

Mesleksel ve Çevresel Akciğer Hastalıklarında Bronkoalveolar Lavaj

Prof. Dr. Lutfi Çöplü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Mesleksel Akciğer Hastalıkları

- **Mesleksel Akciğer Hastalıkları (MAH)** işyerinde, hatta belirli bir hobiden dolayı işyeri dışında ; organik, inorganik ve sentetik parçacıklara, dumanlara, gazlara veya enfeksiyöz maddelere maruz kalınması sonucu ortaya çıkar.

Mesleksel Akciğer Hastalıkları

- Mesleki etiyolojiyi sadece ayrıntılı bir meslek öyküsü ile değil, sigara içme alışkanlıkları, diğer kirletici maddelere maruz kalma ve bazı hobiler gibi ilgili faktörleri araştırarak da doğrulamak ya da dışlamak önemlidir.

Mesleksel Akciğer Hastalıkları

Maruziyetler değişik hastalıklara yol açabilir:

Solunum yolları hastalıkları (astım, mesleki bronşit ve akut inhalasyon yolu hastalıkları)

İnfeksiyöz ve/veya malign hastalıklar

Hipersensitivite pnömonisi

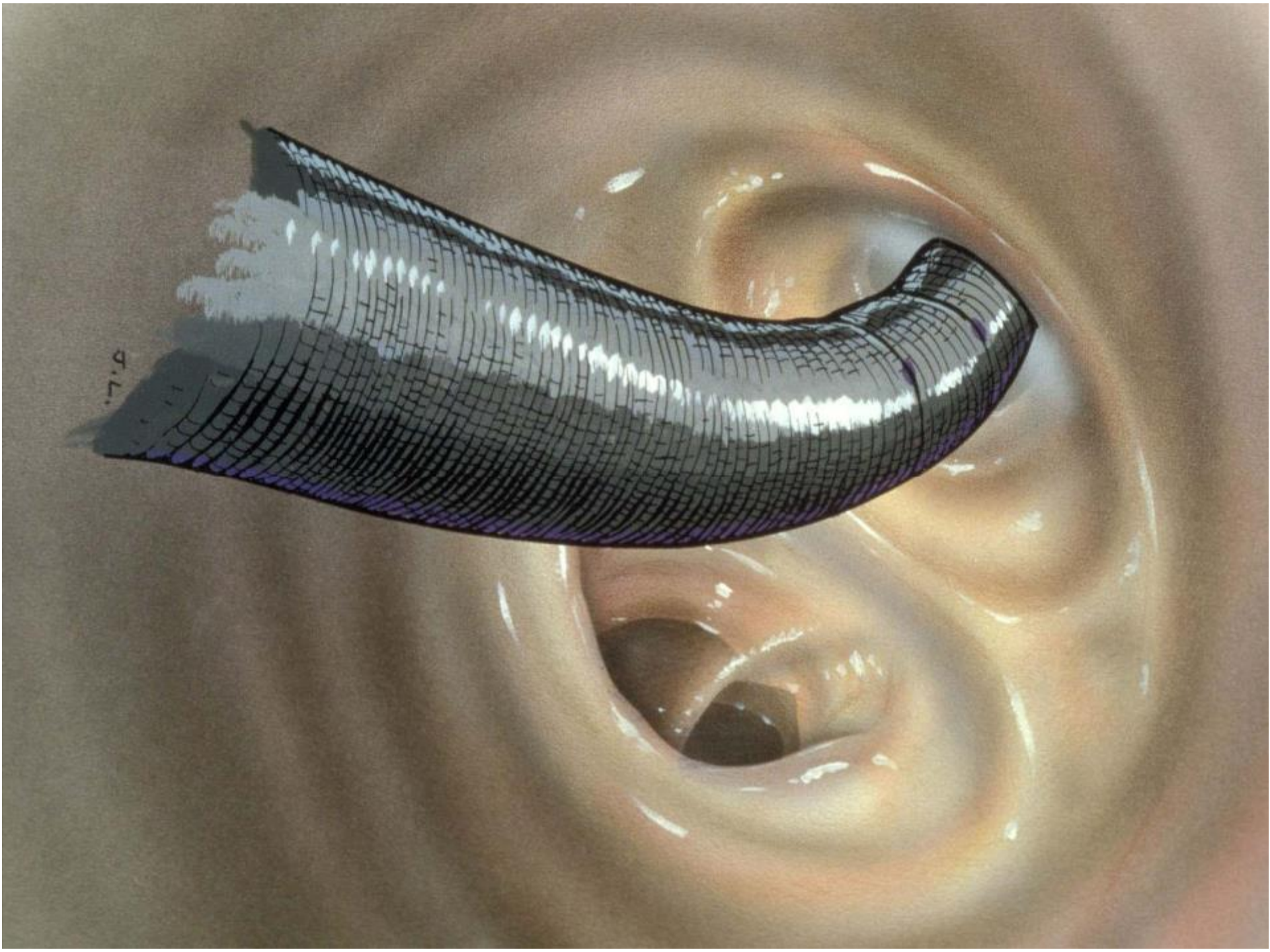
Pnömokonyozlar

Bronkoalveolar Lavaj

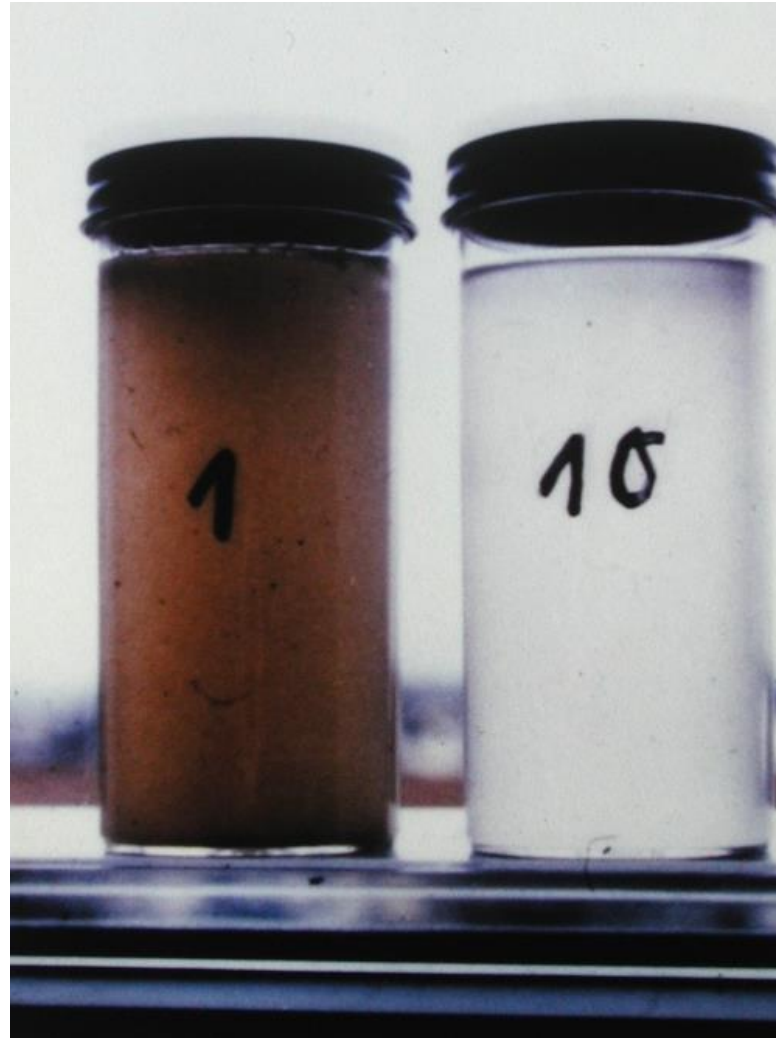
- Fiberoptik bronkoskopi ile gerçekleştirilen bronkoalveolar lavaj (BAL), alveoler düzeyde yer alan **immünolojik**, enflamatuar ve bulaşıcı süreçler hakkında önemli bilgiler sağlayan minimal invaziv bir yöntem olarak yaygın kabul görmüştür.

Bronkoalveolar Lavaj

- BAL hücresel bileşenlerini açık akciğer biyopsisinden elde edilen hücrelerle karşılaştıran çalışmalar, hücre tiplerinin ve aktivasyon durumlarının her iki yöntemde de benzer olduğunu göstermiştir.



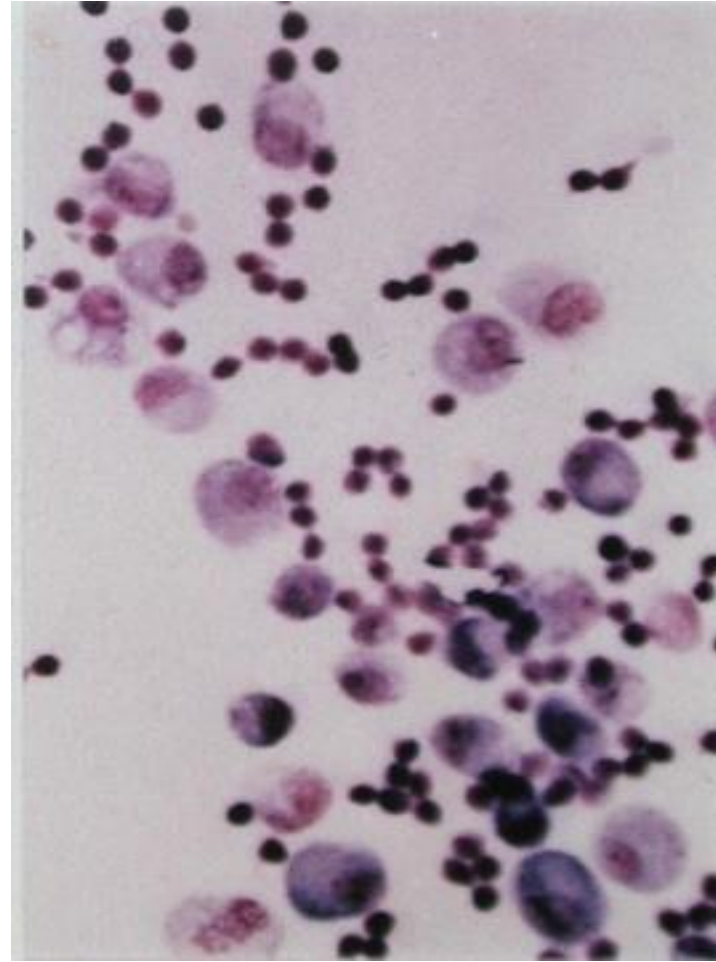
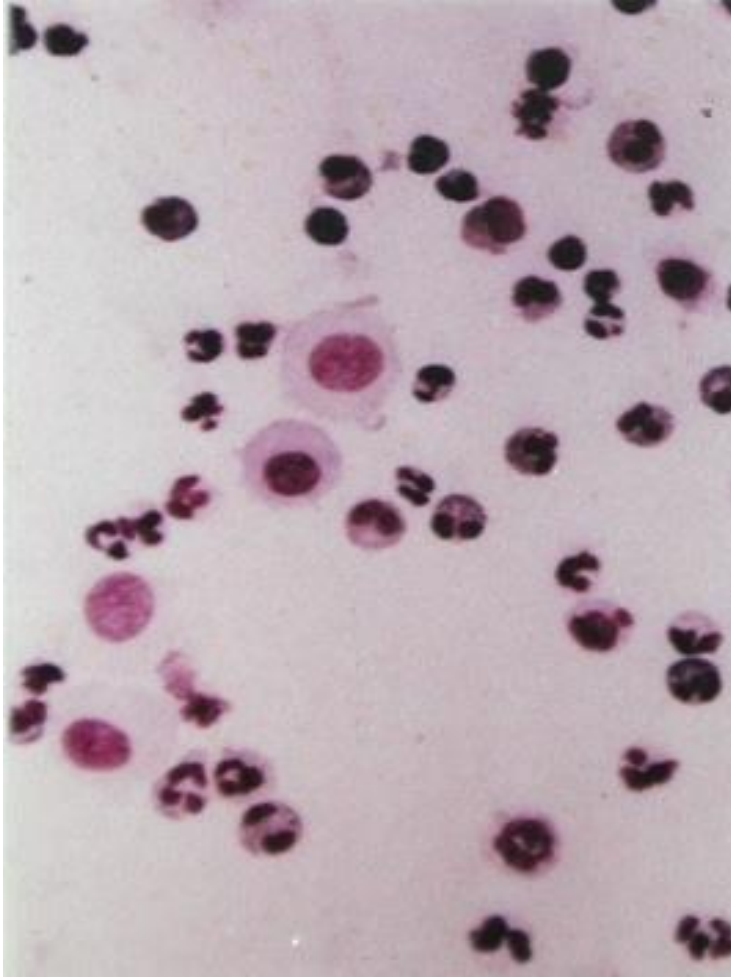
BAL fluid appearance



