

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ
ANABİLİM DALI

SİLİKOTİK VE NON-SİLİKOTİK KUVARS DEĞİRMENİ İŞÇİLERİNDE
SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ, TORAKS BİLGİSAYARLI
TOMOĞRAFİSİ VE GALYUM-67 AKCİĞER SİNTİĞRAFİSİ
BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cebirail ŞİMŞEK

Uzmanlık Tezi

ANKARA - 1990

Yetiřmemde emeęi olan deęerli hocalarıma,
özellikle yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm so-
rumlu tez hocam Prof. Dr. Hilmi Gürses ve Prof.
Dr. Sumru Beder'e, katkılarından dolayı Prof. Dr.
Güner Göymen, Doç. Dr. Serdar Akyar ve Dr. Tamer
Ataseven'e, asistan arkadaşlarıma ve klinik çalı-
şanlarına teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	40
BULGULAR	46
TARTIŞMA	67
SONUÇLAR	78
ÖZET	80
KAYNAKLAR	81

GİRİŞ VE AMAÇ

Silikozis genel olarak silika partiküllerinin inhalasyonuyla oluşan mesleki bir akciğer toz hastalığıdır. XIX. Yüzyılda İngiltere ve diğer ülkelerde solunum havasındaki toz konsantrasyonunu artıran güçlü enerji kaynaklarının sanayide kullanıma girmesiyle çokça bildirilen ve hızlı gidiş gösteren hastalık formları tanımlanmaya başlamıştır. Aynı yüzyılın sonlarında işyeri ortamındaki toz konsantrasyonunu "izin verilebilir limit değerler" in altında tutan ve işçiyi ortamdaki koruyan modern teknolojik gelişmeler sayesinde hastalığın morbidite ve mortalitesi giderek azalmıştır. Bugün ancak düşük konsantrasyondaki tozun yirmi yıl gibi uzun süreli mesleki ekspozisyonlarından sonra yavaş gelişen ve fonksiyonel kısıtlanma yapmayan basit kronik silikozis olguları görülmektedir.

Öte yandan yüksek konsantrasyonlardaki tozun yoğun ekspozisyonuyla olan ve daha kısa sürelerde radyolojik ve fonksiyonel bozukluklar oluşturan akselere ve akut formlar ise sporadik olgu sunuları şeklinde bildirilmektedir.

Kliniğimizde efor dispnesi ve akciğer grafisinde yaygın uniform nodüler gölgeler nedeniyle yatırılan bir hasta (protokol no:45659) kuvars değirmenciliği meslek öyküsü verdi. Köyünde de benzer kişiler olduğunu öğrenmemiz üzerine bölgesel bir araştırma ve sonrasında klinik inceleme planladık.Böylece yirmiüç kuvars değirmencisini inceleme olanağı bulduk. Kısa süreli yoğun ekspozisyon tanımlayan bu kişilerde klinik, radyolojik ve fonksiyonel incelemeler yaparak silikozis genel spektrumu içerisindeki yerlerini belirlemeyi ve ekspozisyonun doğası ile ilişkilerini saptamayı amaçladık. Böylece bu araştırmadan umulan yararları şöyle sıralayabiliriz:

1.Oldukça geniş olan bu olgu serisinde elde edilen verilerin mevcut bilgilere katkısının olabileceği,

2.Literatürde üzerinde çok az durulmuş olan silikozisde Toraks Bilgisayarlı Tomografisinin akciğer grafisine eklenmesinin subklinik olguların tanımlanmasına katkısının olabileceği,

3.Ayrıca Galyum-67 akciğer sintigrafisinin hızlı gidiş gösteren silikozis olgularındaki yeri ve radyolojik, fonksiyonel parametrelerle ilişkisini araştırmanın yararlı olabileceği,

4.Medikal yönüne ek olarak sosyal ve legal yönlerine dikkat çekmek ve ülkemizdeki işçi sağlığı sorununun boyutlarını sergilemenin de konunun başka bir yönünü oluşturacağı düşünüldü.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Silikozisin tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Tas devri insanının silikozisle karşılaştığını düşündüren bulgular vardır (32,45,49). Arkeolojik çalışmalarda M.Ö. 4000 yıllarında Nil boylarında madencilik yapıldığı gösterilmiştir. Hippocrate tarafından solunum güçlüğü olan maden işçilerinin tanımlanması ve Pliny tarafından işçileri tozdan koruyucu önlemlerin önerilmesi, silikozis tehlikesinin eski Yunan ve Roma zamanından beri bilindiğini düşündürmektedir (49).

Silika kelimesi latince çakmaktaşı anlamındaki "silex" den gelmektedir. Tozla oluşan akciğer hastalığından ilk kez 1556'da Agricola tarafından söz edilmiştir (64). Ramazzini 1713'de taş kesicilerin astmatik ve işgöremez hale geldiklerini belirtmiştir (49,64). 1790'larda İngiliz taş işçilerinde mortalitenin yüksek ve sıklıkla yirmi yaş civarında olduğu bildirilmiştir.

XIX. Yüzyılın başlarında darbeli matkapların ve yüksek enerji kaynaklı makinelerin maden ocaklarına girmesi ortamdaki solunabilir toz partiküllerinin konsantrasyonunu artırarak hastalık ve komplikasyonlarının insidansında bir patlamaya neden olmuştur (24,64). Öyle ki, bu darbeli matkaplar işçiler tarafından "dul bırakan" diye adlandırılmıştır (49). Zenker tarafından 1866'da "Pnömonokonyozis" genel ismi kullanılmış, "silikozis" terimi ilk kez 1870'de Visconti tarafından ifade edilmiştir.

1898'de işyeri havasının nemlendirilmesi ve sulu metodların uygulamaya girmesi, sonraki yıllarda hastalığın insidansını ve şiddetini giderek azaltmıştır. 1904'de metal döküm işçiliğinde

kum püskürtücülüğünün başlaması sayısız silikozis olgusuna neden olduğu, 1915'de Collins tarafından kristal silikanın daha ciddi akciğer hasarı oluşturduğu ve tüberküloza zemin hazırladığı ileri sürülmüştür. 1936'da İngiliz kum püskürtücülerinde ortalama yaşam süresi on yıl, kronik silikozislilerde ise kırk yıl olarak bildirilmiştir (24,49,64).

1900'de William W.Betts tarafından akut silikozisin doğal seyri tanımlanmıştır. Betts, Nevada'daki bir kuvars değirmeninde ortalama 14 aylık çalışma süresi olan işçilerin otuzunun silikozis nedeniyle öldüğünü ve otopsi materyalinde akciğerlerde silika ölçümü yaparak beş yıllık çalışma periyodunda en az yetmiş işçinin daha silikozisten öldüğü yorumunu yapmıştır (3,4).

Klinik bir antite olarak "akut silikozis" tanımı ilk kez 1929'da Middleton tarafından kullanılmıştır. Yazar, hastaların ekspozisyonun başlangıcından 2.5-4 yıl sonra semptomatik hale geldiklerini belirtmiştir (3,14,62). 1936'da Gauley Bridge tarafından hemen hemen saf kuvarsa ekspoze olan tunelcilerde akut silikozis tanımlanmıştır (49).

1937'de ilk kez Amerikan toz kontrol standartları belirlenmiştir. Bunu izleyen onyıllarda Vermont'taki granit işçilerinde silikozis hızları dramatik olarak azalmıştır. O günden bu yana standartlar sürekli olarak yeniden değerlendirilmekte ve izin verilebilir eşik limit değerler giderek aşağı çekilmekte, fakat toz tamamen elimine edilememektedir (49).

Tıp ve endüstri hijyeni konusundaki başarılı gelişmelerle hastalık giderek daha iyi tanınmakta ve her yeni mesleki ekspozisyonun sağlığı tehdit etmeden önce dikkatle incelenmesi gereğini ortaya koymaktadır.

JEOLOJİ - MİNERALOJİ

Silikon yerkürede oksijenden sonra en fazla bulunan elementtir. Volkanik kayaların, granit ve feldsparın ana ögesidir (SiO_2 , KAlSi_3O_8). Tanımsal olarak silikon (element), silika (mineral), silikat (mineral) ve silikone (insan ürünü sentetik polimer) terimlerini birbirinden ayırmak, konunun anlaşılması bakımından önemlidir (49). Silika veya silikondioksit (SiO_2) doğada amorf ve kristal formlarda bulunur. Volkanik tüflerdeki amorf silika biyolojik olarak inert olduğu için toksik değildir (49). Yerkürede yüksek ısı ve basınç altında kristal silika oluşur. Serbest silika, saf kristal silikondioksiti tanımlar. Bu, üç farklı formda bulunur; Bunlardan kuvars ve tridimit hegzagonal yapıda, kristobalit ise kübik yapıdadır (49,64). Bunlar belli sayıda polimorfik formların silikon-oksijen tetraederlerinden oluşurlar (SiO_4). Hekzagonal kuvarsın alfa ve beta fazları vardır. Bunlardan alfa kuvars, endüstriyel ve tıbbi olarak önemi en fazla olanıdır. Yapısındaki herbir oksijen atomu iki tetraederi birbirine bağlar. Kristali kırmak için bu silikon-oksijen bağlarını ayırmak gerekir. Mineralin sertliğinden bu yapısı sorumludur. Alfa kuvars, granit ve pegmatit gibi volkanik kayaların önemli bir elemanıdır, fakat kumtaşı, kayağantaş, tortu gibi sedimenter elemanlarda da bulunur. Yüksek ısıda kuvarstan oluşan tridimit ve kristobalitin coğrafik dağılımı sınırlıdır (49). Bunlar endüstriyel alanda kolay işlenemez formlara dönüştükleri için kullanımları çok kısıtlıdır. Diatomize toprakta inert olarak bulunan amorf silika yüksek ısıda diğer kristal kuvars modifikasyonlarına dönüşerek fibrojenik olabilir.

Veryüzünde bulunan silikonun çoğu çeşitli anyon ve katyonlardan oluşan (Na, Mg, Al, K, Ca, Fe, F, OH) elementlerle birleşerek silikatları oluşturur. Örneğin Kaolin (Aluminyum silikat) ve Talk (Magnezyum silikat) saf formlarında kullanılan silikat mineralleridir. Silika'ya ekspozite olan işçilerdeki akciğer hasarının şiddeti materyalin silikat içeriğine önemli oranda bağlıdır. Silikatların, kuvarsın patojenitesini azalttığına inanılmaktadır (49).

Serbest silikanın temel endüstriyel kaynakları aşağıdaki listede belirtilmiştir (51) :

1. Silikalı maden cevheri ve taşların delinmesi, parçalanması, öğütülmesi, elenmesi, işlenmesi
2. Silikalı taşların kesilmesi,perdahlanması, düzeltilmesi
3. Silikalı perdahlayıcı, temizleyici ve benzeri maddelerin yapımı ve bunlarla çalışma
4. Cam, porselen, seramik ve ateşe dayanıklı maddelerin yapımı
5. Kumtozu kullanılan dökümhanelerde çalışma (çapak giderme, yüzey düzeltme, kumlama)
6. Silikalı maddelerden yapılmış zımpara taşları ile perdahlama, parlatma, düzeltme
7. Kum püskürtücüleriyle pas temizleme ve parlatma
8. Kumlu zımpara taşlarının yapımı
9. Sanayi fırınlarının yapımı ve onarımı (Baca duvarcıları)
10. Silikatlı ve silisli mineral tozlarla çalışma.

EKSPOZİSYONUN ÖZELLİKLERİ

Silikozis gelişimi 10 mikrondan küçük çaplı serbest silika partiküllerinin inhalasyonuna bağlıdır. Maksimum alveoler depolanma için çap 1-3 mikron arasında değişir. Uygulanan işleme göre serbest silika konsantrasyonu çok değişir. Kumdaki konsantrasyon % 60'ın üzerindedir, fakat olağan şartlarda bu materyal zararlı değildir, çünkü partiküller kabadır, solunabilir değildir. Güçlü çöl rüzgarlarının oluşturduğu kum fırtınaları klinik silikozis oluşturmaz, çöl insanların akciğerlerinde belirgin hyalin nodüller gösterilememiştir.

Doğal maddelerin silika içeriği çeşitli metodlarla çalışılabilir. Patolojideki geleneksel metod, materyalin küçük partiküllerini incelemek için polarizasyon mikroskobu kullanımıdır. İyi parçalanmış materyalin analizi için eğer örnek 200 mcg'dan fazla silika içeriyorsa röntgenografik difraksiyon metodu kullanılabilir, ancak bu metodun hatası % 30 civarındadır. Diğer silikon bileşimlerinin yokluğunda serbest silikayı ayıran hidroflorikasit veya hidroklorikasit içinde eritme metoduyla kolorimetrik okuma yapılabilir. Serbest silika içeren tozun analizinde kızılötesi spektrofotometri de kullanılmıştır (64).

İş ortamındaki hastalık riskinin belirlenmesinde solunabilir serbest silika ekspozisyonunun derecesinin ölçümü gereklidir. Mevcut standartlar genellikle solunabilir serbest silika mg/m³ olarak ifade edilir. Serbest silika içeren solunabilir tozlar için kabul edilen eşik limit değeri :

$$10$$

$$\text{mg/m}^3 \text{ tür.}$$

$$\% \text{ Kuvars} + 2$$

(American Conference of Government Ind. Hygienists) (64)

Toz kristobalit veya tridimit içeriyorsa hesaplanan bu eşik limit değeri ikiye bölünür. % 1' den az kuvars içeren solunabilir zararlı partiküller için eşik limit değeri 10 mg/m³'tür.

Havadaki toz konsantrasyonunu ölçmek için çeşitli metodlar kullanılmıştır, bunlar ;

1. Yerçekimi (ağırlık) veya santrifüjle belirleme
2. Filtrasyon
3. Çarpıtma
4. Elektriksel presipitasyon
5. Isı presipitasyonu metodlarıdır.

Bugün genelde yaygın olarak kullanılan alet, bireysel gravimetrik toz örnekleyicisidir (64).

KUARSIN FİZİK VE BİYOMİNERALojİK ÖZELLİKLERİ

Silikozis oluşumundaki en büyük etken alfa-kuvars kristalidir (27,56,61). Kristal maddelerin hepsi anizotropiktir ve izotropik maddelerin gösterdiği hiçbir özelliği göstermezler (60). Kristallerin fiziksel özellikleri iç yapı simetrilerinin kontrolü altındadır. İç yapı simetrisine sahip olmayan kristaller piezoelektrik özelliktedir. Alfa-kuvars, piezoeletrisitesi yüksek bir kristaldir (27,60). Yunanca'da "piezo" basınç uygulamak anlamındadır. Piezoelektrik de basınç elektriği olarak ifade edilebilir. Bu özelliğe sahip kristaller kesildikleri zaman sadece elektrik enerjisini depolama kapasitesi değil, aynı zamanda mekanik enerjiyi elektrik enerjisine dönüştürme kapasitesini de gösterirler. Simetri merkezine sahip bir kristal asla piezoelektrik etki gösteremez, çünkü hiçbir uniform stres bu kristalin (+) ve (-) yüklerinin ağırlık merkezinde bir ayrılma oluşturamaz (60). Bir

kristal elektrik yüklü ve elektrik üreticisi ise bunun elastik, dielektrik ve piezoelektrik özellikleri olduğu düşünülür. Kristallerin simetrisi arttıkça bu sabiteleri azalır, simetri azaldıkça artar.

Fibrojenik tozların etkileri bütün canlı dünyası için geçerli olduğundan, bunlarla ilgili çalışmaların BIYOMİNERALOGİ terimi altında toplanması düşünülmüştür (27). Göymen ve başka araştırmacılar tarafından yapılan mikroskobik ve X ışını difraktometrik çalışmalar silisyum oksit bileşimindeki bütün katı fazların fibrojenik olmayıp yalnız alfa-kuvarsın bu özellikte olduğunu göstermiştir (27). Silisyum oksit bileşimindeki yedi farklı modifikasyonun herbiri farklı simetri grubundadır ve o sınıf için karakteristik olan skalar ve vektöriyel özellikleri gösterir. Fibrojenik tozların iç yapı simetrilerinin kontrolü altında ortaya çıkan olayların bir kısmı biyo-aktif olacaktır. Kristal fazlar içinde gelişen bu biyo-aktif fiziksel olaylar Biyomineralojik faktörler olarak adlandırılmıştır (27).

Alfa-kuvarsın biyo-aktifliğinden sorumlu tutulan piezoelektriklenme nedir ?

Alfa-kuvars kristalinde iç yapı simetrisinin bulunmaması elektriksel alan dağılımının da asimetric olması sonucunu doğurur. Kristalin bulunduğu ortamlardaki basınç değişiklikleri kristalde elastik-mekanik deformasyonlar yapar (Basınç etkisi). Bu etki kristal içinde spontan bir elektriklenmeye sebep olur. Bu elektriklenme kristalin polar eksenleri doğrultusunda gerçekleşir. Kristale komşu dipoller de aynı elektriklenmeye neden olur. Dış etkenlerin yönü değişirse piezoelektriklenmenin yönü de değişir. Eğer kuvars kristalinden kesilen levhacığın

polar eksen yönü bir elektriksel alanın yönü ile çakışırsa alfa-kuarsın öz frekansı ile elektriksel alanın frekansı rezonansa gelir ve alfa-kuars levhacığı ultrasonik dalgalar yayar, yani bir ultrason kaynağı olur.

Bu bilgiler ışığında kristalin piezoelektriklenme özelliğinin biyo-aktifliği şöyle açıklanabilir :

Piezoelektriklenme ile kristalin yüzeyinde momentan aktif merkezler oluşur. Proteinler (sıvı kristaller) adsorbsiyon ile kristalin yüzeyinde tutulurlar. Bu olay sıvı kristallerin bağ yapılarını koparabileceği gibi, bu yapılarda değişikliğe de neden olabilir. Yüzey katalizi ve kemisorbsiyon mekanizmasından başka birşey olmayan bu etkileşimde alfa-kuars partiküllerinin heterojen katalizör rolü oynadığı söylenebilir. Ayrıca ultrasonik dalgaların sürekli olarak geçtikleri ortamlardaki sıvılarda maksimum genleşme ve sıkışmalarla ilgili olarak mikroskobik patlamalar şeklinde şiddetli mekanik etkiler yaptığını gözden uzak tutmamak gerekir (27).

Kristal silikanın oda ısısında havada mekanik olarak 30 dakika boyunca parçalanması önemli miktarda silikona bağlı radikal oluşturur ve bu radikaller zamanla bozulur, havada 30 saatlik bir yarılanma ömrü gösterirler, sıvı ortamda (OH)- radikallerini salma özelliğine sahiptirler. Bu özelliğiyle yeni parçalanmış silika biyolojik olarak yaşlı silikadan daha reaktiftir. Ancak öğütmeden 4 hafta sonra bile bu özellik % 20 oranında korunmaktadır. Bu da silikona bağlı radikallerin bozulmasının en az iki yolu olduğunu düşündürmektedir; ortalama 30 saatlik yarı ömrü olan hızlı bozulma ve daha uzun yarı ömrü olan daha yavaş bir bozulma. Bozulma mekanizması olasılıkla atmosferde bulunan ve

trace miktarlardaki su buharını da içeren kimyasal maddelerle etkileşimle ilişkilidir (56).

Silika biyolojik membranlardaki lipidleri peroksidedebilir. Bu etki silikanın öğütülmesiyle artar. Yukardaki görüşe göre bu artış yeni parçalanmış silika ile su arasındaki reaksiyon sonucu salınan (OH)- radikalleri ile ilişkili olabilir. Lipid peroksidasyon hücresel hasardan sorumlu bir mekanizma olarak ileri sürüldüğüne göre, silikanın membran bütünlüğü üzerine olan hemoliz ve LDH salınımı gibi bazı zararlı etkileri bu mekanizma aracılığı ile olabilir (56).

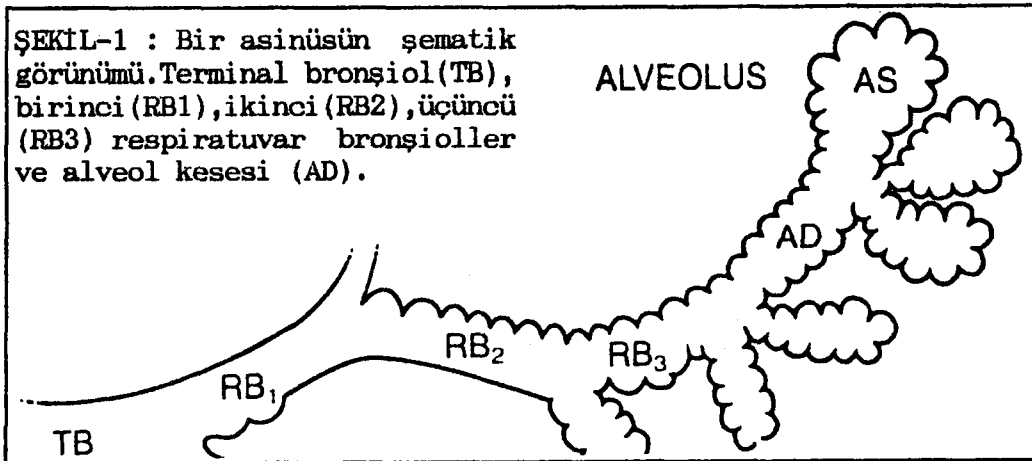
Anlatılan bu mekanizmalar taş kırıcılığı, kaya delici-liği, tunelcilik ve kuars değirmenciliği gibi operasyonlarda yeni parçalanmış silikanın ekspozisyonuyla görülen akut silikozisin patogeneziyle yakından ilgili olmalıdır.

