

**BENİGN VE MALİGN AKCİĞER HASTALARINDA  
BRONKOALVEOLAR LAVAJ SIVISI BİYOKİMYASAL  
PARAMETRELERİNİN TANISAL DEĞERİ**

**THE DIAGNOSTIC VALUE OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE  
FLUID BIOCHEMICAL MARKERS IN BENIGN AND MALIGN LUNG  
DISEASES**

Özlem EDİBOĞLU<sup>(1)</sup>

Fevziye TUKSAVUL<sup>(1)</sup>

Dilek KALENCİ<sup>(2)</sup>

Salih GÜÇLÜ<sup>(1)</sup>

Mehmet Gülpek<sup>(1)</sup>

İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(1)Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği

(2)Biyokimya Laboratuvarı

**Anahtar Sözcükler** Bronkoalveolar Lavaj (BAL), Üre, Alkalen Fosfataz (ALP), Laktik Dehidrogenaz (LDH)

**Key Words** Bronchoalveolar Lavage, Urea, Alchalen Phosphatase, Lactate Dehydrogenase

**ÖZET**

Çalışmada benign ve malign akciğer hastalıklarında BAL sıvısındaki üre, ALP ve LDH'ın tanısal değerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya toplam 63 hasta alındı. Bunların 25'i periferik akciğer tümörü olup malign grubu; 38'i ise benign grubu oluşturdu. Benign grupta 13 tüberküloz (Tb), 18 pnömoni, 3 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 4 interstisyel akciğer hastalığı olgusu yer almaktaydı. Tüm olgulara belirlenen uygun lokalizasyondan BAL yapıldı. Eşzamanlı alınan kanla birlikte BAL sıvısında üre, ALP, LDH parametreleri ölçüldü. Malign grupta üre hem kan, hem BAL sıvısında; benign grupta ALP sadece BAL sıvısında yüksek saptandı. Sonuçlar anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). LDH değerleri iki grup arasında farklı değildi

( $p > 0.05$ ).

## **SUMMARY**

The aim of this study was to examine the diagnostic contribution of the ALP, LDH and urea in BAL of patients with benign and malignant lung disease. BAL was obtained from 63 patients. Patients were divided in two groups, according to final diagnosis, 25 patients with peripherally lung tumor, 38 patients with benign lung disease, tuberculosis (n:13), pneumonia (n:18), chronic bronchitis (n:3), interstitial lung disease (n:4). BAL was performed in all cases according to radiological location. Urea, ALP and LDH were measured both in BAL and serum which was collected synchronically. In malignant group urea levels were significantly higher both in serum and BAL, in benign group ALP were significantly higher only in BAL. The results were significant ( $p < 0.05$ ). LDH determination did not differ between two groups ( $p > 0.05$ ).

## **GİRİŞ VE AMAÇ**

BAL, akciğerin distal hava boşluklarındaki proteinler, hücresel elemanlar ve hücresel ürünlerin analizine olanak sağlayan bir yöntemdir(1). Aynı zamanda çeşitli akciğer hastalıklarında alt solunum yollarındaki epitel yüzeylerine ait inflamatuvar ve immün sistemi temsil eden hücre ve diğer sistem elemanlarının incelenmesinde kullanılan bir tanı yöntemidir. BAL ile akciğerlerin epitelyal yüzeyinden çözünebilir proteinler, hücreler, lipidler ve diğer biyokimyasal elemanlar alınabilmektedir (2).

Günümüzde BAL infeksiyöz ve noninfeksiyöz birçok akciğer hastalığının tanısında ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır. Bazı hastalıklarda kesin tanı koydururken, birçok hastalıkta ise tanıya katkıda bulunmaktadır (1).

BAL örnekleri sadece sellüler komponentleri içermeyip, alt solunum yollarına ait epitelyal yüzey sıvısındaki (EYS) çözünebilir komponentleri de içerdiği için biyokimyasal tetkik önem kazanmıştır. Lavaj sıvısının kimyasal kompozisyonu, lavaj ile geri alınan sıvının volümüne ve sıvının akciğerde kalma süresine (dwell time) bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (2).

Çalışmamızda benign ve malignant gruplar arasında BAL üre, ALP, LDH değerleri açısından anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 1999 - Ekim 2000 tarihleri arasında yatarak tetkik edilen toplam 63 olgu çalışmaya alındı. Olguların hepsi erkek olup, 25' i endobronşiyal lezyon izlenmeyen periferik nodül/kitle bulunan malign grupta yer aldı. 38' i ise malignite bulunmayıp benign akciğer hastalığı olan grupta yer aldı. Benign grupta heterojen bir dağılım mevcuttu.