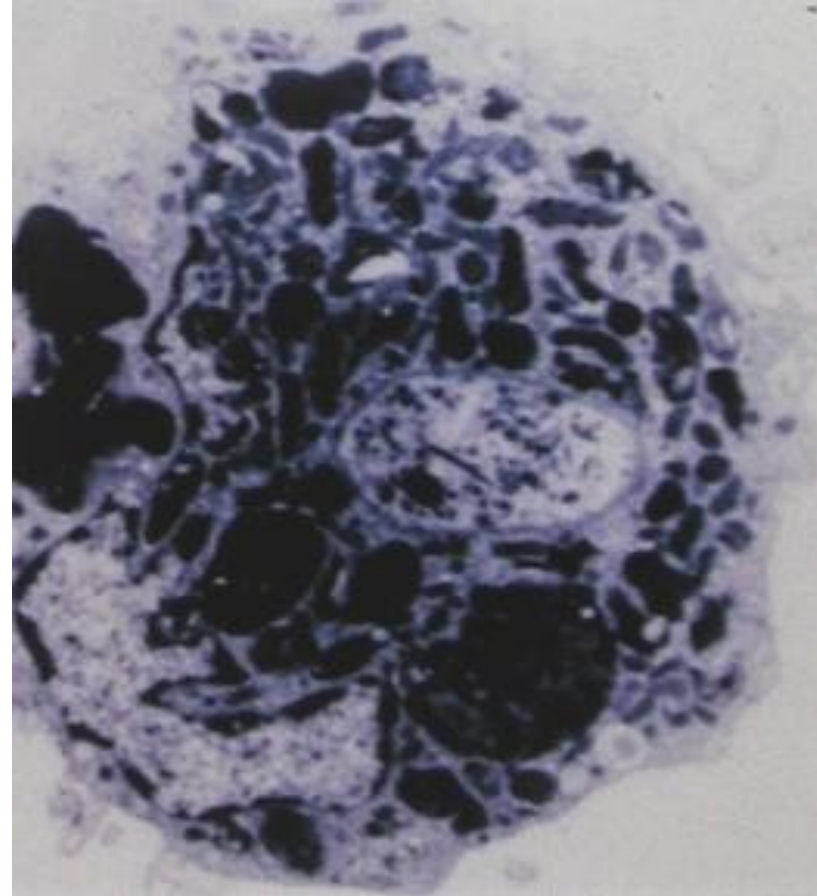
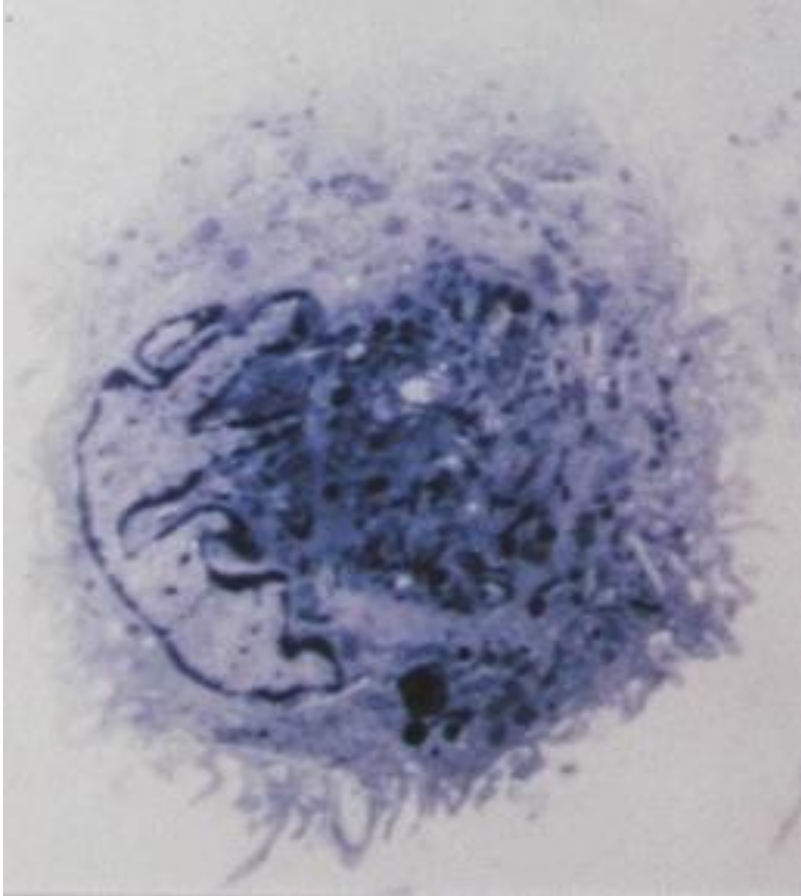
Bronkoalveolar Lavaj

- % 85 alveolar makrofaj
- % 15 lenfosit
- % 3 nötrofil
- % 0.5 eozinofil
- % 0.5 bazofil/mast hücresi

