

Asbest Temasına Bağlı Plevra ve Akciğer Hastalıkları

Pleura and Lung Diseases Due to Asbestos Exposure

Dr. Muzaffer METİNTAŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Asbest, lifsi yapıda bir mineral olup, ısıya ve suya dayanıklılığa nedeniyle endüstride yaygın kullanım alanı bulmuştur. Ancak lifsi yapısı nedeniyle, temas edenlerde malign ve benign nitelikli plevra ve akciğeri etkileyen ciddi sağlık sorunlarına neden olmuştur. Gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı yasaklanırken, gelişmekte olan ülkelerde üretimi ve kullanımı devam ettiğinden küresel olarak asbest nedenli hastalıklarda azalma beklenmemekte, sorunun yakın ve orta vadede devam edeceği düşünülmektedir. Asbest, lifsi yapısı sayesinde kolayca inhale edilebilir, akciğerlerde perifer ve plevraya ulaşabilir, ulaştığı yerlerde makrofajlarca karşılanır. Biyolojik yapıların mineraller ile temasında biyolojik yapı dejenere olur, ortama toksik radikaller çıkar. Böylece plevra ya da akciğerlerde lokalize epitelyal hücrelerde, muhtemelen konakçının yapısına bağlı olarak mutajenik ya da fibrojenik aktivite başlayabilir. Sonuçta asbest teması plevrada benign sorunlara; plevral plak, diffüz plevral fibrozis, yuvarlak ateletazi, akciğerlerde de asbestozis olarak tanımlanan interstisyel fibrozise yol açabilir. Asbest temasının getirdiği önemli risk mezotelyoma ya da özellikle sigara içenlerde kümülatif etki nedeniyle akciğer kanseri'dir. Temaslı popülasyonda benign plevral hastalıkların görülme sıklığı %10-50 arasında olup, asbest ile temas yoğunluğuna bağlı olarak asbestozisin görülme sıklığı değişir, mesleki temas ortamlarında prevalansı %5 civarındadır. Mezotelyoma için asbest teması bilinen en önemli risk faktörüdür. Temaslı popülasyonun %5-10'unda mezotelyoma gelişmesi beklenir. Türkiye'de mesleki ortamda asbest teması hakkında, risk tayinleri yapabilecek düzeyde yeterli veri ve bilimiz yoktur. Ancak Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı bulgularına göre yıllık vakaların en az %35'inin mesleki ortamdan kaynaklandığı hesaplanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Asbest, asbest teması, plevra, akciğer.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Muzaffer METİNTAŞ

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir

e-posta: muzaffermetintas@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2019.031

ABSTRACT

Asbestos is a fibrous mineral and has found widespread use in industry due to its resistance to heat and water. However, due to its fibrous nature, it has caused serious malignant or benign health problems affecting the pleura or lung. While the use of asbestos is banned in developed countries, as production and use continues in developing countries, no decrease in asbestos-induced diseases is expected globally, and the problem is expected to continue in the near and medium term. Asbestos can be easily inhaled due to its fibrous structure, reaching the periphery and pleura in the lungs, where it is met by macrophages. When the biological structures come into contact with minerals, the biological structure degenerates and toxic radicals emerge. Thus, mutagenic or fibrogenic activity may begin in epithelial cells localized in the pleura or lungs, possibly depending on the host's genetic structure. As a result, asbestos exposure to cause benign problems in the pleura; pleural plaque, diffuse pleural fibrosis, round atelectasis, and interstitial fibrosis defined as asbestosis in the lungs. The major risk of asbestos exposure is mesothelioma or lung cancer. The prevalence of benign pleural diseases in the exposed population is between 10 and 50%, and the prevalence of asbestosis varies depending on the intensity of exposure to asbestos and its prevalence in occupational contact environments is around 5%. Asbestos exposure is the most important known risk factor for mesothelioma. In 5-10% of the exposed population is expected to develop mesothelioma. In Turkey, about occupational exposure to asbestos, there is not sufficient data and information in order to make risk determinations. However, Turkey Asbestos Control Strategic Plan, at least 35% of annual mesothelioma cases is originated from occupational settings.

Keywords: Asbestos, asbestos exposure, pleura, Lung.

ASBEST VE ASBEST TEMASI

Asbest

Asbest, tabiatta doğal olarak bulunan, lifsi yapıda, temel yapı olarak benzer, ama kısmen farklı minerolojik özellik taşıyan altı farklı silikat türü minerale verilen ortak isimdir^(1,2). Lifsi minerallerin boy: en oranı üç'den fazla ve boyları birkaç mikron olur. Asbest ve benzeri mineraller bu lifsi yapısal özellikleri nedeniyle "fibröz mineraller" olarak da anılırlar (Resim 1).

Doğada bulunan ve tanımlanmış olan asbest minerallerini temel olarak iki gruba ayırırız; serpentine ve amphibole. Gruplara göre lif tipleri Şekil 1'de yer almaktadır (Şekil 1)^(2,3). Ticari değeri olan asbest lifleri chrysotile ve amphiboles grubundan crocidolite, amosite ve anthophyllite'dir.

Asbest, doğada, özellikle volkanik aktivitenin yüksek olduğu alanlarda yer yer yoğun birikimler halinde bulunur (Resim 2). Yerkabuğunu oluşturan kayaların yapısında 2/3 oranında asbest mineralleri vardır^(1,3). Dolayısıyla yaşayan her insan asbest lifleri ile temas eder (Resim 2)^(4,5).

Asbest minerali, Resim 1'de görüleceği üzere lifsi yapıları üst üste gelen, böylece ayrılabilir özellikte bir yapıya sahip olup, mineraller bu yapı sayesinde ısı ve strese dayanıklıdır ve mükemmel bir yalıtım yeteneği taşırlar. Bu özellikleri sayesinde asbest endüstride, yaklaşık 3,000 iş kolunda yaygın kullanım alanı bulmuştur^(2,3).

Asbest Teması

Son yüz yılda asbest ile insan arasında yoğun bir temas yaşanmıştır. Asbest temasının gelişmiş ülkelerdeki nedeni esas olarak madencilik ve endüstri ortamlarında gelişen mesleki ilişkilerdir. İşçiler asbest madenlerinde ve bazı iş kollarında doğrudan bazı iş kollarında ise zaman zaman doğrudan veya dolaylı olarak asbest ile temas etmişlerdir. Yine bu maden veya iş yerlerinin çevresinde yaşayanlar ise oluşan çevre kirliliği nedeniyle, daha düşük yoğunlukta da olsa asbest ile temas etmek durumunda kalmışlardır.

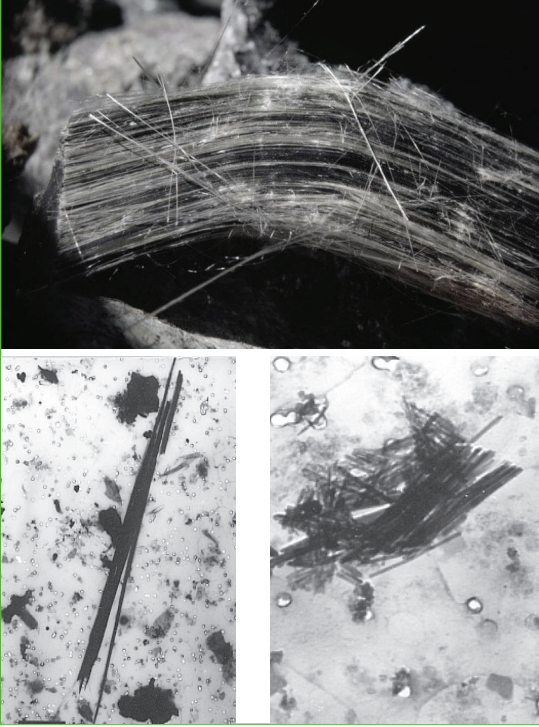
Özel bir temas şekli olarak, bazı coğrafi bölgelerde doğal toprak örtüsünde yer yer bulunan kontaminasyon, bu kontaminasyon sayesinde toprağın evlerin su ev ısı yalıtımında kullanılması sonucu asbest teması kırsal alanda da gerçekleşebilir.

Yukarıda sıralanan bütün bu özellikleri dikkate alarak asbest ile insan temasını epidemiyolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz⁽⁶⁾:

1. Mesleki temas (endüstri nedeni temas)

- *Primer:* Asbest madeni,
- *Sekonder:* Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri, örneğin; eternit, tekstil...
- *Tersiyer:* Meslek ortamından çevresel temas:

Resim 1. Asbest lifleri. Üstte gözle görünüm, altta elektron mikroskop görüntüleri.



- *Domestik temas:* İş yerlerinde çalışanların eve getirdikleri elbiseler nedeniyle temas,
- *Yerleşim-komşuluk yoluyla temas,*

2. *Çevresel temas:* Yaşam ortamlarında kullanılan bazı

malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle genel popülasyonun teması.

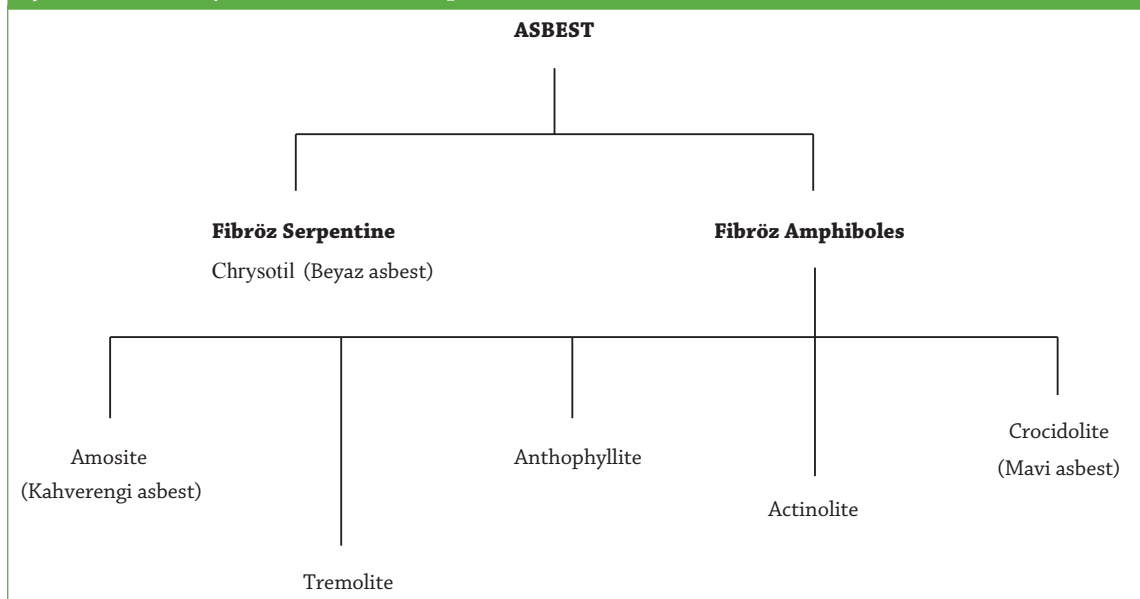
3. *Kırsal alanda asbest teması:* Kırsal alanda yaşayan köylülerde gerçekleşen temas.

Asbestin endüstriyel kullanımı 1930-1970 yılları arasında en üst düzeye ulaşır. Dünya asbest tüketiminin %34'ü çatı kaplama malzemelerinde, %23'ü sürtünme ile ilgili malzemelerin yapısında, %15'i çimento yapımında, %8'i gaz maske yapımında ve %20'si diğer iş kollarında kullanılmaktadır. 1980 yılına kadar dünyada 100 milyon ton asbest üretildiği, bunun %90'ının chrysotile, kalanının ise crocidolite, amosite ve anthophyllite olduğu bilinmektedir^(3,5).

Son 30 yılda asbest teması sonucu gelişen hastalıklar endüstrileşmiş ülkeler için ciddi boyutta sosyal ve ekonomik sorunlara neden olmuştur. Her yıl 125 milyon kişi iş yerlerinde asbest ile temas etmekte olup, 2004 yılında, sadece iş yerleri Asbest teması sonucu 107.000 ölüm, 1.523.000 yaşam yılı kaybı gerçekleşmiştir. Toplam 230 ülkeden 20 yıllık bir süreçte, yılda 38,400 mezotelyoma ölümü gerçekleştiği, bütün dünya için toplam ~43.000 olgu ölümü olduğu hesaplanmıştır^(6,7).

Asbest kullanımına bağlı oluşan insani ve ekonomik yük gelişmiş ülkelerde son 30 yıl içinde asbest kullanımının ve üretiminin yasaklanmasını sağlamıştır. Asbest kullanımı 55 ülkede yasaklanmıştır, ancak bu ülkelerin nüfusu toplam dünya nüfusunun %16'sını oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerin asbest üretimini ve kullanımını yasaklamasına rağmen tüm dünya için

Şekil 1. Mineralojik olarak asbest lif tipleri.



Çin, %10'u Kazakistan'da yapılmaktadır⁽⁹⁾. Önümüzdeki dekatlarda da mesleki asbest teması ve asbest teması nedenli hastalıklar küresel bir yük olmaya devam edecektir. Sorun, esasen gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde devam edeceği için küresel olarak etkisi daha dramatik olacaktır.

Türkiye'de Mesleki Nedenli Asbest Teması

Türkiye'de meslek nedenli asbest temasının sonuçları hakkında verilere dayanan bilginiz yoktur. Ülkemize, 1983-1993 yılları arasında 310.748 ton, 1996-1997 yıllarında 60.691 ton, 1995-2005 yılları arasında 100,300 ton olmak üzere, son 30 yılda, yaklaşık olarak 471.000 ton asbest ithalatı yapılmıştır. Üretim ise bu rakamın yaklaşık %10'u kadardır. Dolayısıyla 1983 yılından, asbest kullanımının tam yasaklandığı 2010 yılına değin 500.000 ton asbest Türkiye'de kullanılmış durumdadır. Bu miktarın kullanıldığı ürünler ile ilgili çalışanlar en az önümüzdeki 20-30 yıl boyunca temas edeceklerdir (DPT Madencilik Özel İhtisas Komisyon Raporu 1996, 2001, 2009-2013). Sanayide kullanılmış olan bu miktar asbest dikkate alındığında, eğer etkin önlemler alınmazsa, ilgili ürünlerin bakım, onarım, söküm işlemleri sırasında önümüzdeki 20-30 yılda bu temasın önemli sayıda ilgili hastalıkların gelişmesine neden olacağı açıktır. Nitekim 2010 yılında sökümü yapılan ağır tonajlı gemi sayısı 238'dir⁽¹⁾.

Kırsal Alanda Asbest Teması

Anadolu'nun kırsal alanında, bazı bölgelerde ve köylerde evlerin sıva ve badana işlerinde, çatı örtmede kullanılan ve genellikle "aktoprak" adı verilen bir çeşit toprakta asbest lifleri ile kontaminasyon varlığı iyi bilinmektedir⁽¹⁾. Bu evlerde ve çevresinde yaşayanlar doğumdan itibaren o yörede yaşadıkça asbest ile temas ederler.

Kırsal alanda oluşturulan kohortlarda yapılan anlık ölçümlerde havadaki asbest lif miktarı ev içi ortamda 0.009-0.28 f/mL arasında, ev dışı ortamda 0.009-0.04 f/mL arasında bulunmuştur. Ortalama temas süresi 51 yıl olan bir kırsal alan yaşayanında ortalama toplam temas dozu 5.7 f/mL, yaşam boyu temas dozu ise 0.19-14.80 fiber-yıl/mL olarak hesaplanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu son rakamlara göre, aslında kırsal alanda yaşam boyu oluşan toplam temas miktarları "düşük değerler" olarak tanımlanamaz.

İş yeri serilerine göre, kırsal alanda temaslı hastaların temas süreleri de oldukça dikkat çekici biçimde farklılık göstermektedir. Örneğin; iş yeri serilerinde, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde

sekiz saat, haftada beş gün, yılda 46-48 hafta temas etmektedir. Böylece 20 yaşında işe başlayıp 30 yıl çalışan birisinin asbest ile temas süresi yaklaşık 60.000 saat olurken, 50 yaşındaki bir kırsal alan çalışanında asbest temas süresi yaklaşık 260.000 saat olmaktadır. Çünkü köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün en az 16 saati ve köydeki bir yaşam boyu aralıksız devam etmektedir⁽¹¹⁾.

ASBEST TEMASI'NIN AKCİĞERLER VE PLEVRA ÜZERİNE ETKİSİ

Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeniyle bronşial alanda kolaylıkla ilerleyebilirler. Bir kısmı bronşların ayırım yerlerinde mukozaya saplanarak yığılırken, önemli kısmı akciğerin periferik bölgelerine ulaşır, buralarda distal endotel-yumdan peribronkovasküler interstisyel alana girecek, visseral plevrayla temas eder. Lenfatik dolaşıma katılan lifler de paryetal plevraya ulaşabilir. Plevral boşluktaki asbest lifleri, plevral sıvı drenajına uygun olarak paryetal plevradaki stoma-lenfatik ağzıların girişlerinde kümeler yaparak birikir⁽¹²⁾.

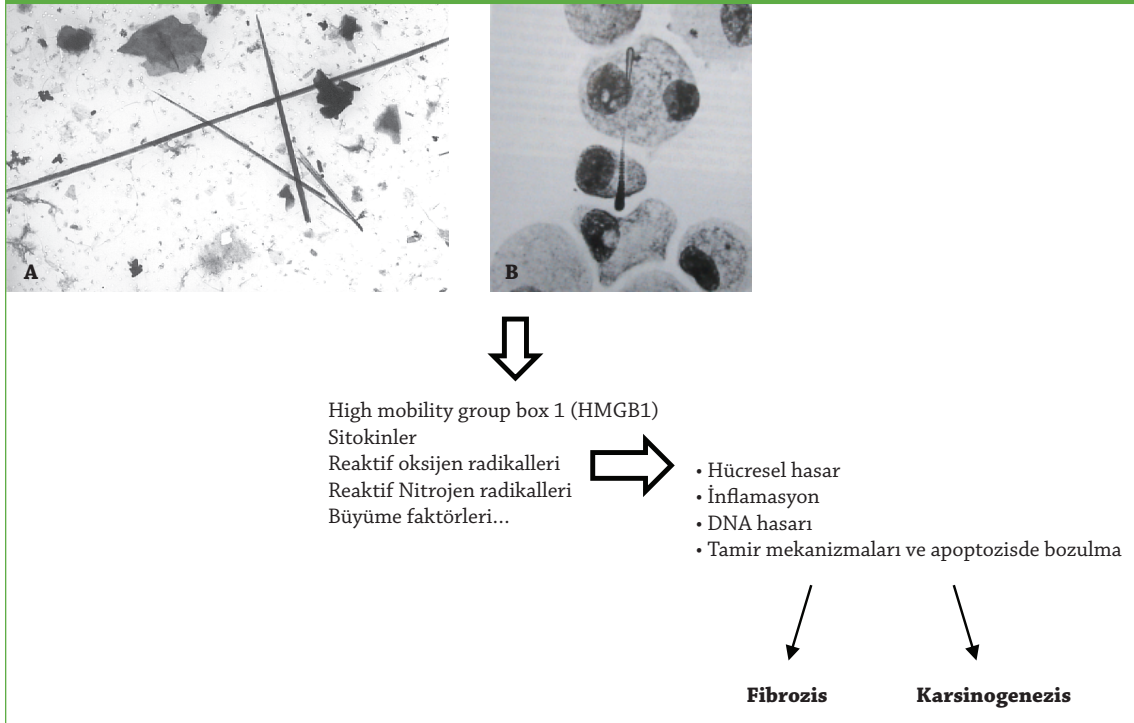
Lifler bulundukları yerlerde makrofaj nitelikli hücrelerce fagosit edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam olarak mümkün olmadığı gibi, fagositoz sonrası seyir makrofaj aleyhine döner; makrofaj parçalanır, içindeki enzimler, sitokinler ve süperoksit radikaller bulunulan ortama çıkar (Şekil 2). Böylece asbest lifleri hem mutajenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler. Lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler^(4,13).

Asbest teması ile başlayan fibrotik veya mutajenik aktiviteye konakçının verdiği cevap hastalığın niteliği ve seyrini oluşturur. Asbest teması sonucu epitelial hücrelerin mezenşimal hücrelere transizyonu da fibrotik süreçlerin gelişimine katkıda bulunur. Mezotel hücreleri asbest ile etkilenime, diğer sistem hücrelerine göre çok duyarlıdır⁽¹³⁾.

Asbest teması nedeniyle ortaya çıkabilecek akciğer-plevra patolojileri Tablo 1'dedir.

Asbest teması kesinleştirilmiş kırsal alanda yaşayan kohortlarda benign ve malign plevral değişiklikler asbest teması olmayan popülasyonlara göre daha siktir. Ülkemizde bu konuda oldukça kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda temaslı popülasyonda asbest nedenli plevral hastalık oranı % 20-40 aralığında bulunmuştur^(1,14-17).

Şekil 2. Asbest lifi ile makrofaj arasındaki ilişki sonrası seyir.



Tablo 1. Asbest nedenli akciğer-plevra patolojileri.

Akciğer patolojileri	Plevra patolojileri
Akciğer kanseri	Mezotelyoma
Asbestozis	Paryetal plevra lezyonları
	. Kalsifiye veya kalsifiye olmayan plak
	Visseral plevra lezyonları
	. Diffüz pleural fibrozis
	. Yuvarlak atelektazi
	. Asbest nedenli benign pleural sıvı

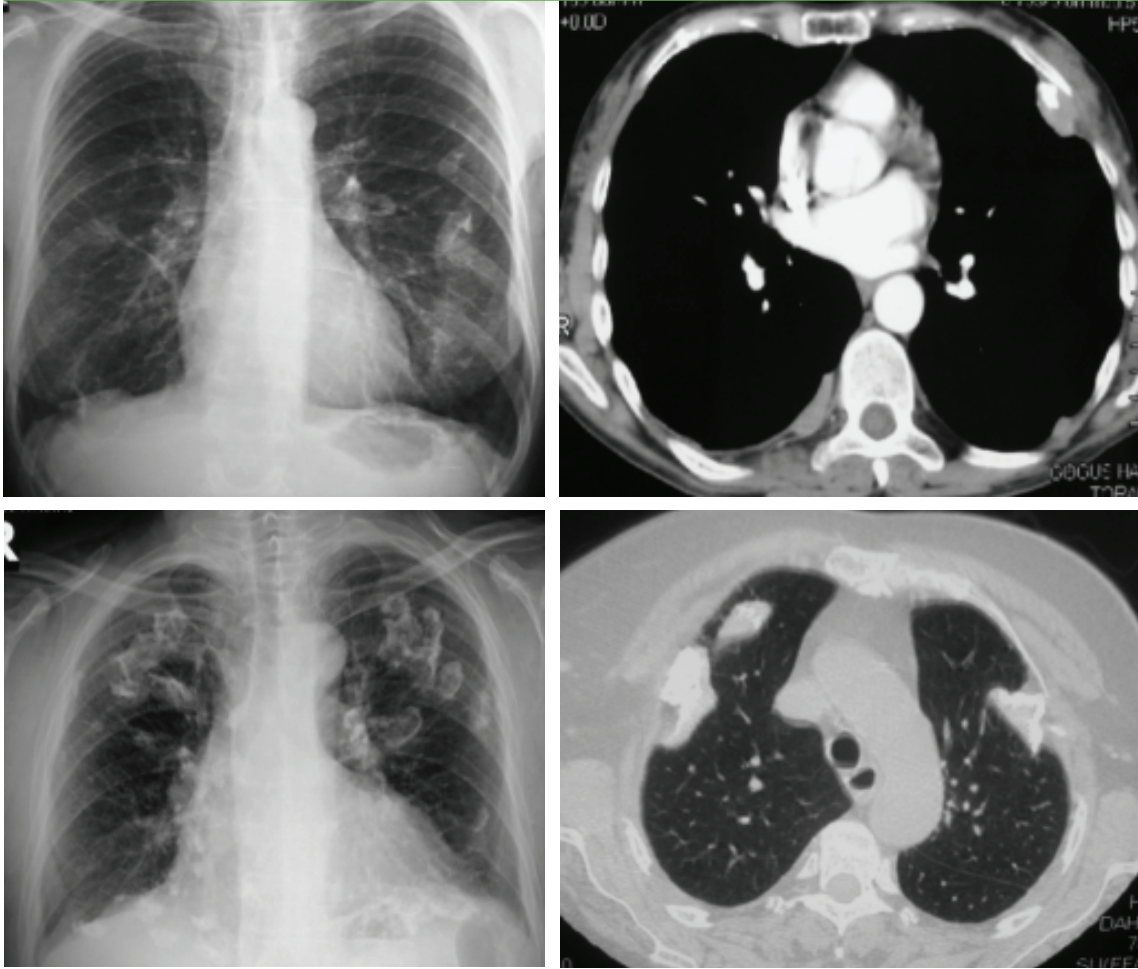
BENİĞN HASTALIKLAR

Plevral Plak

Plevral plak (PP), paryetal plevradan köken alan, plevraya lokalize fibrotik lezyonlardır. Aynı ayrı gelişirler, zaman arttıkça kalsifiye olma şansları artar. Daha çok paryetal plevranın lateral kısmında ve diyafram üstü yüzde görülürler⁽¹⁷⁾. İki taraflı, özellikle kalsifiye plak görünümü asbest teması için tanıtıcı bulgudur. Plaklar ilk kez 1931 yılında klinik bir sorun olarak belirlenmiş⁽¹⁸⁾, asbest teması ile plevral plak oluşumları arasındaki

nedensel ilişki de ilk kez 1960 yılında tanımlanmıştır⁽¹⁹⁾. PP'lar konvansiyonel grafide veya bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT)'nde kostofrenik sinüsü kapatmayan, kalsifiye veya kalsifiye olmayan, paryetal plevra yerleşimli, düzgün kenarlı ancak kendisini sınırlayan ve interkostal aralık veya kotalara paralel uzanan lezyonlar olarak tanımlanır (Resim 3)^(17,20-22).

Plevral plak, asbest teması popülasyonda en sık rastlanılan ve erken ortaya çıkabilen plevral patolojidir, temas başlangıcından yaklaşık 10 yıl sonra görülme-

Resim 3. PA grafilerde ve aynı hastaların BTT kesitlerinde iki taraflı plak görünümeleri.

ye başlanabilirler^(17,20-22). PP prevalansı temaslı popülasyonda %6-60 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir⁽²²⁾. Plak gelişimi riski temas edilen doza bağlı değildir, en erken saptanan değişiklikler olarak kabul edilir, temas süresi arttıkça ve yaş arttıkça görülme sıklığı da artar⁽¹⁷⁾. Ülkemizdeki sorun olan kırsal alanda asbest temaslı popülasyon için görülme sıklığı mesleki temaslı serilerle benzer oranlarda bulunmuştur; %14.4. Asbest temaslı popülasyonda, artan yaş (artan temas süresi), erkek cins ve tremolite/aktinolit içerikli toprak ile temasın PP oluşum riski ile ilgili bağımsız değişkenler olduğu belirlenmiştir⁽¹⁷⁾.

Plevral plaklar klinik olarak sessizdir. Hastalarda bir yakınma nedeni olmazlar, nadiren anjina benzeri ağrı yapan olgular tanımlanmıştır^(22,23). PP'lar genellikle bir nedenle çekilen grafiplerle tespit edilirler. Çok ileri derecede plevral tutulumlara yol açarlarsa ilgili alanda solunum seslerinde azalma ya da fibrotik ral muayene bulgusu verebilirler. Solunum fonksiyon testlerinde ve total difüzyon kapasitesinde değişiklik

yapmazlar ya da klinik önemi olmayan minimal kayba neden olurlar. Ancak yaygın tutulumu olanlarda plevral diffüz fibrozis ya da parankimde fibrozis de tabloya eşlik ediyorsa restriktif tip kayba ya da total difüzyonda tayin edilebilir düşmeye yol açabilirler⁽²³⁾.

Plevral plakların, özellikle kalsifiye olmayan fibröz plakların konvansiyonel grafipler ile tanısında zorluklar vardır. Konvansiyonel grafiplerin PP saptama duyarlılığı %17-50 civarındadır. Duyarlılık oblik grafiplerle artar; %80'e ulaşır⁽²²⁻²⁴⁾. Bu grafiplerin özgüllüğü daha yüksektir. Ayırıcı tanıda kosta kırıklarına karşı gelişen plevral reaksiyonlar, subplevral yağ depositleri, göğüs duvarı tümörleri dikkate alınmalıdır. PP'ın BTT ile tanı imkanı çok daha yüksektir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET)'nin PP tanısında özel bir yeri yoktur⁽²²⁾. PP'lı bir hastada malign dönüşüm riski hakkındaki görüşler ve artmış risk savı henüz kesin değildir. Ancak PP'lılarda akciğer kanseri normal popülasyona göre daha yüksektir⁽²⁴⁾.

Benign Asbest Plörezisi

Benign asbest plörezisi (BAP), asbest temaslı kişilerde ortaya çıkabilecek en erken patolojidir. İlk kez 1965 yılında tanımlanmıştır. Temastan itibaren 10-20 yıl içinde görülebilir, 25 yıl sonra görülmesi nadirdir⁽²²⁻²⁷⁾. Temaslı popülasyonda saptanma oranı %5 civarındadır.

Klinik olarak hastalarda plevral yüzeyde yabancı cisim reaksiyonu sonucu gelişen bir inflamasyon olduğunu düşündürecek bulgular vardır: Hastalarda müphem halsizlik, çabuk yorulma, hafif yan ağrısı yakınmaları olur, sıvıda eosinofil hücrelerinin ve nötrofillerin artışı, kan sedimantasyon hızı ve CRP seviyelerinde orta derecede artış tespit edilebilir.

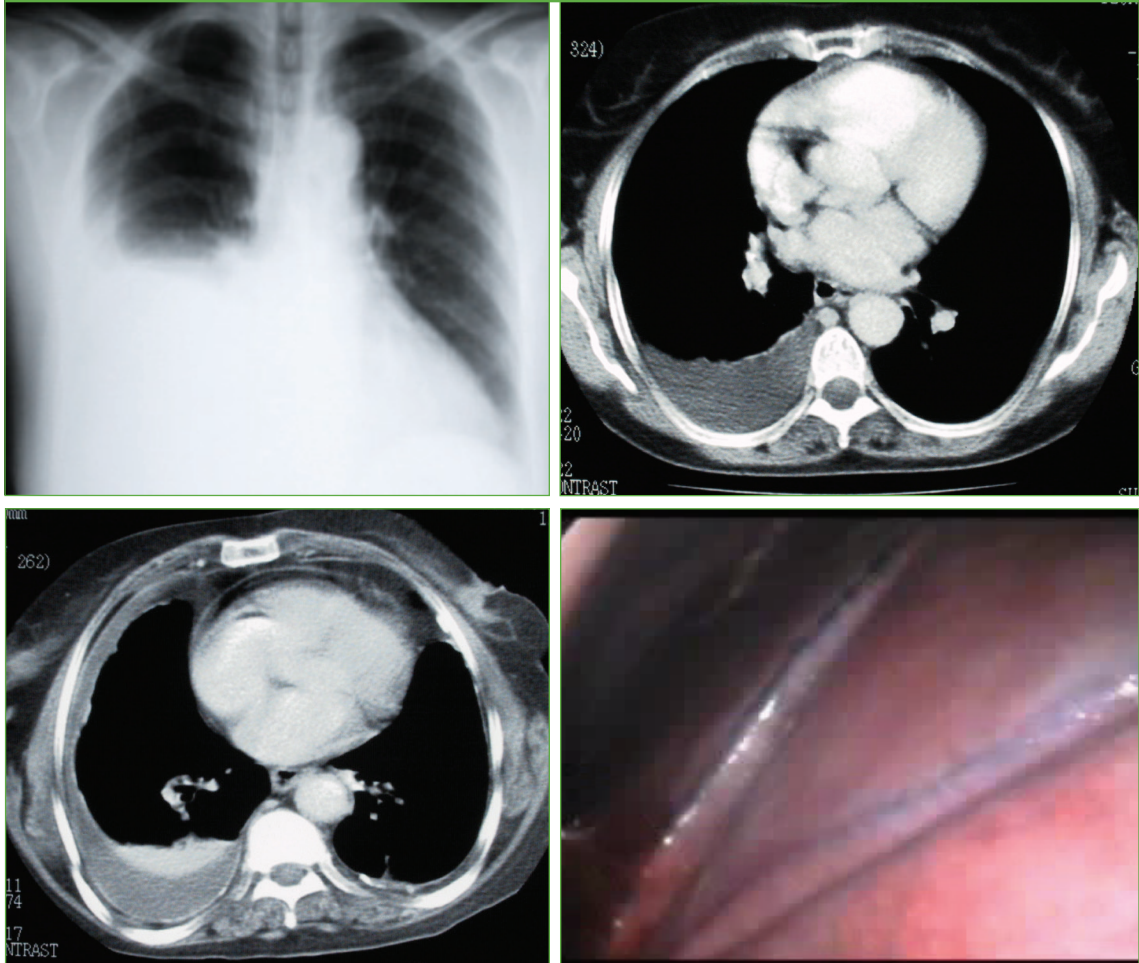
Plevral sıvı çoğunlukla tek taraflıdır. İlk aşamada plevral yüzeyler radyografilerde ve BTT'de normal görülür (Resim 4). Kontrastlı çekilen grafilerde hafif/ince düzgün yüzeyli kontrast tutan bir plevral kalın-

laşma da dikkat çekebilir^(4,17,20,23,25). Literatür bilgisi henüz oluşmamış olmasına karşın kontrastlı MRG çekiminde plevral yüzeylerde kontrast tutum saptanabileceği öngörülmektedir.

Ayırıcı tanıda hemen tüm eksüdatif plevral sıvılar ile karışabilir^(5,21-27). Özellikle asbest temaslı popülasyonda mezotelyoma ayırımı çok önemlidir. BTT ve MRG'de tipik mezotelyoma bulguları yoksa ayırım zordur. PET-BT her iki durumda da mevcut olabilecek inflamasyon nedeniyle ayırımı güç SUV değerleri verebilir, mezotelyomalı hastaların küçümsenmeyecek oranında düşük SUV değerleri de elde edilebilir.

Benign asbest plörezisi ön tanısı alan her hastada plevranın ayrıntılı incelenebileceği torakoskopi gerekir. Torakoskopi'de her iki plevral yüzde saydam, parlak hafif düzeyli kalınlaşma gözlenir. Kalınlaşma fissürlerde de benzer özellikte dikkat çeker. Plevral örneklerin histopatolojik incelemesi "fibrinöz plörit" olarak rapor edilir. Hastalar bir kanaat geliştir-

Resim 4. Asbest teması olan iki olguda BAP radyolojik görünimleri (alt sırada plevral kalınlaşma BTT kesitinde ve torakoskopik görünümde visseral plevra da seçiliyor).



mek için klinik, laboratuvar, görüntüleme yöntemleri ve torakoskopi bulgularıyla birlikte değerlendirilir. Eğer hastada malign hastalık risk faktörü yoksa kimi araştırmalara göre üç, kimi araştırmalara göre iki yıl hastanın izlenmesi gerekir. Malign hastalık için risk faktörleri şunlardır: BTT'de malign plevral tutulum kaygısı alınması (nodül, kitle, subplevral invazyon, fissürde nodül, çepeçevre plevral tutulum, medias-tinal plevral tutulum, komşu yapıların invazyonu), hastada devam eden yan ağrısı, tekrarlayan veya artan sıvı^(27,28). Risk faktörlerinde herhangi birisinin tayin edildiği hastalarda videotorakoskopik cerrahi ile tanı çalışması sürdürülmelidir.

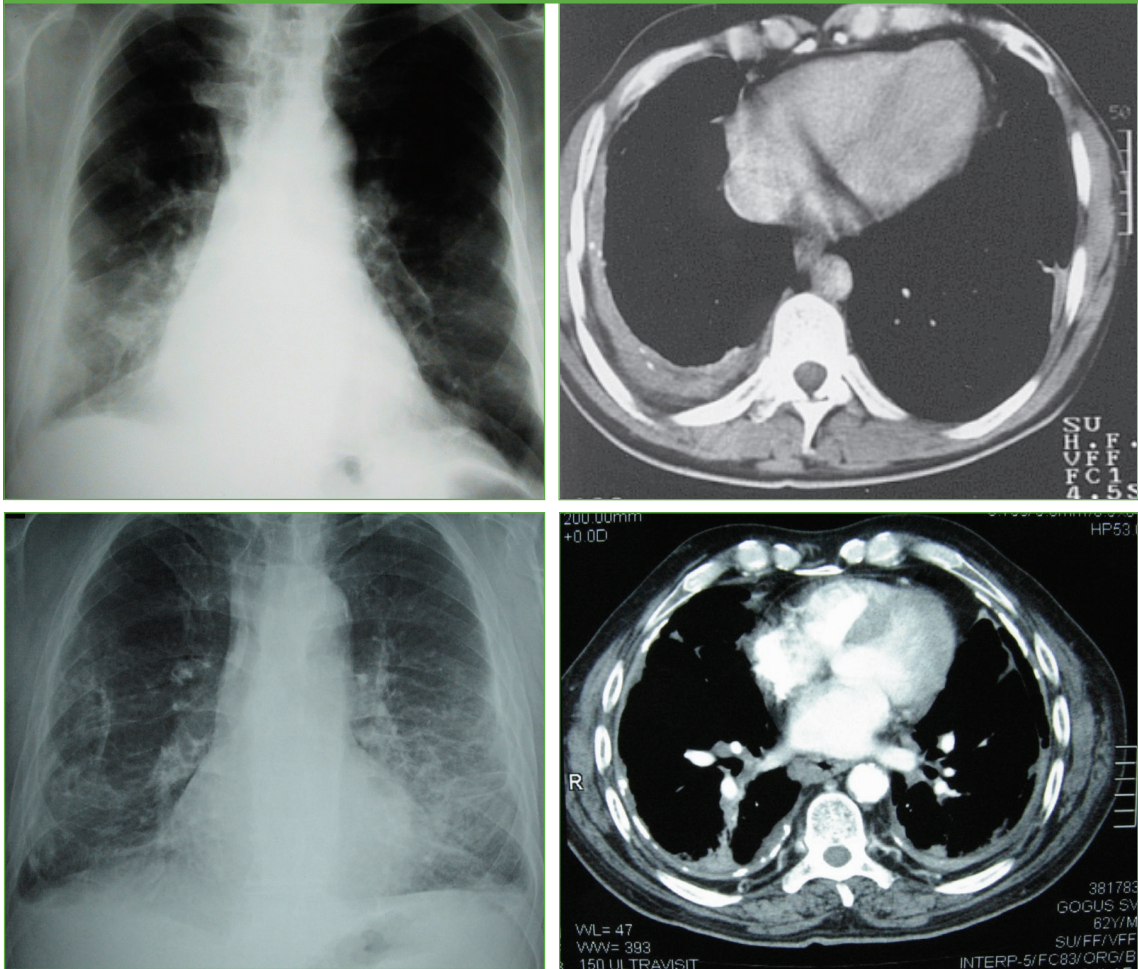
Benign asbest plörezisi olan olgularda plevral sıvılar kendiliğinden gerileyebilir ya da tekrar edebilir. Ancak sıvı çoğunlukla geri çekilirken plevrayı yavaş yavaş kalınlaştırıp, diffüz plevral fibrozis gelişmesine neden olabilir. Risk faktörü ortak olduğundan hastalar uzun arayla da olsa (bir veya iki yıl) mezotelyoma yönünden izlenmelidir^(27,28). Tedavi için özel bir ça-

baya gerek yoktur, sıvının boşaltılması nefes darlığı belirgin değilse gerekmez, semptomları yoğun olgularda non-steroid antiinflamatuvar verilebilir.

Diffüz Plevral Fibrozis: DPF (DPF), plevranın fibrozis ile seyreden benign nitelikli inflamasyonudur. Asbest teması olan popülasyonda DPF gelişimi ilk kez 1966 yılında tanımlanmıştır⁽²⁹⁾. Asbest teması dışında hemotoraks, parapnömonik plörezi, tüberküloz plörezi sonrası da gelişebilir. Asbest temashı popülasyonda DPF görülme sıklığı %5-14 arasında rapor edilmiştir⁽²¹⁾. Kırsal alandaki bir kohort çalışmasında DPF prevalansını %10.4 olarak bulunmuştur⁽¹⁷⁾.

DPF'de inflamasyon önce visseral plevradan başlar, takiben paryetal plevraya da yayılır. Zamanla her iki plevral yaprak süregelen inflamasyon ile göğüs duvarı kotal yüzleri, diyafram üstünü ve akciğeri çepeçevre saran fibröz bir yapıya döner (Resim 5)^(5,17,22,23,25). Çoğunlukla plevranın alt-arka kotal yüzleri ve diafragmatik yüz etkilenir, bu nedenle sinüslerde kalınlaşan

Resim 5. Bir DPF olgusunun PA grafi ve BTT kesit görüntüleri.



plevra ile kapanır. Sinüslerin kapanması plevral plaklarda olmaz, bu nedenle DPF, PP ayırımında sinüslerin kapanması önemli bir ayrıdır^(17,21). Kostal yan üst yüzeyler ile nadiren apikal plevral kalınlaşmaların saptandığı olgular da vardır. DPF, sıklıkla, olguların yaklaşık yarısında asbest teması nedeni benign plevral sıvıların devam eden inflamasyonu sonucu gelişir^(22,23,30).

Diffüz plevral fibrozis, visseral plevradan subplevral ve interlober interstisyuma, intralober interstiyumdan da parankim içine doğru fibröz septalar şeklinde uzanır. Bu nedenle plaktan farklı olarak çepeçevre yayımı ile plevrayı kalınlaştırarak akciğer hareketlerin kısıtlayabilmesi, ayrıca parankim tutulumu nedeni ile restriktif paternde solunum fonksiyon kaybı yapabilir⁽³¹⁾.

Standart filmler ile DPF'in tayini zordur, duyarlılık ve özgüllük oldukça düşüktür. Tanı için BTT gerekir^(21-23,30,31). BTT'de kontrast tutan düzgün veya düzensiz yüzeyli diffüz yerleşimli plevral kalınlaşma gözlenir. Plevral reaksiyon visseral plevral bağ dokusu aracılığı ile bantlar halinde parankime doğru uzanır, yer yer kalifikasyonlar da görülebilir. En önemli ayırıcı bulgu, kalınlaşan plevranın içe doğru çekmesi ile subplevral bağ dokusunun genişleyerek hipertrofik halde, bir hat bütünlüğü şeklinde görünür olması, ancak plevral yüzeyin bu alana invazyon yapmamasıdır^(21,25). MRG, DPF için özel bilgi vermez. Bu konuda PET-BT yeterince çalışma bilgisi yoksa da, plevral reaksiyonda 2.2 SUV değerinin, mezotelyoma/BAP ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllük yararlı olabileceği bildirilmiştir⁽³²⁾.

Asbest teması popülasyonda DPF riskinin yaş, temas edilen asbest lif miktarı ve tremolite tip asbest ile temas etmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Yuvarlak Atektazi

Plevral fibrozis ile visseral plevranın kalınlaştığı durumlarda alttaki akciğer alanı, kalın plevral kenar-

ların içeri doğru dönmesi ile atelektaziye uğrayabilir^(5,23,25,31). Bu durumda hem kalın katlanmış plevra hem de atelektatik akciğer radyografilerde periferik kitle görünümüne neden olabilir. BTT'de, yakın interlober septanın opasiteye doğru uzanması ile "comet sign-kuyruklu yıldız" görüntüsü oluşur (Resim 6). Bu bulgu yuvarlak atelektazi için tipiktir, varlığında tanı için yeterli kabul edilebilir. Nadiren ayırıcı tanı için iğne biyopsisi gerekebilir⁽²²⁾. Yuvarlak atelektazi tedavisi müdahalesi gerektirmez.

Asbestozis

Asbest temasına bağlı akciğer parankiminde, orta alt zonlarda daha fazla olmak üzere interstisyel fibrozis gelişebilir^(17,22,24,26). Görülme sıklığı asbest temasının yoğunluğu ile ilgilidir, temas dozu arttıkça görülme sıklığı artar⁽²²⁾. Bu nedenle kırsal alanda anlık temas dozu düşük olduğu için görülme sıklığı da düşüktür. Görülmesinde genetik yatkınlığın da rol alabileceği kanaatleri öne sürülmüş olsa da henüz tanımlanan açıklayıcı bilgi yoktur.

Hastalarda saptanan yakınma ön planda nefes darlığıdır. Muayenede, her iki akciğer alt zonda fibrotik raller duyulabilir. İleri dönemlerde çomak parmak bulgusu gözlenebilir.

Standart PA grafide her iki akciğer alt ve orta zonlara hakim, interstisyel tutulum ve fibrozise işaret eden ince veya kaba çizgilenmeler gözlenebilir. Yüksek rezolüsyonlu tomografi tanı için oldukça değerlidir. Önceleri alt akciğer alanlarında belirgin interstisyel septal kalınlaşmalar, plevraya paralel septal kalınlaşma ve plevradan bu kalınlaşmalara doğru eğik (curvilinear) çizgilenmeler olur^(17,26,33,34). Sorun ilerledikçe değişiklikler orta ve üst zonlara da yayılırken, yer yer traksiyon bronşektazileri ve kistik değişiklikler de gelişir. Bulgular usual interstiyel pneumonia'ya benzer ama bal peteği görünümünün şiddeti daha azdır. Fonksiyonel olarak restriktif paternde fonksiyon kaybı ve TLCO'da azalma olur^(33,34). Ayırıcı tanıda kollojen doku hastalığı veya ilaç hikayesinin olmama-

Resim 6. Yuvarlak atelektazi.



sı, asbest teması varlığı yararlı bilgilerdir. Tanı için epidemiyolojik, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların uyumu yeterlidir. Parankim biyopsisi çoğu olguda gerekmez, biyopsi planlanıyorsa, işlem mutlaka akciğerde asbest cisimciği tayin etme yeteneği olan yerlerde yapılmalıdır (Resim 7).

MALİGN HASTALIKLAR

Mezotelyoma

Malign mezotelyoma (MM), mezotelyal örtünün primer malign tümörüdür. En sık plevradan (%60-70), ikinci sıklıkta peritondan (%20-25) köken alır. Perikart ve tunika vajinalis kökenli olgular da vardır⁽¹⁾.

Mezotelyoma, gelişmiş batı ülkelerinde erkekler için görülme sıklığı itibarıyla karaciğer, kemik, safra kesesi kanserleri sıklığına ulaşmış olup, önümüzdeki iki-üç dekatta bu sıklığın daha da artması beklenmektedir. Bugün için, gelişmiş ülkelerde bir mezotelyoma endemisinden bahsetmek mümkündür^(35,37). ABD’de, mezotelyoma için gerçek rakam tam olarak bilinmemekle birlikte, bu günlerde yıllık 2500 civarındaki olgu ile hastalığın çıkabileceği en yüksek sıklığa ulaştığı kabul edilmektedir⁽³⁶⁾. Avrupa’da yıllık olgu sayısının yakın zamanda 9000 civarına ulaşması beklenmektedir. İngiltere’de halen yıllık 2200 mezotelyoma olgusu tahmin edilirken, 2011-2015 yılları arasında sayının 2200-2500 olgu ile en üst düzeye çıkacağı beklenmektedir⁽³⁷⁾. Avustralya’da yıllık mezotelyoma olgu sayısı 600 civarındadır⁽³⁸⁾. Türkiye için de yıllık yaklaşık 1150 olgu çıktığı hesaplanmıştır⁽³⁹⁾.

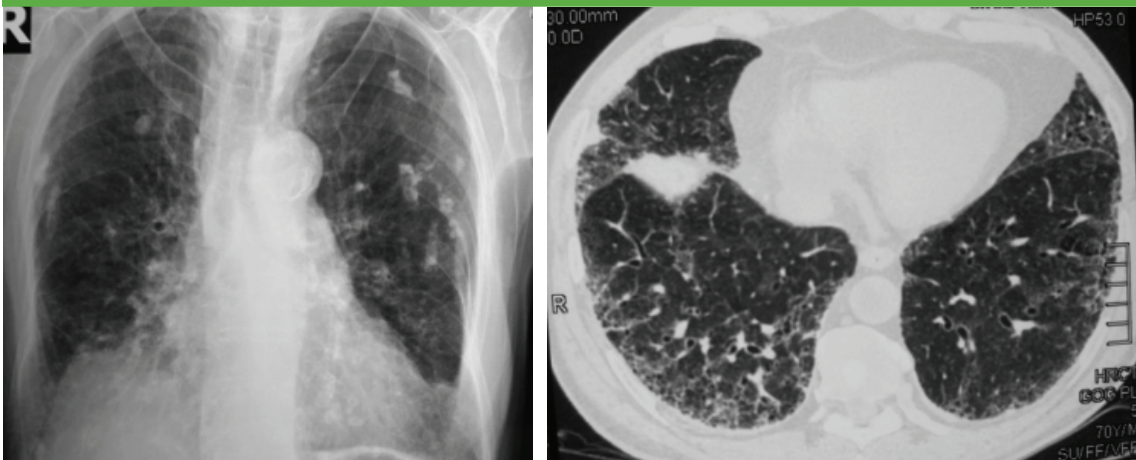
Mezotelyoma riskinin, asbest ile teması olmayan bir popülasyon için 2.2-4/1.000.000 kişi-yıl arasında olduğu bildirilmektedir. Asbest teması olsun olmasın, tüm dünya için belirlenen ortalama yıllık mezotel-

yoma riski (insidans hızı) erkekler için 1.3/100.000 kişi-yıl, kadınlar için 0.2/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Endüstrileşmiş ülkelerde mezotelyoma riski, yirminci yüzyılın büyük kısmında asbestin yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle ülkenin asbestle ilgili üretim ve kullanım aktivitesine bağlı olarak artar; örneğin Avustralya’da ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı normal popülasyonda erkekler için 6.6/100.000, kadınlar için 0.7/100.000 kişi-yıl, İsveç’te erkekler için 2.2/100.000, kadınlar için 0.3/100.000 kişi-yıl olarak rapor edilmiştir. Ancak normal popülasyon dışında asbest ile doğrudan temas eden, yani üretim-işleme işinde çalışan işçilerden oluşmuş kohortlarda bu değerler, doğal olarak, daha yüksektir; 19-122.4/100.000 kişi-yıl^(40,41). Asbest ile doğrudan temaslı kişiler, yani asbest temaslı işçiler arasında mezotelyoma orantılı ölüm hızı %3.9-6 arasında bildirilmiştir⁽⁴¹⁾.

Türkiye Mezotelyoma Surveyansı’nda Türkiye geneli için MM insidansı 2.33/100.000 kişi-yıl, asbest temaslı kişilerde ise 79/100.000 kişi-yıl olarak hesaplanmıştır. Bu rakamlar dünya ölçeğinde yüksek oranlara karşılık gelir. Türkiye’de yıllık olgu sayısının 1,100 civarında olması beklenmektedir. Toplam olguların %33,5’inin kırsal alan yaşıntısı olmadığı, bu nedenle muhtemelen mesleki temaslı oldukları değerlendirilmiştir⁽³⁹⁾.

Asbest’in 1980’lere kadar endüstriyel hayatta yaygın kullanımı, ancak mezotelyoma gelişimi için mesleki temasta latent sürenin 30-40 yıl olması nedeniyle endüstrileşmiş ülkelerde mezotelyoma insidansının 2020-2030 yıllarında en üst değere ulaşp, sonra yavaş yavaş azalması, 2050’den sonra genel insidansa yaklaşıp önemli bir sorun olmaktan çıkması beklenmektedir⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Daha önce de temas edildiği üzere

Resim 7. PA grafi ve HRCT kesitinde asbestozis görünümü.



gelişmekte olan ülkelerde asbest üretimi ve kullanımı devam ettiği için asbest nedenli hastalıklar yönünden gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelere doğru risk kayması söz konusudur. Bu nedenle küresel olarak MM görülme sıklığında orta vadede azalma olması beklenmemektedir⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

Malign mezotelyoma'nın patogenezi konusunda bilgilerimiz sınırlıdır. Asbest lifleri ile mezotel hücreleri arasındaki temas sonrası, hücre proliferasyonu ile düzeltilmeye çalışılan bir hasar (injury) ortaya çıkar. Mezotelyal örtü bu hasara karşı p53 sunu artışı, GADD45 ve diğer DNA hasarına duyarlı genlerin aktivasyonu ile korunma ve tamir cevabı verir. Ancak hasar atakları tekrarlar ve sıklaşırsa proliferasyon eşliğinde hücrel onkogenler aktive olabilir, tümör baskılayıcı genler olumsuz etkilenebilir, p53 sunusu azalır, normal zamanda olmaması gereken çeşitli büyüme faktörleri aktif halde olabilirler. Oluşabilecek bütün bu değişiklikler hücrel proliferasyon boyunca hücrelerde genetik kararsızlık ve değişikliğe yol açarak malign dönüşümü sağlayabilir^(4,13).

Malign mezotelyoma, patolojik olarak paryetal plevradan orijin alan küçük mikroskopik nodüller şeklinde, çoğunlukla tek tarafı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün genellikle aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir. Tümör büyürken plevral boşluğa doğru uzantılar (tübüler/papiller yapılar) oluşturarak gelişir⁽⁴⁴⁾. Bu tübüler/papiller yapılardan sürekli malign hücreler soyularak dökülür, yer çekimi etkisiyle bu hücre kümelerinin özellikle diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylerde birikerek ekimi (implantation metastasis) yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur. Bir yandan sürekli yeni nodüler yapıların oluşumu, bir yandan da bu yapıların büyüüp birleşmesi ile tümör, plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılarak gelişir. Diğer malign patolojilerde olduğu gibi MM de lenfojen ve hematojen yayım yapabilir, ancak tümörün kendine özgü ortaya çıkış ve yukarıda seyri belirtilen davranış biçimi nedeniyle, belirgin yayım şekli lokaldir. Tümör paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevral yüzeye buradan da intralober/interlobar septalar yoluyla akciğerlere, mediastene ve mediastinal organlara yayılır. Böylece, olguların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları çepeçevre, zırh gibi saran ve içeri doğru uzanan geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar. Ölüm, çoğunlukla lokal olarak yayılan tümörün komşu organ ve yapıları etkilemesi ile olur⁽⁴⁴⁾. Gelişimin bu seyri sırasında, erken dönemde plevral sıvı da ortaya çıkabilir. Tanı döneminde nadir olan len-

fojen-hematojen metastazlar hastalığın geç-terminal döneminde olguların en az yarısında tespit edilebilir.

Malign mezotelyoma histopatolojik olarak üç ayrı hücrel tip (alt grup) altında tanımlanır: Epiteloid, sarkomatoid ve iki tipin özelliklerini birlikte taşıyan miksoid tip. Ayrıca nadiren rastlanıldığı bildirilen, sarkomatoid tipe benzer ama hücrel elemanın çok az olduğu ve bazı yazarlar tarafından ayrı bir hücrel tip olarak da kabul edilen dördüncü bir tip daha vardır: Dezmoplastik mezotelyoma. Serilerde olguların büyük çoğunluğunu (yaklaşık %50) epiteloid tip oluştururken, ikinci sırayı miksoid tip alır. Sarkomatoid tipin görülme oranı ise %10-20 arasındadır⁽⁴⁴⁾. Ancak miks tipin oranının saptanandan daha yüksek olduğuna dair kanaatler de vardır.

Malign mezotelyomalı olgularda klinik değerlendirilmede saptanan yakınmalar ve fizik muayene bulguları, her malign tümörde gelişen sistemik semptomlar hariç tutulursa, hem nitelik hem de şiddet olarak, gerek yukarıda belirtilen tümörün kendine özgü ortaya çıkış ve gelişim seyrine, gerek tümörün yerleştiği plevral boşluğun yapısal özelliği ve konumuna bağlı olarak şekillenir. Klinik ilk değerlendirmede en sık rastlanan yakınmalar "nefes darlığı", çoğu olguda plöretik olmayan "göğüs ağrısı" ve "öksürük"tür. Bunu, benzer oranda sistemik semptomlar (ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı) izler. Diğer sistemlere ait bulgular oldukça nadirdir, bunlar da esas olarak tümörün lokal yayım özelliği ile belirginleşir; örneğin "yutma güçlüğü", "karında şişlik/sıkıntı hissi"^(45,46). Fizik muyanede tümörün kendine özgü davranış biçimine bağlı olarak "hareketsiz ya da hareketleri kısıtlanmış bir hemitoraks" ve bu tarafta "plevral sıvı/plevral kalınlaşma muayene bulguları (vibrasyon kaybı, matite, seslerin alınamaması,)" hemen her olguda saptanan temel fizik muayene özelliğidir. Tümörün yerleşimi olguların %95-97'sinde tek tarafı, çoğu olguda (%65) sağ taraftır. Öte yandan, tümörün tüm plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayımı; torasik, diafragmatik ve mediastinal plevranın tümörle tutumu sonucu, serilere göre değişen oranda olmak üzere, olguların ortalama %40-50'sinde tutulan hemitoraksta kostaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile "tek tarafı çökük hemitoraks" saptanır. Bu olguların çoğunda da mediastinal plevranın tümöral tutulumu nedeniyle, sıvı olsun olmasın, mediasten (paradoks olarak) yerindedir. Tutulan hemitoraksta genişleme mümkündür. Ancak bu bulgu çok miktarda sıvısı olan ve plevral kitlenin büyük ya da yaygın olmadığı olgularda saptanabilecek, dolayısıyla nadiren (%3-10 arasında) rastlanan bir özelliktir. Söz konusu bu te-

mel bulgular dışında, toraks içinde tümörün kendine özgü davranış biçimi/yayımı nedeniyle, ender de olsa cilt altında nodüler patolojilerin palpasyonu, Vena Kava Süperior Sendromu, Horner Sendromu, kord bası bulguları tanımlanmıştır⁽⁴⁶⁾.

Malign mezotelyomalı olgularda, plevral sıvının varlığı ve alttaki yapıları örtmesi nedeniyle, iki boyutlu görüntü veren standart akciğer grafilerinde yalnızca “plevral sıvı” veya “plevral sıvı + plevral kalınlaşma” bulgusu alınır. Ancak sıvının az olduğu veya olmadığı olgularda sadece “nodüler veya düzensiz bir plevral kalınlaşma” bulgusu açıkça gözlenebilir. Tümör plevraya çepeçevre yayılarak mediastinal plevrayı da genel olarak tuttuğu için mediastinal yüzde düzensizlik ve hemitoraksın hafif çökmesi ya da hemitoraksta komple radyopak görüntüye karşın mediasteninin yerinde olması da MM’yi öneren ek bir özellik olarak değerlendirilebilir^(21,46).

Bilgisayarlı toraks tomografisi, üç boyutta görüntü verebilmesi, kontrast madde kullanılabilmesi bulgularını değerli kılar. BTT’nde en sık saptanan bulgular şunlardır: Nodüler plevral kalınlaşma, düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma. Olguların çoğunda serbest veya ankiste halde plevral sıvı da vardır (Resim 8)^(21,46-48). Plevral kalınlaşma olmadan yalnızca sıvı görünümü nadirdir, sıvı çoğunlukla orta veya masif miktardadır. BTT bulgularındaki diğer bazı özellikler de tanıyı destekler. Bunlar sırasıyla: birinci Plevradaki tutumun çepeçevre olması (tüm plevral yüzeylerin tutumu), ikinci Mediastinal plevral tutulum, üçüncü Plevradaki kalınlaşmanın bir cm’den daha fazla olması. Ayrıca diyafram, göğüs duvarı, perikart, mediasten yumuşak doku tutulumları da sadece malign patolojilerde olabilecek ve MM’nin yayımına uygun olarak ortaya çıkabilecek bulgulardır. Ancak bu bulgu ve özellikler, daha düşük oranlarda da olsa, diğer metastatik plevral patolojilerde de saptanabilir. Fakat “çepeçevre plevral tutulum” ve “plevranın nodüler tutulumu” esas olarak MM’yi öneren en önemli bulgular ve özelliklerdir^(21,46-48). BTT’nin diğer avantajları lezyonların dağılımını, yaygınlığını gösterebilmesi, evrelemeye fırsat verebilmesi ve doku örneği temini için lezyonlara nasıl ulaşılabilineceğini gösterebilmesidir (Resim 8)⁽⁴⁹⁾.

Manyetik rezonans görüntüleme, MM için BTT kadar etkin bir yöntemdir. T2 ağırlıklı yağ baskılamasız kesitlerde sıvı daha beyaz, tümör içeren düzensiz plevra daha gri tonda kolaylıkla ayırt edilebilir. T1 ağırlıklı kontrastlı kesitlerde de tümöral işlevin olduğu plevral alanlar kontrastla boyanarak rahatlıkla

seçilebilir (Resim 9). MRG ayrıca diyafram tutulumu, endotorasik fasya tutulumu, perikard tutulumunu BTT’ye göre daha iyi gösterebilir. Ancak çok kesitli çok kameralı BTT’lere göre bu avantajı azalmıştır (Resim 9)⁽⁴⁸⁾.

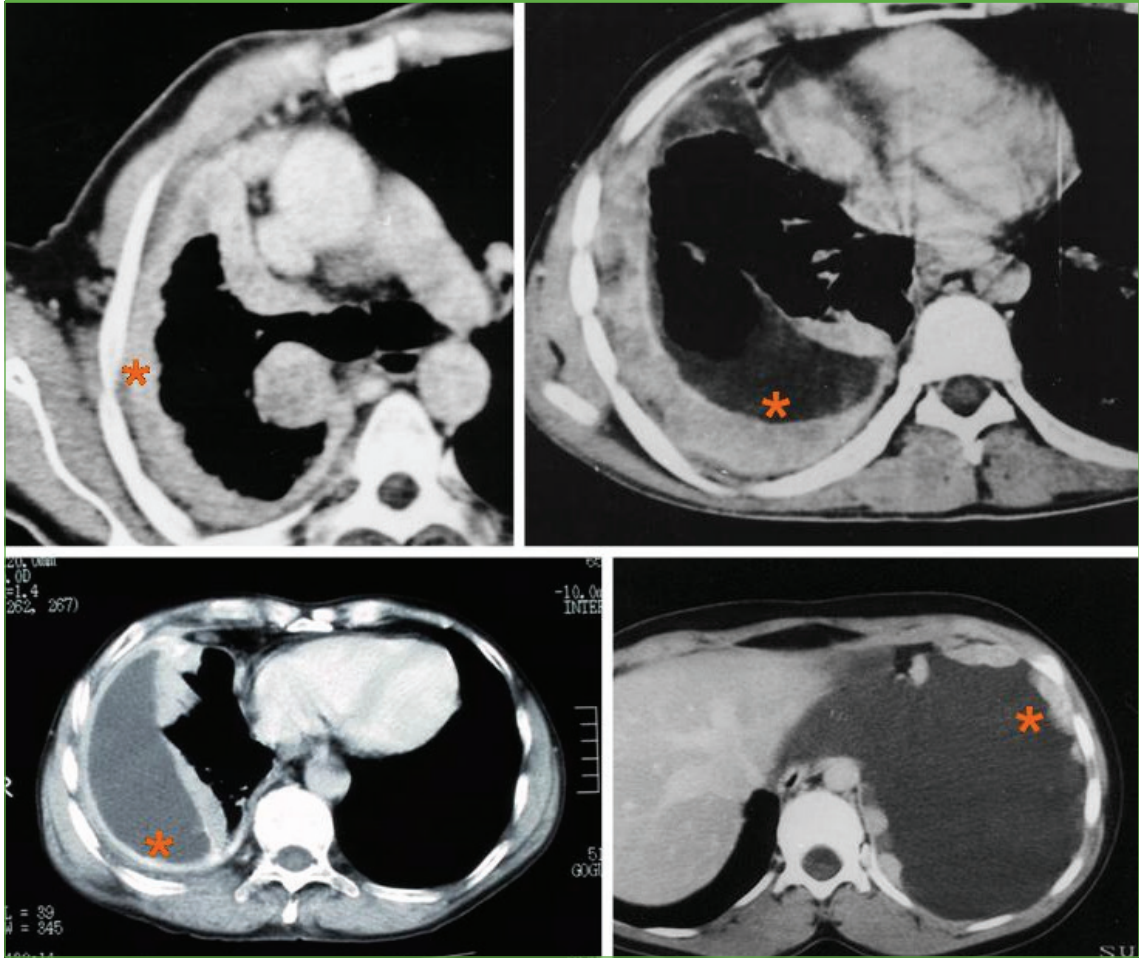
Pozitron emisyon tomografi (PET), anatomik değil, metabolik özellikte görüntü verir. İşaretlenmiş glukozun tüketildiği yerlerde bu aktivite görüntüye dönüşür. Böylece tümör veya güçlü inflamasyonlar PET’inde görüntüye neden olurlar. Düşük rezolüsyonu bir dezavantajdır, ama metabolik aktiviteye dayanması bazı temel sorunlarda avantaja dönebilir. MM’de PET konusunda yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte bazı konularda önemsenerek bilgi birikimi de oluşmuştur. Nihayet anatomik ve morfolojik görüntünün birleştirilmesine dayanan PET-BT çalışmaları umut vermektedir^(32,48).

Pozitron emisyon tomografi, kemoterapi veya cerrahi tedavi sonrası FDG tutulumunda azalma veya yok olma tedaviye cevap veya nüks tayini için iyi bir kriter olabilir. PET ile prognoz değerlendirimi üzerine tek bir yayın vardır. Lezyonlarda FDG’nin standartize edilmiş “uptake” değeri dörd’ün üstünde olanlarda, altında olanlara göre prognoz daha kötü olarak belirlenmiştir. Plevral iğne biyopsisi için uygun yerin tayininde de PET işe yarayabilir^(50,51). Yoğun FDG tutulumu olan alan. Ama bu görüş henüz bir öneridir ve değerlendirilmesini kısıtlayan en önemli husus PET’in yüksek maliyetidir. Radikal cerrahiye girecek olgularda diyafram ve göğüs duvarı tutulum kuşkusu, nadiren olabilecek diğer organ tutulumlarının ayırt edilmesi için PET-BT yapılabilir. Ancak bugün için MM’de PET-BT’nin olağan kullanımdaki yeri hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır.

Malign mezotelyoma için özgün olarak kabul edilebilecek bir laboratuvar tetkiki yoktur. Çoğu olguda sedimentasyon hızı yüksek bulunurken, bir kısım olguda kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de ‘coombs pozitif’ hemolitik anemi saptanabilir. Birkaç seride, olguların bir kısmında trombosit sayısında artış olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu bulguların malign hastalıklar için son derece genel olduğu açıktır⁽⁴⁶⁾.

Malign mezotelyomalı olguların plevral sıvı örneği eksüda niteliğinde olup, yaklaşık %50 olguda sıvı hemorajik görünümündedir⁽⁴⁶⁾. Sıvı yaymasının (tercihen sıvı sedimenti) “Wright boyası” sonrası basit mikroskopik değerlendirmesinde lenfosit oranı yüksektir (% 50 üstü). Ayrıca, çok önemli bir özellik sıvıda yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri

Resim 8. Mezotelyoma olgularına ait BTT kesitleri. (*) Tümöral lezyonlara işaret ediyor.



gösteren mezotelyal hücrelerin kolay görülebilmesidir (cell ball). Bu hücreler malign plevral tutulum ve işlev sırasında plevral yüzeyde oluşan hücresel soyulma/dökülme ve hızlı mitoz nedeniyledir.

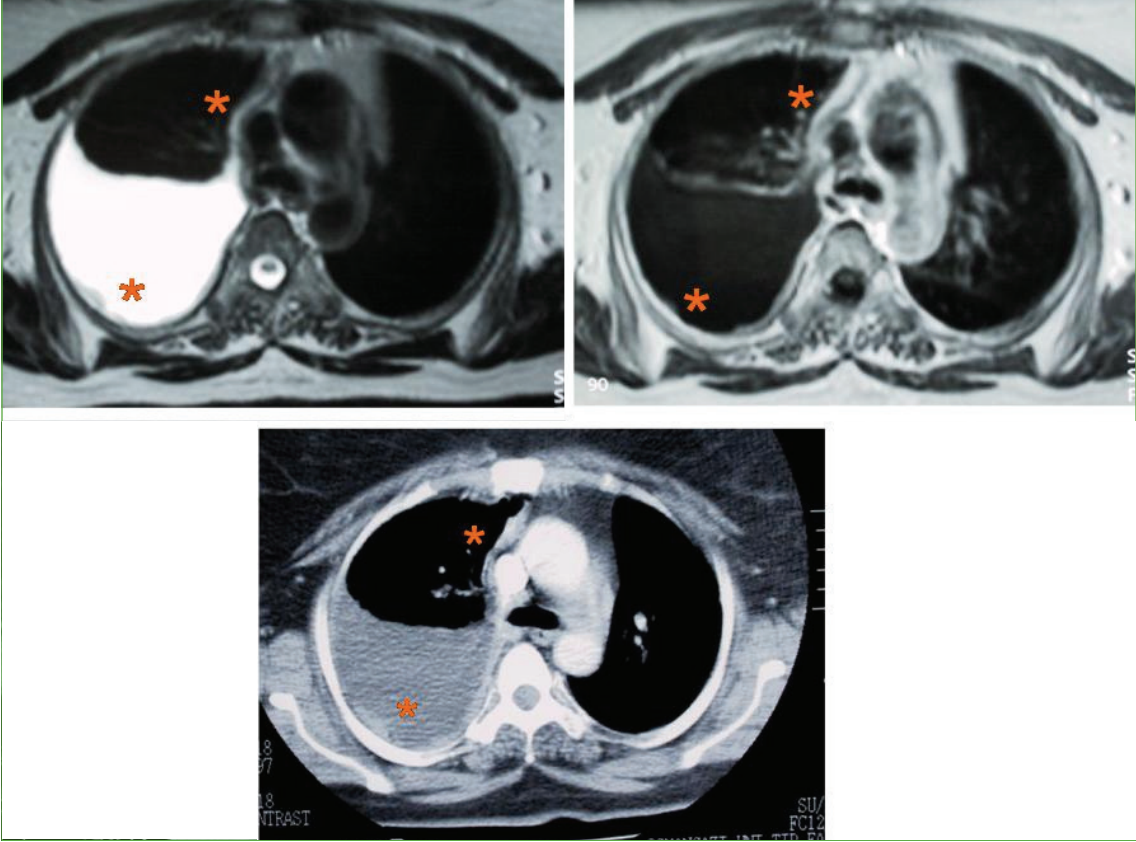
Karsinogenezis seyrinde ortaya çıkabilecek biyolojik belirteçler/tümör belirteçler MM'da da son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur. Ancak bugüne değin tanı, ayırıcı tanı, tarama/erken tanı, tedavi takibi ve prognoz tayininde etkin olabilecek belirteçler saptanamamıştır. Mesothelin, osteopontin, fibulin-3, hyaluronan, HMGB1 üzerinde en çok durulan belirteçlerdir. Ancak duyarlılık ve özgüllükleri yeterince yüksek değildir. Protein ya da miRNA nitelikli yeni belirteçlerin çalışmaları devam etmekte ve umut vermektedir^(52,53).

Her malign işlevde olduğu gibi MM'da da tanı sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanır. MM'nın tanısında sitolojik incelemenin tanı başarısı, immunohistokimyasal yöntemlere rağmen hala yeterince yüksek değildir, tanı oranı %40 civarındadır⁽⁴⁶⁾.

Malign mezotelyoma histopatolojik tanısı BTT veya ultrasonografi rehberliğinde plevra iğne biyopsileri ile doğru tanı oranı %80 üstüne kadar çıkmıştır^(46,53,54). Medikal torakoskopi (MT), işlem görenek yapıldığı için tanı başarısı %90'ın üstünde, yan etkisi iğne biyopsileri oranında, oldukça güvenilir bir yöntemdir⁽⁵⁵⁾. MT'nin diğer avantajları plevral aralıktaki tümörün yayılımını değerlendirmeye ve işlem sırasında plöredezis yapılmasına, yani bir tedavi girişimine de imkân vermesidir⁽⁵⁵⁾. MT ile özgün tanı konulamayan, yani plevral biyopsi örneklerinin fibrinöz plörit olarak rapor edildiği olgularda eğer malign plevral hastalık kaygısı devam ediyorsa videotoraksokopik cerrahi ile tanı çalışması sürdürülmelidir. Fibrinöz plörit sonuçlu hastalarda "yan ağrısı", "BTT'de malign plevral tutulum kaygısı veren bulgular" ve "tekrarlayan sıvı" durumlarında yanlış negatiflik riski yüksek, yaklaşık %30 civarında olduğundan videotoraksokopi önerilmelidir⁽²⁸⁾.

Malign mezotelyoma için erken tanı amacıyla geliştirilebilmiş bir saha tarama yöntemi halen yoktur.

Resim 9. Malign mezotelyomalı bir hastada MRG kesitleri ve aynı seviye kesitte BTT görüntüsü (altta). (*) Tümöral lezyonlara işaret ediyor.



Malign mezotelyoma'nın prognozu, genel olarak iyi değildir. Geniş olgu serilerinde yaşam süresi 6-17 ay arasında, ortalama 12 ay civarında veya altında verilmektedir⁽⁴⁶⁾. Prognozun değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma vardır. Erken dönem çalışmalarda epitelioid hücre tipine sahip olanlarda, Evre bir hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda, diğerlerine göre prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir⁽⁴⁶⁾. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada da serum LDH seviyesi 500 IU/L, serum trombosit sayısı >400,000/ L, göğüs ağrısı olma, erkek cins ve yüksek kan beyaz küre sayısı kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir. Yakın tarihli bir seride de, epitelyal hücre tipi, evre I hastalık, 75 yaş altı olma, Karnofsky skoru 70 ve üstü olma ve serum LDH 500 IU/L altı olma daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Prognoz kestiriminde PET-BT, bazı immünohistokimyasal boyalar ve serum belirteçleri ile moleküler-genetik analizlerin yeri pek çok yakın tarihli çalışmaya konu olmaktadır. Ancak bu konuda kesinleşmiş kanaatler henüz oluşmamıştır.

Malign mezotelyoma'nın, yaygın kabul gören standart tedavi şemaları henüz oluşturulamamıştır. Yine

de, hastada tedavi için izlenecek yol hakkında önerilen algoritmalar vardır^(46,56).

Evre 1-3, N2 negatif, performans skoru iyi olan epitelioid hücre tipine sahip hastalarda cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile oluşan multimodal tedavi önerilir. Bu şema içinde cerrahi olarak hangi yöntemin tercih edileceği, ekstraplevral pnömonektomi (EPP) ya da radikal plörektomi/dekortikasyon (P/D) mu yapılmasının uygun olacağı tartışına konuların başında gelmektedir⁽⁵⁷⁾. EPP, oldukça radikal bir uygulamadır, lokal nüks oranı daha düşüktür. Ancak EPP'nin, P/D'a göre mortalite ve komplikasyon oranı daha yüksek olup, multimodal tedavi şeması içinde tedaviyi tamamlayabilen hasta oranı daha düşüktür. Üstelik EPP grubu hastalar nüks sırasında daha düşük olduklarından ikinci basamak tedavilere uygun olma imkanları daha azdır. Bugün için klinikler daha çok P/D'u tercih eder hale gelmişlerdir⁽⁵⁸⁾. Multimodal tedavi şema içinde EPP yapılanlarda radikal radyoterapi imkanı standart iken, intensive modulated radiotherapy (IMRT) ile artık P/D hastalarında da tedavi amaçlı radyoterapi imkanı doğmuştur. Multimodal tedaviler mutlaka

klirik protokoller halinde uygulanmalıdır. Sarkomatoid mezotelyomlarda multimodal tedavi imkanı olmaz, miksoit mezotelyomalarda ise uygulama deneyimli merkezlerin klinik protokolleri içinde olmalıdır.

Multimodal tedaviye uygun olmayan hastalarda platin + pemetreksed standart kemoterapi seçeneğidir. Platin + gemisitabin de benzer etkinliği gösterebilir⁽⁵⁹⁾. Ancak ortalca yaşam süreleri, destek tedaviye göre anlamlı olarak uzun olsa da, yaklaşık 12 ay civarında olabilmektedir. Bugün için çok sayıda biyolojik ajan, immünoterapi seçenekleri klinik protokollerde değerlendirilmiş olup, henüz kabul gören ajanlar tanımlanamamıştır. Bevasiziumab, platin + pemetreksed kombinasyonuna eklendiğinde, seçilmiş gruplarda ortalca yaşam süresine 2-3 ay civarında katkı sağlayabilir⁽⁶⁰⁾. Son zamanlarda kemoterapi + IMRT ya da immünoterapi + IMRT bu aşama olgulara umut verici seçenekler olarak görünmektedir.

Eksternal radyoterapi, MM olgularında yalnızca ağrı kontrolü amacıyla ya da invaziv işlem bölgelerine tümörün lokal yayımını engellemek maksadıyla kullanılır⁽⁴⁶⁾. Bu konuda tartışmalar olsa da sadece destek tedavi alacak MM olguları ile sarkomatöz ve miks tip hücreye sahip olgulara profilaktik radyoterapi verilebilir⁽⁶¹⁾. Ağrı palyasyonu amaçlı radyoterapinin ağrı kontrolünde başarısı %60 civarındadır.

AKCİĞER KANSERİ

Asbest'in akciğer kanseri riskini, diğer etyolojik nedenlerden ve tütün içiminden bağımsız olarak kendi başına arttırdığı gösterilmiştir^(24,62). Kırsal alanda asbest teması da doğrudan akciğer kanseri riskini artırmaktadır⁽⁶²⁾.

Eskişehir kırsal alanında asbest teması kesin olan 15 köy ile teması olmayan 12 köyden oluşturulan retrospektif kohortlarda yapılan araştırmalarda asbest temaslı köylülerde akciğer kanseri insidansı erkekler için 135.21/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 47.28/100,000 kişi-yıl olarak bulunmuştur. Aynı hızlar asbest teması olmayan köylerde sırasıyla 60.15/100,000 ve 15.06/100,000 kişi-yıldır⁽⁶²⁾. Bu çalışmada, akciğer kanseri riski sigara içmeyen asbest temaslı erkeklerde sigara içmeyen temassız erkeklere göre 6.9, kadınlarda ise 44 misli yüksek bulunmuştur. Bir başka kapsamlı çalışmada da Malatya ilimizin Hekimhan ve Arguvan bölgesinde asbest temaslı popülasyonda akciğer kanseri insidansı normal popülasyona göre 1.3 misli yüksek saptanmıştır⁽⁶³⁾.

Kırsal alanda sigara içim yoğunluğu dikkate alınınca, asbest teması ve sigaranın ortak sinerjik etkisi akci-

ğer kanseri nedenselliğinde çok önemli bir yere sahip olabilir. Ülkemizde bu sorunun gerçek boyutu da bilinmemektedir. Ancak akciğer kanseri sorununda bu ilişkinin önemli bir boyutu olduğu kesindir.

Asbest teması ve sigara içen popülasyon akciğer kanseri saha taramaları için önemli bir hedef grubu, yüksek riskli grubu oluşturabilir.

KAYNAKLAR

1. Turkey Asbestos Control Strategic Plan Final Report. *Turkish Thoracic Journal* 2015; 16 (Suppl 2): S1-S24.
2. Sporn TA. Mineralogy of asbestos. *Recent Results Cancer Res* 2011; 189: 1-11.
3. Gibbs AR, Craighead JE. *Asbestos and its diseases*. New York: Oxford 2008; 23-38.
4. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl):131-136.
5. Hillerdal G. The human evidence parenchymal and pleural changes. *Ann Occup Hyg* 1994; 38: 561-567.
6. Odgerel CO, Takahashi K, Sorahan T, et al. Estimation of the global burden of mesothelioma deaths from incomplete national mortality data. *Occup Environ Med*. 2017; 74: 851-858.
7. http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/en/.
8. Bianchi C. Global mesothelioma epidemic: Trends and features. *Indian J Occup and Environ Med* 2014; 18: 82.
9. Leong SL, Zainudin R, Kazan-Allen, Robinson BW. Asbestos in Asia. *Respirology* 2015; 20: 548.
10. Metintas S, Metintas M, Uçgun I, Ünver U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos follow-up of a Turkish Chort living in a rural area. *Chest* 2002; 122: 2224-2229.
11. Dumortier P, Çöplü L, Maertelaer V de, et al. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1815-24.
12. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 153: 444-449.
13. Carbone M, Kanodia S, Chao A, et al. Consensus Report of the 2015 Weinman International Conference on Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 1246-262.
14. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-96.
15. Carkanat AI, Abdurrahman A, Abakay O, et al. The incidence of mesothelioma has not decreased for the last twenty years in Southeast region of Anatolia. *Afr Health Sci* 2011; 11: 346-52.
16. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55.

17. Metintas M, Metintas S, Hillerdal G, et al. Non-malignant pleural lesions due to environmental exposure to asbestos. *Eur Respir J* 2005; 26: 875-80.
18. Sparks JV. Pulmonary asbestosis. *Radiology* 1931; 17: 1249-57.
19. Churg A. Asbestos fibers and pleural plaques in a general autopsy population. *Am J Pathol* 1982; 109: 88-96.
20. Solbes E, Harper RW. Biological responses to asbestos inhalation and pathogenesis of asbestos-related benign and malignant disease. *J Investig Med* 2018; 66: 721-27.
21. Metintaş M, Uçgun I, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41:1-9.
22. Harris EJA, Musk A, de Klerk N, et al. Diagnosis of asbestos-related lung diseases. *Expert Review of Respir Med* 2019; 13: 241-9.
23. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. *Clinics in chest medicine* 1998; 19: 311-329.
24. Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 93-103.
25. Sahin AA, Cöplü L, Selçuk ZT, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 161:533-37.
26. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, et al. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 1998; 11: 1021-027.
27. Chapman SJ, Cookson WO, Musk AW, Lee YC. Benign asbestos pleural diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 266-71.
28. Janssen J, Maldonado F, Metintas M. What is the significance of non-specific pleuritis? A trick question. *Clin Respir J* 2018; 12: 2407-410
29. Elmes PC. The epidemiology and clinical features of asbestosis and related diseases. *Postgrad Med J* 1966; 42: 623-35.
30. Jeebun V, Stenton SC. The presentation and natural history of asbestos-induced diffuse pleural thickening. *Occup Med (Lond)*. 2012; 62: 266-68.
31. Rudd RM. New developments in asbestos-related pleural disease. *Thorax* 1996; 51: 210-216.
32. Yildirim H, Metintas M, Entok E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol*. 2009; 4:1480-84.
33. van Oyen SC, Peters S, Alfonso H, et al. Development of a Job-Exposure Matrix (AsbJEM) to Estimate Occupational Exposure to Asbestos in Australia. *Ann Occup Hyg*. 2015; 59: 737-48.
34. Kusaka Y, Hering KG, Parker JE. International classification of HRCT for occupational and environmental respiratory disease. Tokyo: Springer; 2005.
35. Metintas S, Ak G, Metintas M. A review of the cohorts with environmental and occupational mineral fiber exposure. *Arch Environ Occup Health* 2019; 74: 76-84.
36. Occupational Respiratory Disease Surveillance. 2005. Available at <http://www.cdc.gov/niosh/>. Last accessed 20th October 2010.
37. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, et al. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005; 92: 587-593.
38. deKlerk NH, Olsen N, Threlfall T, et al. Mesothelioma survival in Western Australia. Perth: 1th Perth Mesothelioma Centre Symposium, 2004.
39. Metintaş S, Batirel HF, Bayram H, et al. Turkey National Mesothelioma Surveillance and Environmental Asbestos Exposure Control Program. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: pii: E1293. doi: 10.3390/ijerph14111293.
40. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-08.
41. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56:505-513.
42. Cancer Research UK. Statistics. www.cancerresearchuk.org/statistics (accessed Feb 25, 2005).
43. Schuhmann M, Brims FJH, O'Reilly KMA. Asbestos-Related Lung Disease: An Update. *Clinical Pulmonary Medicine* 2011; 18: 265-273.
44. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 22-24.
45. Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, eds. *Malignant Mesothelioma*. New York: Springer; 2005. p: 364-266.
46. Turkey Mesothelioma Working Group. Turkish Clinical Guideline for Malignant Pleural Mesothelioma. *Eurasian J Pulmonol* 2015; 17: 1-23
47. Armato SG, Francis RJ, Katz SI, et al. Imaging in pleural mesothelioma: A review of the 14th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2019; 130: 108-114.
48. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics*. 2004; 24: 105-19.
49. Metintas M, Yildirim H, Kaya T, et al. CT scan-guided Abrams'needle pleural biopsy versus ultrasound-assisted cutting needle pleural biopsy for diagnosis in patients with pleural effusion: A randomized, controlled trial. *Respiration* 2016; 91:156-63.
50. Flores RM. The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2005;49 (Suppl 1):S27-32.
51. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1364-1370.
52. Ak G, Tomaszek SC, Kosari F, et al. MicroRNA and mRNA features of malignant pleural mesothelioma and benign asbestos-related effusion. *BioMed Research International* 2015; ID 635748. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/635748>
53. Ak G, Tada Y, Shimada H, et al. Midkine is a potential novel marker for malignant mesothelioma with different prognostic and diagnostic values from mesothelin. *BMC Cancer*. 2017; 23: 17: 212.

54. Metintas M, Ak G, Metintas S, Yildirim H, et al. Prospective study of the utility of computed tomography triage of pleural biopsy strategies in patients with pleural diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019; 26: 210-18.
55. Metintas M, Ak G, Dundar E, et al. Medical thoracoscopy vs CT scan-guided Abrams pleural needle biopsy for diagnosis of patients with pleural effusions: a randomized, controlled trial. *Chest* 2010; 137: 1362-68.
56. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Guidelines Insights: Malignant Pleural Mesothelioma, Version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 825-36.
57. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Adoption of pleurectomy and decortication for malignant mesothelioma leads to similar survival as extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151: 478-84.
58. Batirel HF, Metintas M, Caglar HB, et al. Macroscopic complete resection is not associated with improved survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018; 155: 2724-2733.
59. Ak G, Metintas S, Akarsu M, Metintas M. The effectiveness and safety of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *BMC Cancer*. 2015; 15: 510-515.
60. Scherpereel A, Wallyn F, Albelda SM, Munck C. Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol* 2018; 19: e161-e172.
61. Metintas M, Ak G, Parspour S, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2008; 61: 255-261.
62. Metintas S, Metintas M, Ak G, Kalyoncu C. Environmental asbestos exposure in rural Turkey and risk of lung cancer. *Int J Environ Health Res* 2012; 106:1177-1183.
63. Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermiş EH, et al. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 79: 89-91.