PATOGENEZ

Kuvars - alveoler makrofaj etkileşimi;

Silikozisin patogenezinde silika ile pulmoner makrofaj-lar arasındaki etkileşimin anahtar rol oynadığına inanılmaktadırdır (19,49). Ancak hemen belirtmek gerekir ki silikozis deyimiyle genelde ifade edilen, ılımlı toz ekspozisyonuyla onyıllar içerisinde gelişen ve fibrozisle sonlanan klasik kronik nodüler silikozisdir. Bu kliniko-patolojik gidişte makrofajların primer rolü kanıtlanmıştır. Ancak tozun yoğun dozlarına kapalı ve korunmasız ortamlardaki kısa süreli masif ekspozisyon, tip-II alveoler hücreler ve surfaktanla olan etkileşimlerin önemini ön plana çıkarmakta, makrofajlar aracılığıyla oluşan fibrozis sekonder bir olay durumunda kalmaktadır.

İşyeri ortamındaki kuvars partikülleri değişik çaptadır, ancak 1 mikrondan küçük olanların daha fibrojenik olduğuna inanılmaktadır (49). Tozun çapı, şekli, kitlesi, aerodinamik ve diğer fizik özellikleri solunum yollarının değişik yerlerinde toplanmasına neden olur. Bu faktörler içerisinde en önemlisi partikül çapıdır (19,49). Ortalama aerodinamik çapı 10 mikrondan büyük olan partiküller çoğunlukla burun ve posterior orofarenkste tutulurlar. 5-10 mikron çaplı partiküller büyük ve orta çaplı hava yollarında depolanırlar. 0.5-5 mikron çaplı partiküller küçük hava yolları ve alveollere ulaşabilmesine karşın, insan akciğerlerinde biriken silika partiküllerinin ortalama çapı 0.5-0.7 mikron arasında değişmektedir. 0.5 mikrondan küçük olanlar ekspirasyon havasında asılı kalabildiklerinden uzaklaştırılabilir ya da alveollerde depolanabilirler. Silika partikülleri primer lobüler arası alveoler duktus bifurkasyonlarını tercih ederler, alveol duvarında birikimleri rastlantısaldir (19) (Şekil-1). Proksimaldeki bronşial mukus adacıkları arasında veya alt solunum yollarının nonsiliyer membranı üzerinde oturan partiküller ya makrofajlar tarafından fagosite edilir ya da transepitelyal yoldan doğrudan doğruya interstisyuma ulaşabilirler.



Bu şekilde gelişen hastalıkta silikozisin yaygınlığını belirleyen faktörler Tablo-1 de özetlenmiştir (19).

TABLO-1 : Hastada bireysel olarak silikozisin yaygınlığını belirleyen faktörler

KATEGORI	ÖRNEK
Silika dozu	Ortamdaki toz düzeyi, iş türü, hijyen koşulları
Ekspozisyon süresi	Çalışma süresi (yıl)
Tozun natürü	Polimorf silika, kuvars, kristobalit
Tozun kompozisyonu	Serbest silika yüzdesi, diğer silikatlar
Bireysel değişkenler	Genetik, solunum ve iş alışkanlıkları
Birlikte bulunan hastalıklar	Tüberküloz, romatoid artrit

Tozun akciğerlerde depolanmasının solunum örnekleri ve partikül temizlenme mekanizmaları ile ilişkisi vardır. İn hale edilen tozun % 80'den fazlası ekspozisyondan kısa süre sonra elimine edilir. Nitekim sıçanlarda yapılan çalışmalarda ekspozisyondan 6-12 ay sonra tozun ancak %20'si akciğer külü örneklerinde gösterilebilmiştir (19).

Partikülün yüzey özelliklerindeki değişiklikler, surfaktan lipidleri ve alveol yüzeyindeki diğer maddelerle kaplanması, invitro olarak tozun alveoler makrofajlar üzerindeki toksisitesini büyük oranda azaltmaktadır (19,30,49).

Farelerde kısa süreli silika ekspozisyonundan önce alveoler yüzeyde dağınık olan makrofajların, partiküllerin depolanma yeri olan alveoler duktus bifurkasyonlarında yoğunlaştığı gösterilmiştir (19). Bunu alveol sıvısında bulunan komplemanın (C), özellikle kuvvetli bir kemotaktik olan C5A'nın aktivasyonu

sağlamaktadır. Makrofajlardan salınan kemotaksinlerle proteazların aktive ettiği C5A, bu olayı artırır. Alveollerdeki partikülleri alan makrofajlar bronkoalveoler köşelerdeki mukosiliyer taşıyıcı sisteme ivme kazandırır.

Normalde pulmoner parankimdeki bir hücre yenileme sistemi tarafından sağlanan makrofajlar fagositik bir stimulusun varlığında;

1. Serbest makrofajların çoğalmasının artması
2. Kandan akciğerlere monosit geçişinde artış
3. İnterstisiyumdaki öncü hücrelerin üretiminde ve salınımında artış ile çoğalırlar (112).

Makrofaj, kristali enkapsülasyonla alır ve stoplazmasında sekonder lizozomlar oluşur (16). Hücre içi ve dışı fosfolipidlerle reaksiyona giren silika, lizozom membranını hasarlandırır ve çeşitli toksik maddeler, proteolitik enzimler ve lizozomal hidrolazlar salınır. Bu da hücre hasarı yapar. Diğer yandan alfa-kuvars etkisiyle oluşan mitokondri hasarı, hücre içi metabolizmasının enerji kaynağını oluşturan mitokondrial ATP sistemini olumsuz etkiler ve buna bağlı hücre hasarı kolaylaşır.

İster hava yollarında, ister interstisiyunda olsun makrofaj silikayı aldıktan sonra dört sonuç düşünülmelidir:

A) Makrofaj silikayı mukosiliyer klirens sisteminin dışında yeni bir lokalizasyona ya da lenfatikler yoluyla lenfoid dokuya taşıyabilir. Hava yolu epiteline penetre olma yeteneğindeki alveoler makrofajlar (A.M.) partikülleri interstisiyel alana taşıyarak orada uzun süre kalmalarını sağlarlar. Silikanın alveoler tip-I hücrelere etkisiyle hücreler arası sıkı bağların gevşemesinin de bu geçişe katkısı olabilir.

İnterstisiyuma ulaşan toz burada kalabileceği gibi, tabakalar boyunca bölgesel lenf dokusu, hiler lenf bezleri ve subplevral lenfatiklere kadar iletilebilir. Akciğerlerdeki tozun çoğu makrofajlar içerisindedir.

B) Makrofaj ölerek proteolitik enzimlerini ve partikülleri salabilir. Ancak bu eski görüşün aksine, silikaya ekspozе olan makrofajların normal fonksiyon ve canlılık gösterdikleri bugün bilinmektedir. Sağlıklı Vermont granit işçilerinin lavaj makrofajları %90 oranında silika içermelerine karşın canlılık ve fonksiyonlarının normal olduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda da deneysel olarak benzer sonuçlar alınmıştır (19).

C) Makrofaj yaşayabilir, fakat komşu hücre ve dokuları hasarlatma yeteneğindeki toksik ürünleri salgılayabilir.

D) Makrofaj, diğer hücrelerin fonksiyon ve davranışlarını etkileyecek olan mediyatörlerin salınımı için stimüle edilebilir. Bu olaylar ve bunların diğer hücrelerle etkileşimleri Şekil-2'de şematik olarak gösterilmiştir.

Fagositik yanıt, makrofajların sayısı ve dağılımı yanında partikül ile hücre membranının etkileşimi ve buna eşlik eden biyokimyasal değişikliklerle ilişkilidir. Bu değişiklikler; oksijen tüketiminin artması, glukozun karbondioksit'e dönüşümü ve peroksitlerin oluşumudur (25). Fagositoz esnasındaki metabolik yollardan biri peroksidasyon sistemidir. Antibakteriyel etkinlikte önemli rolü olan bu komponentin aşırı üretimi toksiktir. Çünkü oluşturduğu serbest radikaller (Superoksit, hidroksil radikalleri, tek oksijen, hidrojen peroksit gibi) biyolojik sistemlerin lipid peroksitleri üzerine son derece zararlıdır. Kuvars olasılıkla A.M. membranına bağlı poliansatüre yağ asitleri ile etkileşerek

lipid peroksit miktarında önemli artış yapar (12,24). Bu ve ara ürün serbest radikallerin oluşumu membran yapısı ve fonksiyonunu etkiler. Oluşan serbest radikaller otooksidasyonla hücre membranını hasarlandırabilir. Kuvars ile hücre aktif radikalleri arasındaki etkileşim sonucu membran üzerinde sitotoksik etkiler oluşturan reaksiyonlar oluşur (25). Polivinil N-piridinoksit (PVNO) ve mineral suyun koruyucu etkisi, kuars üzerindeki biyolojik aktif grupların blokajı ya da hücre membranlarının stabilizasyonu yoluyla olabilir (25,30).

Yine membran lipid peroksidasyonu ile kuvars, bir fosfolipaz-A2 aktivatörü gibi davranarak membran fosfolipidlerinden arasıdonik asit salınımını artırabilir. Sikloksigenazların buna ardışıklık eden aktivasyonu ile arasıdonik asitten endoperoksitler yoluyla prostaglandin (PG) salınımı artar. Bu da hücresel immün yanıtı baskılar. Invitro olarak 3-Hidroksitimidin değerleri ve lenfokin üretiminin azalmasıyla bu gösterilmiş ve bir PG sentez inhibitörü olan aspirin, immünolojik parametreler üzerine olan bu etkiyi düzeltmiştir (53).

Alveoler tip-I hücre hasarı, alveoler lipidlerin kemotaktik etkisi ve makrofajlardan salınan PG'lerin kapiller permeabiliteyi artırıcı etkileri nedeniyle bir yandan alveollerde makrofaj kümülasyonu artarken, diğer yandan aktive makrofajlardan salınan kemotaktik mediyatörler ve lökotrien-B₄ (LTB₄), nötrofillerin de olay yerine göçünü sağlarlar. Böylece partikülün depolandığı yerlerde canlı bir inflamatuvar yanıt oluşur (19,33,49). Aktive makrofajlar gibi nötrofiller de kollagenaz, elastaz ve diğer proteolitik enzimleri sekrete edebilirler. Bu enzimler spesifik olarak ekstrasellüler doku matriksini parçalarlar. Nötro-

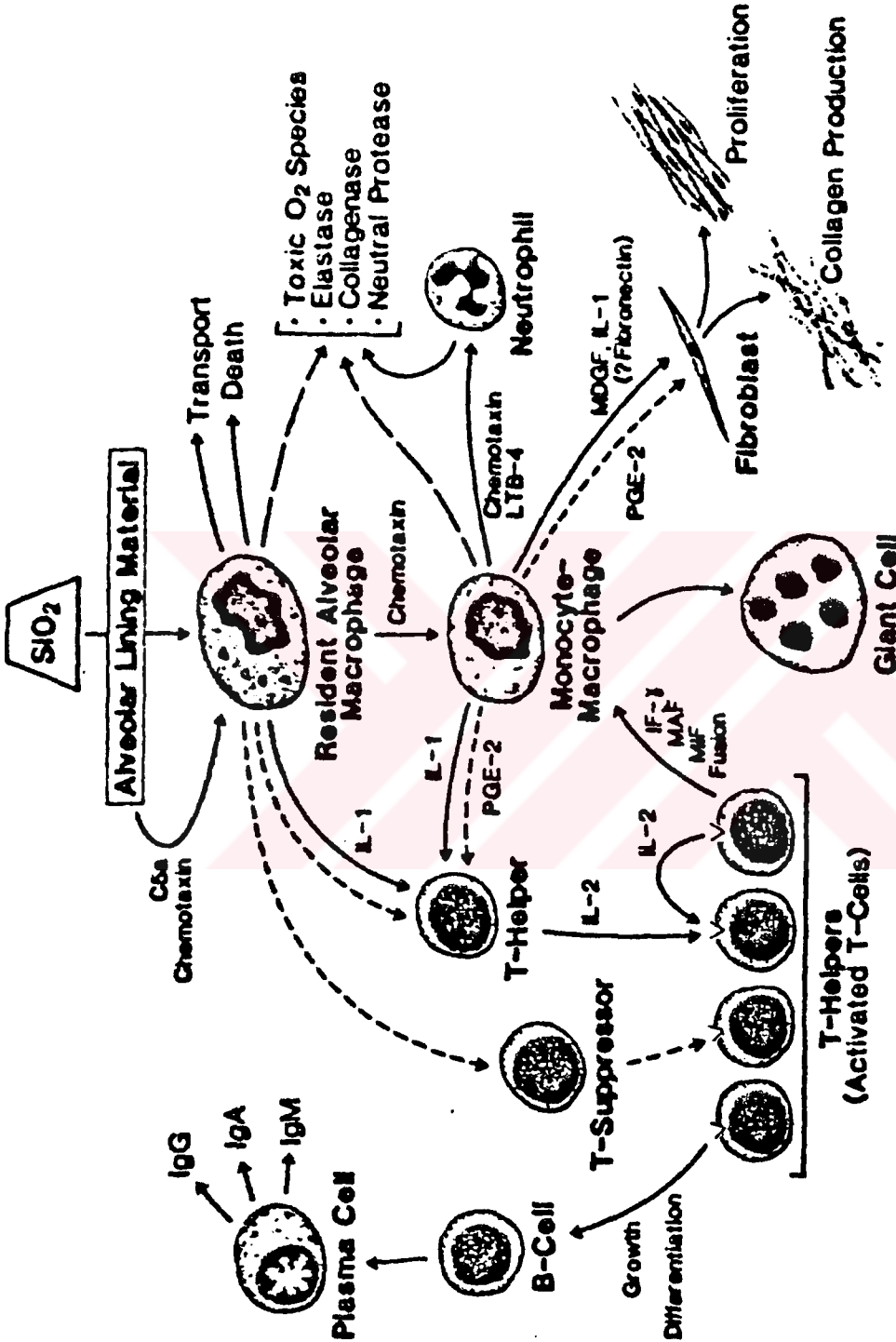
filler toksik oksijen radikallerini de salgılayabilirler. Böylece nötrofillerin de toplanmasıyla anti-oksidan ve anti-proteolitik faktörler yetersiz kalabilir ve DOKU HASARI meydana gelir (19).

Yukarıda açıklandığı gibi sonuç olarak akciğerlerin parankimal hücreleri ve yapısal komponentlerinin hasarından sorumlu makrofaj ve nötrofil ürünleri :

- 1.Asit hidrolazlar
- 2.Nötral proteazlar (proteinazlar)
- 3.Toksik oksijen metabolitleri
- 4.Araşidonik asit metabolitleri
- 5.Kompleman komponentleri (makrofajlardan)
- 6.Büyüme faktörleridir.

Makrofaj-Lenfosit etkileşimi ve immünglobulin üretimi;

Silikayı alan makrofajlar lenfosit ve diğer monosit, makrofajları etkileyen maddeler salgılamaktadır. Bunlardan biri Interlökin-1'dir (IL-1). Primer olarak monosit,makrofajlar tarafından üretilen bu düşük molekül ağırlıklı protein, duyarlı helper,inducer T lenfositlerini IL-2 salgılamak üzere stimüle eder. IL-2, T hücre proliferasyonunun potent bir uyarıcısıdır. Böylece çoğalmış ve aktive olmuş bir T-helper hücre popülasyonu oluşur. Bu aktive T lenfosit popülasyonu, monosit,makrofajların fonksiyonunu etkileyecek olan makrofaj aktive edici faktör (MAF),interferon gama (IF-G), makrofaj migrasyon inhibe edici faktör (MMIF), makrofaj füzyon faktör (MFF) gibi çeşitli mediyatörler salgılayabilir. Bunlar ve aktive makrofajlardan salınan kemotaksinler olay yerinde yeni monosit,makrofajların toplanmasını sağlar.



ŞEKİL-2: Silikozis gelişiminde hücreler arası etkileşimler ve mediyatörler. Stimulatörler düz çizgilerle, supresif etkiler kesik çizgilerle gösterilmiştir. SiO₂: Kristal silika; C5a: Aktive kompleman-5; Chemotaxin: Kemotaksinler; IL-1:interlökin-1; IL-2: interlökin-2; PGE2: Prostaglandin-E2; IF-1:interferon-gama; MAF: Makrofaj aktive edici faktör; MIF: Migraşyon inhibe edici faktör; LTB-4: Lökotrien-B-4; MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü.(19)

Aktive T hücreleri tarafından üretilen büyüme ve farklılaşma faktörlerine yanıt olarak B hücreleri çoğalır, plazma hücrelerine farklılaşır ve poliklonal immünglobulinleri (Ig) üretir. Makrofajlardan salınan IL-1'in B hücrelerini stimüle edebileceği bilindiği gibi, yukarda tanımlandığı şekilde indirekt olarak T hücreler üzerinden de etki edebilir. Ig'lerin silikozisdeki rolü açık değildir. Bunlar immün kompleks formasyonu veya diğer mekanizmalarla inflamasyona destek sağlayabilir ya da hastalığın varlığının işareti olan masum bir epifenomen olabilirler (19). Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında Ig'lerin konsantrasyonunun artışına ek olarak hastaların çoğunda poliklonal bir hipergamaglobulinemi vardır. Buna sıklıkla dolaşan antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) ve immün kompleksler eşlik eder. Tüm bunlar humoral immün sistemin nonspesifik poliklonal bir stimülasyonunu düşündürmektedir. Silika ekspozisyonu ile indüklenen bu hatalı immün olay, romatoid pnömokonyoz, skleroderma ve ender görülen renal glomerüler hastalık gibi patolojilerin gelişmesine yardım eder.

Fibrogenesis;

Fibrozis, bir dokunun normal parankim elemanlarının interstisiyel fibroblastlar ve bunların salgıladıkları ürünlerin bozuk birikimiyle yer değiştirmesidir (33). Diğer birçok akciğer patolojisinde olduğu gibi, ilerlemiş silikozisin önde gelen bir bulgusudur (19). Fibroziye öncülük eden fibroblastların toplanmasında ve proliferasyonunda A.M.'lar asıl rolü oynamaktadır (40). Bu bakışla, makrofajlardan iki mediyatör idantifiye edilmiştir: Fibronektin ve Alveoler makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (AMDGF).

FIBRONEKTİN; 440000 dalton molekül ağırlıklı bir glukoproteindir. Fibroblastların toplanmasını, yapışmasını ve replikasyonundaki sinyallerden birini sağlar.

AMDGF; 18000 dalton molekül ağırlıklı bir peptiddir. Fibroblast replikasyonunun ikinci sinyalini sağlar. Bu iki mediyatör birlikte fibroblastların replikasyonuna ve fibroblast popülasyonunun lokal birikimine olanak sağlar. Ancak, invivo olarak fibrozisin gelişebilmesi için doku hasarının varlığı gereklidir (33). Aktive T-lenfosit ürünleri, özellikle IF-gama ,AMDGF sekresyonunun potent stimülatörleridir (19). Silikayla aktive olan makrofajların IL-1 üretimi, helper T popülasyonunun aktive olması ve çoğalması üzerine direkt etkilidir. Aktive T hücreleri IF-gama salgılar ve bu da diğer monosit,makrofajların MDGF salgılamasını stimüle eder. Makrofajlar tarafından IL-1 üretiminin de fibroblastlar üzerine stimülatör bir etkisi olmalıdır.

Aktive makrofaj ürünleriyle stimüle edilen fibroblastların da makrofajlardan PGE2 salınımını stimüle ettiği bilinmektedir (33). Bu maddenin, fibroblast proliferasyonu üzerine inhibitör etkisi vardır (13). Ayrıca bu madde kollagenin bir kısmını intrasellüler olarak parçalayarak fibroblastların tip-I kollagen üretimini azaltabilir.Oysa fibroblastların tip-III kollagen üretimi bundan etkilenmez. Böylece PGE2, fibroblastların ürettiği kollagenin tipini düzenleyebilir ve fibrotik yanıtın regülasyonunda önemli rolü olabilir.

Fibroblastlar normal alveoler parankimin 1/3'ini oluşturur ve alveol duvarının ekstrasellüler matriksini yaparlar. Bu ekstrasellüler matrikste kollagenden başka elastik lifler, glukoproteinler ve proteoglikanlardan oluşan bir karışım vardır.

Fakat fibrotik olaylardan sorumlu olan ana komponent interstisiyel kollagendir. Bu, akciğer kuru ağırlığının % 15'ini oluşturur. Normal akciğerlerde tip-I/tip-III kollagen oranı yaklaşık 2/1'dir. Fibroblastlar daha çok tip-I kollagen üretirler.

Silika-Surfaktan etkileşimi;

Alveoler tip-II hücreler (granüler pnömositler) tarafından üretilen surfaktan, epitel yüzeyini kaplayan kompleks bir maddedir ve akciğerlerin fonksiyon yapabilmesi için gerekli olan ekspansiyon durumunu sürdürmesini sağlar. Surfaktanın etkinliğinde önemli rolü olduğu bilinen fosfolipid kompleksleri alveol yüzey gerilimini azaltarak atelektaziye önlediği için "antiatelektatik faktör" olarak adlandırılır. Bunlardan en önemlisi olan dipalmitol fosfatidilkolin, tip-II hücreler tarafından sentezlenir. Tip-II hücreler aynı zamanda ekstrasellüler surfaktanın yeniden yapılanmasını ve kullanımını sağlarlar. Duktus alveolariste yer alan clara hücreleri tarafından üretilip salgılanan apoproteinlerin alveoler boşlukta surfaktan lipidleriyle etkileştikleri ve tip-II hücrelerle alveol arasında fosfolipidlerin dolanımında önemli rol oynadıkları konusunda bulgular vardır. Genç deney hayvanlarında surfaktan komponentlerinin dolanım süresi birkaç saattir (24). Surfaktanın parçalanıp uzaklaştırılması A.M.'dan çok tip-II hücrelerle ilişkilidir.