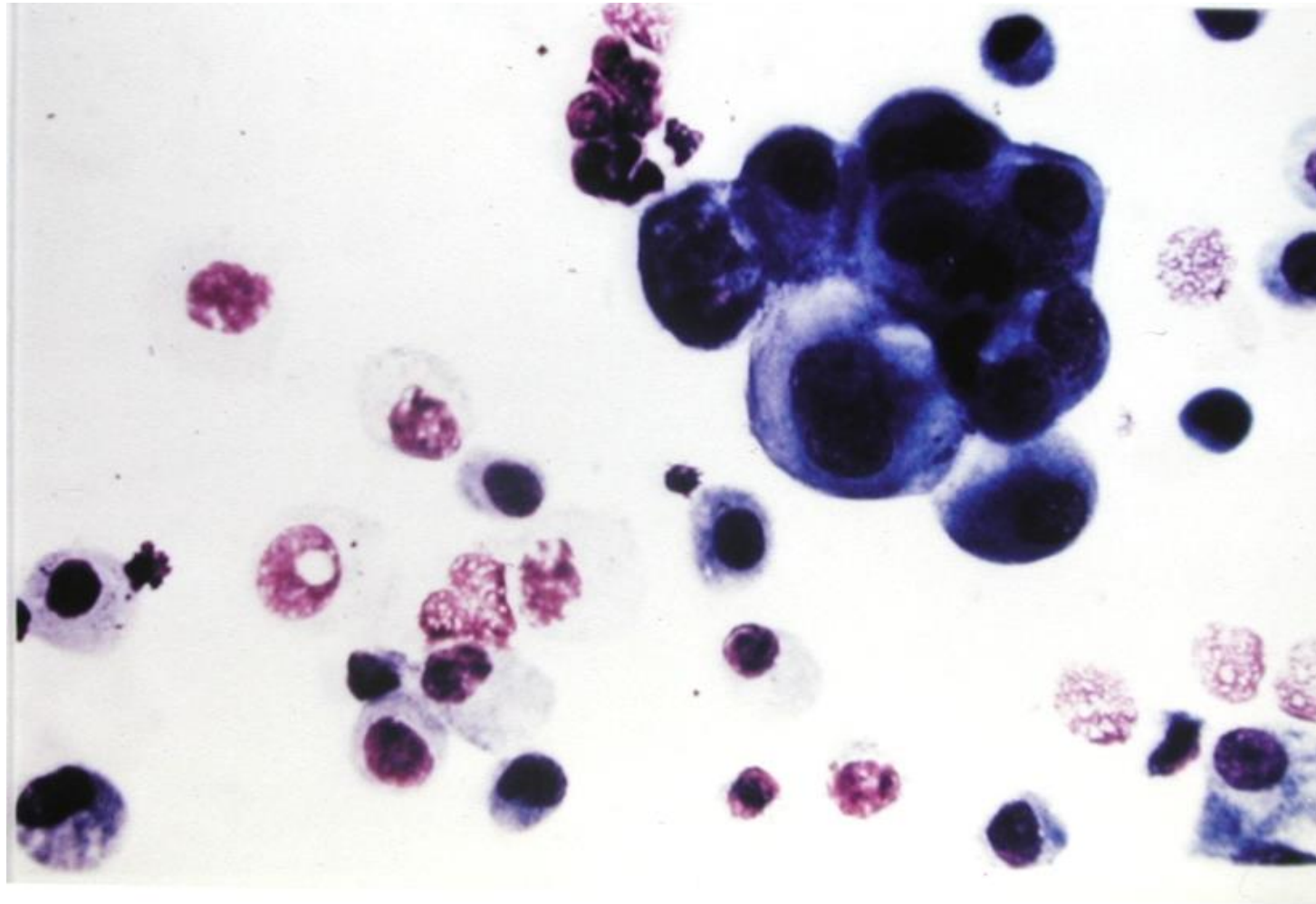
Representative samples of smears



Alveolar macrophages

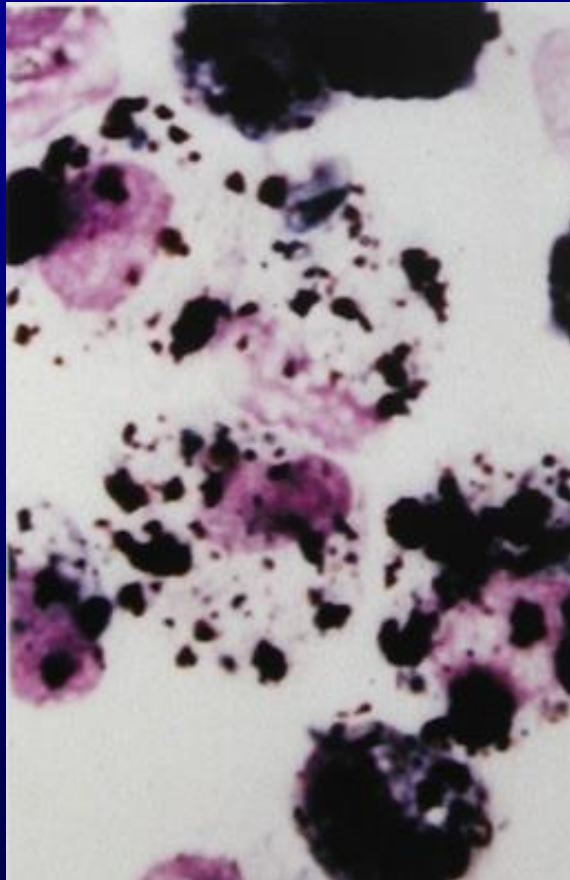


Smear: tumoral cells

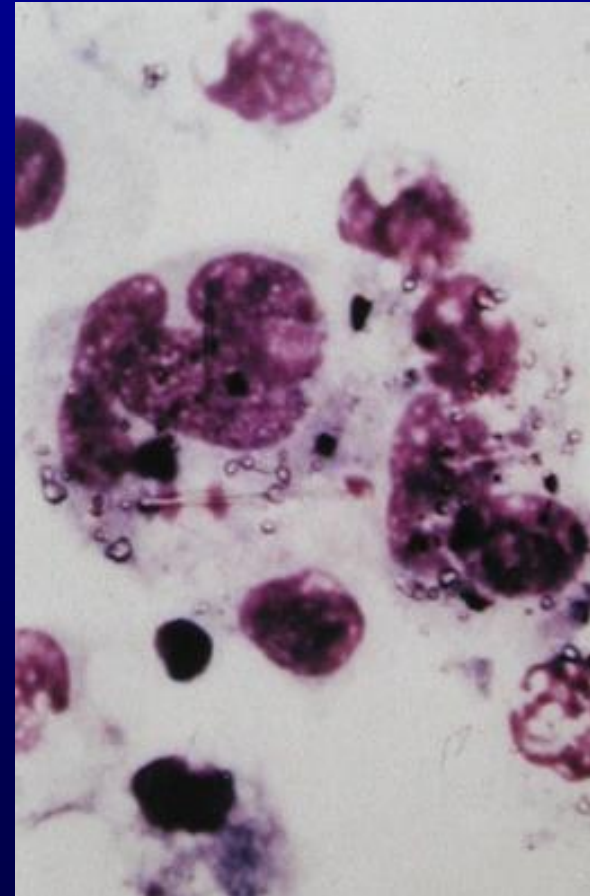


Alveolar macrophages

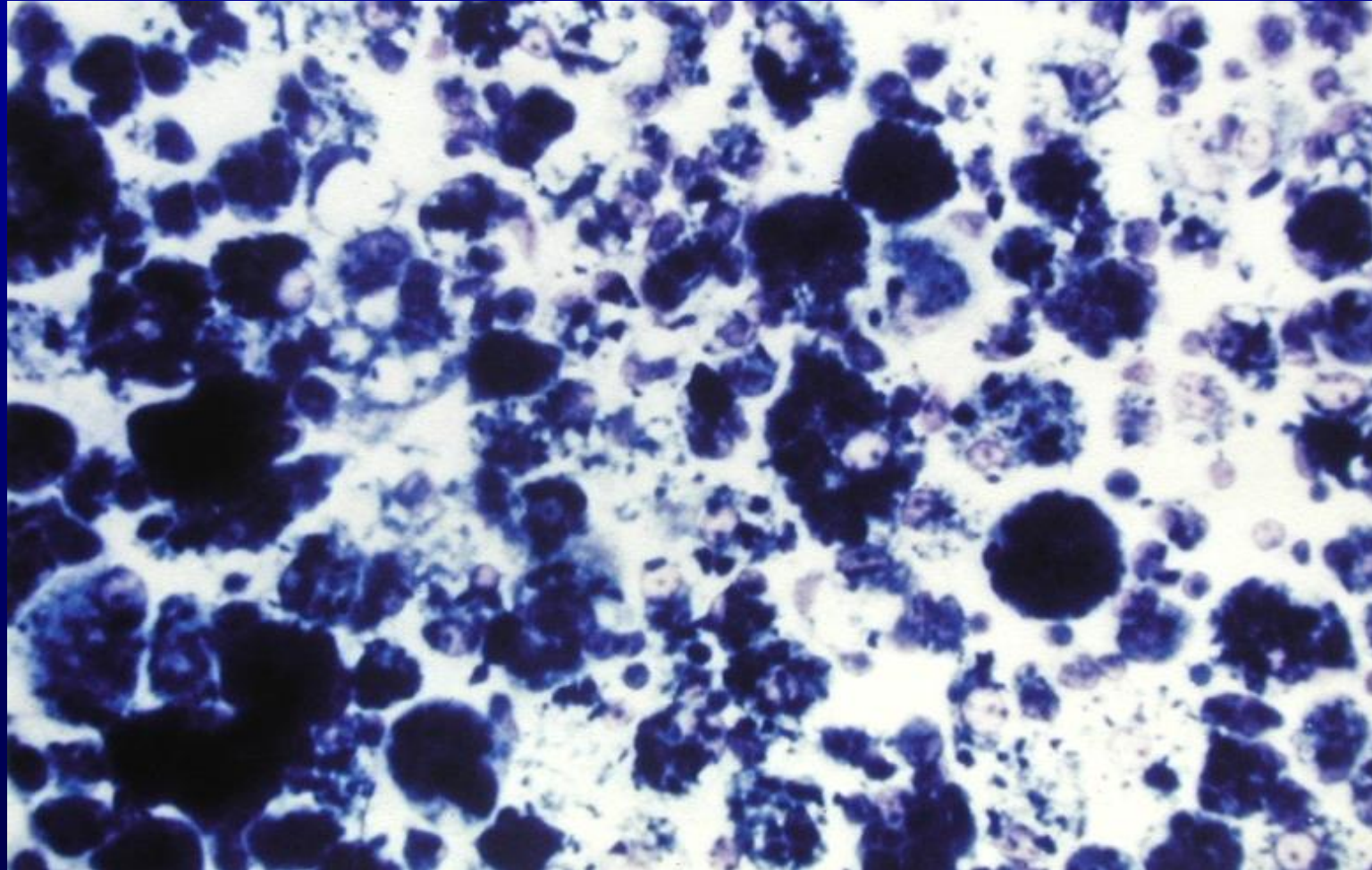
a) From a metal grinder



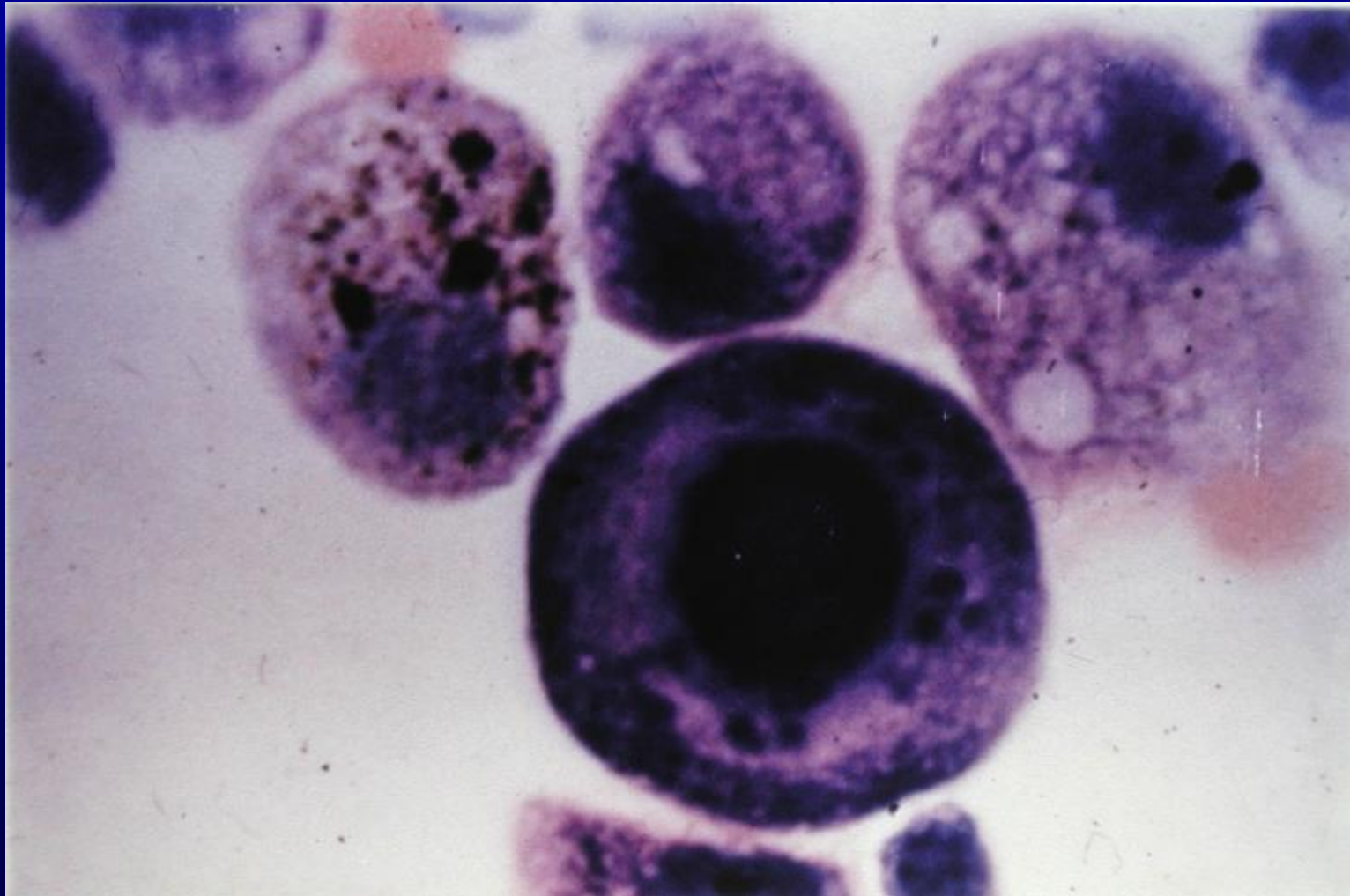
b) After antimony exposure



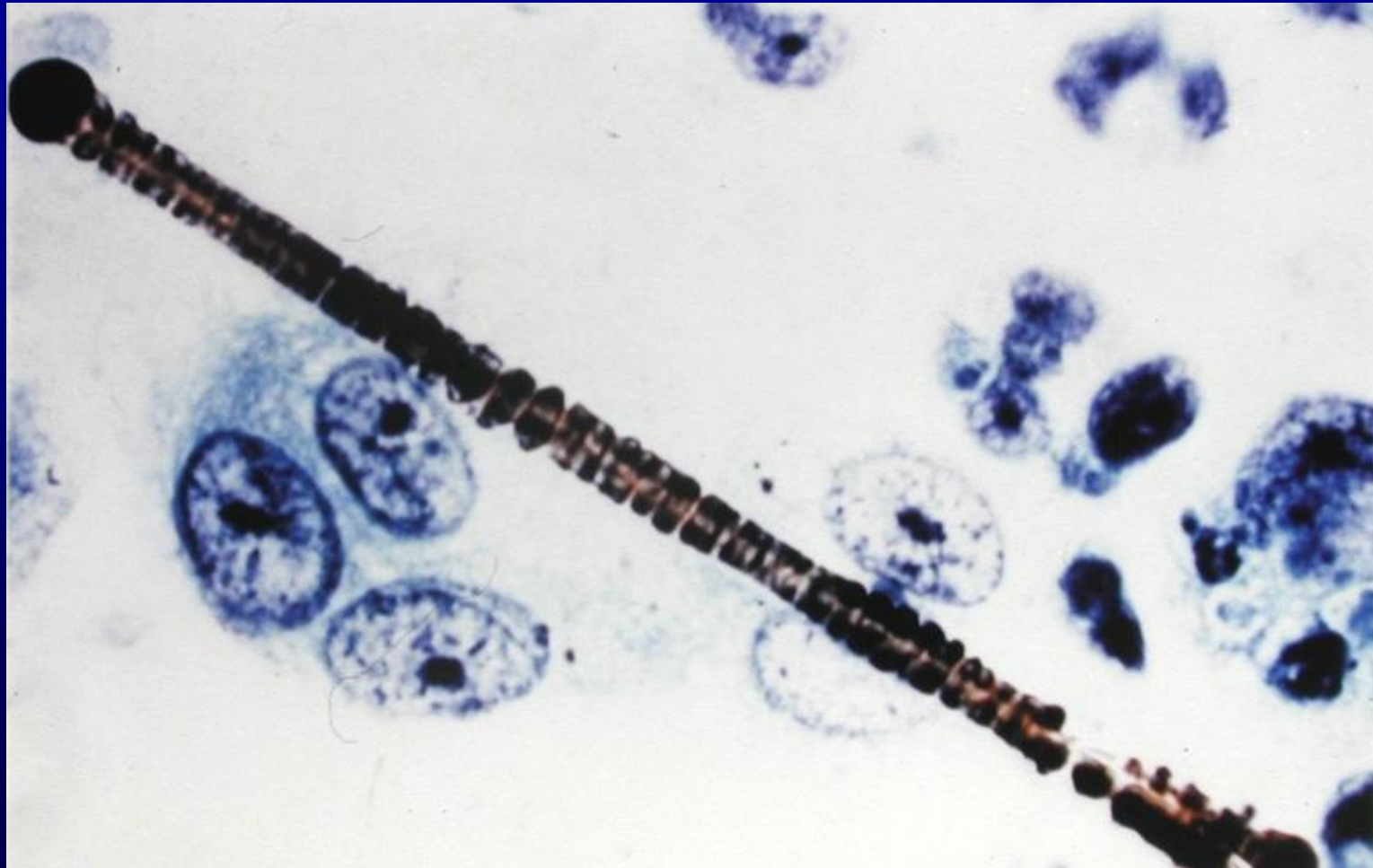
Coal miner



CMV infected cell



Asbestos body



Hipersensitivite Pnömonisi

- Ektrensek allerjik alveolit olarak da bilinen «Hipersensitivite Pnömonisi»(HP) inflamatuvar ve granülomatöz interstisyel akciğer hastalığıdır.
- Organik tozların yoğun ve / veya tekrar tekrar solunmasından kaynaklanır

Hipersensitivite Pnömonisi

- İlk defa 1713 yılında Ramazinni buğday biçen çiftçilerde HP kliniği ile uyumlu belirtilerden bahsetmiştir.
- 1932 yılında Campbell küflere maruz kalan 6 çiftçide «**çiftçi akciğeri**»ni tanımlamıştır.

Hipersensitivite Pnömonisi

- **Hipersensitivite Pnömonisi** (veya Ekstrinsik Alerjik Alveolit), tek tip homojen bir hastalıktan daha çok değişik klinik tabloları olan bir hastalıktır.
- Tozlar (tarımda ortaya çıkan), biyoaerosoller, mikroorganizmalar (mantar, bakteri veya protozoal) ve bazı reaktif kimyasal türler hastalığın ortaya çıkmasına neden olur.

Table 1 Main Causes of Hypersensitivity Pneumonitis

Antigen/Agent	Source	Disease
Thermophilic actinomycetes— <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> , <i>T. saccharii</i> , <i>T. viridis</i> , <i>T. candidus</i>	Moldy hay, moldy compost, moldy plant materials, moldy sugarcane residue	Farmer's lung Ventilation pneumonitis Bagassosis Mushroom worker's disease
Avian proteins	Bird droppings/feathers/serum	Bird-breeder's lung, bird-fancier's lung, pigeon-breeder's lung
Rat urinary proteins	Rat urine or serum	Laboratory worker's hypersensitivity pneumonitis
<i>Trichosporon cutaneum</i>	Mold in Japanese homes	Summer-type hypersensitivity pneumonitis
Isocyanates	Paints, plastics	Isocyanates hypersensitivity pneumonitis
Anhydrides	Plastics	Epoxy-worker's lung
<i>Penicillium glabrum</i> (frequentans)	Moldy cork	Suberosis
<i>Penicillium casei</i>	Cheese mold	Cheese-washer's lung
<i>Aspergillus clavatus</i>	Moldy grains	Malt-worker's lung
<i>Cryptostroma corticale</i>	Moldy maple bark	Maple bark-stripper's disease
<i>Aureobasidium pullulans</i>	Moldy sequoia dust	Sequoiosis
Amoeba— <i>Naegleria gruberi</i> , <i>Acanthaamoeba castellani</i>	Contaminated heating, ventilation, and air conditioning systems and humidifiers	Ventilation pneumonitis
Pyrethrum	Insecticides	Insecticide lung
<i>Lycoperdon</i> species	Puffballs	Lycoperdonosis
<i>Bacillus subtilis</i> proteins	Contaminated wood dust	Woodworker's
<i>Bacillus subtilis</i> enzymes	Detergent enzymes	Detergent-worker's lung
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Contaminated water	Hot tub lung
<i>Aureobasidium</i>	Contaminated water	Sauna-taker's disease

Hipersensitivite Pnömonisi

- Çiftçilik
- Hayvan besiciliği
- Süt ürünleri
- Havalandırma ve suyun kontaminasyonu
- Kuş ve kümes hayvanları
- Veteriner işlemleri
- Hayvan besleme ve taşıma
- Buğday ve un endüstrisi
- Kereste ve ahşap yapı işleri
- Ağaç kabuğu soyma
- Kağıt ve duvar kağıdı üretimi
- Plastik üretimi
- Boya sanayii
- Elektronik sanayi
- Diğer kimyasal / organik maddelere maruziyet

Hipersensitivite Pnömonisi

Klinik Tipleri

- Akut
- Subakut
- Kronik

Hipersensitivite Pnömonisi

- Maruziyet öyküsü
- Laboratuvar testleri
- Solunum fonksiyon testleri
- Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi
- Antijen uzak tutma

Hipersensitivite Pnömonisi

- Bronkoalveolar lavaj
- Transbronşiyal biyopsi / cryobiyopsi
- Cerrahi biyopsi
- Histopatolojik değerlendirme
- Antijen inhalasyon testi

Hipersensitivite Pnömonisi

- BAL, özellikle transbronşiyal biyopsi ile kombine edildiğinde, HP şüphelenilen hastalarda alveolitin saptanmasında duyarlı bir araçtır.
- Belirgin bir «**lenfositoz**» (genellikle %50 ve üstü) spesifik olmayan ancak faydalı bir bulgudur, çünkü bu lenfositoz düzeyi ayırıcı tanıda sıklıkla görülen hastalıklarda nadirdir.
- **CD4 / CD8 oranı azalmıştır (<1)**, ancak bu diagnostik değildir.

Hipersensitivite Pnömonisi

- Genellikle klinik olarak kullanılmamasına rağmen, artan sayıda «**Mast Hücre**si» (>% 1) saptanabilir.
- Mast hücrelerinin varlığı, sorumlu antijene devam etmekte olan maruziyetin izlenmesinde yardımcı olabilir
- Mast hücreleri genellikle akut maruz kalmadan sonra artar ve maruziyetten sonra bir ila üç ay içinde normale iner

Berylliosis

- Berylliosis, berilyum tozlarının, buharlarının veya bileşiklerinin solunmasından veya maddenin deriye implantasyonundan kaynaklanan bir metal zehirlenmesi şeklidir.
- Berilyumun toksik etkileri en sık mesleki maruziyetten kaynaklanır.
- Berilyum, elektronik, ileri teknoloji seramikler, metal çıkarma ve diş alaşımı hazırlama gibi birçok endüstride kullanılan bir elementtir.

Akut Berylliosis

- Akut berylliosis ani, hızlı bir başlangıç gösterir. Akciğerlerde şiddetli inflamasyon, öksürük, nefes darlığı ile karakterizedir.
- Bazı hastalarda ek olarak cilt veya gözler etkilenebilir.

Kronik Berylliosis

- Hastalığın daha sık görülen kronik şekli daha yavaş gelişir ve bazı durumlarda ilk berilyum maruziyetinden sonraki yıllar boyunca belirgin olmayabilir.
- Kronik berylliosis, bazı dokular ve organlarda granulom oluşumu ve interstisyel pulmoner fibrozis ile karakterizedir.
- Granülom gelişimi öncelikle akciğerleri etkilese de, cilt ve cilt altı dokularda ve karaciğerde ortaya çıkabilir. dekaraciğer gibi diğer vücut doku ve organlarında da oluşabilir.
- Kronik olgularda genellikle kuru öksürük, halsizlik, kilo kaybı, göğüs ağrısı ve artan nefes darlığı vardır.

Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi

- Kronik berilyum hastalığından şüphelenildiğinde, BAL sıvısında berilyum lenfosit proliferasyon testi (BeLPT) yapılabilir.
- BeLPT, rutin BAL sırasında elde edilenden daha fazla hücre gerektirir, bu nedenle art arda dört adet 60 mL lavaj sıvısı (toplam 240 mL) verilmelidir.

Fibröz Mineraller

- Asbestos fibers
- Asbestiform fibers

Doğal olanlar: *talca*, *wollastonite*

Yapay olanlar: *glasswool*, *rockwool* ve
ceramic

Asbestos

- Serpentine Asbestos

Chrysotile Asbestos (Beyaz)

- Amphibole Asbestos

Crocidolite Asbestos (Mavi)

Amosite Asbestos (Kahverengi)

Tremolite Asbestos

Actinolite Asbestos

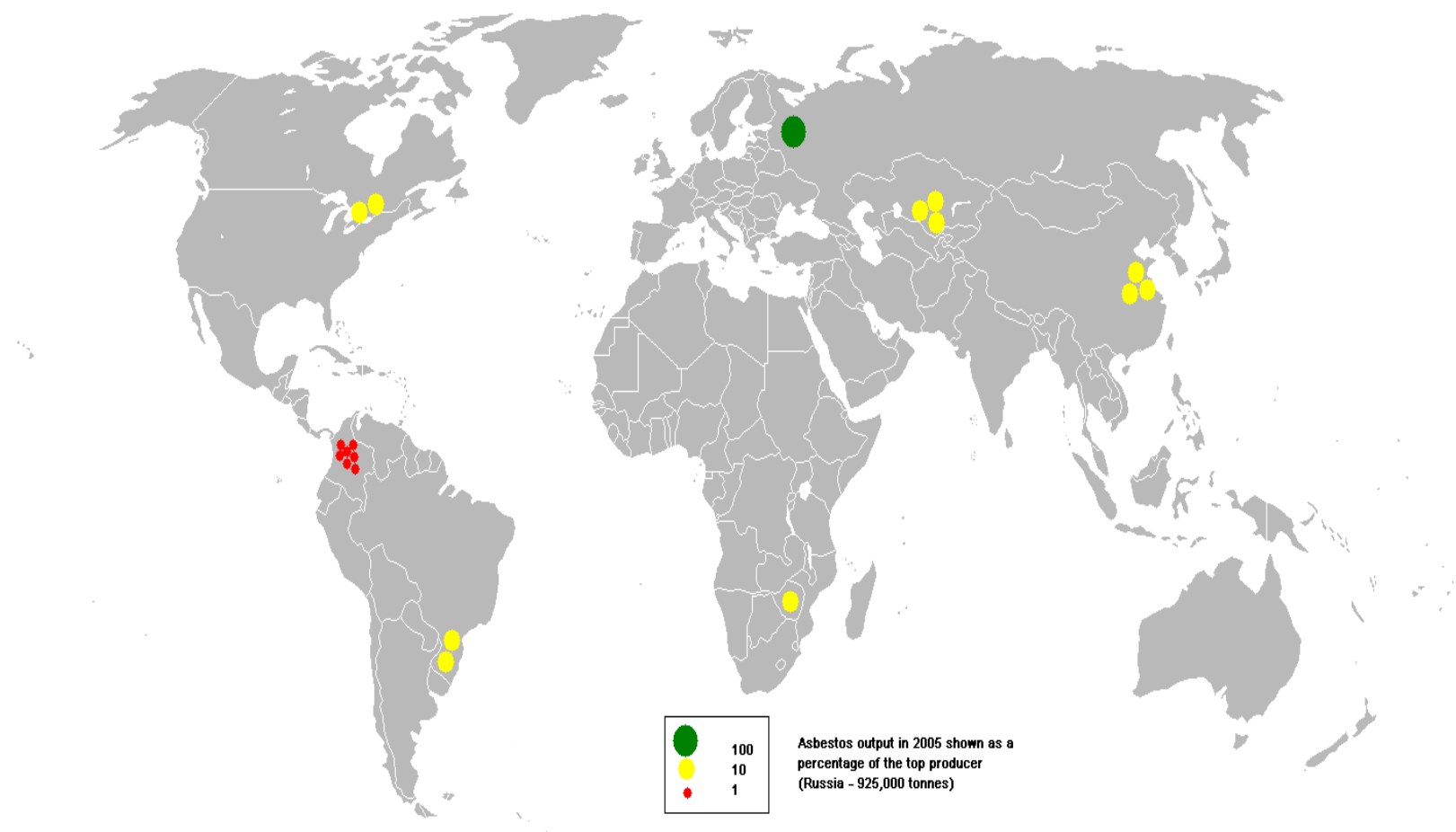
Anthophyllite Asbestos

Asbest Maruziyeti

- Malign mezotelyoma
- Akciğer kanseri
- Plevra plakları /plevral kalınlaşma
- İnterstisyel fibrozis (asbestozis)
- Benign asbest plörezisi

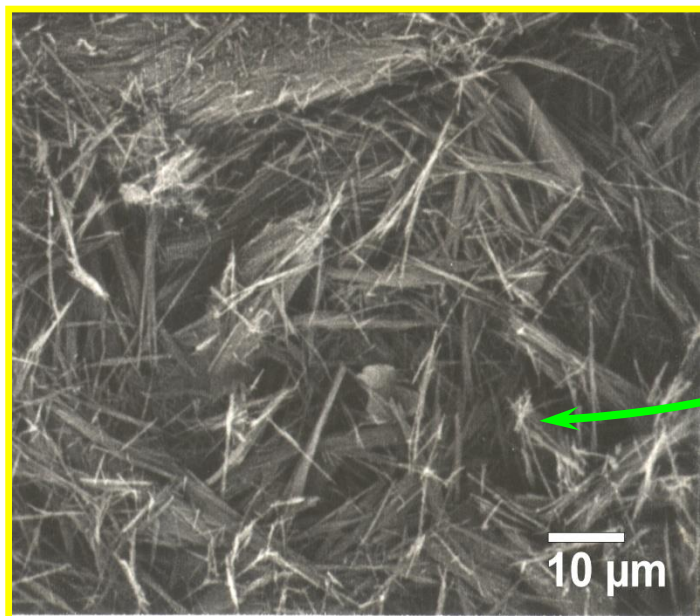
Asbest Endüstrisi

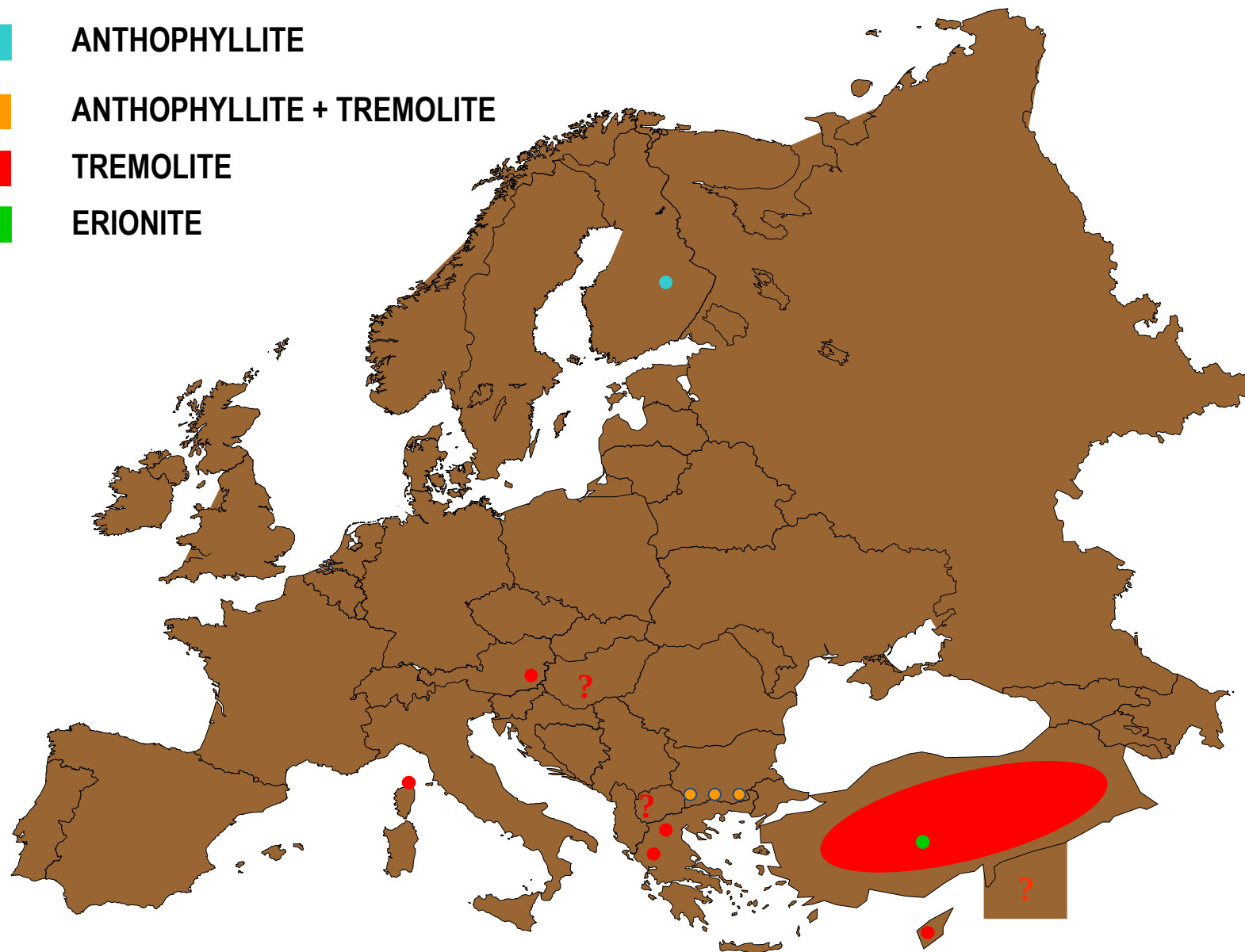
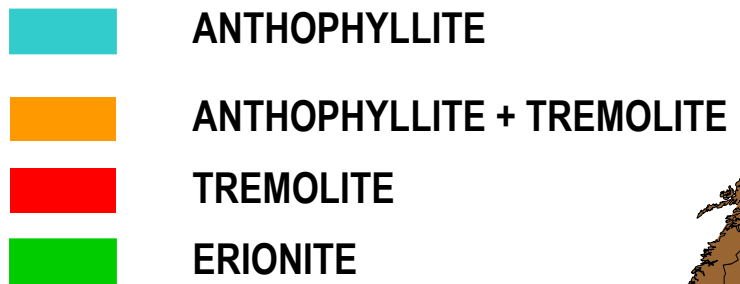
- Asbestli çimento ürünleri
- Zemin döşemesi
- Çatı malzemesi
- Yangından koruma malzemeleri
- Tekstil
- Kağıt ürünleri
- Otomobil sanayii /fren balataları
- Plastiklerin güçlendirilmesi

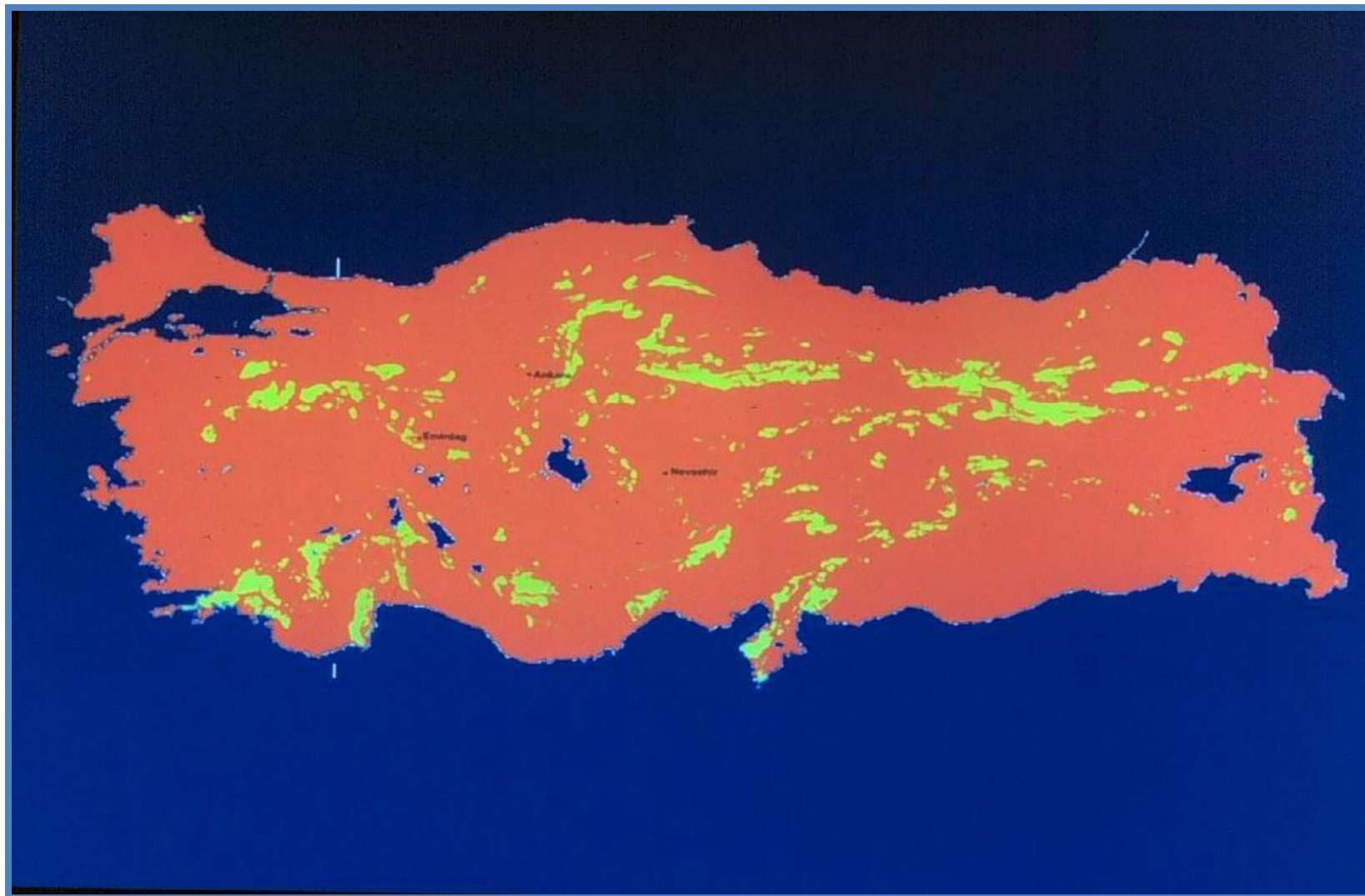


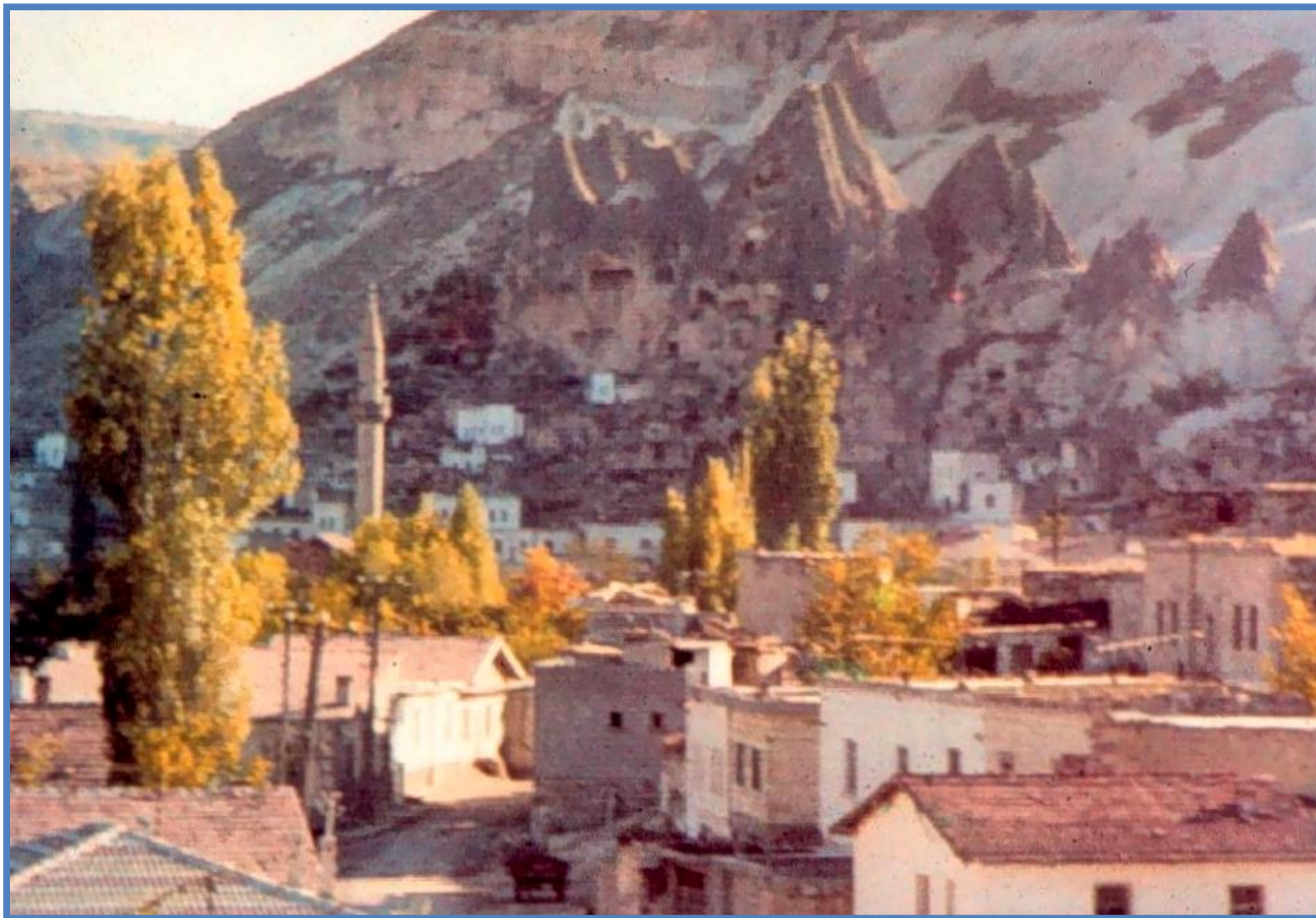






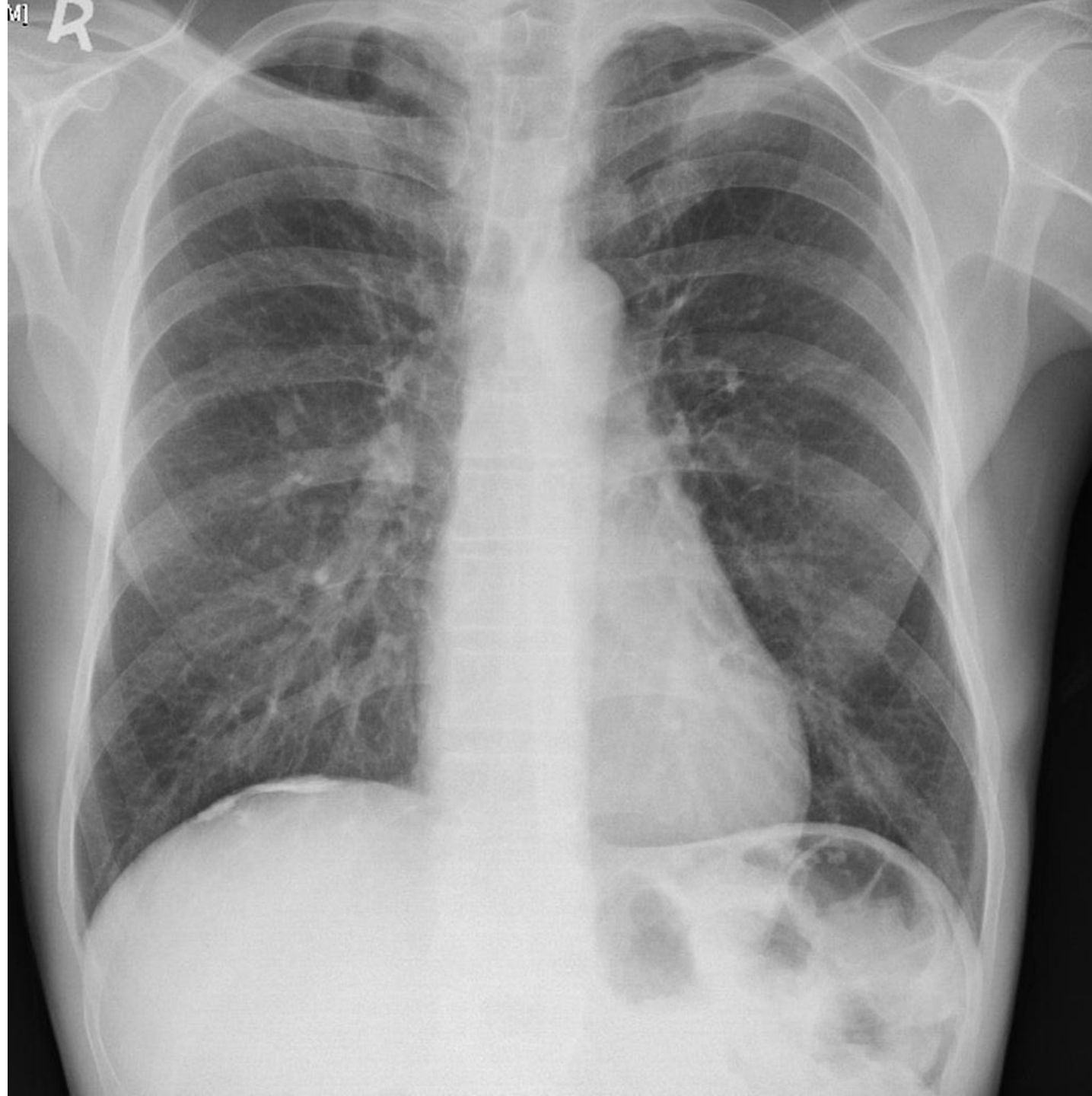


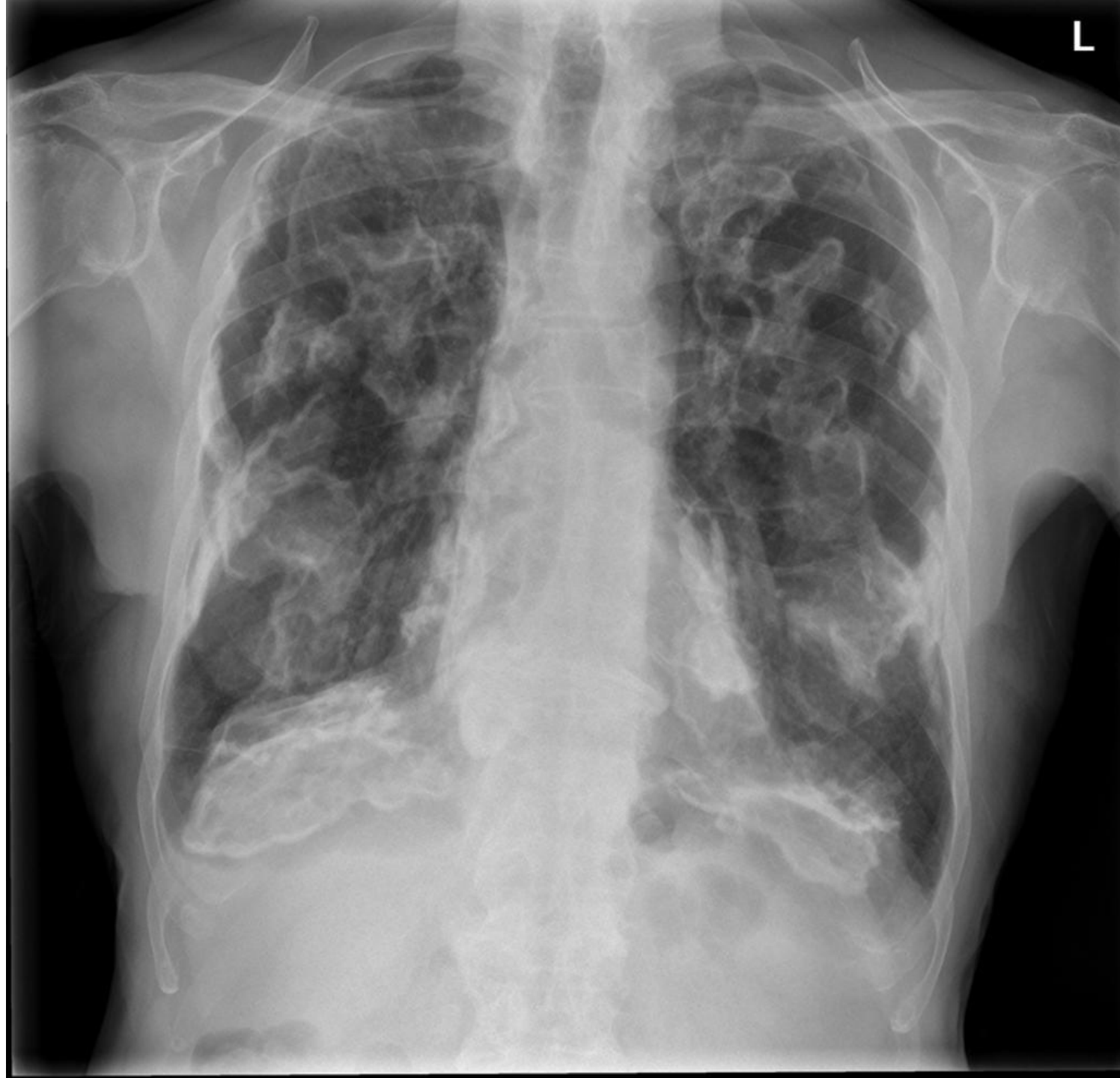




Maruziyet Belirlenmesi

- Öykü
- Fizik Muayene
- Akciğer Grafisi
- Bilgisayarlı Tomografi
- Toz ölçümleri
- Doku'da Mineralojik Analiz
- BAL'da Mineralojik Analiz





Toz Ölçümleri

- Solunan havanın filtrelerden geçirilmesi ile yapılır
- Filtrelerde biriken toz örnekleri faz-kontrast mikroskobunda incelenir
- TEM ile analiz de yapılabilir
- Özel eğitim gerekir



NIOSH 7400

ASBESTOS TEST KIT

**ASBESTOS EXPOSURE
CAN BE DEADLY!**

- **SAFE, EASY TO USE**
- **NVLAP APPROVED LAB METHODS**
- **LAB RESULTS WITHIN 2 WEEKS**

TEST FOR ASBESTOS BEFORE YOU RENOVATE



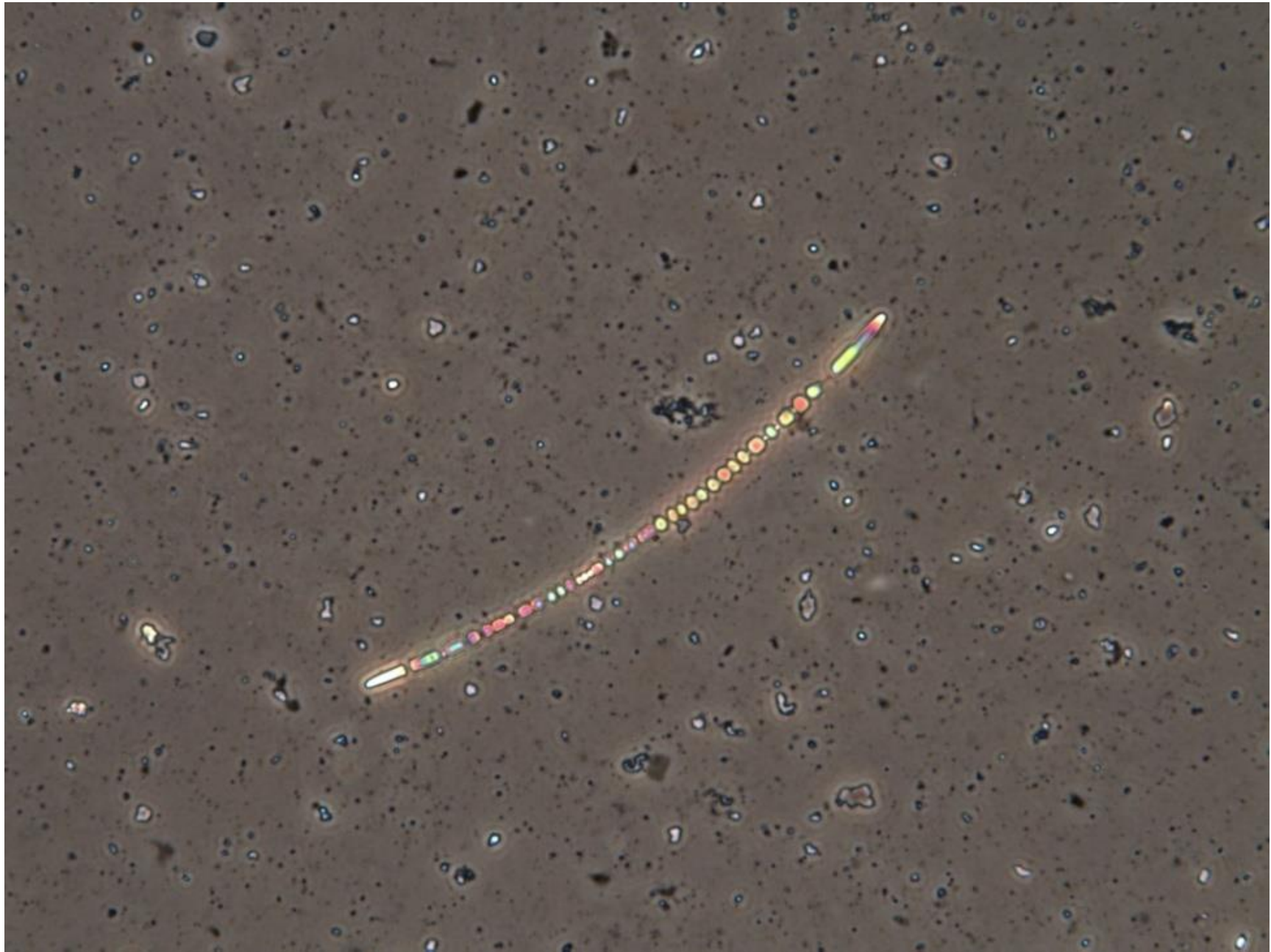
Toz Ölçümleri

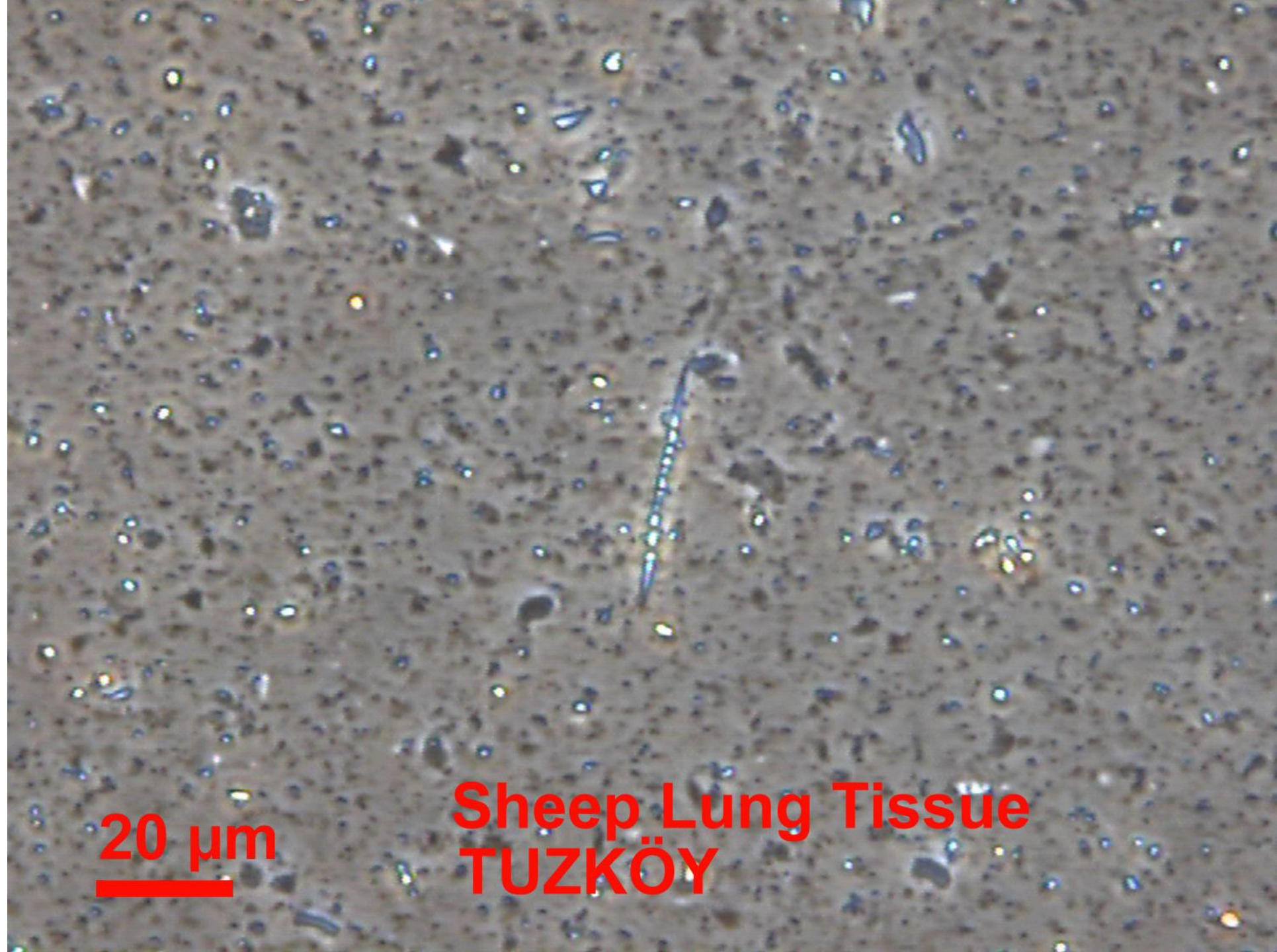
Bronkoalveolar Lavaj Mineralojik Analiz

- Işık Mikroskopisi
- Analytical Transmission Electron Microscopy (ATEM)

Bronkoalveolar Lavaj

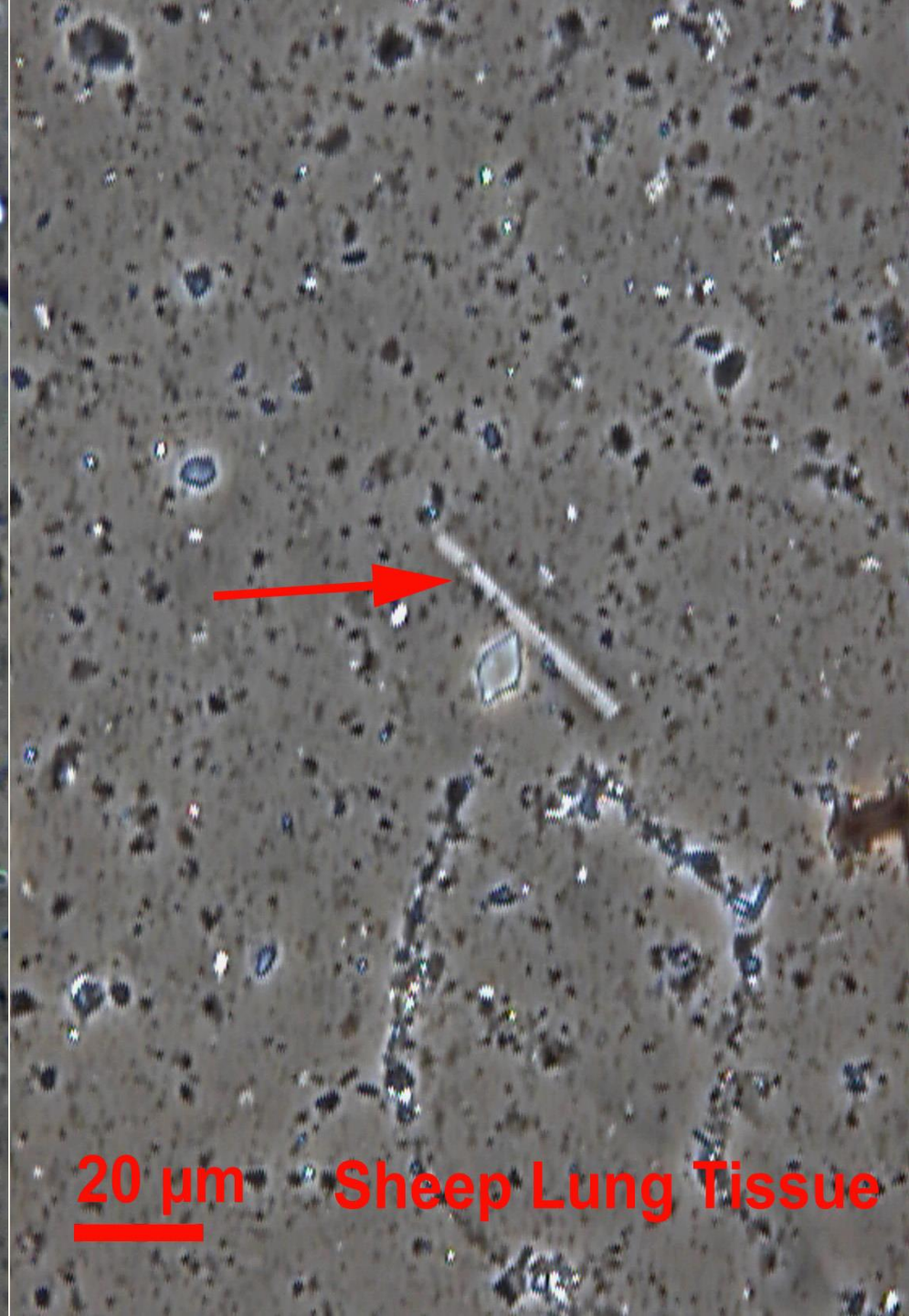
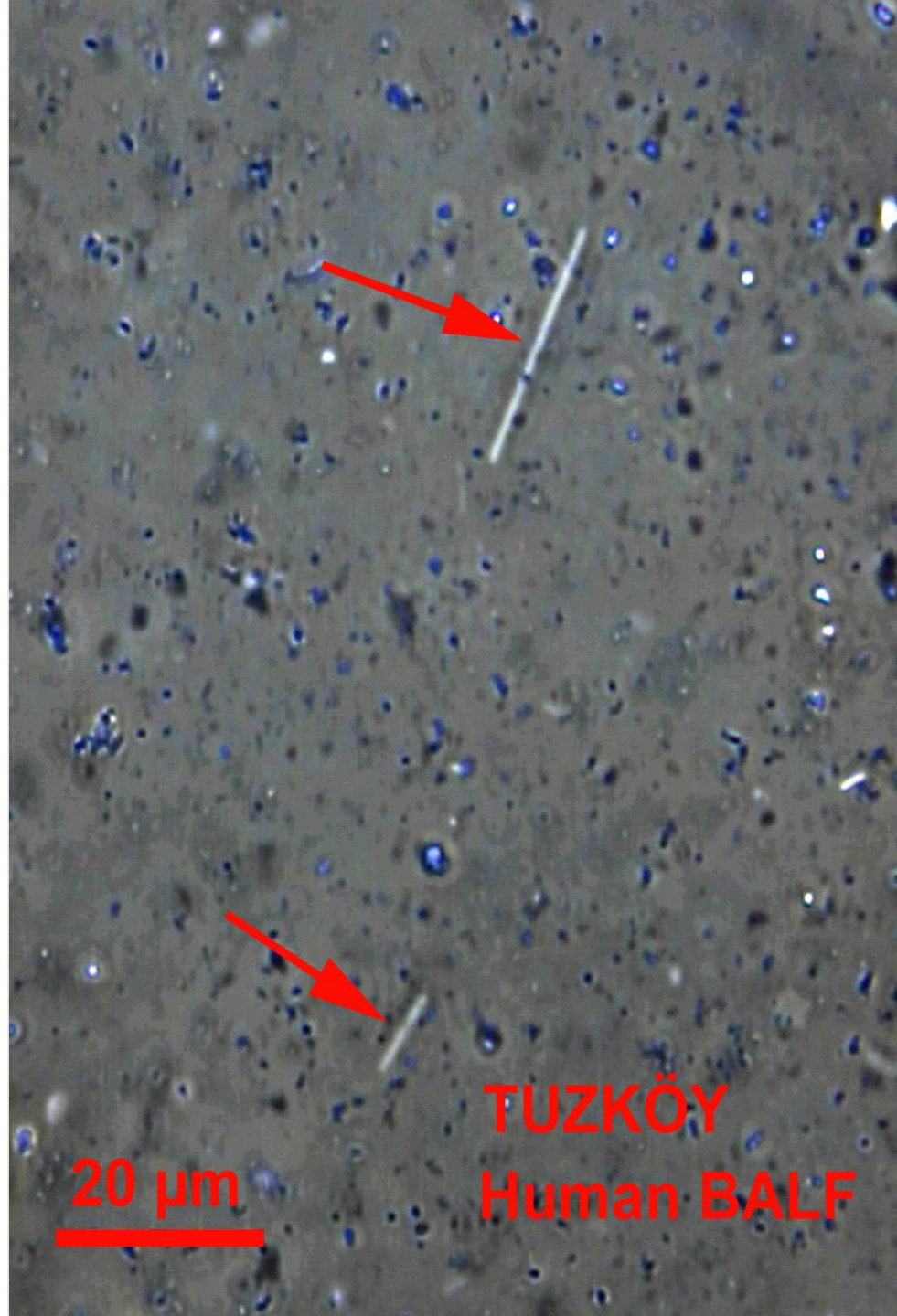
- BAL sıvısında 0-1 AB/ml var ise: 1 gram kuru akciğer dokusunda olguların çoğunda 1000'den az AB vardır.
- BAL sıvısında $1 > \text{AB/ml}$ var ise : 1 gram kuru akciğer dokusunda olguların çoğunda 1000'den fazla AB vardır.





20 μm

Sheep Lung Tissue
TUZKÖY

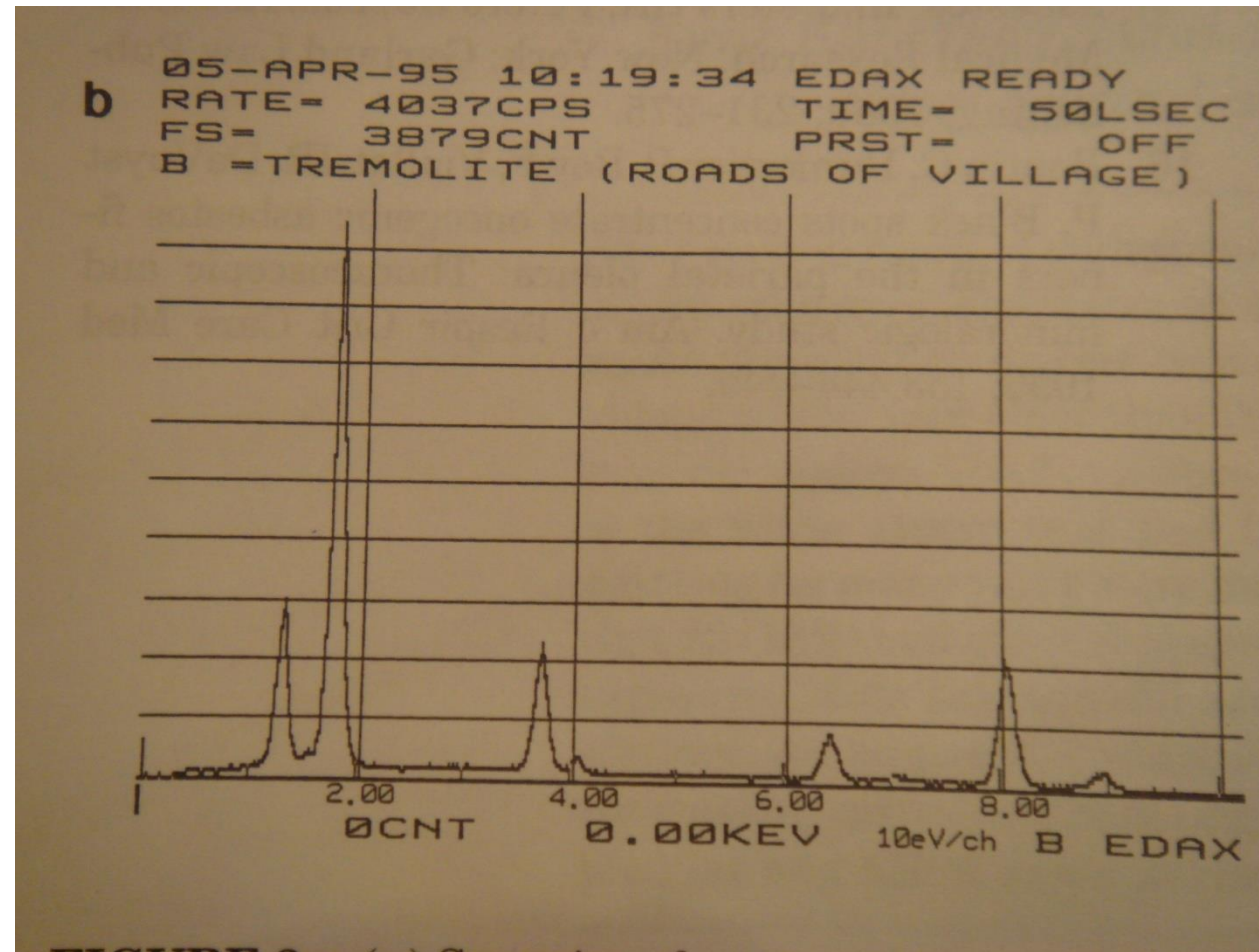


Transmission Elektron Mikroskopisi

- Asbest lifinin tip tayini energy-dispersive X-ray analizi ile mümkün olur.
- Asbest liflerinde magnezyum ve silikon saptanır ve tremolit haricindeki amfibollerde demir içeriği fazladır.



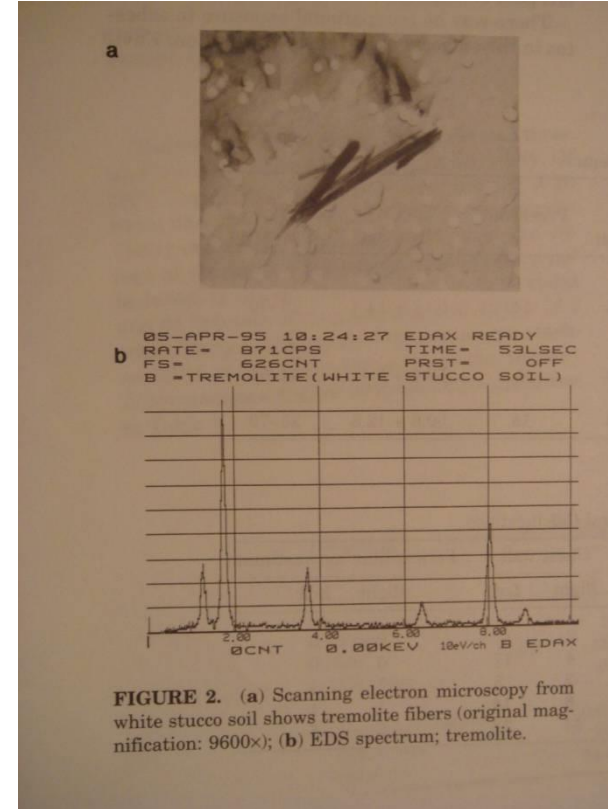
Energy-Dispersive X-Ray Analysis



Toz Ölçümleri ve Minerolojik Analizle İlgili Klinik Çalışmalar

Kureyşler Köyü Çalışması

- Yapılan ölçümlerde ev içi ortamda lif yoğunluğu **0.14 lif/mL** idi. Odanın süpürülmesinden sonra lif yoğunluğu **0.94 lif/mL** olarak bulundu



Asbestli Çimento Kullanan İşyerlerinde Çalışan İşçiler

- Asbestli Çimento kullanan işyerlerinde asbest yoğunluğu 0.2-0.76 fiber/mL olarak bulundu.
(Ortalama 0.25, median 0.22)

Akkurt İ et al Am J Indust Med 2006

Çevresel Asbest Maruziyetinde Bronkoalveolar Lavaj Analizi

Işık Mikroskop Bulguları

Olgular	AC/ml	Çıplak lif/ml
Kontrol grubu (N=42)	0,22	0,51
Asbest maruziyeti (N=64)	5,2	7,9
Cinsiyet		
Erkekler	7,8	11,6
Kadınlar	1,9	3,2

Dumortier P,Coplu L et al AJRCCM 1998

Çevresel Asbest Maruziyetinde Bronkoalveolar Lavaj Analizi Elektron Mikroskop Bulguları

	Chrysotile	Tremolite	Ti oxide	Diğer Non-asbestos
Kontrol (n=16)	4,4	12,0	13,9	32,6
Asbest maruziyeti (n=59)	14,2	444	35,6	52,0
Cinsiyet				
Erkekler (n=43)	12,2	614	66,0	48,0
Kadınlar (n=16)	21,2	185	6,3	66

Dumortier P,Coplu L et al AJRCCM 1998

Erionite Maruziyetinde Bronkoalveolar Lavaj Analizi

- Erionite maruziyeti olan 16 hastaya BAL uygulandı.
- 12 hastada (%75) erionite cisimciği saptandı.
- Erionite cisimciği konsantrasyonu 0,1-46 /ml idi.

Erionite Maruziyetinde Bronkoalveolar Lavaj Analizi

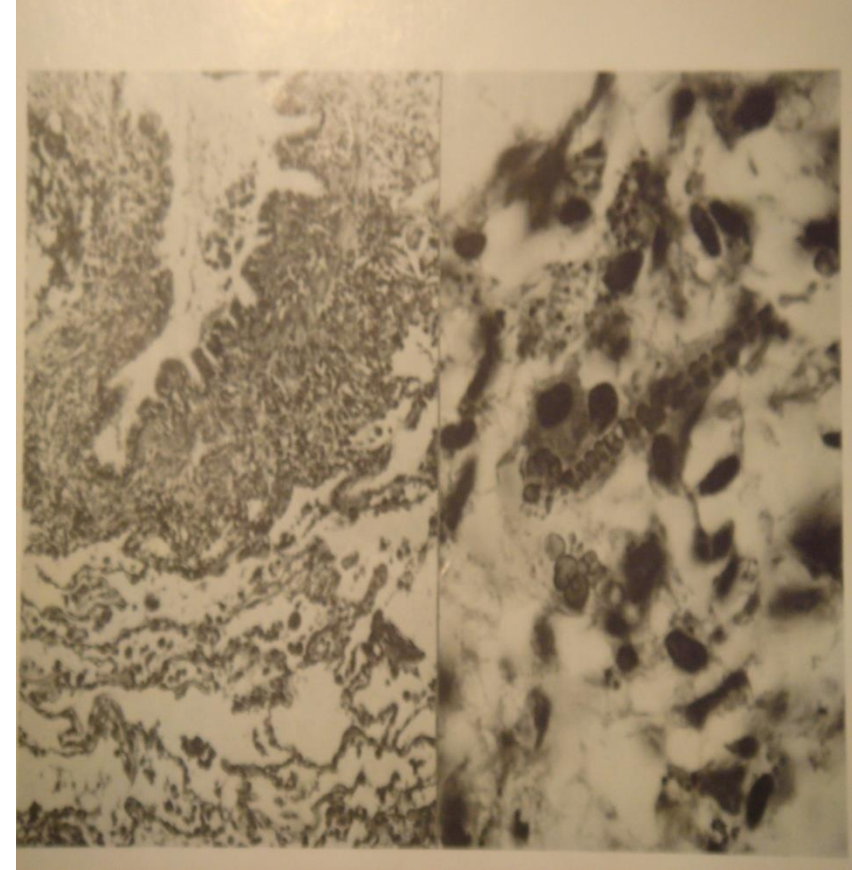
Elektron Mikroskop Bulguları

Erionite	Chrysotile	Tremolite	Ti Oksid	Diğer lifler
388	1,8	5,7	13,3	112,1

Dumortier P, Coplu L et al Occup Environ Med 2001

Dokuların Minerolojik Analizi

- Elazığ'ın Maden ilçesi Ezin Köyü'nden gelen çevresel asbest maruziyeti olan ve akciğerinde fibrozis ve adenokarsinom saptanan 56 yaşındaki kadın hastanın 1 gr kuru akciğer dokusundaki asbest cisimciği konsantrasyonu $1,64 \times 10^6$ ve tremolite lif konsantrasyonu $173,7 \times 10^6$ idi



Chest 1994

Asbest ve Erionite Maruziyeti

Koyun Akciğerlerinin İncelenmesi

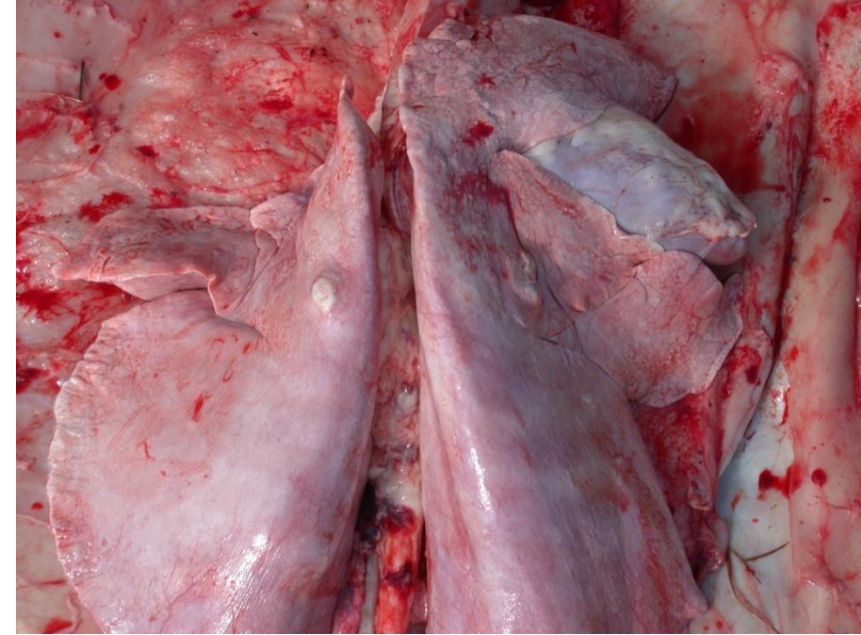
- Asbest ve erionite bölgesindeki maruziyeti doku düzeyinde incelemek için bu bölgelerde yaşayan 5 yaş üzerindeki koyunlarda araştırma yapıldı.



Asbest ve Erionite Maruziyeti

Koyun Akciğerlerinin İncelenmesi

- Koyunların akciğer ve plevralarından alınan örneklerde ışık ve elektron mikroskop ile analizler yapıldı.



Asbest ve Erionite Maruziyeti

Koyun Akciğerlerinin İncelenmesi

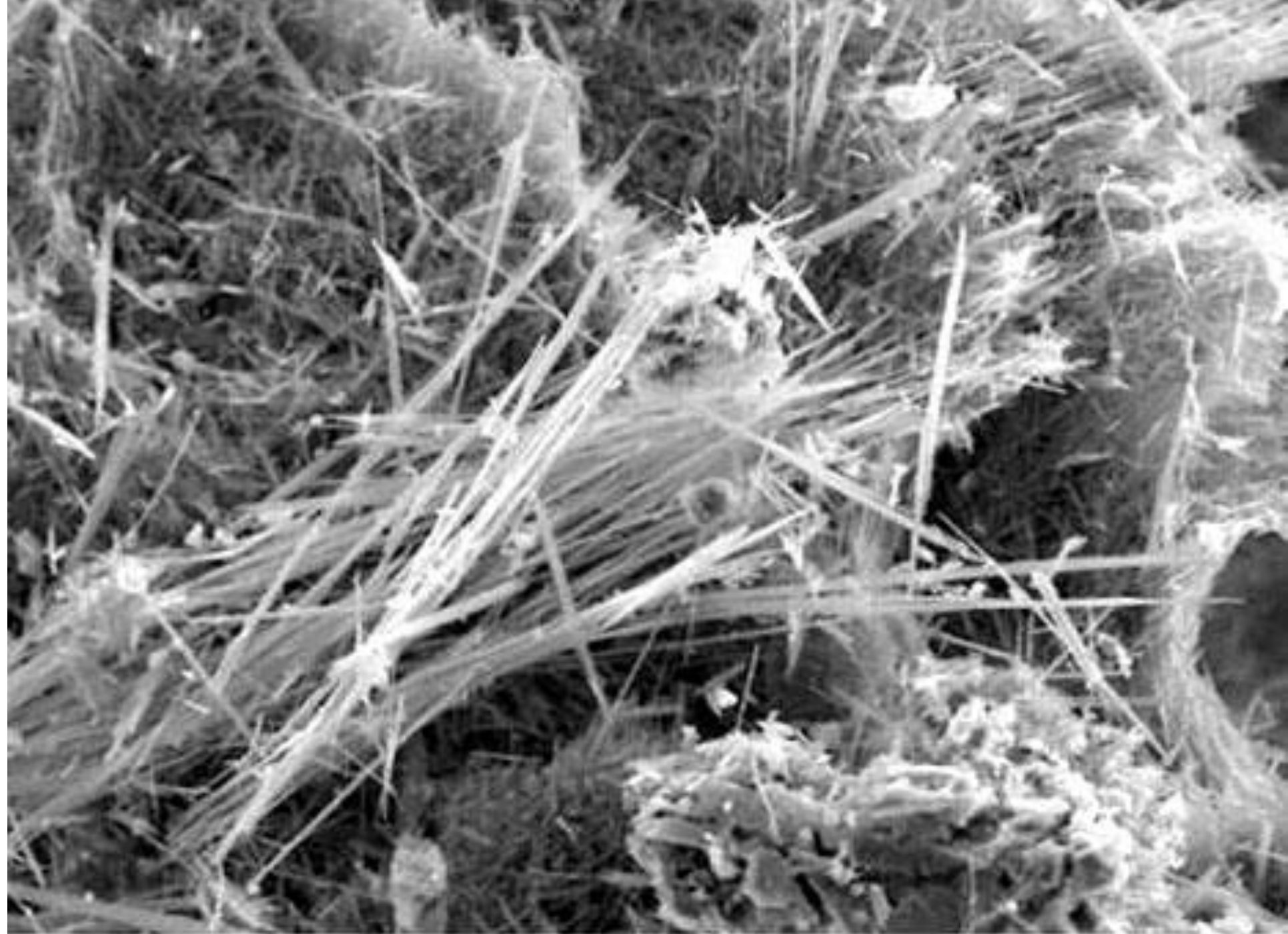
- Araştırmada 5 yaş ve üzerinde 29 koyun kullanıldı. Bu koyunların 9'u erionite, 9'u asbestos maruziyeti olan köylerden temin edildi. 11 koyun ise kontrol grubunu oluşturdu.



Asbest ve Erionite Maruziyeti

Koyun Akciğerlerinin İncelenmesi

		1 gr dokuda FC miktarı	Aralık
Erionitli Köyler			
Tuzköy	n=5	523	303-1620
Sarıhıdır	n=4	750	175-3076
Asbestli Köyler			
Gümerdiğin	n=5	19	ND-199
Çaparkaya	n=4	385	220-593
Kontrol Köyleri			
Karakaya	n=4	174	78-344
Sofular	n=2	76	55-104
Gürpınar	n=5	37	ND-633



Patogenezis

Hücresel Düzey

- Amfibol Hipotezi
- Serbest Radikaller Hipotezi

Toz Birikimi-I

- Sedimentasyon

Gaz-Değişim bölgesinde, 2-5 mikron boyutundaki partikül birikimi

- Inertial Impaction

Hızla ilgili, bifurkasyon bölgesinde, 4-10 mikron boyutundaki partikül birikimi

- Diffusion

1 mikron'dan küçük partiküllerin küçük hava yollarında birikimi

- **Interception**

Partiküllerin küçük hava yollarında birikimi

Toz Birikimi-II

- Partikülün; uzunluk, çap, geometrik özellikleri, aerodinamik yapısı
- Kimyasal özellikleri, dayanıklılığı
- Doz, süre, maruziyet yoğunluğu
- Klerens/temizlenme?

Maruziyet Belirlenmesi

- Öykü
- Fizik Muayene
- Akciğer Grafisi
- Bilgisayarlı Tomografi
- Doku'da Mineralojik Analiz
- BAL'da Mineralojik Analiz

Bronkoalveolar Lavaj

Mineralojik Analiz

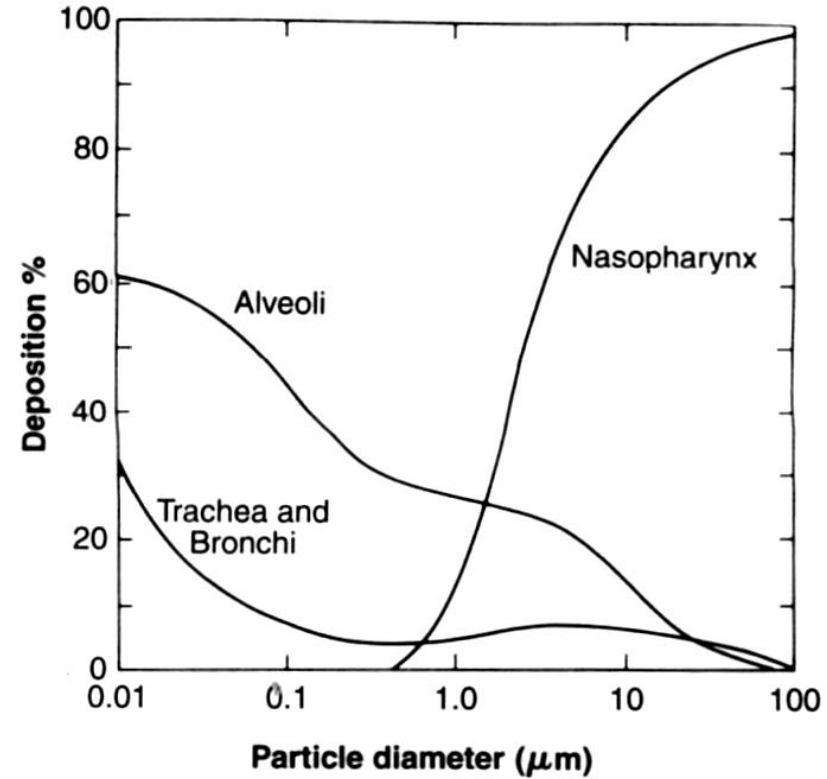
- Işık Mikroskopisi
- Analytical Transmission Electron Microscopy (ATEM)

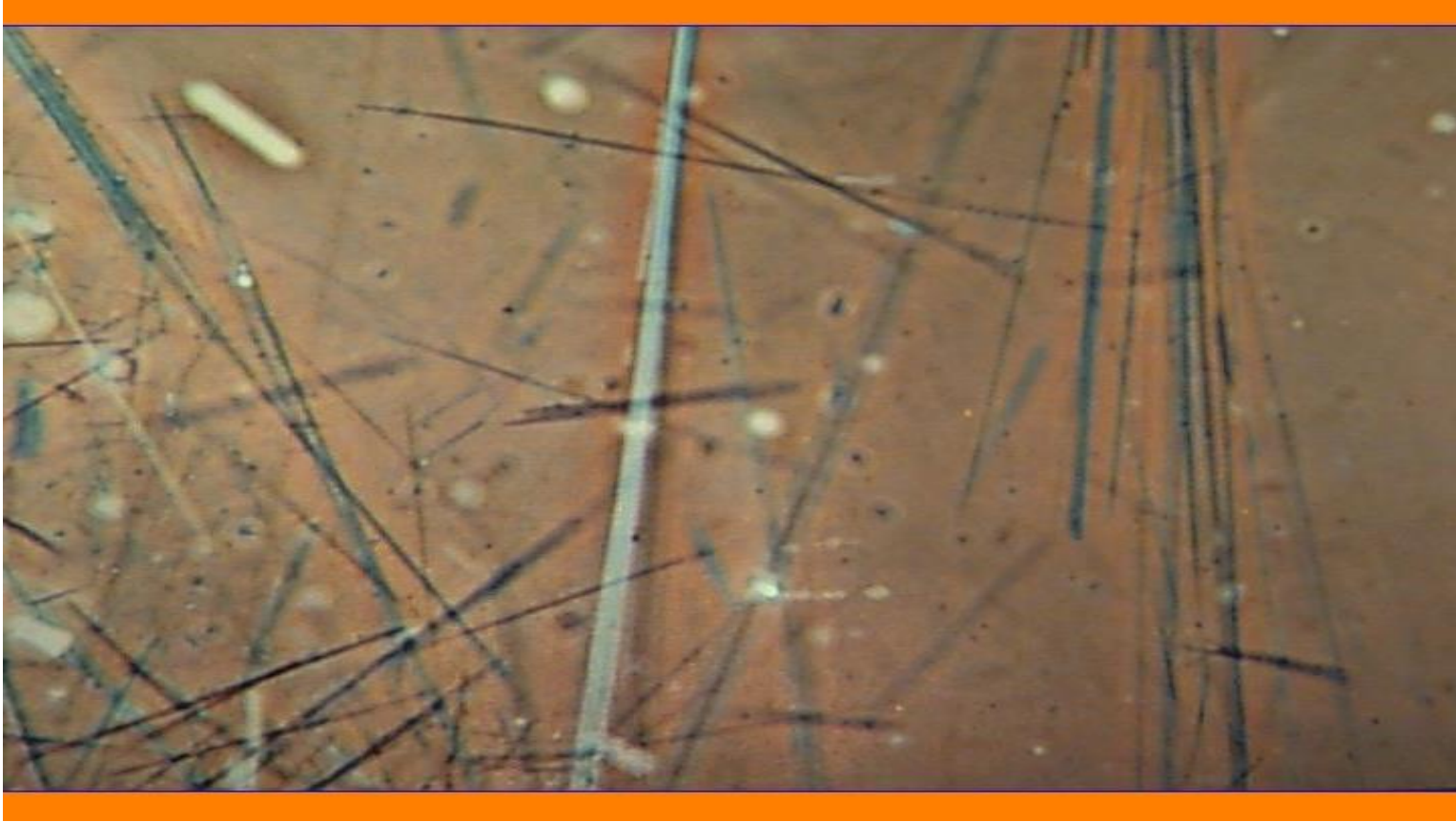
Bronkoalveolar Lavaj

- BAL sıvısında 0-1 AB/ml var ise: 1 gram kuru akciğer dokusunda olguların çoğunda 1000'den az AB vardır.
- BAL sıvısında $1 > \text{AB/ml}$ var ise : 1 gram kuru akciğer dokusunda olguların çoğunda 1000'den fazla AB vardır.

İnorganik Partiküllerin Akciğerde Birikimi

- Çapı 10 mikrondan büyük partiküller burunda tutulur
- Çapları 3-10 mikron arasında değişen partiküller büyük hava yollarında tutulur
- Çapları 3-0,1 mikron arasında değişen partiküller ise alveollere kadar erişebilir





Boy / ap oranı 3/1'in üstünde olan partiküllere lif denir. Asbest ve erionite lifsel özellikteki partiküllerdir.

Asbest Cisimciği

