



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AKCİĞER KANSER
REZEKSİYONLARININ BRONŞİAL
SİTOKİNLERE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERTAN YAMAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. NİLGÜN KANLIOĞLU KUMAN

AYDIN 2012

TC.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

AKCİĞER KANSER REZEKSİYONLARININ BRONŞİAL SİTOKİNLERE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR.ERTAN YAMAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Nilgün KANLIOĞLU KUMAN

AYDIN

2012

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılandırılmasında büyük bir özen ve titizlikle çalışma boyunca yardımlarını ve desteğini gördüğüm değerli tez danışmanım Yrd.Doç. Dr. Nilgün Kanlıoğlu KUMAN'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında destek veren başta Prof.Dr. Aslıhan Karul'a ve Doç.Dr. Leyla Didem Kozacı'ya,

Tez materyelleriminin toplanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Selda ŞEN'e

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük katkıları olan, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, başta Anabilim Dalı Başkanımız olmak üzere Doç. Dr. Serdar ŞEN ve Yrd. Doç. Dr. Ekrem Şentürk'e,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve dostluklarıyla hep yanımda olan Dr.Salih Çokpınar ve yardımcı sağlık personeline,

Beni bugünlere getiren, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Anne, babam ve kardeşlerime;

Sevgi ve desteğini, tüm sıcaklığıyla, hep yanıbaşımnda hissettiğim sevgili eşim

Ayşen ve kızım Bengisu'ya

Sonsuz teşekkürler.

Dr.Ertan YAMAN

İÇİNDEKİLER

1.TABLO LİSTESİ	6
2.KISALTMALAR	8
3.GİRİŞ VE AMAÇ	9
4.GENEL BİLGİLER	10
4.1 Akciğer kanserİ	10
4.1.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji	
4.1.2 Klinik Özellikler	
4.1.3 Patolojik Sınıflama	
4.1.4 Evreleme	
4.2 Akciğer Kanserinde Cerrahi	15
4.2.1 Tarihçe	
4.2.2 Anatomik Özellikler	
4.2.3 Metastatik hastalık	
4.2.4 Rezeksiyonlar	
4.3. KHDAA'de Sistemik İnflamasyonun Rolu	18
4.3.1 TNF	
4.3.1.1. TNF sentezinin kontrolu	
4.3.1.2 TNF nin Biyolojik Etkileri	
4.3.2 TNF-α	
4.3.3 IL-8	
4.4 Akciğer Rezeksiyonu Uygulanan Hastalarda Postoperatif Komplikasyonlar	24
4.5 Bronkoalveolar Lavaj	31

5. GEREÇ ve YÖNTEMLER	33
6. BULGULAR	35
7. SONUÇ	54
8.TARTIŞMA	55
9. ÖZET	62
10.ABSTRACT	63
11.KAYNAKLAR	64
12. EKLER	75

1. TABLO LİSTESİ

Tablo I. KHDAK'de TNM Evrelemesi

Tablo II. Olguların demografik verileri

Tablo III. Olgularımızın evre subgruplarına göre dağılımı

Tablo IV. Olgularımızın Histolojik gruba ve lenfovasküler invazyona göre dağılımı

Tablo V. Olgularımıza yapılan operatif prosedürlerin dağılımı

Tablo VI. Ameliyat öncesi ve sonrası bronşial lavaj sıvılarındaki TNF- α ve IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo VII. Olguların yaş, FEV1, FVC değerlerine göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin korelasyonu

Tablo VIII. Komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo IX. Akciğer komorbiditesine göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo X. KOAH varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XI. Kardiyak komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XII. Sistemik komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XIII. Diabetes mellitus varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XIV. Histolojik tipe göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XV. Patolojik evreye göre BAL TNF alfa ve IL8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XVI. Operatif prosedüre göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XVII. Ek operatif prosedüre göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XVIII. Lenfovasküler invazyon varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XIX. Postoperatif komplikasyon varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XX. Postoperatif akciğer komplikasyonu varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XXI. Postoperatif kardiyak komplikasyon varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XXII. Postoperatif sistemik komplikasyon varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

2.KISALTMALAR

AM	Alveolar Makrofaj
KHAK	Küçük hücreli akciğer kanseri
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
IL-8	İnterlökin 8
TNF-α	Tümör Nekroz Faktor Alfa
IASLC	Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği
TNM	Primer Tümör, Bölgesel Lenf nodları, Uzak Metastaz
KDa	Kilo dalton
m-RNA	Mesajcı RNA
MIP	Makrofaj İnflamatuvar Protein
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
TGF-β	Tranforme Edici Büyüme Faktör-beta
MDGF	Monosit Kökenli büyüme faktörü
LTB4	Lökotrien-B4
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
PPK	Postoperatif Pulmoner Komplikasyon
ARDS	Akut Respiratuvar Distres Sendromu
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
FOB	Fiberoptik Bronkoskopi
VEGF	Vasküler Endoteliyel Growht Faktor
TNFsR-2	Tümör Nekroz Faktor Solubl Reseptor-2

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artan ve dünyada en sık görülen kanser türüdür (1). Tüm dünya da kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur (2).

Akciğer kanserinde uygulanan operatif prosedürle, akciğer biyopsisinden pnömonektomiye kadar geniş bir yelpaze içindedir

Akciğer operasyonu sonrasımortalite ve morbidite oranları geçtiğimiz yıllarda düşmekteysede, prosedür halen yüksek risk taşımaktadır.

Pulmoner rezeksiyon sonrası, hem fatal hem nonfatal komplikasyonların insidans ve tipini multipl faktörler etkilemektedir. Erken tanıda kullanılmak üzere enflamasyonun belirteci olan proinflamatuvar sitokinler, akut faz reaktanları, lokal mediatörler hakkındaki araştırmalar son yıllarda artmaktadır (3). Cerrahi travmanın büyüklüğüne bağlı mediatörlerin artışında farklılıklar olabildiği gibi, altta yatan hastalığa ve onun immüniteye etkisine bağlı olarak ta değişiklikler olmaktadır(4). İmmun cevaptaki bu değişimler, özellikle kanser olgularında, olguların cerrahi sonrasındaki kısa ve uzun dönem morbidite ve sağkalımlarını etkilemektedir(5,6).

Alveolarmakrofaj(AM) mononükleer fagosit sisteminin (MFS) akciğerlerdeki başlıca temsilcisidir. Alt solunum yollarında enflamatuvar bir yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol alır. AM 'lar tarafından sitokin sekresyonun akciğerlerin kendi içinde de farklılık gösterebilmesidir (7).

Bu çalışmada akciğer kanseri için akciğer rezeksiyonu yapılacak hastalarda operasyon öncesi hasta ve sağlıklı akciğerden ve operasyon sonrası rezeksiyon uygulanan akciğerden bronkoalveoler lavaj yapılacak ve lavaj sıvılarındaki sitokin (IL-8,TNF- α) konsantrasyonları belirlenip farklılıklarını karşılaştırarak akciğer kanseri ile cerrahi travmanın bronşial sitokinler düzeyinde etkilerini araştırma amacındayız.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. AKCİĞER KANSERİ

4.1.1. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Akciğer kanseri, sigara içme alışkanlığındaki artışa paralel olarak sıklığı giderek artan ve dünyada en sık görülen kanser türüdür (1,8).

Tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden ve kanser ölümlerinin %17,8'inden akciğer kanseri sorumludur. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre akciğer kanseri insidansı 11.5/100.000'dir (8). Akciğer kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta ve 6.-7. dekadlarda pik yapmaktadır (1).

Akciğer kanseri gelişiminden %94 oranında sigara sorumludur. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlerden 24-36 kat daha fazladır. Pasif sigara maruziyetinde dahi risk faktörü %3,5'dur. Akciğer kanseri gelişiminde etkili olduğu belirtilen sigara dışındaki yaş, ırk, cinsiyet, meslek, hava kirliliği, radyasyon, geçirilmiş akciğer hastalığı sekeli, diyet, viral enfeksiyonlar, genetik ve immünolojik faktörlerin tümü %6 oranında etkilidir (8).

4.1.2 Klinik Özellikler

Akciğer kanserinin tanısı genellikle geç konulmaktadır. Tanıdaki gecikmeden pulmoner anatomisinin özelliği sorumludur. Semptomlar gelişmeden önce pulmoner nodül önemli ölçüde büyüebilmektedir. Sonuç olarak hastaların çoğu tanı anında ilerlemiş hastalığa sahiptir ve bu hastaların yaklaşık % 80'i inoperabldır. Bu gözlemler akciğer kanserinde 5 yıllık mortalite oranlarının % 85-90 olmasını açıklamaktadır (8,9).

Akciğer kanserli hastaların %90'dan fazlası başvuru sırasında lokal, metastatik yada tümörün sistemik etkilerine bağlı olarak semptomatiktirler. Başvuru sırasında en sık saptanan semptomlar sıklık sırasına göre; öksürük, kilo kaybı, nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Akciğer kanserinin semptom ve bulguları, primer tümörün lokal, bölgesel, sistemik yayılımı ve paraneoplastik sendromların oluşumu sonucunda ortaya çıkmaktadır (8,9).

4.1.3. Patolojik Sınıflama

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) akciğer tümörleri sınıflaması ilk olarak 1981 yılında yapılmıştır. Bu tarihten sonra patolojik tanı yöntemleri ve kriterlerinde belirgin değişiklikler gerçekleşmiş ve sınıflama DSÖ tarafından ve 1999 ve 2004 yılında yeniden düzenlemiştir. 1999'da yapılan yeni sınıflamada 1981 sınıflamasına göre önemli değişiklikler yapılmış, küçük hücreli akciğer kanserinin alt grupları sınırlandırılırken, diğerlerinin alt grupları genişletilmiş, ayrıca pleomorfik karsinomlar ilave edilmiştir (10).

Akciğer kanserleri *International AssociationfortheStudy of LungCancer* (IASLC)'in 2009 yılında yayınlanan son evrelemesinde gerek tedavi yaklaşımları gerekse sağkalım sonuçlarının farklı olması nedeniyle histolojik olarak küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olmak üzere iki ana grup altında incelenmiştir. Buna göre vakaların %16'sını KHAK, %84'ünü ise KHDAK oluşturmaktadır (11).

4.1.4. Evreleme

Akciğer kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların prognozları hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak, en etkili tedavi yöntemini belirleyebilmek ve alınan tedavi sonuçlarının bilimsel kıyaslamasını yapabilmek için, hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması ve evrelendirilmesi gerekir. Akciğer kanseri için primer tümörün büyüklüğü ve yayılımına (T), bölgesel lenf bezi tutulumuna (N), uzak metastaz varlığına (M) dayanan TNM evrelendirmesi kullanılmaktadır (11).

2009 yılında Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırma Birliği (IASLC) tarafından önerilen TNM evrelendirmesinde T, N ve M tanımlayıcıları aşağıda belirtilmiştir (11).

Primer Tümör (T):

T_x-Primer tümörün belirlenememesi veya balgam ya da bronş lavajında malign hücrelerin tespit edilip, görüntüleme yöntemleri veya bronkoskopi ile tümörün gösterilememesi.

T0 Primer tümör belirtisi yok.

T1 Tümörün en geniş çapı 3 cm veya daha az, tümör akciğer veya visseral plevra ile çevrili, bronkoskopik olarak lob bronşundan daha proksimale invazyon göstermeyen tümör

- **T1a** en geniş çapı 2 cm veya daha az olan tümör
- **T1b** en geniş çapı 2 cm ile 3 cm arasında olan tümör

T2 Tümörün en büyük çapı >3 cm ancak ≤7 cm olmalı veya tümör aşağıdaki özelliklerden en az birine sahip olmalı:

- Ana bronş tutulmuş, ancak karinaya uzaklık ≥2 cm
- Visseral plevra invazyonu
- Tümörün hiler bölgeye yayılarak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi ya da obstrüktif pnömoniye neden olması

- **T2a** en geniş çapı 3cm ile ve 5 cm arasında olan T2 tümör
- **T2b** en geniş çapı 5 cm ile 7 cm arasında olan T2 tümör

T3 Tümörün en büyük çapı >7 cm veya

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal ,perikard gibi yapılardan herhangi birine direk invazyon göstermesi
- Karinaya 2 cm'den daha yakın ancak karinayı tutmayan ana bronştaki tümör
- Bütün akciğeri kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni ile birlikte olan tümör
- Tümörle aynı lobda farklı bir tümöral nodül(ler) bulunması

T4 Tümör herhangi bir büyüklükte olup,

- Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özofagus, vertebra korpusu, karina gibi yapılardan herhangi birini invaze etmesi
- Tümörle aynı akciğerde farklı bir lob içinde farklı tümöral nodül(ler) varlığı

Bölgesel Lenf Nodları (N):

Nx Bölgesel lenf bezlerinin değerlendirilememesi

N0 Bölgesel lenf bezi metastazı yok

N1 Aynı taraf peribronşiyal ve/veya aynı taraf hiler lenf bezlerine metastaz ve primer tümörün direkt yayılması ile intrapulmoner lenf bezlerin tutulması

N2 Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezlerine metastaz

N3 Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı veya karşı taraf supraklavikuler veya skalen lenf bezi metastazı

Uzak metastaz (M):

- **Mx** uzak metastaz varlığının değerlendirilememesi

- **M0** uzak metastaz yok

- **M1** uzak metastaz var

- **M1a** karşı akciğerde farklı tümöral nodül(ler), plevral nodüller veya malign plevral (veya perikardiyal) efüzyon ile birlikte olan tümör

- **M1b** uzak metastaz

Bu verilerin ışığı altında, IASLC Uluslar arası Evreleme Komitesi tarafından önerilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri TNM evrelendirme sisteminde evreler ve TNM alt grupları aşağıda verilmiştir. (TabloI)

TabloI.KHDAK'deTNM Evrelemesi

Gizli karsinom	Tx N0 M0
Evre 0	Tis N0 M0
Evre IA	T1a N0 M0 T1b N0 M0
Evre IB	T2a N0 M0
Evre IIA	T1a N1 M0 T1b N1 M0 T2a N1 M0 T2b N0 M0
Evre IIB	T2b N1 M0 T3 N0 M0
Evre IIIA	T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0 T4 N0 M0 T4 N1 M0
Evre IIIB	T4 N2 M0 T1-4 N3 M0
Evre IV	Herhangi T Herhangi N M1a Herhangi T Herhangi N M1b

4.2 AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ

4.2.1 Tarihçe

Theodore Tuffier 1891'de ilk akciğer rezeksiyonunu gerçekleştirmiştir (12).Endotrakeal anestezinin olmadığı dönemde, açık pnömotoraks riskine rağmen sadece ekstraplevral disseksiyon ile tüberkülozu olan hastaya üst lobektomi yapmış ve hasta yaşamıştır.

Brunn 1918'de lobektomi sonrası göğüs kafesi içine kapalı drenaj sistemi yerleştirerek geride kalan akciğerin ekpanse olmasına yardım etme düşüncesini ortaya atmıştır (13).

Tudor Edwards'ın 1928 yılında yaptığı fakat 1932 yılında yayınlanan akciğer kanseri için lobektomi operasyonu, ilk başarılı lobektomi olarak tarihte yerini almıştır (13).

KHDAK'de her hastada temel yaklaşım cerrahi olmalıdır. Evre 1 ve evre 2 tüm hastalarda ilk ve kesin tedavi cerrahi olmalıdır.Evre 3a veya 3b'li hastaların çoğunda, cerrahi ilk tedavi olmamalı ancak multimodal tedaviler uygulanmalıdır. İstisna durumlarda evre 4 cerrahi uygulanabilir. Ancak bu hastalar anatomik ve psikolojik durumlarından dolayı, cerrahi durumları zayıftır.

4.2.2 Anatmik özellikler

Tüm akciğer kanseri operasyonlarında hedef tam rezeksiyon olmalıdır. Hayati yapıların tutulumuna bağlı T4 lezyonlar sıklıkla unrezektabl kabul edilir. Ancak superior vena kava, aort ve sol atriyum-pulmoner ven birleşiminin tutulumu ile dikkatlice seçilmiş küçük hasta grubu, genellikle kombine yaklaşımının bir parçası olarak, operasyondan yarar görmektedir.Göğüs duvarı invazyonu veya karina yakınlığı nedeniyle,T3N0(evre IIB)KHDAK olan hastalar, tam rezeksiyon için adaydırlar.Tam rezeksiyon için frenik veya rekürren laringeal sinir invazyonu mutlak bir kontrendikasyon olup,hastalar operasyon giden multimodalite protokolleri dahil edilmektedir.KHDAK da kanıtlanmış lenf nodu yayılımında, en iyi yönetim cerrahi dışıdır. Bunun aksine N2 hastalığı olan, özellikle tek istasyon N2 olan vakalar uygun bir invaziv değerlendirmenin ardından (klinik NO-1,Patolojik N2) rezeksiyon yapılmalıdır. N3 hastalığı rezeksiyon sınırlarının dışında kalır.

