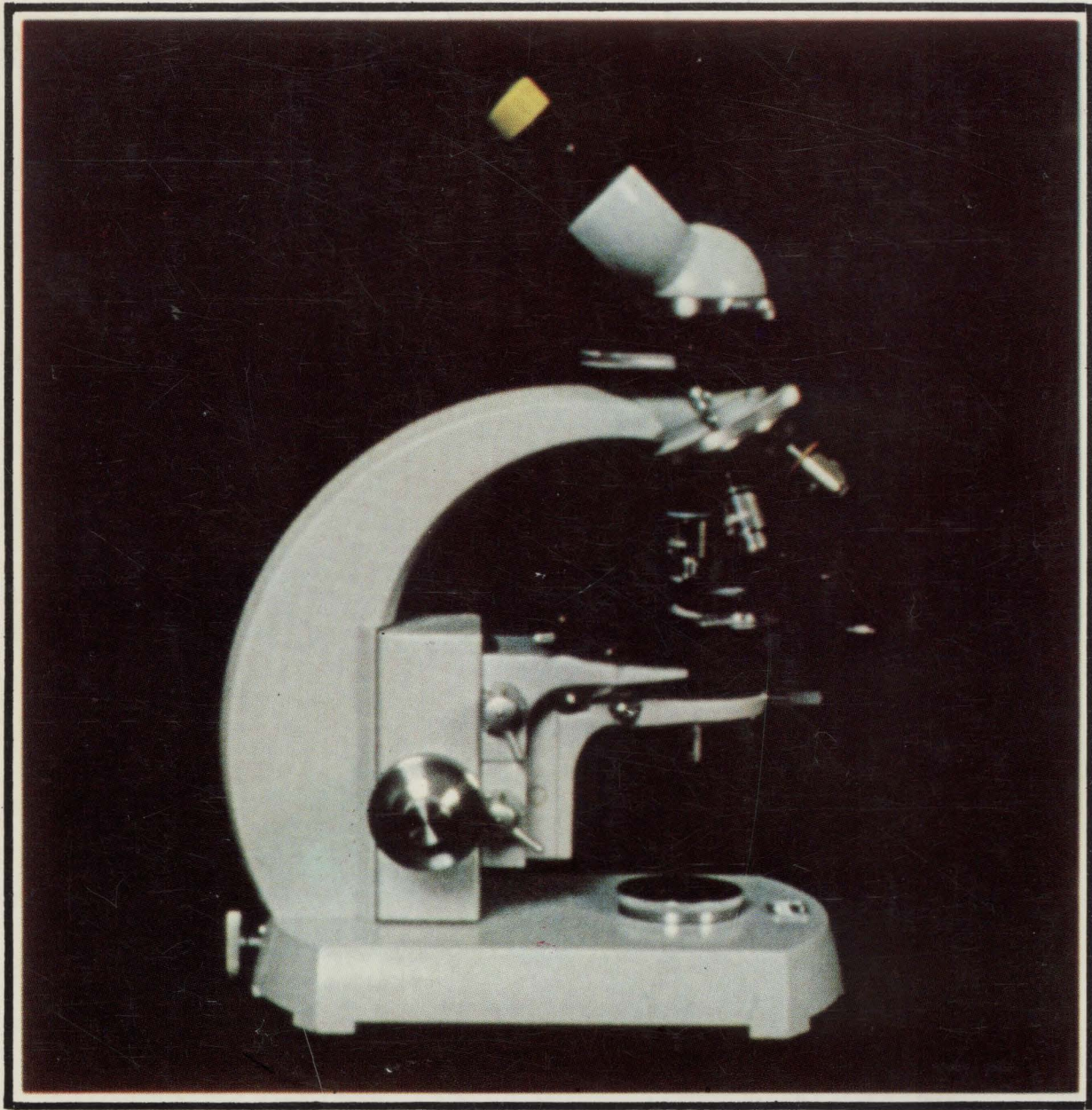



MİKROSKOP ALTINDA SPUTUM

Metinli bir dia koleksiyonu



MİKROSKOP ALTINDA SPUTUM

Solunum yolu hastalıklarında sputumda enflamatuvar sitoloji ve bakterioloji.

Nail'e


Prof. Dr.
A. Rasim KÜÇÜKUSTA
Dip. No: 1953

10.5.96

Metin ve dıalar:

PD Dr. T.C. Medici, Üniversitesinin İç Hastalıkları
Bölümü, Tıbbi Poliklinik, Üniversite Hastanesi, Zürih.

Teknik asistan:

R. Hermann ve M. Weber.

Redaksiyon:

Marcus P. Nester.



İçindekiler

Sayfa

1. Diapozitiflerin listesi	5
1.1. Enflamasyon sitolojisi	5
1.2. Kanser sitolojisi	6
1.3. Sputum bakteriolojisi	7
1.4. Sputumun hücresiz kısımları	7
2. Giriş	9
3. Sputumun “biyolojik” terkibi ve özellikleri	11
4. Kalitatif ve kantitatif enflamasyon sitolojisi	13
4.1. Kalitatif ve kantitatif hücre tayinleri	13
4.2. Malign olmayan, eksfolie ve eksüde olmuş sputum hücreleri	15
5. Kanser sitolojisi	29
6. Sputumun bakteriolojik incelenmesi	30
6.1. Sputumun mikroskopik, bakteriolojik incelenmesi	30
6.2. Kültürel bakteriolojik inceleme	35
6.3. Bakteriolojik sputum incelenmesindeki hata kaynakları	35
6.4. Sputumda bakteriler ve önemleri	38
6.5. Akciğerlerde mantar hastalıkları	45
6.6. Parazitlerin sebep olduğu akciğer hastalıkları	47
7. Sputumun hücresiz kısımları	48
7.1. Kristaller	48
7.2. Curschmann spiralleri	48
7.3. Lif sistemi	48
7.4. Myelin	50
7.5. Corpora amylacea ve diğer konkrementler	50
7.6. Asbest cisimcikler	51
8. Boyama metodları	52
8.1. Kristal moru ile supravital boyama	52
8.2. Papanicolaou - boyama	52
8.3. Ziehl - Neelsen - boyama	53
8.4. Gram - boyama	54
8.5. Pnömonokoklar için tip tayini reaksiyonu	54
8.6. Kalp yetmezliği hücreleri için Berlin mavisi ile boyama	55
8.7. Asit reaksiyonlu mukus-glikoprotein-(AMGP)-liflerinin tanısı için toluidin mavisi ile boyama	55
8.8. DNA liflerinin tanısı için akridin oranj ile boyama	56

9. 1 den 106 ya kadar olan diapozitiflerin açıklamaları.	
9.1. Enflamasyon sitolojisi	57
9.2. Kanser sitolojisi	60
9.3. Sputum bakteriolojisi: Gram - preparatı	60
9.4. Sputumun sellüler olmayan yapı kısımları	61
Diapozitifler.....	63
10. Sputumun diapozitiflerde gösterilen kısımlarının indeksi	65
11. Literatür	80

I. Diapozitiflerin listesi

Dia	Sayfa
1 Sputumun yıkanması (Mulder'e göre)	65
2 Sputumun yıkanması (bizim metodumuza göre)	65
3 Şema çizimi: Sputum hücrelerinin büyüklük karşılaştırması	65

II. Enflamasyon sitolojisi

4 Yassı epitel hücreleri	65
--------------------------------	----

I.II. Bronşial epitel hücreleri

5 Şema çizimi: Solunum yollarının psödo tabakalanmış epiteli	65
6 Titrek tüylü hücreler (umumi bakış)	65
7 Titrek tüylü hücreler (umumi bakış)	65
8 Titrek tüylü hücreler (umumi bakış)	65
9 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	66
10 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	66
11 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	66
12 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	66
13 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	66
14 Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler (Ciliocytophtoria)	66
15 Püskülleşmiş hücreler (Taft) (Ciliocytophtoria)	66
16 Püskülleşmiş hücreler	66
17 Püskülleşmiş hücreler	67
18 Metaplastik, titrek tüylü hücreler ve nötrofiller	67
19 Metaplastik titrek tüylü hücreler	67
20 Becher hücreleri, vakuollerde müküs	67
21 Becher hücreleri	67
22 Becher hücresi	67
23 Becher hücreleri	67
24 İntermedier hücre	67
25 Bazal hücreler	68
26 Bazal hücre	68
27 Bazal hücreleri ve nötrofiller	68
28 Dejenere olmuş bazal hücreler ve nötrofiller	68
29 Dejenere olmuş bazal hücreler	68
30 Dejenere olmuş bazal hücreler	68
31 Fagosit edilmiş bakterilerle birlikte bazal hücre	68
32 Epitel hücresi balonları (Creola cismi)	68

I.12 *Enflamasyon hücreleri*

33	Nötrofil ve bazı histiositler (Genel görünüş)	69
34	Nötrofiller (Genel görünüş)	69
35	Nötrofiller	69
36	Nötrofiller	69
37	Nötrofilde toksik granülasyon	69
38	Nötrofiller	69
39	Nötrofiller ve bazal hücreler	69
40	Nötrofilde fagosite olmuş bakteriler	69
41	Eozinofiller	70
42	Eozinofiller	70
43	Eozinofiller	70
44	Eozinofiller ve nötrofiller	70
45	Histiositler (Genel görünüş)	70
46	Histiositler	70
47	Histiositler	70
48	Histiositler, nötrofiller ve dejenere olmuş hücreler	70
49	Histiosit fagositoza uğramış tozlarla	71
50	Histiositler, fagositoza uğramış tozlarla	71
51	Histiosit, fagositoza uğramış tozlarla	71
52	Histiositler, fagositoza uğramış bakterilerle	71
53	Çok çekirdekli bir histiosit (fagositoza uğramış) bakteri ve vakuollerle birlikte	71
54	Fagosite edilmiş diplokoklu bir histiosit	71
55	Histiositler ve nötrofiller	71
56	Fagosite edilmiş nötrofillerle birlikte histiositler	71
57	Fagosite olan materyele sahip, üç çekirdekli bir histiosit	72
58	Beş çekirdekli bir histiosit	72
59	Vakuollü bir histiosit	72
60	Kalp yetmezliği hücresi	72
61	Monosit ve nötrofiller	72
62	Lenfosit ve nötrofiller	72
63	Lenfositler	72
64	Eritrosit	72
65	Mast hücresi	73

I.2 **Kanser sitolojisi**

66	Keratinleşen yassı epitel karsinomu	73
67	Küçük hücreli anaplastik karsinom	73
68	Büyük hücreli karsinom	73
69	Adenokarsinom	73

I.3. Sputum bakteriyolojisi

Sayfa

70	Karşılaştırma: Bir Gram-preparatının iyi ve kötü boyanması	73
71	Ağız florası ile yassı epitel	73
72	Ağız florası ile yassı epitel	73
73	Haemophilus influenzae	74
74	Haemophilus influenzae	74
75	Pnömonokoklar	74
76	Pnömonokoklar	74
77	Bozulmuş, tahrip olmuş pnömonokoklar	74
78	Pnömonokoklar, pozitif kapsül şişmesi reaksiyonu	74
79	Haemophilus ve pnömonokoklar	74
80	Klebsiella pneumoniae ve haemophilus, nötrofiller	74
81	Klebsiella pneumoniae	75
82	Neisseria catarrhalis	75
83	Mycobactericum tuberculosis	75
84	Mycobactericum tuberculosis	75
85	Tomurcuk mantarları ve miselyumlar	75
86	Miselyum	75
87	Miselyum	75
88	Ekinokok kisti	75

I.4. Sputumun hücresiz yapı kısımları

89	Charcot - Leyden - Kristalleri	76
90	Charcot - Leyden - Kristalleri	76
91	Charcot - Leyden - Kristalleri, polarize olmuş ışık	76
92	Curschmann - Spirali	76
93	Curschmann - Spirali	76
94	Elastiki lifler	76
95	Elastiki lifler	76
96	Asit reaksiyonlu mukus - glikoprotein - lifleri (AMGP)	76
97	AMGP - lifleri, polarize olmuş ışık	77
98	AMGP - lifleri, polarize olmuş ışık	77
99	AMGP - lifleri, polarize olmuş ışık	77
100	Dezoksiribonükleik asit-(DNA)-lifleri, UV-ışık	77
101	DNA - lifleri, UV - ışık	77
102	DNA - lifleri, UV - ışık	77
103	Myelin cisimcikleri	77
104	Myelin cisimcikleri ve histiosit	77
105	Myelin cisimcikleri, polarize olmuş ışık	78
106	Asbest cisimcikleri	78

2. Giriş

Sputum solunum yollarında meydana gelen enflamatuar ve neoplastik prosesleri yansıtan bir muayene maddesidir. Bu karmaşık madde alveolar epitelin ve bronşiyal mukozada meydana gelen eksfoliasyon, eksudasyon, sekresiyon ve transudasyon olaylarının bir ürünüdür.

Sputum, eksfoliasyona uğramış bronşiyal epitel hücreleri ve eksude olmuş enflamasyon hücreleri yanında, bronşiyal mukozanın salgı veren yüksek molekülülü müküslerini ve enflamasyon ürünlerini de ihtiva eder.

Solunum yollarının koruyucu mekanizmasının tüm sellüler ve hümoral kısımları sputumda mevcuttur. (Resim 1)

Mekanik eliminasyon

<i>Solunum mekaniği</i>	<i>Mukozal transport</i>	<i>Alveolo-bronşiyal transport</i>	<i>Kan ve lenf drenajı</i>
Nefes şiddeti Öksürük	Titrek tüylerin faaliyeti Salgı		

Lokal detoksikasyon

<i>Fagositoz</i>	<i>Salgı Yoluyla</i>	<i>İmmunolojik</i>	<i>Doku</i>
Alveolar-makrofajlar	Salgı	İmmunglobulin	Epiteloid hücreler
Histiositler	Lizozim	(S IgA, IgE, IgG, IgM)	Çok büyük hücreler
Nötrofiller	Laktoferrin	Kompleman	Granülom
Monositler	Sekretuar	Properdin	
Eozinofiller	komponent	İnterferon	
	(Transport parçası)	Lenfosit	
	Sürfaktan	Plazma hücreleri	
	a ₁ , -Antitripsin		

Resim 1: Sıvı ve katı inhalasyon rahatsızlıklarında akciğerin koruyucu sisteminin komponentleri.

Sputumun sitolojik, mikroskopik ve bakteriyolojik incelenmesi ile:

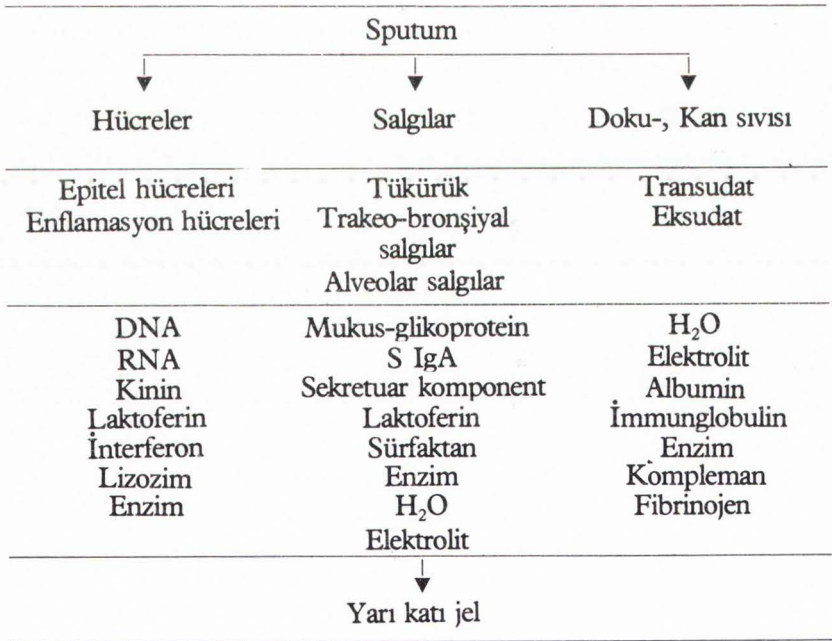
- Solunum yollarının enflamasyonu karakterize edilebilir ve bu yolla değişik solunum yolu hastalıkları birbirinden ayrılabilir.
- Akciğere ait hastalıkların etkenleri saptanabilir.

- c- Çok yönlü koruyucu mekanizmanın etkisi hakkında bilgi kazanılır.
- d- Rasyonel bir farmakoterapi, daha ziyade uygun antimikrobiyal bir kemoterapi uygulanabilir.
- e- Eksfoliasyona uğramış tümör hücreleri yardımıyla bronşiyal karsinom erken tanınabilir.

3. Sputumun “biyolojik” bileşimi ve özellikleri

Sputumun mikroskopik, sitolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde belirli bazı zorluklarla karşılaşılmaktadır. Bunlar bir taraftan inceleme materyelinin bileşimi ve fizikokimyasal özellikleri, diğer taraftan hastalık sürecinin değişik yönlerde seyretmesi sebepleriyle meydana gelirler. Gene aynı şekilde eliminasyonun çeşidine göre, yani ağızdan geçen pasaf demektir, zorluklar ortaya çıkar. Sputum fizikokimyasal olarak kompleks, Newton-olmayan bir maddedir. Sputum sanki bir ağ tabakasından çıkan birbirine bağlanmış filamentöz biopolimerlerden müteşekkil semisolid bir jel görünümündedir. (Resim 2)

Bunlar, ara boşlukları su ve anorganik elektrolitlerle dolu olan bir matriks teşkil ederler. Biopolimerlerde nötral ve asit reaksiyonlu müköz-glikoproteinler veya müküs söz konusudur. Bu maddeler solunum yolları mukozasının salgı bezlerinde ve Becher hücrelerinde oluşurlar.



Resim 2: Sputumun “biyolojik” bileşimi.

DNA = Dezoksiribonükleik asit

RNA = Ribonükleik asit

SIgA = Sekretuar Immunglobulin A

İltihaplı sputumda yüksek molekül   maddeler olarak bronşiyal mukusglikoproteinleri yanı sıra, ölen hücre çekirdeklerinden açığa çıkan dezoksiribon kleik asit de vardır.

Eksfoliasyona ve eksudasyona uğramış hücreler, ayrıca solunum yoluyla alınan bakteriler bu temel madde içinde bulunurlar, mukozal Klerans yoluyla oral şekilde nakledilirler ve sonunda öksürükle dışarı atılırlar.

Eksflamasyonun solunum yollarında farklı yayılışı ve yerleşmesi sonucu hücreler de eşitsiz bir dağılım gösterirler. Düzensiz hücre dağılımı sputum için tipik bir özelliktir.

Düzensiz dağılım gösterenler: Öksürükle çıkan, zaruri bronkopatojen bakteriler ( rn: Haemophilus influenzae ve pnömokoklar).

Düzenli dağılım gösterenler: Bazı ciddi bronş patojenesi gösteren mikroorganizmalar ve bronşiyal salgının pasajında ağız yoluyla bunlarla karışanlar.

Hücrelerin enflamasyonunun lokalizasyonuna, eksfoliasyonun ve eksudasyonun yerine göre, bakteri ve hücrelerin Klerans'ının da cinsi ve süresi değişiklik gösterir. Hücrelerin ve bakterilerin Klerans'ı muhtemelen  z nmeyen diğer kısımlarda olduğu gibidir. Böylece titrektüylü ve Becher hücreleri ile donatılmış solunum yollarından ayrışan hücreler mukozal transportla elimine olurlar. Buna karşılık Bronchioli respiratorii, Ductus alveolares ve alveol hücreleri, ama özellikle lenf ve kan hücreleri, ise uzaklaştırılırlar. Buna uygun olarak yarılanma süreleri de farklıdır:

 z nmeyen tental partiküllerinin radyografik yarılanma süresi büyük bronşlarda ortalama 5.5 saat, k  klerde 13.5 saat, proksimal bronşlarda 33.5 saat ve distallerde 90 saattir.

Buna karşılık alveoler Klerans'ın yarılanma süresi ise 105 ile 817 gün arasında değişmektedir.

Sputumdaki hücre ve bakterilerin düzensiz dağılımı, hücre içi ve dışı enzimatik proseslerle ve hücrelerin bozulmasına sebep olabilecek yavaş Klerans, ve ağız yoluyla dışarı çıkartılan materyelin pasajında orofaringal materyelle olan kontaminasyon, sitolojik ve bakteriyolojik incelemelerin sonuçlarını etkileyebilirler.

4. Kalitatif ve kantitatif enflamasyon sitolojisi

Kalitatif sitoloji, solunum yollarında görülen enflamasyonun tipi, cinsi, morfolojisi ve dışarı atılan hücrelerin dağılımı hakkında, enfeksiyöz veya allerjik yünden mi oluştuğuna dair bilgi verir.

Kantitatif değerlerle enflamasyonun sadece çeşidi değil, ağırlığı ve şiddeti de kavranır ve karakterize edilebilir.

4.1. Kalitatif ve kantitatif hücre hesaplamaları

Basit kalitatif sitolojik incelemeler için, yani önemli sputum hücrelerinin (Nötrofil, eozinofil, histiosit ve bronşiyal epitel hücreleri) yüzde olarak dağılımının tespiti için, taze veya 24 saatlik sputum kullanılabilir. Burada reprezentatif sputum örneklerinin seçimi sputum hücrelerinin ayrılmasında çok önemli bir adım olarak kabul edilir.

Sputum hücrelerinin ayrılması

Sputumun taze veya 24 saatlik olduğu tespit edildikten sonra muamele görmemiş halde veya fizyolojik tuz çözeltisinde yıkanmış olarak damla büyüklüğündeki sputum numunesi % 0.017'lik sulu kristal viyole çözeltisi ile mikroskopta hücresel bileşimi 100 ile 200 kere büyütülmüş olarak incelenir.

Sputumun yıkanması Mulder metoduna veya bizim tarafımızdan verilen tekniğe göre olur. (Dia 1 ve 2'ye bakınız)

Mikroskopik incelemeler için sadece ifraz edilen materyelin sitolojik kriterlerini gösteren sputum numuneleri seçilir, yani histiosit gibi. Orofaringal karışımlar uygun değildir. (Yassı epitel hücreleri; Dia 4). Bunun aynı biçime sahip hücreli bir kısmı immersiyon objektifi vasıtası ile bir ayırım yapılabilmesi için uygundur. (Aşağı yukarı 600-800 kere büyütülmüş olarak)

Hücrelerin dağılımı yüzdesi ya tahmin edilir, ya da şu metoda göre hesaplanır: RIIS ve aynı şekilde BOGGS et.al.'a göre nötrofillerin sayımı sırasında 200 tane nötrofil olmayan hücre de sayılır ve elde edilen değerlerle değişik hücre tiplerinin sıklığı hesaplanır.

Ayrıncı, kantitatif enflamasyon sitolojisi için, yani; sputum hücrelerinin birçok tipinin dağılımının saptanması, örneğin: değişik bronşiyal epitel hücrelerinin veya histiositler (tozlu, vakuollü v.s.) için en az 1 saat içinde alkol-eter karışımı içinde ıslak noktalar tespit edilir, sonradan sabitleştirilmiş yerler Papanicolaou'nun sputum için öngördüğü metoda göre boyanırlar. (Sayfa 54f., paragraf 8.2.)

Sputum hücrelerinin tek tek kantitatif eksfoliasyonunun ve kantitatif eksudasyonunun hesaplanması için ayrıca 2 ölçüm değerine daha ihtiyaç vardır: Hacim ve hücre konsantrasyonu.

Sputum hacminin ölçülmesi

Reprezentatif bir hacim için 24 saatlik sputum seçilir. Hastalardan sadece öksürükle dışarı atılan materyeli biriktirmeleri ve sputumu 24 saatlik toplama süresi içinde oda temperatüründe muhafaza etmeleri istenir. Sputum ya hacim olarak ölçülür ya da ağırlığına göre hesaplanır. (Çevirme faktörü: 0,9858) Ağırlığına göre hesaplama aslında daha emindir, zira direk hacim ölçmesinde köpük ve hava kabarcıkları ölçmeyi etkileyebilirler.

Hücre konsantrasyonunun tespiti

Sputumda mililitrede hücre konsantrasyonu homojen bir numunede, yani hem çok, hem de az hücre ihtiva eden materyellerde saptanmalıdır. Bunun için Oppenheimer et.al. metoduna göre numune 0.5 den 3 ml'ye kadar sulandırılır ve ölçme bir hemositometre ile yapılır: Eritrosit ve yassı epitel hücreleri dışında diğer bütün hücreler sayılır.

Tek tek hücre tiplerinin hesaplanması

Kantitatif hücre değerleri aşağıdaki gibi hesaplanırlar. (Tablo 1) 24 saatlik hacimle sputumun 1 milimetresindeki hücre konsantrasyonu çarpımı 24 saatte dışarı atılan hücrelerin totalini verir. Papanicolaou'ya göre boyanan sputum noktalarının yardımıyla değişik hücre tiplerinin frekanslarının yüzdeleri saptanır. Bu yüzde sayısının diğer hücrelerin totaliyle çarpımı 24 saatte dışarı atılan hücre tiplerinin sayısını verir.

Sputumda hücrelerin çok çabuk bozuldukları görüşüne karşılık, aslında hem 48 saatlik oda temperatüründe bekletme, hem de sputum yapısının enzimler veya ultra ses homojenizasyonu ile formalinle tespitten sonra seyreltilmesi büyük ölçüde hücre bozulmasına sebep olmaktadır. ^{114, 122, 133.}

Rawlins % 1'lik pankreatinle bekletme sonunda iltihaplı sputum hücrelerinde hiç bir zaman bozulma tespit edememiştir. 133 Hücre sayısı 24 saatlik bekletme veya hemen sulandırma işlemlerine bağlı olmaksızın gene aynı değerleri vermiştir.

Gene % 3'lük tripsin çözeltisi ile muamelede, kuluçka süresinin 1 1/2, 6 veya 24 saat ve kuluçka temperatürünün 22C (oda ısısı) veya 37C olması, sputumda hücre sayısı üzerine hiç bir etki yapmamaktadır. 112. Çok hassas olan eozinofil gibi hücreler % 3'lük tripsinle muamelede 24 saatlik kuluçkada da, 90 dakikalıkta da aynı derecede varlıklarını korumuşlardır.

Bütün bunlardan dolayı, sputum hücrelerinin yavaş Klerans'ı ve 24 saati aşan toplama neticesi enzimatik prosesler sonucu bozuldukları iddiası doğru değildir. Ancak iyice yerleşmiş bronşiektazi veya akciğer absesi olan hastaların sputumu devamlı hasar görmüş hücre ihtiva ettiğinden bir istisna teşkil ederler.

Günlük pratik için, basit kantitatif sitolojik, sputum incelemesi uygundur. Yani bu nötrofillerin, eozinofillerin, histiositlerin, titrekt tüylü veya bazal hücrelerin yüzde

olarak hücre dağılımının saptanması demektir. Bu incelemeler hangi solunum yolu hastalıkları olabilir, buna dair işaretler verirler.

Sputumun Gram-preparatları ile bu incelemeler antimikrobiyal bir tedavi gerekli mi sorularının cevaplarını verebilir. Bu incelemeler az zaman alır ve her laborant tarafından uygulanabilir.

Dışarı atılmış değişik sputum hücrelerinin teknik yönden kullanılan ayırıcı, kantitatif incelemeleri belirli sorular için halen askıda durmaktadır.

Tablo I: Sputum hücrelerinin kantitatif eksfoliasyon ve eksudasyonunun hesaplanması.

24 saatlik hücre sayısı

- a- 24 saatlik sputum hacminin ölçülmesi
- b- Numune alımı, sabitleştirilmesi, seyreltilmesi
- c- Mililitrede total hücre sayımı
- d- Mililitrede bulunan hücre sayısı 24 saatlik sputum hacmi ile çarpılır.

Hücrelerin yüzdesel dağılımı

- a- Hücre yıkanır, işaretlenir, boyanır. (Papanicolaou'ya göre)
- b- Hücre tipleri ayrılır ve sayılır (Nötrofillerin sayımı yanı sıra 200 tane de nötrofil olmayan hücre sayısı)
- c- Hücre tiplerinin yüzde oranının hesaplanması

24 saatlik sputumda tek tek hücre tiplerinin sayısı

- a- Tek tek hücre tiplerinin oranının 24 saatlik hücrelerin toplamıyla (hücre sayısındaki gibi) çarpılması.

4.2. Malign olmayan, eksfoliasyona uğramış ve eksude olmuş sputum hücreleri

Sputum hücreleri iki büyük gruba ayrılırlar: (Tablo 2, Dia 3)

- a) Solunum yollarının epitelinden eksfolie olmuş hücreler.
- b) Eksude olmuş enflamasyon hücreleri.

Alveoler epitelin, pnömosit I ve II tipi hücreleri eksfolie olmaz ve sputumda bulunmazlar. İstisnai bir durum olarak, iltihaplı akciğer proseslerinde akciğer parenkiması ölür ve nekrotik materyel dışarı atılır. Bunun yanında, akciğer parenkimasının enflamasyonu sırasında (Pnömoni) alveollere eksude olmuş enflamasyon hücreleri görülür. Aynı zamanda alveollerin savunucu hücreleri olan alveoler makrofajlar da sputumda mevcuttur.

