelerin epidermoid karsinomun gelişmesinin habercisi olabileceğini bildirmişler.⁽⁵⁾

Metaplastik skuamoz hücreler; değişik derecelerde atipi gösterebilir ve hafif, orta, şiddetli olarak derecendirilebilir. Hafif atipik metaplazili hastalarda bronkojenik karsinomun özellikle skuamoz hücreli karsinom riskinin ılımlı oranda arttığı bildirilmektedir.⁽³⁷⁾ Normal kolumnar epitelin skuamoz metaplaziye, onunda atipik metaplaziye ve sonunda karsinoma in situ ve invaziv kanserle sonuçlandığı bilinmektedir.⁽³⁷⁾

Hafif skuamoz hücre atipisi çok sigara içenlerde sık rastlanan bir bulgudur⁽⁹⁾. Tipik değişiklikler, nükleer boyutta biraz artma, nükleer stoplazmik oranda artma ve nükleer boyutlarda değişiklik veya nükleer kromatinde artmayı kapsar.⁽⁹⁾ Hafif derecedeki değişiklikler balgamda belirgin olarak tanınmaz.⁽⁹⁾

Genelde bronkojenik karsinomda başlangıç, olayın atipik metaplazi oluşturan skuamoz metaplazi olduğu kabul edilir. Bu epitelial değişikliklerin en şiddetlisinde, epitelin tüm kalınlığında, karsinoma in situ denilen anormal hücrelerle işgal edilir.⁽⁵⁾

Saccomanno ve arkadaşları uzun süreli yaptıkları çalışmalarda kendi deneyimlerini açıklamışlar. Bu otörler bronkojenik epidermoid karsinomun gelişmesinde takip eden epitelial olayları ortaya koymuştur. Bunlar sırasıyla skuamoz metaplazi, hafif atipili skuamoz metaplazi, orta derecede atipili skuamoz metaplazi, şiddetli atipili skuamoz metaplazi, epidermoid karsinoma in situ ve en sonunda invaziv epidermoid karsinomdur.⁽⁵⁾

Saccomanno ve arkadaşları (1974) orta derecede sitolojik atipinin invaziv epidermoid karsinoma dönüşmesinin 4.8 yılda (0.3 yıldan 9 yıla kadar değişebilir) ve karsinoma in situnun invaziv epidermoid karsinoma dönüşmesinin 2.5 yılda tamamlandığını bildirmişlerdir (0.5 yıldan 6.2 yıl arasında değişebilir). Güncelleştirilen özellikler sitolojiktir ve büyük hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Saccomanno tarafından 1977'de bazı sürelerin daha uzun olduğunu bildirmiştir. Orta derecede atipinin invaziv karsinoma dönüşmesinin 9.4 yıl ve karsinoma in situnun invaziv karsinomaya dönüşmesinin 3.2 yıl gerektirdiğinin bildirmiştir. Bu bronkojenik karsinom hikayesinin anlaşılmasında önemlidir. Benzer sonuçlar Nasielle ve Koprowska ve arkadaşları tarafından da daha önce bildirilmiştir.⁽⁵⁾

Şunu belirtmek gerekir ki; squamoz metaplazi kavramı bronkojenik karsinomun prekürsörü olarak daha önce Melamed ve arkadaşları tarafından ısrarla beyan edilmiştir.

Sitolojik olarak teşhis edilmiş bronkojenik karsinoma in situ, küçük bir grup hasta klinik olarak kanser gelişmeden önce Nasiell tarafından uzun süre takip edilmiştir. Bronkojenik karsinoma in situ bir hasta invaziv karsinomun klinik bulguları olmaksızın 13 yıl takip edilmiştir.

Squamoz metaplazi sıktır ve nükleer anomalilerin olmadığı durumlarda prekanseröz değildir. Bronşial ağaç içinde squamoz metaplazinin varlığı balgam sitolojisi ile ne oranda doğru yansıtıldığı bilinmemektedir.

e-Atipili Squamoz Metaplazi (Displazi)

Squamoz metaplazide nükleer anomalitenin artmasıyla karakterize değişiklikler görülebilir. Bu metaplazilerde, nükleer/stoplazmik oranın artması, hiperkromazi ve nükleolusun belirginleşmesi görülebilir. Bu anomalilere displazi veya atipik squamoz metaplazi gibi isimler verilmiştir. Bunlar trakeo-bronşial ağacın uzun süren kronik irritasyon durumlarında görülür, özellikle sigara içimiyle birlikte. Birçok araştırmacı bu durumun bronkojenik karsinomun görünmesinden önce geldiğine inanırlar. Bununla birlikte en sıklıkla pömonide olmak üzere hastaların %60'da atipik metaplazik hücreler akciğerin non-neoplastik hastalıklarıyla birlikte görülebilir.⁽⁶⁾

Nükleer anomalilikleri olan küçük squamoz metaplazik hücre kümeleri klasifiye edildi. Squamoz metaplazinin tanınmasının esasları burada verilmiştir. Kümeler bronşları örten epitelden geliştiğini düşündüren yapıda veya bronşial hücrelerle beraber olmalıdır. Belirli stoplazmik ve nükleer değişiklikler gözlenebilir. Stoplazma atipisiz squamoz metaplaziden daha eozinofiliktir. Nükleus yoğun, koyu ve nadiren piknotiktir. Saccomanno ve Nasiell atipik metaplaziyi üç forma klasifiye ettiler. Nükleer anomalitelerin derecesine göre hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırıldı. Belirgin atipik metaplazi gösteren hücre kümelerinde, nükleer hiperkromazi ve nükleer boyutlarda değişiklik önemlidir. Nükleer ve sitoplazmik değişiklikler squamoz karsinomadakin benzer. Ayrık duran anormal hücrenin yokluğu balgam materyalinin değerlendirilmesinde önemli diagnostik değere sahiptir. Kümelere ilave olarak şayet, benzer sitoplazmik ve nükleer anomaliteler

gösteren ayırık duran (tek tek) hücreler varsa epidermoid karsinomun varlığından ciddi olarak şüphelenilmeli Çok atipik squamoz hücre kümelerinin varlığında, tek tek duran kanser hücrelerinin araştırılması sitolojik materyalde yapılmalıdır. Bazı durumlarda, ayırık anormal hücrelerin varlığı yıllar sonra bronkojenik karsinomun gelişimi ile beraberdir.⁽⁵⁾

Bronkojenik squamoz karsinomdan ve değişik formlarda squamoz metaplaziden Feulgenle boyanmış hücrelerde DNA muhtevasının incelenmesinde, Nasiell ve arkadaşları DNA değerlerinin nükleer anomalitelerin derecesine göre değiştiğini bildirmişlerdir. Non-atipik squamoz metaplazide sadece diploid nükleus kapsadığını bildirmişler. Hafif atipik metaplazide, nükleus predominant olarak diploid idi, aynı zamanda bazı tetraploid değerlerde bildirildi. Orta dercede displazili metaplazide, nükleus predominant olarak tetraploid idi, ve birkaç nükleus hipertetraploidi değerlerini gösterdi. Benzer gözlemler Kato ve arkadaşları tarafından da bildirildi.⁽⁵⁾

Atipik metaplazili bazı hastalar şüphesizki prekanseröz duruma ve kansere ilerlemelerine rağmen, diğerlerinden zamanla önemli bir lezyon gelişmez. Bu meyanda Risse ve arkadaşları pulmoner semptomlu 46 hastayı 2 yıldan 8 yıla kadar bir periyot süresince takip ettiler. Balgam örneklerinde bu otörler, şiddetli displazi olarak tanımladıkları squamoz hücre anomalitelerini gösterdiler. Bu hastaların 21'inde akciğer kanserinin spesifik olmayan tipi gelişti, halbuki 25 hasta kansersiz olarak yeniden tanımlandı. Kanser gelişen hastalarda önemli nükleer anomaliteler hastaliksız olarak tanımlananlara göre daha fazla görüldü.⁽⁵⁾ Benign atipik hücrelerle, malign hücreler arasındaki fark Tablo-1'de verilmiştir.

	N/C	Karyosomlar (kromo- centers)	Kromatin dağılımı	Nükleusun şekil ve büyüklük farkı	Nükleoli	Sitoplazma
Malignensi	Belirgin şekilde artmıştır	Şiddetli ve belirgin	Kaba dağılımı	Belirgin	Genişlemiş ve sıklıkla multipl	Hafiften orta dereceye kadar, pleomorfizmi
İnflamatuvar Proliferasyon	Hafif artmıştır	Belirsiz	İrregüler yoğunlaşma ve nadiren karyopiknozis veya karyoreksis	Hafif ve sıklıkla multinükleasyon	Hafif genişlemiş, genellikle tek	Orta, vakuolizsyonlu, perinükleer halo ve lökositik invajinasyon
Hiperplazi	Hafif artmıştır	Birkaç	Buzlu cam görünüşlü homojenizasyon veya ince granuler	Hafif	Hafif genişlemiş, genellikle tek veya iki tane	Orta
Metaplazi	Hafif artmıştır	Birkaç	İnce granuler ve nadiren karyopiknozis	Hafif	Hafif genişlemiş, genellikle tek	Orta, matür olanlara bezer ve kaldırım taşı yerleşiminde

Tablo-1: Benign atipik hücrelerle malign hücreler arasındaki fark⁽⁸⁾

Atipik metaplazinin ayırıcı teşhisinde bukkal epitelden ve larinksten gelen küçük squamoz hücreler, özellikle inflamatuvar veya ülseratif süreçlerin varlığında, larinksten gelen Pap hücreleri, bronkusta inflamatuvar süreç varlığında metaplastik hücrelerde olan nonspesifik değişiklikler, göz önünde bulundurulmalıdır. Metaplastik atipik hücreler perfigoidle karışabilir, viral pnömonide olan hücresel anormalitelerle, spesifik viral enfeksiyonlarda, özellikle herpes simpleks ve ilaçlarla oluşmuş değişikliklerle de karışabilir.⁽⁵⁾

SİGARANIN RESPIRATUAR SİSTEM ÜZERİNDEKİ GENEL ETKİLERİ

Sigara, bronş ve akciğer parankiminde strüktürel ve fonksiyonel çeşitli değişikliklere neden olmaktadır. Sigaranın solunum sistemi üzerindeki çok çeşitli patolojik değişiklikleri; büyük bronşlar, küçük bronşlar ve akciğer parankiminde izlenmektedir.