4.2.3 Metastatik hastalık

Multipl ekstratorasik metastazların varlığı daima pulmoner rezeksiyon için mutlak bir kontrendikasyon oluşturur. Primer akciğer kanserinin rezeksiyonu sadece beyin metastazlarında ve solit olduğu zaman kabul edilebilir. Soliter adrenal tedavi edilmiş olmasına rağmen bu yaklaşım deneyim sınırlıdır ve ilk cerrahi dışı plan tercih edilir.

Fiziksel durum

İleri yaş akciğer rezeksiyonu için kontrendikasyon oluşturmaz. Perioperatif mortalite ve morbidite ilerleyen yaşla birlikte artar. Son çalışmalarda ileri yaşlarda uygulanan pnömonektomi sonrası mortalite oranı %14 iken, lobektomi sonrası %4-7'dir. 80 yaş üstünde lobektomi ve wedge rezeksiyon kontrendike değildir, fakat pnömonektomi yüksek mortalite ve morbidite ile birliktedir.

Yaygın görüş obezitenin komplikasyonlar için risk faktörü olacağı şeklinde ise de, son çalışmalarda önemli olmadığı gösterilmiştir. Birlikte bulunan diğer hastalıklar komplikasyon riskini artırmaktadır.

Kalp Kondüsyonu

Akciğer kanseri olan hastaların çoğu eski ve koroner arter hastalığına yol açan önemli bir sigara içme öyküsü ve diğer risk faktörlerine sahip olmasına rağmen, ciddi kardiyak morbidite, karsinom için torakotomi uygulanan hastalarda nadirdir. Ameliyattan öncesi üç ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü reinfarktüs için bazı risk taşır.

Akciğer Kondüsyonu

Solunum fonksiyonlarının düşük değerleri, geleneksel olarak rezeksiyon için zorlu bir engel olarak kabul edilmiştir. Preoperatif pulmoner değerlendirme, hastanın fiziksel aktivite de dahil olmak üzere hastanın öyküsü ile başlar. Özellikle kötü egzersiz kapasitesi solunum ve kardiyak komplikasyonları tahmin etmede

yararlıdır. Sigara içimi postoperatif komplikasyonların artışına yol açmaktadır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre pulmoner komplikasyon riski 1.4-4,3 kat daha fazladır.

4.2.4 REZEKSİYONLAR

Kanser tanısı alan olgulara, uygun pulmoner veya genişletilmiş rezeksiyon ile birlikte sistematik lenf nodu örnekleme veya lenfadenektomi gerçekleştirilir. Akciğer fonksiyonu yeterli olan hastalar için, mevcut standart kanser rezeksiyonları lobektomi, bronkoplastik lobektomi, bilobektomi ve pnömonektomiyi içerir.

Segmentektomi; Akciğerin bir veya daha fazla segmentinin bronkovasküler yapılarının kesilerek anatomik olarak çıkarılması olarak adlandırılır. Akciğer üzerinde yapılabilen en küçük anatomik rezeksiyondur. Başlangıçta akciğerlerin tüberküloz ve bronşektazi gibi multisegmenter bilateral tutulum gösteren hastalıklarında uygulanmış olup, günümüzde solunum rezervi sınırlı T1NO akciğer kanserlerinde ve metastaz cerrahisinde gereğinde uygulanmaktadır(14).

Wedge rezeksiyon; Anatomik olmayan bir işlemdir. Anatomik rezeksiyonu tolere edemeyen bazı hastalarda tercih edilen bir cerrahi yöntemdir. Anatomik rezeksiyon ile karşılaştırıldığında, lokal nüks riskinin yüksek olmasına rağmen, kama eksizyonu halen alternatif tedaviler için tercih edilebilir(15).

Lobektomi; Tek lob parankiminde sınırlı akciğer kanserinin tedavisinde ideal tedavi yöntemidir. Lobektomi posterolateral yaklaşımla, önce arterin sonra venlerin ve son olarak da bronşun kesilmesi ile yapılır. Ancak bazı cerrahlar kanser cerrahisinde tümör hücrelerinin yayılmasını önlemek için önce veni bağlamayı, akciğer absesinde ise ana bronşa aspirasyonu önlemek için önce bronşu bağlamayı tercih ederler (16,17).

Bilobektomi; Sağ üst ve orta lob veya sağ alt ve orta lob rezeksiyonu içerir. Bilobektomi için operatif mortalite genellikle lobektomi için daha yüksek,ama pnömonektomi ile ilişkili risk daha düşük olarak bildirilmektedir.

Pnöminektomi; Radikal bir procedur olup, hastanın akciğer fonksiyonları ve pulmoner vasküler yatağın % 50'den fazla kaybına neden olabilir. Pnöminektomiden sonra en fazla görülen postoperatif komplikasyon aritmidir.

Pnöminektomiden sonra aritmi oranı %19.4 iken, lobektomiden sonra %3.1'dür. Shields aritmigelişen hastalarda mortalite oranını %22 aritmisi olmayan hastalarda ise %7 olarak bildirmiştir(15).

Sleeve lobektomi; Hastalıklı bronş dokusunun çıkarılarak sağlam bronş ağızlarının anastomozu esasına dayanan bronkoplastik rezeksiyon şeklidir. Sleeve lobektomi, tutulan lob bronşu ve akciğer parenkimiyle ana bronşun birleştiği yerin bir bölümünün çıkarılmasıdır(18).

Sleeve lobektomi, günümüzde küçük hücreli dışı akciğer kanserinde önerilen en küçük standart küratif rezeksiyon şekli olmuştur. Bronşiyal sleeve rezeksiyonlar, akciğerin benign veya malign hastalıklarında sağlam akciğer parenkimini korumak amacıyla ve trakeanın benign veya malign hastalıklarında tercih edilmektedir (19). Sleeve lobektomi için tek major kontrendikasyon; komplet rezeksiyon yapılamayan durumlardır(20,21).

4.3 KHDAK'de Sistemik İnflamasyonun Rolü

Alveolar makrofaj (AM) monosit fagosit sisteminin akciğerdeki başlıca temsilcisidir. Alt solunum yollarında enflamatuvar yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde rol alır. Alveolar makrofajlar başlıca enflamatuvar sitokinlerin hepsini sentezler. Sitokinler, hücreler arasında sinyal ileten peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, otokrin, parakrin ve daha az olmak üzere endokrin etkileri olan küçük çözünebilir biyolojik medyatörlerdir (22,23).Sistemik inflamatuvar yanıt vücudun enfeksiyonlara, cerrahiye veya travmaya karşı zorunlu bir yanıttır ve TNF- α , IL1 ve IL6 da dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerle sürdürülmektedir.

TNF- α , IL-6 VE IL-8 AM'larca sentezlenir ve salgılanır. Sitokinlerin sekresyonları ile ilgili yapılan araştırmalarda AM'ların bazal koşullarda düşük miktarda IL1 beta, daha yüksek miktarda TNF alfa, IL-6 ve büyük miktarlarda IL-8 salgıladıkları ortaya konulmuştur(24). AM 'lar tarafından yapılan sitokin sekresyonu akciğerlerin kendi içinde de farklılık göstermektedir. Monositlerin akciğerlerde

toplanmasını başlatan ajanlar güçlü bir IL-1 sekresyonunu tetiklerler. Böylece bu sitokin IL-6 ve TNF- α ile olan sinerjik etkisini kolaylaştırır ve lokal enflamatuvar yanıt artımı gerçekleşir. BAL sıvılarındaki farklı inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonun değerlendirildiği çalışmalarda aynı sitokin paterni ortaya konmuştur(24).

Sitokin seviyeleri enflamatuvar akciğer hastalıklarında araştırılmakta olup patojenik rolleri ve tanı aracı olarak önemleri hala tartışmalı bir konudur(24).

IL-8 diğer sitokinlerle birlikte enflamatuvar bir stimulus, yani uyarana karşı verilen yanıtta orkestra şefliği yapıyor gibi görünmektedir.

Sitokinler polipeptid yapıda birçok hücre tarafından üretilen hormon benzeri bir diğer çözünebilir mediator grubu olup inflamasyon, immün reaksiyon, doku hasarı ve organ fonksiyonlarının kaybında anahtar rol oynamaktadır. Bugün bu polipeptidlerin sadece immün sistem hücreleri tarafından üretilmediği bilinmektedir. Endotelial, stromal ve epitelyal hücreler gibi birçok hücre tipinin sitokinleri üretebildiği ve bunun yanında değişik sitokinlere yanıt verebildiği bilinmektedir. Akciğerde de stromal ve epitelyal hücrelerin proinflamatuvar ve immün düzenleyici çok sayıda sitokini sentezleyebildiği ve pulmoner hastalıklarda fonksiyonları bilinmektedir (25).

Genel olarak sitokinler öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır. Bu transkripsiyonel aktivasyon genellikle geçici olup, sitokinleri kodlayan m-RNA'lar stabil değildir. Bu nedenle sitokin salınımı geçicidir ve bir kez sentezlendiğinde, sitokinler hızla salınırlar.

Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarında oluşabilir (dakikalar, saatler, günler). Sitokinler, diğer polipeptid hormonlarda olduğu gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar. Bu reseptörler transmembran proteinler olup, ekstrasellüler domainleri vardır ve özel olarak sitokinleri ve büyüme faktörlerini tanır ve bağlarlar.

İnsanlara verilen bazı sitokinlerin primer biyolojik etkileri proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

Proinflamatuvar grupta; TNF, IL-1, IL-8, IL-9 makrofaj inflamatuvar protein(MIP), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) yer alır.

Antiinflamatuvar grupta; tranforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6, IL-10 bulunur(26).

TNF ve IL- 1 proinflamatuvar etki gösterirlerken bir yandan da diğer proinflamatuvar sitokinlerin oluşumunu indüklemektedirler. IL- 8, nötrofil aktive edici protein-1, IL-9 ve MIP nötrofil ve monosit kemotaktik sitokinler olup, TNF ve IL-1'de fazla etkilenenler arasındadır (27). Bu sitokinler in-vivo olarak nötrofil migrasyonu ve degranülasyonunu uyarırlar. GM-CSF ve M-CSF primer olarak kemik iliği stimulanıdır, ayrıca nötrofil ve makrofajları aktive ederler ve TNF üretimini arttıırırlar.

Akciğerin doğumsal savunmasında önemi bulunan sitokinler arasında TNF- α , IL-10, IL-12, IL-6, IL-8 gibi kemokinler yanı sıra IFN-gama ve granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) bulunur.(28).

4.3.1 TNF

Doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşma ve apoptozis süreçlerinde önemli rollere sahip polipeptid yapıda bir sitokindir.

TNF'nin alfa ve beta olmak üzere iki yapısal formu mevcut olup; TNF- α çoğunlukla monosit/makrofajlardan, TNF- β ise çoğunlukla T lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerden salınmaktadır. Bu iki form moleküler açıdan birbirlerine çok benzemekte ve benzer biyolojik özellikler göstermektedir. TNF- α 'nın daha çok iltihabi olaylarda önemli rol oynadığı, enfeksiyöz ajan varlığında veya doku hasarında 4- 8 saat içinde TNF artışı gözlenip 16-24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımının devam ettiği rapor edilmektedir (29).

4.3.1.1 TNF sentezinin kontrolü:

Bloke edici siklooksijenaz ve histamin Tip-2 reseptörleri endotoksin ile uyarılmış TNF sentezini arttıırırlar. Siklooksijenaz inhibitörleri ve histamin Tip-2 reseptör antagonistleri histamin ve prostoglandin ile sağlanan sitokin sentezinin negatif sinyalini bloke etmektedirler. TNF'nin transkripsiyonu IL-4, IL-6 ve TGF- β ile baskılanmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasında, lipooksijenaz yolunu bloke eden

ajanlar TNF sentezini azaltmaktadırlar. Ayrıca diyetle eicosapentaenoic yağ asidi konulmasıyla TNF sentezinde %70 azalma olduğu gösterilmiştir (26).

4.3.1.2 TNF'nin Etkileri

Biyolojik Etkileri

İmmünolojik Etkiler:

TNF, T lenfositlerde IL-2 reseptör tanımlanmasını artırır ve lenfokin üretimini uyarır. Ayrıca B lenfositlerin çoğalmasına neden olarak antikor üretimini artırır. Makrofaj, nötrofil ve eozinofil aktivasyonunu, nötrofil kemotaksisini artırır. Monosit ve makrofajlarda prostoglandin IL-1, IL-6, IL-8 ve GM-CSF yapımını uyarır (26).

Hematolojik Etkileri:

- TNF kemik iliğinde bazı öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar.
- Endotelial prokoagulan aktiviteyi artırarak intravasküler pıhtılaşma ve kapiller tromboza yol açar (25).

Karaciğer Üzerine Etkileri:

- Ateş ve inflamasyona cevapta önemli rol oynayan akut faz reaktanlarının sentezini artırır.
- Kompleman C3 ve plazma bakır düzeyini artırırken, plazma demir ve çinko düzeylerini ve sitokrom P-450 düzeyini azaltır (25).

Vasküler Etkileri:

- Rekombinant TNF infüzyonu memelilerde şok ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu değişiklikler akciğer ödemi, solunum yetmezliği, akut tübüler nekroz, yaygın hemorajik nekroz şeklinde gözlenir. TNF infüzyonu ile oluşan hipotansiyon doza bağımlıdır (25).
- Septik şokta TNF, makrofaj ve endotel hücrelerinden IL-1 yapımını artırır. Bu iki sitokin sinerjistik özelliği tetikleyen ilk mekanizma olup etkilerini bir dizi mediyatörleri uyararak gösterirler. Bu mediyatörler arasında interferon-gama, IL-6, trombosit aktive edici faktör ve kompleman ilk sıraları almaktadır.

- Deney hayvanlarında oluşturulan septik şokun TNF'yi nötralize eden poliklonal antikorların verilmesi ile önlenemediği de gösterilmiştir (26).

Diğer Etkileri:

- TNF'nin bakteri, virus ve tümör hücreleri üzerine öldürücü etkileri vardır.
- Kemik dokusunda kollagenazı artırarak kemik rezorpsiyonuna yol açar.
- Yağ dokusunda lipoprotein lipaz düzeyini azaltarak lipolizi artırır (26).

4.3.2 TNF- α

TNF- α (kaşektin) ilk olarak 1975 yılında tanımlanmış bir sitokindir. Bu sitokin çeşitli tümörlerde hemorajik nekroza yol açtığından bu ismi almıştır. 17 kD ağırlığında bir proteindir. TNF- α esas olarak makrofajlar olmak üzere diğer hücreler (T lenfosit, proliferen olan B lenfositler, NK hücreleri, mast hücreleri, uyarılmış nötrofiller, endotel hücreleri fibroblastlar) ile nöronal doku, adipoz doku gibi çeşitli dokularda üretilir (30).

TNF-alfa geni insanda 6. kromozomun kısa kolu üzerindedir ve TNF- α molekülünde 157 aminoasit içerir. Her hücre yüzeyinde sayıları 1000 ile 10.000 arasında değişen TNF reseptörleri bulunmaktadır (31).

İnflamasyonda nötrofil ve monositlerin endotele adezyon ve transmigasyonu, ortamın prokoagulan hale getirilmesi, sitokin kaskadının başlatılması gibi değişik etkileri bulunmaktadır. IL-1 ve TNF- α nın septik şok ve akut respiratuar stresteki rolleri iyi bilinmektedir. TNF- α pulmoner fibrozis gelişiminde de fonksiyon görmektedir.

Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı yapısında bulunan ve aynı zamanda bir endotoksin olan lipopolisakkarid (LPS; lipopolysaccharide), TNF- α üretimini tetikler. Ayrıca, nötrofil ve monositler için kemotaktiktir ve nötrofil aktivitesini artırır.

TNF'nin lokal olarak konsantrasyonunun artması, bakteriyel

enfeksiyonlarla ilişkili olan belirtilere neden olur (septik şok, ateş, kas ağrısı, uyuşukluk, baş ağrısı, mide bulantısı ve enflamasyon).

Hipotalamusta:

- Kortikotropin salgılatıcı hormon, (corticotropin releasing hormone, CRH) salınımını uyararak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını uyarır.
- İştahı baskılar.
- Ateşe neden olur.

Karaciğerde:

- Akut faz yanıtını uyarır ve kanda C-reaktif proteinin artmasına neden olur.
- Nötrofilleri çeker ve migrasyon için endotelyum hücrelerine yapışmalarına yardım eder.