Tablo 2

Sputumda solunum yolları hücrelerinin tanınması

Bronşiyal epitel hücreleri	Enflamasyon hücreleri
Titrek tüylü hücreler	Nötrofiller
Becher hücreleri	Eozinofiller
Bazal hücreler	Histiositler
Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler	a. Bakterilerle
Dejenere olmuş bazal hücreler	a. Büyüklük
Metaplastik hücreler	b. Çekirdek sayısı
Bakterili hücreler	c. sitoplazmatik ilaveler: Toz, bakteri, eritrosit, diğer hücreler, vakuoller.
	Monositer histiositler
	Monositler
	Lenfositler
	Plazma hücreleri
	Mast hücreleri

4.21. Bronşiyal epitel hücreleri

Eksfolie olmuş bronşiyal epitel hücreleri, bronşiyal epitelin 3 değişik psödokatlarından meydana gelmişlerdir. Bunlar, bazal hücre tabakası, intermedier tabaka, titrek tüylü ve Becher hücrelerinin çok iyi ayrılmış luminal tabakasıdır (Dia 5).

Dejenerasyona uğramış ve bronşiyal epitel hücrelerinin metaplastik şekilleri, aynı zamanda intrasitoplazmatik bakterili bronşiyal epitel hücreleri de tanınabilirler. Değişik bronşiyal epitel hücrelerinin çekirdekleri birbirlerine morfolojik yönden benzerlik gösterirler; buna karşılık sitoplazma değişik hücre tiplerini birbirinden ayırır.

Çekirdekler oval ile daire şeklindedirler ve açık bir şekilde tanınabilen bir kromatin yapısı gösterirler. Bazen bir hücrede 2 çekirdek olabilir. Sitoplazma normalde ince retiküler ile granüler arasında bir doku yapısına sahiptir. Bazal hücreler ufaktır, aşağı yukarı lenfosit büyüklüğünde, ve en büyük çekirdek-plazma-relasyonunu ortaya koyarlar. (Dialar 25 den 27 ye kadar). İntermedier tabaka hücreleri daha büyük bir sitoplazma kitlesine sahiptirler ve düzensiz ekseriye poligonal bir yapı şeklindedirler (Dia 24).

Bazal hücrelerden, titrek tüylü ve Becher hücreleri olarak adlandırılan ileri derecede ayrılmış luminal hücreler oluşurlar. Bu yüzden bronşiyal epitelin rejenerasyonu için bazal hücre tabakası mutlaka gereklidir.¹⁶ Bunlar aynı zamanda karsinojenin hedef hücreleridir; etkileri altında bazal hücre, tümör hücresine çevrilir.⁸¹

Tablo 3

Kronik bronşitte sputum hücrelerinin kalitatif ve kantitatif ifrazı. (Orta değerler \pm SD, tam sayılara çevrilmiştir.) 24 saatlik bütün sputum hücrelerinin dağılım oranları. (Medici ve Chodosh'a¹⁰⁹ göre)

	<i>Stabil faz</i>		<i>İlerleme</i>		<i>Remisyon</i>	
24 -saatlik- sputum	23 \pm 19 ml		45 \pm 29 ml		28 \pm 22 ml	
	<i>Sayı</i> x10 ⁶ (24 saatlik)	<i>Yüzde</i> oranlar halinde	<i>Sayı</i> x10 ⁶ (24 saatlik)	<i>Yüzde</i> oranlar halinde	<i>Sayı</i> x10 ⁶ (24 s.)	<i>Yüzde</i> oranlar halinde
1 ml'desputum hücresi	17 \pm 6		31 \pm 15		14 \pm 4	
Bronşiyal epitel hüç.	66 \pm 71	18 \pm 11	176 \pm 180	13 \pm 9	98 \pm 115	22 \pm 15
Nötrofiller	254 \pm 234	69 \pm 19	1119 \pm 818	82 \pm 12	231 \pm 195	63 \pm 20
Histiositler	31 \pm 42	9 \pm 11	25 \pm 31	2 \pm 3	44 \pm 53	11 \pm 13
Eozinofiller	5 \pm 10	2 \pm 5	6 \pm 13	1 \pm 2	5 \pm 13	1 \pm 3
Bakteriler*	9 \pm 16		114 \pm 167		17 \pm 17	

*Bakteriler: Her imersiyon alanına düşen sayı

Kronik bronşitli kişilerin sputumundaki eksfolie olmuş bronşiyal epitel hücrelerinde çoğunluk bazal- ve dejenerasyona uğramış bazal epitel hücreleridir (25-30 arası dıalar) (Tablo 3). Bu ikisi bütün eksfolie olmuş bazal hücrelerin % 67-77'sini kapsarlar.

Bu hücrelerin değişik etkiler sonucu bronşiyal epitelin sıkça ve erken farkedilebilen non spesifik reaksiyonları, yani bazal hiperplazileri sebebiyle, meydana geldikleri tahmin edilmektedir.

Devamlı tekrarlayan eksojen hastalık sebepleri etkisiyle bazal hiperplazi bronşiyal normal rejenerasyon yeteneğinin bozulması şeklinde ortaya çıkabilir. Fakat aynı zamanda enfeksiyonlara ve inhalasyona ait hastalık sebeplerine karşı koymak için bronşiyal epitelin yaptığı, çok az fonksiyon gösteren bir epitel yüzeyinin teşkil ettiği, bir koruma reaksiyonu da olabilir.

Bronşiyal epiteli lumene karşı sınırlayan ve muköz Klerans'a karşı cevap veren kolumnar hücreler, iki şekilde varlıklarını sürdürürler: titrektüylü hücreler bronşiyal mukozada Becher hücrelerine nazaran çok daha fazladır (Dia 6'dan 19'a kadar). Titrektüylü hücrelerin Becher hücrelerine oranları büyük bronşlarda 4:1'dir. Bronşiollerde bir Becher hücresine tekabül eden titrektüylü hücre sayısı yüz'dür.¹³⁵ İki hücre tipi de dikdörtgen biçiminde ve bir yanları çekilerek uzatılmış görünümündedir. Bu uzatılmış kısımda çekirdek bulunur.

Boyları 5-6 µm ve çapları 0.2 0.3 µm olan aşağı yukarı 200 Slia'dan meydana gelmiş bir duvar, her kuyruklu hücrenin luminal tarafını sınırlar (Dia 7, 8 ve 13)⁷⁹. Uçlarından köke benzer oluşumların hücrenin derinliklerine enerji üreten mitokondrilerin yanına kadar uzanan, Slia'daki bazal cisimcikler, luminal uçta diğer yapılardan çok daha açık olarak göze çarpan bazal bir tabaka görülmektedir. (7, 8, 10, 13 ve 14. dıalar).

Tüyler dakikada 700 ile 1400 arası dalgalanma şeklinde vuruş yaparlar ve trakeada 5 µm kalınlığındaki muköz tabakasını ortalama 4.7 µm/dak. hızla oral yoldan naklederler.^{79, 171}

Kronik bronşitte titrektüylü hücrelerin eksfoliasyonu, tek tek hücreler ve dejenerasyona uğramış hücre şekilleri biçiminde meydana gelirler. (6'dan 13'e kadar olan dıalar). Bunlar bronşitlilerin sputumunda bütün eksfolie olmuş bronşiyal epitel hücrelerinin % 20'sini teşkil ederler.

Bronşiyal astımda bunların dışında epitel hücre kümeleri veya Creola cisimleri olarak adlandırılan titrektüylü hücre toplulukları bir bütün halinde sputumla dışarı atılırlar.^{72, 120} (Dia 32, Tablo 5). Becher hücreleri titrektüylü hücrelerininkine benzer bir yapı gösterirler; salgılama sistemleri gene aynı şekilde luminal kısımdadır ve burada dışa doğru bir çıkıntı teşkil etmiştir. (20 - 23 arasındaki dıalar). Sentezi kaba endoplazmatik retikülde (protein merkezi) ve Golgi-apareyinde (karbonhidrat, su ve kükürt iyonlarının proteinlere yüklendiği yer) oluşan müküs sekresyonu merokrinik bir mekanizmaya göre yürür, bu da hücrelerin kesinlikle hiç bir zarara uğramadıkları anlamına gelir. Sputumda bu hücreler özellikle müküslerden dolayı çok zor tanınırlar ve dejenerasyona uğramış tüylü hücrelere benzerler, yalnız bunlarda plaka yoktur.

Becher hücrelerinin hiperplazisi, kronik bronşitin histopatolojik yönden tipik bir belirtisidir.¹³⁵ Fakat bu olay tubuloasiner salgı bezlerinin hipertrofinin de eklenmesiyle, bronşiyal astımda, sigara içen ve içmeyenlerde de çok yaşlı hastalarda da ispat edilebilmektedir.^{4, 41, 48, 68, 159}

Solunum yollarının mükosilier Klerans'ı efektif bir titrete tüy faaliyeti ile optimal fizikokimyasal özelliklere sahip bronşiyal salgılaşmanın kombine aksiyonlarının neticesidir. Bu yüzden, fonksiyonel yönden önemli olan titrete tüylü ve Becher hücrelerinde meydana gelecek büyük bir kayıp oranı lokal temizlemeyi de etkileyebilmektedir. Yetersiz Klerans, bronşiyal salgılaşmanın lokal olarak stazına, obstrüksiyona ve enfeksiyonlara sebep olur. Bundan dolayı karsinojenler bronşiyal epitel ile uzun bir süre temas halinde olurlar.

Bronşiyal epitel hücreleri dejenerasyona uğramış bazal hücreler, dejenerasyona uğramış titrete tüylü hücreler, metaplastik hücreler, bakterili bronşiyal epitel hücreleri şeklinde ayırılabilirler. (9 ile 19 arasındaki ve 28 ile 31 arasındaki dialar). Bronşiyal epitel hücrelerinin tipik dejeneratif değişimleri, titrete tüylü hücrelerin kaybı (10-12 arasındaki dialar), Papanicolaou tarafından tasvir edilen Ciliocytophtoria (epiteliotoksik respiratorik virüsler tarafından oluşturulan tüylü hücrelerin dejenerasyonu. 14 - 17 arası dialar)¹²⁶, şeklindedirler.

Dejeneratif değişiklikler çekirdekte, sitoplazmada ve titrete tüylü hücrenin tümünü kapsarlar: hücre çekirdeğinde piknoz, hiperkromazi ve şişip, göbeklenme oluşumu. Sitoplazmaya asidofil ilaveler olur, kırmızı renge bürünür, tuft olarak adlandırılan çekirdeksiz püskülleşmiş titrete tüylü hücreler (15 - 17 arasındaki dialar) ve diğer hücre fragmanları (çıplak çekirdek v.s.) eksfolie olur.^{126, 130}

Metaplastik hücreler şu şekilde belirlenir: anormal çekirdek yapısı veya oranı kırmızı renkte sitoplazma, keratinizasyon şüphesi uyandıran bazı işaretler.¹²⁵ (18 - 19 dialar). Metaplastik bronşiyal epitel hücreleri, solunum yollarının değişik hastalarında ortaya çıkarlar: bronşiyal karsinom, bronşiektazi, kronik bronşit, bronşiyal astım, tütün tiryakiliğinden doğan kronik bronşit, bronşiyal astım, tütün tiryakiliğinden doğan kronik inhalasyon, enzimler, antibiyotikler ve steroidler.^{15, 45, 119, 148, 161}

Bunlara ilaveten metaplastik hücreler çocukların, sigara içmeyenlerin, şarkıcıların ve nefesli sazlar çalan çalgıcıların "sıhhatli" bronşiyal epitellerinde de bulunabilirler.^{131, 151} Demek ki bronşiyal epitelin non spesifik bir reaksiyonu söz konusu olmakta ve hiçbir zaman pramalgın belirtisi olarak tanımlanmamalıdır.

4.22. Enflamasyon hücreleri

Enflamasyon hücreleri bronşiyal salgıda ve sputumda görülen hücrelerin çoğunluğunu teşkil edip, miyelositik, lenfatik ve mononükleer-fagositik hücre sisteminin bütün tiplerini kapsarlar.⁸⁵ Bunlar primer fonksiyonları açısından fagositler ya da immunolojik savunma hücreleri olarak sınıflandırılırlar. Ancak solunum yollarının bütün bu hücreleri herhangi bir şekilde bu iki fonksiyonu da yaparlar. Bunlar solunum yollarının hücresel savunma mekanizmalarıdır. (Tablo 1, dia 3'e bakınız).

Spesifik hücre tipleri bir taraftan dirsek sirkülasyondaki kandan gelirken, diğer taraftan, kandan çıktıktan sonra bir matürasyon geçirdikleri, dokudan meydana gelirler. Miyelositik hücre dizisinden polimorfonükleer nötrofiller ve eozinofiller çok kolay ayırdedilebilirler. Fagosite edilmiş bakterili nötrofillerin tespiti nötrofillerin in-vivo fagositozu için relatif bir ölçü teşkil ederler.

Mononükleer-fagositozlu hücre sisteminin temsilcileri olarak monositler ve aktif histiositler veya makrofajlar mevcuttur. Bu hücreler fagosite olmuş değişik maddeler, boyutları ve çekirdek muhteviyatı açısından birbirlerinden ayrılırlar. Lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri de sputumda belirlenebilirler. Ancak çok küçük sayıda bulunurlar. Sputum hücrelerinin çoğunluğunu kandan oluşan polimorfonükleer nötrofiller teşkil ederler. (Dialar 33'ten 40'a kadar). Olgunlaşmış şekilleri salgı verebilen bir çekirdeğe sahiptirler. Çekirdek bölümleri arasındaki birleşmeler kesin seçilemediğinden, ekseriya çok çekirdekli gibi görünürler. Büyüklükleri 10 ile 15 µm arasında değişir ve sputumda yuvarlak, oval'e kadar çeşitli biçimlerde görülürler. Belirlenmemiş preparatın granülası, çok sık Brown moleküler hareketlerini gösteren ince koyu noktalar halindedirler. (Dia 35, 36).

Granülanın konglomerasyonu, toksik granülasyonlar ve fagosite olmuş maddeler çok kolay ayırdedilebilirler. (Dia 37) İçlerinde Papanicolaou metoduna göre boyanarak işaretlenmiş nötrofiller, büyüklükleri ve mavi gri, bölümlü çekirdekleriyle göze çarparlar, granula buna karşılık sınırsızdır ve sitoplazma genellikle nettir. (Dialar 38, 39).

Dejeneratif olaylar ve fiksasyon sonucu nötrofillerin boyutları değişebilir. Toksik granülasyon gibi intra sellüler bakteriler de Papanicolaou preparatında tanınabilirler (Dia 40).

Aynı anda birçok yerde bulunan ve polimorfonükleer nötrofillerin fizyolojisi ve fonksiyonu geniş deneysel ve klinik incelemeler sayesinde kısmen tanınmaktadır. Bu hücrelerin herhangi bir tahrikte ilk diapedezi enflamasyon şeklinde olur ve ister enfeksiyöz (viral, bakteriyel), ister fiziki ve kimyasal sebeplerden olsun, sputumda nötrofillerin artışı, solunum yollarında enflamasyon aktivitesinin artışına tekabül eder.

Nötrofillerin damarlardan dokulara doğru olan aktif kemotaktik akım ve bu hücrelerin eksudasyonu, solunum yollarının enfeksiyonlara karşı savunmasının birinci fazını teşkil ederler. Bu hücreler klinik yönden stabil kronik bronşitli hastaların sputumunda en önemli yeri tutar, tüm sputum hücrelerinin aşağı yukarı 2/3'ünü kapsarlar (Tablo 3).

Bu hücrelerin sayısı ve sıklığı bir hastalığın ilerlemesi süresinde önemli ölçüde artar. 24 saatte milyarlarca nötrofil eksude olur ve sputum hücrelerinin % 80'inden fazlası nötrofillerdir. Kronik bronşiyal astımda çoğu zaman enfeksiyon olmadığı halde nötrofiller çok yüksek sayıda bulunurlar (Tablo 4 ve 5). Bronşiyal mukozanın tahribatlı proseslerinde (bronşiektazi gibi) sputum hücrelerinin % 90'ından fazlasını hasar görmüş nötrofiller teşkil ederler.

Bakteriyel pnömoniler ve akciğer abselerinde de sputum hücrelerinin çoğunluğunu nötrofiller teşkil ederler. Miktar bakımından sputuda enflamasyon

hücreleri olarak ikinci sırayı alan histiositlerin veya makrofajların büyüklükleri 10 ile 40 µm arasında değişmektedir. (45 ile 59 arasındaki dialar).

Genellikle tek hücreli, biraz eliptoid ve eksantrik biçimde yerleşmiş çekirdek ihtiva ederler. Fakat çok çekirdekli histiositlere de rastlanır (53, 57 ve 59 dialar). Çekirdek genellikle şeffaf, çok ince kromatin yapısına sahiptir ve bir veya iki nükleol ihtiva eder. Sitoplazma ya uniform, ince retiküllü yapıdadır, ya da fagosite olmuş maddelerle doludur, (örn. toz parçacıkları, bakteriler, çekirdek ihtiva eden hücre materyelleri, lipidler veya eritrositler) (49-57 arası dialar). Sitoplazmalarında hemosiderin ihtiva eden histiositler kalp yetmezliği hücreleri olarak nitelendirilirler. (Dia 60)

Histiositlerin sitoplazmaları çok çabuk ve etkili bir şekilde kristal viyole ile boyanırlar. (46'dan 49'a kadar olan dialar). Papanicolaou metoduna göre boyanan preparatlarda histiositler tıpkı belirlenmemiş preparattaki gibi bir morfoloji gösterirler. (50'den 56'ya kadar olan dialar). Boyanmamış olan sitoplazma genellikle sarı kahverengi bir tondadır. (Tütün artıklarından dolayı). Bu pigmentlerin bazıları UV-ışıkta fluoresans gösterirler.¹⁶⁴

Her ne kadar mononükleer fagositler, histiositler, nötrofillere oranla sputumda daha az sayıda ve sıklıkta bulunurlarsa da (Tablo 3 ve 4), solunum yollarının en aktif sellüler savunma mekanizmalarına dahildirler.¹⁰⁹ Bunlar diğer görevleri yanı sıra solunum yoluyla alınmış zararlı maddelerin ve enfeksiyöz parçacıkların eliminasyonu ve lokal detoksifikasyonundan, hücre materyelinin, esansiyel ve fonksiyonunu kaybetmiş hücrelerin tahrip edilmesinden sorumludurlar. Bunlar fagosite olmuş maddelerin entijenisitesini modifiye ederek ve enformasyonu immunkompetan hücrelere ileterek immunolojik reaksiyonları geliştirirler. Bundan başka histiositler solunum yollarının antimikrobiyal immunitesine ait efektör hücreler niteliğindedirler.^{61, 78, 100, 127, 144, 162}

Histiositlerin prekürsörleri sayılan, monositler, boyutları, ince retiküle olmuş kromatinli, içeri doğru girintili çekirdekleri ve nisbeten açık renkli sitoplazmaları ile bunlardan ayrılırlar. (Dia 61). Monositten histiosite geçiş durumunu yansıtan monositer histiositler şu iki nedenlerden ayırddilirler:

- 1- Hala tipik monosit çekirdeğine sahiptirler
- 2- Sitoplazma ise histiositlerin karakteristik örneklerini göstermektedir.

Eozinofiller nötrofillere benzer, ancak daha büyük ve eşit biçimli granülleri sayesinde bir farklılık gösterirler (41 - 44 arasındaki dialar). Granülleri sanki bir zar tarafından kaplanmış gibidir ve kristal viyole ile boyanmış, belirlenmemiş bir preparatta siyahımsı bir renktedirler (41 - 43 arasındaki dialar).

Granüla arasında vakuoller bulunur. Çekirdek ya segmentsizdir ya da iki segmente sahiptir. Papanicolaou preparatlarında da eozinofiller nötrofiller benzerlik gösterirler, ancak çekirdek çoğu kez iki segmentlidir. Granula altın sarısı renge boyanmış görünümündedir (Dia 44).

Nötrofillerin aksine eozinofillerin fonksiyonları ancak kısmen bilinmektedir. Özellikle immunolojik proseslerde yer alırlar: bütün hiper sensitivite reaksiyonlarında ve kemotaktik şekilde etki eden fagosite immun komplekslerinde

“andikatör hücreleri” olarak bulunurlar. Meydana gelişleri dolaşımdaki T-lenfositleri ile ilgilidir.^{93, 165} Dış çevre ile temasta bulunan dokulardaki lokalizasyonu ve enflamasyondaki davranışlarıyla eozinofiller savunma mekanizmasında önemli bir yer alırlar.^{146, 165}

Solunum yollarının immunolojik durumuna göre eozinofillere bronşiyal mukozada, akciğer dokusunda ve sputumda değişik miktarlarda rastlanır. Kronik bronşitte mukozada eozinofillerin lokalize birikimi görülür, bunlar bütün sputum hücrelerinin % 5'ini kapsarlar.¹⁰⁹ (Tablo 3 ve 4) Buna karşılık allerjik bronşiyal astumda, bronşiyal mukoza eozinofillerle yaygın olarak filtre edilir. Sputum hücrelerinin % 20-90'ı eozinofillerdir (Tablo 4 ve 5).

Eozinofiller, akciğer dokusundaki eozinofil pnömonilerinde bulunurlar, sputumda da görülebilirler.

Lenfositler ince, açık mavi sitoplazmaları ve büyük yuvarlak, kalın ve kaba yapılı çekirdekleriyle karakterize edilirler. (62 ve 63. dıalar) Sitoplazmatik granüla çok nadirdir. Bunlar, morfolojik yönden belirlenmemiş preparatta olduğu kadar, tespit edilmiş ve Papanicolaou'ya göre boyanmış preparatta da aynıdır. Lenfosit ile Bazal hücrenin ayırımı çoğu kez zordur (Dia 64).

Plazma hücrelerine sputumda ender rastlanır. Belirlenmemiş preparatta eksantrik şekilde yerleşmiş yuvarlak çekirdek mevcuttur. Çekirdek içinde karakteristik koyu kromatin vardır. Bu haliyle tekerlek parmakları yapısı gözükmemektedir, ancak Papanicolaou'ya göre boyanan preparatlarda, bu tekerlek parmakları belirgindir. Sitoplazma bazofil şekilde boyanır ve vakuoller sahiptir.

Lenfositler ve plazma hücreleri solunum yollarının hümoral ve hücresele bağışıklık reaksiyonlarından sorumludurlar.^{76, 100, 162}

Kronik bronşitli veya bronşiyal astumlu hastaların solunum yollarının bronşiyal sub mukozasında lenfosit ve plazma hücreleri birikimi belirlenmiştir.^{31, 76} Bu hücreler immun globulinlerden A, G, M ve E³¹ yi ihtiva ederler.

Lenfosit ve plazma hücreleri sputumda genellikle az sayıda bulunurlar.¹⁰⁹

Mast hücreleri ister belirlenmemiş, ister Papanicolaou preparatında olsun, sputumda çok zor gösterilebilirler. Bunlar özel olarak bazik anilin boyaları ile renklendirilirler. Mast hücrelerinin metakromazisi ve bazofillerin Toluidin mavisi ile boyanması, bunlarda mevcut asit karakterdeki intrasellüler mukko polisakaritlerin (Heparin, hiyaluronik asit) neticesidir.¹⁷

Mast hücreleri takriben 15 ile 30 μ m büyüklüğündedir. Sitoplazma, polarize ışıktaki parlayan büyük granülayla doludur, nükleus genellikle görünmez. Mast hücreleri solunum yollarında, trakeada, bronş ve bronşiolerde ve damarların civarında subepitelyal olarak bulunurlar.¹⁴⁷ Granüları biolojik yönden yüksek aktivite gösteren maddeler ihtiva eder. (Histamin, serotonin, heparin). Bu mediatörler özellikle allerjik enflamasyonlar çok aktiftirler.¹⁷

Mast hücreleri astumluların, aynı zamanda bronşitlilerin de sputumunda ortaya çıkarlar. Histamin açığa çıkarıcı 48/80 yardımıyla selektif olarak degranülasyona uğrarlar.¹⁴⁷ En iyi şekilde belirlenmemiş veya kristal viyole preparatında izlenebilirler. (Dia 65)

4.23. Spesifik olmayan kronik solunum yolları hastalıklarının enflamasyon sitolojisi

Spesifik olmayan kronik solunum yolları hastalıkları şunlardır:

Kronik bronşit (KB)

Kronik bronşiyal astım (KBA)

Kronik astmoid bronşit (KAB)

Kronik bronşit ve kronik bronşiyal astımın kombinasyonu (KB + KBA)^{14, 172, 177}

Kronik bronşitin diğer üç kronik bronşiyal hastalıktan klinik yönden ayrılıp tanımlanması kolay olmamaktadır. Bu ayırma kronik bronşitle kronik bronşiyal astım arasında daha kolaydır: (KB ve KBA) Ancak aşağıdaki kombinasyonları birbirinden ayırmak zordur:

(KB, KBA ve KAB)

(KB, KBA ve KB + KBA)

(KAB ve KB + KBA)

Değişik hastalıklarda sputum hücrelerinin eksfoliasyonu ve aksudasyonu görünüşte birbirlerinden ayrıldığından, ayırma işi birçok durumlarda sputumun sitolojik yönden incelenmesiyle olur. (Tablo 4 ve 5).

Epitelin kalitatif yönden farklı eksfoliasyonu, buna sebebiyet veren patofizyolojik mekanizmayı ve değişik enflamasyon tipini aksettirir. Allerjik enflamasyonlarda subepitelyal ödem bütün epitel tabakasının eksfoliasyonuna sebep olur,^{41, 120} buna karşılık kronik bronşitte bu tasvir edilen şekil hücre topluluklarına değil de, tek tek hücrelerde meydana gelir.³⁴ Kronik astmoid bronşitte tespit edilen değerler bu açıdan allerjik bir komponenti düşündürür. Buna karşılık nötrofillerin en büyük kısmı kronik bronşitte, en azı da bronşiyal astımda bulunur. Kronik bronşitli ve astımlı hastalar haricinde diğer kategorilerdeki hasalarda histiosit sıklığı aşağı yukarı aynıdır ve bu hastalıkların stabil fazları için karakteristik değerlere eşir.

Beklenildiği gibi, astımlı hastaların aşırı duyarlılığı yüksek miktardaki eozinofillerle ifade edilir.

Bronşiyal mukozanın enflamasyon aktivitesi bir taraftan ifraz edilen hücrelerden, diğer taraftan sputumun hücresel olmayan kısımlarından tanınır. (Tablo 4). Değişik solunum yolları hastalıklarında hem hücre hacmi hem de konsantrasyonu farklıdır. 24 saatlik sputum hacmi kronik astmoid bronşitli hastalarda en yüksek, astımlılarda ise en küçük orandadır. En düşük hücre konsantrasyonu ise astımlıların sputumunda görülmektedir, buna karşılık diğer kategorilerdeki hastaların sputumlarında ml'de aşağı yukarı eşit miktarda hücre ifraz edilir.

Bunlara karşılık kronik astmoid bronşitteki bronşiyal epitel hücrelerin kantitatif eksfoliasyonu en yüksek derecededir. Bundan şu sonuç çıkarılabilir: bu hastalıkta bronşiyal epitel diğer hastalıklara nazaran daha geniş bir şekilde etkilenmektedir. Ama belki de bu hücrelerin bazal kapasiteleri temelden değişiktir. Bu büyük ifraza uygun olarak çok sayıda nötrofil eksude olur. Histiositler en çok bronşitlilerde, en az da kronik bronşitli ve bronşiyal astımlılarda ortaya çıkar.

Tablo 4

Kronik non spesifik solunum yolları hastalıklarında sputum hücrelerinin kalitatif ve kantitatif değerleri. (Ortalama değerler SD, tam sayıya çevrilmiştir.) 24 saatlik sputum hücrelerinin yüzde halinde ayrılması (Medici ve Chodosha göre).

	KB		KAB		KBA		KB ± KBA	
24 saatlik sputum	25 ± 16 ml		33 ± 25 ml		13 ± 9 ml		18 ± 13 ml	
	<i>sayı</i> <i>x 10⁶</i> <i>(24 saatlik)</i>	<i>sıklık</i> <i>yüzdeleri</i>	<i>sayı</i> <i>x 10⁶</i> <i>(24 saatlik)</i>	<i>sıklık</i> <i>yüzdeleri</i>	<i>sayı</i> <i>x 10⁶</i> <i>(24 saatlik)</i>	<i>sıklık</i> <i>yüzdeleri</i>	<i>sayı</i> <i>x 10⁶</i> <i>(24 saatlik)</i>	<i>sıklık</i> <i>yüzdeleri</i>
<i>1 ml'deki sputum hücreleri</i>	11 ± 4		13 ± 9		14 ± 5	±	14 ± 5	
Bronşiyal epitel hücreleri	38 ± 32	15 ± 7	67 ± 60	21 ± 11	27 ± 20	26 ± 9	33 ± 20	17 ± 5
Nötrofiller	198 ± 141	72 ± 14	325 ± 397	64 ± 19	53 ± 44	49 ± 20	138 ± 98	70 ± 15
Histiositler	25 ± 33	11 ± 14	20 ± 23	9 ± 8	10 ± 8	11 ± 10	7 ± 8	3 ± 3
Eozinofil	2 ± 2	1 ± 2	7 ± 8	3 ± 3	12 ± 11	12 ± 11	15 ± 19	9 ± 12

KB: Kronik bronşit, KAB: kronik astmoid bronşit, KBA: kronik bronşiyal astım

Tablo 5

Kronik non spesifik solunum yolları hastalıklarında sputum'a ait kalitatif sitolojik bulgular. (Chodosh'a³² göre modifiye edilmiştir.