Ana çizgileri ile bu değişiklikler büyük bronşlarda müköz bezlerde hipertrofi ve hiperplazi, mukus hipersekresyonu, düz kas hipertrofisi. Küçük bronş ve bronşiollerdeki ise bronşioler yangı, fibrozis, ülserasyon ve diffüz daralma sonucu girintili çıkıntılı görünümüdür. Çok sayıda iltihabi hücre ile alveol duvarlarının hasarını içeren parankim değişiklikleri en sık lobüllerin ortasında meydana gelerek santrilobuler amfizeme neden olur.^(26,27)

Thurbeck 1963-1964 yıllarında topladığı cerrahi ve postmortem piyeslere ait geniş bir seride bronş duvarındaki mikroskobik strüktürü inceleyerek şiddetli sigara bağımlılığında aynen klasik kronik bronşitte izlenenlere benzer bulgular saptadı.⁽²⁸⁾

Bu mikroskobik bulguların ilki bronşların psödostradifiye silli epitelinin sigara dumanı ile sürekli karşılaşması sonucu değişikliğe uğraması ve mukus hiperplazi olup mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısı ve iriliğinde rölatif bir artma meydana gelmesidir. Normalde bu hücreler büyük bronşlarda 1/4'ütür, küçük bronşlarda ise hiç bulunmaz. Sigaranın inatçı etkisi altında epitel terminal ve respiratuvar bronşiolle kadar goblet hücreleriyle kaplanır, sonunda silier fonksiyon bozulur (müköz metaplazi). Mukus salgısı alveollere kadar yayılır ve birikim gösterir.

Örtücü epiteldeki değişikliklere paralel büyük bronş duvarlarında bezler hipertrofiye uğrar ve seröz bez hücrelerinde de müköz metaplazi meydana gelir. Bu normalde 0.3 olan Reid indeksinin (müköz bez kalınlığının, duvar kalınlığına oranı) 0.6 ya yükselmesine neden olur. Ryder ve arkadaşları, geniş erkek ve kadın vaka gruplarında bronşiol bez volümünü incelediklerinde genellikle erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğunu buldular.⁽²⁸⁾

Goblet hücrelerinin proksimal lokalizasyonuna karşın Clara hücreleri bilindiği gibi distal küçük hava yollarını döşeyen hücrelerdir. Rolü tartışmalı olan bu hücrelerin sürfaktan oluşturma yada bronşioler epitelin ana hücresi (progenitor hücre) olma özelliği yanısıra bunların da goblet hücreleri gibi sigara başta olmak üzere inhale irritanlar ile etkilendiği gösterilmiştir. Sigara içen ve içmeyenlerde rezek akciğer materyallerinde distal hava mesafelerinde goblet ve Clara hücre popülasyonu araştırıldığında sigara içenlerde goblet hücre sayısı artarken Clara hücrelerinin terminal ve respiratuvar bronşiollede sayıca azaldığı gösterilmiş, her iki değişikliğin küçük hava mesafelerinin fonksiyonu olumsuz yönde etkilendiği bildirilmiştir.⁽²⁹⁾

Sayılan bu değişikliklere ödem, artmış vaskülarite ve bazal memran kalınlaşması eklenir. Lenfositlerde zengin periglanduler kronik yangısal hücre infiltrasyonu çok belirgin değilse de bazı vakalarda çarpıcı bir bulgu olarak izlenebilir.

Sigara dumanının bronşlardaki sayısal bu kronik morfolojik değişiklikleri yanı sıra ani fonksiyonel değişikliklerin arasında defansif bir refleks olarak ani darlaşması yer alır. Bu stimulus başlangıcından hemen sonra birkaç dakika içinde meydana gelir.⁽³⁰⁾

Parankim değişikliği olarak meydana gelen santrlobuler amfizem respiratuar bronşial duvarında iltihabi bir hasarı izler ve ekseri kronik sigara öyküsü bulunan bronşitle birlikte dir. 1971 de Ryder ve arkadaşları, bronşial müköz bezlerde yaptıkları kantitatif bir çalışmada ortalama müköz bez volümü yüzdesinin santrlobuler amfizem ve sigara içenlerde arttığını göstererek sigaranın santrlobuler amfizem patogeneğinde önemli bir faktör olduğunu görüşünü vurgulamışlardır.⁽²⁸⁾

Masson ve arkadaşlarının, ilginç bir gözlemi üst lobların daha permeabl oluşu nedeniyle başta santrlobuler amfizem olmak üzere sigara ile ilgili akciğer hastalılarının en sık üst lobları seçmesi, permeabilite değişiklikleri ve sigara arasında bir bağlantı kurulabileceği şeklindedir.⁽³¹⁾ mikroskopik olarak santrlobuler amfizemde terminal ve ilk sıra respiratuar bronşiol duvarlarında plazma hücresi ve lenfositleri içeren kronik iltihabi hücreleri izlenir. Bazan mural fibrozis gelişerek bronşiollerinde obliterasyonunu meydana gelir. İltihabi değişiklikler peribronşioler alveol duvarlarına yayılarak onların parçalanmasına, bazılarında ise interstisyel kalınlaşmaya neden olur.

Scaning elektron mikroskopik incelemelerde sigara içenlerde alveol duvarında izlenen fenestrasyonların en uç alveollerde, respiratuar bronşiol ve alveoler duktus çevresindekilerden daha geniş olduğunu tespit ederek bu bulguların amfizem şiddetinin fonksiyon kaybı ile korelasyonu olabileceğini belirtmiştir.

Son yıllarda şiddetli kronik sigara içiminin akciğer kanser geneğinde en önemli faktör olarak suçlanması, solunun sisteminde meydana getirdiği prekanseröz etkileri ortaya çıkarmak amacıyla sayısız deneysel, klinik, epidemiyolojik, retrospektif ve prospektif çalışmalara yol açmıştır. Ölümden hemen sonra akciğerlerden ayrılan trakea alt ucundan ana bronşlara kadar bronş epiteli incelendi. Sonuçlar sigara ile bronş epitelinde ortaya çıkan

histopatolojik değişiklikler arasında ilginç ve çarpıcı beraberliği ortaya koymuştur. Bu değişiklikler Őu Şekilde sıralanmaktadır:

- 1- Bazal hücre hiperplazisi
- 2- Epitelde stratifikasyon
- 3-Epidermoid metaplazi
- 4-Karsinoma in situ

Şiddetli sigara içenlerin akciğerinde %6 karsinoma in situ saptanmıştır. Akciğer kanserli materyallerde invaziv tümörden uzak alanlarda bronş epitelinde aynı oranda karsinoma in situ izlenmiştir. Özellikle santral yerleŐmiŐ epidermoid ve küçük hücreli karsinomlu vakalarda tümöre komŐu bronş epitelinde yüksek oranda karsinoma in situ ve anaplastik bir hiperaktivite varlığı gössterilmiŐtir. Auerbach ve arkadaşları invaziv bir ana bronş kanserinden rezekte edilen akciğer bronşlarında vakaların %89'unda karsinoma in situ saptadılar ve tüm bronş ağacında dağılmış olduğunu gördüler. Karşı taraf akciğerde de karsinoma in situ izlediler.⁽²⁸⁾ Karsinoma insituya yaygın epidermoid metaplazi eŐilik eder. Epidermoid metaplazi sigara içen tümörsüz akciğerlerde %36.8, bronş kanserlilerde ise %61.9 olarak saptanmıştır. Sigara ile ilişkisi kabul edilmeyen adenokarsinomlarda bu epitel değişikliklerinin izlenmeyiŐi veya minimal düzeyde oluşu dikkati çekmiŐtir.⁽²⁸⁾

İlk olarak bronş epitelinde sigara içenlerde meydana gelen müköz metaplaziyi, epidermoid metaplazi odakları izler. Bu evrede her iki değişiklik eğer sigara bırakılırsa reverzibldir. 200 vakanın postmortem sonuçları incelendiğinde sigara içmeyenlerin %26'sında, son hastalığına kadar sigara içenlerin %98'inde ve ölümden önce belirli bir zaman diliminde ara verenlerin %67'sinde bronş epitelinde anormal değişiklikler izlenmiştir.⁽³²⁾ Aynı paralelde yapılmıŐ başka bir çalışmada ölüme dek aktif sigara iğmeyi sürdürenlerin %93.2'sinde bronş kanserinde izlenenlere benzer atipik nüve değişikliklerine sahip hücrelerin bulunmasına karşın sigara içmeyen yada bırakanlarda bu oran sadece %1.2-6 olarak saptanmıştır. Sigarayı bırakanlarda ayrıca mukozada yer yer veziküler nüveli hücreler tarafından sarılmış, nüveleri parçalanmıŐ bronş epitel hücrelerinin varlığı, sigarayı bırakanlarda akciğer kanser riskinin azaldığını bildiren epidemiyolojik araŐtırmalar adeta destekler niteliktedir.⁽²⁸⁾

Balgamda incelemeleri ile de sigarayı bırakanlardaki metaplastik değişikliklerin regresyonu araştırılmıştır. Sigarayı bırakanlarda 5-7 yıl sonra hala squamöz hücrelerin varlığı görülmüştür. Hamsterlerde formaldehit ile 5-6 hafta sonra skuamöz hücrelerin normale döndüğü, buna karşılık benzopyren ile meydana gelen aynı tip değişikliklerin atipik özellikteki persistan metaplaziye ilerlediği gösterilmiştir. Köpeklerde sigaranın bronş epiteline 8 gün direkt aplikasyonu, epidermoid metaplaziyi meydana getirmiş, bırakıldıktan sonra 18 hafta içinde bu bulgular geriye dönmüştür. 2 yılın üzerinde sigarayı bırakanlarda bronş epitelinde strüktürel düzelmenin meydana gelebileceği vurgulanmaktadır.

Sigara içmenin sürdürülmesi durumunda bronş epitelinde değişiklikler displazi evresine ilerler. Burada epitel hücrelerinin sayısında artma ve iç hücre özelliği yanısıra satha dikey yönde dizilim gösterirler. Fakat yüzey hücre örtüsü henüz silli özelliğini korur. Neden ortadan kalkarsa bu evrede displazinin de reverzibl olduğu kabul edilmektedir.⁽²⁶⁾

Bundan sonraki inatçı sigara etkisi ile hiperplastik bronş epiteli normal silli yada yassı epiteli benzerliğini kaybetmeye başlayarak birden fazla nüve içeren hiperkromatik iri hücreler aşağıya doğru lamina propria içine tomurcuk şeklinde projekte olur, ancak bazal membranın henüz intakt olup bu gerçek bir mikroinvazyon değildir. Buna benzer karsinoma in situ bulguları bronşial müköz bezlerin duktus ve asinüslerinde de izlenir. Karsinoma in situ her iki akciğerde büyük bronşlar boyunca multifokal bir değişikliktir.⁽²⁶⁾

Her iki cinse ait geniş vaka grupları üzerinde çalışılarak ilk olarak sigara içen erkeklerde atipik bronş epiteli değişikliklerinin sigara içen kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiş, ikinci olarak sigara içmeyen her iki cinste bronş epitelinde atipik değişikliklerin minimal olduğu saptanmış. Üçüncü olarak, sigara içmeyen şehirde yaşayan kadınlarda, aynı durumdaki kırsal bölge kadınlarına göre atipik epitel değişikliklerinin biraz daha fazla olduğu görülmüştür.

Buna benzer bir çalışma Tokyo Üniversitesi Patoloji Departmanında yapılan otopsi sonuçları değerlendirilerek sigara ve akciğer kanseri arasındaki ilişki kronolojik olarak yıllara göre araştırıldığında sigaranın pulmoner karsinogeneziste önemli bir rol oynadığı, son 40 yılda sigara atmosferik

politantlar dahil, diğer irritantlarında çok önemli bir yer kapladığı vurgulanmıştır.⁽³³⁾

Yaşın sigara içmeyen kadın gruplarında epitel değişikliklerinin sayı ve derecesini fazla etkilememesine karşın, sigara içen erkek grupta yaş ile atipik epitel değişikliklerinin paralel gittiği saptanmıştır.⁽²⁸⁾

Trakeadan teminal broşiollelere kadar respiratuar epitele sigaranın etkisini araştıran bir çalışmada metaplazinin büyük bronş bifurkasyon noktalarında daha sık olduğunu göstermiştir. Sigaranın larinks epitelinde prekanseröz nitelikte etkisini araştıran çalışmalar larinks kanserli hastalardan yapılan biyopsilerde goblet hücreleri ve müköz bezlerin PAS, Alcian blue gibi çeşitli boya yöntemleri ile morfolojik ve kantitatif araştırılması sonucun sigara içen grupta goblet hücre dansitesinde artma saptanmıştır. Ayrıca sigara içenlerde irradiasyondan önce ve sonra subepitelial müköz bezlerdeki dejeneratif değişiklikler larinks mukozasına sigara dumanının toksik etkisine bağlanarak, bu bulgular larinks kanser patogenezinin ışık tutacak nitelikte olduğu kabul edilmiştir.⁽³⁴⁾

Son yıllarda passif sigara içimi kavramının en az sigara içen kişilerde kadar tehlikeli ve benzer patolojik değişikliklere neden olduğu kabul edilmektedir. İlginç bir araştırma şiddetli sigara tiryakisi olan erkeklerle evlenen sigara içmeyen kadınlarda akciğer kanser riski araştırılmış rastlanan vakalar içinde en yüksek tümör tipinin sigara ile ilişkisi olan epidermoid ve küçük hücreli karsinom tipinde olduğu gösterilmiştir.⁽³⁵⁾

Sigara içimiyle ilgili değişiklikler, genel değişiklikler anlatıldığında özellikle kanserin önemli yer işgal ettiği izlenmektedir. Bu nedenle genel anlamda çalışmamızla ilişkisi olmasa dahi buradada belirtilmiştir. Bundan sonraki bölümlerde çalışmamızın konusu olan malign olmayan değişiklikler üzerinde durulmuştur.

MATERYAL VE METOD

1992-1995 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen malign olmayan balgam yaymaları arasından sigara içen 300, sigara içmeyen 134 vakanın preparatları ve raporları yeniden değerlendirildi.

Tüm vakalara ait balgam materyalleri hastalardan sabah derin öksürükle elde edilmiştir. Sigara içen grup olarak tanımlanan vakalar raporlardaki bilgiler doğrultusunda en az beş yıldır sigara içen ve sigara dumanını akciğerin derinliklerine kadar çeken olgulardan seçildi. Sigara içen ve içmeyen vakaların hiçbiri mesleki iritanlar ve toksinler ile çevre şartları bakımından değerlendirilmemiştir. Çünkü bu konuda yeterli bilgi mevcut değildi.

Balgam yaymaları Hematoksilen-Eozin ile boyanmış. Yaymalarda alveoler makrofajların bulunması materyalin derin respiratuar orjinli olduğu kabul edilip değerlendirmeye alınmış ve 7 eleman yönünden incelenmiştir. Bu elemanlar.

- 1-Alveoler makrofaj
- 2-Pigmente makrofajlar
- 3-Nötrofiller
- 4-Kolumnar hücreler
- 5-Metaplastik epitel hücreler
- 7-Displazik epitel hücreler

İncelenen bu elemanların her biri diğer elemanlardan bağımsız olarak preparatlardaki yoğunluğuna göre 0-10 arası değişen puanlamaya tabi tutuldu. 0 değeri ilgili elemanın hiç bulunmaması veya minimal düzeyde bulunmasını, 10 değeri ise ilgili elemanın maksimum düzeyde bulunduğu durumda kullanıldı. Değerlendirmede kolaylık sağlanması açısından 0-3 puan hafif, 4-7 puandakileri orta, ve 8-10 puandakileri şiddetli yoğunlukta eleman olarak değerlendirildi. Tüm preparatlar Olympus BH-2 mikroskopla incelendi.

Sigara içenlerle, içmeyenler sözü edilen elemanlar yönünden birbiri ile karşılaştırıldı ve aradaki fark incelendi. Vakalara ait klinik bilgiler gözden geçirilerek, raporlarında bildirilen mevcut klinik semptomlar, yaş, cinsiyet bilgileri yönünden değerlendirildi.

BULGULAR

1992-1995 tarihleri arasında Patoloji Anabilim Dalı'na gelen 300 sigara içen ve 134 sigara içmeyen balgam yayması retrospektif olarak incelendi.

Sigara içenlerin 285'i erkek 15'i kadın olup, genel yaş ortalaması 58.06 idi. Erkeklerin yaş ortalaması 57.90 olarak tespit edildi. Erkeklerde en küçük yaş 38, en büyük yaş 80 idi. Kadınlarda yaş ortalaması 61.01, en küçük yaş 50, en büyük yaş 70 olarak tespit edildi. Erkek /Kadın oranı 19/1 olarak saptandı. Vakaların yaş dağılımı Tablo-2'dedir. Sigara içenler kliniğe ençok; öksürük, balgam çıkarma, ses kısıklığı, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve bazı hastalarda zayıflama şikayetleri ile başvurdukları saptandı.

Yaş Grupları	Vaka Sayısı			
	Sigara içen	%	Sigara içmeyen	%
<44	18	6	32	23.88
45-54	78	26	36	26.87
55-64	147	49	38	28.35
65>	57	19	28	20.90
Toplam	300	100	134	100

Tablo- 2: Sigara içen ve içmeyen vakaların yaş dağılımı.

Sigara içmeyenlerin tamamı kadın idi. Sigara içmeyenler bronşial mukozayı irrite eden başka bir toksin veya gazı maruz kaldıklarına dair bilgi mevcut değildi. Sigara içmeyenlerde yaş ortalaması 52.25, en küçük yaş 20, en büyük yaş 80 olarak saptandı. Sigara içmeyenlerin yaş gruplarına dağılımı Tablo-2'dedir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre akciğerlere ait öksürük, balgam çıkarma, ses kısıklığı vs. gibi şikayetler daha fazla oranda görülmektedir.

Sigara içen vakalardan; 132 (%44)'i olguda skuamöz metaplazi (Resim-1,4), 51 (%17) olguda displazik epitel hücreler (Resim-5,8), 96 (%32) olguda kolumnar epitel hücreleri (Resim-9,12) izlendi.

Sigara içen grubda hücresel elemanların en çok görüldüğü yaş grupları, displazik hücrelerin 45-55, metaplazik hücreler 55-64 ve kolumnar

hücreler 55-64 olduğu izlendi. Bu hücrelerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-3'dedir.

<i>Hücresel elemanlar</i>	<i>Yaş aralığı</i>				<i>Toplam</i>	<i>%</i>
	<i><44</i>	<i>45-54</i>	<i>55-64</i>	<i>64></i>		
Displazi	-	27	18	6	51	17
Metaplazi	9	39	69	15	132	44
Kolumnar Hücreler	6	33	39	18	96	32

Tablo-3: Sigara içenlerde displazi, metaplazi, kolumnar hücreler görüldüğü vakaların yaş gruplarına dağılımı.

Sigara içmeyen olgularda; 2 vakada (%1.4) displazik hücre, 18 vakada (%13.43) metaplazik epitel hücresi, 25 vakada (%18.65) kolumnar epitel hücresi dikkati çekmektedir. Bu hücrelerin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo-4'dedir.

<i>Hücresel elemanlar</i>	<i>Yaş aralığı</i>				<i>Toplam</i>	<i>%</i>
	<i><44</i>	<i>45-54</i>	<i>55-64</i>	<i>64></i>		
Displazi	-	1	1	-	2	1.4
Metaplazi	2	6	8	2	18	13.43
Kolumnar Hücreler	5	4	7	9	25	18.65

Tablo-4: Sigara içmeyenlerde displazik, metaplazik ve kolumnar hücrelerin, yaş gruplarına göre dağılımı.

Sigara içen vakalarda epitel dışı diğer elemanlar; *nötrofil* 132 (%44) olguda hafif, 138 (%46) olguda orta, 30 (%10) olguda şiddetli, *alveoler makrofajlar* (Resim-13,14); 56 (%18.66) olguda hafif, 152(%50.66) olguda orta, 92(%30.66) olguda şiddetli oranda, *pigmente makrofajlar* (Resim-15,16); 170 (%56.66) olguda hafif, 75 (%25) olguda orta, 55 (%18.33) olguda şiddetli,

mukus (Resim-17,18); 125 (%41.66) olguda hafif, 121 (%40.33) olguda orta, 54 (%18) olguda şiddetli şekilde dağılım gösterdiği izlendi (Tablo-5).

	Yaş grupları												Toplam
	<44			45-54			55-64			65>			
	H	O	Ş	H	O	Ş	H	O	Ş	H	O	Ş	
Nötrofil	93	6	-	3	39	6	21	72	21	15	21	3	300
Alveoler Makrofaj	5	9	2	16	32	18	18	96	33	17	15	39	300
Pigmente makrofaj	19	9	10	30	12	15	41	42	24	80	12	6	300
Mukus	22	8	7	21	16	11	25	47	12	57	50	24	300

Tablo-5: Sigara içen vakalarda nötrofil, makrofaj, pigmente makrofaj ve mukusun yoğunluğunun yaş gruplarına göre dağılımı. H=hafif (0-3), O=orta (4-7), Ş=şiddetli(8-10)

Sigara içenlerde makrofaj, pigmente makrofaj ve mukusun ileri yaşlarda daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir (Tablo-5).

Sigara içmeyen vakalarda epitel dışı elemanlar, *nötrofil* 61 (%45.52) olguda hafif, 65 (%48.50) olguda orta, 8 (%5.97) olguda şiddetli, *alveoler makrofajlar*, 76 (%56.71) olguda hafif, 40(%29.85) olguda orta, 18(%13.43) olguda şiddetli oranda, *pigmente makrofajlar*, 67 (%50) olguda hafif, 49 (%36.56) olguda orta, 18 (%13.43) olguda şiddetli, *mukus*; 114 (%85.07) olguda hafif, 16 (%11.94) olguda orta, 4 (%2.98) olguda şiddetli şekilde dağılım gösterdiği izlendi (Tablo-6).

	Yaş grupları												Toplam
	<44			45-54			55-64			65>			
	H	O	Ş	H	O	Ş	H	O	Ş	H	O	Ş	
Nötrofil	15	16	1	15	20	2	20	14	3	11	15	2	134
Alveoler Makrofaj	14	10	3	19	7	3	21	12	4	22	11	8	134
Pigmente makrofaj	12	14	5	17	8	2	18	11	6	20	16	5	134
Mukus	18	5	-	27	3	-	34	2	1	35	6	3	134

Tablo-6: Sigara içmeyen olgularda nötrofil, makrofaj, pigmente makrofaj ve mukusun yoğunluğunun yaş gruplarına göre dağılımı. H=hafif (0-3), O=orta (4-7), Ş=şiddetli(8-10)

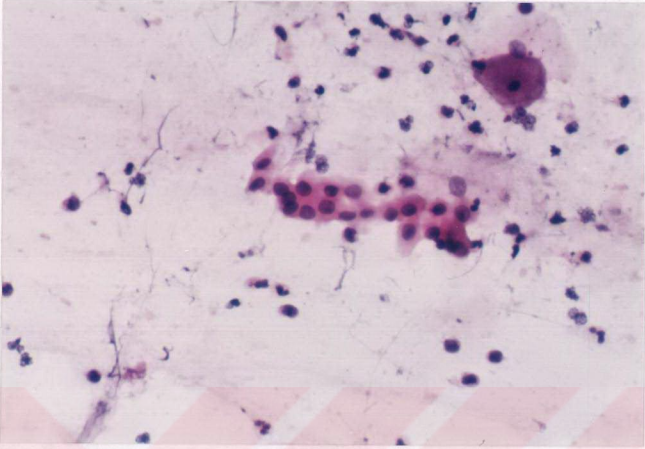
Sigara içmeyenlerde mukusun minimal düzeyde görüldüğü dikkati çekmektedir.

Sigara içenlerle içmeyenlerin balgam yaymalarında incelenen yedi sitolojik eleman yoğunluğuna göre verilen değerler incelendiğinde tüm elemanların sigara içenlerde daha fazla görüldüğü tespit edildi (Tablo-7).

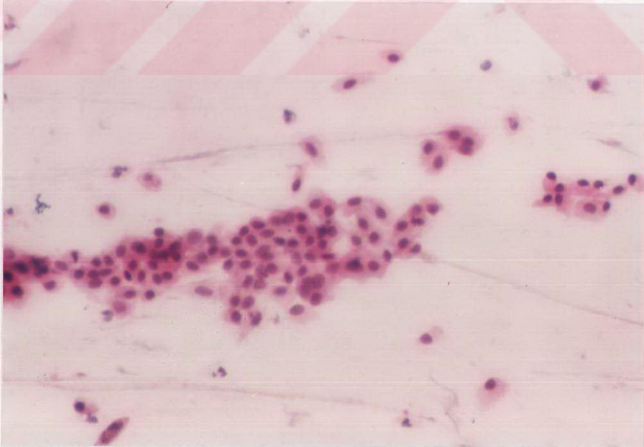
Epitelyal Elemanlar	Sigara içmeyenler (N=134)		Sigara içenler (N=300)	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Kolumnar hücreler	2.4	3.5	5.1	1.9
Metaplazi	1.8	2.6	4.8	1.3
Displazi	0.2	0.5	0.9	1.8
Epitel Dışı Elemanlar				
Alveoler Makrofaj	4.1	1.5	6.0	2.2
Pigmente Makrofaj	3.7	1.6	6.5	2.2
Nötrofiller	4.3	1.8	5.9	2.1
Mukus	3.2	2.1	5.0	2.8

Tablo-7: Sigara içen ve içmeyenlerde sitolojik elemanların karşılaştırılması.

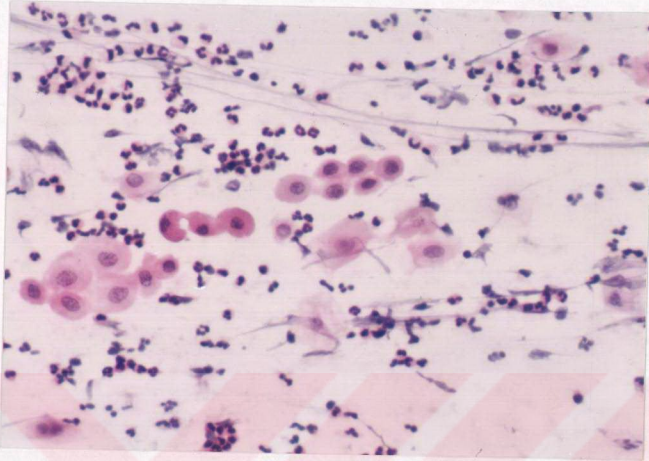
Vakalarımız ait sitolojik örnekler.



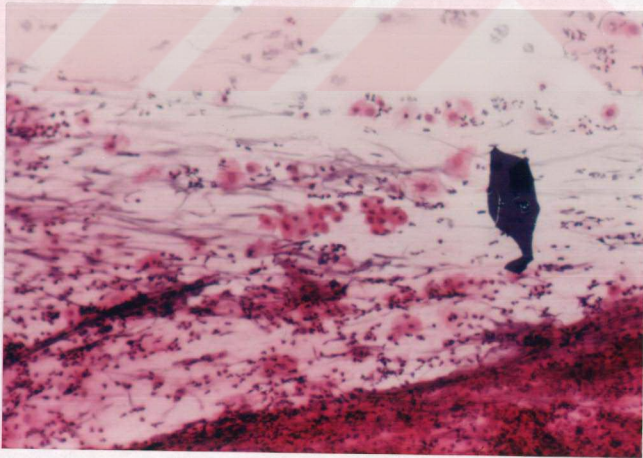
Resim-1: Skuamoz metaplazik epitel hücreleri. (B:3491/94) (H.E. X82)



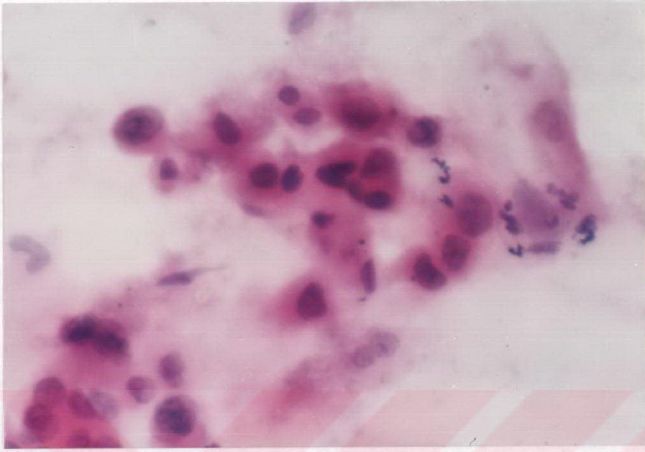
Resim-2: Skuamoz metaplazik epitel hücreleri. (B:775/93) (H.E. X41)



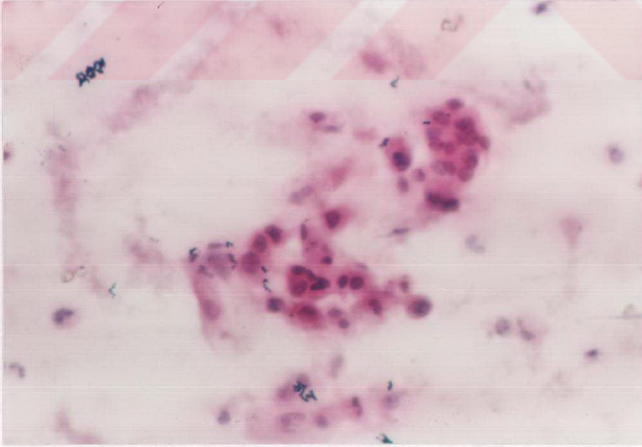
Resim-3: Skuamoz metaplazik epitel hücreleri. (B: 1611/93) (H.E. X82)



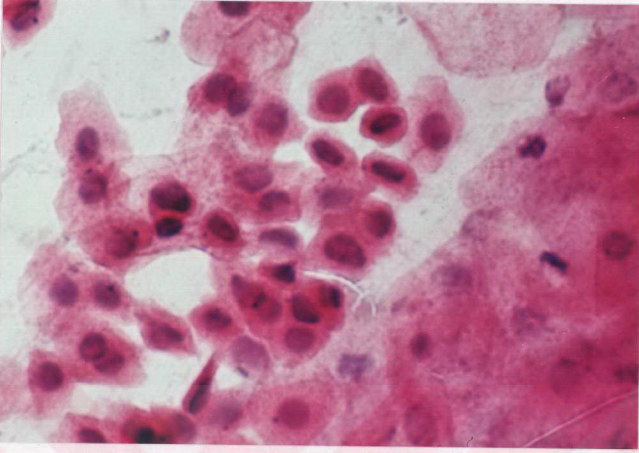
Resim-4: Skuamoz metaplazik epitel hücreleri. (B: 1611/93) (H.E. X41)



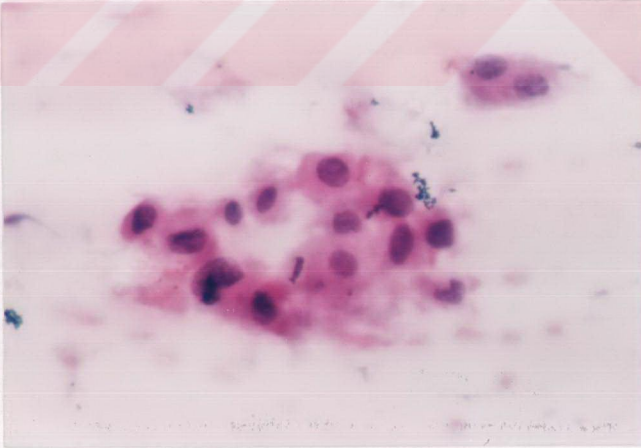
Resim-5: Displazik epitel hücreleri. Nükleer-stoplazma oranında artma ve hafif hiperkromazi izlenmektedir. (B:2833/95) (H.E. X165)



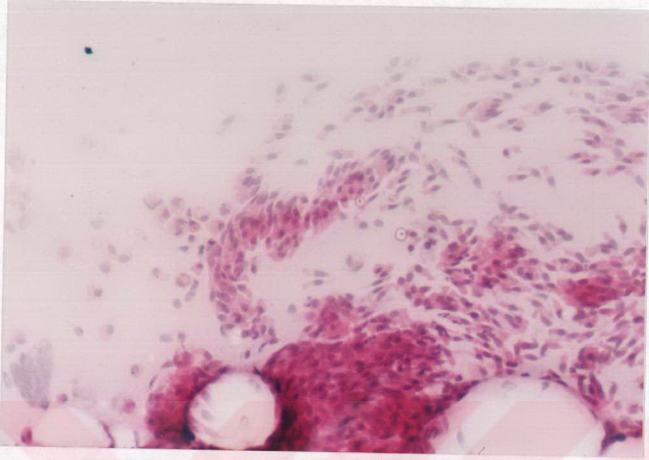
Resim-6: Displazik epitel hücreleri. Nükleer-stoplazma oranında artma ve hafif hiperkromazi izlenmektedir. (B:2833/95) (H.E. X82)



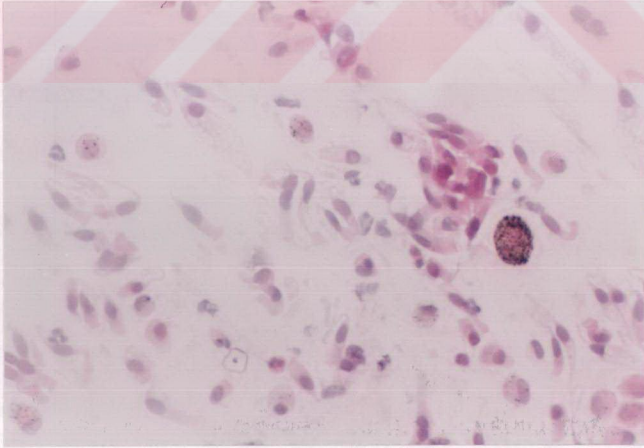
Resim-7: Displazik epitel hücreleri. Nükleer-stoplazma oranında artma ve hafif hiperkromazi izlenmektedir. (B:1573/94) (H.E. X165)



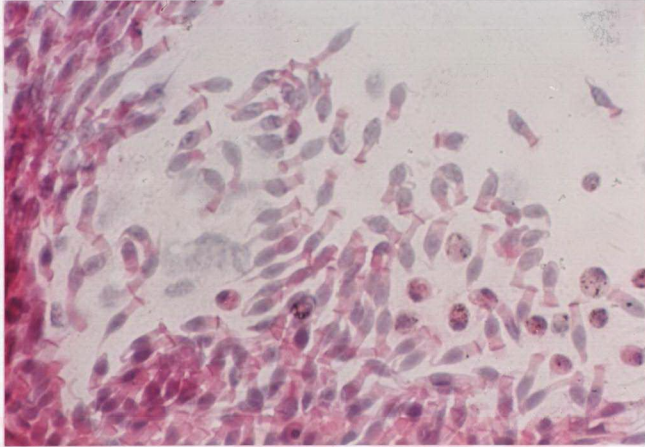
Resim-8: Displazik epitel hücreleri. Nükleer-stoplazma oranında artma ve hafif hiperkromazi izlenmektedir. (B:113/93) (H.E. X165)



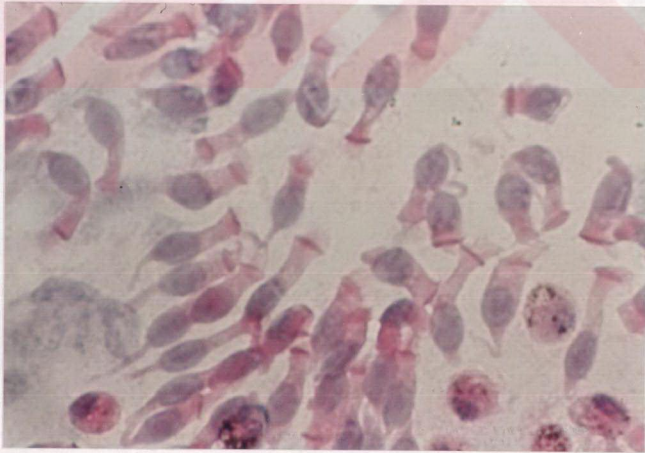
Resim-9: Kolumnar epitel hüreleri. (B:783/93) (H.E. X41)



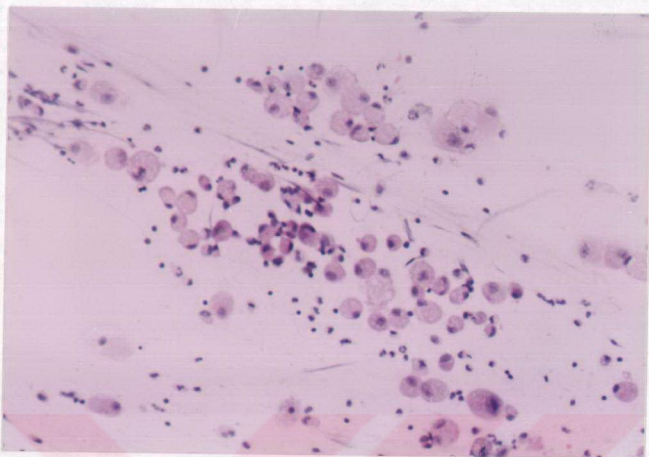
Resim-10: Kolumnar epitel hüreleri. (B:723/93) (H.E. X82)



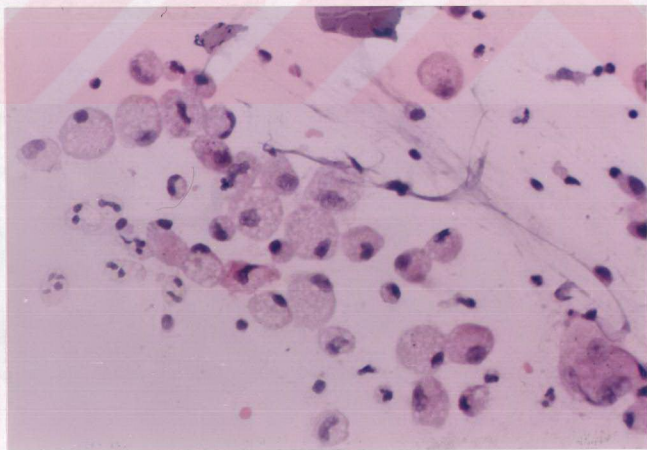
Resim-11: Kolumnar epitel hücreleri. (B:783/93) (H.E. X82)



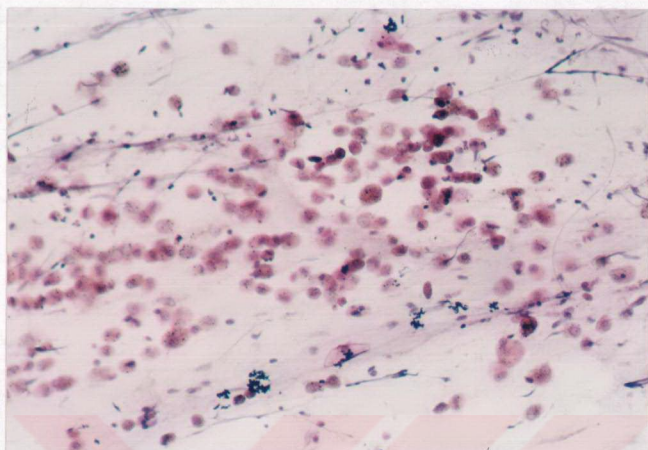
Resim-12: Kolumnar epitel hücreleri. (B:783/93) (H.E. X165)