Olguların anamnezleri kaydedildi, fizik muayenesi yapıldı. Rutin akciğer grafisi (postero-anterior ve lateral), Toraks BT, EKG, hemogram, kan biyokimyasal tetkiki ve idrar tetkiki yapıldı. Klinik olarak stabil olan, kardiyak hastalık, kanama diyatezi, hemodinamik bozukluk, hipoksemi veya hiperkapni olmayan hastalara fiberoptik bronkoskopi (FOB) uygulandı. Bronkoskopi işleminden 45 dk. önce hastalara 10 mg diazepam ve 0.5 mg atropin ile premedikasyon uygulandı. Daha sonra %2' lik 5 ml lidokain ile üst solunum yollarına lokal anestezi yapıldı. Olympus BF 1T-30 tipi FOB supin pozisyonundaki hastalara transoral olarak uygulandı. FOB ile trakeobronşiyal ağaç gözden geçirildi. Malignite grubunda sağlıklı bir BAL yapılmasını engelleyecek bronş obstrüksiyonu, stenoz gibi patolojilerin olmadığı, daha çok periferik yerleşimli olguların seçilmesine özen gösterildi. Radyolojik olarak lokalize patoloji izlenen olgulara lezyona uyan akciğer segmentinden; izlenmeyen olgulara orta lob veya linguladan BAL yapıldı. Subsegmente wedge yapılarak 20 cc fraksiyonlar halinde toplam 100 cc oda ısısında steril serum fizyolojik (SF) 5 ml/sn hızla verildi ve hemen enjektörle geri aspire edildi. Aspire edilen sıvılar aynı kaptaki toplandı. Eşzamanlı alınan kanla birlikte biyokimya laboratuvarına gönderildi. Kan ve BAL sıvısında üre, ALP, LDH parametreleri ölçüldü. Her iki grupta da bu parametreleri yükseltebilecek primer kemik/böbrek patolojisi mevcut değildi. Parametrelerin ölçümü için Dacos XL otoanalizörü (Beckman Coulter) kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirme Varyans analizi ve Student t testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların tümü erkek olup, yaş ortalaması  $54.68 \pm 17.63$  (18-81) idi. Hastaların başvuru yakınmaları Tablo l'de gösterilmiştir:

**Tablo I:** Hastaların Başvuru Yakınmaları Ve Yüzdeleri.

<b>Semptomlar</b>	<b>Olgu Sayısı</b>	<b>%</b>
Öksürük	48	76
İştahsızlık,Kilo Kaybı	27	42
Nefes Darlığı	26	41
Balgam Çıkarma	26	41
Göğüs Ağrısı	18	28
Kanlı Balgam Çıkarma	14	22
Omuz Ve Sırt Ağrısı	12	19
Gece Terlemesi	8	12
Ateş	6	9
Asemptomatik	2	3

BAL uygulanan hastaların tanıları Tablo II'de gösterilmiştir:

**Tablo II:** BAL Yapılan Hastaların Tanıları

<u>Tanı</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>%</u>
- Malign	25	40
*Periferik akciğer tümörü	25	
- Benign	38	60
*Pnömoni	18	
*Tüberküloz	13	
Aktif	11	
Sekel	2	
*İnterstisyel akciğer hastalığı	4	
Sarkoidoz	2	
*KOAH	3	

Malign gruptaki hastaların histolojik tanıları Tablo III'de gösterilmiştir:

**Tablo III:** Akciğer Tümörlü Olguların Histolojik Tanıları.

<u>Histolojik Tip</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	<u>%</u>
- Non Small Cell Ca	22	88
• Tiplendirilemeyen	15	

• Squamöz Cell Ca	4	
• Adeno Ca	3	
- Small Cell Ca	1	4
- Metastatik	1	4
- İndiferan Karsinom	1	4

1 olgu, primeri prostat olan metastatik akciğer kanseri olgusuydu. Periferik yerleşimli metastatik nodüle uygun lokalizasyondan BAL yapıldı, olgu malign gruba dahil edildi.