Kuvars tozuna ekspoze edilen hayvanlarda fibrozis gelişiminden önce surfaktan düzeyinde büyük bir artış olur ve tabakalı myelin benzeri çok sayıda stoplazmik inklüzyonlar içeren çok sayıda büyümüş A.M gösterilir (24,30,42). Surfaktan dolanımının özellikle geri dönüş fazındaki etkileşimler (inorganik tozlar, fibrojenik tozlar, ağaç ürünleri, viral etkenler, antimetabolit-

ler) ters bir stimulusla alveoler boşlukta surfaktan fosfolipidlerinin uptake'inde apoproteinler veya apoprotein-fosfolipid ürünleri düzeyinde bir azalma yapabilirler (24). Tip-II hücrelerin proliferasyon veya deskuamasyonunun olaya katkısı açık değildir (42). Bazı otörler hücrelerin katabolik aktivitesinin azaldığını, diğerleri ise aktivitenin arttığını ancak, bununla uyumlu olan sentez hızındaki büyük artışları kompanze edemediğini ileri sürmektedirler (42). Yoğun silika ekspozisyonunu takiben gelişebilen alveoler lipoproteinozis, atipik fibrozisle birlikte alveol duvarları normal yapısını korurken alveollerin yoğun amorf konsolidasyonu ile karakterlidir. Koleksiyon başlıca dipalmitol lesitin formundaki fosfolipidlerden oluşur (59). Yani akut silikozisdeki alveoler dolum bir proteinozis değil, lipidozistir. Surfaktandaki protein-fosfolipid bileşimi, nonspesifik bir kompleksdir (29). Lipidozisle fibrozis arasındaki ilişki ekspozisyonun yoğunluğu ve kuvars partikülünün akciğere ulaşma hızı ile ilişkili gibi görünmektedir. Kısa süreli yoğun depolanmada lipidozis ön plandadır. Oysa daha küçük miktarların yavaş birikimi hücrel nodülasyonlar şeklinde fibrozis gelişimi için fırsat yaratır (29,42). Lipidoziste lipidlerin hızlı birikimine bağlı olarak partiküller makrofajlardan izole edilir. Partikül yüzeyini tamamen kaplayan dipalmitol lesitin (DPL) tozun makrofaj üzerine olan toksisitesini başlangıçta tamamen önler. Ancak çok yoğun toz ekspozisyonunda surfaktanda önemli azalma olacaktır. Lesitinle kaplanmış olan kuvarsın A.M. tarafından fagosit edildikten sonra yeniden toksik aktivite kazandığı, pulmoner makrofaj lizozomlarında lesitin hidrolizini katalize edebilen fosfolipaz enzimlerinin bulunduğu gösterilmiştir (59). Diğer yandan hem kuars-makrofaj etkileşiminin

önlenmesine bağlı olarak Pg yapımının azalması, hem de lipid akümülayonu nedeniyle olan Pg dilüsyonu, makrofaj akümülayonunu ve fagositoz fonksiyonunu bozarak fibrozisi bir ölçüde önler (29).

PATOLOJİ

Silikozisin histopatolojisi hastalığı oluşturan mekanizmalara ışık tutar.İnsandaki patolojik çalışmalar zaman süreciyle uyumlu olarak giderek artan şiddette değişiklikler gösterir (19). Bu, aynı zamanda Tablo-1'de sıralanan faktörlerle de ilişkilidir. Doku reaksiyonunun üç tipi ayırt edilmiştir; 20-40 yıl süreli orta dereceli ekspozisyonlarda KRONİK, 5-15 yılda ve artan partikül dozunda AKSELERE ve 5 yıldan kısa sürede partiküllerin yoğun alveoler depozisyonuyla olan AKUT DİFFÜZ form (64).

KRONİK SİLİKOZİS, solunabilir kuvars konsantrasyonunun % 30'dan az olduğu işyerlerinde görülür. Nodüller genellikle ekspozisyondan 20 yıl sonra ortaya çıkar ve yuvarlaktır, fakat oval ya da hafif lobüllü olabilir. Yayılım düzensizdir, ancak lezyonlar üst loblarda daha belirgindir. Bu, olasılıkla akciğer tabanlarında tozun temizlenme mekanizmalarının daha iyi olmasıyla ilişkilidir (64).

Minimal lezyon, içerisinde toz partiküllerinin konsantre olduğu bir makrofaj birikiminden oluşur. Silikotik nodül gelişimi, hücreler ve tozla çevrili bir merkezi farklı yapı gösterir. Mikroskopik olarak klasik silikotik nodül üç zona ayrılabilir. Santral zon, yoğun hyalinize fibröz doku halkalarından oluşur. Yaşlı nodüllerde nisbeten asellüler olan bu zon, genç nodüllerde büyük makrofajlardan zengindir ve bir miktar toz içerir (19,64). Ender olarak çok hücreli makrofajlar da bulunur. Orta zon soğan

zarı biçiminde konsantrik dizilişli kollagen liflerden oluşur. Periferik zon daha gelesigüzel yerleşimli kollagen lifleri ile toz yüklü makrofajlar, monositler ve lenfositlerden oluşur. Nöt-rofiller seyrekler. Çevre interstisiyuma doğru konnektif doku bandı yayılır. Büyük ve olasılıkla yaşlı silikotik nodüller tozla birlikte ve genellikle tabakaların üzerine dağılmış bir şekilde genellikle fibrozis tabakaları gösterirler. Tozun çoğu periferik yerleşimlidir. Daha çok inflamatuvar lezyonlar gibi görünen bu nodüller kollabe olur ve bunların çevresinde yeni toz ve reaktif inflamasyon tabakaları oluşur. Lezyonlar büyüdükçe komşu nodüllerle birleşir ve biri diğerinin içinde söner. Çevre akciğer dokusu giderek distorsiyone olur ve nedbeleşir. Parankimde lokalize olan nodüller dokuyu düzensizleştirir ve hasarlandırır. Hava yollarına, kan damarlarına ve plevraya komşu olan nodüller, bu yapıları etkiler (19).

Respiratuvar bronşiolleler çevresinde başlayan fibrotik nodül gelişimi, küçük arter ve venlerle ve bunların lenfatikleri ile yakın komşuluktadır (64). Nodüllerin çapı genellikle 2-6 mm. dir. Başlangıçta üst zonların periferinde lokalize olan nodüller zamanla tüm akciğere yayılır. Nodüllerin koalesans ve konglomerasyonuyla, masif fibrotik lezyonlar gelişir. Bunlar daha çok üst loblardadır. Bunlar fibrozisle birleşmiş nodüllerden oluşur ve oblitere olmuş kan damarları ile bronşları içerir. İçlerinde iskemik nekroza bağlı kaviteler gösterilebilir, fakat geçmişte kavite varlığı en çok tüberkülozla birlikte bulunmuştur (64).

Akciğer yapılarının kontraksiyonu ile karakterli olan komplike silikozisde üst loblarda kontraksiyon, alt loblarda amfizematö değişiklikler ve sıklıkla büyük buller vardır. Plev-

ral yapışıklıklar sıktır. Lezyonların interlober fissürleri atladığı bildirilmiştir. Tozun son toplanma yeri olan lenf nodüllerinde zayıf yumurta kabuğu (eggshell) kalsifikasyonlar gösterilmiştir.

Romatoid silikozisde nodüller nisbeten daha büyüktür ve nekrotik merkezler içerir. Lezyon ilk kez kömür işçilerinde "Caplan sendromu" olarak tanımlanmıştır. Artrit ve RF (+)'liği lezyonlara eşlik eder. Caplan sendromu kuvarsa bağlı değildir, fakat belirgin romatoid artrit varlığı silikozisin ataklarını ve progresyonunu artırır (16).

Tüberküloz eklendiğinde bazan kazeöz granülomlar görülebilir, fakat histolojik reaksiyon nonspesifik olabilir.

Progresif masif fibrozis (PMF), nodüler lezyonların konglomerasyonu ile gelişir (49). Patologlar histolojik kesitte en az 2 cm çapı kriter olarak kabul ederken ILO-1980 klasifikasyonuna göre radyologlar akciğer grafisinde çapı 1 cm'den büyük olan herhangi bir opasitenin varlığını PMF olarak kabul ederler (49).

Kavitasyon varlığında üç neden düşünülmelidir: İskemik nekroz, tüberküloz ve romatoid artrit.

Respiratuvar bronşoller çevresinde gelişen fibrotik nodüller ve fibrozis, hava boşluklarında "traksiyon veya skar amfizemi" diye adlandırılan değişikliklere neden olur.

AKUT SİLİKOZİS saf alfa-kuvarsın yüksek konsantrasyonla rını yoğun olarak ekspozite olan işçilerde kısa sürelerde gelişir. Histolojik olarak pulmoner alveoler lipoproteinozisi taklit eden bir tablo oluşturur. (14,19,23,49). Alveollerde tip-II hücre hiperplazisi ve küboidal metaplazi vardır. Fosfolipidlerin (özellikle dipalmitol lesitin) ve nötral lipidlerin alveolde birikimi

artar. Nötrofillerin baskın olduğu bir inflamatuvar hücre birikimi vardır. Makrofajların fagositoz ve partikülleri uzaklaştırma işlevi bozulur. Silikotik nodüllerin formasyonu genellikle kötüdür. Akut silikozis patolojik olarak kronik silikozisten şu farklılıkları gösterir:

1. Silikotik nodüller daha küçük ve daha seyrek, bazan hiç bulunmayabilir.

2. İnterstisiyel fibrozis ve mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterli pnömoni daha diffüz ve daha belirgindir.

3. Akciğerlerin drene olduğu bölgesel lenf nodülleri daha az tutulur.

4. Her iki formda da plevral tutulum sıktır, ancak hızlı gelişen hastalıkta çok erken ortaya çıkar.

5. Alveoler boşluk değişik bir madde içerir. Zayıf PAS (periodic acid schiff) (+) olan bu granüler materyal, hücre artıkları ve yarık şeklinde çatlaklar içerir. Hücreler olasılıkla degenere tip-II hücrelerdir. Bunlar surfaktana benzer amorf, pembe hyalin bir sıvı salarlar. Kolesterol, yağ ve protein içeren bu sıvı alveolleri doldurur ve hava yollarını tıkar. Böylece alveoler lipoproteinozisin klinik görünümüne neden olur (14).

Elektron mikroskopik incelemede akut silikoziste ultrastrüktürel olarak şu değişiklikler gözlenir; Büyümüş kümeler oluşturan granüler pnömositler (tip-II hücreler), sayısız osmiofilik lameller cisimlerle, iyi sınırlı kaba endoplazmik retikulumla, multiveziküler cisimciklerle, dallanmış kristalları olan vakuollü mitokondrilerle ve fokal intrastoplazmik membranöz düzensizlik alanları ile karakterlidir. Alveol duvarı kalınlaşmıştır ve az miktarda kollagen, bazan silikotik nodüller ve

mononükleer infiltratlar içerir. Alveollerde tip-II hücrelerden daha büyük ve değişken yapıda, güçlü osmiofilik ikinci bir hücre grubu daha bulunur. Bazılarında yoğun degeneratif değişiklikler vardır. Intraalveoler hücre stoplazmalarında ve kesit sırasındaki artıklarda kabaca polieder yapıda silika parçaları görülür. Özetle bu patolojiler alveol epitelinin primer değişiklikleri, granüller pnömositlerin hiperplazisi, surfaktanın aşırı üretimi, mononükleer hücre infiltrasyonu ve bazan interstisiyel fibrozisle karakterlidir (31,62).

AKSELERE SİLİKOZİS ise; saf kuarsın yüksek konsantrasyonlarına 5-10 yıllık ekspozisyondan sonra gelişen klinik ve patolojik olarak intermediate bir formdur (23,49). Alveolü sınırlandıran hücrelerde, makrofaj ve fibroblastlarda belirgin artış vardır. Işınsal retikülün ve kollagen lifleri gösteren çok sayıda erken silikotik nodül bulunur. Olgun silikotik nodüllerde görülen karakteristik konsantrik tabakalanma bu nodüllerde yoktur. Başlıca bronşiolle ve damarlar çevresinde, paraseptal dokulardadırlar. Özetle alveoler lipoproteinozis olmaksızın erken nodül formasyonu ve septal inflamatuvar infiltrasyon vardır.

KLİNİK

Silikozisi kronik, akselere ve akut olarak sınıflandırmak klinik değerlendirme için uygundur. Ancak bunları birbirinden keskin sınırlarla ayırmak olanaksızdır (47).

Klasik kronik silikozisde 20 yıllık ekspozisyondan önce akciğer grafisinin bulgu vermesi enderdir ve genellikle basit nodülasyonlar vardır. Bu nodülasyonların erken fazı "Kar fırtınası" görünümü verir. Bu dönemde genellikle semptom ve bulgu yok-

tur.ilk semptomlar radyolojik bulgulardan yıllar sonra ortaya çıkar. Kronik silikozisin bu basit formunda bunlar genellikle öksürük ve balgam çıkarmadır. Olasılıkla hava yollarının toza bağlı kronik irritasyonu ve hastaların çoğunda uzun süreli sigara içimine bağlıdır (17,17,24,64). Kuvarsın spesifik etkisine bağlanamayacak olan bu erken semptomlar bir yana bırakılacak olursa, silikozis lehine yorumlanabilecek olan ilk semptom efor dispnesidir. Bu genellikle komplike silikozis radyolojisi ile birlikte (17,64). Ekspozisyonun yoğunluğu ve radyolojik progresyonla uyumlu olarak dispne erken ortaya çıkar ve şiddetlenir (16,17). Komplike hastalıkta lobların kontraksiyonu akciğerin fonksiyonel dokusunu azaltır, hava yollarını ve kan damarlarını baskılar. Bu dönemde öksürük ve balgam artar. İskemik nekroz ya da tüberküloza bağlı kavite varlığında bu semptomlar daha da artar.Silika partikülü bakteriyel ve viral partiküllerin solunum yoluyla girişini kolaylaştırır ve enfeksiyona direnci düşürür. Olağan patojenlerle alt solunum yolları enfeksiyonlarına giderek artan bir yatkınlık vardır. Özellikle intrasellüler mikroorganizmalarla görülen enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı iyi bilinmektedir (37). İlerlemiş komplike silikozisde kilo kaybı ve yorgunluk sık görülür. Bu bulgular silikotüberkülozda karakteristiktir.Eski bir çalışmada silikotik kum püskürtücülerin % 25'inde mikobakteriyel hastalık bulunmuş, bunların yarısında başta M. kansasii olmak üzere nontüberküloz mikobakteriler gösterilmiştir. Aynı hasta grubunda diğer granülomatöz hastalıklarda da belirgin bir artış gösterilmiştir.(%2 nokardiozis,%2 kriptokokozis, %1 sporotrikozis) (24,49).

Tüberküloz bugün de az gelişmiş ülkelerde silikotik bireylerde önemli bir problemdir (49). Silikozislilerde tüberküloz çeşitli formlarda görülebilir;

a. Hemoptizi, balganda ARB (+)'liği ve toksemi semptomlarıyla klinik olarak aktif hastalık,

b. Akciğer grafisinde kaviteli ya da kavitesiz kronik lezyonlar

c. Sessiz fibrotik lezyonlar (16).

Fibrozis ve kompenzatrik amfizemin yayılımı akciğer fonksiyonlarının ve bu yolla sirkülasyonun ciddi şekilde bozulmasına neden olur. Pulmoner vasküler yatağın kaybı ile artan pulmoner hipertansiyon bazan sağ kalp yetmezliğine neden olur. Hipoksemi nedeniyle tüm organ ve dokuların fonksiyonları etkilenir. Kalbin iletim sisteminin de etkilenmesi ile bazan ani kardiyak arrestler görülebilir (16).

Silikozisde romatoid artrit, skleroderma, SLE gibi konnektif doku hastalıklarının insidansında artış bildirilmiştir (18,50). Basit ve komplike silikozisli kum püskürtücülerde yapılan bir çalışmada % 44 oranında ANA(+) bulunmuştur (36). Başka bir silikozisli grupta dolaşan immün kompleksler hastaların %31'inde, RF % 27'sinde (+) bulunmuştur (22). Bu immün patolojilerin silikozis gelişimindeki rolü açık değildir (22). Ancak görüldüklerinde radyolojik ve fonksiyonel bozukluklar daha çabuk gelişir (16). Saf kuvars ekspozisyonu ile akciğer ve diğer sistemlerin kanserleri arasında ilişki gösterilememiştir (54).

Akselere silikozisde hastalığın görünümü kronik hastalıkta görülenlerle aynıdır. Fakat radyolojik bulgular ekspozisyondan 4-8 yıl sonra ortaya çıkar ve semptomlar genellikle ilk 10

yıl içinde gelişir (16). Komplikasyonlar daha erken ve daha sık görülür. Kronik forma göre hastalık kristal silikanın daha yüksek dozları ile ilişkilidir. Akselere ve akut formlarda mikobakteriyel enfeksiyon prevalansı kronik forma göre daha yüksektir. Yeterli kemoterapiye rağmen sıklıkla ilerleme gösterir (64).

Akselere silikozisde genellikle semptomların başlangıcından sonraki 10 yıl içinde solunum yetmezliği ile ölüm olur.

Akut silikozis saf kuvarsın çok yoğun ekspozisyonlarına bağlı olarak aylar içerisinde bulgu veren fatal bir tablodur. Radyolojik olarak pulmoner ödeme ve hava boşluklarına sıvı ve hücrelerin dolduğu diğer hastalıklara benzer. Progresif dispne vardır. Enfeksiyon ve lökositoz olmaksızın, sellüler nekroza bağlı ateş görülür. Fulminan tüberküloz terminal bir komplikasyondur (24,49).

Silikozisde fizik bulgular hastalığın evresi ile ilgili olarak değişir. Basit nodülasyon hiçbir bulgu oluşturmaz. Ancak hava mesafelerinin diffüz tutulumu ve interstisiyel infiltrasyonda raller duyulur. Bronşial distorsiyon ve sekresyonlara bağlı olarak ronküsler duyulabilir. Çomaklaşma silikozisin bir bulgusu değildir. Syanoz sadece ilerlemiş hastalıkta görülür. Solunum yetmezliği ve kor pulmonale, komplike veya akut silikozisin terminal bulgularıdır. Aynı olgularda tedaviye dirençli pnömotoraks da sık görülen komplikasyonlardandır.

Silikozisli hastalarda proksimal tubuli ve glomerüler tutulumla olan böbrek yetmezlikleri bildirilmiş ve bu patolojilerin patogenezi henüz tam aydınlatılamamıştır (53,54,55).

AKCİĞER GRAFİSİ

Akciğer grafisinde görülen reaksiyon örnekleri patoloji ile uyumludur (24,49). Kömür işçisi pnömokonyozlarının değerlendirilmesinde kullanılan ILO-1980 klasifikasyonu, silikozisini radyolojik anormalliklerini incelemekte de kullanılır (34). Araştırma popülasyonlarında bu mutlak bir gerekliliktir ve klinik olguların tanımlanmasıyla raporlamaya olanak verir. Basit silikozisde nodüllerin çapı, yoğunluğu (profüzyonu) ve tutulan akciğer zonu kaydedilir. Profüzyon, standart akciğer grafileri referans alınarak, bir "12 nokta skalası" ile belirlenir. Büyük opasiteler toplam büyüklüklerine göre sınıflandırılır. Kalp, akciğerler, plevral yüzey ve göğüs duvarındaki diğer anormallikler sembollerle ifade edilir. Bu değerlendirmeler tablo-2'de gösterilmiştir (34).

Kronik silikozisin lezyonları basit ve komplike olarak sınıflandırılır. Basit silikozisin lezyonları genellikle heriki üst zonun dış yarısında küçük, yuvarlak, uniform opasitelerdir. Çapları genellikle 1 cm.den küçüktür ve yoğunluğu 1.5-3 mm çapındadır. Bir zon içerisindeki opasitelerin büyüklük ve yoğunluk olarak uniform dağılım göstermesi, hastalığın enfeksiyöz granülom ve hematojen karsinomatozisden ayrılmasında yardımcı olabilir (24). Başlangıçta yumuşak ve background'dan ayrılması güç olan opasiteler zamanla ve ekspozisyonun şiddetiyle uyumlu olarak çap ve profüzyon olarak artarlar ve tüm akciğer alanlarını kaplayabilirler. Bu gidiş esnasında nodüller birleşerek büyük konglomerat lezyonlarını oluşturabilirler. 10 mm.den büyük olan bu nodüllerin varlığında komplike silikozisten söz edilir (PMF). Küçük nodüllerin kalsifikasyonu enderdir ve santral olmasıyla granülomlardan ayrılır (16,24,49). Konglomeratlar genellikle bilateral üst

TABLO-2 : ILO-1980 klasifikasyonuna göre akciğer grafisinde küçük ve büyük opasitelerin şekil ve büyüklükleriyle, sembollerle ifade edilen diğer anormallikler.

KÜÇÜK OPASİTELER :	Yuvarlak	Düzensiz	Çap-Büyüklik
	p	s	< 1.5 mm
	q	t	1.5 - 3 mm
	r	u	3 - 10 mm

BÜYÜK OPASİTELER :

- A :** Çapı 10-50 mm olan tek opasite veya herbiri 10 mm den büyük ve toplam çapı 50 mm yi geçmeyen birden çok opasite.
- B :** A dan büyük ve toplam alanı sağ üst zon büyüklüğünü geçmeyen tek veya daha çok opasite.
- C :** Toplam alanı sağ üst zon alanından büyük olan bir veya daha çok opasite.