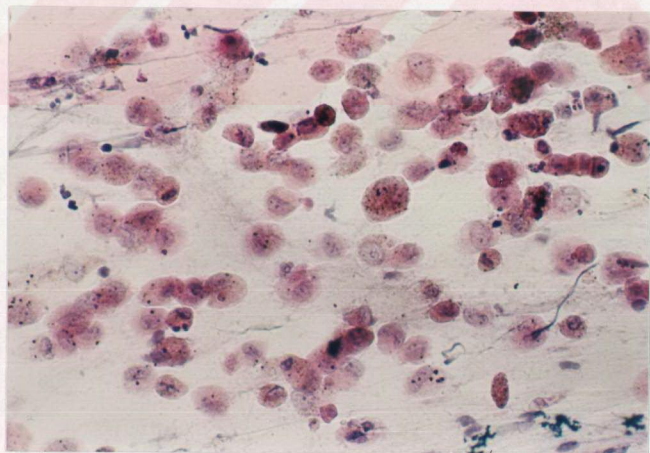
Resim-13: Alveoler makrofajlar. (B:984/94) (H.E. X82)



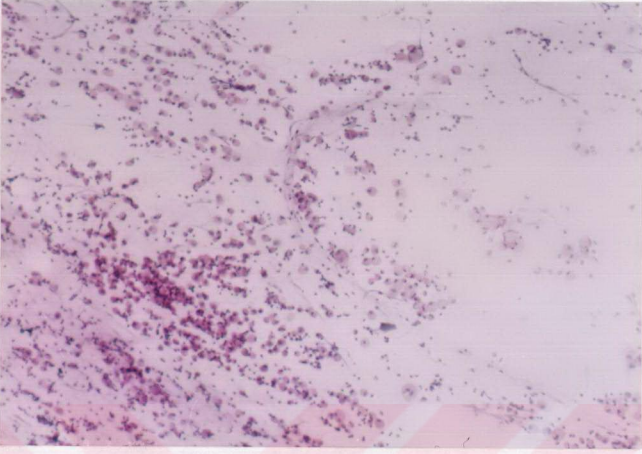
Resim-14: Alveoler makrofajlar. (B:984/94) (H.E. X165)



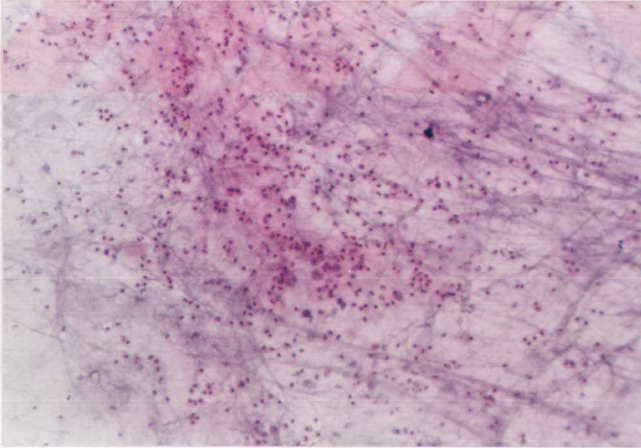
Resim-15: Pigmente makrofajlar. (B:1289/93) (H.E. X41)



Resim-16: Pigmente makrofajlar. (B:723/93) (H.E. X82)



Resim-17: Mukus zeminde polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar. (3120/93) (H.E. X16)



Resim-18: Mukus zeminde polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar. (1289/93) (H.E. X16)

TARTIŞMA

Balgam üst respiratuar sistemden gelen zararlı partiküllerin alt respiratuar sisteme girişini engelleyen bir sekresyondur.⁽²⁰⁾ Balgam hücrel ve hücrel olmayan elemanları kapsar.⁽²⁰⁾

Balgam yaymalarında sözü edilen yedi adet sitomorfolojik komponentin sigara içenlerle içmeyenler arasındaki farkı araştırmada yeterli olduğu bildirilmektedir.⁽²¹⁾ Ayrıca Roby ve ark.⁽⁴⁵⁾ çalışmalarıyla kullandığımız sitolojik puanlama sisteminin eğitici, güvenli ve kullanılabilir olduğunu gösterdiler.

Sigaranın biyolojik etkisi hastanın sigara içme hikayesi ile erkenden başlar. Bu etki bronşial mukus salgısında artma, silya hareketlerinde paralizisi, ve immunolojik reaksiyonun stimülasyonunu gösteren alveoler makrofaj ve nötrofilerde artma ile kendini gösteren değişiklikler meydana getirir.⁽²⁰⁾ Aşırı mukus üretimi Curchmann's spiralleri ve diğer nonsellüler elemanların oluşmasına neden olur. Artmış alveoler makrofaj ve nötrofiller elastaz salgılanmasında artmaya neden olur.⁽²⁰⁾ Bu enzim amfizemin patogeneğinde önemli rol oynar.^(39,22)

Madison ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları bir çalışmada squamoz metaplazi ve reaktif bronşial hücrelerin varlığını obstruktif akciğer hastalıklarının varlığının bir belirtisi olduğunu bildirmektedirler. Bedrossian ve ark.⁽⁴⁰⁾ ise sigaranın oluşturduğu hücrel değişikliklerin objektif olarak yaymalarda ortaya konması hastaya sigarayı bıraktırmada klinisyene yardımcı olacağını bildirmektedir. Sigara içiminin kesilmesinden haftalar sonra belirlenebilir hücrel değişiklikler ortaya konabilir.⁽²²⁾ araştırmalarda sigara içiminin kesilmesini takiben hücrel değişikliklerin gerilediğini buna karşın tekrar sigara içimine başlanmasında hücrel değişikliklerin ilerlemeye devam ettiğini göstermiştir.^(22,40)

Yapılan deneysel çalışmalarda sigara içenlerde görülen atipik hücrel değişikliklerin ve squamoz metaplazinin gelişmesinin B12 vitamini ve folat tedavisiyle gerilediği gösterilmiştir.^(38,44)

Yapılan birçok çalışmalarda hücrel değişikliklerin squamoz hücrel karsinomda metaplazi, daha sonra hafif, orta, şiddetli displazi ve en sonunda karsinoma in situ şeklinde hafifden ağıra gittiği belirtilmiştir.^(22,46,47,48,49,50) Kronik irritasyon respiratuar epitelde metaplastik ve displastik hücrel

değişiklikler oluşmasına neden olur. Bu değişiklikler en sonunda maligniteye veya kronik obstrüktif pulmoner hastalığa veya her ikisine birden neden olur.⁽²⁰⁾ Birçok araştırmacı malign bronşial neoplazmların squamoz metaplazinin displastik veya atipik transformasyonu ile başladığına inanmaktadır.⁽²¹⁾

Genel olarak bakıldığında yedi komponentin sigara içenlerde daha yüksek oranda görüldüğü dikkati çekmektedir. Bu bulgu sigara içenlerde akciğer hastalığının gelişimini ve akciğer irritasyon mekanizmasını açıklamakta yol göstericidir.⁽²¹⁾ Aradaki fark sigara içenlerde, içmeyenlere göre kronik akciğer irritasyonuna konağın verdiği cevaptan dolayı olabilir.⁽²¹⁾

Sigara içenlerle, içmeyenler arasında ilk yapılan analizlerde, sigara içenlerin %91'i ve içmeyenlerin %94'ü sitomorfolojik temelde doğru teşhis edildiği bildirilmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu bulgular bize sigara içenlerle içmeyenler arasındaki farkların incelenmesiyle ilgili yapılan çalışmaların güvenilir olduğunu göstermektedir.⁽²¹⁾

Swan ve ark.⁽²¹⁾ yaptığı bir çalışmada; sigara içenlerle içmeyenler arasındaki farkın cinsiyet ve mesleki iritanlarla değişmediğini, ancak iki grup arasında yaşla bağlantılı olan farklılık ortaya çıktığını bildirmektedirler. Sigara içenlerde yaşla paralel olarak mukus, pigmente makrofaj ve kolumnar hücre miktarında artış olduğunu bildirmektedirler.⁽²¹⁾ Başka bir çalışmada, yaşın sigara içmeyen kadın gruplarında epitel değişikliklerinin sayı ve derecesini fazla etkilememesine karşın, sigara içen erkek grupta yaş ile atipik epitel değişikliklerinin paralel gittiği tespit edilmiştir.⁽²⁸⁾ Çalışmamızda sigara içen grupta mukus, pigmente makrofaj ve kolumnar hücre miktarının yaşla birlikte arttığı dikkati çekmiş olup bu sonuçlar literatürle uyumludur.

Genel olarak sigara içenlerde prodüktif öksürük geliştiği ve balgam çıkardıklarına inanılır, buna rağmen sigara içmeyenlerle ilgili olarak tam tersi düşünülür.⁽²⁰⁾ Schumann ve ark.⁽²⁰⁾ yaptıkları çalışmalarda sigara içmeyenlerin %85'nin rahatlıkla balgam çıkarabileceklerini saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada hiç sigara içmeyen vakalarda az oranlarda makrofajlar, inflamatuvar hücreler ve mukus saptanmışlar.⁽²⁰⁾

Frost ve ark.⁽⁴²⁾ otomatik kantitatif sitolojik sistemlerin kullanılması akciğer kanserlerinin prekürsor lezyonların takibinde önemli olduğunu ifade etmektedirler. Greenberg ve ark.⁽⁴³⁾ balgam yaymalarının hücresel muhtevasının bilgisayarla takibinin yapılmasıyla akciğer kanser patogenezi anlamada faydalı olacağını bildirmektedirler.

Çalışmamızda sigara içenlerde genel yaş ortalamasını 58.06, içmeyenlerde 52.25 dir, Swan⁽²¹⁾ ve arkadaşları çalışmalarında sigara içenlerde 51.5, içmeyenlerde 44.9 olarak bildirilmektedirler.

Pulmoner alveoler makrofajların akut akciğer irritasyonu durumlarında bulunduğu ayrıca sigara içenlerde ve bazı irritan durumlarda miktarının arttığı bildirilmektedir.⁽²²⁾ Mylius ve ark.⁽²⁵⁾ hava kirliliği ve sigara içiminin alveoler makrofaj miktarında artmaya neden olduğunu saptamışlardır. Alveoler makrofajın hava kirliliğine ve sigaranın yaptığı irritasyona akciğerin bir reaksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Çünkü alveoler makrofajların respiratuar sistemin esas savunma birimi olduğu ve kirli havadaki partiküller ve bakteriler gibi birçok partikülü fagozite ettikleri bilinmektedir.⁽²⁵⁾

Çalışmamızda sigara içenlerde alveoler makrofaj ortalamasını 6.0, sigara içmeyenlerde 4.1, pigmente makrofaj ortalamasını sigara içenlerde 6.5, sigara içmeyenlerde 3.7 olarak tespit ettik. Bu alveoler makrofajda %31.66'lık, pigmente makrofajda %43.07'lik bir farkı ifade etmektedir. Swan ve ark.⁽²¹⁾ sigara içenlerde alveoler makrofaj ortalamasını 6.6, sigara içmeyenlerde 4.4, pigmente makrofaj ortalamasını sigara içenlerde 6.3, içmeyenlerde 4.0 olarak bildirmişlerdir. Sigara içenlerde alveoler makrofaj ortalamasında %33.33, pigmente makrofaj ortalamasında %36.50'lik bir farkı ifade etmekte olup bizim çalışmamızla uyumludur. Sigara içenlerde pigmente makrofaj miktarının yaşla birlikte bir artış gösterdiği dikkati çekmektedir. Swan ve ark.⁽²¹⁾ sigara içenlerde pigmente makrofaj miktarında yaşla birlikte artış gösrediğini bildirmektedirler. Bu bulgular çalışmamızla uyumludur. Mylius ve ark.⁽²⁵⁾ sigara içenlerde makrofaj miktarını içmeyenlerin sekiz katı fazla bulmuşlardır.

Vine ve ark.⁽³⁷⁾ 45 yaş üzerinde 14,414 erkek sigara tiryakisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada; balgamda hafif displazik epitel hücre bulguları

taşıyan olguların bile özellikle bronkojenik karsinoma orta derecede eğilimli olduklarını saptamışlardır.

Çalışmamızda sigara içenlerde displazik epitel hücreleri ortalama 0.9 (%17), içmeyenlerde ortalama 0.2 (%1.49) oranında görüldü. Swan ve ark.⁽²¹⁾ sigara içenlerde displazik hücre ortalamasını 0.5, içmeyenlerde 0.1 olarak bulmuşlar. Mbakop ve ark.⁽²³⁾ sigara içenlerde %1 oranında displazi izlemişler. Plamenac ve ark.⁽²⁴⁾ sigara içenlerde %56 içmeyenlerde %16 oranında bildirmişlerdir. Genel olarak bakıldığında sigara içenlerde displazik epitel hücrelerin daha çok görüldüğü dikkati çekmektedir. Sigara içen ve içmeyenlerde görülen displazik ve metaplazik hücrelerin değişik çalışmalardaki oranları Tablo-8'dedir.

	Bizim		Plamenac ⁽²⁴⁾ (%)		Mbakop ⁽²³⁾ (%)	
	Sigar içen(%)	Sigara içmeyen(%)	Sigar içen(%)	Sigara içmeyen(%)	Sigar içen(%)	Sigara içmeyen(%)
Displazi	17	1.49	56	16	1	0
Metaplazi	44	13.43	33	18	36	15

Tablo-8: Sigara içen ve içmeyen olgularda displazi ve metaplazik hücrelerin değişik çalışmalardaki oranları.

Chalon ve ark.⁽⁴¹⁾ yaptıkları çalışmada pulmoner hasarın boyutlarının öğrenilmesinde silli trakeobronşiyal epitelin balgamda takibinin duyarlı bir yöntem olduğunu bildirmektedirler. Materyalimizde kolumnar epitel hücrelerin ortalaması sigara içenlerde 5.1 (%32), içmeyenlerde 2.4 (%18.65) dir. Swan ve ark.⁽²¹⁾ sigara içenlerde kolumnar epitel hücrelerin yaşla birlikte artış gösterdiği, bu ortalamanın içenlerde 4.8, içmeyenlerde ise 2.3 olduğunu bildirmektedirler. Bu bulgularla çalışmamız uyumludur.

Çalışmamızda sigara içenlerde squamoz metaplastik hücre ortalamasını 4.8 (%44), içmeyenlerde 1.8 (%13.43) olarak tespit ettik. Swan ve ark.⁽²¹⁾ squamoz metaplastik hücre ortalamasını sigara içenlerde 3.7, içmeyenlerde 1.6 olarak bildirmektedirler. Mbakop ve ark.⁽²³⁾ sigara içenlerde %36, içmeyenlerde %15 olarak bildirmektedirler. Plamenac ve ark.⁽²⁴⁾ sigara

içenlerde %35, içmeyenlerde ise %18 oranında bulunduğunu bildirmektedir. Bizim bulgularımız uyumludur.

Çalışmamızda mukusun ortalamasını sigara içenlerde 5.0, içmeyenlerde ise 3.2 olarak tespit ettik. Swan ve ark⁽²¹⁾ sigara içenlerde mukusun yaşla birlikte artış gösterdiğini ve bu ortalamanın içenlerde 4.8, içmeyenlerde 3.0 olarak bildirmişler. Sonuçlarımız bu bulgular uyumludur.

Çalışmamızda nötrofil ortalamasını sigara içenlerde 5.9, içmeyenlerde 4.3 olarak tespit ettik. Swan ve ark⁽²¹⁾ sigara içenlerde ortalamayı 6.2, içmeyenlerde 4.2 olarak bildirmektedirler. Sonuçlarımız bu değerlerle uyumludur. Plamenac ve ark.⁽²⁴⁾ sigara içenlerde nörofilleri %48, içmeyenlerde %16 oranlarında bildirmektedirler.

Swan ve ark⁽²¹⁾ sigara içen 349 ve içmeyen 93 vakaya ait balgam yaymalarında yaptıkları kantitatif çalışma sonuçlarının bizim çalışmamızla karşılaştırılması Tablo-9'dadır.

	Sigara içmeyenler (N=134)				Sigara içenler (N=300)			
	Ortalama		SD		Ortalama		SD	
İlojik Komponentier	Çalışmamız	Swan ⁽²¹⁾	Çalışmamız	Swan ⁽²⁵⁸⁾	Çalışmamız	Swan ⁽²¹⁾	Çalışmamız	Swan ⁽²¹⁾
eoler Makrofaj	4.1	4.4	1.5	1.2	6.0	6.6	2.2	1.3
mente Makrofaj	3.7	4.0	1.6	1.1	6.5	6.3	2.2	1.3
rofiller	4.3	4.2	1.8	1.5	5.9	6.2	2.1	1.6
umnar hücreler	2.4	2.3	3.5	3.1	5.1	4.8	1.9	2.8
laplazi	1.8	1.6	2.6	2.4	4.8	3.7	1.3	2.4
plazi	0.2	0.1	0.5	0.3	0.9	0.5	1.8	1.5
kus	3.2	3.0	2.1	2.0	5.0	4.8	2.8	2.3

Tablo-9: Serimizdeki tüm verilerin Swan ve ark⁽²¹⁾ verileriyle karşılaştırılması.

Araştırdığımız alveoler makrofaj, pigmente makrofaj, nörofil, kolumnar epitel hücreler, metaplazik epitel hücreler, displazik hücreler ve mukusun sigara içenlerde içmeyenlere göre genel olarak daha fazla görülmektedir. Roby ve ark.⁽²²⁾ yaptıkları çalışmada, sözünü ettiğimiz yedi sitomorfolojik elemanın sigara içenlerde içmeyenlere göre daha fazla miktarda görüldüğünü bildirmektedirler.

SONUÇLAR

1-Çalışmamızda sigara içenlerde mukus, alveoler makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil, kolumnar epitel hücreleri, metaplazik epitel hücreleri, ve displazik epitel hücreleri içmeyenlere göre daha fazla oranda tespit edilmiştir.

Sigara içenlerde yaşla paralel olarak mukus, pigmente makrofaj ve kolumnar epitel hücre miktarında artış dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar literatürle uyumludur.

2- Çalışmamızda kolumnar epitel hücreler sigara içenlerde ortalama değerini 5.1 (%32), içmeyenlerde 2.4 (%18.65), squamoz metaplazik epitel hücrelerini içenlerde 4.8 (%44), içmeyenlerde 1.8 (%13.43), mukus sigara içenlerde 5.0, içmeyenlerde 3.2, nötrofil sigara içenlerde 5.9, içmeyenlerde 4.3 olarak tespit ettik. Sonuçlar diğer serilerle uyumludur.

3-Çalışmamızda sigara içenlerde displazik epitel hücreleri %17, içmeyenlerde %1.49 oranlarında tespit ettik. Başka bir çalışmada displazik epitel hücrelerini sigara içenlerde %56, içmeyenlerde %16 olarak bulunmuştur.

4- Sigara içenlerin 285'i erkek 15'i kadın olup, genel yaş ortalaması 58.06'dır. Sigara içmeyen 134 vakanın tamamı kadın olup genel yaş ortalaması 52.25'dir.

ÖZET

1992-1995 yılları arasında D.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gelen malign olmayan balgam yaymaları arasından sigara içen 300, sigara içmeyen 134 vakanın preparat ve raporları yeniden değerlendirildi. Her iki grup yedi sitolojik eleman yönünden araştırılıp birbirleriyle karşılaştırıldı.

Araştırılan metaplazik epitel, displazik epitel, kolumnar epitel hücresi, alveoler makrofaj, pigmente makrofaj, nötrofil ve mukus sigara içenlerde içmeyenlere oranla genel olarak daha fazla bulunmuştur. Yaşla paralel olarak sigara içenlerde pigmente makrofaj, mukus ve kolumnar epitel hücresi artış gösterdiği izlendi.

SUMMARY

In this study, the Department of Pathology of Medical Faculty, University of Dicle, during the years 1992-1995 inclusive reveal sputa collected from 300 cigarette smokers and 134 patients who never smoked. All cases didn't have any malign respiratory disease.

Specifically, alveolar macrophages, pigmentation of macrophages, neutrophils, mucus, columnar cells, metaplastic cells, and dysplastic cells were analysed and compared in 300 smokers and 134 nonsmokers. Results indicate that smokers have significantly higher scores on all components than do nonsmokers. Age is associated significantly with pigmentation of macrophages, mucus, and columnar cells.

KAYNAKLAR

- 1-Hacihanefioğlu UH: **Akciğer Patolojisi**. İstanbul Tıp Fak.Yayını. 81-313, Çeliker Matbaacılık Sanayii, İstanbul, 1979.
- 2-Odar İV: **Anatomi Ders Kitabı**. 197-221, Yeni Desen Matbaası. Ankara,. 1968.
- 3-Wheather PR, Burkitt HG, Daniels VG: **Functional Histology**. 179-80,1992.
- 4-Yılmaz A: D.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD. **Uzmanlık Tezi**. 1994
- 5-Koss LG: **Diagnostic Cytology and İts Histopathologic Bases**. Volume Two, Fourth Edition, 607-817, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1992.
- 6-Johnston WW: Cytologic Dignosis of Lung Cancer Principles and Problems. **Path. Res. Pract.** 1-36: 1986.
- 7-Johnston W W, Elson EC: **Comprehensive Cytopathology**. W.B. Saunders Company. 323-27, 1991
- 8-Takhashi M: **Color Atlas of Cancer Cytology**. Lgaru Shoi Ltd. sayfa: 30-31 ve 166-179; Tokyo, 1971.
- 9-Wied LG, Keebler MC, Koss GL, Patten FS Rosentahal LD: **Compendium on Diagnostic Cytology**. 7.Edition, 239-48, 1992.
- 10-Gazioğlu K: **AkciğerHastalıkları**. Cilt 2, 707-771, Tek Ofset Matbaası, İstanbul, 1978.
- 11-Atay Z: Göğüs Organları Hastalıklarının Teşhisinde Sitolojinin Rolü, **Tüberküloz-Toraks**. 21:55-61, 1973.

- 12-Khajotia RR, Mohn A., Pokieser L, Schalleschak J, Vetter V: Induced Sputum and Cytological Diagnosis of Lung Cancer. **The Lancet.** 338:976-7, 1991.
- 13-Balcı K: **Göğüs Hastalıkları.** 3.baskı, 267-305, Atlas Kitabevi, Konya, 1993.
- 14-Yılmaz N: Balgamda Görülen Hücrelerin Morfolojisi, **İ.Ü.Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.** İstanbul. 1982.
- 15-Akkaynak S: **Solunum Hastalıkları Temel Bilgiler ve Tanı İlkeleri.** 249-354, Ogun Kardeşler Matbaası, Ankara,1980.
- 16-Akkaynak S, Akyol T, Enacar N, Menemenli N, Öger O: **Göğüs Hastalıkları.** 2.Baskı, 224-251, Özgün Matbaacılık Sanayii, Ankara, 1976.
- 17-Kamlık N: Akciğer Tümörlerinin Teşhisinde Sitolojik Metodların Karşılaştırılması. D.Ü.Tıp Fakültesi **Uzmanlık Tezi.** Diyarbakır. 1972.
- 18-Minna JD: **Harrisons Principles of Internal Medicine.** Twelfth Edition, 1102-1110, Mc Graw-Hill Book Company, Toronto,1992.
- 19-Sili NM, Aydın K: Günümüzde Akciğer Kanserinin Erken Tanı Olanakları, **Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları.** 36:52-5, 1988.
- 20-Schumann BG, Roby JT, Swan EG, Sorensen WK: Quantitative Sputum Cytologic Findings in 109 Nonsmokers. **Am. Rev. Respir. Dis.** 139: 602-603, 1989.
- 21-Swan GE, Schumann GB, Roby TJ, Sorensen WK: Quantitative Analysis of Sputum Cytologic Differences Between Smokers and Nonsmokers. **Diagnostic Cytopathol.** 7(6): 569-75, 1991.
- 22-Roby JT, Swan GE, Sorensen KW, Hubbard GA: Discriminant Analysis of Lower Respiratory Tract Components Associated with Cigarette Smoking

- Based on Quantitative Sputum Cytology. **Acta Cytologica**. 34(2):147-54,1990.
- 23-Mbakop A, Lobe E, Essimbi F, Juimo AG, Muna W: Cytological Findings in the Sputum of Cigarette-smoking Cameroonians and Non-smoking. **Tropical Doctor**. 21: 42-3, 1991.
- 24-Plamenac P, Nikulin A, Pikula B, Vujanic G: Cytologic Changes of the Respiratory Tract as a Consequence of Air Pollution and Smoking. **Acta Cytologica**. 23: 449-53,1979.
- 25-Mylius AE, Gullvag B: Alveolar Macrophage Count as an Indicator of Lung Reactor to Industrial Air Pollution. **Acta Cytologica**. 30(2): 157-162, 1986.
- 26-Greaves IA: Observations on the Pathogenesis of Chronic Airflow Obstruction in Smokers. Implications for the Detection of 'early' Lung Disease. **Thorax**. 41:81-7, 1986.
- 27-Mason RJ Cigarette Smoking and Health. **Am. Thoracic Society**. Nov. 4: 1133-36,1986.
- 28-Spence H. **Pathology of the Lung**. Pergamon Press, Oxford, Newyok, Toronto, Sydney, Paris, Frakfurd. Vol. 1-2, 1977.
- 29-Lumsden AB, Lean AM, Lamb D: Goblet and Clara Cells of Human Distal Airway: Evidence for Smoking Induced Changes in Their Numbers. **Thorax**. 39:844-49,1984.
- 30-Rees PJ, Chowieny PJ, Clarc TJH: Immediate Response to Cigarette Smoke. **Thorax**. 37:417-22, 1982.
- 31-Hogg JC:The Efect of Smoking on Airway Permeability. **Chest** 83: 1-2, 1983.

- 32-Bertram JK, Regers AW: Recovery of Bronchial Epithelium on Stopping. **Brit. Med. J.** 283:1567-69, 1981.
- 33-Mori WI, Sakai R: A Study on Chronologic Change of the Relationship Between Cigarette Smoking and Lung Cancer Based on Autopsy Diagnosis. **Cancer** 54:1038-42, 1984.
- 34-Nielsen KO, Bak-Pedersen K: Mucus-Producing Elements in the Laryngeal Mucosa in Smokers with Cancer of the Larynx. **Cancer.** 54:61-64, 1984.
- 35-Pershagen G, Hrubec Z., Svensson C: Passive Smoking and Lung Cancer in Swedish Women. **Am. J. Epidem.** 125(1): 17-25, 1987.
- 36-Yeung CM, Buncio A: leukocyte Count, Smoking, and Lung Function. **Am. Jour. Med.** 76: 31-37, 1984.
- 37-Vine MF, Schoenbach JV, Hulka SB, Koch G, Samsa G: Atypical Metaplasia and Incidence of Bronchogenic Carcinoma. **Am. Jo. Epidemio.** 131(5): 781-93, 1990.
- 38-Kamei T, Kohno T, Ohwada H, Takeuchi Y, Hayashi Y: Experimental Study of the Therapeutic Effect of Folate, Vitamin A, and Vitamin B12 on Squamous Metaplasia of the Bronchial Epithelium. **Cancer** 71:2477-83, 1992.
- 39-Madison R, Afifi AA, Mittman C: Respiratory Impairment in Coke Oven Workers: Relationship to Work Exposure and Bronchial Inflation Detected by Sputum Cytology. **J. Chron. Dis.** 37(3): 167-76, 1984.
- 40-Bedrossian CWM, Accetta PA, Kelly LV: Cytopathology of Nonneoplastic Pulmonary Disease. **Lab. Med.** 4:86-95, 1983.

- 41-Chalon J, Tayyab MA, Ramanathan S: Cytology of Respiratory Epithelium as a Predictor of Respiratory Complications After Operation. **Chest.** 67: 32-35, 1987.
- 42-Frost JK, Ball WC, Levin MI, Tockman MS, Eronean YS: Sputum Cytology: Use and Potential in Monitoring the Workplace Environment by Screening for Biological Effect of Exposure. **J. Occupat Med.** 28:692-703, 1986.
- 43-Greenberg SD, Hunter NR, Taylor GR, Swank PR, Winkler DG, Spjut HL, Estrada RG: Application of Cell-Image Analysis to the Diagnosis of Cellular Atypias of Sputum: A Review. **Diagn. Cytopathol.** 2:168-174, 1986.
- 44-Gouveia J, Mathe G, Hercend T, Gros F, Lemaigre G, Santelli G, Homasson JP, Gaillard JP, Angebault M: Degree of Bronchial Metaplasia in Heavy Smokers and its Regression After Treatment with a Retinoid **Lancet** 1:710-712, 1982.
- 45-Roby TJ, Swan GE, Schaumann BG, Enkema LC: Reliability of a Quantitative Interpretation of Sputum Cytology Slides. **Acta Cytologica.** 34:140-46, 1990.
- 46-Konaka C, Auer G, Nasiell M: Pathogenesis of Squamous Bronchial Carcinoma in 20-methylcholanthrene-treated Beagle Dogs. **Analyt. Quant. Cytol.** 4:61-71, 1982.
- 47-McDowell EM, Hess FG, Trump BF: **Epidermoid Metaplasia, Carcinoma in situ, and Carcinoma of the Lung, in Diagnostic Electron Microscopy.** Edited by BF Trump, RT Jones. New York, John Wiley and Sons. 37-96, 1980.

- 48-McDowell EM, Trump BF: Histogenesis of Preneoplastic and Neoplastic Lesions in Tracheobronchial Epithelium. **Surv. Synth. Pathol. Res.** 2: 235-279, 1983.
- 49-Nasiell M, Kato H, Auer G: Cytomorphological Grading and Feulgen DNA Analysis of Metaplastic and Neoplastic Bronchial Cells. **Cancer.** 41:1511-21, 1978.
- 50-Saccomano G, Archer VE, Auerbach O, Saunders RR, Brennan LM: Development of Carcinoma of the Lung as Reflected in Exfoliated cells. **Cancer.** 33:256-270, 1974.
- 51-Trump BF, McDowell EM, Glavin F: The Respiratory Epithelium: Histogenesis of epidermoid Metaplasia and Carcinoma in situ in the Human. **J. Natl. Cancer. Inst.** 61:526-575,1979.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