	KB	KB	KAB	KBA
Hücreler	Akut safha	Stabil safha		
Bronşiyal epitel hücreler	% 5 - 25 genellikle tek başına, çoğunlukla piknotik dejenerasyona uğramış, koyu çekirdekli ve büzülmüş sitoplazmalı, ekseriya tüyler yoktur ama bazal tabaka mevcuttur.	% 5 - 25	% 10 - 30	% 15 - 35 genellikle topluluk halinde (Creola cisimleri) ekseriya çok şişmiş bir şekilde, fakat tüyleri mevcut
Histiositler	< % 5 ekseriya sarı kahverengi bir tonda, (tütün kullanımından dolayı!) tozlu, bakterili, lipidli.	% 5 - 30	% 5 - 30	% 5 - 30 bariz vakuollü, sarı renkte kristalize olmuş partiküller.
Nötrofiller	% 75 - 95	% 60 - 85	% 60 - 85	% 10 - 70
Eozinofiller	< % 2	< % 5	% 5 - 20	% 5 - 90 ekseriya Charcot - Leyden kristalleri

KB : kronik bronşit, KAB : kronik astmoid bronşit, KBA: kronik bronşiyal astım

Bu durum da tahmin ettiğimiz gibi, kronik bronşitin stabil fazda olmadığına delalet eder. Ek olarak bronşiyal astımı olan bronşitli ve astımlı hastalar en çok eozinofil eksude ederler.

Bu sonuçlara göre diyebiliriz ki, kronik astmoid bronşit, sputum hücrelerinin dağılışı ve enflamasyon tipi açısından kronik bronşitle kronik bronşiyal astım arasında yer alan diğer nonspesifik kronik solunum yolları hastalıklarından daha farklı ve ayrı bir hastalıktır.

Hem kronik bronşitli, hem de kronik bronşiyal astımlı hastalarda, daima sitolojik enflamasyon örneğinde ön plandaki komponent saptanmalıdır.

4.24. Kronik bronşitin alevlenmesi sırasındaki enflamasyon sitolojisi

Kronik nonspesifik solunum yolları hastalıkları için, -bu durumda kronik bronşit kastedilmektedir- nükseden klinik ve fonksiyonel ilerlemeler karakteristiktir. Klinik teşhisleri sitolojik, bakteriyolojik ve bazı şartlarda biokimyasal sputum incelemeleriyle saptanır.²³

Alevlenmeler, iltihaplı sputum hacminin artması, ifraz edilen sputum hücrelerinin sitolojik yönden çoğalmalarıyla tanınırlar. (Tablo 3) İlerleme sırasında bronşiyal epitel hücrelerin çoğalması, solunum yollarındaki patolojik proseslerin yayılması sonucu meydana gelir. Postenfeksiyöz fazda hücre sayısında azalma olur, ancak stabil faza göre bu durumda gene de daha yüksek bir seviyeye sahip bulunur. Frekansta ise tam aksi bir durum vardır. Frekans, nötrofillerin massif eksudasyonu sebebiyle, akut fazda düşer ve remisyonunda yeniden yükselir.

Nötrofiller bu üç klinik safhada mevcut en yoğun sputum hücreleridir. Sayıları ve frekansları akut enfeksiyon sırasında yükselir, 3 veya 6 gün sonra azalmaya başlar ve postenfeksiyöz fazda son değere erişirler. İlerleme sırasında nötrofillerin artışı bu yüzden artan enflamasyon aktivasyonuna tekabül eder.

Enflamasyon hücreleri olarak histiositler, sputumda sıkça ortaya çıkmada ikinci derecede bir yer almalarına rağmen, savunma mekanizmasında primer bir önem taşırlar.⁶¹

Sayıları ve frekansları akut enfeksiyon süresinde azalır ve iyileşme safhasında artar. Enfeksiyon sırasında histiositlerin düşük sayısı bu hücresel savunma mekanizmasının görevini yerine getirememesi anlamını taşır. Buna karşılık kronik bronşitli hastaların sputumunda bulunan çok sayıda histiosit ise bu hastalığa karşı stabiliteyi, iyileşmeyi ve tesirli savunma mekanizması anlamını verir.

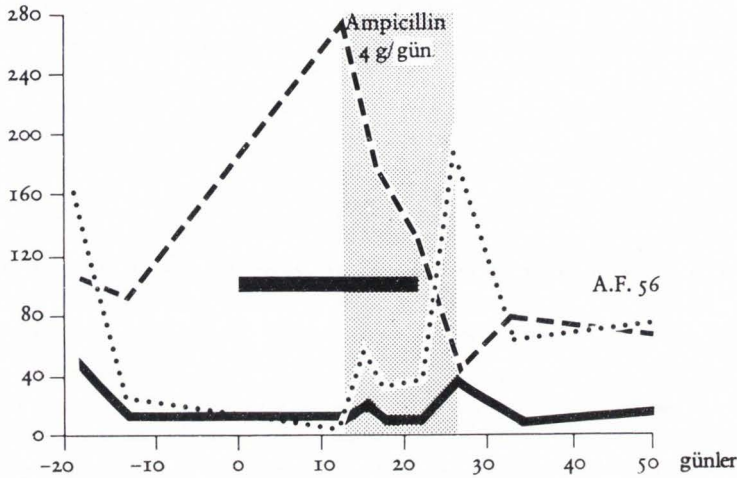
Günlük pratikte ifraz edilen sputum hücrelerinin yüzde olarak dağılımı, yıkanmış, taze veya 24 saat bekletilmiş sputumun mikroskopik yönden incelenmesiyle yapılır.

Kronik bronşitin bakteriyel alevlenmesi, bu basit sputum incelenmesi yoluyla Gram preparatı ile birlikte çok rahat tanınır ve allerjik (eozinofil) veya viral şartlarda meydana gelen alevlenmelerden (önemli sayıda bakteri olmadan enflamatuvar sputum bulguları, ciliocytophtorianin ortaya çıkışı) bu incelemelerle makroskopik, idantik, iltihaplı sputumla ayrılırlar.

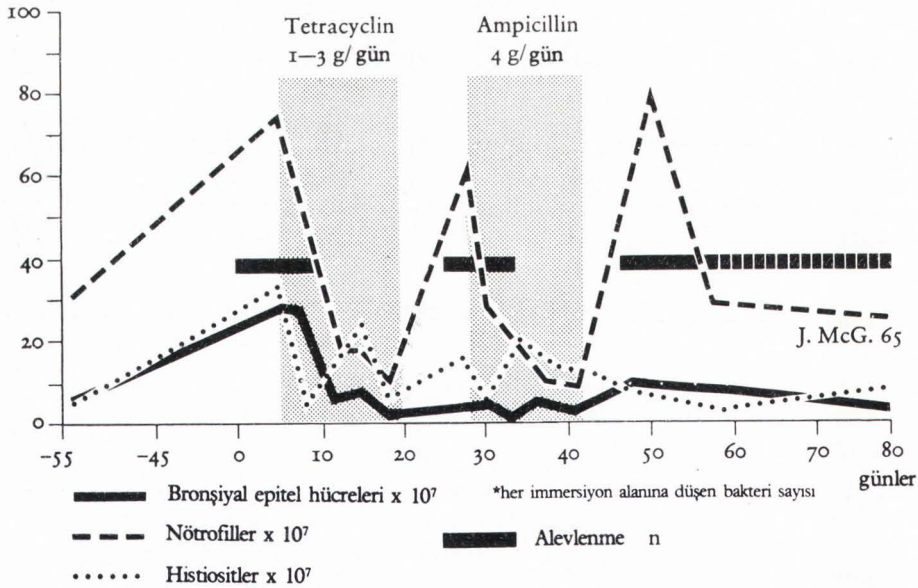
Resim 3'te de görüldüğü gibi, bronşiyal mukozanın hücresel enfeksiyon savunmasının tesirliliği ölçülebilir ve duruma uygun antimikrobiyal bir kemoterapi sürdürülebilir. İki örnek de kronik bronşitli hastalardaki bakteriyel sebepli alevlenmelerle ilgilidir. Burada 24 saatteki hücre sayıları mutlak değer olarak verilmiştir. Birinci hastada (Resim 3a) alevlenme sırasında nötrofiller çoğalır, histiositler azalır. Antibiyotik tedavisinde nötrofillerin sayısı düşer, ama histiositler bariz şekilde çoğalır. Aynı zamanda immersiyon alanındaki bakteri sayısında da azalma olur. Histiositer cevap olumludur, nüks görülmez. Bu hastaya fasılalı antimikrobiyal bir kemoterapi uygulanmıştır.

Resim 3b de aynı başlama durumu verilmiştir. Fakat burada antibiyotik tedavisi yeterli derecede histiositer bir reaksiyon veremez: Hücresel enfeksiyon savunması kötüdür ve bakteriyel nüksler görülür. Bu hastaya muhtemelen uzun süreli bir antibiyotik tedavisi gerekecektir.

Sputum hücreleri (günlük)	* <i>H. influenzae</i>	145	94	0	2	3	12
	<i>D. pneumoniae</i>	3	11	12	4	4	11



Sputum hücreleri (günlük)	* <i>H. influenzae</i>	9	87	1	2	2	2	52	19	0	18	26
	<i>D. pneumoniae</i>	2	11	2	3	1		2	0	0	5	1



————— Bronşiyal epitel hücreleri x 10⁷ *her immersiyon alanına düşen bakteri sayısı
 - - - - - Nötrofiller x 10⁷ ■ Alevlenme n
 Histiositler x 10⁷

Resim 3: Kronik bronşitli ve bakteriyel alevlenme gösteren hastaların ifraz ettiği sputum hücreleri. Birinci hastada (a) antimikrobiyal tedaviden olumlu histiositer bir reaksiyon elde edilmiştir: nöks yoktur. Buna karşılık ikinci hastadan (b) histiositer bir cevap alınamamıştır: sonuç olarak nöksler görülür.

5. Kanser Sitolojisi

Eksfoliyatif sputum sitolojisi bugün kanser teşhisi için kullanılmaktadır; Doğru olarak uygulanan sitolojik sputum incelemesi karsinom taşıyıcılarda % 60 ile 80 arasında doğru teşhisi verir.⁸⁰ Merkezi bronşiyal karsinomun erken tanınmasında bu en iyi methoddur. Çünkü bunlar tümör hücrelerini, röntgende görünebilir hale gelmeden yıllarca önce, eksfoliasyona maruz bırakılmaktadırlar.^{37, 51}

Sitolojik inceleme bronşiyal karsinomun hangi histolojik tipte olduğunu çok kesin bir şekilde saptayabilir. Histolojik karakterizasyonun bir anlamı vardır, çünkü tedavinin klinik merhaleleri yanısıra karsinomun prognozunu da belirler. Histolojik yönden bronşiyal karsinomlar aşağıdaki gibi ayrılabilirler:

- 1- Epidermoid karsinom (yassı epiteli karsinomu, Dia 66)
- 2- Küçük hücreli anaplastik karsinom (Oat-cell= yulaf tanesi karsinomu, Dia 67)
- 3- Büyük hücreli karsinom (Dia 68)
- 4- Adenokarsinom (Dia 69)

Kanser hücreleri yönünden sputumun sitolojik incelenmesi, bu konuda eğitim görmüş uzmanlara yani sitologlara aittir.

6. Sputumun bakteriyolojik incelenmesi

Muayene maddesi olarak sputumun respirasyon yolunun enflamasyonu hakkında bilgi verir; hangi bakterilerin enflamasyona sebebiyet verdiğini bakteriyolojik incelemeler gösterir.

Enfeksiyon yerine göre trakeit, bronşit, bronşiolit veya pnömoni yaparak solunum yollarına zarar veren enfeksiyon etkenleri, bakteri ve mantarlar ışık mikroskopunda, bakteri benzeri mikroorganizmalar ve virüsler ise kültür ve izolasyondan sonra elektron mikroskopunda ortaya çıkarlar.

Enfeksiyon etkenlerinin son denetimi besin yerlerinde kültürel incelemeleriyle, virüslerde doku kültürlerinde ve serolojik test ve hayvansal deneylerle yapılır. Sputuma ait kültür yöntemi ve hayvansal deneyler özel bakteriyoloji laboratuvarlarının görevidir.

Günlük pratik için ifrazatın direk mikroskopik incelenmesi sözkonusudur. Solunum yolu enfeksiyonlarının tanınmasında özellikle Gramla boyanmış sputum preparatı solunum yollarında görülen enfeksiyöz hastalıkların tanınmasında çok önemli bir yardımcıdır. Graç preparatı yoluyla sputuma ait bulgular, kültürel incelemelerin sonuçlarıyla ekseriya eşdeğerdedir.

6.1. Sputumun mikroskopik bakteriyolojik incelenmesi

6.11. Gram preparatı

Gram preparatı sayesinde respirasyon yoluna ait bakteriyel enfeksiyonların çok çabuk tanındığı ve uygun tedavinin yapılabildiği, çok önemli bir sputum incelemesidir. Bu inceleme rutin bir şekilde yapılmalıdır, genellikle 10-15 dakikadan fazla sürmemelidir.

Sputumun mikroskopik bakteriyolojik incelenmesinin sonucu, sputum numunelerinin inceleme yöntemi ve seçimi ile geniş ölçüde bağlantılıdır.^{101, 102, 116, 118, 154, 163}

Bu tedbirler, sputum numunesinin doğru bir şekilde boyanması ve Gram preparatının açıklanması kadar önemlidir. Çoğu kez sputum, bakteriyolojik bir teşhisi imkansız kılacak şartlarda toplanır, işlem görür ve incelenir. Yanlış işlem, sputum numunelerinin uygun olmayan seleksiyonu, yetersiz ve yanlış bakteriyolojik bilgiler alınmasına sebep olurlar. (Paragraf 6.3., Sayfa 37).^{101, 102, 116, 118, 154, 163}

Sputum burada da tıpkı sitolojik incelemelerde olduğu gibi (Sayfa 54, 8. bölüm) işlem görür. Önce ya Mulder'e ya da bizim tarafımızdan verilen metoda göre yıkanır.¹⁰² (Dia 1 ve 2).

İncelenecek sputum numunesinin öksürükle dışarı atılmış derin solunum yollarına ait hücreler olduğu (nötrofil, histiosit, makrofaj, bronşiyal epitel hücreleri) ve orifaringal karışımlar (yassı epitel hücreleri dia 4) ihtiva etmediği, kristal viyole preparatı ile saptandıktan sonra, steril bir platin öze veya çubukla tamamen yağsız bir lâm üzerine konur, ince tabaka halinde yayılır, havada kurutulur ve ateşten geçirilerek sabitleştirilir. Soğuduktan sonra preparat Gram'a göre boyanır.^{92, 124} 8.4 paragrafta (sayfa 56) da verilen Gram boyama tekniği basit ve güvenilir bir metoddur, ilerisi için faydası dokunabilecek sonuçların elde edilmesine yardımcı olur.

Aseton-alkol karışım ile renk giderildikten sonra Jansiyen viyoleiyod-komplekslerini tutan bakteriler koyu mavi-mor renkte boyanırlar, böylelerine gram pozitif denir.

Aseton-alkol karışımından sonra renklerini veren ve karbonfuksinle zıt boyanan kırmızı bir renk alırlar, buna da gram-negatif⁹² denir. (70 ve 79. dialar) Gram-boyamanın reaksiyonları ancak kısmen açıklanabilmiştir²⁹. Sputumun doğru bir şekilde boyanmış gram preparatında bütün hücreler ve hücre yapılar (Debris, asit karakterli mukus-glikoprotein-DNA lifleri) gram-negatiftir, yani hücre çekirdekleri kırmızı sitoplazma açık pembe ve hücre yapısız kısımlar kırmızımsıtırak bir renkte boyanmıştır (Dia 70).

Eğer hücreler veya salgılar mavimsi bir tonda renk gösterirlerse, bu kötü bir boyamaya delalet eder. Bakterilerin incelenmesi için içinde nötrofil, makrofaj ve bronşiyal epitel hücrelerin bulunduğu parçalanmamış bütün salgı yapıları ihtiva eden sputum kısımları seçilir. Bu yerler bakteriler hakkında bilgi edinme ve yorum yapılabilmesi yönünden uygun bölgelerdir. Bunun için immersiyon kullanılır. Gözetim sahasında en az 5 ile 10 tane öksürükle dışarı atılmış sputum hücresi bulunmalıdır, burada hücresel bir tabakalanma söz konusudur. (Dia 75, 77, 79). Bakteri tanımlaması bakterilerin boyanabilme karakterleri yanı sıra morfolojik özelliklerini de kapsar. İmmersiyon alanındaki bakteri sayısı hakkında ya tahminde bulunulur, ya da daha emin olarak tahmin yerine sayım yapılır. Respirasyon yolundaki bakterilerin reprezentatif bir tablosu için en az 20 immersiyon alanı tetkik edilmelidir. Yani bu alanlardaki bakterilerin totali ve orta değerleri, mümkünse ortam ve çevresi de saptanmalıdır. Bakterilerin sayısı tek tek hücreler için de (nötrofil) verilebilir, bu bakteriyel enflamasyonun şiddeti hakkında nisbi bir ölçüdür.

Kantite edilmiş Gram preparatı anlam açısından kantite edilmiş kültürden önemsiz değildir. Hobby'nin sputum kültüründe ve Ziehl-Neelsen preparatındaki tuberküloz bakterisi sayısı üzerinde olan çalışmalarına, aynı şekilde Kunin'in Gram preparatındaki ve idrar kültüründeki genç bakteriler tetkiklerine dayanarak ortaya çıkmıştır ki, her immersiyon alanındaki 1 veya 2 bakteri aşağı yukarı 1 ml sputumda 10^4 ile 10^5 bakteri hücresine tekabül etmektedir.^{70, 82}

Bu, tüberküloz bakterisi olmayan, "non spesifik" bakteriler için muhtemelen enflamasyondan sorumlu olmayan bir bakteri istilasidir. 10 ile 20 bakteri 1 ml sputum için 10^6 bakteriye tekabül eder, bu da bakterilerin enflamasyona sebebiyet verdiklerini gösterir.

Aşağıdaki hususlara dikkat edilecek olursa, Gram preparatının incelenmesi ve yorumu için gerekli zamandan tasarruf edilebilir.

- 1- Gram preparatı önce mikroskopik olarak incelenmelidir. Bu şekilde materyel nerede lokalize olmuş, yayma çok mu kalın veya preparat zayıf mı boyanmış, bu noktalar baştan anlaşılabilir.
- 2- Genel bakışla (100 kere büyütme), numunenin, gerçekten öksürükle atılmış hücre materyeli ihtiva edip etmediği veya yassı epitelli tükürük olup olmadığı (Dia 71 ve 72) saptanabilir. Bundan başka mantarlar da çok çabuk tanınırlar (Dia 85).
- 3- Genellikle Gram preparatının interpretasyonundaki hatalar metod'da yapılan hatalardan doğduğundan, bakterilerin incelenmesi ve interpretasyonundan önce immersiyon ile (1000 X) Gram preparatının teknik yönden işleminin başarılı olup olmadığı saptanmalıdır.⁹² (Dia 70) Yayma çok kalın, sabitleştirme işleminde preparat ateşte fazla tutulmuş veya çok zayıf boyanmış olabilir. Eğer mavi mor Gram pozitif bakterilerin yakınındaki hücreler kırmızı renkte ise ve mavi tonlar görünmüyorsa preparat teknik yönden başarılı işlem görmüş demektir. (Dia 70) Eğer preparat zayıf boyanırsa, hücreler daha mavi bir renk kazanır. Sputumun mavi renkli salgı yapıları kenarında kalın bir işaret çizgisi çok kolay bir şekilde tanınabilir.
- 4- Eğer Gram boyamada hatalar olmuşsa veya başarısız boyama varsa, yeni bir numune alınmalıdır. Ancak başka inceleme materyeli kalmamışsa, kötü boyanmış preparat renksizleştirilir ve karşı boyama yapılır.
- 5- Boyama tekniğini sınamak için basit bir metod vardır: boyamayı yapan kendi tükürüğünü boyar, tükürük gram pozitif ve gram negatif bakterilere ve hücrelere sahiptir.

6.111. Gram preparatlarının avantajları

Kliniklerce saptanmış hastaların aşağı yukarı 1/3'i bakteriyel enfeksiyonlardan şikayetçidirler. Bunların % 50'si ise solunum yollarını kapsar. Bu durumlar için Gram preparatları çok önemli bir yardım kaynağıdır.

- 1- Kültürel incelemelerin sonuçları hazır olmadan çok önce Gram preparatı iddia edilen enfeksiyon etkenlerinin varlığını saptayabilir. Böylece hedefi meçhul bir kemoterapi yerine az yan tesire sahip rasyonel ve antimikrobiyal amaçlı bir tedavi uygulamak mümkün olur.
- 2- Gram preparatı sayesinde kültür yapılacak muayene maddesinin gerekli materyeli ihtiva edip etmediği saptanabilir.
- 3- Gram preparatı sayesinde özel bakteriyel yöntemlerin, örneğin anaeroblar ve mantarlar için kültürlerin gerekli olup olmadığı hakkında bilgi edinilir.

- 4- Gram preparatı kültürel sonuçların yorumlanmasında yardımcı olur. Bakterilerin bir kısmı besiyerlerde üremezler ama buna karşılık Gram preparatlarında çok belirgindirler. Bu, kültürel yönden çok ihtimam isteyen, hassas bakterileri kapsar. (örn. *Haemophilus influenzae* veya pnömokoklar gibi). Bu cinslerde bakterioloji laboratuvarına iletilene kadar geçen sürede bakteriler ölürler ve Gram preparatlarının tersine kültür halinde kontrollerinin yapılma imkanı ortadan kalkar⁶. Antibiyotik muamelesiyle zarar görmüş bakteriler besiyerlerinde hemen hemen hiç üremezler, ama buna karşılık Gram preparatlarında tanınmaları mümkündür.⁹⁷
 - 5- Karmaşık enfeksiyonlarda Gram preparatı buna sebep olan mikrobu tahmin edilmesini sağlar. Bunlar genellikle diğer bakterilere nazaran daha yüksek sayıda ortaya çıkarlar.
 - 6- Gram preparatı solunum yolundaki bakteri sayısı hakkında da bilgi verir. Her immersiyon alanındaki 1 ile 2 bakteri ml de aşağı yukarı 10^5 bakteriye, 10 ile 20 bakteri ise 10^6 ya tekabül eder.
- 6.112. Gram preparatlarının yorumlanması sırasında alınacak ihtiyari tedbirler.
- 1- Solunum yollarının akut bakteriyel enfeksiyonunda sputumun teşhis için alınan kısmında öksürükle dışarı atılan enflamasyon hücrelerinin civarında en fazla iki bakteri tipi mevcuttur. İstisnalar: Bronşiektazi, iltihaplı pnömoni, akciğer absesi.
 - 2- Kontaminasyon yapan bakteriler daha ziyade yassı epitel hücrelerinin etrafında bulunurlar.^{102, 116} (Dia 71 ve 72)
 - 3- Artefakt: ekseriya boya çözeltisinin başarısız uygulanmasından meydana gelen düzensiz Gram pozitif bir materyel, Gram pozitif bakteri sanılabilir. Bu yüzden hücrelerin doğru boyanıp boyanmadığının iyice kontrol edilmesi lazımdır. Yaşlanmış veya antibiyotikler tarafından zarar görmüş bakteri hücreleri renksel özelliklerini kaybederler: hücre duvarı çözelti için geçirgen olduğundan Gram pozitif bakteriler, gramlabil veya Gram negatif olabilirler.⁹² (Dia 77)
 - 4- Arka plan: Gram pozitif bakteriler mevcutsa, *Haemophilus influenzae* gibi küçük Gram negatif bakteriler kolaylıkla gözden kaçabilir. (Dia 73 ve 79) Aktinomiset ve *Nocardia*'lar genellikle zayıf Gram pozitif, küçük, kırılabilir, dallanmış çubukçuklar halinde arka planda zayıf olarak belirgindirler.
 - 5- Aşırı interpretasyondan kaçınılmalıdır: Bütün Gram pozitif koklar çift halde veya kısa zincirler halinde ortaya çıkabilirler!
 - 6- Gram preparatlarının sınırları: mayalar haricinde kapsüller, sporlar, mikobakteriler ve mantarlar iyi seçilemezler. Pembe renkte bir alan bir kapsüle tekabül edebilir. (Dia 81) Ancak ispat edilebilmesi için yaş bir preparata ihtiyaç vardır. Mikobakteriler küçük, zayıf Gram pozitif çubukçuklar halinde görülürler, bunların ispatı Ziehl-Neelsen boyama ile gerçekleştirilir. *Candida* ve diğer mayalar Gram pozitif oldukları halde (Dia 85), mantarlar en iyi şekilde natif preparatta sağlanabilirler.

Gram preparatlarında insana ait hücrelerin morfolojisi zor tanınır: bundan dolayı da enflamasyon hücrelerinde nötrofiller mi, eozinofiller mi bulunuyor, pek anlaşılabilir. (Dia 77)

6.12. Neufeld'e göre pnömokok kapsül şişme reaksiyonu (Dia 78)

Pnömokokların kapsülünde cereyan eden bir antijen-antikor reaksiyonudur. (Presipitasyon) Sonuç olarak kapsül şişer ve kolayca seçilebilir bir hale geçer. Anti serumun pnömokokların kapsül antijenine karşı antikorlara sahip olması, burada cereyan eden olayların cinse ve tipe spesifik reaksiyonlar olduğunu ortaya koyar. Sputum buna göre Gram boya ile muamele görür (Sayfa 56, paragraf 8.4).

Havada kurutulmuş yayma üzerine 1 damla antiserum ve metilen mavisi konur. Teknik yönden başarılı işlem görmüş preparatlarda pnömokoklar mavi boyanır, şişen kapsül boyanmış bakteriden büyük bir alan halinde ayrılarak ortaya çıkar. (Dia 78) Hücreler ve hücreless yapılar mavi, çekirdek koyu mavi, sitoplazma ise açık mavi boyanmışlardır.

6.13. Ziehl-Neelsen boyama (Dia 83 ve 84)

Bu boyamanın anlamı, mikobakterilerin asit ve alkol muamelesinde karbol fuksini kaybetmemeleri, yani asit ve alkole karşı dayanıklı olmalarıdır. Tekniği iyi uygulanmış preparatlarda mikobakteriler parlak kırmızı, diğer bakteri ve hücreler mavi renktedirler. Eğer hücreler kırmızı ise, preparat kötü boyanmış demektir. (Dialar 83, 84).

Tüberküloz bakterileri üzerine yapılacak incelemeler için toplanan sputum numuneleri plastik ya da balmumu kaplara konmamalıdır, zira hidrofob mikobakteriler kabın cidarlarında yapışıp kalabilirler. "Yıkama işi hariç" sputum aynen Gram boyamadaki şekilde işlenir. Preparatlar sistematik olarak iyice incelenmelidir, çünkü az sayıdaki tüberküloz bakterileri dahi tüberkülozu belirleyebilirler. M1'de takriben 5000 ile 10000 bakteri bulunuyorsa, ancak o zaman direk preparatta bu durum ispatlanabilir.

İnsana patojen tüberküloz bakterileri morfolojik yönden tıpkı apatojen mikobakteriler görünümündedir. (*M. tuberculosis* var. *hominis*, *M. tuberculosis* var. *bovis*).

Mikobakterilerin idantifikasyonları kültür ve hayvansal deneyler sonucu gerçekleşir, bu da haftalar sürer.

Epidemiyolojik ve klinik noktalar açısından mikroskopik sputum bulgularından şu anlam çıkmaktadır.

Sputumda tüberküloz bakterilerinin mikroskopik olarak ispatlandığı tüberkülozlar sadece kültürel yönden pozitif olanlara nazaran enfeksiyon açısından daha önemlidirler.¹¹¹ Bir hastanın sputumuna ait mikroskopik preparatın mikobakteri ihtiva edip etmemesi, kemoterapide de değişiklik yapılmasına sebep olur.

6.2. Kültürel bakteriyolojik inceleme

Sputumun kültürel bakteriyolojik incelenmesinde hatalar ve zorluklar görülür. (Sayfa 37, paragraf 6.3) Sputumdaki bazı bakteriler kültürel işlemlerde fazla özen isterler, yani özel besiyerleri gereklidir. *Haemophilus influenzae*'nin gelişmesi için sadece cins atlarda bulunan bir büyüme maddesine ihtiyacı vardır.

Isıya dayanıklı X faktör, hemin ve ısıya dayanıksız V faktörü, Koenzim I (Difosfopiridin nukleotid)^{29, 163}.

Pnömonokoklar da yeterince zenginleştirilmemiş besiyerinde eksik gelişme gösterirler.¹⁶³ Bunun dışında bazı belirli bakteriler, özellikle pnömonokoklar ve *Haemophilus influenzae* dayanıklı değildirler. Gram preparatları haricinde, bu bakteriler bakteriyolojik laboratuvara götürülmeleri süresi bile onların kültür halinde tanınmalarını engeller.⁶

Buna karşılık çoğu kez sputumu kirleten enterobakteriler gibi fazla ihtimam istemeyen bazı bakteriler bütün besiyerlerinde çok kolay gelişirler ve Gram pozitif hücrelerin teşhisinde zorluk çıkartırlar. Bu durum daha ziyade yayılan bakteriler için geçerlidir (*Proteus*).

Ekseriya pratikte bir sputum kültüründen vazgeçilebilir. Bu vazgeçiş ancak solunum yollarında ağır bir enfeksiyon olduğu ve direnç durumu bilindiği zaman olur, bu da çok ender hallerden biridir, örneğin stafilokok - pnömonisi gibi. Hastane bakterilerinin pnömoni sebebi olduğu hastanede yatan hastalarda, sputum kültürel incelenmesi daha önceden tavsiye edilir. Salgı numuneleri kültürel olarak aerob ve anaerob incelenmelidir. En iyi netice, salgı numunelerinin toplandıktan 10-15 dakika içinde kültürünün yapılmasıyla elde edilir.

6.3. Bakteriyolojik sputum incelemelerindeki hata kaynakları

Sputumun bakteriyolojik incelemelerinin sonuçları sputum numunelerinin gördüğü işlem ve seleksiyonu ile çok yakından ilgilidir.^{101, 102, 116, 118, 154, 163}

Ekseriya sputumun bakteriyolojik incelemesi aşağıdaki gibi yürütülür:

İltihaplı kısımda mikroorganizmaların varolduğu düşünülerek steril bir platin öze ile materyel alınır, bakteriyolojik olarak Gram preparatında incelenir veya uygun bir besiyerine aktarılır. Bu metod da sonucu çok önemli ölçüde saptırılabilir iki hata vardır:

1- Öksürükle dışarı atılan iltihaplı sputum kısımları, ağız pasajında tükürük ve bunun içinde bulunan orofaringeal mikroorganizmalarca kaplanırlar. Bu sputum kısımlarından platin bir öze ile alınan materyel, bronş veya akciğer periferinin bakterileri yerine, tükürükte bulunan mikropları ihtiva edecektir.

2- Solunum yollarının derinliklerinden öksürükle gelen, örn: akciğer tüberkülozundaki mikobakteriler gibi, bazı patojen bakteriler, düzensiz bir dağılım gösterdiklerinden,¹⁰² sadece bir tek numunenin bakteriolojik incelemesi mikroplar için represantatif bir tablo çizmeye yeterli olmamaktadır.

Birinci hata kaynağını bertaraf etmek için, sputum, bakteriolojik incelemeden önce 1938'de Mulder ve ark.ın verdiği metoda göre fizyolojik tüz çözeltisinde yıkanır.¹¹⁶ (Dia 1 ve 2). Dikkatlice bir yıkama ile, akciğer ve derin solunum yollarının bakterilerinin sayısı ve terkibi bozulmadan tükürük ve orofaringeal bakteriler büyük miktarda uzaklaştırılır.^{64, 116}

Bartlett ve Feingold'un yıkanmış sputum ve transtrakeal aspirasyon yoluyla alınan bronşiyal salgı üzerine yaptıkları karşılaştırmalı incelemeleri vardır.⁹ İltihaplı sputumun yıkanması ile kontaminasyona sebep veren bakterilerin konsantrasyonu binlerce defa azaltılabilir.³³

İkinci hata kaynağı patojen bakterilerin bir sputum numunesi içindeki düzensiz dağılımıdır. Bunu önlemek için yıkanmış sputum, özellikle kültürel inceleme için, homojenize edilir. Homojenizasyon cam boncuklar yoluyla tatbik edilir, daha iyi sonuç enzim (Pankreatin, tripsin) veya N-Asetil sisteinle elde edilir, zira bu maddeler bakterilere zarar vermezler.^{103, 133}

Bakteriler sadece tek tek sputum numunelerinde düzensiz dağılmayıp aynı zamanda numuneden numuneye de değişim gösterdiklerinden, eğer incelemeler birçok numunede yapılırsa verim çoğaltılabilir. May ve Delves¹⁰³ üç numunenin incelenmesinde Haemophilus influenzaenin % 70'ini, bir numunede de % 40'ını izole etmişlerdir. Pnömonokların izolasyonuna tekabül eden sayılar % 41 ve % 32 dir.

Bakteriolojik incelemelerin sonuçları açısından sputum numunelerinin seleksiyosunun ve ön işlemlerinin ne denli önemli olduğunu şu tetkikler göstermektedir: Birçok değişik inceleycininin sputum bakteriolojik kültürel incelemelerinin bronkoskopik şekilde alınan salgı ile karşılaştırmasında, ancak çok cüzi benzerlikler bulmalarına karşılık,^{20, 71, 88, 129, 132} Mulder ve ark.itina ile yıkanmış sputumun kültürel bakteriolojik sonuçlarının bronkoskopi sonucunda alınan salgya uygun olduğunu ispatlamışlardır.

Diğerlerinin yanı sıra Bartlett ve Feingold⁹ da yıkanmış sputumlu kültürlerin kantitatif bakteri sayısı ile transtrakeal aspirasyonla alınan salgının karşılaştırmasında aynı sonuca ulaşmışlardır.⁶⁴ Sputum kültürlerinin patojen bakteri sayısı ile trakeal aspiratın kültürlerindeki çok sıkı bir ilişki içindedirler, elde edilen yanlış-pozitif sonuçlar yıkanmamış sputum için %15, yıkanmış için sadece % 2 oranındadır. Guckian ve Christensen⁶⁴ bu sonuçları doğrulamışlardır.

Kantitatif sputum kültürleri (bakteri sayısı ml'de 10⁶) pnömoniye sebep veren mikropların tanısında çok yüksek bir duyarlılığa ve özelliğe sahiptirler¹⁰³. Bununla görülüyor ki, tecrübeli kişilerce seçilen sputum numunelerinin özenle yapılan bakteriolojik incelemeleri, invazif ve bu yüzden tehlikeli olan metodlarla elde edilen salgı numunelerinkilerle aynı sonuçlar vermektedirler, bunu Mulder ve May çok önceden ispatlamışlardır.^{102, 116, 163}

Bronkoskopik veya perkütan transtrakeal aspirasyonla alınan bronşiyal salgının bakteriolojik incelemelerinin genellikle niye daha iyi sonuçlar vermediği aşağıda belirtilen hususlarla yakından ilgilidir:

1- Tecrübeli ellerde bile ağızdan sokulan bronkoskopun pasajında bakteriler orofarinksten bronşlara kaçabilirler. Bunun dışında anesteziik maddenin lokal uygulasyonu ile orofaringeal salgılar ve bakteriler hava yollarındaki ses telleri üzerine yapışabilirler. Bu bakteriler bronkoskop tarafından aspire edilirler ve bakteriolojik yönden incelenirler.^{7, 64}

2- Boğaz boşluğu larenks'in anestezisi için kullanılan anesteziiklerin (prokain, tetrakain, lidokain) kendileri bakterisid etki gösterirler.^{35, 42, 151}
Bu yüzden anesteziik maddeden çok düşük miktarlar kullanılmalıdır, aerosol tercih edilmelidir.^{35, 42, 151}

3- Başka bir hata kaynağı ise solunum yollarını yıkamada kullanılan steril fizyolojik tuz çözeltisidir. Bu çözeltiler genellikle bakterisid etkili ek maddeler ihtiva ederler. (metil-, propil paraben, benzil alkol v.s.)¹³⁷ Bu yüzden salgılar herhangi bir çözelti kullanılmaksızın steril bir kaba aspire edilmelidir. Bunlar aynı zamanda içinde mikroorganizmaların bulunduğu salgının yapısına da zarar verirler.

4- Enfeksiyon alanı bronkoskopa direkt olarak çok nadir görülebilir, veya ilave araçlar kullanılarak buralara erişilebilir. Elde edilen numunede bakteriler bulunabilir, ancak bunlar enfeksiyon alanına ait değildirler. Bu hata kaynakları açısından diğerlerinin yanı sıra Bartlett ve Feingold⁹ karşılaştırmalı bakteriolojik tetkiklere dayanarak, bronkoskopik yoldan elde edilen bronşiyal salgının kültürel incelemelerinin değerinde şüpheye düşmektedirler. Bu yazarların düşüncelerine göre bronkoskopik yoldan alınan salgılar kültürel olarak rutin olarak incelenmemelidirler.

6.4. Sputumda bakteriler ve anlamları

Sputumdaki her bakteri bulgusu etiyolojik yönden bir anlam taşımayabilir: sputumda bulunan birkaç mikobakteri akciğer tüberkülozu için bir tanı olabileceği halde, birkaç pnömokoka rastlanması mutlaka bir pnömoni veya kronik bronşite ait bakteriyel bir alevlenme demek değildir.

Şu bakteriler, eğer önemli bir sayıda sputumda görülürlerse, örn. kronik bir bronşit veya pnömonide her immersiyon alanında 14'ten fazla *Haemophilus influenzae* veya 8'den çok pnömokoka rastlanırsa, bunlar hastalık sebebi olabilirler şeklinde bir yorumlama yapılabilir: *Diplococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria catarrhalis*. Birçok bakteri akciğer parenkimasını kaplar ve pnömoniyeye sebebiyet verirler. Kronik bir bronşitin bakteriyel alevlenmesi için ancak çok azı sorumlu tutulabilir: *Haemophilus influenzae* ve *Diplococcus pneumoniae*. Bronşiektazi ve mukovisidozda bunlardan başka Gram negatif bakteriler ve *Staphylococcus aureus* da önemlidirler.

6.41. Nonspesifik kronik solunum yolu hastalıklarında bakterioloji

Sihhatli kişilerin solunum yollarına giren mikroorganizmalar, çok yönlü endojen savunma mekanizmaları sayesinde çok seri bir şekilde inaktive edilirler ve elimine olurlar¹⁰⁷. Bronş dalları normal şartlarda sterildir. Steril bir şekilde alınan bronşiyal salgı içindeki mikroorganizmaların kültürle tespiti bu yüzden anormaldir.⁸⁸ Kronik nonspesifik solunum yolu hastalıkları bulunan hastaların solunum yolları genellikle bakteriler tarafından istila edilmiş vaziyettedir.

Ancak bronşlardaki bakterilerin muhakkak bronkopatojen oldukları kesin değildir. Bronşiyal patojenitenin tespiti için 2 yol vardır:

- 1- Klinik alevlenme ile sputumdaki mikroorganizma veya bronşiyal salgı arasındaki ilişki.
- 2- Klinik remisyon ve kemoterapi yoluyla bakterilerin eliminasyonu. Bunların dışında ayrıca bakteriolojik ve sitolojik veya biokimyasal sputum bulguları arasındaki ilişki bronş patojenitesini gösterir.^{24, 108}

Bronkopatojen bakterilere karşı kan dolaşımında bulunan spesifik antikorların tespiti de patojeniteye dair daha başka bir işaret sayılır.¹⁶³ Mulder ve ark.ve May'ın incelemelerinden ortaya çıktığı gibi, sputum ve bronşiyal salgıdaki bakterilerin en çok *Haemophilus influenzae* ve *Diplococcus pneumoniae* bronşiyal mukozada bir enflamasyona sebebiyet verirler.^{102, 116, 163}

Böylece büyük ölçüde nükseden ilerlemelerde faaliyet gösteren *Haemophilus influenzae* (Dia 73, 74), % 31 ile 89 arası cerahatlı sputumda, buna karşılık % 34 oranında kronik bronşitlilerin mukoid ifrazatında izole edilebilir.

İlerlemiş kronik bronşitli hastaların % 69'unda, ancak hafif kronik bronşitlilerin % 25'inde ve hepsi de sigara içen kontrol grubunun % 6'sında, Haemophilus influenzae'ye karşı olan somatik, yerine göre spesifik antikorlar tespit edilmiştir.¹⁰⁶

Gregg, sigara içmeyen sıhhatli kişilerde bu antikorlardan bulamamıştır.⁶³ Reichel ve ark. immün fluoressans tekniği ile 47 alevlenmenin 18'inde İgG - ve İgm Haemophilus influenzae antikorlarında 4 misli titre yükselişi izlemiştir.¹³⁴

Başlangıçta düşük titreye sahip hastalar artış göstermektedirler (1:80). Buna karşılık Gump ve ark. kronik bronşitin akut fazında 12 hastanın birinde Haemophilus influenzae antikorlarının 4 misli titre yükselişini tespit etmişlerdir.

May Stuart ve Harris'e göre pnömokoklar (75 ile 78. dıalar) kronik bronşitin şiddetlenmesinde rastlanan ikinci derecedeki bronkopatojen bakterilerdir.^{158, 163} Bu mikroorganizmaların izolasyon oranı iltihaplı ifrazatta % 34.5-72, mukoid sputumda da % 77'ye kadar bir değişim gösterir. Bu oranlar, bu bakterinin kronik bronşitlilerde ekseriya "zararsız" bir "müşterek yaşam" belirtisidir.

Spesifik pnömokok tiplerinin hüküm sürdüğü pnömoninin aksine, solunum yolu hastalıklarında birçok pnömokok tipinden hiçbirisi önemli görülmemektedir.

Bu sonuca Calder, Schonell ve Stuart-Harris incelemeleri sonucu varmışlardır.^{30, 158} Cinsle spesifik pnömokok antikorları Burns tarafından hafif, obstruktif olmayan ve gelişen kronik bronşitte aşağı yukarı aynı sıklıkla ispatlanmıştır (% 26, % 27)²⁵. Kontrol gruplarının sadece % 13'ü böyle antikorlara sahiptir. Reichel ve ark. 11 tane incelenmiş alevlenmenin pnömokok antikorlarına ait 4 misli bir titre yükselişini tespit etmişlerdir.¹³⁴

Neisseria catarrhalis (Dia 82) kronik bronşitli hastaların sputumunda ortaya çıkış sıklığında 3. sıraya sahip olduğu halde, bu bakteri saprofit olarak tanımlanır. Diğerlerinin yanı sıra Bartmann, ve ark. de ispatladıkları gibi bu mikroorganizmaların bronş patojenitesine ait bulgular vardır. Enterobakteriler, Klebsiella pneumoniae (Dia 80, 81), Escheichia coli, Proteus ve Pseudomonas aeroginosa'nın kronik bronşitin alevlenmesinden sorumlu olmadıkları tahmin edilmektedir.^{102, 163}

Bu bakterilere ait spesifik presipitin antikorları sadece bronşiektazili ve kistik fibrozlu hastalarda görülmektedir. Çok sık kullanılan antibiotik tedavisi sonucu Enterobakteriler ve Psödomonas sputumunda çoğalmış olarak ortaya çıkarlar.⁷⁵

Staphylococcus aureus, difteroid bakteriler, Haemophilus parainfluenzae, Staphylococcus albus ve streptokoklar gibi diğer mikroorganizmaların kronik bronşitte patojen olmadıkları tahmin edilmektedir.^{102, 163}

Bakteriyel veya oral olarak enfeksiyonun ne derece kronik bronşitin primer sebebi veya ilerlemesi için sorumlu olduğu, çok sayıdaki bakteriolojik, ürolojik, serolojik ve epidemiojik ve antibakteriyel kemoterapinin etkisine dair yapılan tetkiklere dayanarak henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.^{13, 44, 49, 50, 52, 54, 62, 83, 173, 175}

Fisher ve ark. ve Lambert ve Stern'in incelemeleri sonucu solunum yolunun enfeksiyonları tahminen kronik bronşitin ilerlemesinin en fazla % 45'inden sorumludurlar ve bu enfeksiyonların çoğu bakteriyel değildir.^{49, 83} Sputum veya bronşial salgıdaki bronkopatojen bakterilere kronik bronşitte patojenite açısından

pek primer bir rol düşmemektedir. Bunlar, zaten hasar görmüş bronşial mukozanın sekonder işgalcileri durumundadırlar.¹⁵⁸

6.42. Bronşiektazi ve mukovisidozda bakterioloji

Bronşiektazi ve mukovisidozdaki bakterioloji bazı durumlarda kronik bronşitinkilere benzerlik gösterirler. *Haemophilus influenzae* ve pnömokoklar bu hastalıklarda da bronşial mukozanın enfeksiyonlarında önemli ölçüde rol almaktadırlar. Yalnız bu noktada bir farklılık ortaya çıkmaktadır. Bronşiektazili ve mukovisidozlu hastaların bronşial mukozası Gram negatif bakterilerin ve *Staphylococcus aureus*un istilasına karşı daha az dirençlidirler. *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* mukovisidozda görülen en önemli bakteriyel etkenlerdir.

6.421. Bronşiektaziler

Değişik tetkikler göstermiştir ki, *Haemophilus influenzae* bronşiektazilerde bronşiyal mukozanın enflamasyonunda çok önemli bir mikroptur. Bu mikrop bronşiektazili çocuk ve yetişkinlerin bronşiyal salgısı ve sputumda % 84 ile % 100 arasında izole edilirler.^{1, 5, 116}

Burada kemoterapinin bitiminden sonraki ilerleme ile *Haemophilus influenzae*nin tekrar ortaya çıkması arasında çok yakın bir ilişki oluşur.^{1, 116}

Bu bakterilerin patojenetik rolü ayrıca şu yolla da ispatlanmıştır. Bronşiektazili hastaların % 88'inde *Haemophilus influenzae*ya karşı serumda H₁-antikorları tespit edilmiştir.²⁷ Gram negatif enterobakterilerden özellikle *Klebsiella pneumoniae*'nin değişik tipleri (*K. edwardsii* var. *edwardsii*, *K. edwardsii* var. *atlantae*, *K. ozaenae*) ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyon etkenleri olarak göz önünde tutulurlar.^{26, 102, 163} Sonuç olarak sputumlarında *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*nın bulunduğu bronşiektazili hastaların serumlarında bu bakterilere karşı oluşan presipitinler her zaman bulunur.²⁶ *Staphylococcus aureus* ve *Diplococcus pneumoniae*'ye karşı da bronşiektazili hastaların % 30'unda serum presipitinleri vardır.²⁸

Kongenital olmayan bronşiektazilerin oluşumunda bakteriyel etkenlerin rollerinin ne derece olduğu kesin değildir. Boğmaca aşısının entrodüksiyonundan ve antibakteriyel kemoterapötiklerin geniş kullanımından beri artık boğmaca ve bakteriyel pnömoni sonucu olarak bronşiektaziler ortaya çıkmamaktadırlar.^{47, 145} Bugün görülen bronşiektaziler tahminen hepsi de epiteliotoksik olan (adeno virüsleri, kızamık virüsü gibi) respiratorik virüslerle oluşmuş çocukluk enfeksiyonlarından meydana gelmektedirler.^{84, 98}

Mac Farlane ve Sommerville bronşiektazili 18 çocuktan 11'inde adeno virüslere karşı yüksek titrede antikor bulmuşlardır.⁹⁸

6.422. Mukovisidoz

Her ne kadar *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* ve *Proteus* mukovisidozlu hastaların bronşiyal salgısında çok miktarda tespit edilmişlerse de, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* en sık rastlanan ve önemli olan bronkopatojen bakteridir.

Schwachmann ve ark. 25 yaşından büyük mukovisidozlu 63 hastanın sputumundan *St. aureus* % 88, *Pseudomonas aeruginosa*'yı % 60, *Haemophilus influenzae*'yı % 33, *Escherichia coli*yi % 12.7, Pnömonokok ve *Klebsiella pneumoniae*yi % 11, *Proteus mirabilis* % 8, *Aspergillus* % 11 ve Candidaları % 63.5 oranında izole etmişlerdir.¹⁵² Antibiotiklerle çok yoğun bir tedavi görmüş hastaların sputumunda veya nazofarinks salgısında genellikle *Pseudomonas* rastlanır. Reynolds ve arkadaşları mukovisidozlu 58 hastanın sputumunda % 72 oranında *Pseudomonas aeruginosa*yı, % 52 oranında *Staphylococcus aureus*ı, % 19 oranında *Escherichia coli* form bakterileri, » 7 oranında *Haemophilus influenzae* ve *Proteus* ve % 3 oranında B-Streptokok bulmuşlardır. Etkin bir antibiotik tedavisine rağmen *pseudomonas aeruginosa* sputumdan sökülüp atılamaz.¹⁵¹

İzole edilmiş *Pseudomonas* suşlarında, in vivo yetiştirmede kapsülsüz formlar şeklinde de ortaya çıkabilen mukoid şekiller % 60 in çok üzerindedirler.³⁹ Bazı sero tipler, özellikle Homa tip 8, çok fazladır ve mukovisidozlu hastaların % 50-93'ünde bunlara rastlanır.³⁹ Bu gözlemler, mukoid-pseudomonas-susu diğer akciğer hastalıklarına yakalanmış hastaların sadece % 0.5 ile 1.7 sinde izole edilmelerine ters düşmektedirler.¹³⁸ Reynolds ve ark.'a göre mukoid-pseudomonas-susu kronik solunum yolu hastalığına yakalanmış gençlerde bir mukovisidozu göstermelidir.¹³⁸

*Pseudomonas aeruginosa*nın primer bronkopatojen etken olarak rolü henüz kesin değildir. Mukovisidozda bronşiyal mukozanın zarar görmesinde *pseudomonas* primer patojen bir rol düşmüyor gibi gözükmektedir. Tahminen bu bakteri zaten esas hastalık tarafından zarar verilmiş olan bronşiyal mukozaya giren sekonder bir işgalcidir.^{39, 138, 152} Genelde mukovisidozlu hastalar *pseudomonas*ın etken olduğu kronik enfeksiyona tolerans gösterirler, zira lokal tesirli bir savunma mekanizması kurulmuş vaziyettedir.

Diğerlerinin yanı sıra Lawson'a göre *Staphylococcus aureus*'a ne kadar patojenik bir rol düşüyorsa, *Stafilokok* enfeksiyonu bronşiyal mukozanın başlangıç hasarı açısından o denli sorumludur. *Pseudomonas* ve *Haemophilus influenzae* enfeksiyonları sekonder görüntülerdir. May ve ark.'ın serolojik incelemelerine dayanarak hastalığın seyri sırasında *Pseudomonas* ve *Stafilokok*lara karşı kanda presipisiner bulunmuştur. Yaş ilerledikçe mukovisidozlu birçok hastada *Haemophilus influenzae*, pnömonokok ve *Klebsiella*'ya karşı antikorlar tespit edilmiştir.¹⁰⁴

6.43. Bakteriyel pnömonilerde bakterioloji

Bakteriyel pnömoniler, antibiyotiklerin çok yaygın kullanım rağmen, hala çok sık rastlanan ve ölüme kadar götürebilen enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Tablo 6'daki bakteriyel etkenlerden pnömokok, Klebsiella pneumoniae ve Staphylococcus aureus en çok rastlanan pnömonilere sebebiyet verirler. Bunlar Mycoplasma pneumoniae ve respiratorik virüslerle birlikte hastanelerin dışında ortaya çıkan pnömonilere sebebiyet veren en sık görülen mikroplardır.¹¹⁵

Buna karşılık hastanede hastaların pnömonilerinin yarısı gram-negatif enterobakteriler (Klebsiella spp., Escherichia coli, Proteus spp.) ve Pseudomonas tarafından oluşturulurlar.⁹⁹

Tablo 6

Hastane dışında pnömoniye sebebiyet veren bakteriler

Çok sıkı olarak	Ekseriya	Nadiren
Pnömokoklar	Klebsiella pneumoniae	Escherichia coli
Tip 1-84	Stafilokoklar	Enterobacter sp.
	Haemophilus influenzae	Pseudomonas aeruginosa
		Proteus sp.
		Streptokoklar
		Bacteroides sp.
		Mycobacterium tuberculosis
		Bordetella pertussis
		Bacillus anthracis
		Bacteroides sp.
		Pasteurella tularensis
		Malleomyces mallei
		Pseudomonas pseudomallei
		Neisseria meningitidis
		Brucella sp.
		Pasteurella pestis
		Actinomyces sp.
		Legionella pneumophila

6.431. Pnömonokok pnömonisi

Hastane dışında ortaya çıkan bakteriyel pnömonilerin halen % 80'i pnömonokok pnömonisidir.¹¹⁵ Austrian ve Gold'a göre ABD'de ensidans senede 1000 kişide 1 ila 5 arasındadır ve çoğunlukla grip virüslerinin enfeksiyonunda sonra ortaya çıkan, pnömonokok pnömonisinden 15 hasta ölmektedir.⁵ 84 pnömonokok tipinden 1., 3., 4., 7., 8. ve 14. tipler bakteriyemik pnömonokok pnömonilerinin yarısına sebebiyet vermektedirler.

Klinik manifestasyona göre, bir pnömoniden ancak mikrop tespit edildikten sonra şüphe edilebilir. Pratikte sputumun gram-preparatı pnömonokok ispatı için en önemli metodu ortaya koymaktadır. Bu metod sputumun kültürel incelemelerine karşı üstündür, çünkü pnömonokoklar çok dirençli değildirler ve pratikte bakteriyolojik laboratuvara nakil sırasında bile ölebilirler.^{5, 56, 136}

Antibiyotiklerce tahrip edilen ve gram-preparatında gram labil veya gram negatif görülen pnömonokokların kültürleri artık mümkün olamaz. Neufeld pnömonokok tip tayini testine göre, eğer sputumda gram pozitif ve kapsüllü diplokoklar varsa (75'den 77'ye kadar olan dialar), burada pnömonokoklar mevcuttur denebilir (Dia 78). *Bu test spesifiktir!* Eğer her immersiyon alanına 11 pnömonokktan ve 10.15 arası nötrofilden fazlası düşüyorsa ve epitel yassı hücresi yoksa, böylece pnömonokoklar esas sebep olarak görülürler.^{56, 136}

Gram-preparatta pnömonokok ihtiva eden sputumun % 48 ila 94'ünde pnömonokoklar kültürde tespit edilirler.⁴⁰ En iyi kültürel sonuçlar özel kültür yöntemleriyle elde edilmektedir (zenginleştirilmiş besiyeri, % 10 oranında CO₂ ilavesi). Pnömonokok-teşhisi, safrada erime ve optokin hassasiyeti esasında dayanmaktadır. Pnömonokoklara karşı yönelik bir kemoterapi uygulamak için pratikte sputumdaki gram pozitif ve kapsüllü diplokokların ispatı ve uygun klinik semptomlarda pozitif bir tip tayini testi yeterlidir.

6.432. Gram-negatif bakterilerin sebep olduğu pnömoniler

Buraya gram-negatif enterobakterilerin sebep olduğu pnömoniler girer:⁹⁹ Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Proteus, Enterobacter ve Serretia, Pseudomonas aeruginosa ve Haemophilus influenzae. Lejyoner hastalığı etkeni olarak da gram-negatif bir çomakçık söz konusudur.¹⁴⁹ Gram-negatif bakterilerin sebep olduğu pnömoniler özellikle ağır ve hastane hastalarında ortaya çıkar. Hastaneden oluşan pnömonilerin % 50'si gram-negatif bakterilerce, en çok Pseudomonas tarafından meydana gelmişlerdir.⁹⁹

Pnömoniler, geniş spektrumlu antibiyotik, immunsupressifler ve sitostatiklerin uzun süreli tedavileri ve bu bakterilerle çoğu kez kontaminerespiratör ve inhalasyon araçlarının kullanılmalarının sonucu olarak ortaya çıkarlar.⁹⁹ Genellikle bakteriyemik şekilde seyreden pseudomonas pnömonisi, karsinomlu, lösemili, immün defektli ve yanıklı hastalarda ortaya çıkar.^{3, 68} Bakteriyemik pseudomonas pnömonisinde mortalite etkili antibiyotik tedavisine rağmen yüksektir ve halen % 60 ile 70 arasında değişmektedir.^{3, 46, 168}

Gram-negatif bakterilerin sebebiyet verdiği hastane haricinde görülen pnömonilerin en sık rastlananları, Klebsiella veya Friedlander pnömonisidir. Bunlar özellikle alkoliklerde, diabetlilerde ve solunum yolu hastalıklarına sahip hastalarda daha kolay yerleşirler.¹¹⁵ Teşhis bakteriolojik olarak sputumda (Dia 80-81) veya kanda Klebsiella pnömoniaenin tespiti ile olur.

Yetişkinlerde Haemophilus influenzae pnömonileri çok nadirdir. 34 700 hastane vakasında sadece 8 tane Haemophilus influenzae tarafından oluşturulan bakteriyel pnömoni görülmüştür. Bu da Klebsiella pnömonisinde olduğu gibi aynı temel hastalıklara sahip hastalarda ortaya çıkar. Sputumda kapsüllü Haemophilus influenzae tipleri, özellikle Tip 6 tespit edilir. Kronik bronşitte ise tam tersine kapsülsüz tipler etken olmaktadır.^{46, 90}

6.433. Lejyoner hastalığı

1976'da Filadelfiya'da eski askerlerin toplantısında bu zamana kadar tanınmamış enfeksiyöz hastalık salgını görülmüştür. Toplantıya katılanlar kuru öksürük, kas ağrıları ve mide-barsak semptomları ile birlikte çok ağır bir pnömoniye tutulmuşlardır. Çok daha ağır durumlarda kardiovasküler kollaps ve ölüm görülür. 182 hastadan 29'u ölmüştür. Bu ağır enfeksiyöz hastalık, gram-negatif çomak şeklinde bakteriler (Legionella pneumophila) tarafından meydana gelmektedir.¹⁶⁷

6.434. Stafilokok ve streptokok pnömonisi

Haemophilus influenzae pnömonilerinde olduğu gibi, streptokok pnömonilerinin yetişkinlerde nadiren görülmesine karşılık, stafilokok pnömonisi ayakta tedavi gören hastaların bakteriyel pnömonilerinin % 1'ini teşkil etmektedir.¹⁹ Hastane hastalarında bu değer % 6'dan % 24'e kadar bir yükseliş göstermektedir.⁹⁰ Stafilokok pnömonisi genel stafilokok enfeksiyonlarında veya aspirasyon sonrası ortaya çıkan kısmi görüntüler olarak izlenmektedir.⁹⁰ Bir grip pnömonisinin komplikasyonu olarak ağır seyredir.¹⁵³

Nadiren oluşan streptokok pnömonileri grip salgınlarından sonra acemi erlerde genellikle % 25 oranında burun-geniş boşluğunun bir streptokok enfeksiyonu ile birlikte görülür.