SEMBOLLER :

- ax : Küçük pnömokonyotik opasitelerin koalesansı
- bu : Bül
- ca : Akciğer veya plevranın kanseri
- cn : Küçük opasitelerin kalsifikasyonu
- co : Kalbin büyüklüğü veya şeklinde anormallik
- cp : Kor pulmonale
- cv : Kavite
- di : Intratorasik organlarda belirgin distorsiyon
- ef : Effüzyon
- em : Amfizem
- es : Hiler,mediastinal nodlarda yumurta kabuğu kalsif.
- fr : Kaburga kırığı
- hi : Hiler, mediastinal LAP
- ho : Bal peteği akciğer
- id : Kötü sınırlanmış diafragma
- ih : Kötü sınırlanmış kalp kenarı
- kl : Septal (Kerley) çizgiler
- ot : Diğer anormallikler
- pi : Interlober fissür-mediastinal pl kalınlaşması
- px : Pnömotoraks
- rp : Romatoid pnömokonyoz
- tb : Tüberküloz

zonlarda ve periferik lokalizasyonludur. Yuvarlak olma ve plevral yüzeyden ayrı olma eğilimindedirler. Plevradan genellikle 1-2 cm.lik bir blep zonuyla ayrılmışlardır, hatta bazan bleplerin ince çeperi farkedilebilir (24).Plevral yüzeyi kapatan herhangi bir tek taraflı opasite, hasta basit silikozisli olsa bile kanser veya enfeksiyon ekarte edilmeden silikozis lehine düşünülmemelidir. PMF'e genellikle plevral kalınlaşma, akciğer volümünde azal-

ma ve kompenzatrik amfizem eşlik eder. Bu daha çok bazallerdedir ve diafragma yükselmesiyle birlikte (16,64). Pnömotoraks (pnx) genellikle terminal bir komplikasyon olarak bulunabilir. Basit silikozis radyolojik olarak genellikle 5 yıl içinde komplike silikozise değişir (64). Tüberküloz (tbc) veya romatoid artrit (RA) varlığında progresyon daha çabuk ve opasitelerin varlığı daha büyük olabilir (64). Erken koalesan döneminden konglomerat kitlelere doğru ilerledikçe lezyonlar daha yoğun ve daha düzgün kenarlı olurlar. Kitlelerde düzensiz iç kenarlı kaviteler gelişebilir (16).

Mediasten ve hiler lenf bezleri sıklıkla büyür ve trakea ve büyük bronşları baskılayıp daraltabilir. Lenf bezlerinin büyümesi bazan pulmoner nodülasyondan önce görülebilir (64). Büyük mediasten lenf bezleri VCS ve özofagusa bası yapabilir. Lenf bezlerinde yumurta kabuğu kalsifikasyon görülebilir ve bu, silikozis için tipiktir, fakat tanısal değildir (16,64). Silikozis olgularının % 10'unda görülür (49).

Akut silikozisin radyolojisi, histopatolojisinde olduğu gibi kronik silikozisten belirgin şekilde farklıdır (20). Temel radyolojik görünüm, aylar içerisinde hızla gelişen alveoler infiltrasyon ve obliterasyondur. Klasik silikozisin PMF formunda olduğu gibi üst zonlar daha çok tutulma eğilimindedir. Alveol boşluklarının obliterasyonuna bağlı olarak konsolide alanlarda hava bronkogramları görülebilir. Oysa PMF'nin yoğun konfluen kitleleri hava bronkogramı içermez. Bütün akciğer alanları aynı anda ve aynı şiddette etkilenmedikleri için yaygın, düzensiz kenarlı kötü sınırlı nonhomojen konsolidasyon alanları vardır. PMF'de ise opasiteler nisbeten iyi sınırlı ve

homojendir. Akut silikozisdeki alveoler reaksiyonun erken ve hızlı gelişimi, PMF'nin daha yavaş olan progresif değişikliklerinden belirgin şekilde ayrımını sağlar.

Konsolide olmayan alanlarda diffüz retikülonodüler infiltratlar seçilebilir. Pulmoner fibrozisin göstergesi olan periferik hava hapsi, bül formasyonu, akciğer volüm kaybı, hiler ve mediastinal yapıların distorsiyonu görülebilir. Pnömotoraks insidansı akut formda daha yüksektir.

Akselere silikozisde radyoloji, progresif üst zon fibrozisi şeklindedir. Bazan nodüler yapılar olabilir. Bazalarda amfizem varken üst zonlar tamamen PMF'ye uğrayabilir (47). Radyolojik görünüm tüberküloz, sarkoidoz, allerjik alveolite çok benzer, ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

AKCİĞER FONKSİYONLARI

Patolojik bulgular gözden geçirildiğinde fonksiyonel anormallikler daha iyi anlaşılır. Tozun sıklıkla peribronşiyoler fokal depolanmaları ventilatuvar distribüsyon bozukluğu oluşturan ve sonra asinüsleri oblitere edecek en uygun lokalizasyondur (64).

Basit silikozisde pulmoner fonksiyonlar iyi korunur ve ancak ileri evrelerde bozulur. Erken bozulmalar başlıca sigara içimi ve hava yollarının postinflamatuvar değişiklikleri gibi başka faktörlerle açıklanır (24). Ancak uzun süreli yoğun ekspozisyondan kaynaklanan mesleki bronşit akılda tutulmalıdır. Radyolojik lezyonu olmayan ve uzun süreli silikaya ekspoze olan işçilerde sadece FEF 25-75 % ve Vmax 50'de hafif azalma, basit silikozislilerde ise bu değerlerde anlamlı azalmayla birlikte gaz

değişiminde azalma gösterilmiştir (5). Ayrıca basit silikozisli-lerde her radyolojik kategori için FEV1'de 0.24 lt ve VC'de 0.3 lt azalma gösterilmiştir (16). Gaz karışımı, akciğer kompliansı ve diffüzyon gibi diğer testler basit silikozisde normal bulunmuştur. Özetle radyolojik profüzyonla uyumlu olarak artan solunum fonksiyon bozukluğu genellikle mikst tiptedir, obstrüktif ve restriktif öğeleri içerir.

Komplike silikozisde restriksiyona ek olarak hava yollarının obstrüksiyonu ve yapısal distorsiyonu nedeniyle hava akımı azalabilir. Birçok olguda hiperinflasyon bulunabilir. Restriksiyon ilerlemiş hastalıkta daha belirgindir. Bulgular fibrozis ve amfizematö değişikliklere bağlıdır (47). Ventilasyon/perfüzyon dengesizliği istirahat ve egzersizde arteriyel hipoksemiye ve diffüzyon azalmasına neden olur. Terminal olgularda restriksiyon ön plandadır, arteriyel hipoksemi, karbondioksit retansiyonu, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale, sıklıkla end-stage bulgularıdır.

Akut silikozisde fonksiyonlarda daha belirgin bozulma vardır. Diffüzyon azalması ve hipoksemi derindir (16).

TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİ (BT)

Toraks BT pnömokonyozlarda ilk kez Kreel tarafından kullanılmış ve hem parankim, hem de plevra tutulumunun gösterilmesinde konvansiyonel akciğer grafisine üstün olduğu bildirilmiştir (38). Kronik silikozisde ise Begin ve arkadaşları ile Bergin ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (5,6). Begin ve ark. akciğer grafilerinin değerlendirilmesinde kullanılan ILO-1980 klasifikasyonunu Toraks BT'ne uygulamışlar ve küçük nodüller

opasitelerin belirlenmesinde radyolojiye üstün olmadığını gözlemişlerdir. Ancak akciğer grafisinde görülmeyen koalesans ve konglomeratları BT daha iyi tanımlamıştır. BT bulguları fonksiyonel bozulmayla iyi uyum göstermiştir (5). Büllerin varlığı ve amfizematö değişiklikler de BT ile akciğer grafisinden daha iyi saptanmıştır. (8) BT ile belirlenen amfizem skoru, pulmoner disfonksiyonla iyi uyum göstermiştir. Savaş ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (77). BT hiler, mediastinal LAP, plevral kalınlaşmalar ve kalsifikasyonların gösterilmesinde de akciğer grafisine katkılar sağlamıştır.

BT'nin akciğer grafisine katkılarında söz edilmesine karşın, silikozisin rutin klasifikasyonunda onun yerini alacak bir yöntem olmadığı da belirtilmektedir.

GALYUM-67 AKCİĞER SİNTİGRAFİSİ

Galyum-67 sitrat (Ga) iv olarak verildikten sonra tamamına yakını plazmada transferrine bağlı olarak taşınır. 24-48 saat boyunca kemik, karaciğer ve dalakta en yüksek tutulum izlenir. Ga, bakteriyel ve nonbakteriyel orijinli akut ve kronik inflamasyonlarda birikir. Nötrofil, lenfosit ve monositlerin Ga'ı tuttuğu gösterilmiştir. Ancak Ga'un büyük bir bölümü nonsellüler fraksiyonlarda tutulmaktadır. İnflamatuvar alanlarda Ga'un laktoferrine bağlandığı ileri sürülmüştür. Laktoferrin nötrofillerin granüllerinde bulunur ve hücre ölümü ve lizozomal enzimlerin açığa çıkmasıyla eksudada seviyesi artar. Ancak nötrofil spesifik granül eksikliği olan hastalarda da inflamasyon bölgesinde Ga tutulumu izlenmiştir. Bakteri sideroforlarının da Ga tutulumunda rol alabileceği bildirilmiştir. Vasküler permeabilite artışı,

inflamasyon yerinde Ga birikimini sağlar.Kan akımının yeterli olmadığı yerlerde Ga birikimi olmaz. Kronik inflamasyonlardaki tutulumun mekanizması açık değildir (2,57).

Normalde akciğerlerde Ga tutulumu düşüktür.Ancak tüberküloz, akciğer absesi, pnömoni gibi enfeksiyonlarda, sarkoidozisde, asbestozis ve silikozisde akciğerlerde Ga tutulumu çalışılmıştır. Sarkoidozisin tanısında aktivasyonunun değerlendirilmesinde Ga sintigrafisinin kullanılabilirliği gösterilmiştir.Hiler ve mediastinal lenf bezlerinin tutulumunu saptamakta akciğer grafisine göre daha sensitiftir. Ancak Ga uptake indeksi ile akciğer grafisi arasında korelasyon saptanamamıştır. Sarkoidozisde Ga uptake indeksi ile BAL sıvısındaki T lenfosit artışı arasında iyi ilişki gösterilmiş, Ga uptake'inin alveolitin derecesini gösteren iyi bir yöntem olduğu belirtilmiştir.

Konnektif doku hastalıkları, Wegener granülomatozisi, hipersensitivite pnömonisi, eozinofilik granülom gibi diğer interstisiyel patolojilerde de Ga tutulumunun arttığı bildirilmiştir. AIDS'li hastaların p. carinii pnömonisinde radyolojik değişiklikler olmadan diffüz Ga tutulumu gösterilmiştir.

Uzun süre asbeste ekspozite olan kişilerde klinik ve radyolojik bulgular oluşmadan önce Ga tutulumu bildirilmiştir. Begin ve ark. aşırı fibronektin üreten makrofajların akciğerlerde Ga birikiminden sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bisson ve ark. tarafından kronik silikozisli hastalarda Ga tutulumunun asbestozisli ve aktif sarkoidozisli hastalardaki gibi yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Begin ve ark. nisbeten yüksek oranda kuarsa ekspozite olan işçilerde normal radyolojiden komplike silikozis formuna ilerledikçe Ga tutulumunda artış bil-

dirmişlerdir (7). Görünür radyolojik hastalık bulunmamasına karşın BAL sellülaritesinde artışla birlikte Ga tutulumunun arttığı ve özellikle koalesans/ konglomerasyon gösteren alanlarda belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (7).

TANI

Silikozis tanısı şu üç kriterin varlığı ile konulabilir:

1. Silikozis riski olan bir mesleki ekspozisyon öyküsü,
2. Akciğer grafisinde silikozisle uyumlu anormalliklerin bulunması,
3. Radyolojik anormalliklerden sorumlu olabilecek başka bir nedenin bulunmadığından emin olunması.

Basit hastalığın erken evrelerinde nodülleri ayırt etmek güç olabilir. 15 derece oblik veya standart oblik pozisyonlarla görüntüler daha iyi saptanabilir (64).

Silikozis, benzer radyolojik anormallik gösteren hastalıklardan ayrılmalıdır. Sarkoidozisde de oldukça uniform parankimal opasiteler ve hiler LAP olabilir, ancak karakteristik ekstrapulmoner bulgular vardır ve sıklıkla kortikosteroid tedavi ile radyolojik iyileşme gözlenir. Miliyer karsinomatozis, basit silikozise benzer radyoloji gösterebilir, ancak klinik ve fonksiyonel anormallikler şiddetlidir. Komplike silikozisin masif opasiteleri yanlışlıkla kanser olarak değerlendirilebilir. Oysa kanser ve mikobakteriyel enfeksiyonlarda opasitelerin plevral yüzey ile ilişkide olması beklenir. Silikozis, kanser ve tüberkülozun birlikte tanısı son derece güç olabilir. Tüberküloz sürecinde silikotik nodüller yakalanabilir ve amfizematöz değişiklikler yaygınlaşabilir. Masif tüberküloz değişikliklerinin varlığında tüberkü-

loz odaklarından uzakta yaygın küçük nodülasyonlar varsa silikozisden şüphelenilmelidir. Diğer pnömokonyozlar silikozisin radyolojik görünümünü taklit edebilir. Aşırı toz ekspozisyonundaki diffüz alveoler dolum ve interstisiyel reaksiyonların geliştiği akut ve akselere olgularda ve komplikasyon olarak otoimmün hastalık düşünülen olgularda biyopsi gereklidir (64). Tanıda kuşku bulunan durumlarda da biyopsi gereklidir. Bronkoskopik biyopsi enfeksiyon veya kanser gibi bir tanıyı sağlamadıkça, açık akciğer biyopsisi yapılmalıdır. Bronkoskopik biyopsi doku mineralojisini çalışmak için yetersizdir ve akciğerin tamamını yansıtmaz.

Silikozisin patognomonik lezyonu olgun silikotik nodüldür. Daha az tanımlanan lezyonların varlığında da doku tanısı konulabilir. Biyopsi örneğinin polarize ışık mikroskopunda birefringen toz partikülleri görülebilir, ancak bunların çoğu silikatlardır. Pek çok mineral partikül birefringen olduğu için silikotik nodülde bunların varlığı tanısal değildir. Diğer yandan, klasik silikotik nodülde bunların görülmemesi tanıyı reddettirmez (49). Partiküller scanning elektron mikroskop ile tanımlanabilir. Dokuda aşırı silikon varlığı X-ray enerji spektrofotometriyle de gösterilebilir. Doku silikatları da içerdiğinde bu metodla Ca, Mg, Fe gibi diğer elementlerin küçük miktarlarını göstermek de olanaklıdır (64).

MATERYAL VE METOD

KUVARSA EKSPOZE OLAN İŞÇİLER

İstanbul, Edirne ve Denizli'deki kuvars değirmenlerinde çalışan 23 işçi bu çalışmaya alındı. Hepsi Yozgat ili Çekerek ilçesi Koyunculu köyünden olup, kışı köylerinde geçiren bu işçiler yaz aylarında bu değirmenlerde çalışmışlardı. Yaşları 17-48 arasında değişmekteydi (27 ± 7.97 yıl). Hiçbirinin ekspozisyonundan önce geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü yoktu. Çalışma süresi 1-36 ay arasındaydı (11.63 ± 9.44 ay). Ancak işçilerin hepsi günde 12 saat ve haftada 7 gün çalışma öyküsü verdi. İşçilerin 14'ü sigara içiyordu ve ortalama sigara içme indeksi 5.43 ± 7.57 paket-yıl idi. Dokuzu hiç sigara içmemişti. Ekspozisyonun başlangıcı ile inceleme zamanı arasındaki süre 1-9 yıl arasında değişmekteydi (4.58 ± 2.14 yıl).

İlk hastamız efor dispnesi nedeniyle kliniğimize kendisi başvurdu. Diğerleri bunun verdiği bilgiler ışığında köyünde yapılan mesleki-tıbbi sorgulama, fizik muayene ve Yozgat Devlet Hastanesi'nde sağlanan akciğer grafilerinin değerlendirilmesinden sonra kliniğimizde yatırılarak tetkik edildi. Böylece toplam 23 işçi Ekim 1989- Şubat-1990 arasında kliniğimizde incelendi.

İŞYERLERİ

İşçilerin çoğunun çalışma sürelerinin önemli kısmını geçirdikleri İstanbul'daki değirmen; dar, alçak tavanlı, kapalı, yeterince havalandırılmayan baraka şeklinde bir yapı olup, çok tozlu olan bu ortamda maske gibi koruyucu önlemler iyi uygulanma-

maktaymış. Edirne ve Denizli'deki değirmenlerin yapıları ve çalışma şartları da buna benzemekteymiş. Değirmenlere Çanakkale, Edirne ve Denizli'den getirilen taşlar dışarda balyoz ve çekiçlerle parçalanıyor ve sonra bina içerisinde öğütülerek torbalanıp depolanıyor, sonra cam fabrikalarına hammadde olarak gönderiliyormuş. İşçiler günlük çalışma sürelerinin yarısını dışarda taş kırıcılığında, diğer yarısını da içerde değirmen başında geçiriyorlar ve işçilerin ifadelerine göre değirmende kuars öğütülmesi sırasında yaklaşık % 3 oranında talk da elde edilerek ayrılıyorymuş.

SİLİKOZİS TANISI

Meslek öyküsü ve akciğer grafisinde ILO-1980 klasifikasyonuna göre silikozisle uyumlu değişikliklerin bulunması ile konuldu.

İŞÇİLERİN GRUPLANDIRILMASI

Akciğer grafileri esas alınarak işçiler iki gruba ayrıldı:

Grup-1: Silikozis kriterleri göstermeyen 11 kişi,

Grup-2: Basit ya da komplike silikozisli 12 kişi.

Gruplar arasında sigara içme indeksi bakımından farklılık yoktu.

KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tüm işçilerden mesleki ve tıbbi anamnez alındı, fizik muayene yapıldı. Akciğerlerin oskültasyonunda fibrozis rallerine dikkat edildi. Rutin kan, idrar, kan biyokimyası analizleri yapıl-

dı, ppd uygulandı. Balganda üç kez ARB konsantrasyon ve kültürü çalışıldı, ayrıca bakteriyolojik kültürü yapıldı. Fiberoptik bronkoskopi ile bronş lavajı ve transbronşial akciğer iğne biyopsisi alınarak sito-patolojik ve bakteriyolojik incelemeler yapıldı.

AKCİĞER GRAFİSTİ

Bütün işçilerde standart yüksek kilovoltajla derin inspirasyonda postero-anterior ve lateral akciğer grafileri alındı. Grafiler ILO-1980 klasifikasyonuna göre ve standart grafilerle karşılaştırılarak klinik bilgi verilmeyen iki göğüs hastalıkları uzmanı ve bir radyolog tarafından değerlendirildi ve üç okumanın ortalamaları alındı. Yuvarlak (p,q,r) ve düzensiz (s,t,u) küçük opasiteler profüzyonlarına göre 0'dan 10'a kadar şu şekilde skorlandı:

0/- ve 0/0	: 0	2/2	: 6
0/1	: 1	2/3	: 7
1/0	: 2	3/2	: 8
1/1	: 3	3/3	: 9
1/2	: 4	3/+	: 10

Koalesans (Ax) ve konglomerasyonlar şöyle skorlandı:

Ax : 1, A : 2, B : 3, C : 4.

Elde edilen bu büyük opasite skorları küçük opasitelerin profüzyon skoruna eklendi. Bu parankimal opasiteler dışındaki diğer anormallikler sembollerle ifade edildi (Tablo-2).

TORAKS BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSTİ

Tüm işçilerde Picker International 1200 SX dördüncü kuşak BT aygıtı ile inceleme yapıldı. Ardışık 10 mm kesit kalınlığı ve 3 saniye tarama zamanı ile toraks girişinden akciğer parankim alanı bitene kadar kesitler alındı. İncelemelerden hemen

önce, işaretlemek amacıyla digital radyografi alındı. Kontrast madde kullanılmadı. Hastalar sırtüstü yatar durumda ve derin inspirasyonda kesitler alındı. Resim değerlendirmeleri mediasten ve hilus yapıları için yumuşak doku penceresinde, parankim alanları için akciğer penceresinde yapıldı. Lezyonların yoğun olduğu durumlarda pencere genişliği artırılarak (ara pencere) inceleme yapıldı. Akciğer grafileri ve BT görüntüleri maksimum bir hafta aralıkla alındı.

BT değerlendirmeleri üç ayrı metodla yapıldı:

1. metodda akciğer grafilerinde olduğu gibi ILO-1980 klasifikasyonu kullanıldı (5,6) (BT-ILO).

2. metodda Begin ve ark. nın şu değerlendirmesi kullanıldı (8) (BT-1):

-Evre-0: Hiç nodül yok

-Evre-1: Az sayıda nodül var, vasküler yapılar sağlam

-Evre-2: Çok sayıda nodül var, konfluens yok, normal parankim gözlenebiliyor

-Evre-3: Genellikle damar gölgelerinde hasarla birlikte konfluens var

-Evre-4: PMF tanısıyla uyumlu olarak nodüllerin

konfluensi iki ve üzeri kesitte devam ediyor

3. metodda Goddard ve ark.nın tanımladığı gibi amfizemin varlığını ve yayılımını esas alan vizüel bir skorlama kullanıldı (26) (BT-2). Buna göre kesitlerdeki amfizematö ve bullöz değişiklikler tüm akciğer alanlarının yüzdesi olarak şöyle ifade edildi:

- Evre-1: % 25'den az
- Evre-2: % 25-50 arasında
- Evre-3: % 50-75 arasında
- Evre-4: % 75'den fazla.

BT değerlendirmeleri bir radyolog ve bir gėėus hastalıkları uzmanı tarafından yapıldı ve ortalamaları alındı.

GALYUM-67 AKCİĞER SİNTİGRAFİSİ

Akciğer grafileri ile maksimum 10 gėnlėk aralıkla galyum-67 akciğer sintigrafileri alındı. Bunun için hastalara 3-4 mci Ga-67 citrate IV verildikten sonraki iki gėn boyunca yumuşak diyet ve laksatif verildi. Enjeksiyondan 48 ve 72 saat sonra, hastalar yėzėstė yatar pozisyondayken boyundan pelvise kadar gėrėntėleme yapıldı. Çalışma Siemens LFOV planar cihazla medium enerji kollimatėrė kullanılarak gerçekleştirildi. Galyumun 93, 184 ve 296 kev olan c enerji piki kullanıldı. Total 350000 sayım alındı. Kantitatif çalışmada cihazın Light pen region of interest (LPROI) programı kullanıldı. Abdomende bėbreklerin altındaki en dűřuk aktivite tutulumlu bir alanda ortalama sayım elde edildi ve buna "0" değeri verildi. Benzer şekilde karaciğerdeki maksimum tutulumlu bir alandan da ortalama sayım yapılarak buna da "16" değeri verildi. Akciğerlerde, hilusların dışındaki farklı yoğunluk alanlarının sınırları çizilerek herbirinin ortalama sayımı hesaplandı ve total akciğer alanının yėzdesi olarak ifade edildi. Abdomenden hesaplanan background aktivite herbir ilgi alanında hesaptan çıkarıldı. Sonuçta 0-16 arasındaki skalaya gėre hem herbir ilgi alanının, hem de total akciğer alanının global Galyum uptake indeksini hesaplamak mėmkėn oldu (7).