Makrofajlarda:

- Fagositozu ve IL-1 (interlökin-1; interlökin-1), oksidanlar, enflamasyon lipidleri ve prostaglandin E2 üretimini uyarır.

Yağ dokusundaki etkileri

- Lipolizi indükler,
- İnsülin sinyal inhibisyonu yapar.
- Serbest yağ asit salınımını artırır.
- Adipozit spesifik protein sentezini baskılar.
- İnsülin direncini arttırır.

TNF- α ve reseptör kompleksinin oluşturduğu sinyal kısmen G proteini tarafından kontrol edilir. Fosfolipaz ve protein kinaz aktivasyonu sonucu araşidonik asit, inositol fosfat, triasil gliserol, fosfatidik asit ve türevleri oluşur ve hücre ölümüne neden olurlar (32).

4.3.3 IL-8.

Periferik kan mononükleer hücreleri, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından sentezlenir. Yapımı IL-1 ve TNF tarafından uyarılmaktadır. İmmün cevapta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisine sebep olan en önemli mediatördür (33). Bu özelliği sebebiyle monosit kökenli büyüme faktörü (MDGF) olarak da adlandırılmaktadır. Invitro olarak nötrofillerde respiratuar patlamayı ve katalizin enzimi varlığında lizozomal enzim salınımını artırır. Nötrofillerin kandida albicans üzerine öldürücü etkisi IL-8 ile artırılır. Nötrofiller üzerinde spesifik IL-8 reseptörleri gösterilmiştir. İmmün cevapta inflamatuvar bölgeye lökosit migrasyonuna sebep olması vücut savunmasını da hayati öneme sahip olduğunu düşündürmektedir (34).

IL-8, lökotrien-B₄ (LTB₄) ve nötrofil 5-lipoksijenazı aktive eder. LT-B₄'ün KOAH'lı hastaların balgamlarında kemotaktik aktiviteyi sağladığı bilinmektedir. IL-8 aynı zamanda T-hücreleri için de kemotaktik işlev görür. IL-8 KOAH'lıların indükte balgamında KOAH'ı olmayan sigara içenlere ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. IL-8 değeri, FEV₁ değerlerindeki azalmanın şiddetine göre daha da yükselmekte ve bu durum ataklarda daha belirgin hale gelmektedir (35,36).

Obstrüktif hava yolu hastalıklarında, inflamasyonun olası rolüne dair bilgi sağlamak için, KOAH ve astımlı hastalarda balgam dışında, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve serumlarında da IL-8'in varlığı incelenmiştir. IL-8 konsantrasyonu, KOAH'lılarda astımlılardan ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek bulunmuştur (37).

4.4 Akciğer Rezeksiyonu Uygulanan Hastalarda Postoperatif Komplikasyonlar

Akciğer cerrahisinde cerrahi işlem ve genel anestezi, çeşitli mekanizmalar ile kardiyopulmoner komplikasyonların gelişmesine neden olur. Hastaların büyük bölümü anestezi ajanlarına, rutin olarak uygulanan narkotik ve analjezik ajanlara bağlı olarak spontan derin soluk alma ve öksürme yeteneklerini kaybeder. Bu kayıplar akciğer hacimlerinde azalma, alveoler kollaps, öksürük refleksinin azalması ve belirgin sekresyon artışı ile birlikte solunum yolu enfeksiyonlarına ve/veya solunum yetersizliğine zemin hazırlar (38).

Torakotomi, rezeksiyon yapılmasa bile interkostal kesi ve ağrı nedeni ile akciğer kompliyansında azalmaya ve solunum işinin artmasına neden olur (39). Vital kapasite ilk gün % 25 oranında azalır ve 4- 6 hafta içerisinde normale döner (40).

Alveoler hipoventilasyon nedeni ile oksijen saturasyonu ilk üç gün düşük kalır ve ilk gün CO2 retansiyonu gelişebilir (40).

Şayet torakotomi akciğer rezeksiyonu için yapılıyorsa, torakotominin solunum fonksiyonlarına etkisine ilave olarak rezeke edilen akciğerin büyüklüğüne bağlı olarak, vital kapasitede wedge rezeksiyonda % 0- 10, segmentektomide % 5- 10, lobektomide % 10-20, pnömonektomide % 40-50 oranında kayıplar meydana gelir. Bu değişkenliğin en önemli nedeni, pulmoner komplikasyon grubuna dahil edilen komplikasyonlardır. Kapsamlı bir liste, ateş(mikroatelektazi'ye bağlı), öksürük, dispne, bronkospazm, hipoksi, hiperkapni, aspirasyon, atelektazi, pnömoni, pulmoner ödem, akut solunum yetmezliği, akut respiratuar distres sendromu, uzamış hava kaçağı, lobar torsiyon ve gangren, bronko-plevral fistül, pulmoner emboli, hatta bazı plevral effüzyonları da içerebilir (40).

Rezeksiyon sonucu kapiller yatakta ve ventilasyondaki azalmaya bağlı olarak, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi solunum yetersizliği olan bir hastada, postoperatif pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, ventilatöre bağımlı akut veya kronik solunum yetersizliği gelişebilir.

Solunum fonksiyonlarının yanında postoperatif komplikasyon riskini arttıran ileri yaş, kalp kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, acil cerrahi girişim, immün yetmezlik, morbid obezite, uzun ameliyat süresi, sigara içme hikayesi, majör organ nakli yapılması ve masif transfüzyon gibi şartlarında eklenmesiyle akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda majör ve minör komplikasyon oranları % 30-40'ları bulmaktadır (41, 42).

Post-operatif pulmoner komplikasyon (PPK) gelişimi, mortaliteyi artırır. Bir çalışmada, PPK gelişen hastalarda mortalite ihtimalinin, gelişmeyenlere göre 14,9 kat arttığı, PPK gelişiminin, akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda, ölümle ilişkili tek faktör olduğu gösterilmiştir (43).

Bu mortalite artışının temel nedeni, hastane kökenli pnömonidir (44).Mortaliteye ek olarak, PPK gelişimi, hastanede kalış süresinide uzatır (45, 46) ve hastane maliyetini yükseltir (47).Komplikasyon oranlarının azaltılması için, operasyon öncesi dönemde sigara içiminin sona erdirilmesi, pulmoner rehabilitasyona başlanması ve gerekliyse nutrisyonel takviyeler yapılması önerilmektedir (48, 49).

Peroperatuar dönemde cilt insizyonu öncesi uygun parenteral antibiyotik profilaksisi, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparinle ve pulsatil pnömatik kompresyon yastıkları ile derin ven trombozu profilaksisi yapmaya, operasyon sırasında dikkatli hemostaz ve aerostaza, titiz cerrahi teknikle çalışmaya ve yeterli intravenöz sıvı takviyesi yapmaya özen gösterilmelidir (49).

Post-operatif dönemde PPK insidansını azaltmada etkili olabilecek bir başka önemli faktör de ağrı kontrolüdür (50).

Postoperatif dönemde yeterli analjezik tedavi, yakın kardiyak ve oksijen satürasyonu monitörizasyonu, solunum fizyoterapisi, atelektazileri engellemek için nazotrakeal aspirasyon, gerekirse bronkoskopi hatta minitrakeostomi uygulaması ve erken mobilizasyon temel prensipleri oluşturmaktadır (49).

Kardiyak komplikasyonlar; Kardiyak taşı-disritmiler, nonkardiyak cerrahi geçiren hastaların % 18'inde görülebilmekteyken, bu oran Mitsudomi'nin çalışmasında % 34'e kadar çıkmış ve akciğer kanseri nedeniyle yapılan pnömonektomi de en sık rastlanan komplikasyon olmuştur (51,52).

Disritmiler, sıklıkla 60 yaşın üzerindeki hastalarda saptansa da, 50 yaşın altındaki hastalarda da görülebilmektedir(53). Pnömonektomi sonrası % 20- 30, lobektomi sonrası % 15- 20 oranında gelişen disritmiler içinde en sık atriyal fibrilasyona rastlanmaktadır (54, 55, 56).

Kardiyak monitörizasyonun anestezi indüksiyonunu takiben başlatılmasıyla, aritmilerin % 50'sinden fazlasının ilk 24 saat içinde ortaya çıktığı görülmüştür (57).

Asamura akciğer rezeksiyonu yapılan 267 hastada % 23,6 oranında kardiyak disritmi saptamış, radikal mediastinal lenf nodu diseksiyonu, akciğer kanseri varlığı ve 70 yaşın üzerinde olmayı disritmiye zemin hazırlayan sebepler olarak bildirmiştir (55). Miyokardiyal iskemi, öncesinde koroner arter hastalığı veya geçirilmiş miyokard infarktüsü olduğu bilinen hastalarda daha sıklıkla görülmektedir. Von Knorring, bu sıklığı akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yaptığı 598 hastada % 3,8 olarak bildirmiştir (58).

Sağ kalp yetmezliğinin oluşumundan, ventrikülün kontraktıl performansı ve Afterload değişiklikleri sorumlu tutulmuştur (59).

Ardışık transtorasik ekokardiyografiler ile pulmoner rezeksiyonun kalp üzerindeki etkilerini göstermeye çalışan bir çalışmada, sadece pnömonektomi sonrası hafif pulmoner hipertansiyon saptanabilmiştir. Rezeksiyon sonrası pulmoner vasküler yataktaki azalma en fazla pnömonektomi grubunda olmasına karşın, bu azalma bile ciddi anlamda sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olmamıştır (59). Sol kalp yetmezliğinin, çoğu kere sol ventrikül preload'unun azalması veya intraventriküler septumun sola kayarak sol ventrikül hacmini azaltması gibi aslında sağ kalp fonksiyonlarındaki aksamalar sonucu meydana geldiği kabul edilmiştir.

Diğer sol ventrikül yetmezliği yapan nedenler, akut miyokard enfarktüsü, önceden varlığı bilinen kalp kapağı hastalığı ve kardiyak herniyasyondur (60). Kalbin perikard içinden dışarıya herniye olması çoğunlukla pnömonektomi sonrası görülmekle beraber, lobektomi sonrası da bildirilmiştir. Sağ ve sol olarak görülme insidansı eşittir (61). Sol taraf herniasyonları, ana venöz yapılar üzerine bası oluşturduğundan kalbe dönen kan akımında ciddi azalmalar meydana gelir (62).

Venöz basınçta artma, hipotansiyon ve taşikardi, vasküler kollaps ile sonuçlanabilir (63). Standart posteroanterior göğüs filminde, sağ herniyasyon kolaylıkla tanınabileceği gibi solda lateral grafide çekmek gerekir. Solda kalbin perikardiyal kılıftan dışarı çıkması sonucu sol ventrikül dolumu engellenir, kardiyak debiyle beraber miyokardiyal beslenmede bozulacağından, EKG'de iskemik değişiklikler oluşabilir (62). Perikardiyal defektin sentetik bir peç yardımıyla onarımı, mortaliteyi engelleyebilir (62). Kardiyak tamponad, kalbin herniyasyonunu

engellemek için, açılan perikardiyal kavitenin kapatılması sonrası perikardiyal yapraklar üzerindeki kesiden sızan kanın birikmesi sonucu gelişebilir (63).

Hipotansiyon, artan santral venöz basınç, pulsus paradoksus ve yavaşça gelişen kardiyak yetmezlik tanısı koydurmalı, radyolojik tetkiklerle tanı doğrulanarak, perkütan, transtorasik veya subksifoid yaklaşımla birikim boşaltılmalıdır. Kanama olmadan hipotansiyon geliyorsa, miyokardiyal beslenme kusuruna bağlı iskemi veya kalp yetmezliği düşünülmeli, inotropik ajanlar, kalbin yükünü azaltacak diüretiklerle kombine edilerek gereken tedavi düzenlenmelidir (62).

Post-pnömonektomik ödem; Pulmoner komplikasyonlardan post-pnömonektomik ödem % 2-5 sıklıkla görülmektedir (63, 64).Non-kardiyojenik pulmoner ödem olarak da tanımlanmıştır. Bu sendrom aslında klinik ve histolojik olarak akut respiratuar distres sendromu (ARDS)'ndan farksızdır ve ARDS'nin akciğer rezeksiyonu yapılan hastalarda görülen formudur.

Etyolojik faktör olarak gereğinden fazla sıvı yüklenmesi, pulmoner vasküler yatağın rezeksiyonla azalması ve pulmoner mikrosirkülasyondaki endotel hücrelerinin sabit kalan kardiyak akım nedeniyle permeabilitelerindeki artışı gösterilmiştir (63,65).

Başka bir teoride trakeal sleeve pnömonektomi sonrası operatif gereklilik nedeniyle geride kalan akciğere ait majör lenfatik drenajın ana bronş transseksiyonu ile sekteye uğraması ve sıvı kısıtlamasındaki titizliğe rağmen, post-pnömonektomik pulmoner ödem gelişmesidir (66).

Histolojik değişiklikler ARDS'deki (Akut respiratuar yetmezlik) diffüz alveoler hasara benzemektedir (67).

Bu sendrom, genellikle pnömonektomi sonrasında bildirilmişse de, lobektomi sonrasında da görülebilir. Bir çalışmada, tüm lobektomiler sonrasında nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişen hastaların oranı %1 bildirilmiştir (68).

Tedavisinde mümkünse pnömonektomiden kaçınmak, nitrik oksit gazı inhalasyonu, sıvı kısıtlaması, morfin, diüretikler ve pozitif end-ekspiratuvar basınçlı mekanik ventilasyon önerilmektedir.

Solunum yetmezliği, erken dönemde arter kan gazına pO₂ ve pCO₂ değerlerinde dūşme şeklinde yansır. Hasta dispneik, taşıpneik, taşikardik, telaşlı ve mental açıdan ileri safhada konfü olabilir. Rezeksiyon tarafına doğru mediastinal kayma, aynı tarafta sekresyon birikimi, ağrıya bağlı yüzeyel solunum ve atelektazi, atelektatik alanlarda oluşan perfüzyon-ventilasyon dengesizliğine bağlı řant ve hipoksiye eğilim, gastrik dilatasyona bağlı sol hemidiyafragmanın elevasyonu gibi sebepler solunum yetmezliği oluşumunda rol oynarlar. Postoperatif dönemde gelişebilecek pnömoni veya pulmoner ödem gibi tablolarda mevcut rezervleri iyice azaltırlar. Operasyon öncesi yapılan hazırlıklarda, operasyon sonrası dönemde beklenen solunum fonksiyonlarının tahmin edilmeye çalışılması bu nedenlerle hayati önem taşımaktadır. Oksijen inhalasyonu, solunum refleksleri baskılanmayacak şekilde sistemik ve lokal analjezi, trakeobronşiyal sekresyonların temizliği, pnömoni varlığında uygun antibiyoterapi, invaziv veya non-invaziv mekanik ventilasyonla solunuma verilecek destek tedavinin temel taşlarıdır.

Masif atelektazi geliştiğinde ani solunum yetmezliği, siyanoz, taşıpne, taşikardi ve ateş yüksekliği de beraberinde görülebilir. Tedavisi en hızlı şekilde sekresyonların temizlenmesidir; fizyoterapi, nazotrakeal aspirasyon, hasta başında bronkoskopi gibi yöntemler tercih edilmektedir. Korst'un 218 hastalık lobektomi serisinde % 7,8 oranında atelektazi saptanmış, görülen tüm komplikasyonlar içinde % 25'lik bir dilimi kapsamıştır. Aynı seride sağ üst veya üst-orta lobektomilerde görülen atelektazi oranı, sağ alt veya sol lobektomilerden istatistiksel anlamlı derecede fazla bulunmuştur.

Bu komplikasyonun görüldüğü ve görölmediği gruplar kıyaslandığında predispozan bir faktör saptanamamıştır (69).

Torsiyon ve gangren, lobar yapının bronkovasküler pedikülü etrafında minimum 180 C° dönmesi sonucu meydana gelir. En sık fissür yüzlerinden serbestleştirilmiş sağ orta lobda görüldüğü bildirilmekle beraber, sol üst veya alt lobda da rastlanabilir (70, 71).Postoperatif göğüs filminde lobun opak kaldığı ve beklenen anatomik lokalizasyonunda olmadığı görölür, nazotrakeal aspirasyona rağmen açılma izlenmez ve yapılan bronkoskopide balık ağzı şeklinde daralmış lobar bronş izlenir (72).

Bronkoskop bu dar bölgeyi geçebilir fakat geri çekilince darlığın aynı şekilde devam etmesi tanıyı koymaya yardımcı bir bulgudur. Tedavisi retorakotomi ile eksplorasyon, lobar canlılığın değerlendirilmesi, lobun yeniden torsiyonunu engelleyecek şekilde tespiti ve gerekirse rezeksiyondur. Torsiyon ve gangren farkına varılmazsa kendini torasik veya sistemik enfeksiyon bulguları ile belli edecektir. Torsiyon olmadan, farkına varılmadan loba ait venöz yapıların ligatüre edilmesi sonucunda gangren meydana gelebilir (72). Bu durumda rezeksiyon şarttır. 369 lobektomiye ait sonuçların verildiği bir seride 224 komplikasyon saptanmış, bunlardan lobar torsiyon tek olguyla % 0,27 gibi düşük bir oranda görülmüştür (73).

Postoperatif pnömoni, pulmoner rezeksiyon sonrası sekresyonların atılamadığı, atelektazinin geliştiği veya bilinçsiz aspirasyonların gerçekleştiği bir ortamda sıklıkla süperimpoze bir enfeksiyon katkısı ile olur. Gerçek sıklığı bu nedenle bilinmemekle beraber, geniş rezeksiyon serilerinde % 6-7 oranında saptanmıştır (73, 74, 75).

Pnömoni nedeniyle mortalite akciğer kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda % 1.3, bronkoplastik prosedürler sonrası % 15.4, bronkoplevral fistüllü olgularda ARDS gelişimi sonrası % 40 gibi oranlara çıkabilmektedir ve çoğunda etken organizmalar bakteriler olmasına karşın, kanser nedeniyle immün sistemleri süprese olmuş hastalarda, Herpes simplex'in neden olduğu viral pnömonilere de rastlanmıştır (74,76).

Klinikte Pseudomonas ve Serratia enfeksiyonları tedaviye en dirençli ajanlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Uzamış Hava Kaçağı; Bir başka önemli pulmoner komplikasyon uzamış hava kaçağıdır. Rezeksiyon sonrası geride kalan pulmoner parankimin plevral boşluğu doldurması ile kaçaklar çoğunlukla 2- 3 gün içinde dururlar. Bu durumun 7 günden fazla sürmesi halinde uzamış hava kaçağından söz edilir. Rice ve Kirby, 197 hastada yaptığı pulmoner rezeksiyon sonrası 35 hastada (%15) hava kaçağı bildirmiş, bunların sadece 3 tanesi 7 günden fazla sürmüştür. Uzamış hava kaçağı saptanan grupta bu sebepten dolayı başka bir komplikasyon gelişmemiş fakat postoperatif hastanede kalış süresi diğerlerine göre 5.6 gün daha uzamıştır (77).

Hava kaçağının uzaması halinde toraks drenine negatif basınçlı aspirasyon, drenin klemplenmesi, subsegmentlerin fibrin yapıştırıcı ile tıkanması, kaçak olan yüzeylere torakoskopik olarak fibrin yapıştırıcı uygulanması yapılabilir. Pnömotoraksın eşlik etmediği biliniyorsa talk pudrası ile kimyasal plörodez denenebilir veya hastanede kalış süresini kısaltmak için tek yönlü hava ve sıvı hareketine izin veren Heimlich valvi uygulaması sonrası hastalar ayaktan poliklinik takibine alınabilirler (78, 79).

Bronkoplevral fistül; Bronşiyal güdüğün teknik olarak yetersiz kapatılması sonucu postoperatif 1- 7 gün içinde oluşan bronkoplevral fistül, hastada masif hava kaçağı, hızlı şekilde artan ciltaltı amfizemi ve açık pnömotoraks fizyolojisinden dolayı solunum sıkıntısı şeklinde karşımıza çıkar. Daha geç dönemde oluştuğunda, bronşiyal güdükte kanlanma azlığına bağlı iyileşme kusuru ve ayrışma veya plevral boşluktaki ampiyemin güdüğü erode ettiği tespit edilmiştir. Yüksek ateş, serö-anginoz görünümlü sıvı ekspektorasyonu ve nadiren hemoptizi görülebilir. Asamura'nın kanser nedeniyle yaptığı 2359 pulmoner rezeksiyon sonrası bildirdiği oransa % 2,1'dir ve bronkoplevral fistül oluşumunda etkili predispozan faktörler olarak pnömonektomi girişimini, bronş güdüğünde rezidü tümör kalmasını, preoperatif radyoterapiyi ve diyabetik olmayı göstermiştir (80). İnflamatuvar hastalıklar nedeniyle yapılan rezeksiyonlarda bronş, transpoze kas flebiyle çevrilmesine karşın % 10,5 gibi bir sıklıkla fistül oluşabilmektedir (81). Bronkoplevral fistüle bağlı mortaliteyi % 16- 72 gibi geniş bir aralıkta bildiren çalışmalar mevcuttur (82).

Tedavisinde erken drenaj, bronkoskopik fibrin yapıştırıcı uygulanması, Eloesser flebiile açık drenaj, retorakotomi veya transsternal transperikardiyal yaklaşım ile bronş güdüğünün onarılması gibi çok çeşitli yöntemler tarif edilmiştir (83,84).

4.5 Bronkoalveolar lavaj

BAL, 1974 yılından beri uygulanan bir yöntemdir. Alveol boşluğunda bulunan enflamatuvar hücreler ve enfeksiyöz ajanlardan örnek almak, hücresel ve biyokimyasal yapıları göstermek, proteinleri tespit edip, humoral içerikleri göstermek için faydalı ve güvenli bir metoddur(85,86).

BAL, rutin FOB uygulaması esnasında terminal havayolları ve alveol içerisindeki sıvı ve hücrelerin elde edilmesi için bronşiyal segment veya subsegment içine lavaj sıvısının verilip, geri alınması ile yapılmaktadır. Vücut ısısına getirilmiş,steril %9 luk NaCl solusyonun bir fiberoptik bronkoskop vasıtası ile verilerek alveolar alanların yıkanması ve yıkama solusyonun toplanması temeline dayanır. BAL sıvısı örneklerinde standart incelemeler milipor filtrelerde elde edilen hücrelerin Papanicolaou protokolu ile boyanması ve sitosantrifüjle elde edilen hücrelerin May Grünwald –Gimsa ile boyanması sonrası incelenmelerini içerir. BAL sıvısının rutin sitolojik incelemelerinde total ve diferansiyel hücre sayıları, yabancı partiküller mikroorganizmalar ve hücre atipinin tanımlanması ve sınıflandırılması yer alır (87).

Olguların çoğunda BAL sıvısı hücresel bulguları özgül değildir. Sigara içimi total hücre sayısını 3-4 kat artırır. Başlıca artış makrofajlardadır.Total hücre sayısındaki yüksek değerler ($>800 \times 10^6/l$) akut bakteriyel enfeksiyonlar,eozinofilik pnömoniler ve lösemilerde görülebilir.Daha düşük artışlar ($<400 \times 10^6/l$) alerjik alveolit ve enfeksiyonlarda görülebilir.

BAL pulmoner hastalıkların kronik ve akut formlarında alt solunum yollarının inflamatuvar ve immün seyrini karakterize etmek için kullanılmaktadır. Standart hücre sayımı ve tiplendirilmesinden başka BAL sıvısında protein analizleri, immünglobulin ölçümleri, sitokinler, inflamasyonun diğer mediyatörleri, kollajen metabolizması ürünleri,fibronektin,anjiyotensin converting enzim (ACE) gibi yapılarda çalışabilir.

BAL örnekleri sadece sellüler komponentleri içermeyip, alt solunum yollarına ait epitelyal yüzey sıvısındaki (EYS) çözünebilir komponentleri de içerdiği için lavaj ile geri alınan sıvının volümüne ve sıvının akciğerde kalma süresine (dwell time) bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (88).

BAL' ın pek çok avantajı vardır:

1. Canlılardaki Bronkoalveoler kompartmanın biyokimyasal ve hücresel popülasyonunun incelenmesi
2. Hastaların yaş ve genel durumu göz önüne alınarak, komplikasyonlarının az oluşu ve uygulama kolaylığının olması,
3. Tedavi ile patolojinin seyrini takip edebilmek amacıyla tekrarlanabilir olması(88).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ağustos 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi kliniğinde patolojik olarak küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış, ve opere edilmiş, çalışma protokolünü kabul eden 28 olgu çalışmaya alındı. Bilinen immun sistem bozukluğu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Takip Formu:

Çalışmanın etik kurul onayı (Ek-1) ve tüm olgular çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onam alındı (Ek-2).

Çalışmaya alınan tüm olgular için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, komorbid hastalık) kanserin türü, evresi, neoadjuvan varlığı, laboratuvar parametreleri (tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, TNF- α , IL-8) lenfovasküler invazyon varlığı, operasyon süresi, operasyon türü, postop komplikasyon takibi ve aydınlatılmış onam formlarını içeren takip formları dolduruldu (Ek-3).

Operasyon:

Akciğer kanseri tanısı veya kuşkusu olan olgular iki yönlü akciğer grafileri, toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) ve pozitron emmisyon tomografileri (PET) ile beyin MR'ları incelendi. Metastaz saptanmayan ve klinik kondüsyonu rezeksiyonu kaldırabilecek ve tümörü cerrahi sınırlar içerisinde değerlendirilen olgularda operasyon kararı alındı. Akciğer rezeksiyon materyali ve lenf nodu örneklenmesi ile TNM sınıflamasına göre patolojik evreleme yapıldı ve olgular takip formuna kaydedildi.

Biyokimyasal incelemeler:

Çalışma olgu grubuna operasyon günü, operasyon öncesinde , olgular genel anestezi altında ve endotrakeal tüp yerleştirilmiş iken sağ ve sol ana bronş sistemine ayrı ayrı 20 cc %0,9 isotonik NaCl solüsyonu verilip, takibinde aspire edilerek bronşial lavaj uygulandı. Bronşial lavaj tek lümenli endotrakeal tüp yerleştirilen olgularda her iki broş sistemini ayrı ayrı izole etmek ve örnekleme yapabilmek amacıyla bronkoskopi yardımı ile yapıldı. Çift lümenli endotrakeal tüp yerleştirilen olgularda bronşial lavaj katater aspirasyonu ile uygulandı. Operasyon bitiminde opere edilen hemitoraks tarafındaki bronşial sisteme bronkoalveoler lavaj tekrarlandı. Bronşial lavaj sıvıları ayrılarak kapalı epandorflarda analiz edilene dek - 80°C'de saklandı. Tümü aynı gün çözülerek TNF- α (Kat. No: BMS223/4/ BMS223/ 4 TEN), IL-8 düzeyleri (Kat.No: BMS204/3/ BMS203/3 TEN), BenderMed System GmbH'e ait e Bioscience, Platinum ELİSA-Ready-to-use Sandwich ELİSA (Viyana ; Avusturya) kitleri ile çalışıldı.

İstatistiksel Analizler:

Verilerin istatistiksel analizi SPSS bilgisayar programında Mann-Whitney-U testi ile, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası, hasta hemitoraks BAL örneklerinin karşılaştırması Wilcoxon testi ile, evrelere göre verilerin değerlendirilmesi Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Yaş, solunum fonksiyon testi verileri, postoperatif hemoglobin ve hematokrit farkları, preoperatif hasta ve sağlam verilerin farkları, ameliyat öncesi ve sonrası hasta verilerin farkları Spearman korelasyon analizi testi ile yapıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimizde opere edilen 28 KHDAK hastası dahil edildi. Olguların %96,4'ü erkek olup sadece 1 kadın olgu vardı. Yaş ortalaması $65,85 \pm 7,59$ olup olguları %57,1'ünde(n:16) komorbid hastalık mevcuttu. Komorbid hastalıkların en büyük bölümünü akciğer ve sistemik hastalıklar oluştururken (% 32,1-n;9), kalp hastalıkları %10,7'sini(n:3) kapsıyordu. Olguların % 35,7'si (n; 10) tek komorbiditeye sahip iken %17,9(n;5)'sinin ikili ve % 3,6 (n;1)'sinin üçlü komorbiditesi bulunuyordu.

Akciğer komorbiditesi olan olgularda % 28,6(n;8) KOAH, % 3,6(n;1)tüberküloz mevcuttu.

Sistemik komorbidite, olgularda; % 25(n;7) diyabet, %7,1(n;2) hipertansiyon, %3,6(n;1)serebrovasküler olay, % 7,1(n;2)böbrek yetmezliği, %3,6(n;1) gut, ve %3,6(n;1) parkinson şeklinde dağılmıştı. Kardiyak komorbidite %10,7(n;3)'sini kapsıyordu.

Birer olguda üçlü(%3,6) ve dördü(%3,6) sistemik komorbid hastalık varken, kalan 7 olguda(%25) tek hastalık mevcuttu.

Olgu grubunun demografik verileri Tablo II'de gösterilmektedir.

Tablo II. Olguların demografik verileri

	OLGULAR (n=28)
Yaş (yıl) (ort±SD)	65,85±7,59
Cinsiyet E/K (%)	96,4 (n;27)
Komorbit hastalık var/yok (%)	57,1 (n;16)
Komorbit akciğer hastalığı var/yok(%)	32,1 (n;9)
KOAHA	28,6 (n;8)
TBC	3,4 (n;1)
Komorbit kalp hastalığı var/yok(%)	10,7 (n;3)
Komorbit sistemik hastalığı var/yok(%)	32,1 (n;9)
Diyabet	25 (7)
Hipertansiyon	7,1 (2)
Serebrovasküler olay	3,6 (1)
Böbrek Yetmezliği	7,1 (2)
Gut	3,6 (1)
Parkinson	3,6 (1)

Olguların %7,1'i (n;2)operasyon öncesi neoadjuvan tedavi almış idi.

Patolojik evrelemede olguların % 39,3'ü evre 1(n; 11) , %28,6'sı evre 2(n;8), %32,1'sı evre 3 (n;9) olarak sınıflandırıldı. Evre subgruplarına göre dağılım Tablo III'te verilmiştir.

Tablo III; Olgularımızın evre subgruplarına göre dağılımı

Evre subgrupları	%(n)
1a	10,7 (3)
1b	28,6 (8)
2a	14,3 (4)
2b	14,3 (4)
3a	21,4 (6)
3b	10,7 (3)

Olguların %64,3'ü squamöz hücreli karsinom iken, %35,7'si adenokarsinom idi. Olguların %53,6'sında (n;15) lenfovasküler invazyon saptandı (Tablo IV).

Tablo IV; Olgularımızın Histolojik gruba ve lenfovasküler invazyona göre dağılımı

	%(n)
Squamöz cell karsinom	64,3(18)
Adenokarsinom	35,7(10)
Lenfovasküler invazyon	53,6(15)
Var/yok(%)	

Olguların %85,7' sinde (n;24) anatomik rezeksiyon yapıldı.% 67,9'una lobektomi yapılırken %17,5'ine (n; 5) pnömonektomi uygulandı. Dört olgu (%14,3) büyük damar invazyonu ya da özafagus invazyonu gibi sebepler ile nedeniyle torakotomi ve wedge rezeksiyon (açık akciğer biyopsisi) sınırları içinde kaldı. Olgulara anatomik rezeksiyonlara ilaveten % 25'ine (n;7) dekortikasyon,%10,7'sine (n;3) göğüs duvarı rezeksiyonu uygulandı. Operasyon süresi ortalama 294,46±64,26 dk idi. (min; 150,max;400). Olguların operatif verileri tablo 5'te sınıflandırılmıştır (Tablo V).

Tablo V;Olgularımıza yapılan operatif prosedürlerin dağılımı

	OLGULAR % (n)
Operasyon türü	
Wedge rezeksiyon(%)	14,3 (n;4)
Damar invazyonu	10.7 (n;3)
Özafagus İnvazyonu	7,1 (n;2)
Lobektomi	67,9 (n;19)
Sağ	50 (n;14)
Sol	17,9 (n;5)
Pnömonektomi	17,9 (n;5)
Sağ(%)	7,1 (n;2)
Sol(%)	10,7 (n;3)
Ek operatif prosedürler	32,1 (n;9)
Dekortikasyon	25 (n;7)
Göğüs duvarı rezeksiyonu	10,7 (n;3)

Erken postoperatif günlerdeki takiplerde olguların % 57,1sinde (n;16) komplikasyon ortaya çıktı. Komplikasyonların en büyük bölümünü akciğer komplikasyonu (%50,n;14) oluşturunuyordu. Kardiyak komplikasyon %21,4 (n;6) ve sistemik komplikasyon%17,9 (n;5) oranında gözlemlendi.

Olguların ortalama drenaj süreleri $10,21 \pm 6,718$ gün (min;3-max; 36) olup, postoperatif hastanede kalış süreleri beş ile 37 gün(ort $11,642 \pm 6,476$) arasında değişmekte idi. 3 (%10,7) olgu erken postoperatif günlerde serebro vasküler olay, kardiyak yetmezlik ve sepsis gibi sebepler ile exitus meydana geldi. 5 olgu (%17,4) ekspansiyon kusuru ile taburcu edildi.

Biyokimyasal Tetkikler

Olguların preoperatif sağlam akciğer ve preoperatif hasta akciğer TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo VI).