6.435. Anaerob bakteriler sebebiyle oluşan pnömoniler

Akciğerin, anaerobikler yoluyla meydana gelen birçok enfeksiyonu, orofaringeal materyelin aspirasyonu, muhtemelen mide içindekiler sebebiyle oluşmaktadır. Hematogen bir sebebin söz konusu olması çok nadirdir. Örneğin, karındaki bir abseden saçılan bakteriyel bir dağılım gibi. Klinik yönden stafilokok ve Klebsiella pnömonisinde olduğu gibi nekroz ve akciğer absesinin teşkiline bir eğilim görülür.

Gram preparatında gram-pozitif ve gram-negatif çomakçık ve koklardan müteşekkil bir karışım florası görülür (Dia 71 ve 72). Kültürel yönden üretilmeye elverişli olanlar şunlardır: Özellikle Bacteroid gibi, Fuso bakteriler, hemolitik streptokok, neisseria, pnömokok, stafilokok ve gram-negatif enterobakteriler gibi anaeroblar.¹⁰

6.5. Akciğerin mantar hastalıkları

Sputumda mantar mikroskopik olarak tespit edilir.^{86, 140} Mantarların ortalama çapları 10 um'dur ve mantarları miçel (Dia 86 ve 87) veya tek tek lif veyahut tomurcuk şeklinde (Dia 85) olmasına göre uzunlukları değişir. Boyutlarına uygun olarak 100 ila 400 X'lik büyütme ile kuru sistem teşhis için yeterlidir. İmmersiyona nadiren gerek duyulabilir.

Yıkanmış sputum numunelerinin yayma preparatları boyanmadan veya kristal viyole (Dia 86 ve 87) metilen mavisi veya gramla boyandıktan sonra incelenir. Gram preparatında mantarlardan mayalar dışındakiler çok zor tanınır. Bunlar gram-pozitiftir (Dia 85).

Sputum numuneleri % 10 veya 20 oranında yakıcı potasyum hidroksit ilavesiyle şeffaflaşır ve bu yolla mantar hücreleri daha iyi görülebilirler. Bu metodun bir dezavantajı, öksürükle dışarı atılan hücrelerin potasyum hidroksitten zarar görmeleridir. Bu durumda eldeki numunenin öksürükle dışarı atılan sputumu mu yoksa tükürük mü olduğu anlaşılamamaktadır.

Değişik mantarların idantifikasyonları kültür yöntemleriyle olmaktadır.^{86, 140} Aşağıdaki mantarlar sputumda çoğu kez saprofit, nadiren de respiratorik bir hastalığın mikrobu olarak bulunurlar: Mayalar (Candida, Cryptococcus), küf mantarları (Aspergillus ve Mucor), dimorf mantarlar (Histoplazma, Coccidioides, Paracoccidioides, Blastomyces). Dimorf mantarlar çoğunlukla Avrupa dışında bulunurlar. Maya ve küf mantarları ise yeryüzünde yaygındır.⁸⁶ Akciğerin mantar enfeksiyonları özellikle sitostatik, immün supressif ve geniş spektrumlu antibiotiklerin kullanıldığı ağır temel rahatsızlıkları bulunan hastalarda oluşurlar.⁶⁶ Mantarlar normalde birçok yerde bulunabilme özelliğine sahip olduklarından sputumda mantar tespiti akciğere ait mantar enfeksiyonunun teşhisi için yeterli sayılamaz. İnvazif mantar üremesine serolojik testler veya bioptik olarak alınan materyellerle ağırlık verilmelidir.^{66, 117, 123}

6.51. Mayalar

Mayalar, özellikle *Candida*, sputumda ve bronşial salgıda çok sık tespit edilir. Murray et al.'ın incelemelerine göre, % 55 ila 74 arası sputum, % 25 ila 45 arası bronşial salgı ve % 28 transtrakeal aspirattan elde etmişlerdir. En sık olarak *Candida albicans* (% 60) izole edilmiştir. *Torulopsis glabrata* (% 10) ve *Cryptococcus neoformans* (% 2,5) bunu izlerler. Sputumun % 88'i ve bronşial salgının % 21'i orofaringeal materyelle karışmıştır. Maya tespiti bu durumda orofaringeal materyelle olan kontaminasyon için iyi bir endikatör olarak gözükmektedir. Sputum, bronşial salgı veya trakeal aspiratta mayaların tespit edildiği birçok durumda bir maya enfeksiyonu olmayabilir. *Cryptococcus* enfeksiyonu hariç, çok nadirdir. Mayo Kliniği'nde 1950'den 1975'e kadar teşhis edilen bütün pülmonal maya enfeksiyonlarının sadece ikisinde akciğere histolojik yönden gerçekten yerleşmiş maya enfeksiyonu söz konusudur (biri *Candida albicans* ve *Torulopsis glabrata*).¹¹⁷ 1952'de Ori'e'nin de gösterdiği gibi, maya tespiti klinik yönden anlamsızdır.¹²³

6.52. *Aspergillus*

Özellikle *Aspergillus fumigatus*la olan akciğer enfeksiyonları, astım bronşial, allerjik bronko pulmonal aspergilloz, allerjik alveolit, nekrotik pnömoni ve aspergillom şeklinde kendilerini gösterirler.^{67, 77, 142} Aralarında enteresan şekilde çok bariz coğrafi bir ilişki vardır. *Aspergillus* enfeksiyonları İngiltere'de çok sık ortaya çıkmaktadır. Henderson ve arkadaşları kronik akciğer hastalığına sahip 107 hastanın 5'inde allerjik aspergilloz, 3'ünde bir asperillom ve birinde invazif pnömonik aspergilloz bulmuşlardır.

46 astımlının % 11'i kesin olarak allerjik akciğer aspergillozundan muzdariptir, % 22'sinde ise bu hastalığa karşı şüphe duyulmaktadır.⁶⁷ *Aspergillus* da mayalar gibi her yerde bulunabilir. Sputum ve bronşial salgıda tespiti patognomonik bir anlam taşımamaktadır. Serolojik testler daha iyi teşhise vardırabilir. Longbottom ve Pepys *aspergillus*a karşı akciğerin eozinofilli infiltratına sahip hastaların % 63'ünde, astımlıların % 9'unda ve sıhhatli kişilerin ise istatistiki olarak % 0'ında bulmuşlardır.⁹⁴ Buna karşılık, Jameson sıhhatlileri % 37'sinde ve astımlıların % 55'inde böyle antikörlere rastlamıştır. Bunlar asperillomda devamlı yüksek titrelerde bulunmaktadırlar.⁷⁴

6.6. Parazitlerin sebep olduğu akciğer hastalıkları

Birçok parazitler solunum yollarına girip, burada değişik hastalıklara sebep olurlar. Böylece *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Strongyloides* gibi helmintler ve filaryoüar geçici ve kronik eozinofil pnömonisi ve ekinokoklar da akciğer kisti yaparlar. Protozoonlar, örneğin *Pneumocystis carinii*, intertisyel bir pnömoniyeye sebebiyet verebilirler. Helmint enfeksiyonu herkeste olabildiği halde, *Pneumocystis carinii* pnömonisi özellikle malignomda ve immün supressif tedavide görülürler. Nadiren ekinokok kistleri (Dia 88) veya ekinokok kancaları öksürükle dışarı atılırlar, bunlar o zaman sputumda tespit edilebilirler. Ekinokok enfeksiyonu pozitif indirekt immünfluoresans serolojik testiyle ispatlanır. Bu test Weinberg reaksiyonu (Kompleman fiksasyon testi) ve deri testine göre teşhis değeri bakımından oldukça üstündür.

7. Sputumun hücresel olmayan kısımları

7.1. Kristaller

Sputumda en çok rastlananlar Charcot Leyden kristalleridir (89'dan 91'e kadar olan dialar). Düz, kaygan, renksiz, keskin kenarlı, baklava dilimi şekilli, çift piramit görünümlüdürler. Kimyasal olarak alçak moleküllü polipeptidlerden müteşekkildirler.⁷³ Bu kristaller eozinofil ve bazofil granülositlerin, aynı şekilde mast hücrelerinin parçalanmasıyla teşekkül ederler.^{2, 43}

Charcot Lyden kristalleri hepsinden çok astımlıların sputumunda ortaya çıkmaktadırlar. Özellikle çok sayıda eozinofilin eksude olduğu ve parçalandığı astımlılarda çok fazladır. Başka allerjik akciğer hastalıklarında da bulunabilirler (Bronko pulmonal aspergilloz ve diğerleri). En iyi şekilde sputumun nativ preparatında tanınırlar (89'dan 91'e kadar olan dialar).

Sputumdaki diğer kristaller, Hematoidin-lözin-tirosin, oksalik asit, fosfat kristalleri ve yağ asidi kristalleridir. Bu kristaller akciğer parankimasının massif yıkımı sonucu, örneğin bir akciğer absesinde veya enfarktüs kaverninde, v.s., meydana gelirler.⁷²

7.2. Curshmann spiralleri

Curshmann spiralleri mukoz yapıdadır. Santral bir ipliğe spiral şeklinde sarılmış halde değişik uzunluk (10 cm'ye kadar) ve kalınlığa (1 mm'ye kadar) sahiptir. Makroskopik görünümde olan Kurshmann spirallerine nadiren rastlanır. Ekseriyetle mikroskopik boyutlara sahip olanlar çoğunluktadır (92 ve 83. dialar). Bunlar tahminen küçük ve dar solunum yollarındaki türbülant akımlar sebebiyle oluşmuşlardır ve müsün, hücre ve Charcot Leyden kristallerini ihtiva ederler.⁶⁰ Özellikle astım sonrası astımlıların sputumda çok büyük sayıda ortaya çıkarlar. Fakat aynı zamanda kronik bronşitli, pnömonili, akciğer tüberkülozu olan hastaların sputumunda da izlenmişlerdir.⁷² Tespit işi sputumun nativ preparatında yapılır.

7.3. Lif sistemleri

7.31. Elastik lifler

Üç aylık akciğerde histolojik olarak tespit edilebilen elastiki lifler,¹⁵⁷ dalgalı görünümlüdürler. Çiftli şekilde sınırlanmışlardır ve ışığı çok kuvvetli kırarlar (94 ve 95. dialar). Bu lifler ekseriya dallanmış bir örgü görünümündedir ve uçları sivridir.

Tek başlarına, bazen de demetler halinde ortaya çıkarlar. Eğer bunlar tüm alveollerin yapısının tanınmasına fırsat veriyorlarsa akciğer periferinden, tek başlarına lifler halinde ortaya çıkıyorlarsa bronşlardan meydana gelmişlerdir demektir. Respirasyon yolunun bütün destrüktif proseslerinde sputumda bulunabilirler (akciğer absesi, tüberküloz, enfarktüs, bronşiaktazi, v.s.). Elastiki liflerin nativ preparatta görülmesi, sputum nümunesinde bir damla konsantre potas mahlülü damlatılmasıyla olur. Bu arada potas mahlülü sputumun hücreli yapı kısımlarına zarar verir. Pamuk ve yün lifleri ve dayanıklı cidara sahip bitki hücreleri potas mahlülünden zarar görmezler. Elastiki lifler selaktif olarak orsein, rezorsinfuksin ve demir-hematoksilen ile boyanırlar.¹²⁸

7.32. Asit karakterli mukus-gliko-protein (AMGP) lifleri

Bronşial mukus-gluko-proteinleri veya müsünler, % 50 ila 80 oranında trakeo bronşial sekresyonun veya sputumun en önemli makromoleküler grubunu teşkil ederler.¹⁴¹ İhtiva ettikleri asit redikallerine göre nötral veya asit karakterli müsünler olarak ayrılırlar. Degand ve arkadaşlarına göre, bronşitlilerin ifrazının % 60'ını Fukosinler olarak adlandırılan nötral müsünler teşkil etmektedirler. Geri kalan % 40 ise asit yapıdaki müsünlerdir. Bunlar da tekrar % 34 sialomüsünleri ve % 6 sülfomüsünleri olarak aralarında ayrılırlar. Aynı kalitatif dağılım normal trakeo bronşial salgıda da bulunmaktadır. Buna karşılık, bronşial mukozanın enflamasyonunda salgı bezlerinde ve Becher hücrelerinde kantitatif olarak daha fazla müsün teşekkül eder ve salgılanır.^{38, 95}

Bronşial müsünler, sputumun diğer yüksek moleküllü lif şekilli biopolimerleri, sekretorik IgA ve DNA ile birlikte Gelmatrix olarak adlandırılan üç boyutlu kükürt ve oksijen köprüleri ile bağlanmış bir ağ tabakasını şekillendirirler.²² Matriksin ara boşlukları su, elektrolit ve hücrelerle doludur. Müküsün transport yeteneği açısından gel strüktürü ve müsünler çok önemlidir. Bronşial müküs-gliko-protein lifleri, Toluidin mavisi gibi bazik boyalarla boyanırlar (Dia 96 - sayfa, paragraf 8.7'ye bakınız). Boyanmış asit karakterli müsünler metakromatik bir netice verirler. Polarize ışıkta kırmızı-sarı görüntü hasil ederler.^{21, 22} (97-99'üncü dıalar). Müköz sputumda AMGP lifleri bulunur. Buna karşılık iltihaplı sputumda çok azdırlar. Buradaki lifler, enzimler (Niraminidaz) ve mukolitikler (N-asetil sistein) tarafından tahrip edilmişlerdir^{21, 22} (Dia 99).

7.33. Dezoksiribo nükleik asit (DNA) lifleri

Sputumda bronşial müküs-gliko-protein lifleri yanı sıra, hasar görmüş hücrelerin çekirdek materyelinden meydana gelmiş başka bir lif sistemi daha vardır ki, DNA lifleri adını alırlar. White et all.'a göre, liflerin çapları 90A° ile 0.2µm arasındadır. En ince yapıların çapları 15 A° olup, en az 6 lamele yüklenmiş DNA molekül zincirine sahiptir.¹⁶⁹ Çoğunlukla DNA lifleri demetler halindedir. Bürgi'ye göre,

DNA lifleri muhtemelen fibrin ihtiva eden bir veya birkaç merkezi liften meydana gelmişlerdir. Bu merkezi liflere büyük miktarda DNA ihtiva eden çekirdek materyeli yüklenmiştir.²² DNA liflerinin sputumda araştırılması histokimyasaldır. Tespitten sonra DNA lifleri pH-2'de florlanır, UV mikroskopunda incelenir (Sayfa, paragraf 8.8).

DNA lifleri ve hücre çekirdekleri sarı-yeşil şekilde fluoresans verirler²⁴ (100-102 numaralı dıalar). DNA lifleri en çok enflamasyonlu, iltihaplı sputumda ortaya çıkar, sayısı sputumdaki mutlak DNA miktarı ile bağıntılıdır.^{21, 24} Sputumun akıcı özelliklerini ne derece etkilediği henüz açıklığa kavuşmamıştır.

7.4. Miyelin

Miyelin sputumda ekstra ve intrasellüler olarak bulunur. Yuvarlak veya oval, değişik büyüklükte ve inci gibi parıltılıdır (103 ve 104. dıalar). Kuvvetli şekilde ışığı kıran yağ damlalarından çok kolay ayrılırlar. Büyüklüğü 7 ila 25 μ m arasındadır.⁷² Bunların yağ asitlerinden, fosfatidlerden ve kolin ihtiva eden serebrositlerden meydana geldiği düşünülmektedir^{72, 150} (Dia 105). Belki de sürfaktanlar söz konusudur. İntrasellüler miyelin cisimcikleri fosfolipid kolesterin ihtiva eden kalıntı cisimciklerdir. Yani fonksiyonsuz artıkta dolu olan lizofagosomlardır.¹⁶⁷ Miyelin en çok hafif bronş hastalığı olanların sputumunda bulunur. En iyi şekilde sputumun nativ preparatında tanınırlar (103-105 numaralı dıalar).

7.5. Corpora amylacea ve diğer konkrementler

Corpora amylacea çapı 30-200 μ m arasında değişen yuvarlak veya oval strüktürlerdir. Dış kısım düzensiz, konsantrik tabakalardan oluşmuştur. Bu tabakalar elektron mikroskopunda tespit edilen, çapları 100 ila 150 Å arasında değişen şeritli fibrillerden meydana gelmişlerdir.¹¹³ Kimyasal yapısı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Birçok akciğer hastalığında sputumda ortaya çıktığından dolayı, Corpora amylaceanın diagnostik yönden fazla önemi yoktur. Nişasta tanelerinden, ki bunlar da aynı şekilde konsantrik tabakalardan meydana gelmişlerdir, şu şekilde ayırdedilirler: Nişasta taneleri lugol çözeltisi ile siyah-mavi bir renk verirler, ancak Corpora amylacea'da bu renklenme görülmez.

Sputumda görülen konkrementlerde (pnömolit, bronkolit) çoğu kez değişik büyüklükteki kireçleşmiş nekroz materyeli söz konusudur (Kum tanesinden erik çekirdeği büyüklüğüne kadar). Bunlar destrüktif akciğer proseslerinde, tüberkülozda, abselerde, histoplazmozda ve bronşiektazilerde oluşurlar. Mikrolit-hiasis alveolariste ortaya çıkan konkrementler Corpora amylacea'ya benzerler. Onlar gibi konsantrik şekilde tabakalanmış radier şeritlidirler fakat pigmentli bir merkezleri yoktur. Kimyasal yapılarında eser miktarda demirle birlikte kalsiyum fosfat, magnezyum ve lipidler vardır.¹²¹

7.6. Asbest cisimcikler

Asbest cisimcikler halter şekli görünümüne sahiptirler (Dia 106). Mineral lif cisimciklerine dahildirler. Bunlar maruz kaldıkları değişik tozlara göre, asbest, kaolen, talk, mika, v.s., santral liflerden meydana gelmişlerdir. "Mineral cisimciklerin" demir reaksiyonu için sorumlu olan demirli protein kompleksleri liflerin etrafına yığılırlar.⁵⁷ Asbest cisimciklerin akciğer ve sputumdaki miktarı asbest tozlarına maruz kalma süresi ve konsantrasyonu ile bağıntılıdır: Tesir süresi ne kadar uzunsa ve konsantrasyon ne kadar yüksekse, akciğer ve sputumdaki asbest cisimcikleri o kadar fazla olur.⁵⁷

8. Boyama metodları

8.1. Kristal viyole ile supra vital boyama

8.11. Reaktifler

- Fosfat tamponu (4°C'de ayrı şişelerde):

1 litre distile su içinde 9,02 g KH_2PO_4

1 litre distile su içinde 9,47 g Na_2HPO_4

Kullanılmak istendiği zaman: 50,4 kısım KH_2PO_4 çözeltisi 49,6 kısım Na_2HPO_4 çözeltisi ile karıştırılır, bu karışım 6,8'lik bir pH verir.

- Kristal viyole çözeltisi (4°C'de muhafaza edilmelidir) % 0,1'lik çözelti: 0,1 g kristal viyole tozunu 100 ml fosfat tamponu ile (pH 6,8) karıştırmalı ve su banyosunda 50-60°C arasında iki saat ısıtılmalıdır.

Kullanılmak istendiğinde: 1 kısım kristal viyole ana çözeltisi ve 5 kısım tampon (pH 6,8) karıştırılmalıdır.

8.12. Tatbik edilmesi

Taze bir sputum yayması üzerine 1 ya da 2 damla kristal moru ilave edilir ve üstüne lamel kapatılarak, iyi bir ışıklandırma ile mikroskopta önce 100 kere, sonra 500 kere büyütülmüş olarak incelenir.

8.2. Papanicolaou boyaması

8.21. Reaktifler

- Eter-alkol % 90 aa

- Alkol % 100, % 96, % 80, % 70, % 50

- Distile su

- Harris hematoksilen

- Oranj G (OG 6)

- EA 65

- % 25'lik HCl

- Ksilol

Cover bond

8.22. Tespit

Taze sputum yaymaları en az yarım saat eter-alkol karışımı içinde tutularak tespit edilir.

8.23. Boyama

Preparat şu sıvılar içine sokulup bir müddet bırakılır:

- 2 dakika % 80'lik alkolde
- 2 dakika % 70'lik alkolde
- 2 dakika % 50'lik alkolde
- 2 dakika distile su içinde
- 5 dakika Harris-hematoksilen içinde
- 30 saniye distile su içinde
- 7 kere % 25'lik HCl içinde
- 5 dakika akan su altında
- 1 kere distile su içinde
- 1 kere % 50'lik alkol içinde
- 1 kere % 70'lik alkol içinde
- 1 kere % 80'lik alkol içinde
- 1 kere % 96'luk alkol içinde
- 3 dakika boyunca Oraj-G içinde
- 2 kere % 96'luk alkol içinde (her seferinde taze olarak hazırlanmalı)
- 3 dakika boyunca EA-65 içinde
- 3 kere % 96'luk alkol içinde (her seferinde taze olarak hazırlanmalı)
- 1 dakika boyunca % 100'lk alkol içinde
- 1 dakika boyunca Ksilol-alkol içinde (% 100 aa) 3 ila 5 dakika kadar kurumaya bırakılır
- 3 dakika boyunca Ksilol içine konur. Cover Bond'lu bir lamelle kapatılır.

8.3. Ziehl-Neelsen boyaması

8.31. Reaktifler

- Karbolfuksin Ziehl
- Metilen mavisi Löffler % 3
- HCl-alkol (3 ml HCl kons. + 97 ml alkol % 96)

8.32. Boyama

- Havada kurutulmuş preparat karbol fuksin ile kaplanır.
- Bunsen beki alevinde buhar teşkiline kadar 3 kere ısıtılır ve soğumaya bırakılır.
- HCl-alkol karışımı içinde renk giderilir.
- Musluk suyunda çalkalanır.
- Takriben 30 saniye boyunca metilen mavisi ile zıt boyama yapılır.
- Musluk suyu ile yıkanır.
- Havada kurutulmuş preparat aşağı yukarı 800 kere büyütme ile mikroskopta incelenir.

8.4. Gram boyama

8.41. Reaktifler

- Karbol jansiyan moru
- Lugol
- Konsantre karbol fuksin (seyreltme oranı 1:10)
- Aseton-alkol % 70 aa

8.42. Boyama

- Havada kurutulmuş sputum preparasyonu karbol jansiyan moru ile kaplanır.
- Karbol jansiyan moru 1 dakika sonra lugolle çalkalanır, lugolün 2 dakika boyunca etki etmesi sağlanır.
- Preparat tamamen renksiz kalıncaya kadar aseton-alkol karışımı ile muamele edilir.
- Musluk suyu ile çalkalanır.
- Seyreltilmiş karbol fuksin ile 10 saniye süresince zıt boyama yapılır.
- Musluk suyu ile çalkalanır.
- Preparasyon havada kurumaya bırakılır veya kurutma kağıdı ile dikkatlice kurutulur.

8.5. Pnömonoklar için tip tayini reaksiyonu

8.51 Reaktifler

- Omniserum (Devlet Serum Enstitüsü ,Kopenhag, Danimarka) 1 ml'lik şişelerde
- Metilen mavisi çözeltisi

8.52. Boyama

- Havada kurutulmuş preparasyon 10 μ l ile karıştırılır.
- Alt yüzeyi 10 μ l'lik metilen mavisi ile kaplanmış bir lamel ile kapatılır.

8.6. Kalp yetmezliğindeki hücreler için Berlin mavisi boyama

8.61. Reaktifler

- % 2'lik potasyum ferro hekzasiyanür
- Hidroklorik asit

8.62. Uygulanması

- 5 ml potasyum ferro hekzasiyanür ile 1 ml HCl taze olarak karıştırılırlar.
- Bu çözelti sputumla birlikte Petri kutusuna konulur ve bir saat bekletilir.
- Mavi partiküller platin iğne, cam veya tahta çubukla lam üstüne alınır.
- Lamelle kapatılır.

8.7. Asit karakterdeki Mukus-Gliko proteinleri (AMGP) liflerinin tespiti için Toluidin mavisi ile boyama metodu

8.71. Reaktifler

- Eter-alkol % 96'lık aa
 - % 1'lik sulu Toluidin mavisi çözeltisi (100 ml distile suya 1 g)
 - Anilin-alkol (100 ml anilin ve 900 ml alkol % 96'lık)
 - Oleum-cajeputi
 - Karbol-ksilol (100 ml Phenolum liquefactum: Kons. karbolik asit ve 900 ml ksilol)
 - Ksilol
- Eukitt

8.72. Tespit

Taze sputum preparasyonları en az 30 dakika eter-alkol karışımı içinde tespit için bırakılır.

8.73. Boyama

Preparatlar şu sıvıların içine konur ve bırakılır:

- 3 dakika toluidin mavisi çözeltisinde
- 1 kere anilin-alkol karışımı içinde
- 1 kere oleum cajeputi içinde
- 1 kere karbol-ksilol içinde
- 3 dakika ksilol içine

Eukittli lamel üzerine kapatılır.

8.74. Değerlendirme

Polarize ışıktaki 10 numaralı objektifle preparasyon hakkında karar verilir. Asit yapısındaki mukus-gliko protein lif altın sarısı şeklinde parlak.

8.8. DNA liflerinin aranması için akridin-oranj boyama metodu

8.81. Reaktifler

- Eter-alkol karışımı % 96 aa
- Alkol % 90, % 70, % 50
- Sörensen'e göre fosfat tamponu pH 6 (1/15 mol NaH_2PO_4 , 1/15 mol KH_2PO_4)
- % 0,1'lik sulu akridin oranj ana çözeltisi pH 2 (pH hidroklorik asitle ayarlanır.)
- 0,1 mol kalsiyum klorür çözeltisi
- % 2'lik asetik asit

8.82. Tespit

Sputumun taze preparasyonu 30 dakika boyunca eter-alkol karışımı içinde tespit için bırakılır.

8.83. Hazırlanması

Akridin oranj ana çözeltisi fosfat tamponu ile 1/10 oranında sulandırılır.

8.84. Boyama

Preparatlar şu sıvıların içine konular ve beklemeye bırakılır:

- 1 kere % 80'lik alkol içine
 - 1 kere % 70'lik alkol içine
 - 1 kere % 50'lik alkol içine
 - 1 kere distile su içine
 - 1 kere % 2'lik asetik asit içine
 - 5 dakika seyreltilmiş akridin oranj çözeltisi içine
 - 10 dakika fosfat tamponu içine
 - 2 dakika kalsiyum klorür çözeltisi içine
- Yaş preparat üstün lamel kapatılır.

8.85. Değerlendirme

Fluoresans ışığı altında (FITC filtresi) 10 numaralı objektifle preparasyonlar hakkında karar verilir. Nötrofillerin DNA lifleri ve çekirdekleri sarı-yeşil bir fluoresans verir.