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

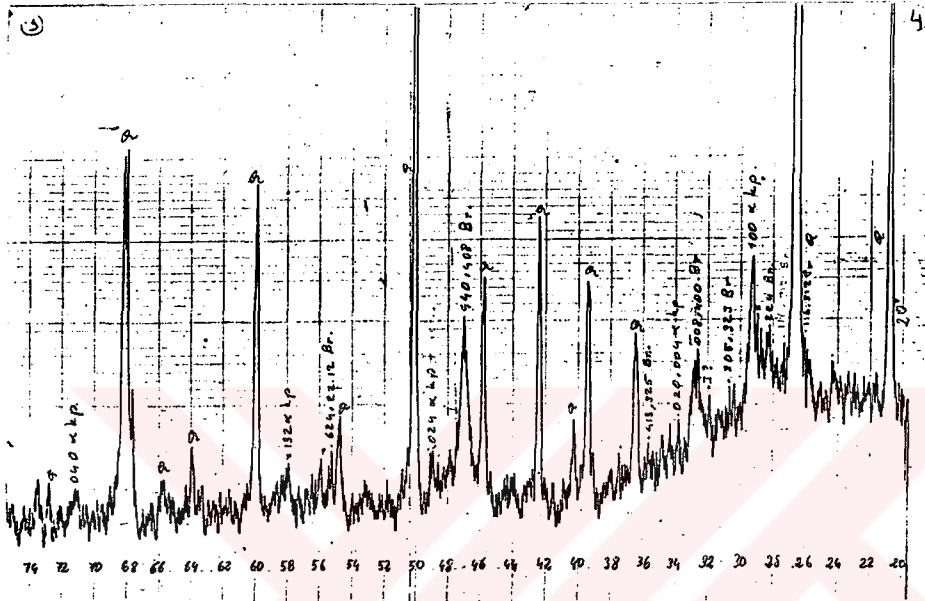
Standart tekniklerle akım-volüm eğrileri, tek soluk CO diffüzyon kapasitesi, istirahat ve egzersiz arter kan gazları analizleri yapıldı. FVC, FEV1 ve maksimum ekspiratuvar akım-volüm eğrisi parametreleri Gould pulmonary analysis kompüterize cihazı ile ölçüldü. Diffüzyon ölçümleri Gould-2400 kompüterize spirometri cihazı ile tek soluk CO diffüzyon testi uygulanarak yapıldı. Ölçümler oturur pozisyonda iki kez tekrarlandı ve en iyi olanı alındı. Elde edilen veriler beklenenin yüzdesi olarak ifade edildi. İstirahat arter kan gazları analizleri için brakial arterden heparinli enjektöre kan alındı ve ABL-330 kan gazları analizörü ile hemen çalışıldı. Sonra bisiklet ergometresiyle istirahat düzeyinin % 75'ine kadar artan kalp hızına ulaşılan kadar egzersiz uygulandı ve arter kan gazları ölçümleri tekrarlandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Her grubun ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. Gruplar arasındaki farklılıklar Student-t testi ile araştırıldı. Ölçüm metodları arasındaki ilişkiler Spearman Rank korelasyon testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Istanbul'daki kuvars değirmeninden elde edilen son ürün tozun X-ray difraktometrik analizinde, % 95 oranında alfa kuvars içerdiği saptandı (Resim-1).



RESİM-1 : İstanbul'daki kuvars değirmeninde elde edilen tozun X-Ray difraktometrik analiz grafiği. Q : Kuvars

Incelediğimiz 23 işçinin antropometrik ve klinik verileri Tablo-3'de görülmektedir. Tüm inceleme grubunun yaşları 17 ile 48 arasında değişmekte olup, grupların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ancak, heriki grup ta genç bireylerden oluşuyordu.

İşçiler kuvars değirmenlerinde 1-36 ay arasında değişen sürelerde çalışmışlardı. Bu süre grup-1'de 1-16 ay, grup-2'de 6-36 ay arasında değişmekteydi ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı. Ekspozisyonun başlangıcı ile inceleme zamanı arasındaki süre 1-9 yıl arasındaydı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi. Paket-yıl olarak

hesaplanan ortalama sigara içme indeksi 5 yıl civarındaydı ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi.

TABLO-3: İnceleme gruplarının antropometrik ve klinik verileri

	GRUP-1 (n:11)	GRUP-2 (n:12)	P<
YAŞ (YIL) (dağılım)	29.09±10.57 (17-48)	25.08±4.12 (20-35)	NS
EKSPÖZYASYON SÜRESİ (AY) (dağılım)	6.23±5.51 (1-16)	16.58±9.74 (6-36)	0.01
EKSP.SONRASI SÜRE (YIL) (dağılım)	4.31±2.4 (1-8)	4.83±1.95 (3-9)	NS
Sigara içen sayısı Sigara içmeyen sayısı	6 5	8 4	
SMOKING INDEX (PK-YIL) (dağılım)	5.32±8.88 (0-25)	5.54±6.53 (0-22)	NS
DISPNE ÖKSÜRÜK BALGAM HEMOPTİZİ GENEL SEMPTOMLAR(*) RALLER(**)	5 (%45.45) 3 (%27.27) 3 (%27.27) 1 (% 9.09) 4 (%36.36) 2 (%18.18)	9 (%74.97) 10 (%83.3) 4 (%33.32) 3 (%24.99) 9 (%74.97) 5 (%41.65)	

(*) : Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi nonspesifik semptomlar.

(**) : İnspirasyon sonu ve ekspirasyon başında duyulan, kaybolmayan ve fibrozis lehine yorumlanan raller.

Efor dispnesi, öksürük ve halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi genel semptomlar her iki grupta da başta gelen semptomlardı ve grup-2'de bu semptomların görülme oranları daha yüksekti. Semptomatoloji ve fibrozis lehine yorumlanan rallerin gruplardaki % dağılımları tablo-3'de görülmektedir. 23 kişilik genel popülasyondaki dağılımları ise şöyleydi:

	Grup-1 %	Grup-2 %	Toplam %
Dispne	21.75	39.15	60.9
Öksürük	13.05	43.5	56.55
Balgam	13.05	17.4	30.45
Hemoptizi	4.35	13.05	17.4
Genel	17.4	39.15	56.55
Ral	8.7	21.75	30.45

İşçilerin biri dışında hepsinde BCG skarı vardı ve grup-1'de 5, grup-2'de 3 kişide skar iki tane idi. PPD, grup-1'de 5 mm olan bir kişi dışında tüm işçilerde 10 mm'nin üzerindeydi. İnceleme grubundaki bireylerin hepsinde balgamın adi kültüründe normal flora ile karşılaşıldı, ARB konsantrasyon ve kültüründe ise hiçbirinde tüberküloz basili görülmedi. Ancak, inceleme zamanından 5 ay sonra genel durumundaki bozulma nedeniyle kliniğe tekrar kabul ettiğimiz komplike silikozisli bir hastamızda bu kez balgamda ARB direkt ve konsantrasyonla (+) bulundu. Bu ve grup-2'deki inaktif akciğer tüberkülozu olarak değerlendirilen diğer iki hastada daha BCG skarı iki tane idi. Bu hastamız, 1 sene önce başka bir Göğüs Hastalıkları merkezinde yatırılarak, açık akciğer biyopsisi ile silikozis tanısı almış olan tek hasta idi. Transbronşial iğne biyopsisi uyguladığımız bir hastada da fibrozisle uyumlu histopatolojik bulgular elde edildi.

Akciğer grafisi ve toraks BT skorları ile galyum-67 akciğer sintigrafisi global uptake skorları ve saatteki eritrosit sedimantasyon hızları tablo-4'de gösterilmektedir. Bu inceleme yöntemlerinin hepsi, grup-2'de grup-1'e göre anlamlı şekilde daha yüksekti. (BT-2 skorunda $p < 0.01$, diğerlerinde $p < 0.001$)

Grupların FVC %, FEV1 % ve zorlu ekspirasyon akım-volüm eğrisinden elde edilen diğer parametreleri tablo-5' de görülmektedir. Bu parametrelerin hepsi grup-2'de grup-1'e göre anlamlı

şekilde farklı olmakla birlikte, bu farklılık FEV1/FVC %, PEF% ve MEF 75 % değerlerinde $p<0.05$, diğerlerinde $p<0.001$ düzeyinde idi. Akım-volüm eğrisi parametreleri grup-1'de normal sınırlar içerisinde bulundu. Grup-2'de ise restriktif tipte bozulma ile birlikte orta ve küçük hava yollarında obstrüksiyon bulguları vardı.

TABLO-4: Radyolojik incelemeler, Galyum-67 akciğer sintigrafisi ve sedimantasyon hızı (/st) ortalamaları:

	GRUP-1 (n:11)	GRUP-2 (n:12)	P<
AKC.GR.-ILO SKORU	0	7.17±3.27	0.001
BT-ILO SKORU	2.09±1.64	10.08±3.5	0.001
BT-1 SKORU (*)	0.91±0.54	3.58±0.79	0.001
BT-2 SKORU (**)	0.46±0.69	1.75±1.29	0.01
GALYUM-67 İNDEKSİ	1.17±2.32	7.4 ±4.32	0.001
SEDİM. HIZI (/ST)	4.91±3.94	32.25±20.84	0.001

(*) : Begin'in nodül ve vasküler yapıları değerlendirme metoduna göre (8).

(**) : Goddart'ın amfizemin yaygınlığını değerlendirme metoduna göre (26).

TABLO-5: Gruplarda Maksimum Ekspiratuvar Akım Hızlarının beklenene göre % ortalamaları:

	GRUP-1 (n:11)	GRUP-2 (n:12)	P<
FVC %	106.73±7.07	68.67±19.86	0.001
FEV1 %	95.09±8.12	53.92±22.15	0.001
FEV1/FVC %	93.64±7.42	79.58±16.85	0.05
PEF %	79 ± 18.85	52.67±28.5	0.05
MMEF %	82.82±19.33	37.5 ±24.11	0.001
MEF 75 %	88.18±10.82	56.33±36	0.05
MEF 50 %	88.91±20.99	44.5 ±29.82	0.001
MEF 25 %	87.82±27.06	35.67±24.3	0.001

Tek soluk CO diffüzyonu ile istirahat ve egzersiz arter kan gazları analizleri tablo-6'da gösterilmektedir. DLCO % düzeyi grup-2'de, grup-1'e göre $p<0.01$ düzeyinde daha düşük bulundu. Alveoler volümde gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmasına karşın, yaş, vücut yüzeyi, ağırlık gibi bireysel faktörlerden etkilenebileceği için, tabloya alınmadı. Diffüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı bakımından gruplar arasında farklılık bulunmadı. İstirahat PO₂ düzeyi ile istirahat ve egzersiz PCO₂ düzeyi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ancak, egzersiz PO₂ düzeyi grup-1'de normal, grup-2'de hafif derecede hipoksemi ortalama değerleri verdi ve iki grup arasında oldukça anlamlı istatistiksel farklılık vardı. ($p<0.001$) Egzersiz hipoksemisi grup-2'de belirgin olmasına karşın, (-) değerler nedeniyle gruplar arasındaki istatistiksel farklılığı çalışılamadı.

TABLO-6: Gruplarda Karbonmonoksit diffüzyonu ve arter kan gazları analizleri:

	GRUP-1 (n:11)	GRUP-2 (n:12)	P<
DLCO %	121 ±23.86	81 ±36.99	0.01
DLCO/VA %	111.64±22.12	103.75±40.65	NS
İSTİRAHAT PO ₂ (mm Hg)	82.95±5.84	75.98±10.85	NS
EGZERSİZ PO ₂ (mm Hg)	92.33±5.57	74.31±13.84	0.001
Δ PO ₂	9.38±6.16	-1.81±12.75	(*)
İSTİRAHAT PCO ₂	38.38±1.28	38.82±1.38	NS

Δ PO₂: İstirahat- egzersiz PO₂ farkı.

(*) : Grup-2'deki (-) değerler nedeniyle t testi yapılamadı.

TABLO-7: Akciğer Grafisi ve Toraks BT'de küçük ve büyük opasitelerin şekil ve profüzyon skorları

NO	KÜÇÜK OPASİTELER		BÜYÜK OPASİTELER		K.OPASİTE PROF.SKR.		B.OPASİTE PROF.SKR.		TOPLAM PROF.SKR.	
	AG	BT	AG	BT	AG	BT	AG	BT	AG	BT
1	-	p/q	-	-	0	4	0	0	0	4
2	-	p/q	-	Ax	0	3	0	1	0	4
3	-	p/p	-	-	0	2	0	0	0	2
4	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
5	-	p/q	-	-	0	4	0	0	0	4
6	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
7	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
8	-	p/p	-	-	0	1	0	0	0	1
9	-	p/q	-	-	0	3	0	0	0	3
10	-	p/p	-	Ax	0	1	0	1	0	2
11	-	p/p	-	-	0	3	0	0	0	3
12	r/r	q/r	Ax	C	9	9	1	4	10	13
13	q/p	p/q	-	-	3	3	0	0	3	3
14	q/q	p/p	-	-	3	4	0	0	3	4
15	r/r	r/u	Ax	Ax,B	3	5	1	3	4	8
16	q/q	q/r	-	Ax,A	9	10	0	2	9	12
17	q/q	p/q	A	Ax,B	3	7	2	3	5	10
18	r/r	r/u	B	Ax,C	9	9	3	4	12	13
19	q/q	u/u	B	Ax,C	9	9	3	4	12	13
20	q/q	t/s	A	Ax,C	3	5	2	4	5	9
21	u/u	u/u	B	C	3	8	3	4	6	12
22	q/q	q/t	A	B	6	8	2	3	8	11
23	r/r	t/t	B	Ax,C	6	9	3	4	9	13
GRUP -1					0	21	0	2	0	23
GRUP -2					66	87	18	35	84	122
TOPLAM					66	108	18	37	84	145

AG : PA Akciğer Grafisi, BT : Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Tablo-7'de akciğer grafisi ve toraks BT'de ILO 1980 klasifikasyonuna göre her iki gruptaki küçük ve büyük opasitelerin şekli ve profüzyon skorları ile toplam skorları gösterilmektedir. Grup-1'deki 11 kişinin sadece üçü toraks BT'de normal olarak değerlendirilirken, diğer sekizinde 1'den 4'e kadar değişen profüzyon skorlarında p ve q tipi küçük nodüller (Resim-2,3) ve ikisinde koalesans tanımlandı.(Resim-4).

Grup-2'deki 12 hastanın biri dışında küçük nodüler opasiteler şekil ve büyüklük olarak toraks BT'de farklı rapor edildi. Şöyle ki; 4 kişide küçük yuvarlak opasiteler bir alt kategoride (örneğin r yerine q), birinde bir üst kategoride tanımlandı. 3 kişide küçük yuvarlak opasiteler aynı büyüklükte düzensiz opasiteler olarak tanımlanırken, 1 kişide bir üst büyüklükte düzensiz opasite olarak belirlendi. Küçük nodüllerin profüzyon skorları bu 12 hastanın 4'ünde değiştirilmezken, 8'inde daha fazla bildirildi. Grup-2'de koalesans ve konglomeratlar bakımından akciğer grafisi ile toraks BT arasında şöyle farklılıklar gözlendi; Akciğer grafisinde basit silikozis olarak tanımlanan iki olguda toraks BT'de aynı görüşteydi. Bir hastada radyolojide görülmeyen koalesans ve A tipi opasite, BT ile belirlendi. Akciğer grafisinde koalesans (Ax) görülen iki kişinin birinde toraks BT'de B ve Ax, diğerinde C tipi opasite görüldü (Resim-5,6). Radyolojide A olarak raporlanan üç opasitenin ikisi BT'de B (Resim-7), biri C olarak bildirildi (Resim-8) Radyolojide B olarak değerlendirilen 4 opasite BT'de C olarak raporlandı (Resim-9,10).

Koalesans, toplam olarak akciğer grafisinde sadece iki hastada görülürken toraks BT'de 7 kişide raporlandı.

Sonuç olarak toraks BT incelemesi akciğer grafisine küçük opasitelerin profüzyon skorunda % 31.8, büyük opasite skorunda % 94.4 ve toplam skorda % 45.2'lik bir katkı sağladı.

Tablo-8'de ILO klasifikasyonuna göre akciğer grafisi ve toraks BT'de küçük ve büyük opasite skorlarının ortalama değerleri gösterilmektedir. Bu değerlerin hepsi iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi.($p<0.001$) Ancak metodlar

arasında sadece büyük opasite skoru ile toplam skor arasında grup-2'de anlamlı farklılık vardı. ($p<0.05$) Grup-1'de de bu farklılığın beklenmesi doğaldır, ancak radyolojideki "0" değerleri nedeniyle bu hesaplanamadı.

TABLO-8:Akciğer grafisi ve Toraks BT'de küçük nodül profüzyon skorları ve büyük opasite skorları ve toplam skorlar.(ILO)

	GRUP-1 (n:11)	GRUP-2 (n:12)	P<
AG-KÜÇÜK	0	5.5±2.81	0.001
BT-KÜÇÜK	1.91±1.58	7.17±2.33	0.001
AG-BÜYÜK	0	1.67±1.23	0.001
BT-BÜYÜK	0.18±0.4	2.92±1.51	0.001
AG-TOPLAM	0	7.17±3.27	0.001
BT-TOPLAM	2.09±1.64	10.08±3.5	0.001

AG : Akciğer Grafisi BT : Bilgisayarlı Tomografi

Opasiteler dışında, sembollerle ifade edilen diğer radyolojik bulgular her iki methodda şöyle rapor edildi:

	Akciğer grafisi (n)	Toraks BT(n)
Hi	6	10
Bü	0	5
Em	5	12
Pl	6	14
Cv	0	2
Di	1	2
Pnx	1	1
Ot	1	1

Böylece koalesansdan başka, amfizem, bül, plevral kalınlaşma, hiler-mediastinal LAP'ler, kavite varlığı ve diğer anormalliklerin belirlenmesinde toraks BT, akciğer grafisine katkı sağladı.

Hem akciğer grafisi, hem de toraks BT'de küçük opasiteler üst zonlara doğru giderek artan diffüz bir dağılım göstermekteydiler. Büyük opasiteler de her iki metodla daha çok üst zonlarda belirlenmesine karşın, orta zonlarda da hastalığın yaygınlığı ile uyumlu olarak görüldü ve hatta iki hastada sadece alt zonlarda belirlendi (Resim-6) Lezyonların her iki akciğer alanındaki dağılımı yaklaşık olarak aynı idi.

Galyum-67 akciğer sintigrafisi global uptake skoru grup-1'de 0-6.07, grup-2'de 1.1-14.13 arasında dağılım gösterdi ve iki grup arasında $p<0.001$ düzeyinde anlamlı farklılık vardı. Normal galyum tutulumu normal radyolojik incelemeler ve sedimantasyon hızı ile birlikteydi (Resim-11). Resimlerde görüldüğü gibi, galyum uptake indeksi, radyoloji ve BT'de skor artışı ve sedimantasyon yüksekliğine eşlik ediyordu (Resim 12'den 18'e kadar)

İstatistiksel olarak da tüm görüntüleme yöntemleri ve eritrosit sedimantasyon hızının birbirleriyle ilişkisi mükemmeldi. ($p<0.001$) Akciğer grafisi ve BT-1 skorları ekspozisyon süresi ile $p<0.01$ düzeyinde, BT-ILO skoru, galyum skoru ve sedimantasyon hızı $p<0.05$ düzeyinde ilişki gösterdiler. BT-2 skoru ile ekspozisyon süresi arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı.

Ekspozisyon süresi ile fonksiyonel parametrelerden FVC%, FEV1%, MMEF% ve egzersiz PO2 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. ($p<0.05$)

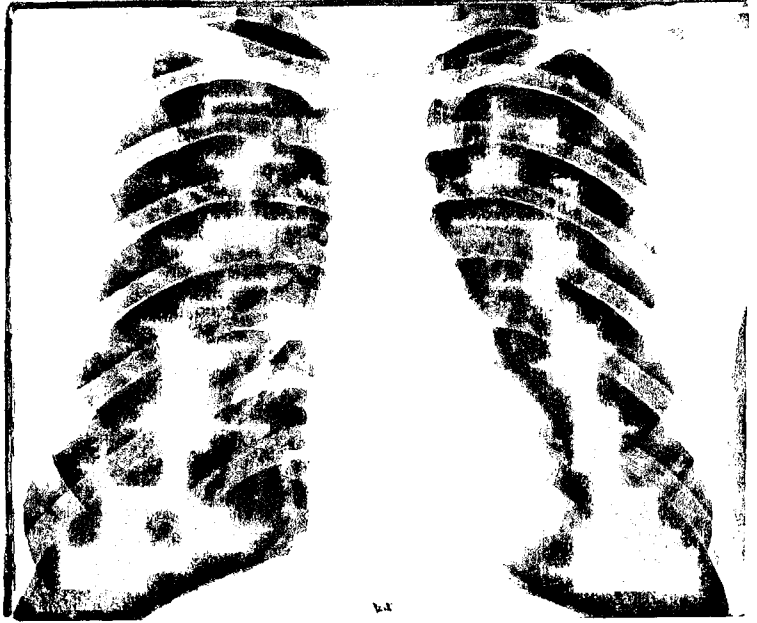
Görüntüleme yöntemlerinin fonksiyonel parametrelerden FVC%, FEV1%, MMEF%, MEF50% ve MEF25% ile ilişkileri mükemmeldi. ($p<0.001$) DLCO'nun BT-ILO, BT-2 ve Galyum skorları ile ilişkisi $p<0.001$ düzeyinde, akciğer grafisi ve BT-1 skoru ile ilişkisi $p<0.01$ düzeyinde idi. Görüntüleme yöntemlerinin egzersiz PO2

düzeyi ile negatif ilişkisi, istirahat PO2 düzeyi ile olandan daha iyi idi. (Sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.05$) istirahat ve egzersiz PCO2 düzeyinin hiçbir parametreyle ilişkisi bulunmadı. Fonksiyonel parametrelerin hepsinin (PCO2 dışında) birbirleriyle ilişkileri mükemmeldi. ($p < 0.001$)



Resim - 2/a :

24 yaşında ve ekspozisyon süresi 10 ay olan işçinin normal olarak değerlendirilen akciğer grafisi.