BAL materyalinin alındığı akciğer segmentleri Tablo IV'de gösterilmiştir:

**Tablo IV:** BAL Uygulanan Akciğer Segmentleri.

	Lokalizasyon					
	Üst	Sağ			Sol	
		Orta	Alt	Üst	Alt	
- Akciğer Tümörü	8	3	4	7	3	
- Akciğer Tüberkülozu	7			6		
- İnterstisyel Akciğer Hastalığı		2		2		
- Pnömoni	4	7	1	6		
- KOAH	2	1				

Benign ve malign gruplarda ölçülen BAL biyokimyasal parametreleri Tablo V'de gösterilmiştir:

**Tablo V:** Benign Ve Malign Akciğer Hastalığı Olan Olgulardaki BAL Sıvısı Biyokimyasal Parametreleri.

	ÜRE	ALP	LDH
<b>BENİGN</b>	1.58 ± 0.99	34.63 ± 26.78	64.07 ± 73.22

<b>MALİGN</b>	2.40 ± 1.78	22.80 ± 10.10	48.92 ± 50.38
	p<0.05	p<0.05	p>0.05

Malign grupta üre hem kan, hem BAL sıvısında anlamlı yüksek bulundu. Benign grupta ALP sadece BAL sıvısında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. LDH değerleri açısından iki grup arasında fark olmadığı görüldü.

## **TARTIŞMA**

BAL, 1974 yılından beri uygulanan bir yöntemdir. Alveol boşluğunda bulunan inflamatuvar hücreler ve infeksiyöz ajanlardan örnek almak, hücresel ve biyokimyasal yapıları göstermek, proteinleri tespit edip, hümoral içerikleri göstermek için faydalı ve güvenli bir metoddur(3-7). BAL, rutin FOB uygulaması esnasında terminal havayolları ve alveol içerisindeki sıvı ve hücrelerin elde edilmesi için bronşiyal segment veya subsegment içine lavaj sıvısının verilir, geri alınması ile yapılmaktadır(7). BAL pulmoner hastalıkların kronik ve akut formlarında alt solunum yollarının inflamatuvar ve immün seyrini karakterize etmek için kullanılmaktadır. Lavaj sıvısının değerlendirilmesi sonucunda tanısız, prognostik ve terapötik amaçlarla BAL sıvısının sellüler ve çözünebilir komponentlerinin konsantrasyon ve fonksiyonları hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. BAL, pulmoner hastalıklarda patogenezi, evrelendirme ve tedavi kararının verilmesinde en önemli yöntemlerden biri durumundadır(7-9). BAL'ın pek çok avantajı vardır: 1.Canlılardaki Bronkoalveoler kompartmanın biyokimyasal ve hücresel popülasyonunun incelenmesi, 2. Hastaların yaş ve genel durumu gözönüne alınarak, komplikasyonlarının az oluşu ve uygulama kolaylığının olması, 3. Tedavi ile patolojinin seyrini takip edebilmek amacıyla tekrarlanabilir olması(10).

Çeşitli akciğer hastalıklarında BAL'ın yaygın kullanımına rağmen kronik bronşit ve amfizemli hastalardaki kullanımı konusunda az çalışma bulunmaktadır. Günümüzde kronik bronşit ve amfizemin her bir evresi için BAL sıvısındaki biyokimyasal değişiklikler konusunda da çok az bilgi bulunmaktadır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda % 10-40 oranında daha az miktarda sıvı geri alınabilmektedir. Biz de KOAH'lı olgularımızdaki sıvı geri alışı miktarının diğer olgulara göre daha az olduğunu gördük. Orta veya hafif havayolu obstrüksiyonu olan hastalara BAL'ın güvenle yapılabildiği ve hastalığın gelişimine ait bulgular elde edilebildiği belirtilmektedir(11).

BAL işlemi sırasında geri alınan sıvı, salinin değişik karışımı olan EYS ve

komponentleri ve ekstraalveoler sıvıdan oluşmaktadır. Bunların gerçek konsantrasyonlarını tahmin etmek güçtür(12). EYS volümünün hesaplanmasında öncelikle protein, albumin kullanımı gündeme gelmiştir. Ancak pasif transüstasyonla EYS' a geçen albumin miktarının alveoler - kapiller membran bütünlüğünü bozan hastalıklarda değiştiği görülmüştür. Böylece Klech, Griffith, Marcy ve arkadaşları bu amaçla albumin kullanımının yararlı olmadığını belirtmişlerdir(4,12,13). Buna karşılık Rennard ve arkadaşları, düşük molekül ağırlığı ve membranlardan yüksek geçiş özelliği olması ve hastalıklar sebebiyle permeabilitesinin değişmemesi sebebiyle üre kullanımının yararlı olduğunu belirtmişlerdir(5). Aynı araştırmacılar normal bireylerden alınan BAL sıvısında üre konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Bu düzeyin, verilen salin solüsyonunun alt solunum yollarında kalma süresi ile değiştiğini belirtmişlerdir. Üre, membranları diffüzyon yolu ile geçebildiği için en kısa kalma süresi olması, işlemin en kısa zamanda yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda 100 mlt salin verilmesiyle, 300 mlt salin verilmesine göre üre diffüzyonu sebebiyle oluşan hatanın daha az olduğu vurgulanmaktadır(4,5,12,13). Bu sebeple Baldwin ve arkadaşları mikrolavaj tekniğini uygulamışlardır. 20 mlt salin vererek, aspire edilen sıvıdaki üre konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Akciğerde kalma zamanı 30 sn den daha az olduğu ve diffüzyonu minimum olduğu için bu yöntemi tercih etmişlerdir(14). Biz de BAL işlemi için 100 mlt salin solüsyonu kullandık ve akciğerde kalma zamanını en aza indirmek amacıyla işlemi süratle bitirdik.

BAL sıvısında ölçülen üre değeri, daha ziyade dilüsyon faktörü ve EYS volümünü belirlemede kullanılmışken, akciğer hastalıklarında kullanımına ait az çalışma vardır. Dimadi ve Samara benign ve malign akciğer hastalıklarında BAL üre değerini incelediklerinde, her ikisi de malign grupta üre değerinin, belirgin olarak yüksek olduğunu görmüşlerdir. Dimadi üre değerini malign grupta 2.47, benign grupta 1.04 olarak; Samara malign grupta 1.98, benign grupta 1.01 olarak ölçmüşlerdir. Her iki araştırmacı da üre değerinin benign - malign akciğer hastalıklarının ayırımında önemli olduğunu belirtmişlerdir(15,16). Biz de çalışmamızda BAL sıvısı üre değerinin malign grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gördük. Malign grupta 2.40, benign grupta 1.58 olarak ölçtük. Malign akciğer hastalığı olan hastalarda hem kan, hem BAL üre değer yüksekliğinin dikkat çekici olduğu, kan üre yüksekliğini açıklayacak böbrek

patolojisinin olmadığı bu olgularda üreyi yükselten mekanizmanın anlaşılması için araştırmaların genişletilmesi konusunda görüş birliğine vardık.

Akciğer ve pulmoner endotelyal hücre hasarını araştırmak için BAL sıvısı LDH aktivitesi ölçümü değerli bir yöntemdir(17,18). Akciğerler toksik ajanlara maruz kaldığında ve benzeri patolojik durumlarda akciğer dokusunda ve serumda LDH aktivitesi artmaktadır. Bunun inflamatuvar hücrelerden salınmaya bağlı olduğu düşünülmektedir(17). Lavaj sıvısındaki LDH ve izoenzimleri ölçülerek, diffüz pulmoner hastalıklardaki patojenik mekanizmalar incelenebilmektedir. Total lavaj sıvısı LDH düzeyi, akciğer dokusunda bulunan total LDH aktivitesinin yaklaşık %0.1' ini yansıttığı bildirilmektedir(18). Smith ve arkadaşları BAL hücre popülasyonundan bağımsız olarak, pnömosistis karini pnömonili hastalarda total BAL LDH düzeylerinde belirgin artış olduğuna dikkat çekmişlerdir. Lavaj LDH düzeyinin kandan alveole transüstasyonundan ziyade pulmoner doku kaynaklı olduğunu düşünmüşlerdir(19). BAL' daki LDH' in hasarlı akciğer hücrelerinden kaynaklandığı, akciğer interstisyumu kökenli hücre hasarı ve inflamasyonla ilişkili pekçok pulmoner patolojide önce serum LDH düzeyinin arttığı ve daha geçirgen hale gelen alveoler- kapiller membran boyunca geri emildiği belirtilmiştir. Böylece obstrüktif ve diğer pulmoner hastalıklar, mikrobiyal pulmoner hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıklarında LDH artışı olduğu vurgulanmıştır(18). Dwenger ve arkadaşları travmatize hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada BAL LDH düzeyinin arttığını saptamışlardır. Bu artışın interstisyel alveoler alanda hücre hasarı yoluyla enzim salınımından kaynaklandığını düşünmüşlerdir(9). Bell ve arkadaşları akciğer üzerine toksisitesi bilinen selenyum ve kadmiyuma maruz bıraktıkları kobaylarda BAL' daki LDH ve ALP düzeylerini ölçmüşler ve her iki enzimde de belirgin artış olduğunu görmüşlerdir. ALP, matür tip II hücrelerde varolup, artışı bu hücrelerin hasarını göstermektedir. Bu enzim, öncelikle serumda yükselmekte ve alveoler - kapiller bariyerde bulunan olası yarıklardan geçerek BAL sıvısında da artmaktadır(17,20). Ayrıca tip II hücreler hiperoksi gibi oksidan streslere yanıt vermede ve hasar sonrasında alveoler epitel onarımında önemlidir(17). Dimadi ve Samara yaptıkları çalışmalarda benign ve malign grupta LDH, ALP aktivitesini ölçmüşler, ALP düzeyi iki grup arasında fark göstermezken (87-89 U/L) LDH düzeyi malign grupta yüksek bulunmuştur (99-137 U/L) (15,16). Biz çalışmamızda ALP düzeyini benign grupta 34.63, malign grupta 48.92 olarak saptadık