Olguların preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p= 0.045$) (Tablo VI).

Olguların preoperatif sağlam akciğer ve postoperatif hasta akciğer TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p \leq 0.001$) (Tablo VI).

Olguların preoperatif sağlam akciğer ve preoperatif hasta akciğer IL-8 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo VI).

Olguların preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer IL-8 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo VI).

Olguların preoperatif sağlam akciğer ve postoperatif hasta akciğer IL-8 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo VI).

Tablo VI; Ameliyat öncesi ve sonrası bronşial lavaj sıvılarındaki TNF alfa ve IL8 düzeylerinin karşılaştırılması

	Preoperatif sağlam akciğer n=28	Preoperatif hasta akciğer n=28	Postoperatif hasta akciğer n=28	P ¹	P ²	P ³
TNF- α (pg/ml)	6,25 $\pm$ 1,08	6,92 $\pm$ 2,03	35,52 $\pm$ 132,08	0,101	0,045	0,000
IL- 8(pg/ml)	2,25 $\pm$ 1957,42	2,63 $\pm$ 2535,68	3,43 $\pm$ 2987,65	0,059	0,179	0,101

P¹; Preoperatif sağlam akciğer ile preoperatif hasta akciğer BAL sıvılarının karşılaştırılması

P²; Preoperatif hasta akciğer ile postoperatif hasta akciğer BAL sıvılarının karşılaştırılması

P³; Preoperatif sağlam akciğer ile postoperatif hasta akciğer BAL sıvılarının karşılaştırılması

Preoperatif sağlam akciğer TNF- α düzeyleri ile FVC değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (p=0,025)

Olgular yaşları, FEV₁, diğer FVC değerleri ile preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo VII).

Tablo VII; Olguların yaş, FEV1, FVC değerlerine göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin korelasyonu

	YAŞ	FEV1	FVC
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	r = 0,178- p=0,365	r = -0,158 p=0,422	r = -0,194 p=0,323
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	r =0,099 p=0,618	r =-0,97 p=0,623	r =-0,143 p=0,468
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	r=0,011 p=0,955	r=-0,123 p=0,533	r=-0,075 p=0,705
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	r=0,025 p=0,899	r=-0,200 p=0,307	r=-0,423 p=0,025
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	r=0,219 p=0,264	r=-0,046 p=0,817	r=-0,184 p=0,349
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	r=0,037 p=0,854	r=-0,012 p=0,953	r=0,093 p=0,638

Olgular komorbidite varlığına göre sınıflandırıldığında preoperatif sağlam akciğer, pretopartif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo VIII).

Tablo VIII; Komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Komorbidite yok (n;12) Median (%25-%75)	Komorbidite var (n;16) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1831,79 (195,83-2617,87)	1813,83 (1113,37-3547,43)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1914,91 (343,67-5663,82)	1689,40 (375,65-3775,37)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2779,63 (561,62-3385,19)	4903,27 (241,39-7366,35)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,21 (5,88-6,76)	6,12 (5,12-6,63)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,48 (6,00-7,45)	6,20 (5,71-7,25)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,55 (5,75-8,18)	7,68 (6,57-13,86)	p=0,078

Akciğer komorbiditesi olanlarda preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo IX).

Tablo IX; Akciğer komorbiditesine göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Akciğer Komorbiditesi yok (n;19) Median (%25-%75)	Akciğer Komorbiditesi var (n;9) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1704,78 (471,97-2702,35)	2035,81 (1603,48-4390,30)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1798,14 (611,08-5768,23)	2649,89 (213,50-3696,03)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2589,82 (200,70-5074,05)	4921,81 (2132,96-7927,28)	p=0,073
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,14 (5,68-6,82)	6,34 (5,17-6,56)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,22 (5,98-7,12)	6,20 (5,71-7,61)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,63 (6,19-8,23)	8,17 (6,84-18,04)	p>0,05

KOAH'ı olan olgularda hasta hemitoraksdaki postoperatif IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.025$). Diğer preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo X). Tüberküloz olgusu tek olduğu için değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo X; KOAH varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	KOAH yok (n;20) Median (%25-%75)	KOAH var (n; 8) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1625,18 (530,68-2617,87)	2456,87 (1868,94-4789,02)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1717,49 (687,77-5386,17)	2903,07 (171,66-3775,37)	$p>0,05$
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2092,46 (101,47-5035,99)	5331,85 (3532,61-8179,28)	$p=0,025$
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,11 (5,72-6,76)	6,37 (5,32-6,63)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,21 (5,78-7,53)	6,40 (5,80-7,17)	$p>0,05$
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,26 (6,41-8,56)	7,25 (6,39-22,55)	$p>0,05$

Kardiyak komorbidite olanlarda preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XI).

Tablo XI; Kardiyak komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Kalp komorbiditesi yok (n;25) Median (%25-%75)	Kalp komorbiditesi var (n;3) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1813,31 (589,40-3147,61)	1814,35 (1019,94-3411,10)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2031,67 (454,13-5004,12)	1164,80 (18,35-1935,65)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3108,35 (361,19-5598,71)	5074,05 (21,70-7195,52)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,25 (5,59-6,64)	5,93 (4,83-7,24)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,22 (6,01-7,21)	5,71 (4,80-8,36)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,21 (6,38-8,85)	8,17 (8,12-707,25)	p>0,05

Sistemik komorbiditesi olanlarda preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XII).

Tablo XII; Sistemik komorbidite varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Sistemik komorbidite yok (n;19) Median (%25-%75)	Sistemik komorbidite var (n;9) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1936,21 (706,82-2702,35)	1813,31 (1008,78-5636,18)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1798,14 (297,18-3854,71)	2649,89 (315,13-6561,18)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3452,31 (1595,10-5778,96)	363,48 (45,05-6154,01)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,14 (5,51-6,82)	6,25 (5,59-6,56)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,13 (5,71-6,79)	7,12 (6,15-8,14)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,31 (6,19-11,06)	7,21 (6,49-8,61)	p>0,05

Diyabeti olan olgularda hasta hemitoraksdaki postoperatif IL-8 düzeylerinde ($p=0.010$) ve Preoperatif TNF- α düzeylerinde ($p= 0,024$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XIII).

Tablo XIII; Diyabet varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Diabetes mellitus yok (n;21) Median (%25-%75)	Diabetes Mellitus var (n;7) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1936,21 (830,48-3056,72)	1813,31 (471,97-5187,73)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1935,65 (607,53-5189,22)	1443,16 (19,19-3156,25)	$p>0,05$
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3773,48 (2092,46-6750,29)	200,70 (21,70-492,43)	$p=0,010$
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,14 (5,59-6,70)	6,25 (5,26-6,69)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,13 (5,71-6,70)	7,30 (6,22-8,36)	$p=0,024$
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	8,01 (6,28-13,26)	6,63 (6,44-7,25)	$p>0,05$

Hipertansiyon olan olguların değerlendirilmesinde preoperatif sağlam akciğer, preopartif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Böbrek yetmezliği olan olguların değerlendirilmesinde preoperatif sağlam akciğer, pretopartif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Serebrovasküler olay, gut ve parkinson olguları tek vaka oldukları için değerlendirilmeye alınmadı.

Squamöz hücreli karsinomlar ile adenokarsinomlar arasında preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XIV).

Tablo XIV; Histolojik tipe göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Skumöz hücreli karsinom (n;18) Median (%25-%75)	Adenokarsinom (n;10) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1813,83 (354,16-2421,18)	2660,12 (941,66-5437,16)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1717,49 (23,36-3951,04)	2054,63 (841,17-5860,78)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3038,90 (56,72-6133,10)	4034,27 (362,34-5381,80)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,35 (5,86-6,92)	5,89 (5,02-6,30)	p=0,058
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,33 (5,91-7,73)	6,18 (5,21-6,92)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,94 (6,32-12,16)	7,28 (6,46-8,25)	p>0,05

Olgulara evresi ile preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XV).

Tablo XV; Patolojik evreye göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Evre 1 (n;11) Median (%25-%75)	Evre 2 (n;8) Median (%25-%75)	Evre 3 (n;9) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1936,21 (463,72- 3592,88)	1603,48 (195,83- 3233,91)	1727,37 (1249,86- 3151,88)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1636,84 (23,88- 4240,02)	1985,88 (979,60- 5682,60)	2031,67 (957,05- 4996,57)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3773,48 (363,48- 5778,96)	2389,46 (137,73- 5959,24)	2589,82 (279,80- 6724,85)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	5,93 (5,08-6,36)	6,64 (6,13-7,14)	5,99 (5,77-6,98)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,46 (5,72-7,67)	6,02 (5,36-7,57)	6,22 (6,09-7,21)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,25 (6,37-8,23)	8,34 (6,65-18,02)	6,55 (6,29-11,36)	p>0,05

Olgulara uygulanan rezeksiyon türü ile preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XVI).

Tablo XVI; Operatif prosedüre göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Wedge (n;4) Median (%25-%75)	Lobektomi (n;19) Median (%25-%75)	Pnöminekto mi (n;5) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1881,59 (1710,43- 4399,75)	1814,35 (463,72- 3592,88)	1813,31 (713,05- 2887,76)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3505,48 (1871,43- 5567,50)	1798,14 (23,88- 5768,23)	1636,84 (887,94- 2340,78)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2621,82 (141,02- 7644,91)	3183,82 (363,48- 5778,96)	1169,74 (346,56- 6306,99)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,98 (6,01-7,90)	5,99 (5,26-6,41)	6,36 (5,96-6,97)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,21 (6,32-12,69)	6,20 (5,72-6,79)	6,22 (5,56-7,19)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,90 (6,28-46,68)	7,31 (6,37-9,04)	6,60 (6,41-357,74)	p>0,05

Olgularımızdan dokuz olguya ek ameliyat prosedürü uygulandı. Olguların altısına (%21,4) dekortikasyon, üçüne (%7,1) göğüs duvarı rezeksiyonu yapıldı. Bir olguya(%3,6) her ikisi birden uygulandı. Ek ameliyat prosedürü uygulanması açısından veriler arasında anlamlı bir farklılık olmasa da dekortikasyon uygulanan olguların preoperatif sağlam akciğer IL-8 'leri arasında anlamlı farklılık mevcuttu

(Tablo XVII).

Tablo XVII; Ek operatif prosedüre göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Dekortikasyon yok Median (%25-%75)	Dekortikasyon var Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1704,78 (589,40-2343,38)	3981,45 (2035,81-6084,62)	p=0,018
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1636,84 (76,85-3888,68)	3156,25 (1303,03-6693,51)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2969,45 (134,55-4997,93)	5778,96 (2589,82-7423,29)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	5,99 (5,26-6,75)	6,41 (6,07-6,58)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,46 (5,71-7,79)	6,13 (6,05-6,50)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,25 (6,41-9,86)	7,25 (6,37-9,04)	p>0,05

Lenfovasküler invazyon varlığına göre preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı(Tablo XVIII).

Tablo XVIII; Lenfovasküler invazyon varlığına göre BAL TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Lenfovasküler invazyon yok (n;13) Median (%25-%75)	Lenfovasküler invazyon var (n;15) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	2035,81 (1206,80-5636,18)	1813,31 (471,97-2364,43)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1935,65 (1110,45-5953,33)	1636,84 (23,88-3537,35)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	4884,73 (361,19-6042,01)	3108,35 (200,70-5418,46)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,07 (5,06-6,51)	6,25 (5,68-6,82)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,13 (5,88-7,21)	6,46 (5,72-7,67)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,21 (6,43-8,39)	7,31 (6,38-15,47)	p>0,05

Postoperatif komplikasyon gelişimi açısından preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı(Tablo XIX).

Tablo XIX; Postoperatif komplikasyon varlığına göre TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon yok (n;12) Median (%25-%75)	Komplikasyon var (n;16) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1986,01 (970,59-3233,91)	1716,08 (465,78-3342,51)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2102,64 (1677,17-3680,10)	1110,45 (50,37-6554,74)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3076,63 (661,76-5332,36)	3280,33 (101,47-6173,53)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,51 (5,83-6,83)	5,96 (5,32-6,32)	p=0,082
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,06 (5,48-7,09)	6,55 (6,15-8,05)	p=0,082
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,28 (6,48-17,32)	6,94 (6,37-8,94)	p>0,05

Postoperatif akciğer komplikasyon gelişimi açısından preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı(Tablo XX).

Tablo XX; Postoperatif akciğer komplikasyonu varlığına göre TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Akciğer Komplikasyonu yok (n;14) Median (%25-%75)	Akciğer Komplikasyonu var (n;14) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1770,34 (892,31-2448,91)	2068,34 (354,16-4283,02)	p>0,05
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2102,64 (1518,83-4622,07)	1110,45 (23,36-4326,39)	p>0,05
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	2282,27 (362,34-5862,73)	3612,90 (56,72-5910,48)	p>0,05
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,32 (5,82-6,82)	6,00 (5,22-6,417)	p>0,05
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,08 (5,64-6,76)	6,70 (6,03-7,57)	p>0,05
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,26 (6,33-16,69)	7,25 (6,46-8,76)	p>0,05

Kardiyak komplikasyon gelişimi açısından preoperatif hasta TNF- α 'lar arasından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,038$). Diğer preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XXI).

Tablo XXI; Postoperatif kardiyak komplikasyon varlığına göre TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Kardiyak Komplikasyon yok (n;22) Median (%25-%75)	Kardiyak komplikasyon var (n;6) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1986,01 (1003,49-3456,54)	1088,38 (354,16-2657,70)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1983,66 (720,86-4622,07)	1027,12 (227,47-4254,66)	$p>0,05$
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3318,06 (1000,41-6527,67)	134,55 (18,33-5108,29)	$p=0,083$
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,03 (5,26-6,61)	6,42 (6,17-8,15)	$p=0,073$
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,12 (5,71-6,79)	7,21 (6,22-9,14)	$p=0,038$
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,28 (6,37-10,64)	6,90 (6,38-8,89)	$p>0,05$

Postoperatif sistemik komplikasyon gelişimi açısından ve preoperatif hasta IL-8'ler ($p= 0,039$) arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Diğer preoperatif sağlam akciğer, preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer BAL TNF- α ve IL-8 düzeyleri göre anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo XXII).

Tablo XXII;Postoperatif sistemik komplikasyon varlığına göre TNF- α ve IL-8 değerlerinin karşılaştırılması

	Sistemik komplikasyon yok(n;23) Median (%25-%75)	Sistemik komplikasyon var (n;5) Median (%25-%75)	P
Preoperatif Sağlam IL-8 (pg/ml)	1814,35 (471,97-3411,10)	1727,37 (1625,18-4060,83)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	1636,84 (129,82-3156,25)	5768,23 (2841,59-6746,28)	$p=0,039$
Postoperatif Hasta IL-8 (pg/ml)	3452,31 (492,43-5778,96)	363,48 (213,65-5904,83)	$p>0,05$
Preoperatif Sağlam TNF- α (pg/ml)	6,25 (5,51-6,58)	5,99 (5,57-7,17)	$p>0,05$
Preoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	6,20 (5,71-6,79)	7,12 (6,15-11,07)	$p>0,05$
Postoperatif Hasta TNF- α (pg/ml)	7,31 (6,44-9,04)	6,55 (5,86-11,34)	$p>0,05$

7.Sonuçlar

- Preoperatif sağlam akciğer TNF- α düzeyleri ile FVC değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,025$, $r=-0,423$).
- Olguların preoperatif hasta akciğer ve postoperatif hasta akciğer TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p= 0.045$).
- Olguların preoperatif sağlam akciğer ve postoperatif hasta akciğer TNF- α seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p< 0.001$).
- Dekortikasyon uygulanan olguların preoperatif sağlam akciğer IL-8 'leri arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,018$).
- KOAH'ı olan olgularda hasta hemitoraksdaki postoperatif IL-8 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.025$).
- Diyabeti olgularda hasta hemitoraksdaki postoperatif IL-8 düzeylerinde ($p=0.010$) ve preoperatif TNF- α düzeylerinde ($p= 0,024$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
- Kardiyak komplikasyon gelişimi açısından preoperatif hasta TNF- α 'lar arasından istatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p=0,038$).
- Postoperatif sistemik komplikasyon gelişimi açısından ve preoperatif hasta IL-8'ler ($p= 0,039$) arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu.

8.Tartışma

Akciğer operasyonu sonrası literatürlerde verilen mortalite ve morbidite oranları geçtiğimiz yıllarda düşmekte ise de prosedür halen yüksek risk taşımaktadır. Erken tanıda kullanılmak üzere enflamasyonun belirteci olan proinflatuar sitokinler akut faz reaktanları, lokal mediatörler hakkındaki araştırmalar son yıllarda artmaktadır (89).

Cerrahi travma, anestezi ve transfüzyon gibi etkenler lipid mediatörlerin, sitokinlerin, akut faz proteinlerinin, adrenokortikosteroid hormonların, katekolaminlerin ve fagosit reaktif oksijen türlerinin dahil olduğu lokal mediyatörlerin salınımını değiştirmektedir (90). Bu mediatörler torasik cerrahi sonrası doku katabolizması, organ fonksiyonu, vasküler permeabiliteyi etkileyen vasküler ve hücrel immünitenin dahil olduğu, travmaya sekonder metabolik cevabı yakından etkilemektedir (90).

Cerrahi travmanın büyüklüğüne bağlı mediatörlerin artışında farklılıklar olabildiği gibi, altta yatan hastalığa ve onun immüniteye etkisine bağlı olarak da değişiklikler olmaktadır (90).Cerrahi travma sonrasında immun cevapta değişiklikler, proinflatuar sikokinlerin sentezinde (IL-6, IL-8, TNF-alfa), akut faz reaktanlarında (LBP, Procalcitonin) artma ve lenfosit proliferasyonu (IL-2R) meydana gelmektedir. Bu değişimler fagositoya, endotelial hücre aktivasyonuna ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımında azalmaya sebep olmaktadır (90). İmmun cevaptaki bu değişimler, özellikle kanser olgularında, olguların cerrahi sonrasındaki kısa ve uzun dönem morbidite ve sağkalımlarını etkilemektedir (91, 92).

IL-8 diğer sitokinlerle birlikte enflatuar bir stimulus yani uyarana karşı verilen yanıtı orkestra şefliği yapıyor gibi görünmektedir. Xie IL-8 in tümör hücre proliferasyonunda, anjiogenez ve migrasyonunda çoklu mekanizmalar yolu ile rol aldığını göstermiştir (93). IL-8 tümör çevresini saran ve tümörü infiltre eden artmış inflamatuvar hücrelerden salınabileceği tezine karşın, tümör hücrelerinin IL-8 gibi kemokin salgılayarak nötrofilleri kendine çektiği hipotezide mevcuttur (94).

IL-8 akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) ve şiddetli pnömoninin başlıca göstergesi olan alveoler boşluğa enflamatuar hücre toplanmasını göstermesi açısından da önemlidir. Franke ve arkadaşları kardiyotorasik cerrahi işlemlerden sonra IL-8 seviyelerinde artış saptamışlardır (95). Ayrıca ARDS gibi akut mikrovasküler akciğer injurisi olan hastaların BAL sıvılarında, kardiyopulmoner by-pass cerrahisinden sonra, genel sepsis ve multiorgan yetmezliği olan olgularda yükselmiş IL-8 düzeyleri saptanmıştır (96).

TNF- α alveoler boşluktaki monosit ve makrofajlar tarafından bakteriyel lipopolisakkaritlere ve çeşitli proenflamatuar mediatörlere maruz kalındıktan sonra salgılanmaktadır (97,98). Septik şokun ve ARDS'nin pek çok bulgusu TNF- α 'a bağlanmıştır ancak serum ve lavaj sıvısındaki seviyeleri tutarlı olmayan çelişkili sonuçlar doğurmaktadır.

Kanser hastalarında proinflamatuar ve antiinflamatuar sitokin dengesinin anormal olduğu ortaya konmuştur. Kanser hastalarında proinflamatuar (TNF- α) ve antiinflamatuar (IL-10) sitokinlerin başlangıç değerlerinde yükselmeler gösterilmiştir (91). Aynı olguların postoperatif döneminde ise önemli komplikasyonlar gözlenmemiştir. Aynı çalışmada cerrahi travmaya sitokin yanıtının, diğer komplike olmayan kardiyak yada abdominal kanser dışı operasyonlardan farklı olduğunu ortaya koymaktadır. Akciğer kanserli olgularda operasyon sonrasında TNF α -2 ve IL-1 α 'nın seçici olarak yükselmekte olduğunu gözlemişlerdir. Bu sonuçlar araştırmacılara postoperatif sitokin dengesinde antiinflamatuar lehine kayma olduğunu göstermekte olup, tümör cerrahisi için izlemde kullanışlı olabileceği izlenimini vermiştir.

Bunlara ilaveten az sayıda çalışmada benign akciğer hastalıklarında kanser ile karşılaştırıldığında yüksek BAL TNF- α , IL-1B, IL-6 ve VEGF seviyeleri bildirilmiş olsa da (96, 97, 98) kanserin tek başına BAL ve serumdaki proinflamatuar seviyeleri arttırmakta olduğunu belirten çok sayıda yayın mevcuttur (99, 100, 101, 102, 103, 104).

Tezimize konu olan çalışmamıza anamnezleri, klinik verileri ve radyolojik bulguları ışığında değerlendirilip operasyon kararı verilen 28 akciğer kanseri olgusu dahil edilmiştir. Olgularımızın ameliyat öncesi ve sonrası verileri ışığında kanser

evrelerine göre değerlendirildiğinde aralarında farklılık bulunmaması olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Daha fazla sayıda çalışmanın daha çok sayıda vaka ile yapılması çok daha sağlıklı verilere ulaşılmasını sağlayacaktır. Hücre tipine göre yapılan çalışmalar arasında Matanic ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada küçük hücreli akciğer karsinomlarının küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarına oranla daha düşük seviyede sitokin salgıladığını saptanmıştır (98). Olgularımız arasında küçük hücreli akciğer kanseri bulunmamaktadır. Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde ise şu andaki verilerimiz farklı kanser tiplerinin yarattığı inflamasyonlarda farklılık olmadığı yönünde bilgi vermektedir. Olgularımızın sayısı arttıkça farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, skuamöz hücreli karsinomlarda sağlam akciğerden alınan BAL örnekleri arasında adenokarsinoma göre artış saptanmış olması ($p=0.58$) TNF- α düzeyinde skuamöz hücreli karsinomların karşı akciğerde içine alan daha geniş lokal inflamasyon yaratıyor olabilecekleri konusunda şüphe uyandırmaktadır ve daha geniş serili bir çalışma ile bu konudaki verilerimiz anlamlılık kazanabilir.

Çalışmamıza katılan akciğer kanseri olgularından ameliyat öncesi sağlam akciğerden alınan BAL örnekleri ile hastalığın bulunduğu akciğerden ameliyat sonrası alınan örneklerin arasında fark saptanması ($p < 0.001$), bize TNF- α 'nın akciğer kanseri ve cerrahi travmanın sebep olduğu lokal inflamasyon güçlü bir belirtici olduğunu göstermektedir. Bulgular Atwel ve arkadaşlarının serum değerlerine baktıkları bir çalışması ile uyumlu bulunmuştur (91). Çalışmamızda operasyon öncesi ve sonrası aynı hemitoraksın BAL sıvılarındaki TNF- α seviyelerini karşılaştırdığımızda artış saptanması ise ($p= 0.045$) TNF- α 'nın tek başına cerrahi travmanın sebep olduğu lokal bronşial inflamasyonu da gösterdiğini kanıtlamıştır. Atwel ve arkadaşlarının benzer çalışmasında farklılık saptanmamış olup buna neden olarak bahsi geçen çalışmanın serum verileri ışığında yapılması nedeni ile lokal inflamasyonu göstermede gecikebileceği ve çalışmaya on olgunun alınması istatistiksel olarak anlamlandırmayı zora sokması olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da Preoperatif bronşial BAL tetkiklerinde sağlam akciğere göre hasta akciğerdeki IL-8 düzeylerinin artmış olarak gözlenmesi, bronşial IL-8 seviyelerinin kanser olgularında lokal olarak

inflamasyonu göstermede etkin olabileceği fikrini vermekte olup daha geniş bir araştırmada anlamlı olabileceği kanısını uyandırmaktadır

Araştırmamızda akciğer kanseri nedeniyle akciğer rezeksiyonu uygulanan olguların BAL sıvılarındaki sitokin seviyelerini preoperatif hasta ve sağlıklı hemitoraksda belirleyip aralarındaki değişimleri postoperatif rezeksiyon uygulanan hemitoraksdaki seviyeler ile karşılaştırarak yaptığımız değerlendirmede;

Komorbit hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile komorbit hastalığı olan grupta olmayan gruba oranla postoperatif BAL TNF- α ve IL-8 seviyelerinde artış, ayrıca yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da akciğer komorbiditesi olanlarda postoperatif IL-8 seviyeleri de artış saptanmış olup genel komorbit hastalığı olanların cerrahi travmaya daha yüksek TNF- α cevabı gösterdiği ve akciğer komorbiditesi olanların da artmış IL-8 cevabı olduğu yönünde izlenimimiz oluşmuştur ve bu yönde daha fazla sayıda araştırma yapma gerekliliği mevcuttur.

Olgularımızın yaş dağılımı ve FEV1 değerleri alınan BAL sıvılarındaki TNF- α ve IL-8 değerleri ile korele edildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak FVC değerleri yüksek olanlarda preoperatif sağlam akciğerlerde daha düşük TNF- α seviyeleri saptanırken FVC düştükçe TNF- α seviyesinin anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir ($p<0,05$). Bu durum bize KOAH gibi kronik bir hastalık zorlu vital kapasitede azalma yaratırken, akciğerde TNF- α düzeyinde proinflamatuvar yanıtı da artırdığını da göstermektedir. İleri KOAH'ta inflamatuvar olayların arttığını gösteren pek çok yayın mevcuttur. Yhong-Hong ve arkadaşları serum TNF- α seviyeleri ile FEV1, FVC ve FEV1/FVC değerleri ile negatif korelasyon saptamış olup bizim BAL sıvılarındaki verilerimiz ile FVC açısından uyumludur (105).

Ayrıca KOAH'lı olan olguların ameliyat sonrası opere hemitoraksdaki IL-8 seviyelerinde artış saptanması ($p=0.025$) bu kişilerin cerrahi travmaya karşı IL-8 düzeyinde inflamatuvar yanıtta daha hassas olduklarını göstermektedir. Akciğer kanseri nedeni ile opere edilen olguların akciğer dokularındaki sitokin ve antioksidan seviyelerinin araştırıldığı bir çalışmada KOAH saptanan olgularda IL-8 seviyelerinin artmış olduğu görülmüştür ki (106) bu verilerimizle uyumludur.

Sugasawa ve arkadaşları intravenöz anestezi eşliğinde tek ve çift lümenli endotrakeal entübasyon yapılan olgulardan mikro-örnekleme yöntemi ile aldıkları örneklerin incelemeleri karşılaştırıldığında tek akciğer havalandırması ile yapılan rezeksiyonlar sırasında söndürülen akciğerde inflamatuvar yanıtın arttığını saptamışlardır (107). Aynı şekilde Breunig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da her iki akciğerde de pro ve anti-inflamatuvar cevapta artış saptanmış olmasına rağmen lokal inflamatuvar yanıtta artış opere edilen tarafta daha fazla olduğu saptanmıştır (108). Bizim olgularımızın hepsinde intravenöz ve inhalasyon anestezisi kullanılmış olup sadece üç olgumuzda çift taraflı havalandırma yapılmış olması nedeniyle verilerde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olup, inflamatuvar yanıt operasyon sonrası opere edilmeyen tarafta ölçülmemiştir.

Torakotomi ile VATS lobektomi sonrası sitokin salınmasının ve immun fonksiyonların ölçüldüğü pek çok çalışmada (109, 110, 111, 112, 113) VATS sonrası sikotin salınımının torakotomi sonrası salınımından anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Bu cerrahi travmanın büyüklüğüne bağlı olarak inflamatuvar yanıtın arttığını gösteriyor olsa da bizim olgularımız arasında VATS rezeksiyon bulunmadığı göz önüne alındığında, olgulara yapılan açık rezeksiyonlar arasındaki veriler açısından farklılık saptanmamıştır. Cerrahi travmaya sitokin yanıtı akciğer rezeksiyonlarının büyüklükleri arasındaki farka bağlı olmayıp, torakotomi var olup olmaması farkına bağlıdır ve bu düzeyde anlamlıdır.

Rezeksiyona ek olarak operatif prosedür uygulanan vakalar arasında da farklılık saptanmaz iken, dekortikasyon uygulanan vakalar olarak ele alındığında uygulanmayan olguların preoperatif sağlam akciğer BAL örneklerindeki IL-8 düzeyleri düşük gelmiştir ki ($p=0,018$) bu durum plevral kalınlaşma yapacak kadar inflamasyon olan olgularda karşı akciğerdeki IL-8 seviyelerinde etkilendiğini göstermektedir. Plevral kalınlaşma büyük ihtimalle her iki akciğerde etkileyen bir enfeksiyon sonrası oluşmuştur, aynı kalınlaşma karşı akciğerde de bulunmaktadır ve IL-8 bu inflamasyonu göstermede etkili bir testtir. Plevra ve serum IL-8 seviyelerinin ampiyemde arttığını bildiren yayınlar mevcut olsada, olgularımızın hiçbirinin akut enfeksiyon döneminde opere edilmediğini ve toraks radyografik bulgularında sağlam hemitoraksda plevral sıvı saptanmadığı göz önünde bulundurulduğunda ve artmış IL-

8 seviyelerinin sağlam akciğer BAL örneklerinde saptandığı düşünölürse, preoperatif hazırlıklarda akciğer rezeksiyona dekortikasyon eklenebileceği öngörölabilir.

Lenfovasküler invazyon olan olgular ile olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup, lenfovasküler invazyonun inflamasyon üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir. Ancak daha geniş seriler ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Literatürde bu konuda bir yayına rastlamadık

Diyabetli olgularda preoperatif tetkikler arasında anlamlı TNF- α yükselişı ($p= 0,024$) saptanmıştır. Gacka ve arkadaşları serum verilerinde diyabetli olgularda artmış TNF- α ve IL-8 seviyeleri saptamışlardır ki(114), bu veri bizim çalışmamızla uyumludur. Diyabetli olguların ameliyat sonrası opere hemitoraksda azalmış IL-8 seviyeleri ($p=0.010$) saptanmış olup, bu sonuç diyabetli olgularda cerrahi travmaya karşı IL-8 inflamatuvar yanıtında bir defekt olabileceğini göstermektedir. Benzer bir azalma TNF- α seviyelerinde de olup anlamlı bulunmamıştır. Bu verilerden yola çıkarak diyabetli olgularda, akciğer kanseri eklenmesi ile inflamatuvar yanıtta artış mevcuttur ancak cerrahi travmaya IL-8 yanıtı azalmaktadır. Ancak literatürde bu konu üzerinde yapılmış bir çalışmaya rastlamadık.

Postoperatif genel komplikasyon varlığına göre tetkikler değeriendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmamış ancak anlamlı olmasa da preoperatif hasta ve sağlam akciğer TNF- α seviyelerinde artış saptanmış olup, bu sonuçlardan yola çıkarak preoperatif lokal broşial TNF- α seviyeleri yüksek olarak tespit edilen olguların daha fazla postop komplikasyon ile karşılaşabileceği öngörüsüne ulaşılabilir ve bu konuda araştırmalar genişletilebilir. Akciğer komplikasyonu gelişimi açısından da farklılık saptanmamıştır. Amar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postoperatif komplikasyonun, ameliyat öncesi tahmininde en etkili belirteçlerin CRP ve IL-6 olduğunu ileri sürmüşlerdir (115). Başka bir çalışmada Shaw ve arkadaşları rezeksiyon sonrası komplikasyon gelişimi ile IL-6 ve TNF- α gen polimorfizminin yakın alakalı olduklarını bulmuştur (116). Alveoler TNF, IL-8 ve IL-6 ARDS, ağır pnömoni ya da pnömoninin subgruplarında yüksek bulunmalarına rağmen ayrımlarında anlamlı bulunmamıştır (117).

Kardiyak komplikasyon gelişen olguların preoperatif kanser olan hemitoraksdaki BAL TNF- α tetkikleri arasında farklılık saptanmıştır ($p=0,038$). Kanserli olguların lokal inflamatuvar TNF- α yanıtı artmış olarak saptanmış olanlarda, postoperatif kardiyak komplikasyona daha sık rastlandığını göstermektedir. Preoperatif yüksek CRP değerlerinin cerrahiden bağımsız olarak postoperatif atrial aritmi ile ilişkisi saptanmış olmasına rağmen ama (115) TNF- α için böyle bir ilişki literatürde bulunamamıştır. Ayrıca istatistiksel anlamı olmasa da postoperatif IL-8 seviyeleri ve preoperatif sağlam TNF- α seviyelerinin artmış olarak bulunması, cerrahiye artmış lokal IL-8 cevabı olan olgularda daha fazla kardiyak komplikasyon gelişme olasılığını ve ameliyat öncesi sağlam akciğer de artmış TNF- α saptananların postoperatif dönemde kardiyak komplikasyona daha yatkın oldukları yönde izlenim uyandırmaktadır ve araştırılması gerekir.

Sistemik komplikasyon gelişen olgularda ise preoperatif kanser olan hemitorakstaki BAL IL-8 tetkikleri arasında farklılık saptanmıştır ($p=0,039$). Kanserli olguların lokal inflamatuvar IL-8 yanıtı artmış olarak saptanmış olanlarda postoperatif sistemik komplikasyona daha sık rastlandığını göstermektedir. Crohns ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek BAL IL-8 seviyeleri saptanan olgularda daha zayıf sağkalım bulduklarını belirtmiş olup bu durum bizim verilerimiz ile uyumludur (118). Wierda ve arkadaşları kronik lenfositik lösemili olgularda yüksek serum IL-8 seviyelerinin zayıf sağkalımı gösterdiğini saptamışlardır (119).

Genel olarak araştırmamızda anlamlı verilere ulaşırsak da daha geniş verilerle ve olgu sayısı ile yapılacak ayrıntılı, çok merkezli çalışmaların daha sağlıklı veriler sunacağı yadsınamaz.

9.ÖZET

Bu çalışma sonucunda aşağıdaki kanılara ulaştık;

TNF- α akciğer kanseri ve cerrahi travmanın sebep olduğu lokal inflamasyon güçlü bir belirticidir ayrıca TNF- α tek başına cerrahi travmanın sebep olduğu lokal bronşial inflamasyonu da göstermektedir.

Cerrahi travmaya sitokin yanıtı akciğer rezeksiyonlarının büyüklükleri arasındaki farka bağlı olmayıp, torakotomi var olup olmaması farkına bağlıdır ve bu düzeyde anlamlıdır.

Kanser tipi, evre, yaş gibi parametreler ile veriler arasında farklılık saptanmamıştır.

KOAH'ın FVC'de azalma yaratırken TNF- α düzeyinde proinflamatuvar yanıtı da artırdığı gözlenmektedir. KOAH'lı olan olguların cerrahi travmaya karşı IL-8 düzeyinde inflamatuvar yanıtta daha hassas oldukları saptanmıştır

IL-8 seviyelerinin sağlam akciğer BAL arttığı tespit edilen olgularda ameliyat öncesi akciğer rezeksiyona, dekortikasyon eklenebileceği öngörülebilir.

Diyabeti olan akciğer kanser olgularında inflamatuvar yanıtta artış mevcuttur ancak cerrahi travmaya IL-8 yanıtı azalmaktadır.

Olguların lokal inflamatuvar TNF- α yanıtı artmış olarak saptanmış olanlarda, postoperatif kardiyak komplikasyona ve lokal inflamatuvar IL8 yanıtı artmış olarak saptanmış olanlarda, postoperatif sistemik komplikasyona daha sık rastlandığı tespit edilmiştir.

10. ABSTRACT

As a result of this study we reached the following conclusions.

TNF-alpha is a strong predictor of inflammation caused by lung cancer or surgical trauma. Also TNF- α indicates local bronchial inflammation caused by surgical trauma alone.

Cytokine response to surgical trauma doesn't depend on the size of lung resections, depends on whether there is thoracotomy.

Diffirence between data and parameters like cancer type, age or stage was not determined.

In COPD while FVC is decreasing, increasing TNF- α levels and a pro-inflammatory response was observed. The IL-8 inflammatory response to surgical trauma was found to be more precise in COPD patients.

In patients with increased IL-8 levels in healty lung's BAL, should be considered to add decortication to lung resection.

In lung cancer patients with diabetes, despite an increased inflammatory response there is low IL-8 levels.

In cases with increased response to TNF- α , postoperative cardiac complications were more frequent. Also in case with increased response to IL-8 postoperative systemic complications were more frequent.

KAYNAKLAR

1. Spiro S.G, Porter J.C. Lung cancer- Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1166-1196.
2. Parkin D.M, Bray F, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005; 55: 74-108.
3. Bucherri G. Circulating biomarkers for lung cancer. Ann Ital Chir 1999;70: 831-838.
4. Khalid U, Spiro A, Baldwin C, Sharma B, McGough C, Norman A.R, Eisen T, O'Brien M.E.R, Cunningham D, Andreyev H.J.N. Symptoms and weight loss in patients with gastrointestinal and lung cancer at presentation. Support Care Cancer 2007;15:39-46.
5. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. CA Cancer J Clin 2002; 52: 72-91.
6. Görgüner M. Akciğer Kanseri Hastada Beslenme. Göksel T, Özlü T (ed.ler). Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi. Ankara: Sentez Matbaacılık, 2008: 127-130.
7. Ferro TJ, Kern JA, Elias JA, Kamoun M, Daniele RP, Rossman MD. Alveolarmacrophages, blood monocytes, and density-fractionated alveolar macrophages differ in their ability to promote lymphocyte proliferation to mitogen and antigen. Am Rev Respir Dis 1987; **135**: 682-687.
8. Akkoçlu A, Savaş İ. Akciğer Kanseri tanı ve Tedavi Rehberi, cilt 7, ek 2, Ankara: Miki matbaacılık, 2006.
9. Spiro S.G, Gould M.K, Colice G.L. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP Evidence based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:149-160.
10. Brambilla E, Travis W.D, Colby T.V, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. Eur Respir J 2001; 18: 1059-1068.
11. Detterbeck F.C, Boffa D.J, and Tanoue L.T. The New Lung Cancer Staging System. Chest 2009; 136:260-271.
12. Dobell A.R.C. Theodore Tuffier's attempt at cardiac resuscitation. Ann Thorac Surg 1993;56: 83-584

- 13.** Bayrak Y. Akciğer kanseri sebebiyle rezeksiyon yapılacak hastalarda postoperatif komplikasyonların tahmininde submaksimal merdiven çıkma testinin yeri. 2003(uzmanlık tezi) İstanbul
- 14.** Fell SC, Kirby TJ. Segmental resection. Thoracic Surgery. Pearson FG, Deslauriers J. Pearson FG, Deslauriers J, Ginsberg RJ, et al, eds. Churchill Livingstone, New York, 1995:854-866
- 15.** Ronald B. Ponn, Joseph LoCicero III, Benedict D. T. Daly.
Surgical Treatment of Non small cell lung cancer. General Thoracic Surgery, Sixth Edition, Chapter 106;1002
- 16.** Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, Thomas P, Mountain CF, Deslauriers J, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1983;86: 654-8.
- 17.** Hiromi Wada, MDa, Takayuki Nakamura, MDb, Kenbu Nakamoto, MDb, Masazumi Maeda, MDc, Yoh Watanabe, MDd Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:70-73.
- 18.** Allison PR, Cited by Kittle CF: Atypical resections of the lung; bronchoplasties, sleeve resections, and segmentectomies- their evolution and current status. Curr Problm Surg 1989;26:89.
- 19.** Gates RN, Waters PF, Bronchoplastic techniques for lung resections. In Baue AE, editor Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. Connecticut: Appleton&Lange;1996
- 20.** Alison PR. Course of in Groningen. Ann R Coll Surg 1954;25:20 -22.
- 21.** Faber PL, Sleeve Lobectomy Surg Clin North Ame 1995;5: 233-53
- 22.** Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. Clinical and Experimental Dermatology 2002, 27: 578-584.
- 23.** Kılıçturgay K. İmmunolojiye giriş. 3. Basım. Bursa: Güneş ve Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 72-83.
- 24.** Losa García JE, Rodríguez FM, Martín de Cabo MR, García Salgado MJ, Losada JP, Villarón LG, López AJ, Arellano JL. Evaluation of inflammatory cytokine secretion by human alveolar macrophages. Mediators Inflamm. 1999;8(1):43-51.
- 25.** Old LJ. Tumor necrosis factor (TNF) Science 1985;230:630

- 26.** Stites DP, Terr AI. Basic and clinical immunology third ed. Connecticut: Appleton and Lange Co:1991: 78-92.
- 27.** Waterston A, Bower M. TNF and cancer: good or bad? Cancer Therapy 2004; 2:131-148
- 28.** Delclaux C, Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. Eur respir J 2003;22:10-
- 29.** Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S. The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1. Immunol **1987**;139
- 30.** Sewell WA congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines 1992; 21: 38-41
- 31.** Waterston A, Bower M. TNF and cancer: good or bad? Cancer Therapy 2004; 2: 131-148
- 32.** Strieter RM, Belperio JA, Keane MP. Cytokines and chemokines in lung inflammation and injury. In Fishman AP, ed. Fishman's pulmonary disease and disorders, vol 1. The McGraw-Hill 2008; 335-45
- 33.** Sarnanta KA, Oppenheim JJ, Matsushima K. Interleukin-8 (Monocyte derived neutrophil chemotactic factor) dynamically regulates its own receptor expression on human neutrophil. Biol Chemistry 1990; 265:187-9.
- 34.** Sewell WA congress on cytokines. Basic principles and clinical applications interferons and cytokines 1992; 21: 38-41
- 35.** Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, Chavannes NL, Buurman WA, Dentener MA, Wouters EF. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1218-1224.
- 36.** Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Dales ER, Saux NL. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 349-355.
- 37.** Bacakoglu F, Atasever A, Karaca Y. ve ark. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Periferik Kanda IL-8 Düzeyi. Solunum Hastalıkları 2002; 13: 1-631.
- 38.** Hedenstierna G. Atelectasis and its prevention during anesthesia. Eur J Anesthesiol 1998; 15: 387-390.

- 39.** Siafakas NM, Mitrouska I, Bouros D. Surgery and respiratory muscles. *Thorax* 1999; 54: 458-465.
- 40.** Olsen GN. Pulmonary Physiologic Assessment of Operative Risk. In: Shields TW, LoCicero JIII, Ponn RB (ed). *General Thoracic Surgery*, 5th Ed. Philadelphia, Williams&Wilkins Comp. 2000; p. 297- 304.
- 41.** Olsen GN, Bolton JWR, Weiman DS. Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection: two years experience. *Chest* 1991; 99: 587-590.
- 42.** Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 33-37.
- 43.** Stéphan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B, et al. Pulmonary complications following lung resection: a comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1263-70
- 44.** Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:70-3
- 45.** Agostini P, Cieslik H, Rathinam S, Bishay E, Kalkat MS, Rajesh PB, et al. Postoperative pulmonary complications following thoracic surgery: are there any modifiable risk factors? *Thorax* 2010;65:815-8.
- 46.** Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003;115:515-20
- 47.** Wang J, Olak J, Ultmann RE, Ferguson MK. Assessment of pulmonary complications after lung resection. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1444–1447
- 48.** Stein M, Cassara EL. Preoperative pulmonary evaluation and therapy for surgery patients. *JAMA* 1970; 211: 787-790.
- 49.** Cerfolio RJ. General Principles of Postoperative Care. In: Shields TW, LoCicero J III, Ponn RB (ed). *General Thoracic Surgery*, 5th Ed. Philadelphia, Williams&Wilkins Comp. 2000; p.509-515.
- 50.** Licker M, Spiliopoulos A, Frey JG, Robert J, Höhn L, de Perrot M, et al. Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung. *Chest* 2002;121:1890-7

- 51.** Amar D, Roistacher N, Burt ME, Rusch VW, Baius MS. Effects of diltiazem versus digoxin on dysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1374-1381
- 52.** Mitsudomi T, Mizone T, Yoshimatsu T, Oyame T, Osaki T. Postoperative complications after pneumonectomy for treatment of lung cancer: multivariate analysis. *J Surg Oncol* 1996; 61: 218-222.
- 53.** Shields TW, Ujiki G. Digitalization for the prevention of cardiac arrhythmia following pulmonary surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 743-746.
- 54.** Amar D, Roistacher N, Burt M, Reinsel RA, Ginsberg RJ. Clinical and echocardiographic correlates of symptomatic tachydysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Chest* 1995; 108: 349-354.
- 55.** Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc* 1993; 106: 104-111
- 56.** Klemperer J, Ginsberg RJ. Morbidity and mortality after pneumonectomy. *Chest Surg Clin North Am* 1999; 9: 515-525.
- 57.** Ritchie AJ, Bowe P, Gibbons JRP. Prophylactic digitalization for thoracotomy: a reassessment. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 86-88
- 58.** Von Knorring J, Lapantalo M, Lindgren C, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 642-647
- 59.** Amar D, Burt ME, Roistacher N, Reinsei RA, Ginsberg RJ, Wilson RS. Value of perioperative doppler echocardiography in patients undergoing major lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 516-520
- 60.** Kim MH, Eagle KA. Cardiac risk assessment in noncardiac thoracic surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 103: 137-146
- 61.** Amar D, Roistacher N, Burt M, Reinsel RA, Ginsberg RJ. Clinical and echocardiographic correlates of symptomatic tachydysrhythmias and cardiac function after pneumonectomy. *Chest* 1995; 108: 349-354.
- 62.** Decker K, Jorens PG, Van Schil P. Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1340-1348.

- 63.** Peters RM. Postpneumonectomy pulmonary edema. In Eschpasse H, Grillo H (eds): International Trends in General Thoracic Surgery. Vol 2. Philadelphia: WB Saunders,1987
- 64.** Deslauners J, Aucoin A, Gregoire J. Postpneumonectomy pulmonary edema. Chest Surg Clin N Am 1998; 8: 611-631.
- 65.** Waller DA, Keavey P, Woodfine L, Dark JH. Pulmonary endothelial permeability changes after major lung resections. Ann Thorac Surg 1996; 61: 1435-1440
- 66.** Mathisen DJ, Grillo HC. Carinal resection for lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 102: 16-22
- 67.** Tumage WS, Lunn JJ. Postpneumonectomy pulmonary edema. A retrospective analysis of associated variables. Chest 1993; 103: 1646-1650.
- 68.** Waller DA, Gebitekin C, Saunders NR, Walker DR. Noncardiogenic pulmonary edema complicating lung resection. Ann Thorac Surg. 1993 Jan;55(1):140-3
- 69.** Korst RJ, Humprey CB. Complete lobar collapse following pulmonary lobectomy. Its incidence, predisposing factors and clinical ramifications. Chest 1997; 112: 1285-1289.
- 70.** Wong PS, Goldstraw P. Pulmonary torsion: a questionnaire survey and a survey of the literature. Ann Thorac Surg 1992; 54: 286-288.
- 71.** Kucich YA, Yillareal JR, Schwartz DB. Left upper lobe torsion following lower lobe resection. Early recognition of a rare complication. Chest 1989; 95: 1146-1147.
- 72.** Piccione W Jr, Faber LP. Management of complications related to pulmonary resection. In Waldhausen JA, Ümnger MB (eds): Complications in Cardiothoracic Surgery. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991, p.336.
- 73.** Keagy BA. Elective pulmonary lobectomy: factors associated with morbidity and operative mortality. Ann Thorac Surg 1985; 40: 349-352
- 74.** Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. Ann Thorac Surg 1989; 48: 33-37.
- 75.** Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe SJ. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. Ann Thorac Surg 1992; 54: 387-391.
- 76.** Camazine B, Antkowiak JG, Nara ME, Lipman BD, Takita H. Herpes simplex viral pneumonia in the post-thoracotomy patient. Chest 1995; 108: 876-879.

- 77.** Rice TW, Kirby TTJ. Prolonged air leak. Chest Surg Clin N Am 1992; 2: 803-812.
- 78.** Ponn RB, D' Agostino RS, Stern H, Westcott JL. Treatment of peripheral bronchopleural fistulas with endobronchial occlusion coils. Ann Thorac Surg. 1993; 56: 1343-1347.
- 79.** Ponn RB, Silverman HJ, Federrico JA. Outpatient chest tube management. Ann Thorac Surg. 1997; 64: 1437-1440.
- 80.** Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors management and outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992; 104: 1456-1464.
- 81.** Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infection. Ann Thorac Surg. 1991; 52:1108-1111.
- 82.** Tedder M, Anstadt MP, Tedder SD, Lowe SJ. Current morbidity, mortality and survival after bronchoplastic procedures for malignancy. Ann Thorac Surg 1992; 54: 387-391.
- 83.** Jessen C, Sharma P. Use of fibrin glue in thoracic surgery. Ann Thorac Surg 1985; 39: 521-524.
- 84.** Puskas JD, Mathisen DJ, Grillo HC, Wain LC, Wright CD, Moncure AC. Treatment strategies for bronchopleural fistula. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 989-995
- 85.** Rennard S. I, Spurzem J.R Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Lung Cancer. Chest 1992;102(2): 331- 32,
- 86.** Özyardımcı N. (Ed) Akciğer Hastalıkları El Kitabı. 2001; 2 : 127-39
- 87.** Dwenger A., Schweitzer G. Bronchoalveolar Lavage Fluid and plasma proteins, Chemiluminescence Response and Protein Contents of Polymorphonuclear leukocytes from blood and Lavage Fluid in Traumatized patients. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986; 24: 73-88
- 88.** Velluti G, Capelli O. Bronchoalveolar Lavage in the Normal Lung. Respiration 1983;44: 403
- 89.** Hokschi B, Fahrner R, Alexander Schmid R. Procalcitonin and brain natriuretic peptide as parameters in the postoperative course of patients with major

pulmonary resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Apr;6(2):155-9. Epub 2007 Jan 30

90. Craig SR, Leaver HA, Yap PL, Pugh GC, Walker WS. Acute phase responses following minimal access and conventional thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Sep;20(3):455-690.

91. Atwell DM, Grichnik KP, Newman MF, Reves JG, McBride WT. Balance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines at thoracic cancer operation. *Ann Thorac Surg*. 1998 Oct;66(4):1145-50

92. Endo S, Sato Y, Hasegawa T, Tetsuka K, Otani S, Saito N, Tezuka Y, Sohara Y. Preoperative chemotherapy increases cytokine production after lung cancer surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Oct;26(4):787-91

93. Xie K. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev*. (12)2001;:375-391.

94. Luppi F, Longo AM, de Boer WI, Rabe KF, Hiemstra PS (2007): Interleukin-8 stimulates cell proliferation in non-small cell lung cancer through epidermal growth factor receptor transactivation. *Lung Cancer* 56:25–33.

95. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zoller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Oct;28(4):569-75.

96. Beinert T, Binder D, Oehm C, Ziemer S, Priem F, Schweigert M, Stuschke M, Fleischhacker M, Siebert G, Mergenthaler HG, Werner TG, Sezer O, Possinger K (1999): Increased levels of vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage of patients with bronchial carcinoma effect of tumour activity and oxidative stress due to radio-chemotherapy ? *Eur J Med Res* 4:328–334.

97. Arias-Díaz J, Vara E, Torres-Melero J, García C, Baki W, Ramírez-Armengol JA, Balibrea JL (1994): Nitrite/nitrate and cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid of lung cancer patients. *Cancer*;74: 1546–1551

98. Matanić D, Beg-Zec Z, Stojanović D, Matakorić N, Flego V, Milevoj-Ribić F (2003): Cytokines in patients with lung cancer. *Scand J Immunol* 57: 173–178.

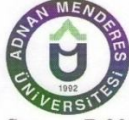
- 99.** Yanagawa H, Sone S, Takahashi Y, Haku T, Yano S, Shinohara T, Ogura T (1995): Serum levels of interleukin 6 in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 71:1095–1098
- 100.** Martín F, Santolaria F, Batista N, Milena A, González-Reimers E, Brito MJ, Oramas J (1999): Cytokine levels (IL-6 and IFN- γ), acute phase response and nutritional status as prognostic factors in lung cancer; *Cytokine* 11: 80–86.
- 101.** Chen Z, Malhotra PS, Thomas GR, Ondrey FG, Duffey DC, Smith CW, Enamorado I, Yeh NT, Kroog GS, Rudy S, McCullagh L, Mousa S, Quezado M,
- 102.** Vuoristo MS, Kellokumpu-Lehtinen P, Laine S, Parvinen LM, Hahka-Kemppinen M, Korpela M, Kumpulainen E (2000): The value of serum S-100 β and interleukins as tumour markers in advanced melanoma. *Melanoma Res*;10: 237–241.
- 103.** Kallio JP, Tammela TL, Marttinen AT, Kellokumpu-Lehtinen PL (2001): Soluble immunological parameters and early prognosis of renal cell cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res*;20:523–528.
- 104.** Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY (2002): Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer*;2:311–315.
- 105.** Yong-hong Y, Dao-xin W. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. The relationship between the lung function and the level of TNF- α in serum in COPD department of respiratory. 2010 Sep;26(9):887-8.
- 106.** Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, Komaki Y, Akita T, Matsumoto T, Nakanishi A, Ogawa H, Hattori T, Ichinose M. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther*;2007;20(5):596-605. Epub 2006 Jul 11 Division of Respiratory and Infectious Diseases, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan.
- 107.** Sugawara Y, Yamaguchi K, Kumakura S, Murakami T, Kugimiya T, Suzuki K, Nagaoka I, Inada E. The effect of one-lung ventilation upon pulmonary inflammatory responses during lung resection *J Anesth*. 2011 Apr;25(2):170-7. Epub 2011 Feb 8. Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Juntendo University School of Medicine, 3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431,

- 108.** Breunig A, Gambazzi F, Beck-Schimmer B, Tamm M, Lardinois D, Oertli D, Zingg U. *Inflamm (Lond)*. 2011 Nov 11;8: 32. Cytokine & chemokine response in the lungs, pleural fluid and serum in thoracic surgery using one-lung ventilation. Department of Surgery, University Hospital Basel, Switzerland.
- 109.** Long H, Lin ZC, Situ DR, He LR, Yan SL, Lin YB, Rong TH. *Ai Zheng*. 2007 Sep;26(9):991-5. Cytokine responses after lobectomy: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and minimal incision thoracotomy
- 110.** Zhang Y, Jiang GN, Wang Q, Zhu YM, Ding JA, Chen C, Chen XF, Wang H, Xie BX, Li WT, Tong WP. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2010 Sep 1;48(17):1285-8. Cytokine responses after lobectomy for early non-small cell lung cancer: a prospective randomized comparison of video-assisted thoracic surgery and open thoracotomy]
- 111.** Walker WS, Leaver HA. *Thorac Surg Clin*. Immunologic and stress responses following video-assisted thoracic surgery and open pulmonary lobectomy in early stage lung cancer. 2007 May;17(2):241-9, ix
- 112.** Yim AP, Wan S, Lee TW, Arifi AA. VATS lobectomy reduces cytokine responses compared with conventional surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000 Jul;70(1):243-7
- 113.** Calvin SH Ng, Innes YP Wan ve Anthony PC Yim. Impact of Video-Assisted Thoracoscopic Major Lung Resection on Immune Function. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:426-432
- 114.** Gacka M, Dobosz T, Szymaniec S, Bednarska-Chabowska D, Adamiec R, Sadakierska-Chudy AJ. Diabetes Complications. Proinflammatory and atherogenic activity of monocytes in type 2 diabetes 2010 Jan-Feb;24(1):1-8. Epub 2008 Oct 2.
- 115.** Amar D, Zhang H, Heerdt PM, Park B, Fleisher M, Thaler HT. Statin use is associated with a reduction in atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery independent of C
- 116.** Shaw AD, Vaporciyan AA, Wu X, King TM, Spitz MR, Putnam JB, Dickey BF. Inflammatory gene polymorphisms influence risk of postoperative morbidity after lung resection. *Chest. Ann Thorac Surg*. 2005 May;79(5):1704-10. 2005 Nov;128(5):3421-7

- 117.** Schütte H, Lohmeyer J, Rosseau S, Ziegler S, Siebert C, Kielisch H, Pralle H, Grimminger F, Morr H, Seeger W. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema.
- 118.** M. Crohns, S. Saarelainen, M. Erhola, H. Alho, P. Kellokumpu-Lehtinen; Cytokines as local lung cancer related biopathological markers in bronchoalveolar lavage fluid Proc Am Soc Clin Oncol 22: 2003 (abstr 3613-reactive protein. Chest. 2005 Nov;128(5):3421-7.
- 119.** Wierda WG, Johnson MM, Do KA, Manshouri T, Dey A, O'Brien S, Giles FJ, Kantarjian H, Thomas D, Faderl S, Lerner S, Keating M, Albitar M (2003): Plasma interleukin-8 level predicts for survival in chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol; 120:452–456.

EKLER

Etik kurul onayı (ek-1)



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR DANIŞMA KOMİSYONU
AYDIN



Sayı : B.30.2.ADÜ.0.01.00/720-34
Konu :

6.9/.../2010...

Sayın, Yrd.Doç.Dr. Nilgün KANLIOĞLU KUMAN
Göğüs Cerrahisi AD Öğretim Üyesi

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonunun 03.09.2010 tarihli toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 1 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

Prof.Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonu Başkanı

KARAR 1

Protokol No : 2010/019
Sorumlu Yürütücü : Yrd.Doç.Dr. Nilgün KANLIOĞLU KUMAN
Göğüs Cerrahisi AD Öğretim Üyesi

Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Nilgün KANLIOĞLU KUMAN'ın "Bronşial sitokinlere cerrahinin etkisi" isimli çalışması, 11 Mart 2010 gün ve 27518 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin Madde 2'nin (aa) bendine göre Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Danışma Komisyonuna verdiği yetki doğrultusunda bu maddeye uygunluğundan dolayı 24.08.2010 tarihli komisyon kararında değerlendirilmiş ve başvuru formunda materyal ve metodun ayrıntılı ve tam bilgi verici şeklinde olmadığı ve Bilgilendirilmiş olur metin formunun da açıklayıcı ve tam bilgi verici şeklinde yazılması istenmişti.

Sonuçta yukarıda bahsedilen düzeltmeler yapılarak dosyaya konulduğu görülmüştür.

Değerlendirmede, bu çalışmanın yürütülmesinde herhangi bir sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Adres: Adnan Mend. Üniv. Tıp Fak. Dekanlığı 09100 AYDIN

Tel: 256- 225 31 66

internet adresi: <http://www.site.adu.edu.tr/akaet/>

Faks : 256- 212 31 69

e-posta: etik@adu.edu.tr

Aydınlatılmış onam formu (ek-2)

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

1. Aşağıda imzası olan ben “ Akciğer kanser rezeksiyonlarında bronşial sitokinlerin etkisi ” başlıklı çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.
2. Bu çalışmayı yürüten Dr.Ertan Yaman çalışmanın yapısı, amacı ve muhtemel süresi, ne yapmam istendiği ve yan etkilerle karşılaşsam ne yapmam gerektiği hakkında ayrıntılı sözlü ve yazılı bilgi verdi.
3. Dr.Ertan Yaman’a çalışmasıyla ilgili her soruyu sorma fırsatını buldum. Cevapları ve bana verilen bilgiyi anladım.
4. Dr. Ertan Yaman’a hastalığımızın geçmişini ve kullandığım ilaçları anlattım ve onu bu bilgilerin ayrıntılarını açıklamaya, hasta ve doktor arasındaki sırları koruması şartıyla yetkili kılıyorum.
5. Çalışma boyunca tüm kurallara uyacağıma, Dr.Ertan Yaman ile tam bir uyum içinde çalışacağıma ve sağlığımla ilgili herhangi bir sorun çıktığında hemen onu arayacağımı kabul ediyorum.
6. Bu çalışmanın sonuçlarının kullanılmasını kısıtlamayacağımı ve özellikle dünya çapında tıp yetkililerine verebileceğini kabul ediyorum.
7. Bu çalışmadan istediğim zaman çıkabileceğimi anladım.

OKUDUM VE ONAYLADIM.

Hastanın adı, soyadı, adresi

İmza, tarih : ./

Doktorun adı, soyadı, adresi: Dr. Ertan Yaman

İmza, tarih : / /

Tanığın adı, soyadı, adresi:

İmza, tarih:

* Çalışmadaki gönüllülere sunulan bilgilendirilmiş olur formunun gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.

* Bu belgenin birer kopyası gönüllüye ve hekime verilecek ve hasta dosyasına eklenecektir.

Bilgilendirilmiş Onam Metni

Araştırmanın adı : Akciğer Kanseri Rezeksiyonlarında Bronşial Sitokinlerin Etkisi

Sorumlu yürütücü: Nilgün Kanlıoğlu Kuman

Araştırmanın özelliği:

İleriye dönük bu araştırmada ,göğüs cerrahisi operasyonu geçiren olguların ameliyat sonrası dönemde gelişebilecek akciğer enfeksiyonu, zatürre,solunum yetmezliği ve atelettazi gibi istenmeyen durumların önceden fark edilmesi ve müdahale edilebilmesinde kullanılacak tetkikler araştırılmaktadır.

Bu araştırmada yukarıda bahsedilen hastalıklarda ve cerrahi travmada hava yollarındaki sıvısındaki arttığı ortaya konmuş bazı maddelerin (İL-8 VE TNF alfa) yıkama sıvısındaki oranlarını, ameliyat öncesi ve sonrası yapılan yıkama sıvısında tespit edilecek ve hastanın ameliyat sonrası takipte uygulanan klasik tetkik ve muayene bulguları ile uyum içerisinde olup olmadığı yönünde karşılaştırma yapılacaktır.

Olguya, ameliyat öncesi ,anestezi tarafından bir tüp yardımıyla hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra tüp içerisinden fleksibl bronkoskop ile hava yollarının durumu izlenecek(genel anestezi altında iken çift lümenli tüp uygulanması bronkoskop lümen içerisinden geçmesi problem olduğu hallerde lavajlar aspirasyon sondası ile toplanacaktır) ve sağlam ve hastalıklı orta büyüklükteki hava yollarına verilen Serum fizyolojik sıvısı geri alınacak ve toplanacaktır.Toplanan sıvı santrifüj ile ayrıştırıldıktan sonra, bahsedilen tetkiklere bakılmak üzere saklanacaktır.Aynı işlem ameliyat sonrası(olgü entübe iken anestezi altında) hasta olan taraftaki hava yollarına uygulanacaktır.

Araştırma gönüllülük esasına dayalı olup,2 yıl sürecek 50 gönüllünün dahil edilmesi planlanan araştırmaya katılanların kişisel bilgileri ve kimlikleri gizli tutulacaktır.

Bronkoscopi işlemi göğüs cerrahisi bölümünde ameliyat edilecek hastalara uygulanan rutin bir işlem olup, aşağıdaki uygulamalar araştırma dahilinde değildir. Araştırmaya katılmanız bile cerrahi prensipler gereği yapılacaktır.

- Sağlam ve hastalıklı bronsial yapıların fleksibl bronkoskop ile gözlenmesi,
- Bu alanlara verilen serum fizyolojik sıvısının tekrar alınması (lavaj) işlemi ile alınan sıvının mikrobiyoloji ve patolojik olarak incelenmesi
- Ameliyat sonrası kalan akciğer dokusundaki hava yollarına tekrar bakılarak, var olan balgamın hava yollarından alınması

Riskler. Fleksibl bronkoscopi işlemi oldukça güvenli bir işlem olmakla birlikte, nadiren akciğer zarları arasına hava dolması, ana hava yolu yaralanması, yüksek ateş (38 civarı), kan basıncında düşme, ses tellerinin kapanması, cilt altı hava birikimi, kalp ritminin bozulması gibi...istenmeyen durumlar görülebilir. Ancak bu olası riskler bölgesel uyuşturma ile yapılan bronkoscopiye göre azaltılmaktadır. Araştırmada yapılacak işlemlere ait başka bir yan etki görülmemekle birlikte oluşabilecek herhangi bir duruma müdahale edebilecek tedavisini yapabilecek durumdayız.

Olası yararlar; Yapılan bronkoscopi ile alınan sıvının araştırma dışı mikrobiyolojik incelenmesi ile enfeksiyon varlığının araştırılması, olabilecek balgam ve balgam tıkaçlarının temizlenmesi ile ameliyat sonrası istenmeyen hastanın hayatını tehlikeye sokabilecek akciğer enfeksiyonu,zatürre ,solunum yetmezliğine neden olan durumun ortadan kaldırılması....

Araştırma isteğe bağlı olup kararınızın yönü ne olursa olsun size uygulayacağımız tedavi ve bakım değişmeyecektir. Araştırmanın herhangi bir aşamasında kararınızı değiştirme hakkına sahipsiniz.

Takip Formu(Ek-3)

Tarih: / /

Adı:

Dosya No:

Tel:

Adres:

Yaş:

Cinsiyet: E

Meslek:

Komorbit hastalık

Komorbit sistemik hastalık

Komorbit akciğer hastalığı

Tanı : .

Patoloji;

Evresi;

Lenfovasküler invazyon;

Neoadjuvan tedavi;

Operasyon türü;

Operasyon süresi;

Entübasyon;

FEV1,FEV1/FVC;

Komplikasyon:

Sistemik komplikasyon;

Kardiyak Komplikasyon;

Radyolojik Bulgular;

PA Grafi;

Toraks BT:

PET/CT.

	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası 1. gün	Ameliyat sonrası 2. gün	Ameliyat sonrası 3. gün
Lökosit;				
Hb;				
Hct %;				
Lenfosit;				
Trombosit;				
Alb;				
T.protein;				
SGPT;				
SGOT;				
LDH;				
Üre;				
Kreatinin;				

BAL	Preop sağlam	Preop hasta	Postop hasta
IL-8;			
TNFAİfa;			

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6. gün	7.gün
Hava drenajı;							
Sıvı Drenajı;							