9. 1'den 106'ya kadar olan diapositiflerin açıklamaları

- Dia 1 - Mulder'e göre sputumun yıkanması: Sputum parçası 3 kere arka arkaya her seferinde taze harılanmış % 0,9'luk NaCl çözeltisi ile çalkalanarak yıkanır.
- Dia 2 - Kendi metodumuza göre yıkama: Sputum parçası % 0,9'luk NaCl çözeltisi ile 3 kere arka arkaya her seferinde ayrı bir kaba konarak çalkalama yoluyla yıkanır.
- Dia 3 - Şima: Boyutları açısından en önemli sputum hücreleri ve bakteriler
A- Yassı epitel hücreleri
B- Titrek tüylü hücreler
C- Bazal hücre
D- Histiosit (Makrofaj)
E- Eozinofil
F- Nötrofiller
G- Bakteri

9.1. Enflamasyon sitolojisi

- Dia 4 - Yassı epitel, çapları takriben 100 μ m, kristal viyole ile boyanmış, x500

9.11. Bronşial epitel hücreleri

- Dia 5 - Şema: Solunum yollarının psödo tabakalanmış epitelinin kesiti
A- Bazal hücre tabakası
B- İntermedier tabaka
C- Luminal tabaka
1- Bazal hücre
2- İntermedier hücre
3- Becher hücresi
4- Titrek tüylü hücre
- Dia 6 - Titrek tüylü hücreler (genel görünüş) Papanicolaou'ya göre boyanmış, takriben 200 kere büyütülmüş vaziyette

- Dia 7 - Titrek tüylü hücre, uzunluğu takriben 35 μm , kristal viyoli ile boyanmış, takriben 500 kere büyütülmüş
- Dia 8 - Titrek tüylü hücre; kristal viyoli ile boyanmış, takriben 500 kere büyütülmüş
- Dia 9 - Dejenere olmuş titrek tüylü hücre; hücre şişmiş vaziyette, kristal viyole ile boyanmış, takriben 500 kere büyütülmüş
- Dia 10 - Dejenere olmuş titrek tüylü hücre; hücre şişmiş vaziyettedir, Silialar yoktur, bazal plak rahatça tanınabilir, kristal viyolu ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 11 - Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler; Silialar yoktur, kristal viyole ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 12 - Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler; hücreler kısmen şişmiş vaziyettedir, Silialar da yoktur, kristal viyole ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 13 - Dejenere titrek tüylü hücreler; bazal, kuyruklu hücre kısmı yoktur, kristal viyole ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 14 - Dejenere olmuş titrek tüylü hücreler; Silialar ve bazal, kuyruklu hücre kısmı eksiktir, bazal plak bariz şekilde gözükmektedir.
Bu dejeratif değişimler Papanicolaou tarafından Cilocytophtoria olarak tanımlanırlar. Nötrofiller Papanicolaou ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür.
- Dia 15 - Tuftlar (demetler halinde); Titrek tüylü hücrelerden ancak çekirdeksiz luminal hücre fragmanları kalmıştır, bunlar da Papanicolaou tarafından Cilocytophtoria olarak tanımlanan bronşial epitel hücrelerinin dejenereatif değişimlerine aittirler, çap takriben 14 μm 'dur, kristal viyole ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 16 - Püskülleşmiş hücreler (tuft); çap yaklaşık 12 μm 'dur, kristal viyole ile boyanmıştır
- Dia 17 - Püskülleşmiş hücreler; kristal viyole ile boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 18 - Metaplastik titrek tüylü hücreler ve nötrofiller; metaplastik titrek tüylü hücrenin çekirdek ve sitoplazması kırmızı renge boyanmıştır, Papanicolaou'ya göre boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 19 - Metaplastik titrek tüylü hücre; çekirdek ve sitoplazma kırmızımsı renktedir, Papanicolaou'ya göre boyanmış ve takriben 500 kere büyütülmüştür
- Dia 20 - Müsin vakuolleriyile birlikte Becher hücreleri; uzunluk yaklaşık 20 μm , kristal viyole ile boyama, takriben 500 kere büyütme
- Dia 21 - Becher hücreleri; kristal viyole boyama, takriben 500 kere büyütme
- Dia 22 - Becher hücreleri; Papanicolaou, yaklaşık x500
- Dia 23 - Becher hücreleri; Papanicolaou, yaklaşık x500
- Dia 24 - İntermedier hücre; çap yaklaşık 15 μm , x500
- Dia 25 - Bazal hücre; çap yaklaşık 8-12 μm , kristal viyole, x500
- Dia 26 - Bazal hücre, kristal viyole ile boyama, x500
- Dia 27 - Bazal hücre ve nötrofiller, Papanicolaou boyama, x500

- Dia 28 - Dejenere bazal hücreleri (çekirdekler girintili çıkıntılıdır) ve bazal hücreler; Papanicolaou boyama, x500
- Dia 29 - Dejenere bazal hücreler; çekirdekler biraz piknottiktir, kısmen de çıkıntılıdır, sitoplazmanın yapısı düzensizdir, kristal viyole ile boyama, x500
- Dia 30 - Dejenere bazal hücreler; çekirdekler piknottiktir ve girintili çıkıntılıdır, Papanicolaou, x500
- Dia 31 - Fagosite olmuş bakterilerle birlikte bazal hücre; krista viyole ile boyama, z500
- Dia 32 - Epitel hücresi balyaları veya Creola body; şişmiş bronşial epitel hücreleri yığını, Silia kenarları sol alt köşede çok zor bir şekilde görülmektedirler, kristal viyole, x500

9.12. Enflamasyon hücreleri

- Dia 33 - Birkaç tane histiosit ve nötrofiller (genel görünüş); Papanicolaou, x100
- Dia 34 - Nötrofiller (genel görünüş); Papanicolaou, x200
- Dia 35 - Nötrofiller; kristal viyole, x500
- Dia 36 - Nötrofiller, kristal viyole, x800
- Dia 37 - Toksik granülasyonlarla birlikte nötrofiller; kristal viyole, x500
- Dia 38 - Nötrofiller; çap 13 μ m, Papanicolaou, x500
- Dia 39 - Nötrofiller ve bazal hücreler; Papanicolaou, x500
- Dia 40 - Fagosite edilmiş bakterilerle birlikte nötrofiller; Papanicolaou, x500
- Dia 41 - Eozinofiller; çap 13-15 μ m, büyük, parlayan ve keskin bir şekilde sınırlanmış granülasyonlar tipiktir, kristal viyole x500
- Dia 42 - Eozinofiller; kristal viyole, x600
- Dia 43 - Eozinofiller; kristal viyole, x500
- Dia 44 - Eozinofil ve nötrofiller; eozinofiller tipik kırmızımtırak renkte granülasyonlar gösterirler, Papanicolaou, x500
- Dia 45 - Histiositler (genel görünüş); Papanicolaou, x200
- Dia 46 - Histiositler; çap 20-40 μ m, kristal viyole, x500
- Dia 47 - Histiositler; kristal viyole, x500
- Dia 48 - Histiosit, nötrofil ve dejenere titrek tüylü hücreler; kristal viyole, x500
- Dia 49 - Fagosite edilmiş tozla birlikte bir histiosit; kristal viyole, x500
- Dia 50 - Fagosite edilmiş tozlarla birlikte bir histiosit; bazal hücreler, Papanicolaou, x500
- Dia 51 - Fagosite olmuş tozlarla birlikte bir histiosit; çap 40 μ m, Papanicolaou, x500
- Dia 52 - Fagosite edilmiş bakterilerle birlikte histiositler; Papanicolaou, x500
- Dia 53 - Çok çekirdekli, fagosite olmuş bakterili ve vakuollü bir histiosit; çap 50 m, Papanicolaou, x500
- Dia 54 - Fagosite olmuş, diplokoklu bir histiosit; çap 30 μ m, nötrofiller, Papanicolaou, x500

- Dia 55 - Histiositler; en büyük histiosit fagosite edilmiş bir hücre çekirdeğine sahiptir, nötrofiller, Papanicolaou, x500
- Dia 56 - Fagositozlu nötrofillerle birlikte bir histiosit; çap 30 μm , Papanicolaou, x500
- Dia 57 - Fagosite olmuş materyal ve hücre kenarına dizilmiş üç çekirdekli bir histiosit; çap 50 μm , kristal viyole, x500
- Dia 58 - Beş çekirdekli bir histiosit; çap 60 μm , kristal viyole, x500
- Dia 59 - Vukuollü bir histiosit; çekirdekte nukleoller çok açık bir şekilde görülmektedir, çap 35 μm , kristal viyole, x500
- Dia 60 - Kalp yetmezliği hücreleri; Berlin mavisi boyama, x500
- Dia 61 - Monosit; çap 20 μm , nötrofiller, Papanicolaou, x500
- Dia 62 - Lenfositler (çap 8-10 μm) ve nötrofiller; lenfositler tipik kaba yapılı çekirdeklerinden tanınırlar, kristal viyole, x500
- Dia 63 - Lenfositler, Papanicolaou, x500
- Dia 64 - Eritrosit; kristal viyole, x500
- Dia 65 - Mast hücresi; çap 30 μm , kristal viyole, x500

9.2. Kanser sitolojisi

- Dia 66 - Karsinom hücreleri; keratinleşmiş yassı epitel karsinomu, Papanicolaou, x300
- Dia 67 - Karsinom hücreleri; küçük hücreli, anaplastik karsinom (Oat-cell karsinomu) Papanicolaou, x500
- Dia 68 - Karsinom hücreleri; büyük hücreli karsinom, Papanicolaou, x500
- Dia 69 - Karsinom hücreleri; adeno karsinom, Papanicolaou, x500

9.3. Sputum bakteriolojisi: gram preparatı

- Dia 70 - Bir gram preparatının solda iyi, sağda ise kötü boyanmış görüntüsü (sayfa 34'e bakınız)
- Dia 71 - Ağır florası ile birlikte yassı epiteller (gram negatif çomakçılar ve gram pozitif koklar); gram boyama, x800
- Dia 72 - Ağız florası ile birlikte yassı epiteller (gram negatif çomakçılar ve koklar), gram boyama, x800
- Dia 73 - Haemophilus influenzae (gram negatif kısa çomakçılar); gram boyama, x800
- Dia 74 - Haemophilus influenzae; gram boyama, x1000
- Dia 75 - Pnömonokoklar (gram pozitif diplokoklar); gram boyama, x500
- Dia 76 - Pnömonokoklar (gram pozitif diplokoklar), gram boyama, x1000

- Dia 77 - Pnömokoklar; pnömokoklar artık gram pozitif değildir, tahminen hasta pnömokokları tahrip eden antibiotik kullanmıştır, gram boyama, x1000
- Dia 78 - Pnömokoklar; Neufeld'e göre "Omniserum"la uygulanan pozitif pnömokok tip tayini reaksiyonu, x1000
- Dia 79 - Haemophilus (gram negatif kısa çomakçılar) ve pnömokoklar (gram pozitif diplokoklar), gram boyama, x800
- Dia 80 - Klebsiella pneumoniae (gram negatif kaba çomakçılar) ve Haemophilus (gram negatif, ince, kısa çomakçılar), nötrofiller; gram boyama, x500
- Dia 81 - Klebsiella pneumoniae (açık bir şekilde seçilebilen kapsülle birlikte gram negatif kaba çomakçılar), gram boyama, x1000
- Dia 82 - Neisseria catarrhalis (gram negatif diplokoklar), gram boyama, x1000
- Dia 83 - Mycobacterium tuberculosis; Ziehl-Neelsen boyama, x850
- Dia 84 - Mycobacterium tuberculosis; Ziehl-Neelsen boyama, x850
- Dia 85 - Tomurcuk mantarları ve miseller, gram boyama, x500
- Dia 86 - Miçel; kristal viyole, x500
- Dia 87 - Miçel; kristal viyole, x500
- Dia 88 - Ekinokok kistleri; Papanicolaou, x100

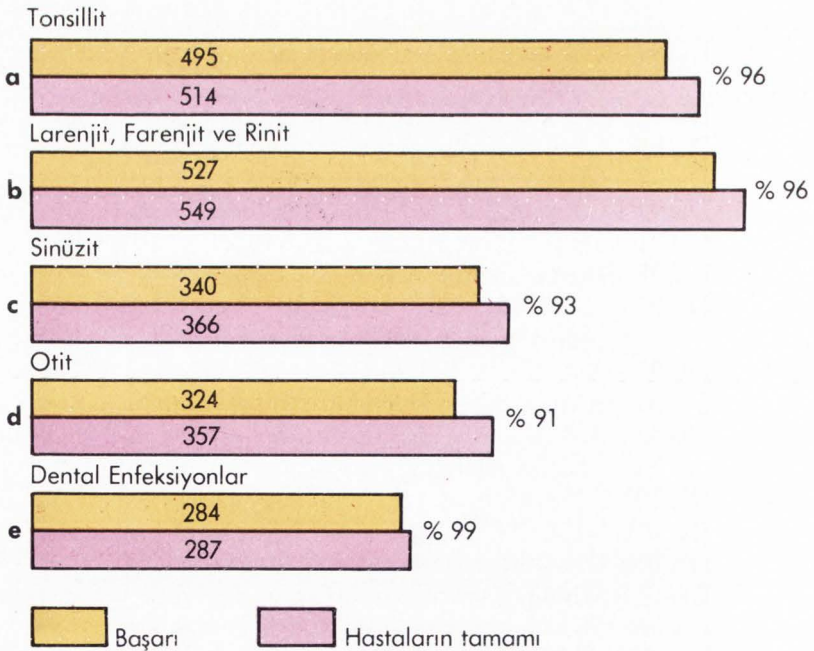
9.4. Sputumun sellüler olmayan yapı kısımları

- Dia 89 - Charcot-Leyden kristalleri; 10-20 μ m uzunlukta, kristal viyole boyama, x500
- Dia 90 - Charcot-Leyden kristalleri; kristal viyole boyama, x500
- Dia 91 - Charcot-Leyden kristalleri (polarize ışıktaki); kristal viyole, x500
- Dia 92 - Curschmann spiralleri; santral lifler, kristal viyole, x100
- Dia 93 - Curschmann spiralleri; santral lifler, kristal viyole, x100
- Dia 94 - Elastiki lifler; kristal viyole, x100
- Dia 95 - Elastiki lifler; kristal viyole, x100
- Dia 96 - Asit karakterdeki mukus-gliko protein (AMGP) lifleri (intakt); Toluidin mavisi boyama, x100
- Dia 97 - AMGP lifleri; Toluidin mavisi ile boyama, polarize ışık, x100
- Dia 98 - AMGP lifleri; Toluidin mavisi ile boyama, polarize ışık, x100
- Dia 99 - AMGP lifleri (kısmen tahrip olmuş); Toluidin mavisi ile boyama, polarize ışık, x100
- Dia 100- DNA lifleri; akrinin oranj boyama, UV ışık, x100
- Dia 101- DNA lifleri; akrinin oranj boyama, UV ışık, x100
- Dia 102- DNA lifleri; akrinin oranj boyama, UV ışık, x100
- Dia 103- Miyelin cisimcikleri; çap 2-8 μ m, kristal viyole, x500
- Dia 104- Miyelin cisimcikleri ve histiosit; kristal viyole, x500
- Dia 105- Miyelin cisimcikleri; sudan boyama, polarize ışık, x500
- Dia 106- Asbest cisimcikleri; Papanicolaou, x100