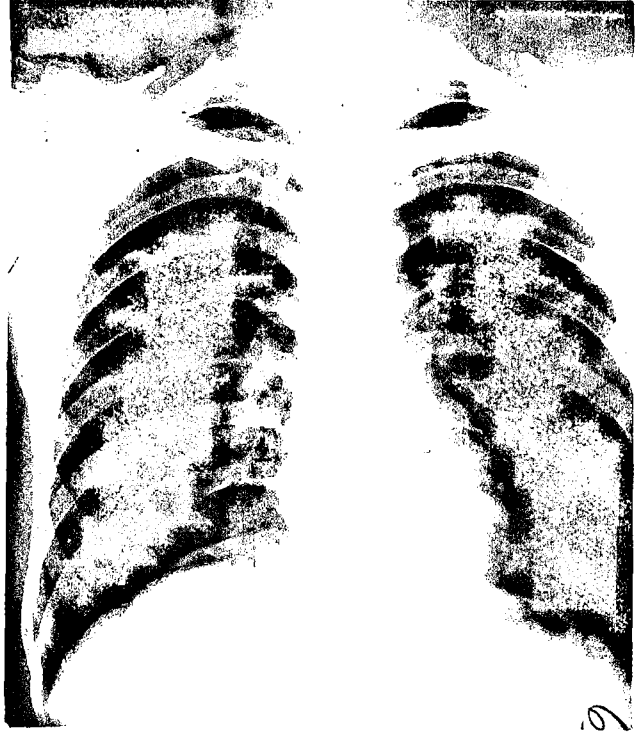
Resim - 2/b,c :

Aynı işçide Toraks BT'de p/p tipi ve 1/1 profüzyonunda küçük opasitelerin diffüz uniform görünümü



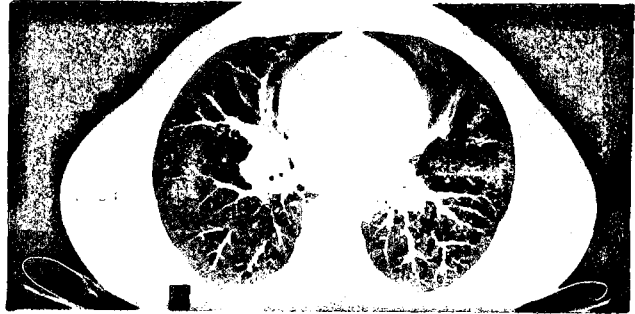
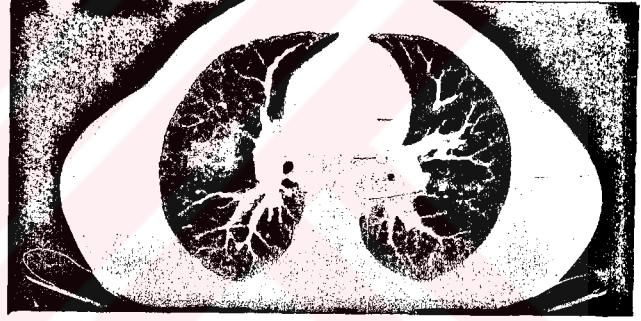
Resim- 3/a :

22 yaşında, ekspozisyon süresi 10.5 ay olan işçinin normal olarak değerlendirilen akciğer grafisi.

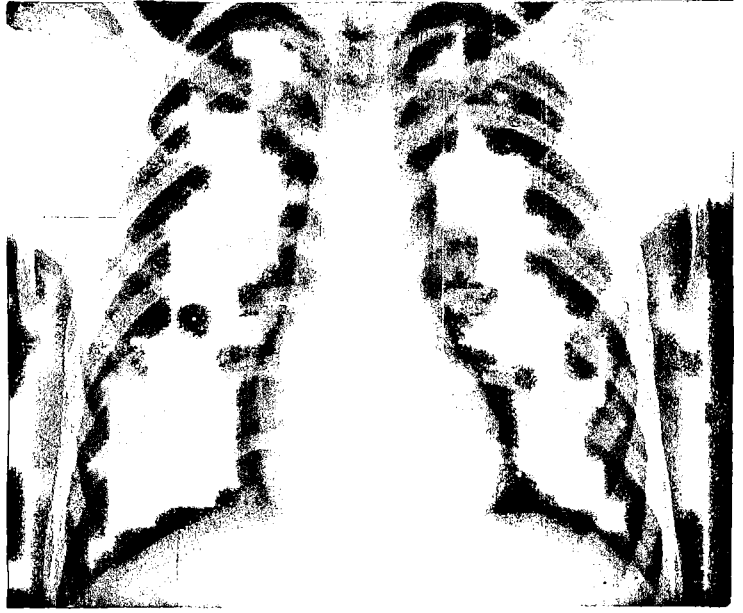


Resim 3- b,c :

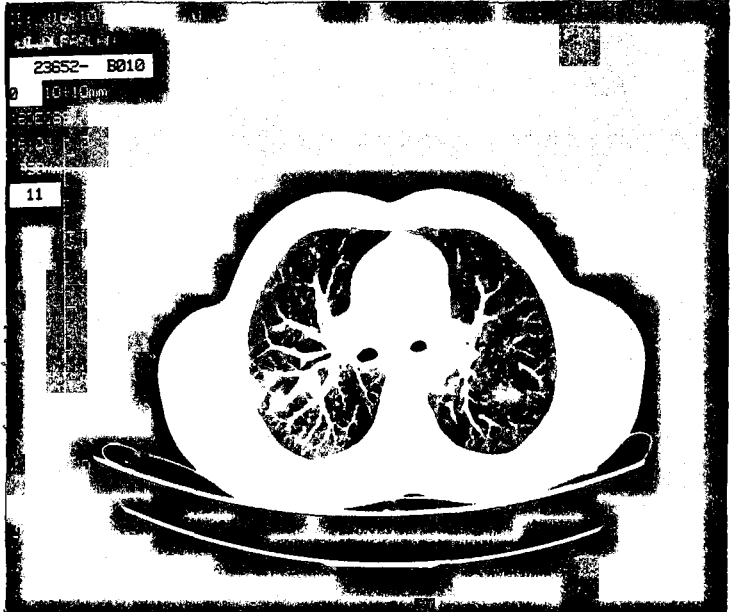
Aynı işçide Toraks BT'de p/q tipi ve 1/1 profüzyonunda küçük opasitelerin görünümü.

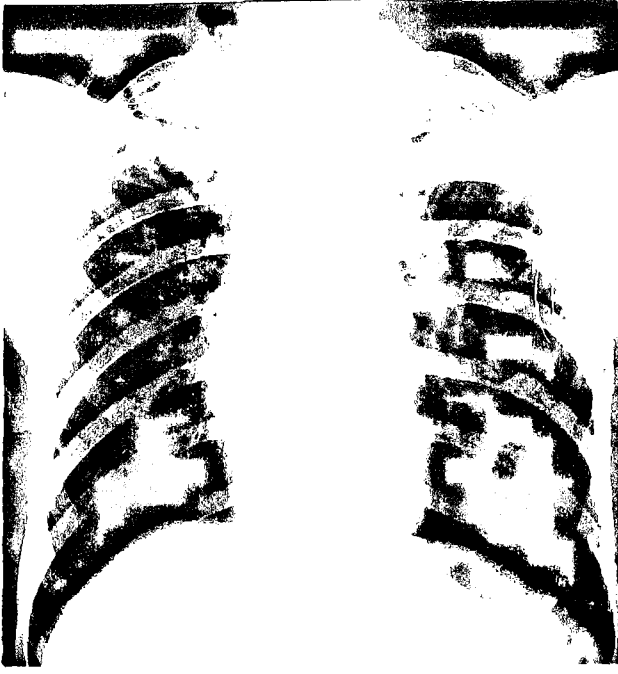


Resim - 4/a :
18 yaşında, ekspozisyon
süresi 2 ay olan işçinin
normal olarak
değerlendirilen akciğer
grafisi.



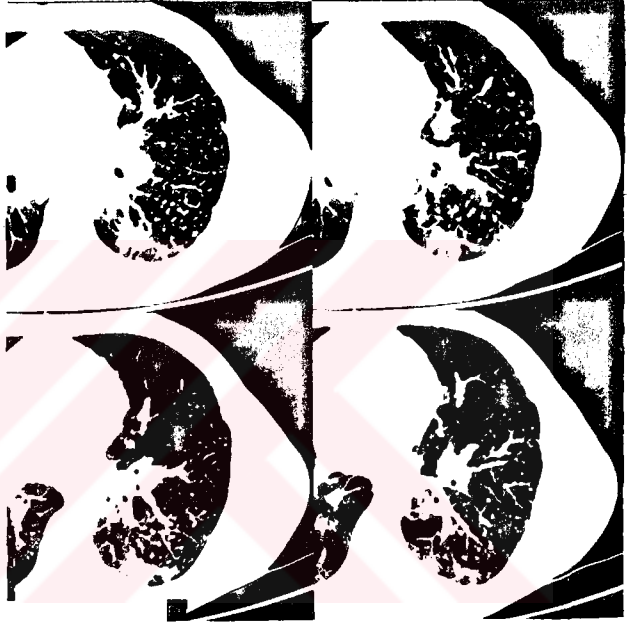
Resim - 4/b,c :
Aynı işçide Toraks BT'de
p/q tipi ve 1/1
profüzyonunda küçük
opasiteler ve koalesans
görünümü.





Resim - 5/a :

23 yaşında, ekspozisyon süresi 10 ay olan hastanın akciğer grafisinde daha çok üst zonlarda r/r tipi küçük opasiteler, her iki apekte koalesans, sol hilus büyüklüğü ve solda plevral kalınlaşma, alt zonlarda kompenzatriis amfizem görünümü.



Resim - 5/b :

Aynı hastada BT'de küçük (r/u, 2/2) ve B tipi büyük opasitelerin görünümü.



Resim - 5/c :

Aynı hastada BT'de amfizem ve koalesans görünümü.

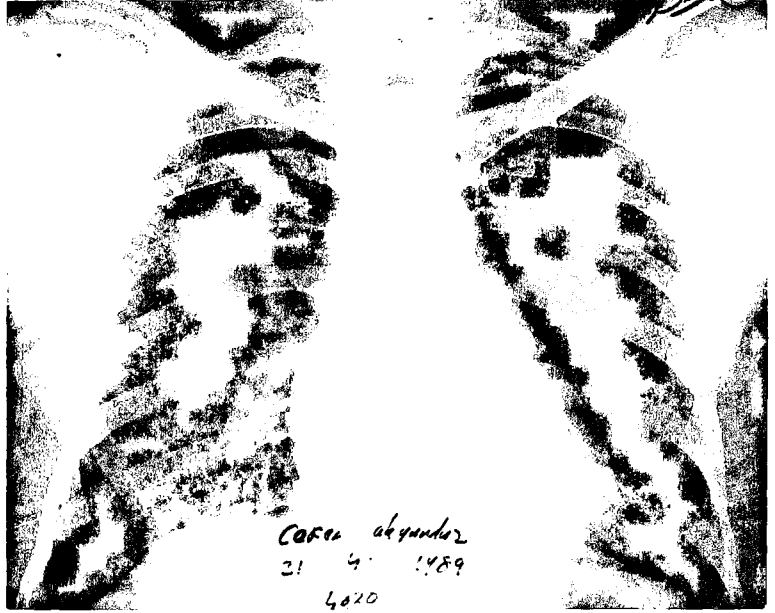


Resim - 5/d :

Aynı hastada BT'de mediastinal LAP ve plevral kalınlaşma.

Resim - 6/a :

Ekspozisyon süresi 9 ay olan 28 yaşındaki hastanın akciğer grafisinde r/r tipi ve 3/3 profüzyonunda küçük opasiteler, sağ alt zonda koalesans ve sağ hilus büyüklüğü izleniyor.



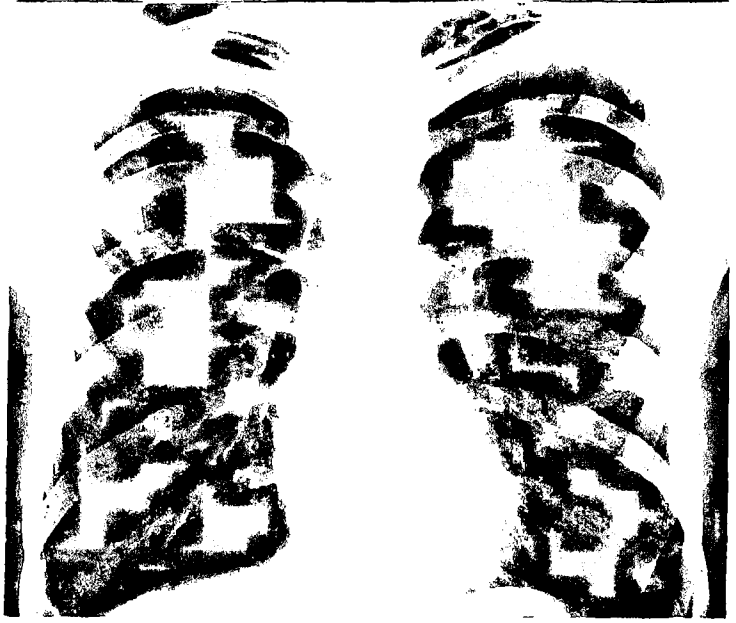
Resim - 6/b,c :

Aynı hastada BT'de r/q tipi ve 3/4 profüzyonunda küçük opasiteler, koalesans, C tipi konglomerat amfizem alanları ve hilus büyüklüğü izleniyor.



Resim - 7/a :

21 yaşında ve ekspozisyon
süresi 17 ay olan hastada
küçük (q/q, 1/1) ve büyük
(A) opasitelerrin görünümü



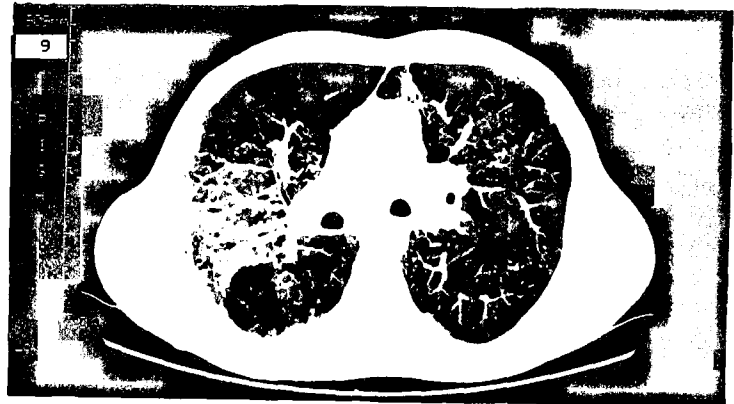
Resim 7/b,c :

Aynı hastada BT'de küçük
(q/t, 3/3) ve büyük
opasitelerin görünümü.



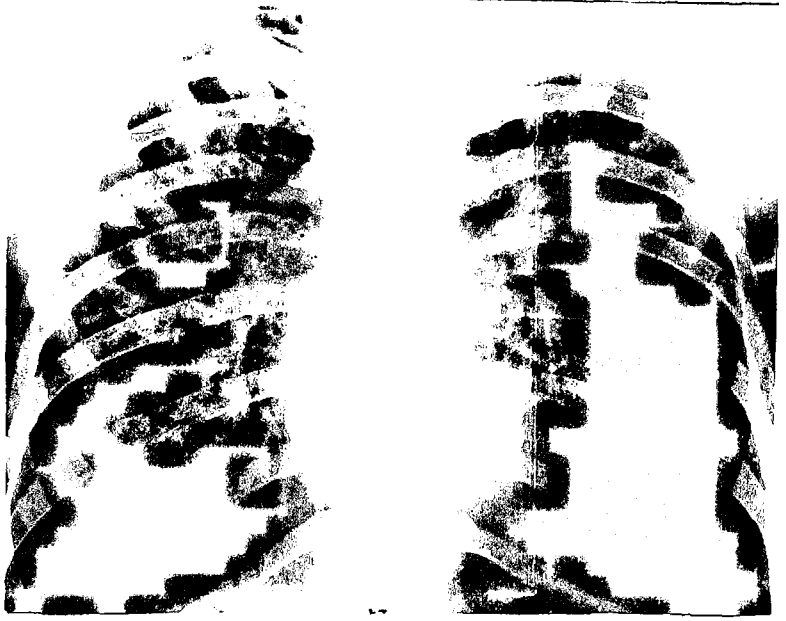
Resim 7/d :

Aynı hastada BT'de
koalesans ve amfizem
görünümü.



Resim - 8/a :

24 yaşında ve ekspozisyon süresi 7 ay olan hastada akciğer grafisinde küçük (q/q, 1/1) ve büyük (A) opasiteler, hilus büyüklüğü, plevral kalınlaşma, amfizem görünümü.



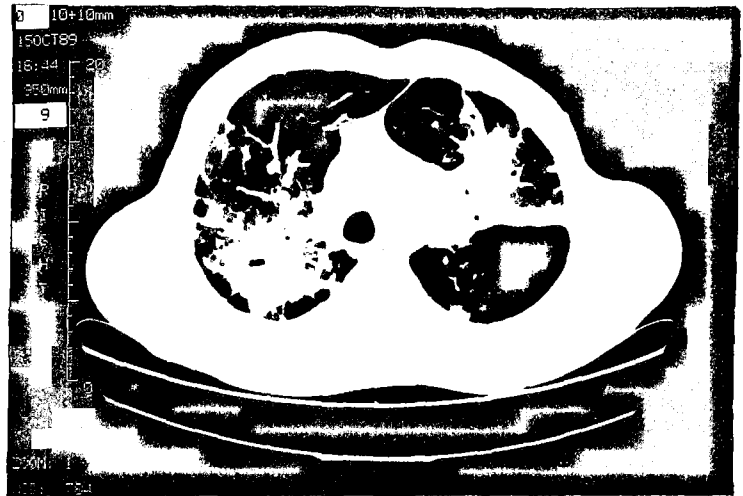
Resim - 8/b :

Aynı hastada BT'de küçük (r/u, 2/1) ve büyük (C) opasiteler, koalesans, hilus büyüklüğü, amfizem görünümü.



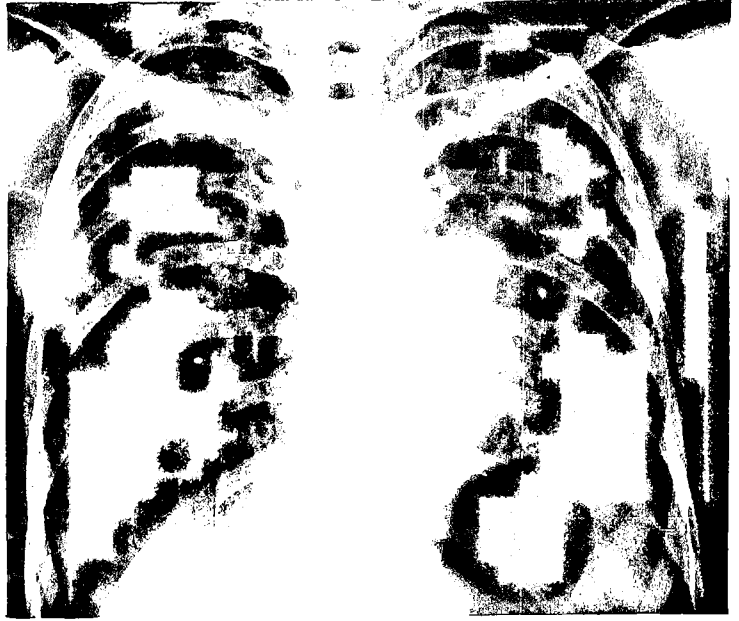
Resim - 8/c :

Aynı hastada BT'de soldaki kitle içinde kavite oluşumu ve amfizem görünümü.



Resim - 9/a :

25 yaşında ve ekspozisyon süresi 24 ay olan hastanın akciğer grafisinde küçük (q/q, 3/3) ve büyük (B) opasiteler, amfizem, hilus büyüklüğü, plevral kalınlaşma görünümü.



Resim - 9/b :

Aynı hastada BT'de küçük (u/u, 3/3) ve büyük (C) opasiteler, koalesans, amfizem, bül görünümü.



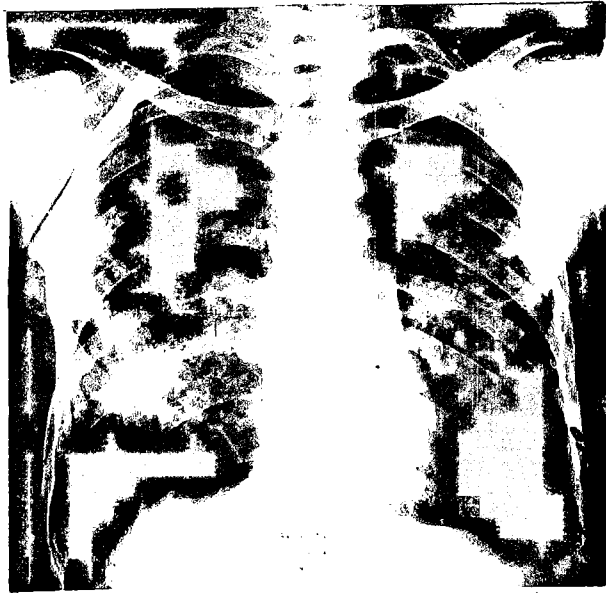
Resim - 9/c :

Aynı hastada BT'de büyük opasite, mediastinal LAP ve fibrozis, plevral kalınlaşma görünümü.