ki bu deęerler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, BAL sıvısı biyokimyasal analizi konusundaki araştırmaların sonuçları farklılık göstermekte ve standardizasyon bulunmamaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar, daha ileri araştırmalara gerek olduğunu göstermektedir. Benign- malign akciğer hastalıklarının ayırımında BAL sıvısı sitolojisi yanında biyokimyasal parametrelerinin de yakın gelecekte güvenle kullanılabileceği konusunda fikir birliği içindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Numanoęlu N. (Ed) Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1997:496
- 2- Linder J, Rennard S.I. Atlas of Bronchoalveolar Lavage. 1988; 6:28
- 3- Rennard S. I, Spurzem J.R Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Lung Cancer. Chest 1992;102(2): 331- 32
- 4- Klech H. (Ed), Pohl W. Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Eur. Respir J.1989(2) :561-85
- 5- Rennard S.I, Basset G. Estimation of Volme of epithelial lining fluid recovered by lavage using urea as marker of dilution. J. Appl. Physiol 1986;60 (2): 532-38
- 6- Olsen G. N., Gangemi J.D. Bronchoalveolar Lavage and the Immunology of Primary Lung Cancer. Chest/ 87/ 5/ May, 1985, 677- 682
- 7- zyardımcı N. (Ed) Akciğer Hastalıkları El Kitabı. 2001 ;2 : 127-39
- 8- Ettensohn D.B., Jankowski M.J. Bronchoalveolar Lavage in the Normal Volunteer Subject. Chest 1988; 94(2): 275-80
- 9- Dwenger A., Schweitzer G. Bronchoalveolar Lavage Fluid and plasma proteins, Chemiluminescence Response and Protein Contents of Polymorphannuclear leukocytes from blood and Lavage Fluid in Traumatized patients. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1986; 24: 73-88
- 10- Velluti G, Capelli O. Bronchoalveolar Lavage in the Normal Lung. Respiration 1983; 44: 403-10
- 11- Pozzi E.,Rose De V., Rennard S.I., Fabbri L.M. Chronic bronchitis and emphysema. Eur. Respir J 1990; 3(8):959.
- 12-Griffith D.E., Peterson B.T. Rewash Bronchoalveolar Lavage. Am Rev. Respir Dis

1991; 144: 151-55

13- Marcy T. W., Merrill W.W. Limitations of Using Urea to Quantify Epithelial Lining Fluid Recovered by Bronchoalveolar Lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987;135:1276-80

14- Baldwin D.R., Wise R. Microlavage: A technique for determining the volume of epithelial lining fluid. *Thorax* 1991; 46: 658-62

15- Samara I, Dimadi M. Biochemical markers in Bronchoalveolar lavage and their diagnostic significance. *European Respiratory Journal Abstracts ERS Annual Congress, Geneva, Switzerland, 1988; 12:252-3s.*

16- Dimadi M, Samara I. Common Biochemical markers in Bronchoalveolar lavage and how they are influenced in patients with lung cancer. *European Respiratory Journal Abstracts ERS Annual Congress Madrid, Spain, 1999; 2049: 299 s*

17- Drent M., Cobben N.A.M., Henderson R.F. BAL fluid LDH activity and LDH isoenzyme pattern in lipoid pneumonia caused by an intravenous injection of lamp oil. *Eur. Respir. J.* 1996 ;9: 2416-18.

18- Drent M., Cobben N.A.M., Henderson R.F. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur. Respir. J.* 1996 ;9 : 1736-42

19- Smith RL, Ripps CS. Elevated lactate dehydrogenase values in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia *Chest* 1988; 93: 987-92

20- Bell R. R., Soliman M. MRT. Selenium and cadmium induced pulmonary functional impairment and cytotoxicity. *Toxicology Letters* 1997; 90: 107-14