'Bactrim' forte Roche

VE

SOLUNUM
YOLLARI
ENFEKSİYONLARI



2073 KBB hastası üzerinde yapılan klinik çalışmalarda Ko-trimoksazol ile ortalama % 95 in üzerinde başarı sağlanmıştır.

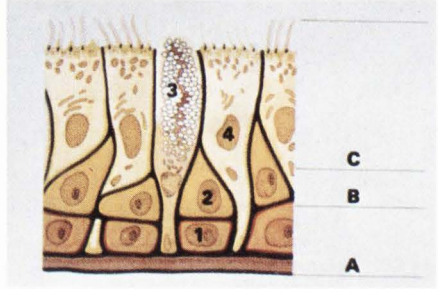
Bactrim = Tescilli Marka

Diapozitifler

Dia 1



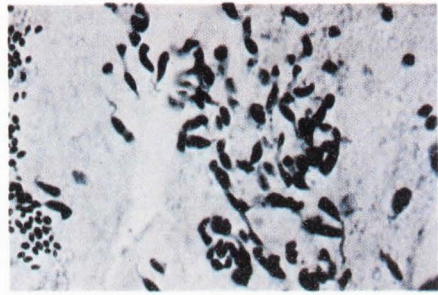
Dia 5



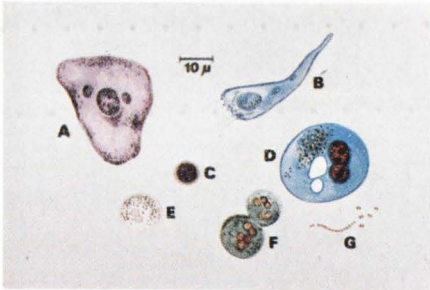
Dia 2



Dia 6



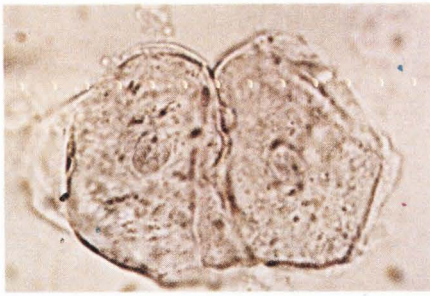
Dia 3



Dia 7



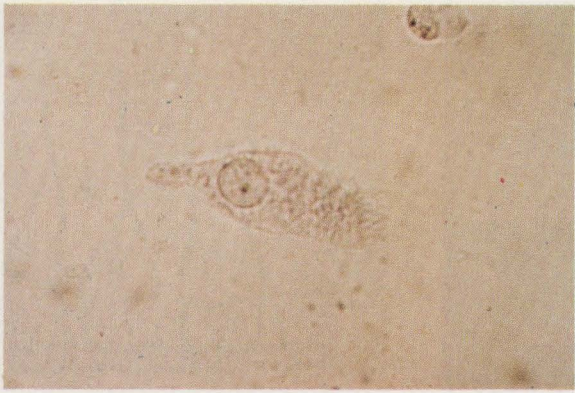
Dia 4



Dia 8



Dia 9



Dia 13



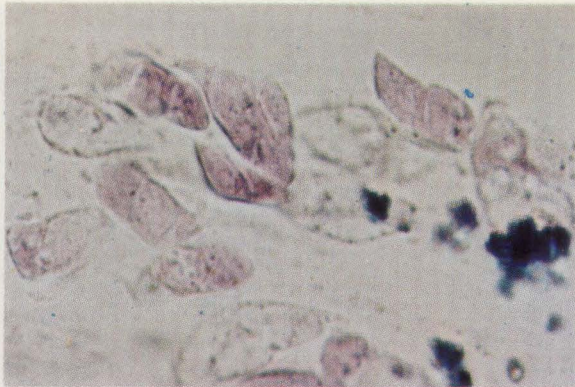
Dia 10



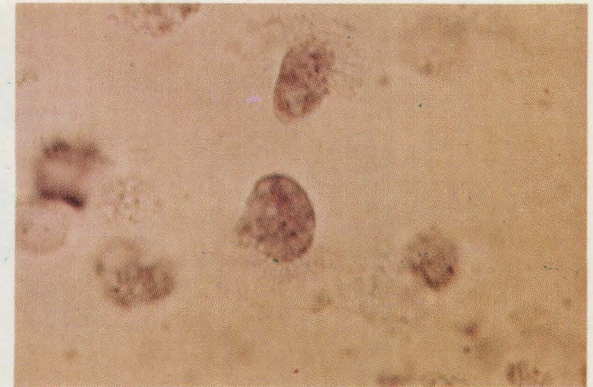
Dia 14



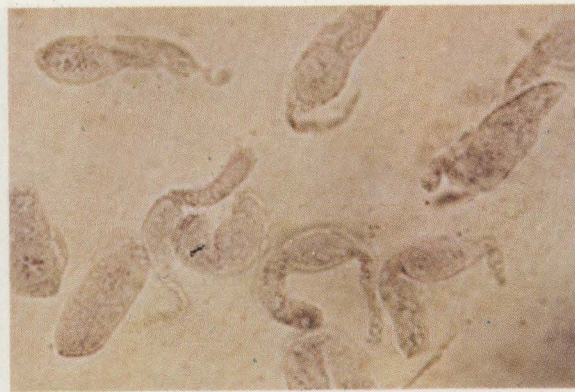
Dia 11



Dia 15



Dia 12



Dia 16



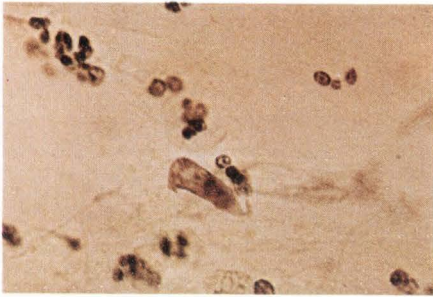
Dia 17



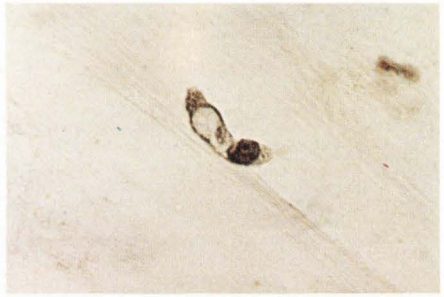
Dia 21



Dia 18



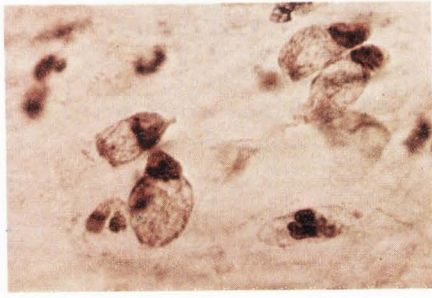
Dia 22



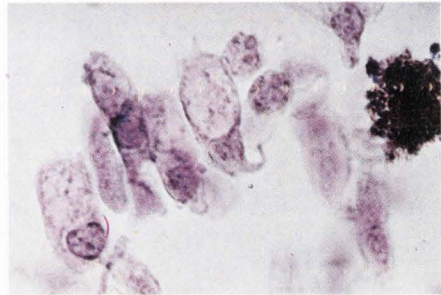
Dia 19



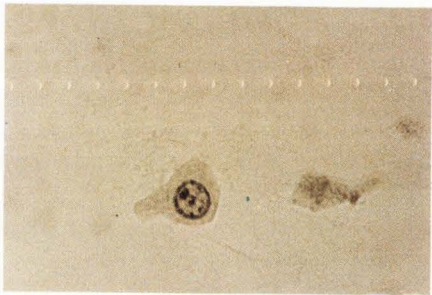
Dia 23



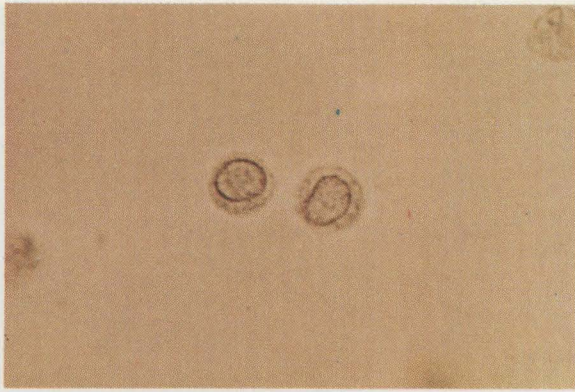
Dia 20



Dia 24



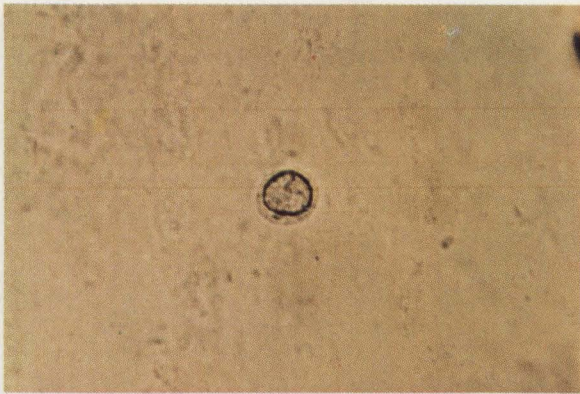
Dia 25



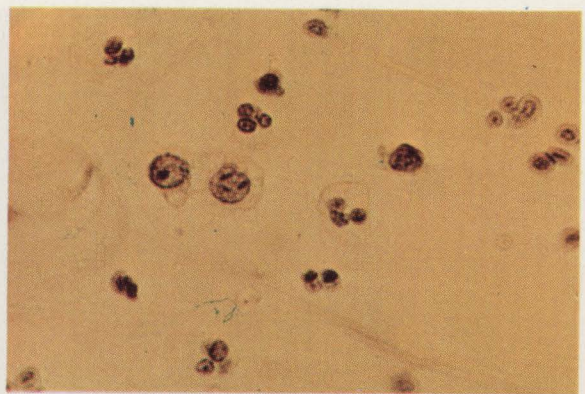
Dia 29



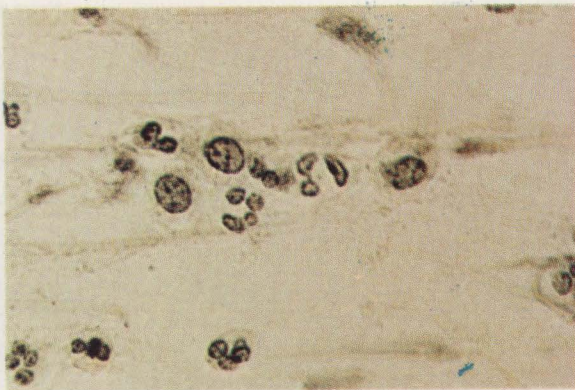
Dia 26



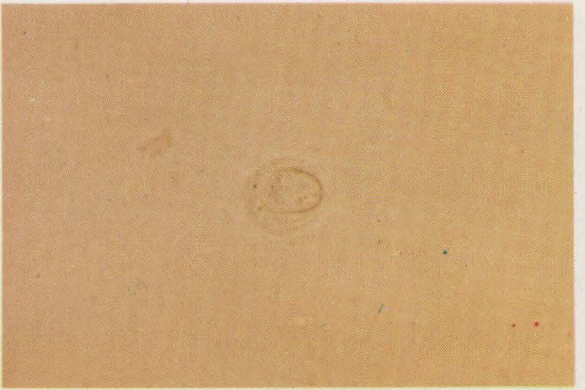
Dia 30



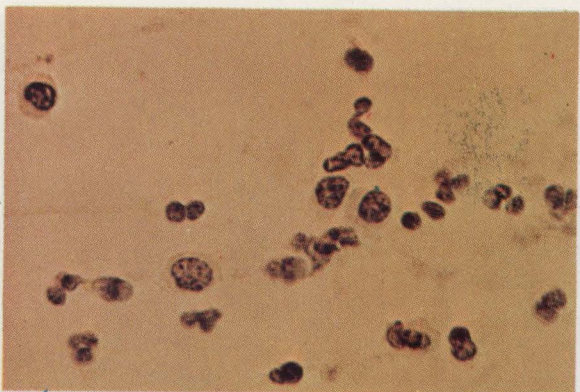
Dia 27



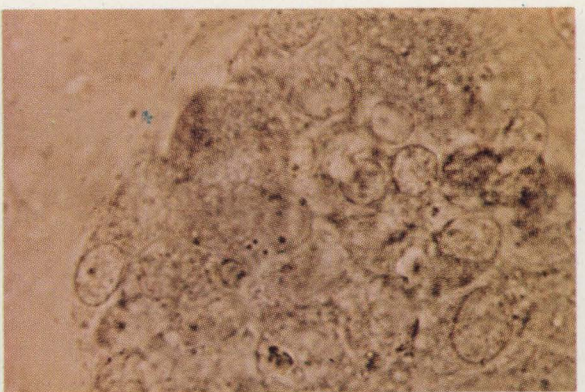
Dia 31



Dia 28



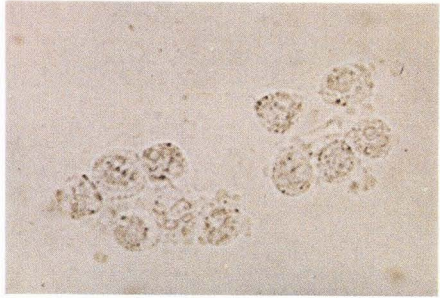
Dia 32



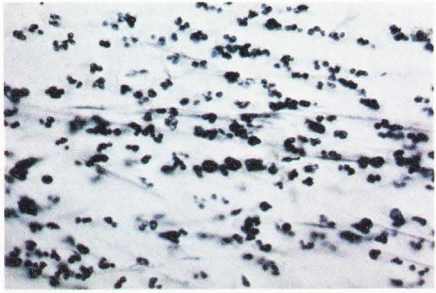
Dia 33



Dia 33



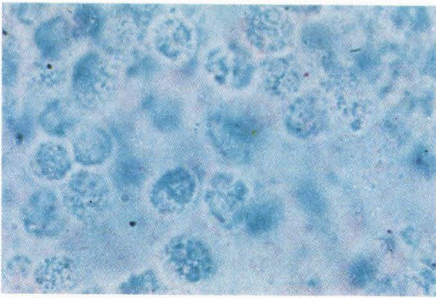
Dia 34



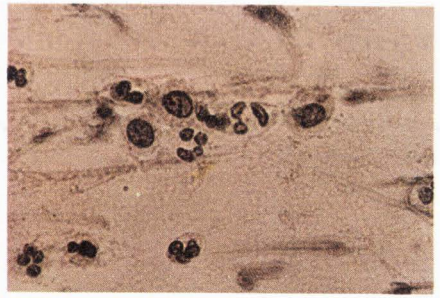
Dia 34



Dia 35



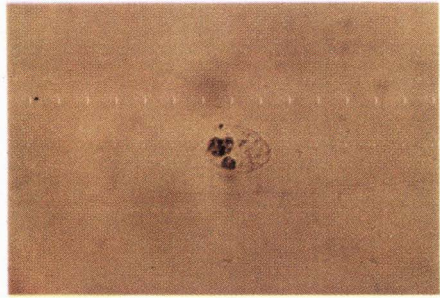
Dia 35



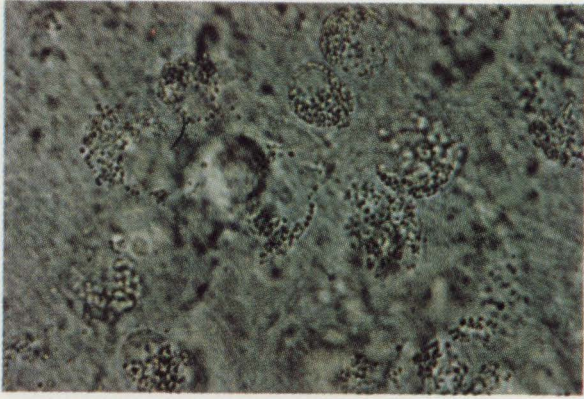
Dia 36



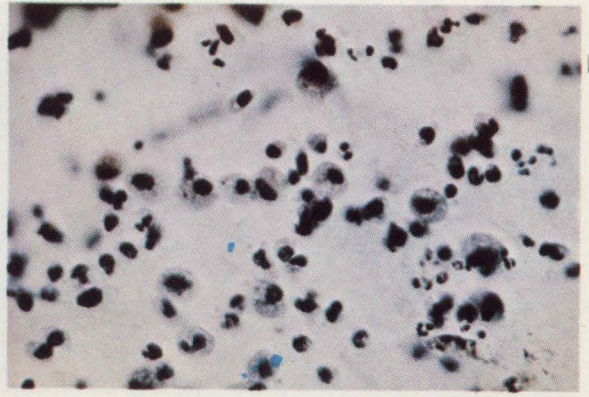
Dia 36



Dia 41



Dia 45



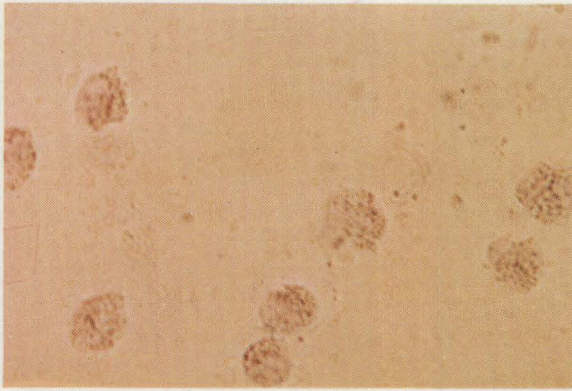
Dia 42



Dia 46



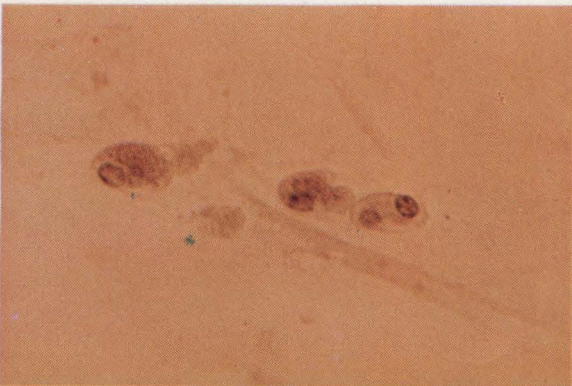
Dia 43



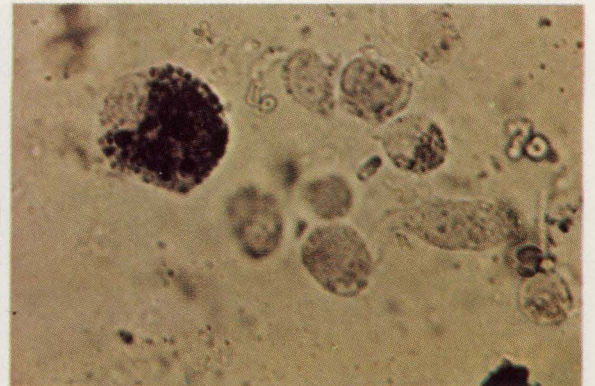
Dia 47



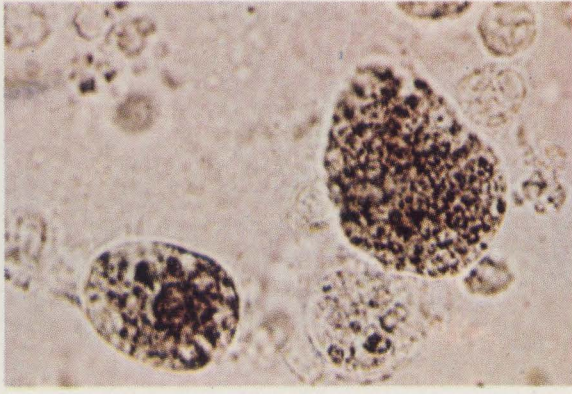
Dia 44



Dia 48



Dia 49



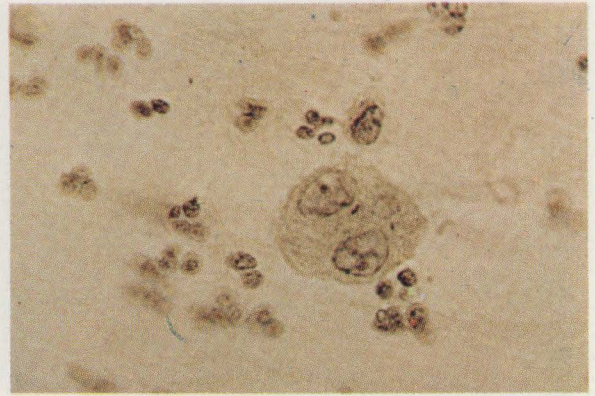
Dia 53



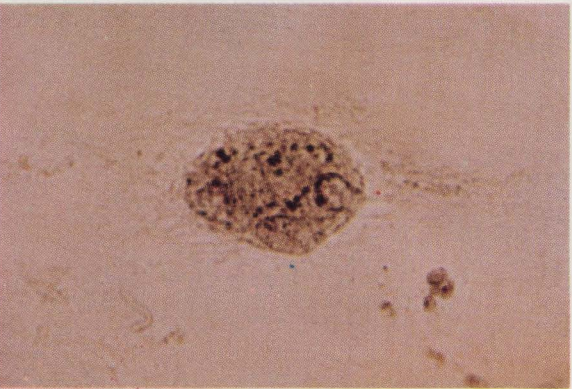
Dia 50



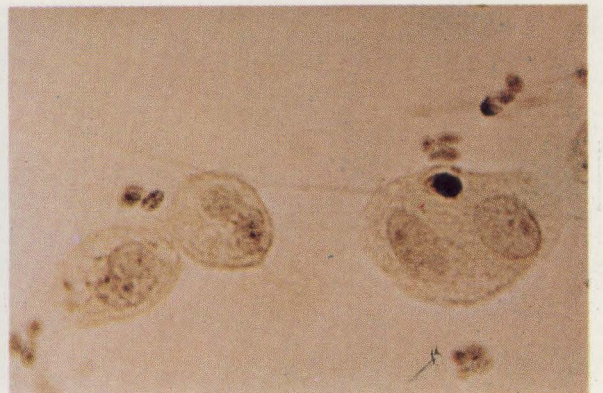
Dia 54



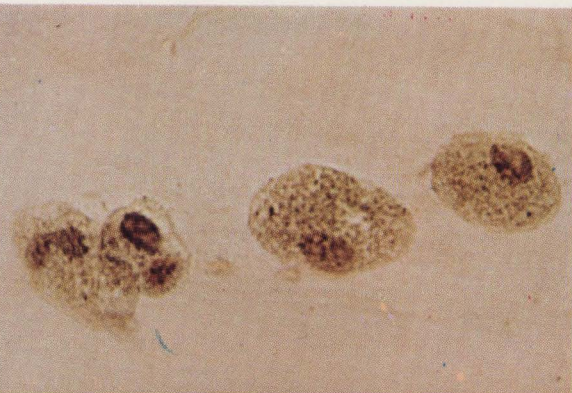
Dia 51



Dia 55



Dia 52



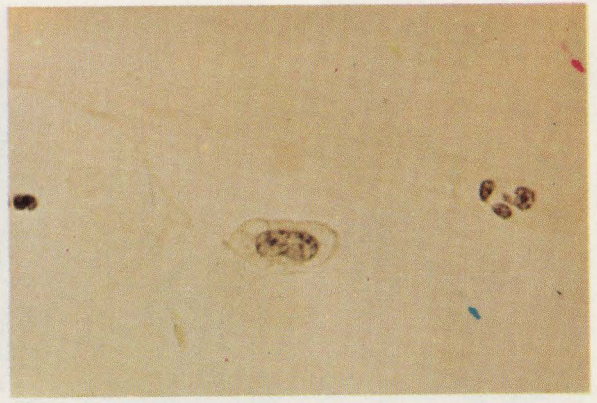
Dia 56



Dia 57



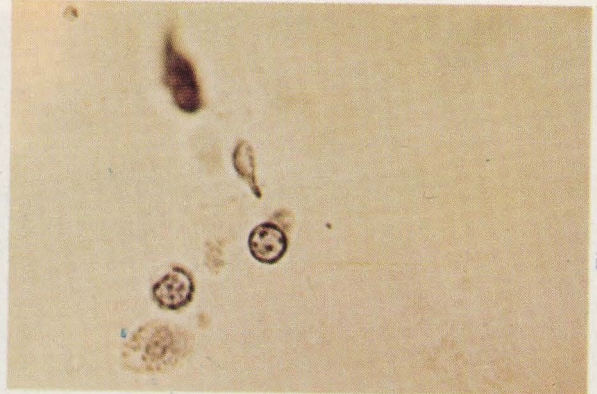
Dia 61



Dia 58



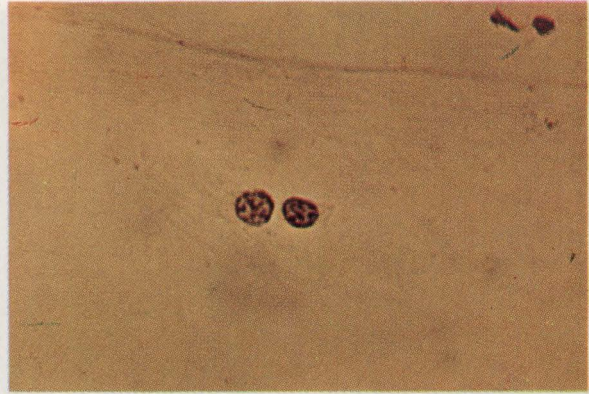
Dia 62



Dia 59



Dia 63



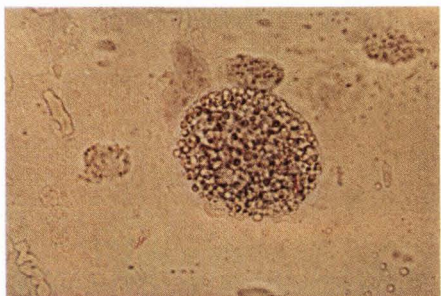
Dia 60



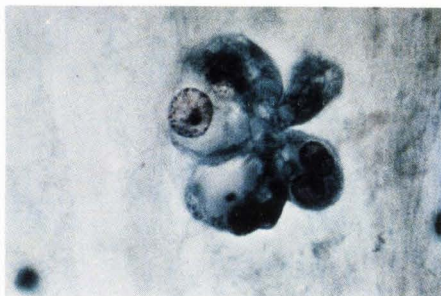
Dia 64



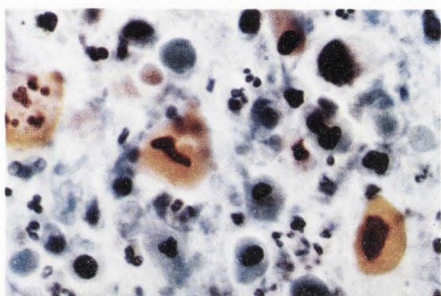
Dia 65



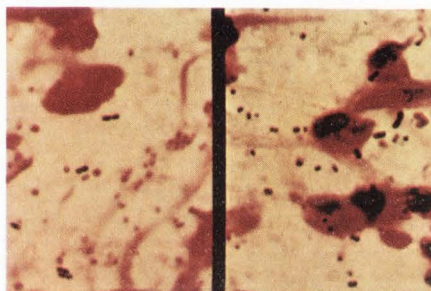
Dia 69



Dia 66



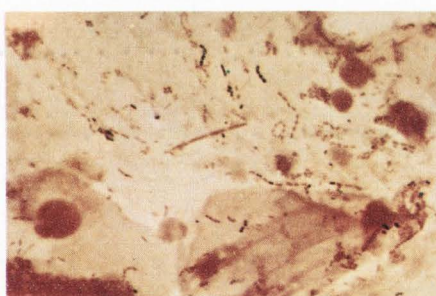
Dia 70



Dia 67



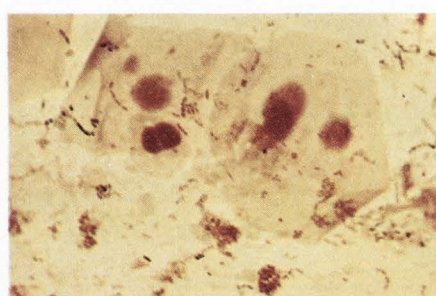
Dia 71



Dia 68



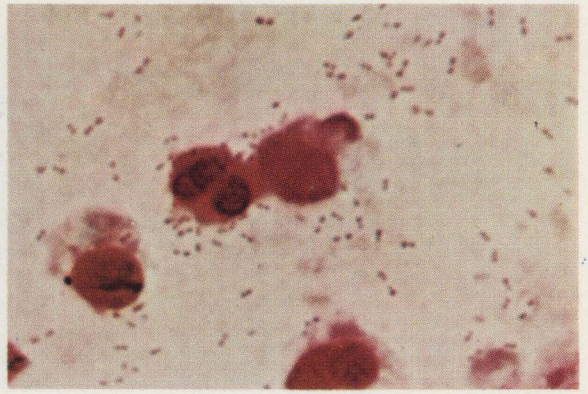
Dia 72



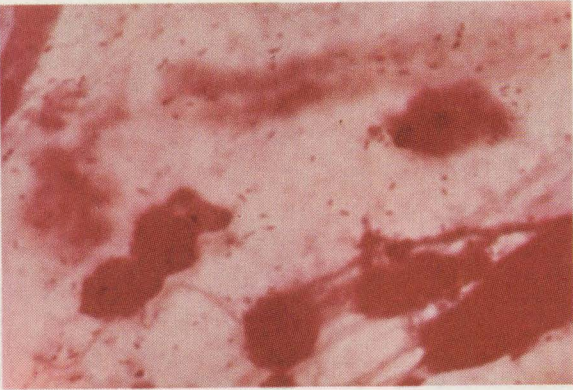
Dia 73



Dia 77



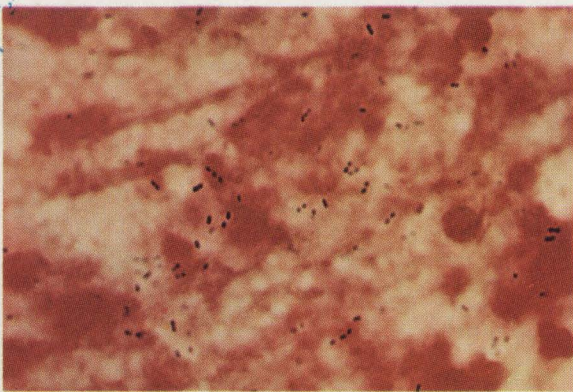
Dia 74



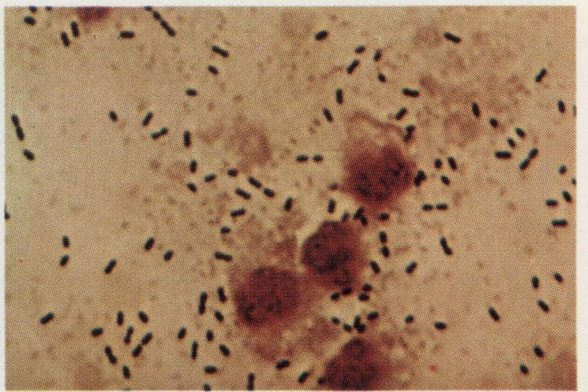
Dia 78



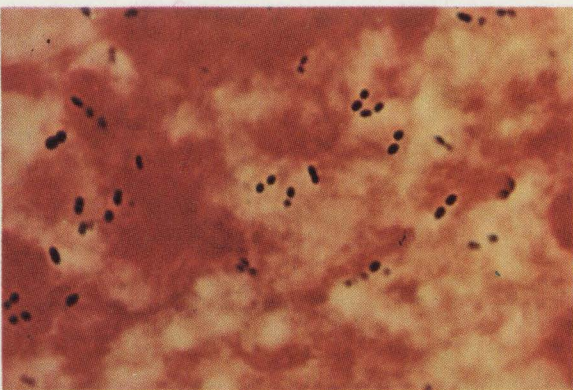
Dia 75



Dia 79



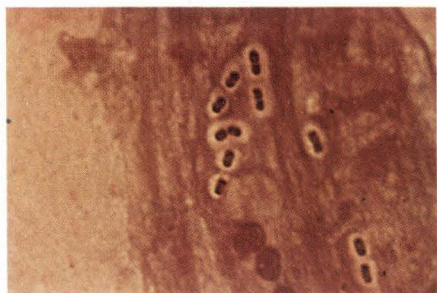
Dia 76



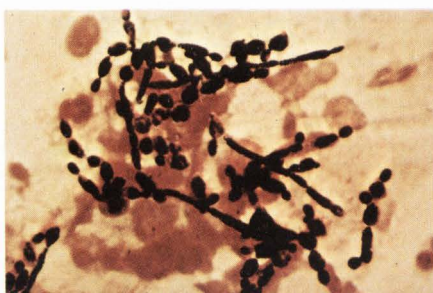
Dia 80



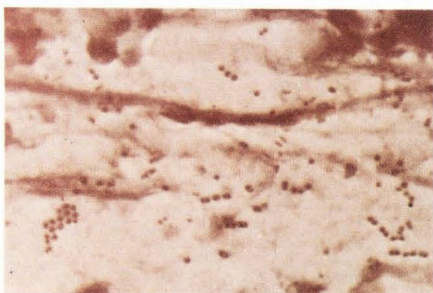
Dia 81



Dia 85



Dia 82



Dia 86



Dia 83



Dia 87



Dia 84



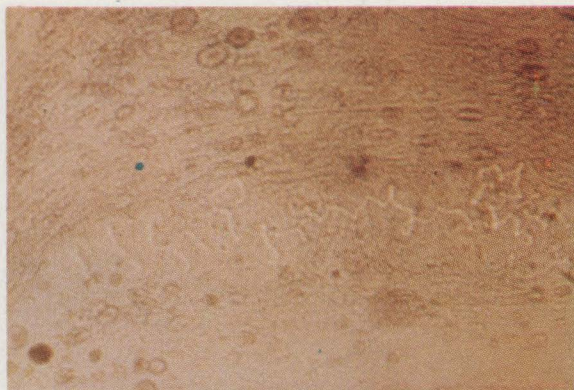
Dia 88



Dia 89



Dia 93



Dia 90



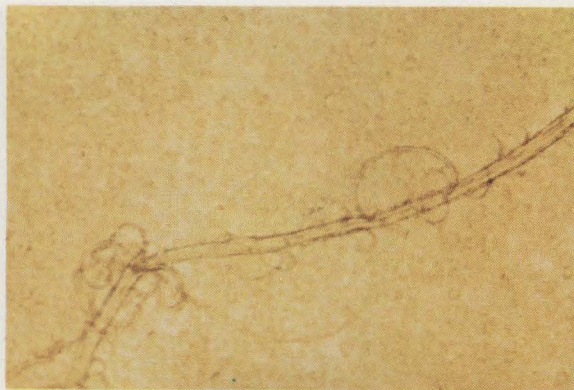
Dia 94



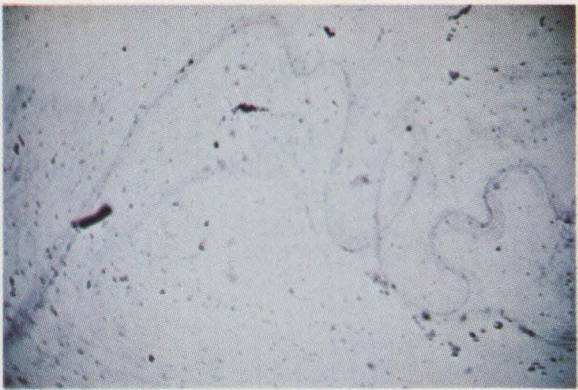
Dia 91



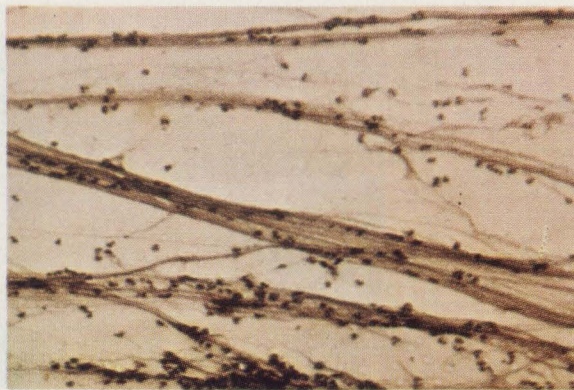
Dia 95



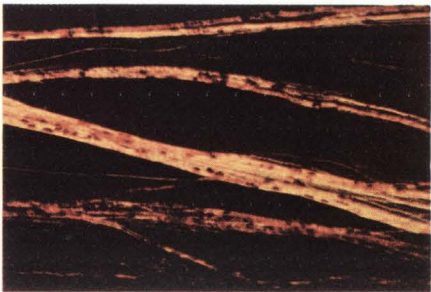
Dia 92



Dia 96



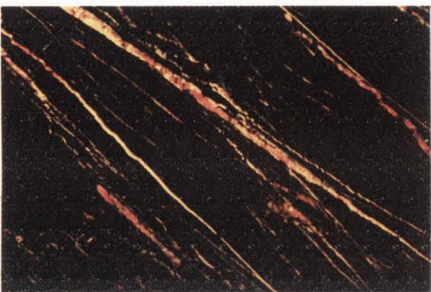
Dia 97



Dia 101



Dia 98



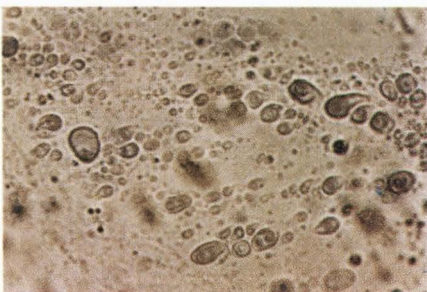
Dia 102



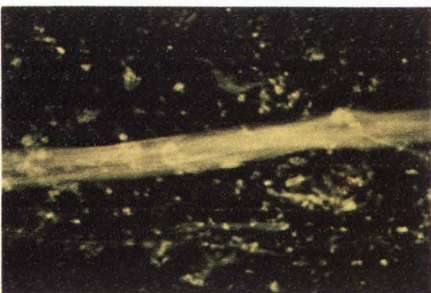
Dia 99



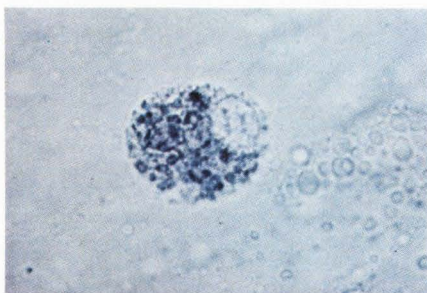
Dia 103



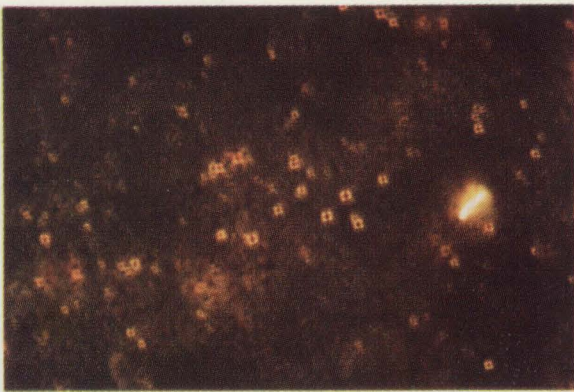
Dia 100



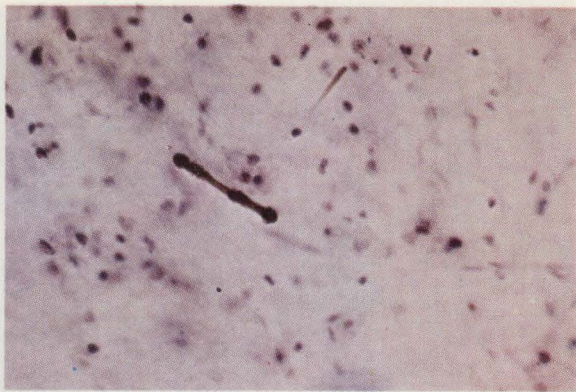
Dia 104



Dia 105



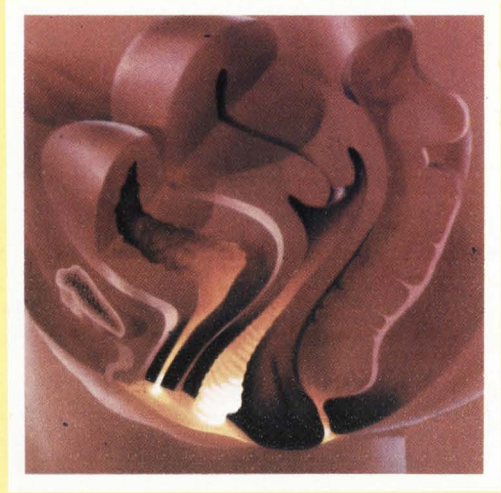
Dia 106



'Bactrim' forte Roche

VE

ÜRİNER
ENFEKSİYONLAR



Ko-trimoksazol renal parankimaya diffüzyonu ve idrarla aktif formu halinde itrahi sayesinde üriner enfeksiyonlara neden olan üropatojenlerin üzerinde majör bir etki sağlar.

Beş antimikrobiyal ajana hassas olan üropatojen yüzdesi

	E.coli	Klebsiella p.n.	Proteus mirabilis	Proteus vulgaris	Morganella morganii (P.morganii)	Enterobacter sp.	Enterobacter aerogenes	Enterobacter cloacae
TM/SMZ 'Bactrim' Forte	98 % (345637)	89 % (74499)	94 % (64231)	81 % (4589)	89 % (6556)	92 % (2640)	93 % (8441)	94 % (15882)
Ampisilin	74 % (368815)	4 % (80911)	87 % (69927)	17 % (5005)	11 % (6846)	18 % (3022)	7 % (6727)	11 % (16923)
Sefaleksin	81 % (367535)	87 % (80388)	92 % (69681)	13 % (4970)	10 % (6850)	25 % (2968)	16 % (8886)	7 % (16800)
Nitrofurantoin	96 % (346033)	68 % (75222)	4 % (69173)	16 % (4634)	15 % (6561)	75 % (2782)	61 % (8008)	71 % (15783)
Tetrasiklin	74 % (357548)	80 % (77150)	8 % (67011)	32 % (5018)	57 % (6640)	82 % (2467)	84 % (8329)	77 % (16128)

Mesane radyo-opak toz

11. Literatur

1. ALLIBONE, E. C., ALLISON, P. R., ZINNEBANN, K.: Significance of H. influenzae in Bronchiectasis of Children. *Br Med J* 1956/1, 1417.
2. ARCHER, G. T., BLACKWOOD, A.: Formation of Charcot-Leyden Crystals in Human Eosinophils and Basophils and a Study of the Composition of Isolated Crystals. *J Exp Med* 122, 173 (1965).
3. ARTENSTEIN, M. S., SANFORD, J. P.: Symposium on Pseudomonas aeruginosa. *J Infect Dis* 130, Suppl., 4 (1974).
4. AUERBACH, O., STOUT, A. P., HAMMOND, E. C., GARFINKEL, L.: Interrelationships Among Various Histologic Changes in Bronchial Tubes and in Lung Parenchyma. *Am Rev Respir Dis* 90, 867 (1964).
5. AUSTRIAN, R., GOLD, J.: Pneumococcal Bacteremia with Special Reference to Bacteremic Pneumococcal Pneumonia. *Ann Intern Med* 60, 759 (1964).
6. BARRETT-CONNOR, E.: The Nonvalue of Sputum Culture in the Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 103, 845 (1974).
7. BARTLETT, J. G., ALEXANDER, J., MAYHEW, J., SULLIVAN-SIGLER, N., GORBACH, S. L.: Should Fiberoptic Bronchoscopy Aspirates be Cultured? *Am Rev Respir Dis* 114, 73 (1976).
8. BARTLETT, J. G., FINEGOLD, S. M.: Anaerobic Infections of the Lung and Pleural Space. *Am Rev Respir Dis* 110, 56 (1974).
9. BARTLETT, J. G., FINEGOLD, S. M.: Bacteriology of Expecterated Sputum with Quantitative Culture and Wash Technique Compared to Transtracheal Aspirates. *Am Rev Respir Dis* 117, 1019 (1978).
10. BARTLETT, J. G., GORBACH, S. L., TALLY, F. P., FINEGOLD, S. M.: Bacteriology and Treatment of Primary Lung Abscess. *Am Rev Respir Dis* 109, 510 (1974).
11. BARTMANN, K., BRANDT, H. J., BLISSE, A.: Untersuchungen über Neisserien bei bronchopulmonalen Infekten. *Med Thorac* 20, 341 (1963).
12. BASILIERE, J. L., BISTRONG, H. W., SPENCE, W. T.: Streptococcal Pneumonia, Recent Outbreaks in Military Recruit Populations. *Am J Med* 44, 580 (1968).
13. BATES, D. V.: The Fate of the Chronic Bronchitis: A Report of the Ten-year Follow-up in the Canadian Department of Veteran's Affairs Coordinated Study of Chronic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 108, 1043 (1973).
14. BATES, D. V., MACKLEM, P. T., CHRISTIE, R. V.: *Respiratory Function in Disease*, p. 107. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 1971.
15. BERKHEISER, S. W.: Epithelial Proliferation of the Lung Associated with Cortisone Administration. A Pathological and Experimental Study. *Cancer* 16, 1354 (1963).
16. BERTALANFFY, F. D.: Dynamics of Cellular Populations in the Lung; in: *The Lung*, p. 19. Ed. A. A. Liebow, D. E. Smith. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.

17. BLOOM, G. D.: Structural and Biochemical Characteristics of Mast Cells; in: *The Inflammatory Process*, 2. Auflage, p. 545. Ed. B. W. Zweifach, L. Grant, R. T. McCluskey. New York: Academic Press, 1974.
18. BOGGS, D., ATHENS, J., CARTWRIGHT, G., WINTROBE, M.: The Effect of Adrenal Glucocorticosteroids upon the Cellular Composition of Inflammatory Exudates. *Am J Pathol* 44, 763 (1969).
19. BRIGGS, D. D.: Pulmonary Infections. *Med Clin North Am* 61, 1163 (1977).
20. BRUMFITT, W., WILLOUGHBY, M. L. N., BROMLEY, L. L.: An Evaluation of Sputum Examination in Chronic Bronchitis. *Lancet* 1957/II, 1306.
21. BÜRGI, H.: Zusammensetzung und Eigenschaften des Bronchialsekretes; in: *Chronische Bronchitis*, pp. 35—45. Ed. K. P. Bopp, F. H. Hertle. Stuttgart, New York: Schattauer, 1968.
22. BÜRGI, H.: Fibre Systems in Sputum. *Bull Physio-path Resp* 9, 191 (1973).
23. BÜRGI, H., MEDICI, T.: Die rezidivierende bakterielle Infektion bei chronischer Bronchitis. *Folia chemother* 1974, Nr. 2.
24. BÜRGI, H., WIESMANN, U., RICHTERICH, R., REGLI, J., MEDICI, T. C.: New Objective Criteria for Inflammation in Bronchial Secretions. *Br Med J* 1968/2, 654.
25. BURNS, M. W.: Precipitins to Pneumococcal C-Substance Polysaccharide in the Serum of Patients with Chronic Bronchial Disorders. *Lancet* 1968/I, 223.
26. BURNS, M. W.: Precipitins to Klebsiella and Other Enterobacteria in the Serum of Patients with Chronic Respiratory Disorders. *Lancet* 1968/I, 383.
27. BURNS, M. W., MAY, J. R.: Haemophilus influenzae Precipitins in the Serum of Patients with Chronic Bronchial Disorders. *Lancet* 1967/I, 354.
28. BURNS, M. W., MAY, J. R.: Bacterial Precipitins in Serum of Patients with Cystic Fibrosis. *Lancet* 1968/I, 270.
29. BURROWS, W.: *Textbook of Microbiology*, 20. Auflage. Philadelphia, London, Toronto: Saunders, 1973.
30. CALDER, M. A., SCHONELL, M. E.: Pneumococcal Typing and the Problem of Endogenous or Exogenous Reinfection in Chronic Bronchitis. *Lancet* 1971/I, 1156.
31. CALLERAME, M. L., CONDEMI, J. J., ISHIZAKA, K., JOHANSSON, S. G. O., VAUGHAM, J. H.: Immunoglobulins in Bronchial Tissues from Patients with Asthma with Special Reference to Immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 47, 187 (1971).
32. CHODOSH, S.: Examination of Sputum Cells. *N Engl J Med* 282, 854 (1970).
33. CHODOSH, S., GRAY, J. B.: A Cultural Study of Acid-fast Microorganisms Concentrated by Hydrocarbon-adsorption and Sedimentation Methods. *Am Rev Respir Dis* 82, 695 (1960).
34. CHODOSH, S., MEDICI, T. C.: The Bronchial Epithelium in Chronic Bronchitis. I. Exfoliative Cytology During Stable, Acute Bacterial Infection and Recovery Phases. *Am Rev Respir Dis* 104, 888 (1971).
35. CONTE, B. A., LAFORET, E. G.: The Role of the Topical Anesthetic Agent in Modifying Bacteriologic Data Obtained by Bronchoscopy. *N Engl J Med* 267, 957 (1962).
36. CURSCHMANN, H.: Einige Bemerkungen über die im Bronchialsekret vorkommenden Spiralen. *Arch Klin Med* 36, 578 (1885).
37. DAVIES, D. F.: A Review of Detection Methods for the Early Diagnosis of Lung Cancer. *J Chronic Dis* 19, 819 (1966).

38. DEGAND, P., ROUSSEL, P., LAMBLIN, G., DURAND, G., HAVEZ, R.: Données biochimiques et rhéologiques dans l'expectoration. I. Définition biochimique des mucines dans l'expectoration. *Bull Physio-path Resp* 9, 191 (1973).
39. DI SANT'AGNESE, P. A., DAVIES, P. B.: Research in Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 295, 481 (1976).
40. DREW, W. L.: Value of Sputum Culture in Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia. *J Clin Microbiol* 6, 62 (1977).
41. DUNHILL, M. S., MASSARELLA, G. R., ANDERSON, J. A.: A Comparison of the Quantitative Anatomy of the Bronchi in Normal Subjects, in Status Asthmaticus, in Chronic Bronchitis, and Emphysema. *Thorax* 24, 176 (1969).
42. EHRLICH, H.: Bacteriologic Studies and Effects of Anesthetic Solutions on Bronchial Secretions During Bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 84, 414 (1961).
43. EL HASHIMI, W.: Charcot-Leyden Crystals Formation from Primate and Lack of Formation from Non Primate Eosinophils. *Am J Pathol* 65, 311 (1971).
44. ELMES, P. C., KING, T. K. C., LANGLANDS, J. H. M., MACKAY, J. A., WALLACE, W. T. M., WADE, O. L., WILSON, T. S.: Value of Ampicillin in the Hospital Treatment of Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Br Med J* 1965/2, 904.
45. FARBER, S. M., PHARR, S. L., TRAUT, H. F., WOOD, D. A., GORMAN, R. D.: Metaplasia and Dyskeratosis of Bronchial Epithelial Cells Following Inhalation of Trypsin and Desoxyribonuclease. *Lab Invest* 3, 33 (1954).
46. FARMER, J. J.: Pseudomonas in the Hospital. *Hosp. Pract* 11, 63 (1976).
47. FIELD, E. C.: Bronchiectasis. Third Report on a Follow-up Study of Medical and Surgical Cases from Childhood. *Arch Dis Child* 44, 551 (1969).
48. FIELD, W. E. H., DAVEY, E. N., REID, L., ROE, F. J. C.: Bronchial Mucous Gland Hypertrophy: Its Relation to Symptoms and Environment. *Br J Dis Chest* 60, 66 (1961).
49. FISHER, M., AKHTAR, A. J., CALDER, M. A. J., STEWART, S. M., ZEALLEY, H., CROFTON, J. W.: Pilot Study of Factors Associated with Exacerbations in Chronic Bronchitis. *Br Med J* 1969/4, 187.
50. FLETCHER, C., PETO, R., TINKER, C., SPEIZER, F. E.: *The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema*. Oxford: English University Press, 1976.
51. FONTANA, R. S.: Early Diagnosis of Lung Cancer. *Am Rev Respir Dis* 116, 399 (1977).
52. FRANCIS, R. S., MAY, J. R., SPICER, C. C.: Chemotherapy of Bronchitis. Influence of Penicillin and Tetracycline Administered Daily or Intermittently for Exacerbations. A Report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by Its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961/2, 979.
53. FRANCIS, R. S., MAY, J. R., SPICER, C. C.: Influence of Daily Penicillin, Tetracycline, Erythromycin and Sulfamethoxypyridazine on Exacerbations of Bronchitis. A Report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Br Med J* 1964/1, 728.
54. FRANCIS, R. S., SPICER, C. C.: Chemotherapy in Chronic Bronchitis. Influence of Daily Penicillin and Tetracycline on Exacerbations and Their Costs. *Br Med J* 1960/1, 297.
55. FRANKLIN, A. W., GARROD, L. P.: Chloramphenicol Treatment of Bronchiectasis in Children. *Br Med J* 1953/2, 1067.

56. FRISCH, A. W., PRICE, A. E., MYERS, G. B.: Pneumococcic Pneumonia: The Prognostic Significance of the Number of Pneumococci in the Sputum in Relation to Therapy, Bacteremia Type, Leucocyte Count, Duration of the Disease, Age, and Degree of Involvement. *J Clin Invest* 22, 207 (1943).
57. GAENSLER, E. A., ADDINGTON, W. W.: Asbestos or Ferruginous Bodies. *N Engl J Med* 280, 488 (1969).
58. GAMSU, G., WEINTRAUB, R. M., NADEL, J. A.: Clearance of Tantalum from Airways of Different Caliber in Man Evaluated by Roentgenographic Method. *Am Rev Respir Dis* 107, 214 (1973).
59. GERE, J. B., ABEL, A. R., SHIELDS, D. F.: Observations on the Bronchial Epithelium in Infants and Children. *Cancer* 15, 118 (1962).
60. GERLACH, W.: Über die künstliche Darstellbarkeit Curschmannscher Spiralen. *Dtsch Arch Klin Med* 50, 450 (1892).
61. GREEN, G. M.: The J. Burns Amberson Lecture: In Defense of the Lung. *Am Rev Respir Dis* 102, 691 (1970).
62. GREGG, I.: A Study of the Causes of Progressive Airways Obstruction in Chronic Bronchitis; in: *Current Research in Chronic Respiratory Disease*, Proceedings, 11th Aspen Emphysema Conference, p. 235. Washington, D. C.: U. S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1968.
63. GREGG, I.: zitiert nach MAY¹⁰⁰.
64. GUCKIAN, J. G., CHRISTENSEN, W. D.: Quantitative Culture and Gramstain of Sputum in Pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 118, 997 (1978).
65. GUMP, D. W., CHRISTMAS, W. A., FORSYTH, B. R., PHILLIPS, C. A., STOUCH, W. H.: Serum and Secretory Antibodies in Patients with Chronic Bronchitis. *Arch Intern Med* 132, 847 (1973).
66. HALEY, L. D., MCCABE, A.: A Mycologic Study of Seventy-one Autopsies. *Am J Clin Pathol* 20, 35-38 (1950).
67. HENDERSON, A. H., ENGLISH, M. P., VECHT, R. J.: Pulmonary Aspergillosis. A Survey of Its Occurrence in Patients with Chronic Lung Disease and a Discussion of the Significance of Diagnostic Tests. *Thorax* 23, 513 (1968).
68. HERNANDEZ, J. A., ANDERSON, A. E., HOLMES, W. L., MORRONE, N., FORAKER, A. G.: The Bronchial Glands in Aging. *J Am Geriatr Soc* 13, 799 (1965).
69. HIRSCH, J. G.: Neutrophil Leucocytes; in: *The Inflammatory Process*, 2. Auflage, p. 411. Ed. B. W. Zweifach, L. Grant, R. T. McCluskey. New York: Academic Press, 1974.
70. HOBBY, G. L., HOLMAN, A. P., ISEMAN, M. D., JONES, J. M.: Enumeration of Tubercle Bacilli in Sputum of Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 4, 94 (1973).
71. HOEPRICH, P. D.: Etiologic Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Calif Med* 112, 1 (1970).
72. VON HOESSLIN, H.: *Das Sputum*, 2. Auflage. Berlin: Springer, 1926.
73. HORNING, M.: Preservation, Recrystallization and Preliminary Biochemical Characterization of Charcot-Leyden Crystals. *Proc Soc Exp Biol Med* 110, 119 (1962).
74. JAMESON, J. E.: Precipitins with Relevance to Farmer's Lung and Aspergillosis in Normal and Other Sera. *J Clin Pathol* 22, 519 (1969).
75. JOHANSON, W. G., PIERCE, A. K., SANFORD, J. P.: Changing Pharyngeal Bacterial Flora of Hospitalized Patients. Emergence of Gramnegative Bacilli. *N Engl J Med* 281, 1137 (1969).

76. KALTREIDER, H. B.: Expression of Immune Mechanisms in the Lung. *Am Rev Respir Dis* 113, 347 (1976).
77. KATZENSTEIN, A. L., LIEBOW, A. A., FRIEDMAN, P. J.: Bronchocentric Granulomatosis, Mucoïd Impaction and Hypersensitivity Reactions to Fungi. *Am Rev Respir Dis* 111, 497 (1975).
78. KILBURN, K. H.: Clearance Zone in the Distal Lung. *Ann NY Acad Sci* 221, 277 (1974).
79. KILBURN, K. H., ASMUNDSSON, T.: Anatomy of the Mucociliary Apparatus; in: *Sputum, Fundamentals and Clinical Pathology*, p. 69. Ed. M. J. Dulfano. Springfield, Ill.: Charles C Thomas, 1973.
80. KOSS, L. G.: *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*, 2. Auflage. Philadelphia, Lippincott, 1968.
81. KOTIN, P.: Carcinogenesis of the Lung: Environmental and Host Factors; in: *The Lung*, p. 203. Ed. A. A. Liebow, D. E. Smith. Baltimore: Williams & Wilkins, 1968.
82. KUNIN, C. M.: *Detection, Prevention and Management of Urinary Tract Infections*, 2. Auflage. Philadelphia: Lea & Febiger, 1974.
83. LAMBERT, H. P., STERN, H.: Infective Factors in Exacerbations of Bronchitis and Asthma. *Br Med J* 1972/3, 323.
84. LANG, W. R., HOWDEN, C. W., LAWS, J., BARTON, J. F.: Bronchopneumonia with Serious Sequelae in Children with Evidence of Adenovirus Type 21 Infection. *Br Med J* 1969/1, 73.
85. LANGEVOORT, H. L., COHN, Z. A., HIRSCH, J. G., HUMPHREY, J. H., SPECTOR, W. G., VAN FURTH, R.: The Nomenclature of Mononuclear Phagocytic Cells; in: *Mononuclear Phagocytes*, p. 1. Ed. R. Van Furth. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1970.
86. LARSH, H. W., GOODMAN, N. L.: Sputum Mycology; in: *Sputum, Fundamentals and Clinical Pathology*, p. 292. Ed. M. J. Dulfano. Springfield, Ill.: Charles C Thomas, 1973.
87. LAWSON, D.: Proceedings, 5th Instructional Cystic Fibrosis Conference, p. 225. Cambridge, 1969.
88. LEES, A. W., MCNAUGHT, W.: Bacteriology of Lower Respiratory Tract Secretions, Sputum, and Upper Respiratory Tract Secretions in 'Normals' and Chronic Bronchitis. *Lancet* 1959/II, 1112.
89. LE ROUX, B. T.: Pulmonary Hydatid Disease. *Thorax* 27, 365 (1972).
90. LEVIN, D. C., SCHWARZ, M. I., MATTHAY, R. A., LA FARCE, F. M.: Bacteremic Haemophilus influenzae Pneumonia in Adults. A Report of 24 Cases and a Review of the Literature. *Am J Med* 62, 219 (1977).
91. LIEBOW, A. A., CARRINGTON, C. B.: The Eosinophilic Pneumonias. *Medicine* 48, 251 (1969).
92. LINDENMANN, J.: *Einführung in die bakteriologische Diagnostik*. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney: Karger, 1960.
93. LITT, M.: Eosinophils and Antigen-antibody Reactions. *Ann NY Acad Sci* 116, 964 (1964).
94. LONGBOTTOM, J. L., PEPYS, J.: Pulmonary Aspergillosis. Diagnostic and Immunological Significance of Antigens and C-Substance in Aspergillus fumigatus. *J Pathol* 88, 141 (1964).
95. LOPATA, M., BARTON, A. D., LOURENÇO, R. V.: Biochemical Characteristics of Bronchial Secretions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis* 110, 730 (1974).

96. LÓPEZ-VIDRIERO, M. T., REID, L.: Bronchial Mucus in Health and Disease. *Br Med Bull* 34, 63 (1978).
97. LUND, E., RASMUSSEN, P.: Omniserum: A Diagnostic Pneumococcus Serum, Reacting with the 82 Known Types of Pneumococcus. *Acta Pathol Microbiol Scand* 68, 458 (1966).
98. MACFARLANE, P. S., SOMMERVILLE, R. G.: Nontuberculous Juvenile Bronchiectasis: A Virus Disease? *Lancet* 1957/I, 770.
99. MCHENRY, M. C., ALFIDI, R. J., DEODHAR, S. D., BRAUN, W. E., POPOWNIAK, K. L.: Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Amer* 58, 565 (1974).
100. MACKANESS, G. B.: The J. Burns Amberson Lecture: The Induction and Expression of Cell-mediated Hypersensitivity in the Lung. *Am Rev Respir Dis* 104, 813 (1971).
101. MAY, J. R.: *The Chemotherapy of Chronic Bronchitis and Allied Disorders*, pp. 1-26. London: English University Press, 1972.
102. MAY, J. R.: The Bacteriology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1952/III, 1206.
103. MAY, J. R., DELVES, D. M.: The Survival of Haemophilus influenzae and Pneumococci in Specimens of Sputum Sent to the Laboratory. *J Clin Pathol* 17, 254 (1964).
104. MAY, J. R., HERRICK, N. C., THOMPSON, D.: Bacterial Infection in Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 47, 908 (1972).
105. MAY, J. R., PETO, R., TINKER, C. M., FLETCHER, C. M.: A Study of Haemophilus influenzae Precipitins in the Serum of Working Men in Relation to Smoking Habits, Bronchial Infection, and Airway Obstruction. *Am Rev Respir Dis* 108, 460 (1973).
106. MEDICI, T. C.: Die antibakterielle Therapie der chronischen Bronchitis. *Praxis* 62, 560 (1973).
107. MEDICI, T. C., BÜRGI, H.: The Role of Immunoglobulin A in Endogenous Bronchial Defense Mechanisms in Chronic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 103, 784 (1971).
108. MEDICI, T. C., CHODOSH, S.: Sputum Cell Dynamics in Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchial Disease. *Arch Intern Med* 129, 597 (1972).
109. MEDICI, T. C., CHODOSH, S.: The Reticulo-endothelial System in Chronic Bronchitis. I. Quantitative Sputum Cell Populations During Stable, Acute Bacterial Infection and Recovery phases. *Am Rev Respir Dis* 105, 792 (1972).
110. MEDICI, T. C., CHODOSH, S.: Nonmalignant Exfoliative Sputum Cytology; in: *Sputum, Fundamentals and Clinical Pathology*. Ed. M. J. Dulfano. Springfield, Ill.: Charles C Thomas, 1973.
111. MEDICI, T. C., STEINER, A.: Die Chemotherapie der Lungentuberkulose heute. *Schweiz Med Wochenschr* 109, 190 (1979).
112. MERRILL, C. W., GWALTNEY, J. M., Jr., HENDLEY, J. O., SANDE, M. A.: Rapid Identification of Pneumococci. Gramstain vs the Quellung Reaction. *N Engl J Med* 288, 510 (1973).
113. MICHAELS, L., LEVINE, G.: Pulmonary Corpora Amylacea. *J Pathol* 74, 49 (1957).
114. MILLER, D. L.: A Study of Techniques for the Examination of Sputum in a Field Survey of Chronic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 88, 473 (1963).
115. MOSTOW, S. R.: Pneumonias Acquired Outside the Hospital. Recognition and Treatment. *Med Clin J Am* 58, 555 (1974).
116. MULDER, J., GOSLINGS, W. R. O., VAN DER PLAS, M. C., LÓPEZ-CARDOZO, P.: Studies on Treatment with Antibacterial Drugs of Acute and Chronic Muco-

- purulent Bronchitis Caused by Haemophilus influenzae. *Acta Med Scand* 143, 32 (1952).
117. MURRAY, P. R., VAN SCOY, R. E., ROBERTS, G. D.: Should Yeast in Respiratory Secretions be Identified? *Mayo Clin Proc* 52, 42 (1977).
 118. MURRAY, P. R., WASHINGTON, J. A.: Microscopic and Bacteriologic Analysis of Expecterated Sputum. *Mayo Clin Proc* 50, 339 (1975).
 119. NASIELL, M.: Metaplasia and Atypical Metaplasia in the Bronchial Epithelium; a Histopathologic and Cytopathologic Study. *Acta Cytol (Baltimore)* 10, 421 (1966).
 120. NAYLOR, B.: The Shedding of the Mucosa of the Bronchial Tree in Asthma. *Thorax* 17, 69 (1962).
 121. O'NEILL, R. P., COHN, J. E., PELLEGRINO, E. D.: Pulmonary Alveolar Mikrolithiasis. A Family Study. *Ann Intern Med* 67, 957 (1967).
 122. OPPENHEIMER, E. A., RIGATO, M., KUPER, S. W. A., SHORTRIDGE, D.: Cytological Examination of Sputum. *Lancet* 1967/II, 1001.
 123. ORIE, N. G. M.: Candida (Monilia) Infection of the Respiratory Tract. *Dis Chest* 22, 107 (1952).
 124. PAINE, T. F., Jr.: Gramstaining Without the Clock. *N Engl J Med* 268, 941 (1963).
 125. PAPANICOLAOU, G. N.: *Atlas of Exfoliative Cytology*. Cambridge: Harvard University Press, 1954.
 126. PAPANICOLAOU, G. N.: Degenerative Changes in Ciliated Cells Exfoliating from the Bronchial Epithelium as a Cytologic Criterion in the Diagnosis of Diseases of the Lung. *NY State J Med* 56, 2647 (1956).
 127. PEARSALL, N. N., WEISER, R. S.: *The Macrophage*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1970.
 128. PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry, Theoretical and Applied*, Vol. I, 3. Auflage, p. 330. Boston: Little, Brown, 1968.
 129. PECORA, D. V., YEGIAN, D.: Bacteriology of the Lower Respiratory Tract in Health and Chronic Disease. *N Engl J Med* 268, 71 (1968).
 130. PIERCE, C. H., KNOX, A. W.: Ciliocytophthora in Sputum from Patients with Adenovirus Infections. *Proc Soc Exp Biol Med* 104, 492 (1960).
 131. PLAMENAC, P., NIKULIN, A.: Atypia of the Bronchial Epithelium in Wind Instrument Players and Singers: a Cytopathologic Study. *Acta Cytol (Baltimore)* 13, 274 (1969).
 132. POTTER, R. T., ROTMAN, F., FERNANDEZ, F., MCNEILL, T. M., CHAMBERLAIN, J. M.: Bacteriology of the Lower Respiratory Tract. *Am Rev Respir Dis* 97, 1051 (1968).
 133. RAWLINS, G. A.: Cytological Examination of Sputum in Relation to Its Macroscopic Purulence. *J Clin Pathol* 8, 114 (1955).
 134. REICHEK, N., LEWIN, E. B., RHODEN, D. L., WEAVER, R. R., CRUTCHER, J. C.: Antibody Responses to Bacterial Antigens During Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 101, 238 (1970).
 135. REID, L.: Pathology of Chronic Bronchitis; in: *Bronchitis*, p. 137. Ed. G. M. Orie, H. J. Sluiter. Springfield, Ill.: Charles C Thomas, 1961.
 136. REIN, M. F., GWALTNEY, J. M., O'BRIEN, W. M., JENNINGS, R. H., MANDELL, G. L.: Accuracy of Gram's Stain in Identifying Pneumococci in Sputum. *JAMA* 239, 2671 (1978).
 137. REIN, M. F., MANDELL, G. L.: Bacterial Killing by Bacteriostatic Saline Solutions-potential for Diagnostic Error. *N Engl J Med* 289, 794 (1973).

138. REYNOLDS, H. Y., DI SANT'AGNESE, P. A., ZIERDT, C. H.: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa*. A Sign of Cystic Fibrosis in Young Adults with Chronic Pulmonary Disease? *JAMA* 236, 2190 (1976).
139. RIIS, P.: *The Cytology of Inflammatory Exudate*. Copenhagen: Munksgaard, 1959.
140. ROBERTS, G. D.: Laboratory Diagnosis of Fungal Infections. *Hum Pathol* 7, 161—168 (1976).
141. ROBERTS, G. P.: Chemical Aspects of Respiratory Mucus. *Br Med Bull* 34, 39 (1975).
142. ROSENBERG, M., PATTERSON, R., MINTZER, R., COOPER, B. J., ROBERTS, M., HARRIS, R. E.: Clinical and Immunologic Criteria for the Diagnosis of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Intern Med* 86, 405 (1977).
143. ROUILLON, A., PERDRIZET, S., PARROT, R.: Transmission of Tubercle Bacilli: The Effect of Chemotherapy. *Tubercle* 57, 275 (1976).
144. RYLANDER, R.: Pulmonary Defense Mechanisms to Airborne Bacteria. *Acta Physiol Scand [Suppl]* 306 (1968).
145. RYTEL, M. W., CONNER, G. H., WELCH, C. C., KRAYBILL, W. H., EDWARDS, E. A., ROSENBAUM, M. J., FRANK, P. F., MILLER, L. F.: Infectious Agents Associated with Cylindrical Bronchiectasis. *Dis Chest* 46, 23 (1964).
146. RYTÖMAA, T.: Organ Distribution and Histochemical Properties of Eosinophil Granulocytes in Rats. *Acta Pathol Microbiol Scand [Suppl]* 50, 140 (1960).
147. SALVATO, G.: Some Histological Changes in Chronic Bronchitis and Asthma. *Thorax* 23, 168 (1968).
148. SANDERUD, K.: Squamous Metaplasia of the Respiratory Tract Epithelium, an Autopsy Study of 214 Cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 44, 21 (1956).
149. SANFORD, J. P.: Legionnaires' Disease — the First Thousand Days. *N Engl J Med* 300, 654 (1979).
150. SCHMIDT, A.: Über die Herkunft und chemische Natur der Myelinformen des Sputums. *Berl Klin Wochenschr* 4, 73 (1898).
151. SCHMIDT, R. M., ROSENKRANZ, H. S.: Antimicrobial Activity of Local Anesthetics: Lidocaine and Procaine. *J Infect Dis* 121, 597 (1970).
152. SCHWACHMANN, H., KOWALSKI, M., KHAW, K. T.: Cystic Fibrosis: A New Outlook. *Medicine* 56, 129 (1977).
153. SCHWARZMANN, S. W., ADLER, J. L., SULLIVAN, R. J., Jr.: Bacterial Pneumonia During the Hongkong Influenza Epidemic of 1968—1969. *Arch Intern Med* 127, 1037 (1971).
154. VAN SCOY, R. E.: Bacterial Sputum Cultures, a Clinician's Viewpoint. *Mayo Clin Proc* 52, 39 (1977).
155. SMITH, J. A., WIGGINS, C. MCD: Identification of *Pneumocystis carinii* in Sputum. *N Engl J Med* 290, 1254 (1973).
156. SPAIN, D. M., BRADESS, V. A., TARTER, R., MATERO, A.: Metaplasia of Bronchial Epithelium. Effect of Age, Sex and Smoking. *JAMA* 211, 1331 (1970).
157. SPENCER, H.: *Pathology of the Lung (Excluding Pulmonary Tuberculosis)*, 3. Auflage. Oxford: Pergamon Press, 1977.
158. STUART-HARRIS, C. H.: The Role of Infection in Chronic Bronchitis; in: *The Pathogenesis of the Chronic Obstructive Bronchopulmonary Disease*, p. 39. Ed. R. S. Mitchell. Basel, München, Paris, London, New York, Sydney: Karger, 1965.

159. TAKIZAWA, T., THURLBECK, W. M.: Muscle and Mucous Gland Size in the Major Bronchi of Patients with Chronic Bronchitis, Asthma, and Asthmatic Bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 104, 331 (1971).
160. TAPPAN, V., ZALAR, V.: The Pathophysiology of Bronchial Mucus. *Ann NY Acad Sci* 106, 722 (1963).
161. TOTTEN, R. S., MORAN, T. J.: Cortisone and Atypical Pulmonary Epithelial Hyperplasia. Effect of Pretreatment with Cortisone on Repair of Chemically Damaged Rabbit Lungs. *Am J Pathol* 38, 575 (1961).
162. TRUITT, G. L., MACKANESS, G. B.: Cell-mediated Resistance to Aerogenic Infection of the Lung. *Am Rev Respir Dis* 104, 829 (1971).
163. UEHLINGER, E.: Das Lungenkarzinom: Probleme der histologischen Klassifikation und der Metastasierung. *Thoraxchir Vask Chir* 19, 237 (1971).
164. VASSAR, P. S., CULLING, C., SAUNDERS, A. M.: Fluorescent Histiocytes in Sputum Related to Smoking. *Arch Pathol* 70, 649 (1960).
165. WALLS, R. S., BASTEN, A., LEUCHARS, E., DAVIES, A. J. S.: Mechanisms for Eosinophilic and Neutrophilic Leukocytosis. *Br Med J* 1971/3, 157.
166. WALZER, P. D., PERL, D. P., KROGSTAD, D. J., RAWSON, P. G., SCHULTZ, M. G.: Pneumocystis carinii pneumonia in the United States. *Ann Intern Med* 20, 43 (1974).
167. WEISSMANN, G.: Lysosomes. *N Engl J Med* 273, 1084 (1965).
168. WHITE, A., CROWDER, J. G.: Pseudomonas Diseases. *Adv Intern Med* 20, 23 (1975).
169. WHITE, J. C., ELMES, P. C., WALSH, A.: Fibrous Proteins of Pathological Bronchial Secretions Studied by Optical and Electron Microscopy: Deoxyribonucleoprotein and Mucoprotein in Bronchial Secretions. *J Pathol* 67, 105 (1954).
170. WRIGHT, F. J., BAIRD, J. P.: *Tropical Diseases*, 4. Auflage. Edinburg, London: Churchill, Livingstone, 1971.
171. YEATES, D. B., ASPIN, N., LEVINSON, H., JONES, M. T., BRYAN, A. C.: Mucociliary Tracheal Transport Rates in Man. *J Appl Physiol* 39, 487 (1975).
172. American Thoracic Society: Chronic Bronchitis, Asthma and Pulmonary Emphysema. A Statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Disease. *Am Rev Respir Dis* 85, 762 (1962).
173. British Medical Research Council: Value of Chemoprophylaxis and Chemotherapy in Early Bronchitis. *Br Med J* 1966/1, 1317.
174. National Heart and Lung Institute: *Respiratory Diseases*. Task Force Report on Problems, Research Approaches, Needs. DHEW Publication No. 73-432, p. 118. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1972.
175. Royal College of Physicians: *Smoking and Health, Summary and Report on Smoking in Relation to Cancer of the Lung and other Diseases*. London: Pitman, 1962.
176. *Statistical Abstract of the United States*, 94. Auflage, p. 61. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1973.
177. Terminology, Definitions and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions. A Report of the Conclusions of a Ciba Guest Symposium. *Thorax* 14, 288 (1959).



Roche Müstahzarları Sanayi Limited Şirketi - İstanbul