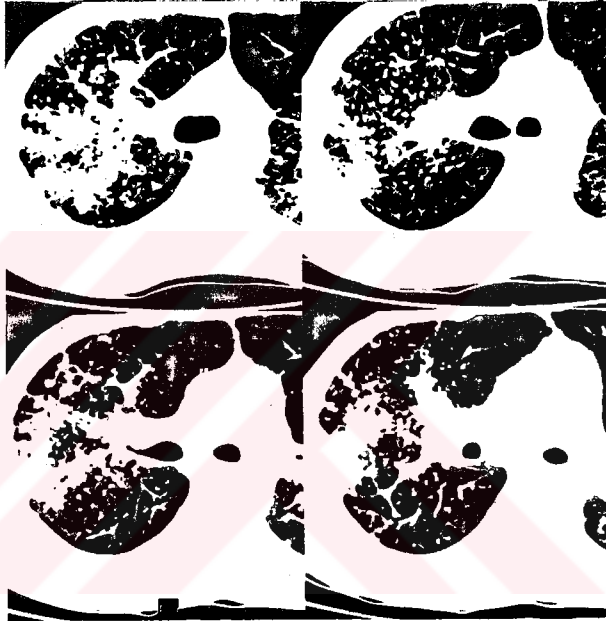
Resim - 10/a :

20 yaşında ve ekspozisyon süresi 6 ay olan hastada küçük (r/r, 3/3) ve büyük (B) opasiteler, koalesans, amfizem, hilus büyüklüğü, plevral kalınlaşma görünümü.



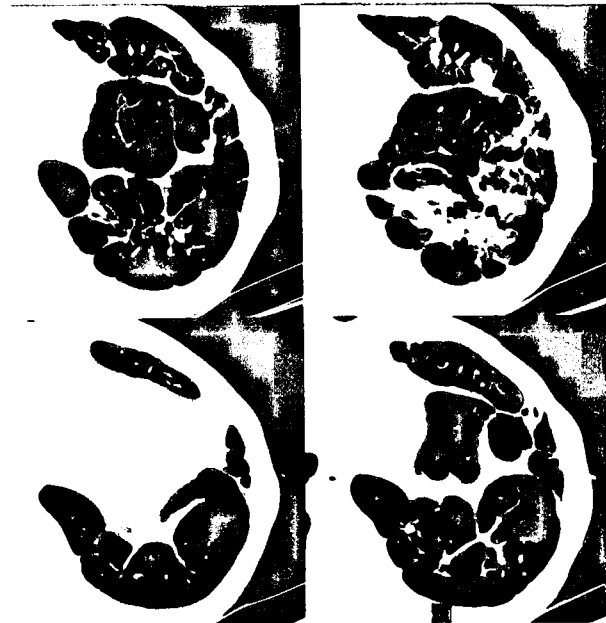
Resim - 10/b :

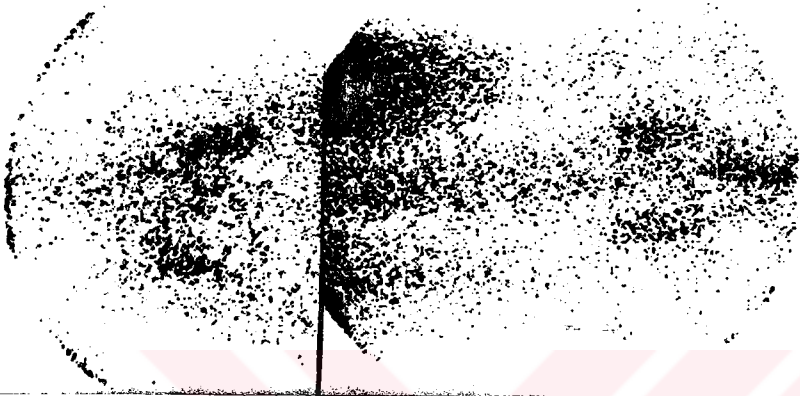
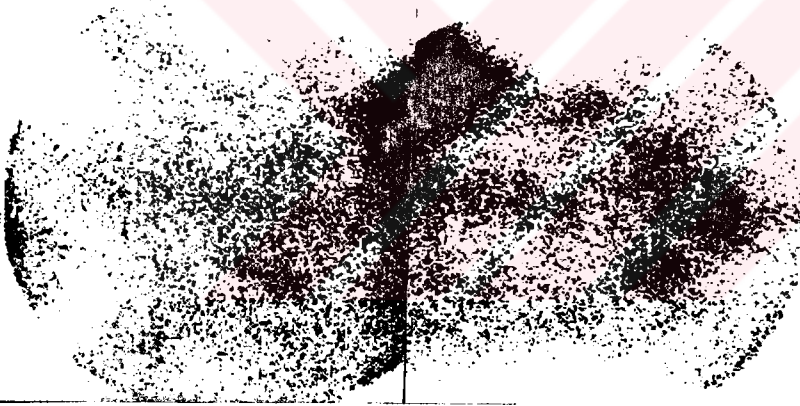
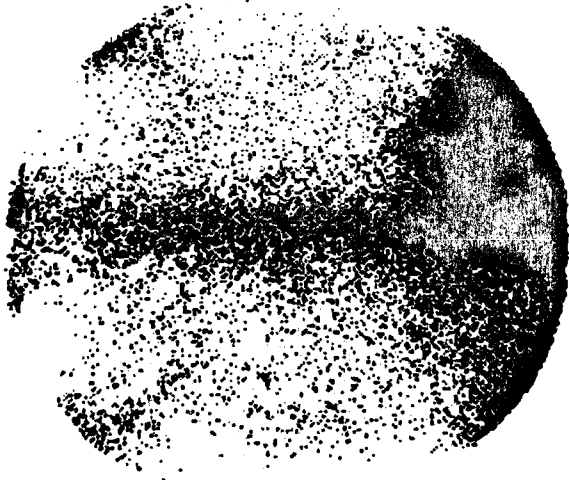
Aynı hastada BT'de küçük (r/u, 3/3) ve büyük (C) opasiteler, koalesans, hilus büyüklüğü, plevral kalınlaşma görünümü.



Resim - 10/c :

Aynı hastada BT'de yaygın amfizem ve buller.





- Resim - 11 : Akciğer grafisi, BT ve sedimantasyon hızı normal olan bir içideki Galyum-67 akciğer sintigrafisi (normal)
- Resim - 12 : Akciğer grafisi ve BT'de profüzyon skoru 3 olan ve sedim. hızı normal bulunan basit slikozisli bir hastanın galyum sintigrafisi (galyum tutulum indeksi : 1.1). Sol hiler lenf bezindeki aktivite birikimi akc.gr. ve BT'de bulgu vermedi.
- Resim - 13 : Radyolojik profüzyon skoru akc.gr. de 3, BT'de 4 olan ve radyolojide hiler LAP gözlenen, sedim. hızı normal olan bir hastanın galyum sintigrafisi (global parankimal tutulum indeksi : 1.8). Bilateral hiler aktivite tutulumu dikkat çekiyor.
- Resim - 14 : Akciğer grafisinde Ax, BT'de B ve her ikisinde Hi. belirlenen bir hastanın galyum sintigrafisi (global tutulum indeksi : 11.36). Hiler ve mediastinal bezlerde aktivite tutulumu izleniyor.



Resim - 15 : Resim-6 daki hastanın galyum sintigrafisi (global tutulum indeksi : 8.77). Sağ alt zondaki konglomerat alanının bölgesel tutulum indeksi 14 olarak ölçüldü.
Resim - 16 : Resim-10 daki hastanın galyum sintigrafisi. Global tutulum indeksi 11.72 , kitle alanlarının bölgesel tutulum indeksi 14.8 olarak ölçüldü.
Resim - 17 : Resim-9 daki hastanın galyum sintigrafisi. Global tutulum indeksi 12.21 .
Resim - 18 : Resim-8 daki hastanın galyum sintigrafisi. Global tutulum indeksi 14.13 .

TARTIŞMA

Silikaya ekspozite olan işçilerde silikozisin radyolojik ve fonksiyonel anormalliklerinin ortaya çıkış zamanı, yaygınlığı ve progresyonu çeşitli faktörlerin etkisi altındadır (19). Olağan mesleki ekspozisyonlarda nodüllerin radyolojik olarak görünür hale gelmesi için ortalama 10-15 yıl gereklidir (43). Fonksiyonel kısıtlanmalar ise bundan ancak 10 yıl kadar sonra oluşmaya başlar. Oysa ilk kez 1929'da Middleton tarafından olmak üzere hastalığın daha kısa süreli ekspozisyonlardan sonra hızla gelişip fatal seyir gösterebileceği bildirilmiştir (14). Böylece değişik meslek gruplarında 4 aydan 6 yıla kadar uzayan ekspozisyonlardan sonra gelişen hastalık "akut", "fulminan" veya "hızlı gelişen" silikozis olarak adlandırılmıştır (41). Hızlı gelişen hastalığın görüldüğü başlıca iş kolları kuvars değirmenciliği (4,62,63), kum püskürtücülüğü (14,20,23), dökümcülük (43), taş kırıcılığı gibi kapalı ortamlarda yapılan işlerdir (41). Böyle işyerlerinde yapılan toz ölçümü çalışmaları işyeri havasındaki tozun % 40'dan % 99.5'a kadar değişen oranda alfa-kuvars içerdiğini (4,20,23,63), bunun % 90'ının solunabilir partikül çapında olduğunu (4) ve toz konsantrasyonunun izin verilebilir eşik limit değerlerin en az 5 katı olduğunu göstermiştir (20). Vallyathan ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada solunabilir partikül çaplarına kadar parçalanmış olan taze silikanın eski silikadan daha toksik olduğu gösterilmiştir (56).

İnceleme grubumuzdaki işçilerin çalıştıkları kuvars değirmenleri de kapalı, korunmasız ve iyi parçalanmış taze silikaya ekspozite olunan iş ortamlarıydı. İşyeri ortamında toz kon-

santrasyonu ve partikül çapı ölçümlerini yapamadık, ancak işyerinden alınan son ürün tozun % 95 oranında alfa-kuvarstan oluştuğunu gözledik. Literatür bilgileriyle birleştirdiğimizde iş ortamındaki tozun eşik limit değerlerin çok üzerindeki konsantrasyonlarda ve partikül çapının oldukça küçük olduğunu tahmin edebiliriz.

İnceleme grubumuzun tamamında ekspozisyon süresi 11.63 ± 9.44 (1-36) ay, radyolojik hastalık bulunan grupta ise 16.58 ± 9.74 (1-36) ay olarak saptanmıştır. Literatürde akut silikozis gelişimindeki en erken ekspozisyon süresi 4 ay olarak bildirilmiştir (14). Ancak 7 yıla kadar uzayan ekspozisyonlarda da akut silikozis patolojik tanısıyla uyumlu olan "alveoler dolum" gösterilmiştir (20,35). Olgularımızda histopatolojik inceleme yapamadığımız için bu konuya yorum getiremiyoruz, ancak 12 kişilik hasta grubumuzdaki ekspozisyon süresi ortalamaları literatürdeki genel ortalamalardan daha düşüktür.

Akut silikozis kronik silikozise göre daha genç yaşlarda görülür. Hastalarımızda 25.08 ± 4.12 (20-37) yıl olan yaş ortalaması literatür ortalamalarının altındadır. Ancak daha ileri yaş gruplarını da içine alan geniş olgu serilerinde inceleme yapmadıkça yaşın hastalık gelişimindeki etkisinden kesin olarak söz etmek doğru olmaz kanısındayız.

Akut silikozis genellikle işçi çalışmaya devam ederken bildirilmiştir. Oysa inceleme grubumuzdaki işçilerin çalışma özellikleri çok farklı ve bu yönüyle literatürde ilktir. İşçiler özellikle yaz aylarında olmak üzere senenin 4-8 ayını söz konusu kuvars değirmenlerinde çalışarak, kalanını ise köylerinde geçirmişlerdir. Böylece ekspozisyonun başlangıcı ile inceleme

zamanı arasında geçen süre radyolojik silikozis grubunda 4.83± 1.95 (1-9) yıl olarak bulunmuştur. Hastalığın gelişiminin ekspozisyon sonlandıktan sonra da olabildiğini biliyoruz. Ancak olgularımızdaki gibi aralıklı kümülatif ekspozisyonların hastalığın gelişimini nasıl etkilediği konusunda yorum yapmak zordur.

Kronik basit silikozisde semptomatoloji minimaldir, radyolojik tanıdan önce ortaya çıkması enderdir ve öksürük, balgam çıkarma gibi erken semptomlar genellikle sigara içimi ve tozun nonspesifik bronşial irritasyonuna bağlanır. Ortalama ekspozisyon süresi 20 yıl ve radyolojik profüzyon skoru maksimum 5 olan kronik basit silikozisli 45 kişide yapılan bir araştırmada hastaların % 80'inde dispne, % 66.6'sında öksürük gözlenmiş ve semptomatoloji ile radyolojik görünüm arasında ilişki bulunmamıştır (58). % 69 oranında silika içeren tozlu bir ortamda çalışan işçilerde yapılan başka bir çalışmada ise radyolojik hastalığı olanların % 86'sında ve hasta olmayanların % 65'inde semptomatoloji gözlenmiştir (35). Bu çalışmada semptomların 15 yıllık ekspozisyondan sonra geliştiği ve ekspozisyon süresi ile lineer ilişki gösterdiği belirtilmiş, dispne % 46, öksürük % 75, hemoptizi % 4 olguda bildirilmiştir. Bizim işçilerimizde ise radyolojik hastalık olanların % 91.6'sında, olmayanların % 63.6'sında semptomatoloji gözlenmiştir. Olgularımızda ve kontrol grubumuzdaki semptomların görülme oranı ve şiddetinin literatür verilerine göre daha yüksek olması ekspozisyonun yoğunluğu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Pulmoner fonksiyonlar daha çok kronik silikozis olgularında nisbeten geniş olgu serilerinde incelenmiştir. Ortamdaki

toz konsantrasyonu 0.57 mg/m³ ve kuvars içeriği % 28 olan bir taş ocağında ortalama 23 yıl çalışma öyküsü olan 35 silikozislilerde yapılan bir araştırmada FVC ve FEV1 değerleri normal sınırlarda, fakat komplike hastalık grubunda basit silikozislilere göre daha düşük bulunmuştur (55). Bir başka çalışmada ortalama ekspozisyon süresi 11 yıl olan komplike silikozisli kum püskürtücülerde FVC ve FEV1 değerleri hafif derecede azalma göstermiş ve aynı işyerindeki basit silikozislilerin değerleriyle anlamlı farklılık göstermiştir (32). Bu olgu serisinde DLCO değerleri de normal sınırlarda olmakla birlikte komplike hastalık grubunda daha düşük bulunmuştur.

94 işçi üzerinde yapılan daha geniş bir araştırmanın verileri kronik silikozisdeki solunum fonksiyonlarının iyi bir göstergesi olarak kabul edilebilir (5). Bu çalışmaya alınan işçiler serbest silika içeriği % 30-60, toz konsantrasyonu 1-4 mg/m³ olan dökümhane, altın madeni ve granit endüstrisi işçilerinden oluşmaktadır. Yaş ortalaması 56 ve ekspozisyon süresi ortalaması 22.5 yıl olan bu işçilerin akciğer grafisi normal olanlarında FVC, FEV1, FEV1/FVC, MMEF, MEF50 ve DLCO değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Basit silikozisli grupta sadece MMEF ve MEF50'de anlamlı azalma gözlenmiştir. Komplike silikozisli grupta ise FEV1'de hafif azalmayla birlikte MMEF ve MEF50'deki azalma belirginleşmiş ve basit silikozislilerdekinden anlamlı farklılık göstermiştir. DLCO ise normal ve basit silikozisli gruba göre anlamlı düşüş göstermekle birlikte normal değerler içinde kalmıştır. Diğer araştırmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (8,44,58). Yukardaki klasik bilgilerde de söz edildiği gibi özetle kronik basit silikozisdeki solunum fonksiyon bozukluğunun

küçük hava yolları parametrelerinde başladığı, buna FEV1'de hafif düşmenin eşlik edebildiği, hastalığın progresyonuyla birlikte FVC ve DLCO'da hafif azalmaların eklendiği söylenebilir.

Yaş ortalaması 34, ekspozisyon süresi ortalama 7 yıl olan silika değirmencileri ve maden işçilerinde yapılan bir araştırmada normalden basit ve komplike radyolojik formlara ilerledikçe FVC ve FEV1'de azalma gözlenmiştir (4). Ancak bu azalma, kronik silikozisde gözlenenlerden daha fazladır. Bu serinin 7 kişilik komplike silikozis grubu ekspozisyon süresi dikkate alındığında akselere formda kabul edilebilir. Bu gruptaki FVC (%71) ve FEV1 (%68) değerleri kronik komplike silikozisde gözlenenlerden daha düşüktür. Bu işçilerin çalıştığı ortamın serbest silika içeriği % 95-98 ve solunabilir partikül oranı % 90'ın üzerinde bulunmuştur. Dökümcülükte kum yerine çelik partiküllerinin kullanıldığı çapak gidericiliği işinde çalışan ve ekspozisyon süresi 5.5 yıl olan bir işçide bildirilen akselere silikozisde de bundan daha düşük değerler bulunmuştur (23). Bu olgunun MMEF ve MEF75 değerleri kronik silikozisin komplike formlarındakinden daha düşüktür.

Akut silikozisde ise pulmoner fonksiyonlar hemen hiç çalışılmamıştır.

Kuvars değirmencisi olan 23 kişideki bizim incelemelerimizde ise; radyolojik hastalığı olmayanlardaki bütün solunum fonksiyon testleri normal değerler içerisindedir. Radyolojik hastalığı olanlarda ise PCO2 dışındaki değerlerin hepsi daha düşük olmakla birlikte DLCO/VA ve egzersiz PO2 değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. Hastalarda gözlenen küçük hava yolları obstrüksiyonu MEF50 ve MEF25'de daha

belirgindir ve FVC ve FEV1'deki orta derecede azalmayla birlikte-
dir. Küçük hava yolları parametrelerindeki düşme, literatürde
kronik komplike silikozis olgularında bildirilenlerle benzerlik
göstermektedir. Hastalarımızın FVC, FEV1 ve FEV1/FVC değerleri
ise daha düşüktür.

Hasta grubumuzda DLCO değerleri normal sınırlarda
kalmakla birlikte grup-1'den anlamlı farklılık göstermiştir.
İstirahat PO2 düzeyi hafif hipoksemik sınırdadır ve grup-1'den
anlamlı farklı değildir. Egzersiz PO2 düzeyi ise grup-1'de artış
gösterirken hasta grubunda düşmüş ve belirgin farklılık göster-
miştir. Hastalarımızın hiçbirinde hiperkapni gözlenmemiştir.

Sonuç olarak olgularda hafif derecede restriksiyon ve
orta derecede hava yolları obstrüksiyonuna ileri derecede küçük
hava yolları obstrüksiyonu öncülük etmektedir. İstirahatte hafif
derecede hipoksemi vardır ve bu egzersizle artmaktadır. Bulgula-
rımız kronik silikozisin komplike formlarında görülenlere benze-
mektedir, ancak fonksiyonel kısıtlanma daha fazladır.

Bulgularımızda değindiğimiz gibi hastalardaki radyolojik
görünüm alveoler dolum örneği ya da çabuk gelişen retikülonodüler
fibrozisin birinin ağırlıkta olduğu kombine formlar şeklinde
ortaya çıkmıştır. Bazı olgularda bunlara daha konglomere kitleler
de eşlik etmektedir. Aynı iş ortamlarında birbirine yakın süre-
lerde çalışan ve demografik özellikleri birbirine benzeyen hasta-
larda böyle farklı radyolojik örneklerin ortaya çıkması, bireysel
değişkenlerin önemini akla getirmektedir. Hayvan çalışmaları, bu
değişken yanıtın pulmoner lenfatiklerin dağılımı ve yeterliliğine
bağlı olabileceğini düşündürmektedir (4). Diğer yandan yüksek
konsantrasyonda solunabilir silikaya ekspozite edilen sıçanlarda

alveoler proteinozisle silikotik nodüller arasında ters bir ilişki gösterilmiştir (52).

Olgularımızda radyolojik profüzyon skorlarının ekspozisyon süresi ile çok iyi ilişki göstermesi toza bağlı faktörlerin önemini düşündürmektedir. Ekspozisyon sonrası süre ile ilişkinin bulunmaması ise gene tozun fibrojenik etkisinin ekspozisyon sonlansa bile devam edeceği genel görüşünü desteklemektedir. Bildirilmiş olan olgular incelendiğinde, akut silikozis radyolojik ve patolojik tanısı almış olan hastaların mesleklerine devam etmekteyken hastalandıkları görülür. Olgularımızı ekspozisyonun başlangıcından itibaren takip etme olanağı bulsaydık belki alveoler dolum örneğinin daha çok çalışma dönemlerinde, nodül formasyonunun ise işyerinden uzak oldukları dönemlerde geliştiğini gözleyecektik. Yeni parçalanmış silikanın toksisitesinin eski silikaya göre daha fazla olduğunu gösteren literatür bilgileri bu düşünceyi akla getirmektedir (56).

Bugün bütün dünyada inorganik tozlara ekspoze olan işçilerde pnömokonyozun bulunmadığını göstermek için akciğer grafisi kullanılmaktadır (5,34). Ancak bazı araştırmacılar tarafından radyolojik hastalığı bulunmayan işçilerde hava akımı kısıtlanması ve belirgin amfizem gösterilmiştir.(5). Bu bulgularda sigara içimi gibi başka etkenlerin de rolü bulunabilmesine karşın, bunu net olarak ayırt eden çalışmalar yoktur.Oysa akciğer grafileri normal olan işçilerde yapılan yeni patoloji ve BAL çalışmaları, uzun süre toz ekspozisyonu olan işçilerde subklinik hastalık gösterilmiş ve bunun, akciğer grafisi normal olan işçilerdeki solunum fonksiyon değişikliklerini açıklayabileceğinden söz edilmiştir (15). Öte yandan, Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ile

yapılan sınırlı sayıdaki yeni çalışmada bu subklinik alveolit varlığını destekleyen ek bulgular elde edilmiştir (5,6,8). Kronik silikozislilerde yapılan bu çalışmalarda Toraks BT'sinin akciğer grafisine katkılarının olabileceğinden söz edilmiştir (6,46).

Kısa süreli yoğun alfa-kuars ekspozisyonu olan işçilerde çalışılmış olmasıyla bizim Toraks BT çalışmamız literatürdeki ilk örneği oluşturmaktadır. Radyolojik hastalığı olmayan 11 işçinin 8'inde (%72.7) Toraks BT'sinde p ve q tipinde küçük nodüler opasitelerin, 2'sinde koalesansın gözlenmiş olması oldukça ilginçtir. Radyolojik silikozisli grupta ise 6 kişide akciğer grafisinde gözlenmeyen koalesans Toraks BT'de görülmüş ve diğer büyük opasitelerin profüzyon skorları da daha fazla bildirilmiştir. Küçük opasitelerin profüzyon skorunda da Toraks BT ile artış sağlanmıştır. Bunlar ve sembollerle ifade edilen diğer anormalliklerin Toraks BT ile daha iyi belirlenmesi, silikaya ekspozite olan işçilerde erken tanı ve hastalığın yaygınlığının saptanmasında bu görüntüleme yönteminin önemli katkıları olabileceğini göstermektedir. Pnömokonyozlulardaki işgörmezlik oranı ve bununla ilgili tazminatın saptanmasında bugüne kadar ölçüt olarak aldığımız konvansiyonel radyoloji,ekspozisyon süresi, solunum fonksiyon testleri ve klinik bulgular yanında özellikle Toraks BT' nin önemli bir parametre olabileceğini vurgulamakta yarar görülmüştür.Ancak Toraks BT'nin tanısal kullanıma sokulabilmesi için özellikle küçük nodüler opasitelerin şekil ve profüzyonların daha iyi ifade edebilen kantitatif çalışmaların yapılması ve sandardize edilmesine gereksinim vardır. Nitekim akciğer grafisindeki p tipi küçük opasitelerin yüksek rezolüsyonlu BT (High resolution CT) ile değerlendirildiği bir çalışmada bu opasiteler akciğer

grafisindeki görünümünden farklı olarak iki farklı örnekte gözlenmiştir; ince, çift dallı opasiteler ve santral nokta gösteren düşük attenüasyon alanları. Ayrıca bu bulgular patolojik verilerle iyi uyum göstermiştir (1).

Galyum-67 akciğer sintigrafisi pulmoner sarkoidozisli hastalarda yaygın olarak kullanılmış ve aktif alveolitinin varlığı olarak kabul edilen BAL'daki T-lenfosit artışı ile galyum tutulumu arasında iyi ilişki gösterilmiştir (39).Pnömokonyozisli-lerde yapılan bir çalışmada vizüel bir değerlendirme yöntemi kullanılarak hastaların toz solumayan ve soluyan kontrol gruplarına göre daha fazla galyum tutulumu gösterdikleri saptanmıştır (48). Bisson ve arkadaşları normal ve çeşitli akciğer hastalığı olan kişilerde galyum-67 akciğer tutulumunu kantitatif bir yöntemle çalışmışlar ve normal akciğerlerin galyum tutulum indeksini 1 ± 0.2 olarak ölçmüşlerdir. Kronik silikozis grubunda ise akciğerlerin galyum tutulum indeksi 5.3 ± 1.4 değeri ile KOAH, sarkoidozis ve asbestozisli hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur (9). Bu çalışmada akciğerlerin galyum tutulum indeksi ile akciğer grafilerindeki parankimal opasitelerin profüzyon skoru arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Begin ve arkadaşları ise kuvarsa ekspozite olan işçilerde galyum-67 akciğer sintigrafisi ve BAL analizleri yaparak aralarındaki ilişkileri araştırmışlardır (7). Galyum-67 akciğer tutulum indeksi ile BAL sellülaritesi arasında ilişki bulmuşlar, ayrıca radyolojisi normal olan toz soluyan grupta bile galyum tutulumunu kontrol grubundakinden daha yüksek olarak saptamışlardır.

Olgularımızda aynı kantitatif metodu kullanarak yaptığımız galyum-67 akciğer sintigrafisinde Begin'in kronik

komplike silikozis grubundakilere benzer sonuçlar elde edildi; akciğerlerin ortalama galyum tutulum indeksi 7.4 ± 4.32 idi. Toz soluyan ve radyolojisi normal olan grup-1'de ise Begin'in toz solumayan kontrol grubundakilere benzer sonuçlar elde edildi. Hastalığın daha aktif gidişi düşünülürse gruplarımızdaki galyum tutulumlarının daha fazla olması beklenirdi. Ancak kullanılan aletlerin teknik farklılıkları sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Galyum tutulum indeksinin hesaplanmasında ölçüm dışı bırakmamıza karşın, hiler ve mediastinal lenf bezlerinde galyum tutulumu iyi gözlemlendi. (Resim-12,13). Sonuç olarak galyum-67 akciğer sintigrafisi radyolojik görüntüleme yöntemleri ile en azından çok iyi bir lineer ilişki göstermektedir. Daha nitelikli cihazlarla yapılacak çalışmalarda daha yüksek tutulumların elde edilmesi beklenebilir. Ayrıca çok ilginç olarak grup-1'deki 3 işçide galyum tutulum indeksleri normalden yüksek bulunmuş, bu işçilerde Toraks BT ile küçük nodüler opasiteler ve birinde koalesans belirlenmiştir. Birey sayısı yetersiz olsa da bu veriler Toraks BT gibi galyum-67 akciğer sintigrafisinin de silikaya ekspozite olan işçilerde hastalığın erken tanısına katkıları olabileceğini düşündürmektedir.

Tüberkülozun silikozisin progresyonundaki rolünün açık olmadığı bildirilmiştir (55). Silikozisli hastalarda tüberküloz tanısını koymak da kolay değildir. Olgularımızın üçü daha önce başka sağlık kurumların klinik-radyolojik olarak tüberküloz tanısı almış olmalarına karşın hiçbirinin balgam ve bronş lavajlarında konsantrasyon ve kültürle ARB gösterilemedi. Dört kişide yapılan transbronşial akciğer iğne biyopsisinin bakteriyolojik ve histopatolojik incelemelerinde de tüberküloz saptanamadı. Ancak bunlardan biri ilk yatışından 7 ay sonra genel durumundaki bozul-

ma ile kliniğimize yeniden kabul edildiğinde balganda ARB direkt (+) idi ve spesifik tedaviye yanıt vermeyerek 2 ay içinde solunum yetmezliği ve kor pulmonale ile ex oldu. İşçilerimizin geldiği Yozgat ili Çekerek ilçesinde yaptığımız başka bir bölgesel araştırmada tüberküloz hızlarının Türkiye genel ortalamasından daha fazla olduğunu saptamıştık. Bu veriler ülkemizdeki hızlı gidiş gösteren silikozis olgularında tüberkülozun ısrarla araması ve belki basil (-) olan hastalarda bile koruyucu tedavinin verilmesi gereğini düşündürmektedir.

Silikozis en azından akut ve akselere formlarından korunulabilir, kronik formları ise pulmoner fonksiyonlar ve yaşam süresinde önemli kısıtlanmalar yapmayan bir hastalıktır. Hayvan deneylerinde polivinil-N piridin oksit'in koruyucu etkilerinden söz edilmesine karşın bugün için tedavisi yoktur. Bu nedenle korunmanın ilk şartı, tanı konulduğunda çok geç kalındığının bilinmesi gereğidir.(12). Akut ve akselere formları gelişmiş ülkelerde bir meslek hastalığı olmaktan çıktığı halde ülkemizde işçi sağlığını çok yakından ilgilendirmeye devam etmektedir. Yasalarımızda işçiyi tozdan koruyan önlemler iyi tanımlanmış olmasına karşın hala bu boyutlarda akciğer toz hastalıklarının görülüyor olması, çevresel ve bireysel korunma yöntemlerinin inceleme grubumuzdakilerin çalıştıkları işyerlerinde çok yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizdeki işçi sağlığı sorununun üniversiteler, ilgili bakanlıklar, işçi ve işveren kuruluşlarının organizasyonu ile oluşturulacak multi-disipliner bir örgüt tarafından ele alınıp medikal, sosyal ve legal yönleriyle değerlendirilerek, çözüm önerilerinin getirilmesi ve uygulanmasının gerekli olduğu kanısındayız.

SONUÇLAR

1. İyi parçalanmış taze alfa-kuvarsın yüksek konsant-rasyonlarına kapalı ve korunmasız ortamlarda ekspozite olunan kuvars değirmenciliği, silikozisin çabuk gelişimi için çok büyük bir risk faktörü olarak bulunmuştur.

2. Kısa ekspozisyon sürelerinde gelişmiş olmaları ve radyolojik-fonksiyonel anormalliklerin şiddeti dikkate alındığında olgularımız akut silikozis olarak nitelendirilmelidir.

3. Hastalarımızın radyolojik ve fonksiyonel anormallik-leri kronik silikozisin komplike formlarında görülenlerden daha ileri bulunmuştur.

4. Akciğer grafisi normal olan kuvars değirmencilerinde de belirgin semptomatoloji vardır.

5. Radyolojik bulguları olanlarda fonksiyonel paramet-relerden FVC ve FEV1'de orta derecede azalmayla birlikte MEF50 ve MEF25 değerlerinde daha belirgin bir düşme vardır.

6. Hastalarda istirahatte gözlenen hafif hipoksemi, egzersizle derinleşmektedir.

7. Hastalarda diffüzyon testleri normal değerler içinde kalmakla birlikte radyolojik hastalığı olmayanlarınkinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur.

8. Hastalığın radyolojik dağılımı kronik silikozisde olduğu gibi daha çok üst zonlardadır, ancak büyük kitleler orta ve alt zonlarda da görülebilmektedir.

9. Hastalığın tanısında ve yaygınlığının belirlenme-sinde Toraks Bilgisayarlı Tomografisinin akciğer grafisine önemli kat kıları gözlenmiştir.

10. Galyum-67 akciğer tutulumu, silikozisli olgularda radyolojik hastalığı olmayanlara göre belirgin şekilde yüksektir. Ayrıca akciğer grafisi normal olan bazı işçilerde yüksek galyum tutulumu gösterilmiştir.

11. Akut hastalıkta eritrosit sedimentasyon hızı, görüntüleme yöntemleri ve fonksiyonel parametrelerle çok iyi ilişki göstermektedir.



ÖZET

Alfa-kuarsın küçük partiküllerine kadar iyice parçalandığı ve bu taze partiküllere ekspoz olunan kuvars değirmencilği, akut silikozis oluşturan iş türleri arasında bildirilmiştir. Böyle işyerlerinde birkaç aydan 1-2 yıla kadar değişen çalışma sürelerinden sonra hızlı gidiş gösteren ve ciddi fonksiyonel kısıtlanma yapan hastalık tabloları gelişir.

Çalışmamızda kısa süreli kuvars değirmencilği olan 23 işçide klinik, fonksiyonel, radyolojik ve sintigrafik incelemeler yaptık. Akciğer grafisinde görünür hastalığı olanlarla olmayanlarda elde ettiğimiz parametreleri karşılaştırdık. Ayrıca inceleme yöntemlerimizin birbirleriyle ilişkilerini araştırdık.

Bulgularımıza göre hastalarımızda gözlenen klinik, radyolojik ve fonksiyonel anormallikler kronik silikozisin komplike formlarında gözlenenlerden daha fazla idi. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi ve Galyum-67 akciğer sintigrafisinin akciğer grafisine eklenmesi, hastalığın erken tanımlanması ve yaygınlığının belirlenmesinde önemli katkılar sağladı. Ayrıca görüntüleme yöntemlerimiz birbirleriyle ve fonksiyonel parametrelerle iyi ilişki gösterdi.

Ülkemizde önemli bir işçi sağlığı sorunu olarak bu bo-yutlarda silikozis olgularının varlığı sergilenerek önlemlerin alınması gereği vurgulandı.

KAYNAKLAR

1. Akira M, Higashihara T, Yokoyama K.et.al.Radiographic type p pneumoconiosis:High resolution CT.Radiology 1989;171:117-123
2. Ataseven T Aras G.Galyum-67'nin infeksiyon,tümörlerde tutulum mekanizması ve akciğer hastalıklarında kullanımı.AÜTF Nükleer Tıp semineri Şubat 1990
3. Banks DE, Barkman HW. Silicosis epidemic reported in 1900.JAMA 1984;251(2):217
4. Banks DE, Morring KL, Boehlecke BA.et.al. Silicosis in silica-flour workers. Am Rev Respir Dis. 1981;124:445-450
5. Begin R, Ostiguy G, Cantin A et.al.Lung function in silica-exposed workers.A relationship to disease severity assessed by CT scan Chest 1988;94(3):539-545
6. Begin R, Bergeron D, Samson L et.al. CT assessment of silicosis in exposed workers.AJR 1987;148:509-514
7. Begin R, Cantin AM, Boileau RD et.al.Spectrum of alveolitis in quartz-exposed human subjects. Chest 1987;92(6):1061-1067
8. Bergin CJ, Müller NL, Vedal S,Chan-Yeung M.CT in silicosis:Correlation with plain films and pulmonary function tests. AJR 1986;146:477-483
9. Bisson G, Drapeau G, Lamoureux G et.al. Computer-based quantitative analysis of gallium-67 uptake in normal and diseased lungs.Chest 1983;84(5):513-517
10. Bolton WK, Suratt PM, Sturgill BC.Rapidly progressive silicon nephropathy. Am J Med. 1981; 71: 823-828
11. Bonnin A, Mousson C, Justrabo E et.al. Silicosis associated with crescentic IgA mesengial nephropathy. nephron 1987; 47: 229-230
12. Brain JD. Toxicological aspects of alterations of pulmonary macrophage function. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1986; 26: 547-565
13. Brown GP, Monick M, Hunninghake GW. Fibroblast proliferation induced by silica-exposed human alveolar macrophage. Am Rev Respir Dis. 1988;138:85-89

14. Buechner HA, Ansari A. Acute silico-proteinosis. Dis Chest. 1969; 55(4): 274-284
15. Calhoun WJ, Christman JW, Ershler WB et.al. Raised immunoglobulin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of healthy granite workers. Thorax 1986;41: 266-273
16. Cotes JE, Steel J. Work-related lung disorders. 1987 London:145-164
17. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins' pathologic basis of disease. 1989;4th edition:476-479
18. Cowie RL. Silica-dust exposed mine workers with scleroderma. Chest 1987;92(2): 260-262
19. Davis G. Pathogenesis of silicosis:current concepts and hypotheses. Lung 1986; 164(3):139-154
20. Dee B, Suratt P, Winn W. The radiographic findings in acute silicosis. Radiology 1978; 126: 359-363
21. DeShazo RD. Current concepts about the pathogenesis of silicosis and asbestosis. J Allergy Clin Immunol. 1982; 70: 41-49
22. Doll NJ, Stenkus RP, Hughes J et.al. Immune complexes and autoantibodies in silicosis. J Allergy Clin Immunol. 1981;68:281-285
23. Ehrlich RI, Gerston KF, Lalloo UG. Accelerated silicosis in a foundry shotblaster. S Afr Med J 1988;73: 128-130
24. Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders. 1988; second edition. 828-834
25. Gabor S, Anca Z, Zugravu E. In vitro action of quartz on alveolar macrophage lipid peroxides. Arch Environ Health. 1975;30:499-501
26. Goddard PR, Nicholson EM, Laszio G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. AJR. 1978; 130: 429-440
27. Göymen G. Pnömokonyoza neden olan biyomineralojik etkenler ve silikozis. G.Ü. Müh. Mim. Fak. Mineraloji Sempozyumu konuşma metni; 16.5.1989
28. Hauglustaine D, Damme BV, Daenens P, Michielsen P. Silicon nephropathy: A possible occupational hazard. Nephron 1980; 26: 219-224

29. Heppleston AG. Silicotic fibrogenesis:A concept of pulmonary fibrosis. *Ann Occup Hyg.*1982;26(1-4)449-462
30. Heppleston AG. Determinants of pulmonary fibrosis and lipidosis in the silica model. *Br J Exp Pathol.* 1986; 67: 879-888
31. Hoffman EO, Lamberty J, Pizzolato P, Coover J. The ultrastructure of acute silicosis. *Arch Pathol* 1973; 96: 104-107
32. Hughes JM, Jones RN, Gilson JC et.al. Determinants of progression in sandblasters' silicosis.*Ann Occup Hyg.* 1982; 26(14): 701-712
33. Hunninghake GW, Garrett KC, Richerson HB et.al. Pathogenesis of the granulomatous lung disease.State of art. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130: 476-496
34. International Labour Office.Guidelines for the use of ILO International classification of radiographs of pneumoconiosis.Revised edition 1980
35. Jain SM, Sepaha GC, Khare KC, Dubey VS. Silicosis in slate pencil workers.*Chest* 1977;71(3):423-426
36. Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M, Weill H. High prevalence of antinuclear antibodies in sandblasters' silicosis. *Am Rev Respir Dis.*1976;113:393-395
37. Klockars M, Koskela RS, Jarvinen E et.al. silica exposure and rheumatoid arthritis:A follow-up study of granite workers 1940-81.*Br Med J.*1987;294:997-1000
38. Kreel L. Computer tomography in the evaluation of pulmonary asbestosis.*Acta Radiol Diagnosis.*1979;17: 405-412
39. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA et.al.Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis:correlation with clinical studies, pulmonary function studies and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis.*1981;123:440-446
40. Lugano EM, Dauber JH, Elias JA et.al. The regulation of lung fibroblast proliferation by alveolar macrophages in experimental silicosis.*Am Rev Respir Dis.* 1984;129:767-771
41. Major G, Ferguson DA. Acute silicosis:How does it still happen? *Med J Aust.* 1977;19:691-692
42. Miller K, Cottrel RC. Adverse effects of toxins and drugs on the surfactant systems *Eu J Respir Dis.* 71 (suppl.153):237-241

43. Pintar K, Funahashi A, Siegesmund KA. A diffuse form of pulmonary silicosis in foundry workers. Arch Pathol Lab Med. 1976;100:535-538
44. Rom WN, Bitterman PB, Rennard SI et.al. Characterization of the lower respiratory tract inflammation of nonsmoking individuals with interstitial lung disease associated with chronic inhalation of inorganic dusts Am Rev Respir Dis. 1987;136:1429-1434
45. Rubin E, Weisbrod GL, Sanders DE. Pulmonary alveolar proteinosis. Radiology.1980;135:35-41
46. Savaş İ, Pınar E, Numanoğlu N. ve ark. Silikozisde kompüterize tomografinin değeri. Tüberküloz ve Toraks 1989;37(2):112-118
47. Seaton A, Seaton D, Leitch AG. Crofton and Douglas's Respiratory disease. 1989; 4th edition: 798-849
48. Siemson JK, Sargent EN, Grebe SF. et.al. Pulmonary concentration of Ga-67 in pneumoconiosis. Am J Roent. 1974;120:815-820
49. Silicosis and silicate disease community diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Arch Pathol Lab Med. 1988;112:673-720
50. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. Thorax. 1986;41:596-601
51. SSK Genel Müdürlüğü. SSK Sağlık İşlemleri Tüzüğü. Yayın no.425. Ankara 1985:179
52. Suratt PM, Winn WC, Brody AR, Botton WK. Acute silicosis in tombstone sandblasters. Am Rev Respir Dis. 1977; 115: 521-529
53. Surcel D, Abraham GA, Ramboiu S. The in vitro cellular immune response to quartz. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1987;31(4): 423-426
54. Thomas TL, Stewart PA. Mortality from lung cancer and respiratory disease among pottery workers exposed to silica and talc. Am J Epidemiol. 1987;125(1):35-43
55. Tze-Pin NG, Shiu-Lun Chan, Ka-Ping Lam. Radiological progression and lung function in silicosis: A ten year follow-up study. Br Med J. 1987;295:164-168
56. Vallyathan V, Shi X, Dalal NS. et.al. Generation of free radicals from freshly fractured silica dust. Potential role in acute silica-induced lung injury. Am Rev Respir Dis. 1988;138:1213-1219

57. VanderSchott JB, Groen AS, deJong J. Gallium-67 scintigraphy in lung disorders. Thorax. 1972;27:543-54
58. Violente B, Brusasco V, Buccheri G. Exercise testing in radiologically-limited simple pulmonary silicosis. Chest. 1986;90(3): 411-415
59. Wallace WE, Vallyathan V, Keane MJ, Robinson V. In vitro biologic toxicity of native and surface modified silica and kaolin. J Toxicol Environ Health. 1985;16: 415-424
60. Warren PM. Piezoelectric crystals and their application to ultrasonics. DV Nostrand Company. 1956;3th printing:1,78
61. Williams SA, Sprogis I. Quartz: Correlation between crystallinity index and fibrogenicity? Ann Occup Hyg. 1982;25(4): 455-458
62. Xippell JM, Ham KN, Price CG, Thomas DP. Acute silicoproteinosis. Thorax. 1977;32: 104-111
63. Zimmerman PV, Sinclair RA. Rapidly progressive fatal silicosis in a young man. Med j austr. 1977;2:704-706
64. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. State of Art Am Rev Respir Dis. 1976;113: 643-665

Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi