



**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN MEZOTELYOMA'DA FİBULİN-3 İLE  
MEZOTELİN DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI  
VE TANI DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Derya ÖRTLEK  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

**Ocak – 2016**

**T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN MEZOTELYOMA'DA FİBULİN-3 İLE  
MEZOTELİN DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI  
VE TANI DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Derya ÖRTLEK  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF. 14. 20 [D6] proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİGN MEZOTELYOMA'DA FİBULİN-3 İLE MEZOTELİN  
DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI VE TANI DEĞERİ

Dr. Derya ÖRTLEK

OCAK 2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....  
Prof.Dr. Levent ELBEYLİ  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....  
Prof. Dr. Ayten FİLİZ  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....  
Yard. Doç. Dr. Nazan BAYRAM  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ayten FİLİZ
2. Prof. Dr. Mukadder ÇALIKOĞLU
3. Yard. Doç. Dr. Nazan BAYRAM (Tez Danışmanı)
4. Prof. Dr. Hasan BAYRAM
5. Doç. Dr. Meral UYAR

## I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma, bitmek bilmeyen bilim aşkı ve mütevazılığı ile yolumu aydınlatan ve motivasyon kaynağım olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM'a, bu çalışmanın gerçekleşmesi için yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Ayten FİLİZ, Prof. Dr. Hasan BAYRAM, Prof. Dr. Öner DİKENSÖY, Doç. Dr. Meral UYAR'a, laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı kimyager Dr. Demet TAŞDEMİR'e, istatistik aşamasındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Seval KUL'a, arşiv kayıtlarındaki plevral sıvıları ile çalışmamıza katkı sağlayan Dr. Derya PORTAKAL ve Dr. Nukhet ÇELİK'e, tüm mesai arkadaşlarıma, başta uzmanlık eğitimim ve tezimin her aşamasında sabırla beni destekleyen, şefkat ve sevgisiyle hep yanımda olan en büyük şansım, kıymetli eşim Cem Murat ÖRTLEK ve varlığı ile yaşamımı renklendiren minik kuzum Ece Naz'ıma, üzerimde büyük emekleri olan sevgili anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya ÖRTLEK

## II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER .....	II
III. ÖZET .....	IV
IV. ABSTRACT .....	V
V. KISALTMALAR .....	VI
VI. TABLO LİSTESİ.....	VIII
VII. ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2 Etiyoloji .....	3
2.3 Patogenez ve Histopatoloji .....	5
2.4 Klinik.....	7
2.5 Fizik Muayene Bulguları .....	8
2.6 Radyolojik Bulgular .....	8
2.6.1 Akciğer Grafisi .....	8
2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi .....	9
2.6.3 MR.....	9
2.6.4 PET .....	9
2.7 Tanı.....	10
2.8 Plevral Sıvı Değerlendirilmesi .....	10
2.9 KPİB (Kapalı Plevral İğne Biyopsisi) .....	12
2.10 Torakoskopi.....	12
2.11 Torakotomi.....	13
2.12 Biyobelirteçler.....	13
2.12.1 Fibulin.....	13
2.12.2 Fibulin-3 .....	16
2.12.3 Mezotelin .....	18
2.12.4 Soluble Mesothelin Related Proteins (SMRP).....	18
2.13 Evreleme .....	19
2.14 Prognoz .....	21
2.15 Tedavi .....	21
2.15.1 Yeni Tedavi Yöntemleri .....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1 İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	27
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....	57
7. KAYNAKLAR.....	58



### III. ÖZET

## MALİGN MEZOTELYOMA'DA FİBULİN-3 İLE MEZOTELİN DEĞERLERİNİN KIYASLANMASI VE TANI DEĞERİ

Dr. Derya ÖRTLEK,

Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM

Ocak 2016, 66 sayfa

Malign plevral mezotelyoma (MPM) çevresel ve mesleki asbest teması ile ilişkili, kötü prognozlu bir tümördür. Tanısında ve sık görülen diğer malign efüzyonlardan ayrılmasında güçlükler yaşanmaktadır. Mezotelyomanın daha erken, noninvazif tanısı için yeni süreçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda malign mezotelyomalı hastalarda plevral sıvıda fibulin-3 ve mezotelin düzeylerini tespit edip tanısal değerini belirlemeyi ve diğer nedenlerle oluşan efüzyonlarla karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Aralık 2013 ve Temmuz 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi kliniklerinde tetkik ve/veya tedavi edilen 23 MPM, 42 mezotelyoma dışı malign plevral efüzyon (MPE), 41 parapnömonik efüzyon, 12 enflamatuvar eksuda, 24 transüdatif efüzyonu olan toplam 142 hasta dahil edildi. Plevra sıvılarında mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri ölçümünde ticari ELISA kitleri kullanıldı.

Eksüdatif plevra sıvısı olan 118 hastada fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri transüdatif sıvı olan hastalardan yüksekti (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ). Malign efüzyonlarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri benign efüzyonlardan yüksekti ( $p<0,001$ ). Enfeksiyon, inflamasyon ve transuda grupları arasında birbirleriyle anlamlı fark yoktu. Fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). MPM ve MPE'lerde mezotelin düzeyleri incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmazken; fibulin-3 düzeyi MPE'lerde daha yüksekti ( $p=0,039$ ).

Fibulin-3 düzeyi  $>142,5$  ng/ml olarak alındığında, fibulin-3'ün malign olguları saptamadaki duyarlılığı %96,9, özgüllüğü %67,5, eğri altında kalan alan (AUC) 0,849, pozitif prediktif değeri %70,79, negatif prediktif değeri %96,23 olarak saptandı. Mezotelin düzeyi ise  $>68,5$  Nm olarak alındığında, mezotelinin malign olguları saptamadaki duyarlılığı %90,8, özgüllüğü %75,3, AUC düzeyi 0,835 olup, pozitif prediktif değeri %74,68, negatif prediktif değeri %90,48 olarak saptandı.

MPM'li hastaların evreleri ile mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi ( $p=0,036$ ,  $r=0,851$ ). Beraberinde mezotelin ve fibulin-3'ün survi üzerine etkisi değerlendirildi ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Malign ve benign plevral efüzyonların ayrımında fibulin-3 ve mezotelin belirleyici birer biyomarkır olarak saptanmış ancak prognoz üzerine etkilerini saptayabilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler: Malign plevral mezotelyoma (MPM), Malign plevral efüzyon (MPE), Fibulin-3, Mezotelin.**

**IV. ABSTRACT**  
**DIAGNOSTIC EFFICACY OF FIBULIN-3 AND MESOTHELIN**  
**VALUE IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA**

Dr. Derya ÖRTLEK MD,

Residency Thesis, Department of Chest Diseases

Supervisor: Asisst. Prof. Dr. Nazan BAYRAM, MD,

January 2016, 66 pages

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a tumor associated with environmental or occupational asbestos exposure with poor prognosis. Diagnosis of MPM and differentiation from other malignant diseases may be challenging. Novel methods for early and noninvasive diagnosis of MPM is needed.

We aimed to determine the diagnostic value of fibulin-3 and mesothelin in the diagnosis of MPM and compare with effusions related to other causes.

The study was conducted at Gaziantep University clinics between December 2013 and July 2015. The study population consisted of 142 patients with pleural effusions (23 MPM, 42 malignant pleural effusion (MPE) other than MPM, 41 parapneumonic effusion, 12 inflammatory exudates and 24 transudative effusion). Mesothelin and fibulin-3 levels were determined by ELISA.

Pleural fluid fibulin-3 and mesothelin levels were higher in 118 patients with exudates than 24 patients with transudates ( $p<0.001$ ,  $p=0.001$ , respectively), in 65 patients with malignant effusion than 77 patients with benign effusions ( $p<0.001$  each).

Among patients with malignant effusions, fibulin-3 levels were statistically higher in MPE than MPM ( $p=0.039$ ) however there was no difference in mesothelin levels. We did not observe any correlation between mesothelin and fibulin-3 levels.

When a cut-off level of  $>142.5$  ng / ml was taken for fibulin-3, the sensitivity and specificity for diagnosing malignant effusions were 96,9% and 67.5%, the area under the curve (AUC) 0.849, positive predictive value (PPV) 70,79%, negative predictive value (NPV) 96.23%. A cut-off level of  $>68.5$  Nm for mesothelin was determined with 90.8% sensitivity and 75.3% specificity, the AUC level was 0,835, PPV 74.68%, NPV 90,48.

Levels of mesothelin and fibulin-3 were not correlated with clinical stage or survival.

Fibulin-3 and mesothelin may have diagnostic value for differentiating malignant effusions from benign effusions however further research is needed to determine their usefulness for prognosis.

**Key words: Malignant pleural mesothelioma (MPM), Malignant pleural effusion (MPE), Fibulin-3, Mesothelin.**



## V. KISALTMALAR

<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADA</b>	: Adenozin deaminaz
<b>AJCC</b>	: American Joint Commission on Cancer
<b>AUC</b>	: Eğrinin altında kalan alan
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CEA</b>	: Karsinoembriyonik antijen
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler matriks proteinleri
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>EGF-R</b>	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
<b>ELİSA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>ER</b>	: Östrojen reseptörü
<b>FBLN</b>	: Fibulin
<b>FDG</b>	: 2-Floro-2-deoksi-d-glukoz
<b>HİPEK</b>	: Hipertermik perfüzyon kemoterapisi
<b>HLH-2</b>	: Heliks-loop-23 heliks transkripsiyon faktörü
<b>IASLC</b>	: International Association for the Study of Lung Cancer
<b>IMIG</b>	: International Mesothelioma Interest Group
<b>KKY</b>	: Konjenital kalp yetmezliği
<b>KPIB</b>	: Kapalı plevra iğne biyopsi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LDH</b>	: Laktad dehidrojenaz
<b>MMP-7</b>	: Matrix metalloproteinaz-7
<b>MPE</b>	: Malign plevral efüzyon
<b>MPF</b>	: Megakaryosit potentiating faktör
<b>MPM</b>	: Malign plevral mezotelyoma
<b>MR</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>m-RNA</b>	: Messenger ribonükleik asit
<b>MSLN</b>	: Mezotelin gen familyası üyeleri
<b>OD</b>	: Optik dansite
<b>PET</b>	: Pozitron emisyon tomografi

<b>PTE</b>	: Pulmoner tromboemboli
<b>RPM</b>	: Revolution per minute
<b>SMRP</b>	: Soluble mesothelin-related peptides
<b>SMRPs</b>	: Mezotelin ilişkili peptid fragmanları
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for Social Sciences for Windows
<b>SUV</b>	: Standardized uptake value
<b>SV -40</b>	: Simian virüs-40
<b>TNM</b>	: Tümör-nod-metastaz
<b>TTF-1</b>	: Tiroid transkripsiyon faktör-1
<b>UICC</b>	: Union International Contre le Cancer
<b>VATS</b>	: Video yardımcı torakoskopik cerrahi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
<b>WHO</b>	: World Health Organization
<b>WT-1</b>	: Wilms tümör antijeni-1

**VI. TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo 1.</b> Mezotelyal tümörler- 2004 WHO sınıflaması	6
<b>Tablo 2.</b> Malign plevral mezotelyomada yeni uluslararası (IMIG) evrelemesi	20
<b>Tablo 3.</b> Malign plevral mezotelyomada yeni uluslararası (IMIG) evreleme	21
<b>Tablo 4.</b> Grup 1 hastaların genel özellikleri	31
<b>Tablo 5:</b> MPM ve MPE hastalarının genel özellikleri	33
<b>Tablo 6.</b> Eksuda ve transuda vasfında efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri	34
<b>Tablo 7.</b> Malign ve benign efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri	35
<b>Tablo 8.</b> Tüberküloz ve diğer efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı Değerleri	36
<b>Tablo 9.</b> Grup 1 hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri	37
<b>Tablo 10.</b> MPM ve MPE olgularında yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri	40
<b>Tablo 11.</b> MPM'ya bağlı efüzyonu olan hastalarda plevral sıvı ve kan değerleri	42
<b>Tablo 12.</b> Mezotelin ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırmaları	51
<b>Tablo 13.</b> Fibulin-3 ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırmaları	53

## VII. RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Resim 1.</b> Asbestin yalıtım amacıyla evlerin duvarlarında kullanımı	3
<b>Resim 2.</b> Asbest liflerinin (krizotil) elektromikroskopik görünümü	4
<b>Şekil 1.</b> Fibulin ailesi	14
<b>Şekil 2.</b> Olguların cinsiyete göre dağılımı	27
<b>Şekil 3.</b> Etiyolojilere göre grupların dağılımı (Grup 1)	28
<b>Şekil 4.</b> Malign efüzyonlarda dağılım (Grup 2)	28
<b>Şekil 5.</b> Malign mezotelyoma alt grupları (Grup 3)	29
<b>Şekil 6.</b> Grup 1 olgularda fibulin-3 değerleri	38
<b>Şekil 7.</b> Grup 1 olgularda plevral sıvıda mezotelin düzeyleri	39
<b>Şekil 8.</b> MPM ve MPE olgularında plevral sıvıda fibulin-3 düzeyleri	41
<b>Şekil 9.</b> MPM ve MPE olgularında plevral sıvıda mezotelin düzeyleri	41
<b>Şekil 10.</b> MPM olgularında histopatolojik tiplere göre plevral sıvı Fibulin-3 düzeyleri	42
<b>Şekil 11.</b> MPM olgularında histopatolojik tiplere göre plevral sıvı mezotelin düzeyleri	43
<b>Şekil 12.</b> Grup 1 olgularda Fibulin-3 için ROC eğrisi	44
<b>Şekil 13.</b> Grup 1 olgularda Mezotelin için ROC eğrisi	45
<b>Şekil 14:</b> Grup 2 olgularda Fibulin-3 düzeyi için ROC eğrisi	46
<b>Şekil 15:</b> MPM ve MPE olgularında Mezotelin düzeyi ROC eğrisi	47
<b>Şekil 16:</b> Kaplan-Meier sağkalım eğrileri	48

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) mezotel hücrelerinden köken alan, plevra, periton ve perikardı döşeyen mezotel örtüsünün primer tümörüdür. Klinik olarak agresif ve fatal seyirli nadir bir tümördür. Mesleksi asbest maruziyetine bağlı olarak erkeklerde daha sık görülmektedir.

MPM için major risk faktörü asbest maruziyeti olup hastalık sıklıkla 20-60 yıl sonra ortaya çıkar. Çevresel asbest maruziyeti özellikle Türkiye için önemli bir sorundur. Güneydoğu Anadolu'nun kırsal alanlarında "tremolite" içeren beyaz toprak, evlerin boyanmasında yaygın olarak kullanılmakta olup; MPM, akciğer kanseri ve asbestozis riski bu bölgelerde belirgin olarak artmıştır. Türkiye'de temasın en yoğun olduğu kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır'dır. Eğitim ve imkanların artması ile kullanımı giderek azalmaktadır.

MPM'nin tanısında plevra sıvısında yapılan sitolojik incelemenin tanı şansı, immünohistokimyasal yöntemlere rağmen hala yeterince yüksek değildir; ortalama tanı oranı %40 civarındadır. Bu nedenle sıklıkla tanı için kapalı biyopsi, torakoskopik veya cerrahi biyopsi gerekmektedir. Ancak günümüzde mezotelyomanın daha erken, noninvazif tanısı için yeni süreçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda malign mezotelyomalı hastalarda plevral sıvıda fibulin-3 ve mezotelin düzeylerini tespit edip tanısal değerini belirlemeyi, klinik ve diğer biyokimyasal verilerle ilişkisini tespit etmeyi ve diğer nedenlerle oluşan efüzyonlarla karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Epidemiyoloji

Mezotelyoma; plevra, perikard, periton, tunica vaginalis testisin mezotelyumundan kaynaklanan sinsi başlangıçlı bir tümördür. Yüzde seksen oranında plevradan kaynaklanır. Tümörün en büyük sebebi asbest temasıdır (1,2). Mesleki asbest temasının olduğu ülkelerde daha ziyade erkeklerde görülürken çevresel asbest teması durumunda kadın erkek oranı birbirine eşittir (3,4). Mesleki asbest temasına bağlı mezotelyoma en fazla 5 ve 6. dekatlarda görülür (1). Asbest teması ile mezotelyoma arasındaki latent süre 20-40 yıl civarındadır (5). Daha erken yaşlarda tespit edilen vakalarda çocukluk döneminde asbest teması olduğu saptanmıştır (1).

MPM'nin görülme sıklığı bir yıl için milyonda 1 ile 2.2 arasında, tüm dünyada belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı erkekler için 1.3/100.000 kişi-yıl, kadınlar için yılda 0.2/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (6,7). ABD'de yılda 3000, İngiltere'de ise yılda 1000 MPM olgu görülmektedir. Asbest temasının az olduğu ülkelerde bu oran daha düşüktür (8). 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 bildirilmiştir (9,10).

Ülkemizde, insidans hakkında kesin bilgi vermek güçtür. Türkiye de MPM insidansına yönelik en geniş çalışma 2000 yılında yapılmış olup, biyopsi ile tanı konmuş 506 yeni olgu toplanmıştır. Bu olguların 464'ü plevral, 42'si ise peritoneal olarak rapor edilmiştir. Kadın/Erkek oranı 0.7 olup (213/293), ortalama yaş; erkeklerde 55.8 yıl (26-83), kadınlarda ise 55.5 yıl (24-88), toplamda 55.6 yıl (24-88 yaş) olarak bulunmuştur.

Asbest veya erionite mesleki temas öyküsü olmayıp, olguların %6'sı (30/506) erionit köylerinden bildirilmiştir (11).

Ülkemizde asbeste bağlı MPM hastalığının saptandığı yaş 50-55 yaş civarındadır (9,12,14,15). Erionit ile temaslı MPM olgularında ise ortalama yaş 40-50 yıl yaş aralığındadır (9,12,15).



**Resim 1:** Asbestin yalıtım amacıyla evlerin duvarlarında kullanımı

Lifsi yapıda olan asbest, ısı ve strese yüksek dayanıklılık gücü nedeniyle uzun yıllar çok sayıda iş kolunda ara madde olarak kullanılmıştır. Tersane, tekstil, fren balatası, izolasyon maddeleri, çatı kaplama maddeleri, yanmaz maddeler ve gaz maskesi imalatında çalışan işçilerde asbest maruziyeti söz konusudur. Bu iş kollarında çalışanlarda asbest teması ile ilgili sağlık sorunlarında kromidolit, amozit ve krizotil tipi asbest lifleri temel rolü oynar (6). Asbestin çalışanların kıyafetlerine temas etmesi nedeniyle aile üyelerinde de belirgin olarak asbeste maruziyet söz konusudur. (Meslek dışı).

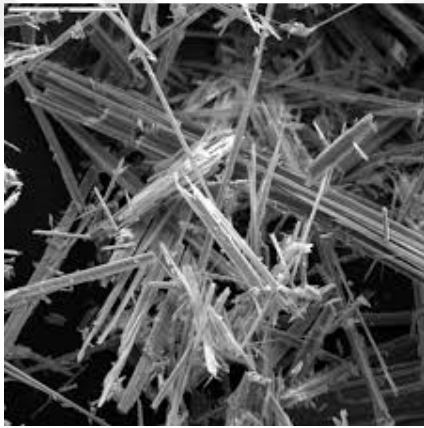
Uzun yıllar ülkemizin kırsal alanlarında yaşayanlar bu aktoprağı, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında, duvarlarında ve hayvan barınaklarında yaygın olarak kullanmışlardır (9,12).(Resim 1) Asbest ile çevresel temas, 1990'lara doğru belirgin ölçüde azalmıştır. Ülkemizde asbest temasının yoğun olduğu iller Sivas, Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Diyarbakır'dır (13). Nevşehir - Ürgüp civarındaki köylerde yaşayanlarda da erionit ile yoğun temas tespit edilmiştir (14).

## 2.2 Etiyoloji

İlk kez 1960 yılında MPM asbest arasındaki ilişki Wagner ve ark.(16) tarafından bildirilmiştir. MPM'li olguların çoğunda asbest maruziyeti saptanmıştır (17).

MPM tanısı almış olgular serilere göre değişiklik göstermekle birlikte, %70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (12,18). Asbest; metalik olmayan, çoğunlukla lifsi minerallerden oluşmuş malzemeyi tanımlayan ticari bir terimdir. Asbest mineralleri; çapı yaklaşık bir mikron, birbirine paralel ve ayrılabilen liflerden oluşan morfolojiye sahip, bükülebilme, yüksek gerilme kuvvetine, ısı ve kimyasal korozyona karşı dirençli olma gibi belirli özelliklere sahiptir.

Erionit lifleri fibröz bir yapı özelliğine sahip olup asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir (19, 20).



**Resim 2:** Asbest liflerinin (krizotil) elektromikroskopik görünümü

Asbest, amfibol ve serpantin diye iki ana gruba ayrılan lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. Amfibol asbest tipleri olan tremolit, aktinolit, amozit, krokidolit ve antofilit lifleri, serpantin grubunda yer alan krizotil tip asbest liflerine göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (19). Liflerin uzunluğu arttıkça ve eni azaldıkça karsinojenitesi artar, yani ince ve uzun lifler daha güçlü karsinojendir (19). Resim 2'de krizotil liflerinin elektromikroskopik görünümü yer almaktadır.

Bazı araştırmalarda mezotelyoma dokuları içinde Simian 40 virüsü (SV 40) DNA'sı gösterilmiştir. Avrupa ve ABD'de 1950'li yılların sonlarında polio aşısı yapılırken kaza ile SV40 virüsünün de kişilere enjekte edildiği öğrenildi. Etiyolojide bir ko-faktör olarak kabul edilen ve bazı insan mezotelyoma hücrelerinde SV 40 antijeni veya genetik dizilerinin gösterildiği, MPM nedeni olabileceğine dair son yıllarda artan sayıda yayınlara karşın, ülkemizde bu virüs ekspresyonu gösterilememiştir. Neden olarak, bu virüs ile kontamine polio aşılarının Türkiye'de kullanılmaması gösterilmiştir (21).



### 2.3 Patogenez ve Histopatoloji

MPM'nin patogenezi, halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak asbestin canlı dokuyla ilişkisi konusunda önemli düzeyde bilgi sağlanmıştır. Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapılarının yardımıyla bronşial alanda ilerleyerek akciğerin periferik bölgelerine ve buralarda distal endotelyumdan interstisyel alana girerek visseral plevraya ulaşabilirler. Lenfatik dolaşıma katılan lifler de paryetal plevraya ulaşır, plevr alanda asbest lifleri, lenfatik klirense paralel olarak paryetal plevradaki stoma-lenfatik ağızların girişlerinde kümeler yaparak birikir (22). Asbestin bronşial sisteme girdikten sonraki lifsel ayrışımı bu seyri kolaylaştırır (19).

Lifler buldukları yerlerde makrofajlarca fagosite edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam mümkün olmaz ve fagositoz sonrası seyir makrofaj aleyhine döner. Asbest nedeniyle ortama enzimler, sitokinler ve superoksid radikalleri çıkar; böylece asbest lifleri hem mutajenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler (23,24). Ayrıca lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (23,25). Mezotel hücreleri asbest ile etkilenmeye, diğer sistem hücrelerinden daha fazla duyarlıdır (26,27).

MPM'de tümör; paryetal plevradan kaynaklanan küçük mikroskobik nodüller şeklinde, genellikle tek taraflı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün genellikle aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir. Tümör büyürken plevr al aralığa doğru uzantılar tübüler/papiller yapılar oluşturarak gelişir. Bu tübüler ve papiller yapılardan yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak dökülür, yer çekimi etkisiyle bu hücre kümelerinin özellikle diafragmatik plevr al yüzey olmak üzere alt plevr al yüzeylerde birikerek implantasyon metastazı yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (28). Tümör, plevr al yüzeyler boyunca çepeçevre yayılarak gelişir. MPM lenfohematojen yayılım yapabilir; ancak tümörün kendine has ortaya çıkış ve davranış biçimi nedeniyle, genel yayılım şekli lokaldir. Tümör paryetal plevr al yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevr al yüzeye buradan da intralober ve interlobar septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır. Böylece hastaların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları çepeçevre, zırh gibi saran geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar (29,30).

Ölüm, çoğunlukla lokal olarak yayılan tümörün komşu organ ve yapıları etkilemesi ile olur (28). Tanı döneminde ve erken seyirde toraks dışı lenfojen-hematojen metastazlar nadirdir, ancak hastalığın terminal döneminde hastaların en az yarısında metastaz gelişir.

Bu klasik formların dışında, heterolog elemanlı sarkomatoid, adenomatoid tümör benzeri, lenfohistiositoid, mikzoid stromalı, multikistik, şeffaf hücreli, küçük hücreli, anaplastik, müsün pozitif epitelyal, mikrokistik gibi çok nadir görülen tipleri mevcuttur.

**Tablo 1:** Mezotelyal tümörler- 2004 WHO sınıflaması (32)

<b>I - Diffüz malign mezotelyoma</b>
Epiteloid Sarkomatoid Bifazik Dezmoplastik
<b>II - Lokalize malign mezotelyoma</b>
<b>III - Mezotel kökenli diğer malign tümörler</b>
Adenomatoid tümör İyi diferansiye papiller mezotelyoma

Serilerde hastaların büyük çoğunluğunu % 54 oran ile epitelyal tip oluşturur. Bifazik tip %25, sarkomatöz tip ise %21 görülme oranına sahiptir (31).

Daha önce sarkomatoid formun bir varyantı olarak bildirilen desmoplastik mezotelyoma ise % 50'nin üzerinde hücreden fakir, kollajenize alanlar içeren tip olarak tanımlanmaktadır. Mezotelyal tümörlerin güncel sınıflaması Tablo 1'de verilmiştir (32).

In situ mezotelyoma tanımı ise; nadir görülen, üzerinde hala tam anlamı ile fikir birliği oluşmamış bir antitedir. Öncü lezyonu olan papiller mezotel hiperplazilerinde bir dönem kabul ettiğimiz üzere, EMA veya p53 ekspresyonunun maligniteyi akla getirmesi artık kabul edilmemektedir (33).

Histolojik incelemede epiteloid tip malign mezotelyomaların, özellikle akciğerin adenokanserleri ile ayırıcı tanıları oldukça güçtür. Adenokarsinom ile epiteloid mezotelyoma ayrımı için çeşitli histokimyasal yöntemler kullanılır.

Scherpereel ve ark (34). 2010 yılındaki yayınlarında imünhistokimyasal olarak adenokarsinoma ile epitelyal MPM ayrımı yaparken; calretinin mezotelyomada %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%5-10 akciğer adenokanserlerde

pozitif), keratin CK5/6 mezotelyomada %60-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%2-10 lokal pozitif), Wilms tümör antijen-1 (WT-1) mezotelyomada %43-93 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%0 pozitif), podoplanin mezotelyomada %80-100 pozitif iken adenokanserlerde genellikle negatif (%7 lokal pozitif) olarak belirtmişler (34). Yine aynı makalede CEA monoklonal mezotelyomada daima negatif (%0 pozitif) iken adenokanserlerde %50-90 pozitif, CD15 mezotelyomada %0 pozitif iken adenokanserlerde genellikle %50-70 pozitif, Tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) mezotelyomada %0 pozitif iken adenokanserlerde %70-85 pozitif olarak belirtmişlerdir (34).

## 2.4 Klinik

Tipik olarak mezotelyoma hastaları göğüs ağrısına neden olan plevral effüzyon ile başvururlar. Aslında açıklanamayan plevral effüzyon ve göğüs ağrısı yakınması ile gelen her hastada MPM'den şüphelenilmelidir. Hastalar genellikle başka nedenlerle tesadüfen yapılan tetkikler sonucu farkedilmekte olup en fazla saptanan bulgular dispne ve nonplöretik göğüs ağrısıdır (1). Olguların yaklaşık % 60'ı non plöretik göğüs ağrısından yakınırken, dispne olguların % 50-70'inde mevcuttur (35).

Doğumdan itibaren asbest veya erionit içeren ortamlarda yaşayanlarda 20-30'lu yaşlarda klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Semptomların süresi 2 haftadan 2 yıla kadar olmakla birlikte ortalama tanı süresi 2-3 aydır. Olguların % 25'inde semptom süresi 6 aydır.

Olgular genellikle dispne ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile doktora başvururlar. Nefes darlığı plevral sıvı veya kalınlaşmış plevranın yaptığı restriksiyon nedeniyledir. Plevral sıvı toplanması, plevral kalınlaşma ya da eşlik eden hava yolu obstrüksiyonu ve kardiyak disfonksiyon nedeniyle dispne oluşabilir (36). Ağrı ise sıklıkla göğüs yan duvarı üzerinde, yayılan tarzda ve künt bir niteliktedir. Genellikle kronik ve persistan tarzda olup non-plöretiktir. Nadiren plöretik nitelik de gösterebilir.

Bu şikâyetlere ek olarak ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir. MPM'de metastaz nadir olmakla birlikte hastalık ilerledikçe metastaz oranı artar. En sık metastaz; hiler, mediastinal, supraklaviküler ve internal mammariyan lenf nodlarına olur. İleri olgularda kemik, karaciğer ve akciğer içinde multinodüler, milier yayımlar da görülebilir.

## 2.5 Fizik Muayene Bulguları

Tümörün kendine has davranış biçimine bağlı olarak 'hareketsiz ya da hareketleri kısıtlanmış bir hemitoraks' ve tutulan tarafta 'plevral sıvı / plevral kalınlaşma' muayene bulguları hemen her hastada saptanan temel özelliklerdir. Tümörün yerleşimi hastaların % 95-97'sinde tek taraflı, % 65'inde ise sağ taraftadır. Öte yandan, tümörün tüm plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayımı; torasik, diyafragmatik ve mediastinal plevranın tümörle tutulumu sonucu, serilere göre değişen oranda olmak üzere, olguların yaklaşık % 40-50'sinde tutulan hemitoraksta kostaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile 'tek taraflı çökük hemitoraks' saptanır. Bu hastaların çoğunda mediasten, mediastinal plevranın tümöral tutulumu nedeniyle göğüs duvarının çökmesine paradoks olarak orta hattadır. Tutulan hemitoraksta genişleme mümkündür. Ancak bu bulgu çok miktarda sıvısı olan ve plevral kitlenin büyük ya da yaygın olmadığı hastalarda da saptanabilen nadir (% 3-10) rastlanan bir özelliktir.

Söz konusu bu temel bulgular dışında, nadir de olsa cilt altında nodüller, vena kava superior sendromu, Horner Sendromu, kord bası bulguları tanımlanmıştır. Bu ek bulgular hastalığın ilerlemesine bağlı olarak daha sık görülür (7,15,37,38).

## 2.6 Radyolojik Bulgular

### 2.6.1 Akciğer Grafisi

Ucuz ve kolay ulaşılabilir bir teknik olduğu için tanıda ilk olarak kullanılan yöntem direkt akciğer radyografisidir. Hastalığın ileri dönemlerinde MPM'ye bağlı nispeten özgün sayılabilecek radyolojik bulguları güçlü bir şekilde gösterebilir, ancak hastalığın erken dönemlerinde radyografinin diğer plevral hastalıklara göre MPM için duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (39,40).

Direkt grafide MPM, plevral kitle ya da diffüz plevral kalınlaşma şeklinde görülür. Diğer bulgular ise; ipsilateral mediastinal kayma, akciğerde unilateral hacim kaybıdır. Daha ileri dönemlerde kemik destrüksiyonu-periost reaksiyonu görülebilir. Daha nadiren pulmoner nodül ve interlobüler septada kalınlaşma izlenebilir (40).

### 2.6.2 Bilgisayarlı Tomografi

MPM şüpheli tüm olgularda artık rutin olarak kullanılan bir radyolojik yöntemdir. Üç boyutta görüntü verebilmesi, kontrast madde kullanılabilmesi bulgularını değerli kılar.

Toraks BT'de en sık saptanan bulgular; nodüler plevral kalınlaşma ve düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma görünümleridir. Hastaların çoğunda serbest veya ankiste halde plevral sıvı da vardır (38,39). BT plevral biyopsinin doğru yerden alınmasını sağlayarak sensitiviteyi artırır ve böylelikle tanısal torakoskopi ya da torakotomi oranını azaltır. MPM hastalarında BT evreleme ve izlemde kullanılmaktadır (41).

BT'de plevral patolojilerde malign benign ayrımı zordur. BT'de malign düşündürülen bulgular; çepeçevre plevral tutulum, nodüler plevral kalınlaşma (1cm üzerinde), mediastinal plevra tutulumudur. Bu bulguların spesifitesi ise sırayla %100, %94, %94 ve %88'dir. Sensitiviteleri ise sırayla %41, %51, %36 ve %56 'dır (40).

### 2.6.3 MR

MPM tanı ve izleminde, bazı özel durumlar hariç, Toraks BT'ye göre daha üstündür. MPM hastalarında rutin taramada kullanılmaz. Ancak göğüs duvarı, diyafram ve lenf nodu tutulumlarını belirlemede, Toraks BT yetersiz kalırsa kullanılması önerilmektedir (42). Ayrıca potansiyel olarak rezektabl hastalarda Toraks BT'den daha iyi bilgi verir. Kontrastlı Toraks BT çekilemeyen hastalarda da MR tercih edilebilmektedir (43).

### 2.6.4 PET

2-Floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET), malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada oldukça yardımcıdır. PET'deki standart 'uptake' değer (SUV: standardized uptake value); bir lezyonun metabolik aktivitesinin semikantitatif ölçümüdür. Aynı zamanda SUV, sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (44). SUV değeri MPM'de inflamatuvar plöritis ve plevral plak gibi benign plevral hastalıklardan anlamlı derecede daha yüksek tespit edilmiştir (43,45). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada malign plevral hastalıkların ayırımında PET'in sensitivitesi %96,8 ve spesifitesi %88,5 olarak bulunmuştur (48). Rehber eşliğinde plevral biyopsi

işleminde PET, Toraks BT kadar yol gösterici olabilir. FDG tutlumundaki değişiklikler önerilen tedavi yanıtının göstergesidir. Hem KT hem de Kemo-Radyoterapi yanıtının değerlendirilmesinde rolü vardır (47).

## 2.7 Tanı

MPM tanısı için doku histopatolojik incelemelerinin yanı sıra anamnez (asbest teması) fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulgularının da önemli olduğu, bunların bir bütünlük içerisinde ele alınarak bir arada değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (7,31,48).

MPM tanısını koymak zordur (49). Malign mezotelyoma hastaları genellikle plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma ile başvururlar.

Nedeni açıklanamayan plevral efüzyonlu olgularda, başlangıçta torasentez veya plevral biopsi ilk tanısal yöntemdir. Bununla birlikte plevral sıvının değerlendirilmesi, histokimyasal ve immünohistokimyasal boyama teknikleri, elektron mikroskopisi analizleri ile yüksek oranda tanı koydurur (35). Plevra iğne biopsisi, malignite tanısını koydursa da özellikle adenokarsinomdan ayırmada gerekli ileri histokimyasal incelemeler için yeterli materyali sağlayamaz. Bu nedenle, tanısal cerrahi işlemler ile daha büyük doku parçaları elde etmeye gerek duyulur.

## 2.8 Plevral Sıvı Değerlendirilmesi

Plevral sıvı oluşumu, emilim hızını geçtiğinde plevra sıvısı birikmeye başlar. Plevral boşluktan sıvı alma işlemine ise torasentez denir. Torasentez, yatak başında uygulanabilen sıvının hızla örneklenmesine makroskopik ve mikroskopik olarak incelenmesine olanak sağlayan basit bir işlemdir. Klinik prezentasyonla birlikte sistemik bir plevral sıvı analizi, ilk başvuru anında hekime sıvı nedeninin %75'ini tesbit edebilme imkanı sunar (50).

Plevral sıvının tanısal değerlendirilmesinde sıvının görünümünün tanımlanması gereklidir. Plevra sıvısının renk, bulanıklık, viskozite ve kokusu tanımlanmalıdır. Transüdarların çoğu açık sarı renkte, berrak, nonvisköz ve kokusuzdur. Eksüdarlar ise, çoğunlukla saman sarısı renginde, bulanık, kanlı, visközdür ve koagüle olabilirler.

Sıvılar görünümlerine göre seröz, fibrinöz, hemorajik, şilöz, psödoşilöz, ampiyem olarak nitelendirilir (51,52).

Plevral sıvıların tanısında ilk adım transüda-eksüda ayrımının yapılmasıdır. Torasentezle elde edilen sıvı eksüda ise, etiyojinin saptanması için daha ileri ve invaziv tanısal yöntemlere gereksinim vardır (52,54). Transüda-eksüda ayrımında Light ve arkadaşlarının 1972 yılında ileri sürdüğü kriterler standart yöntemler olarak günümüzde de kullanılmaktadır. Buna göre, plevra sıvısı proteininin serum proteinine oranının 0.5' ten fazla olması veya plevra sıvısı lakdat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin normal serum LDH değeri üst sınırının 2/3'ünden fazla olması veya plevra LDH'sinin serum LDH'sine oranının 0.6'dan fazla olması durumunda plevral sıvı eksüda olarak kabul edilir (55).

MPM için özgün kabul edilebilecek bir laboratuvar tetkiki henüz yoktur. Hastaların çoğunda sedimantasyon hızı yüksektir, kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de 'coombs pozitif' hemolitik anemi de saptanabilir. Bazı çalışmalarda hastaların trombosit sayısında artış gözlemlenmiştir ancak hiçbiri MPM'ye özgün değildir. Bu bulgular diğer malign hastalıklarda da saptanabilen bulgulardır (7,14,38,55). MPM olgularının büyük çoğunluğunda plevral sıvı izlenmekle birlikte, plevral sıvı örneklerinde MPM için özgün ve duyarlılığı yüksek parametreler tanımlanamamıştır. Plevral sıvı görünümü yaklaşık % 50 olguda hemorajiktir ve eksüda vasfında olup lenfosit oranı yüksektir. Yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri gösteren mezotelyal hücrelerin (cell ball) görülmesi malign tümöral gelişim lehine değerli bir bulgudur. MPM'nin metastatik malign plevral hastalıktan, benign plevral hastalıktan ve benign asbest plöreziden ayrımında etkili olabilecek serum tümör belirteçleri belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hyalüronik asit (HA), osteopontin (OPN), mesothelin-diğer tanımlamayla serum soluble mesothelin related peptide (SMRP) ve megakaryocyte potentiating factor (MPF) söz konusu amaçlara yönelik umut verici belirteçler olarak rapor edilmiştir (56,96).

## 2.9 KPİB (Kapalı Plevral İğne Biyopsisi)

Plevral patolojilerin tanısı için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kliniklerde esas olarak Abrams, Cope veya Ramel iğneleri kullanılarak yapılır. MPM için tanı duyarlılığı serilere göre % 7 ile % 71 arasında rapor edilmiş olmakla birlikte, yaygın kanaate göre % 40'ın altındadır (57,58). Plevra biopsi ile tanı koyma olasılığı tüberküloz ve fungal enfeksiyonlarda yüksektir (57).

KPİB için kontrendikasyonların göreceli olması, komplikasyon oranının düşüklüğü hastaneye yatışı gerektirmemesi, tekrar edilebilme kolaylığı ile oldukça ekonomik oluşu bu yöntemin avantajlarıdır. Ancak alınan örneğin küçük olması ve işlemin kör yapılması da en önemli ve belirleyici dezavantajlarıdır. KPİB'nin, MPM ön tanılı olgularda Toraks BT rehberliğinde yapılması tam lezyon üzerinden örnek almaya imkan verebilir. Bu işlem sırasında da çok sayıda (en az 5) örnek alınması ile tanı ihtimali artabilir. Nitekim bu görüşü esas alan bir çalışmada doğru tanı oranı % 80'e kadar çıkmıştır (58).

## 2.10 Torakoskopi

Tanı amaçlı rijit torakoskopi kolay, çabuk uygulanabilir, nispeten ucuz ve komplikasyon oranı düşük bir tanı yöntemidir. Torakoskopinin en önemli avantajı da plevral yüzeylerin patolojik değişikliklerinin görülebilmesine imkan vermesidir. Bu görünümünün alınabildiği olgu oranı yaklaşık olarak % 80'dir. Yine bu lezyonların MPM seyrine uyar biçimde visseral plevra, fissürler ve akciğer alanlarında gözlenmesi de önemlidir (59).

Son zamanlarda gerçekleştirilen geniş hasta serileri sonrası plevral patolojilerin tanısında etkinliğinin oldukça yüksek, MPM tanısında duyarlılığın % 80 civarında olduğu kabul edilmektedir (48,60).

Torakoskopi aracılığıyla söz konusu bu lezyonlardan görerek, yeterli büyüklükte ve çok sayıda doku örneği alınabilir. Torakoskopi'nin diğer avantajları plevral aralıkta tümörün yayılımını değerlendirmeye imkan vermesi, yani evrelemedeki etkinliği ve işlem sırasında plörodez gibi bir tedavi girişimine de imkan vermesidir (61).

Torakoskopinin bazı dezavantajları da vardır; komplikasyon oranı KPİB'ye göre daha yüksektir. Hastaneye yatırılan hastalarda uygulanır, sıvısı olmayan veya plevral yapışıklıkları çok olan hastalarda kullanılamaz. Öte yandan, torakoskopi serilerinde



işlem yerinden tümöral yayım oranı %30 civarında bildirilmekte ve hastalara, torakoskopi giriş alanına koruyucu lokal radyoterapi önerilmektedir (60,62).

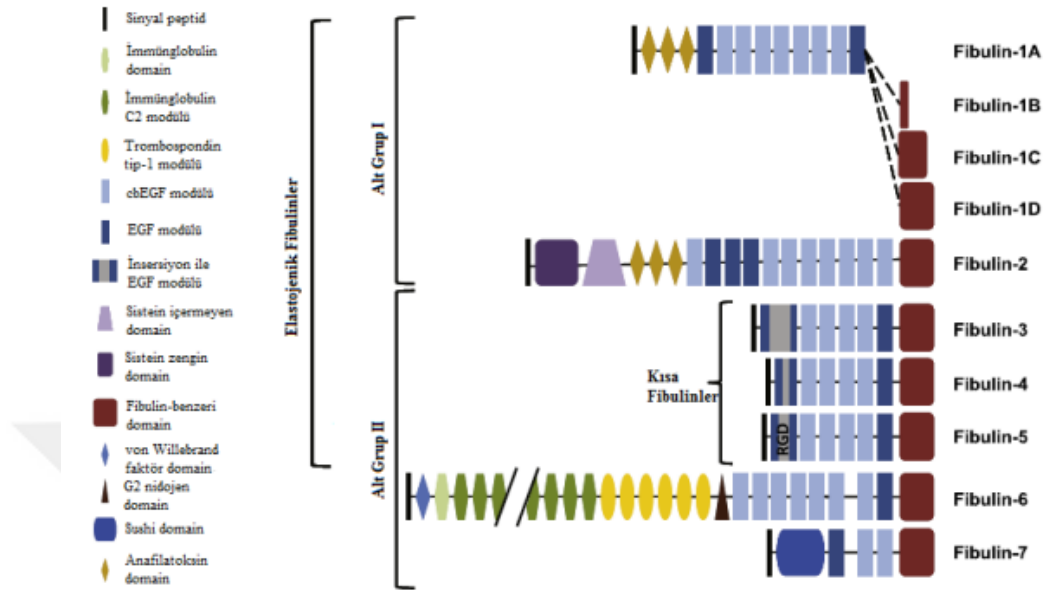
## **2.11 Torakotomi**

Torakotomi sırasında patolojik değişiklikler rahat görülebilir, görülemeyen intratorasik bölgeler palpe edilebilir. Lezyonlu yerlerden çok sayıda ve arzu edilen şekilde doku örneği alınabilir; dolayısıyla kesin tanı oranının %90 ile 100 arasında olduğu bildirilmektedir. Tanı değerinin yanı sıra evrelemeye de tam olarak imkan verebilmektedir (62,63). Ancak, müdahale yerinden tümörün lokal göğüs duvarı yayılım oranının yüksekliği, anestezi ve cerrahi işlem yoğunluğuna bağlı komplikasyon oranının diğer yöntemlere göre belirgin olarak daha yüksek olması, hastanede kalma süresinin uzunluğu ve ekonomik maliyetinin diğer yöntemlere göre oldukça yüksek olması olumsuz yönleridir. Bu olumsuzlukları çoğu hastanın sadece tanı amacıyla yükleniyor olması da, MPM takibi yapan klinikler tarafından dikkate alınması gereken önemli bir husus olmalıdır.

## **2.12 Biyobelirteçler**

### **2.12.1 Fibulin**

Fibulin Gen Ailesi Fibulin proteinleri; bazal membranlar, elastik lifler ve diğer ekstraselüler matris (ECM) proteinleriyle ilişkilendirilmiş salgı glikoproteinlerinden oluşan ve yedi üyesi bulunan bir ailedir (64).(Şekil 1) Fibulin ailesine ait proteinler Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) benzeri domainler ile C-terminal yapısı içermektedirler (65).



**Şekil 1:** Fibulin ailesi (67).

Fibulinler iki alt gruba ayrılmaktadır. İlk grup fibulin-1 (100 kDa) ve fibulin-2 (200 kDa)'den oluşmaktadır. Her ikisinde de ortak olarak anafilatoksin modülleri bulunmaktadır. Fibulin-2 ise ayırıcı olarak; sistein rezidülerince zengin ('cys-rich segment') ve sistein amino asid rezidüleri olmayan ('cys-free segment') iki farklı amino terminal bölgesine sahiptir. İkinci grup fibulin-3, -4, -5, -6 ve -7 formlarını içermektedir. Bunların ilk üçü 50-60 kDa arasında bir moleküler ağırlığa sahip oldukları için "kısa fibulinler" olarak tanımlanmaktadır. Fibulin-6, 615 kDa moleküler ağırlığında olan ailenin en geniş üyesidir. Fibulin-7 ise yeni tanımlanmıştır ve 50 kDa ağırlığındadır (66).

Bazı fibulin genleri alternatif kırılımlarla çeşitli protein ürünlerini kodlamaktadırlar. Bu süreç yeni transkript varyantlarını ortaya çıkarmak için farklı ekzon-intron bağlantılarını gerektirmektedir. Örneğin fibulin-1'in alternatif kırılması sonucu proteinin C-terminal bölgesinde fibulin-1A'dan fibulin-1D'ye dört farklı varyant meydana gelmektedir (67).

Fibulin proteinlerinin diğer ECM proteinleriyle etkileşime girerek, moleküller arası köprü görevi gördüğü, çeşitli supramoleküler yapılara bağlandığı ve hücrel sinyal olaylarında görev aldığı düşünülmektedir (67,68). Fibulin Protein Ailesi Fibulin-1 ve fibulin-2'nin elastik fibrillerde lokalizedir. Elastik fibriller bağ dokunun temel yapısını

oluşturmaktadırlar. Aynı zamanda deri, akciğerler, arterler ve diğer organların oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (64,69).

Fibulin-1 ve fibulin-2 proteinleri insan embriyosunun olgunlaşması sürecinde gelişen kemiklerin kalsifikasyon alanlarında ve perikondriumda tespit edilmiştir. Bu durum, her iki genin de erken embriyonik dönemdeki ifadelerinin özellikle kalp, iskelet ve nöronal yapıların farklılaşmasında önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir (70).

Fibulinler yapısal fonksiyonlarının yanı sıra hücre adezyonu, göçü ve çoğalması gibi karmaşık biyolojik süreçlerde de rol almaktadırlar (66). Fibulin 1-2-3'ün kanser oluşumu ve ilerlemesini içeren farklı süreçlerde çok önemli görevleri bulunmaktadır. Tümör hücresinin çoğalması, farklılaşması ve anjiyogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (64).

Fibulinlerin moleküler özellikleri, onların yeni anti-tümör tedavilerin geliştirilmesinde önemli birer hedef olabileceklerini düşündürmektedir (66). Fibulinlerin kanser hücresi için hem tümör baskılayıcı hem de onkojenik aktiviteye sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (67).

Fibulin-1 hücre motilitesinin hem pozitif düzenleyicileri (fibronektin ve laminin) hem de negatif düzenleyicileri (agrekan ve versikan) ile etkileşime girerek, tümör progresyonuna yol açmaktadır. Fibulin-1'in alternatif formları farklı fonksiyonlara sahiptir. Östrojen reseptörü (ER) pozitif olan over karsinomlarında fibulin-1D tümör baskılayıcı etki gösterirken, fibulin-1C'nin onkojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (67). Fibulin-1D, tümör hücrelerinin fibronektin ile oluşturduğu hücresele adezyonu bloke ederek anti-tümöral etki göstermektedir (71).

Fibulin-2'nin epidermal büyüme faktör benzeri domainleri çok sayıda kalsiyum bağlayan bölgeler içermektedir. Fibulin-2, ECM proteinlerinden tip IV kollajen, fibronektin, fibrinogen, fibrillin, laminin, agrekan ve versikan ile etkileşime girmektedir (71,72). Kanser hücreleri fibroblastlar tarafından sentezlenen fibronektini ve epitel hücrelerinin bazal laminaya tutunmasından sorumlu glikoprotein olan laminini parçalayarak diğer dokulara nüfuz etmektedirler (73,74). Bu sebeple fibulin-2'nin ECM proteinleri ile etkileşime girerek, kanser gelişiminde kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Literatürde fibulin-2 (FBLN2)'nin kanserdeki rolü ile ilgili çalışmalar çok yenidir. Bu çalışmaların çoğu hücre hatlarında ya da farelerde yapılmış olup,

genellikle FBLN2'nin ya tümör baskılayıcı ya da onkojenik aktivitesine ilişkin çalışmalardır (66). Farklı metastatik odakların gelişiminde fibulin-2'nin rolünün ne olduğunu gösteren ve farklı metastatik odaklara sahip akciğer kanserli hastaların periferik kan lenfositlerinde, plazmalarında ve parafine gömülü tümör dokularında FBLN2 gen ifadesini araştıran bir çalışma ise literatürde henüz bulunmamaktadır.

Fibulin-4 mRNA ifadesinin kolorektal kanserlerde arttığı ve tümör hücresinin çoğalmasına yol açarak onkogenik etki gösterdiği bulunmuştur (75). Fibulin-4 ve mutant p53 arasındaki protein-protein etkileşimlerinin neoplastik dönüşümde oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. Bu etkileşimler iki hipotezle açıklanmıştır. Birinci hipoteze göre fibulin-4 salgı yolağını geçtikten sonra endoplazmik retikulumun lümeninde mutant TP53 ile etkileşime girmektedir. Diğer hipoteze göre fibulin-4'ün farklı izoformları transkripsiyon sonrası aşamalar ve/veya translasyonun başlaması ile hücre içerisinde kalmakta ve TP53 ile sitoplazmada etkileşime girmektedir (75,76).

Fibulin-5'in tümör oluşum sürecindeki rolü ile ilgili çalışmalar son yıllarda oldukça artmıştır (66). Fibulin-5 inaktivasyonu özellikle metastatik böbrek, meme, over ve kolon kanserlerinde gösterilmiştir (77). Akciğer tümör dokusunda yapılan bir çalışmada fibulin-5 ile matriks metalloproteinaz-7 (MMP-7) ifade düzeyleri arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Fibulin-5'in promotör hipermetilasyonu ile sessizleştirilmesi, MMP-7 ifadesinin aktivasyonuna yol açarak akciğer kanserinde invazyon ve metastaz oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (78). Fibulin-6 ve fibulin-7'nin tümör oluşumundaki rolleri ile ilgili olarak çok az veri bulunmaktadır (66).

Fibulin-6 (hemicentin)'in hücre invazyonunda rol alan heliks-loop- 23 heliks transkripsiyon faktörü (HLH-2) tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (79).

Fibulin-7 (TM14)'ün dış yapısını oluşturan bir adezyon molekülü olduğu ve odontoblastların farklılaşmasında rol aldığı gösterilmiştir. Kanser hücresinde olabilecek rolü ile ilgili bir çalışma henüz mevcut değildir (66,80).

### **2.12.2 Fibulin-3**

Fibulin-3 2p16 kromozomunda kodlanan 'Fibulin like extracellular matrix protein 1' (EFEMP1) ilişkili epidermal büyüme faktörü tarafından kodlanan, üçü 50-60 kDa arasında bir moleküler ağırlığa sahip oldukları için "kısa fibulinler" olarak tanımlanmaktadır. MPM tanılı hastalarda vasküler ve elastik dokularda yüksek oranda

izlenen bir hücre dışı glikoproteinidir. Gen ekspresyonu tiroid dokusunda yüksek iken normal dokularda düşük izlenmektedir. Fibulin-3 mezenşimal, kemik ve kırık dokularında yüksek oranda izlenmektedir. Hücreler arası ve hücrenin matrix ile iletişimde, hücrelerin büyümesine inhibe eden, değişken anjiojenik etkileri mevcuttur. Akciğer, prostat, kolorektal, meme, nazofarenks ve hepatocellular karsinomalarda DNA metilasyonu ile EFEMP1 geni inaktivasyonu rapor edilmiştir (66).

Fibulin-3 (EFEMP1)'ün küçük hücreli akciğer kanseri hücre soyunda promotör hipermetilasyonu gösterilmiştir. Aynı zamanda matris metalloproteinaz (MMP) gen ailesinden MMP2 ve MMP9'un ifadesini baskılayarak hücre invazyon davranışında negatif düzenleyici olarak rol aldığı saptanmıştır. Bu sebeple fibulin-3 geninin akciğer kanserinde tümör baskılayıcı rolü üzerinde durulmaktadır (81).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda MPM tanısı ve diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede plevral sıvı ve serumda oldukça yararlı bir belirteçtir. Bazı çalışmalarda tümör belirteçleri kombine edilerek etkinlikleri incelenmiştir. Ancak tümör belirteçlerinden oluşturulan kombinasyonların MPM tanısını arttırmadığı belirlenmiştir (82-85).

Fibulin-3 ile ilgili prospektif bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 74 MPM'li, 39 benign plevral efüzyonlu ve 54 MPM olmayan malign efüzyonlu olgularda çalışılmıştır. MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi cut-off değeri (duyarlılık %84, özgüllük %92, AUC 0.93) 346 ng/mL olarak bulunmuştur (86).

Fibulin-3 ile ilgili prospektif başka bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 25 MPM'li, 9 benign plevral efüzyonlu ve 11 metastatik plevral malignitesi olan olgular çalışılmıştır. MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi cut-off değeri (duyarlılık %72,3, özgüllük %80, AUC 0.878) 150 ng/mL olarak bulunmuştur (87).

Fibulin-3 ve mezotelin ile ilgili prospektif başka bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 82 MPM'li, 35 benign plevral efüzyonlu ve 36 MPM olmayan malign efüzyonlu olgular çalışılmıştır. MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında mezotelin; fibulin-3'den daha etkin tanımlayıcı belirteç olarak saptanmıştır. En iyi cut-off değeri (duyarlılık %84, özgüllük %93, AUC 0.878) 346 ng/mL olarak bulunmuştur. Mezotelin cut of değeri 20 nM (duyarlılık %58, özgüllük %96, AUC 0.815) olarak saptanmıştır. Beraberinde fibulin-3'ün survi üzerinde etkisi bakılmış, anlamlı bulunmuştur (88).

Fibulin-3 ile ilişkili son prospektif çalışma ise; serum fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 43 MPM'li, 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan olgularda çalışılmıştır. MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi cut-off değer (duyarlılık %93, özgüllük %90, AUC 0.976) 36,6 ng/mL olarak bulunmuştur. Tanı açısından anlamlı bulunurken; prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır (89).

### 2.12.3 Mezotelin

Mezotelin, normal mezotelyal hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilen bir glikoprotein olup malign mezotelyomada son derece yüksek oranda salınır. İnsan mezotelin geni' nin kodladığı 69 kDa ağırlığında bir proteindir. Bu ürün 31 kDa N-terminal fragmanı olan megakaryocyte potentiating factor (NERC/mesothelin) ve 40 kDa C-terminal fragmanı olan soluble mesothelin related peptide (CERC/mesothelin) isimli iki fragmanı oluşturacak şekilde fizyolojik olarak ikiye ayrılır. Pasajda bundan sonra megakaryocyte potentiating factor (NERC/mesothelin)için “MPF”, mezotelin genel adıyla anılan soluble mesothelin related peptide (CERC/mezotelin) için de “SMRP” veya kısaltması kullanılacaktır (90). Mezotelin ile ilişkili (SMRPs) peptid fragmanları ve anormal varyantları membrana bağlı ya da serbest halde bulunmaktadır.

### 2.12.4 Soluble Mesothelin Related Proteins (SMRP)

SMRP, hücre-hücre adezyonlarında, tanımlanmasında ve sinyal iletilerinde rol alır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar MPM'li hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecin SMRP olduğu kanaatini vermiştir (82,91,92,93). Ancak SMRP'nin, MPM'nin yansira diğer bazı kanserlerde, metastatik adenokanserlerde, pankreas ve over kanserlerinde de sunuşunun arttığı gösterilmiştir.

SMRP seviyesinin MPM hastalarının tanısındaki yeterliliğini analiz eden çalışmalarda farklı duyarlılık ve özgüllük seviyeleri saptanmaktadır; duyarlılık değerleri %40-%80 aralığında, bu değerlere uygun özgüllük değerleri ise %83-%99 aralığında saptanmıştır. Söz konusu bu farklılıkların nedeni olarak çalışmaların taşıdığı çeşitli kısıtlılıklar ve heterojeniteler gösterilmektedir (37,39).

Çalışmalardaki ortak oldukça bir önemli bulgu da SMRP düzeyinin ancak epitelyal hücre tipine sahip hastalarda artabildiği, sarkomatöz mezotelyomada SMRP düzeyinin

bir değer taşımadığı gözlemidir (91,92). Bu durum önemli bir sorundur ve tanıda duyarlılığın düşmesinin önemli bir başka nedenidir.

SMRP'nin MPM olgularında evre ve asbest teması ile ilişkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Serum SMRP düzeyi MPM'lerde benign asbestoz ya da akciğer kanserine göre daha yüksek saptanmış. Evre 1 MPM'lerde asbeste maruz kişilerden, evre 2-4 olgularda ise evre 1 olgulardan daha yüksek bulunmuştur (94). En yüksek SMRP seviyesinin relaps/progresyon gösteren MPM'lilerde olduğu gösterilmiştir (95). Böylece SMRP seviyeleri tümörün yayılımı ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği savunulmuştur (96).

Yapılan bir çalışmada SMRP düzeyinin over karsinomu, pankreas karsinomu, MPM ve MPM dışı akciğer karsinomları tarafından da anlamlı oranda salgılanmakta olduğu ve yanlış pozitifliğe neden olabileceği tespit edilmiştir (97). Beraberinde sarkomatoid MPM'lilerde de yalancı negatiflikler yaygındır (94).

MPM erken tanı ve prognozun tayininde tümör belirteçleri üzerinden çalışmalar devam etmektedir.

### **2.13 Evreleme**

MPM evrelemesi, 1994'te International Mesothelioma Interest Group (IMIG) ve International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) sponsorluğunda yapılan bir workshop'da tartışılıp üzerinde fikir birliğine varıldıktan sonra American Joint Commission on Cancer (AJCC) ve Union International Contre le Cancer (UICC) tarafından da onaylanan tümör–nod– metastaz (TNM) bazlı IMIG evreleme sistemidir (98,99).(Tablo 2 ve 3)

**Tablo 2:** Malign plevral mezotelyomada yeni uluslararası (IMIG) evreleme

<b>T:Tümör</b>	
<b>T1a</b>	Tümör aynı taraf pariyetal ve/veya mediastinal ve/veya diafragmatik plevra ile sınırlı. Viseral plevra tutulumu yok.
<b>T1b</b>	Tümör aynı taraf pariyetal ve/veya mediastinal ve/veya diafragmatik plevrayı invaze ediyor. Viseral plevra tutulumu var.
<b>T2</b>	Tümör aynı taraflı plevral yüzeylerin birini tutuyor (pariyetal, mediastinal, diafragmatik ya da viseral plevra) ve şu özelliklerden en az birini gösteriyor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diyafragma kasını tutulumu</li> <li>• Tümör viseral plevrayı geçerek alttaki parenkimin invazyonu</li> </ul>
<b>T3</b>	Lokal olarak ileri ancak potansiyel olarak cerrahi rezektabl tümör Tümör, aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor (pariyetal, mediastinal, diafragmatik ya da viseral plevra) şu özelliklerden en az birini gösteriyor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endotorasik fasya tutulumu</li> <li>• Mediastinal yağ dokusu içine uzanım</li> <li>• Göğüs duvarının yumusak dokusu içine uzanım gösteren tamamen rezektabl soliter tümör</li> <li>• Mural tabakayı geçmeyen perikard tutulumu</li> </ul>
<b>T4</b>	Lokal olarak ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör Tümör, aynı taraflı tüm plevral yüzeyleri tutuyor (pariyetal, mediastinal, diafragmatik ya da viseral plevra) şu özelliklerden en az birini gösteriyor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Göğüs duvarına diffüz uzanım ya da göğüs duvarında multifokal kiteller. Kosta destrüksiyonu bulunabilir</li> <li>• Diyafragmaı geçerek peritona uzanan tümör</li> <li>• Karşı taraf plevrasına direkt uzanım gösteren tümör</li> <li>• Mediastinal organlara invazyon</li> <li>• Vertebraya direkt invazyon</li> <li>• Perikardın iç yüzünü invaze eden ya da myokardı invaze eden tümör (perikard efüzyonu bulunması şart değil)</li> </ul>
<b>N:Lenf nodu</b>	
<b>NX</b>	Bölgesel lenf nodları saptanamıyor
<b>N0</b>	Bölgesel lenf nodu yok.
<b>N1</b>	Aynı taraf bronkopulmoner ya da hiler lenf nodu tutulumu
<b>N2</b>	Aynı taraf subkarinal ya da mediastinal lenf nodu ya da aynı taraf internal meme nodlarının tutulumu
<b>N3</b>	Kontralateral mediastinal, internal meme nodları, aynı taraf ya da kontralateral supraklavikuler lenf nodu tutulumu
<b>M:Metastaz</b>	
<b>MX</b>	Uzak metastaz varlığı saptanamıyor.
<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz mevcut



**Tablo 3: Malign plevral mezotelyomada yeni uluslararası (IMIG) evreleme**

	<b>T (tümör)</b>	<b>N (lenf nodu)</b>	<b>M (metastaz)</b>
<b>Evre 1</b>	T1a	N0	M0
<b>Evre 2</b>	T2	N0	M0
<b>Evre 3</b>	T3 T1-2-3	N0 N1-2	M0 M0
<b>Evre 4</b>	T4 Herhangi T Herhangi T	Herhangi N N3 Herhangi N	Herhangi M Herhangi M M1

### 2.14 Prognoz

Hastanın yaşam beklentisinin belirlenmesi ve en uygun tedavi seçeneklerinin uygulanması için prognoz tayini oldukça önemlidir. MPM'nin prognozu, genel olarak kötüdür. Geniş hasta serilerinde yaşam süresi 6–17 ay arasında, ortalama 12 ayın altında rapor edilmektedir (59, 100,101).

MPM'de prognoz üzerine etkili faktörlerin incelendiği çalışma sayısı azdır. Erken dönem çalışmalarda epitelyal tipe sahip olanlarda, evre I hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda, prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir (102,103,104).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada serum LDH seviyesi  $\geq 500$  IU/L, serum trombosit sayısı  $>400,000/\mu\text{L}$ , göğüs ağrısının olması, erkek cinsiyet ve yüksek lökosit sayısı kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir (105).

Prognoz tayininde, bazı immünohistokimyasal boyalar, PET-BT ve bazı serum biyomarkırları ile moleküler-genetik analizler üzerine yeni pek çok çalışma yapılmakla birlikte kesin veriler henüz oluşmamıştır. Bunlardan ilerlemiş evre, sarkomatöz histolojik tip ve P16/CDKN2A homozigot gen delesyonu kötü prognostik faktördür (106). PET-CT'nin SUV değerlerindeki artış prognostik bir faktör olarak araştırılmıştır. Düşük SUV değeri ve epitelyal histoloji iyi bir prognostik faktör iken, yüksek SUV değeri ve nonepitelyal histoloji kötü prognostik bir faktördür (107).

### 2.15 Tedavi

Günümüzde hiçbir tedavi seçeneğinin tek başına sağ kalımı uzatmadığı bilindiği için kombine tedavi modaliteleri MPM yönetiminde kullanılmaktadır. Bu amaçla cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavileri uygulanmaktadır.

MPM'de cerrahi; diagnostik, palyatif ya da sitoreduktif amaçlarla yapılmaktadır. Genellikle erken evrelerde plörektomi/dekortikasyon yapılmakta, geçmişte ileri evrelerde uygulanan ekstraplevral pnömonektomi günümüzde pek tercih edilmemektedir. Aslında hastaların büyük çoğunluğu ileri evre ve komorbid medikal durumları olduğu için agresif cerrahi tedavi yapılamamaktadır.

Semptomatik efüzyonu olan hastalarda ideal palyatif yaklaşım sıvıyı drene etmek ve plörodez uygulamaktır. Plörodez için en çok kullanılan bileşik talktır.

Multimodal tedavi kapsamında cerrahi öncesi tümör hacmini küçültmek ve cerrahiye kolaylaştırmak amacıyla öncelikle kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Kemoterapotik ajan olarak en sık antifolat pemetreksed ve cisplatin kombinasyonu kullanılmaktadır.

MPM tedavisinde radyoterapinin rolü halen açık değildir. Lokal rekürrens önlenmesi, invaziv işlemler sonrasında tümörün göğüs duvarına ekimini önlemek ve ağrı kontrolü amacıyla uygulanmaktadır (108,109).

### **2.15.1 Yeni Tedavi Yöntemleri**

1. İmmünoterapi: İmmünoterapinin tek veya kombine halde kullanımını etkinliği ve güvenliği konusunda, birçok merkezde yapılmış çalışmalar olmasına karşın, henüz genel kabul gören standartlar oluşmamıştır (30).

2. Fotodinamik tedavi: Tümör hücreleri belli dalga boyunda laser duyarlı hale getirmek için hematoporfirin sistemik olarak verilir. Ardından intraplevral laser uygulanır. İlk faz I uygulamada ciddi lokal yan etkiler alınmış, yaşam süresinde avantaj gözlenmemiştir (110).

3. Gen tedavileri: Herpes simplex virüs kullanımı ile tümör hücrelerinin gansiklovire duyarlı hale getirilmesi veya sitokin genlerinin intratümöral verimi ile tümöre karşı immüncevabı güçlendirme esasına dayalı çalışmalar yürütülmektedir. Bu tedavide en önemli sorun viral transfeksiyonun olmasıdır.

4. Hedefe yönelik tedaviler:

a. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri: Çalışmalarda hem mezotelyoma hücrelerinde hem tümör dokularında, hem de malign efüzyonlarda

VEGF'nin yüksek oranda bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla VEGF inhibitörlerinin MPM tedavisinde önemli bir yeri olacağını düşünülerek özellikle alimta ile kombine olarak VEGF inhibitörleri ile çalışmalar yapılmaktadır.

b. Epidermal büyüme faktörü-reseptörü (EGF-R) inhibitörleri: Çalışmalar EGFR inhibitörlerinin MPM tedavisinde yeri şu anda ihmal edilebilir görülmesine rağmen yeni çalışmalar devam etmektedir.

5. Hipertermik Perfüzyon Kemoterapisi (HIPEK): Uzun yıllardır değişik kanser türlerinde uygulanmaktadır. Malign plevral mezotelyomanın tedavisinde tek başına cerrahi veya kemoterapinin bir işe yaramadığı artık netleşmiştir (111,112). Hipertermik perfüzyon kemoterapisinin etkisi iki türlü ortaya çıkmaktadır. Birincisi, yüksek ısının tümör hücrelerindeki yıkıcı etkisi, ikincisi de yüksek ısının da yardımıyla verilen kemoterapik ajanın kanser hücresine girişimini artırmaktır. Genellikle Cisplatin veya türevleri kullanılsa da başka kemoterapik ilaçlar da tek başına veya ek olarak tedavi protokollarına girmişlerdir. Değişik çalışmalarda cisplatinin dozu 50 mg/M<sup>2</sup>'den 400 mg/M<sup>2</sup>'ye kadar geniş bir spekturumda uygulanmıştır Toksik doz ve farmakokinetik araştırmalarındaki uygulamalar 250 mg/M<sup>2</sup>'yi geçmemektedir. Matsuzaki ve arkadaşları HIPEK'in kanser hücreleri üzerindeki etkisi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, tümör hücrelerinin ilk 24 saatte apoptoza gittiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada sağ kalım değerlendirmelerinde, ortanca sağ kalımın 30 ay olduğu saptanmıştır. Çalışmaya alınan 6 hastanın 5'inin evre III, birinin de evre IV olduğu düşünülürse yakalanan sağ kalımın ne kadar önemli olduğu anlaşılacaktır (113-116). Tıbbi yazılara bakıldığında HIPEK'in uygulamasında değişik protokoller görülmektedir. Bu da bize uygulamanın henüz emekleme aşamasında olduğunu ve kesin bir şemaya sahip olmadığını gösterir. Zaten mezotelyomanın veya plevral kanserlerin tedavisinde de üzerinde uzlaşma sağlamış standart bir tedavi yöntemi yoktur (116).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif planlanan bu çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra Aralık 2013-Temmuz 2015 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, kardiyoloji, onkoloji, gastroenteroloji kliniklerinde tetkik ve/veya tedavi edilen 14'ü kadın, 9'u erkek toplam 23 plevral malign mezotelyoma hastası ve kontrol grubu olarak 41'i kadın, 78'i erkek toplam 142 olgu dahil edildi. Arşivde kayıtlı 12 adet MPM olgusu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 03.12.2013 tarih ve 415 sayılı onayı alınmıştır. Tüm olgulara torasentez öncesi sözel bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Araştırmaya dahil olacak hasta, gönüllü sayısı ve bunların niteliği: 18 Yaş ve üzeri olmak, erkek/ kadın tüm hastalar, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamak, akciğer grafisinde plevral efüzyon izlemek olarak belirlendi. Araştırmaya dahil olmama ve araştırmaya almama kriterleri; bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamak, 18 yaşının altında olmak, torasentez için kontrendikasyon bulunması olarak belirlendi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, memleket, asbest teması, sigara kullanımı, komorbid hastalık varlığı, histopatolojik tip standart formlara kaydedildi. Radyolojik olarak akciğer grafisi, toraks ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi bulgularına göre tutulan taraf (sağ/sol/bilateral), plevral sıvı sitoloji sonucu, hücre sayımı, biyokimyasal analizler (glukoz, total protein, albümin, total kolesterol, trigliserit, LDH, ADA), pH, mikrobiyolojik inceleme, fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri, eş zamanlı alınan kan örneklerinde de biyokimya (Glukoz, Total Protein, Albumin, Total Kolesterol, Trigliserit, LDH) parametreleri ve fibulin-3 ve mezotelin parametreleri değerlendirildi. 2004 WHO/IASLC sınıflandırmasına göre mezotelyomanın histopatolojik olarak alt tipleri; epiteloid, sarkomatoid ve bifazik (mikst) olarak değerlendirildi. 12 adet MPM tanımlı daha önceki çalışmalarda kullanılan plevral sıvıların özellikleri ise arşiv kayıtları taranarak gerekli bilgiler kayıtlarımıza eklendi.

Klinik olarak tüberküloz (tbc) dışı akciğer enfeksiyonu ile uyumlu bulguları olan (akut ateşli hastalık, öksürük, pürülan balgam gibi) ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonunu destekleyen, pnömonik konsolidasyon veya abse veya enfekte bronşektazi ile uyumlu görünümü bulunan olgulara eşlik eden eksüdatif efüzyonlar enfeksiyonlar olarak kabul edildi. Plevral sıvının, balgamın, plevra biyopsinin ARB ya da kültürünün pozitif olması ya da pleval biyopsi de granülom görülmesi ile tüberküloz tanısı koyuldu. Plevra biyopsisi yapılamayanlara, uygun klinik, sıvıda lenfosit hakimiyeti ve pleval sıvı ADA>40 Ü/L olması ile tüberküloz plörezi olarak kabul edildi. Plevral efüzyon sitolojisi ya da plevra biyopsi sonucu pozitif ya da histolojik olarak malignite tanısı olup eksüdatif sıvısı olan ve diğer pleval efüzyon nedenleri ekarte edilen hastalar malign efüzyon olarak kabul edildi. Plevral sıvı incelemesinde transüda vasfında, kalp yetmezliği, siroz, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi nedenlere bağlı efüzyonlar transüda olarak kabul edildi. İnflamasyonlar ise; behçet, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, perikardit, fibrin plörit tanıları olan, eksüda vasfında, enfeksiyon bulguları olmayan hastalalar dahil edildi.

Tüm hasta ve kontrol grubuna bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak 1 adet sitratlı hemogram tüpüne torasentez ile toplam 5 cc pleval sıvı örneği alındı. Örnekler kısa süre içinde laboratuvara ulaştırılarak dakikada 1000 devirle 10 dakika santrifüj edilerek supernatantlar ayrıştırıldı ve endorflara aktararak -80 °C' de saklandı. Arşivde -80 derecede saklanan 12 adet MPM tanılı hastanın pleval sıvı örnekleri de çalışmamıza dahil edildi. Analizde bir gece önce +4 °C de bekletilen serumlar, Fibulin-3(USCN Life Science) ve Mezotelin (Sigma) ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri kullanılarak üretici firmanın tavsiyeleri doğrultusunda bir spektrofotometre (Biotek,µQuant model, ABD) cihazı ile KC-junior (Bio-Tek Instrument Inc. USA) programı kullanılarak 450 nm'de okutuldu. Deney öncesi malign olgular 1:20 oranında dilüe edilirken diğer olgular (enfeksiyon, transüda ve inflamasyon) doğrudan çalışıldı. Sonuçlar KC-junior programı kullanılarak hem optik dansite (OD) hem de standartlar logaritmik olarak alınıp Four parameter logistic (4-PL)

logaritmik grafik olacak şekilde standartlarla kıyaslanarak örneklerdeki fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri belirlendi.

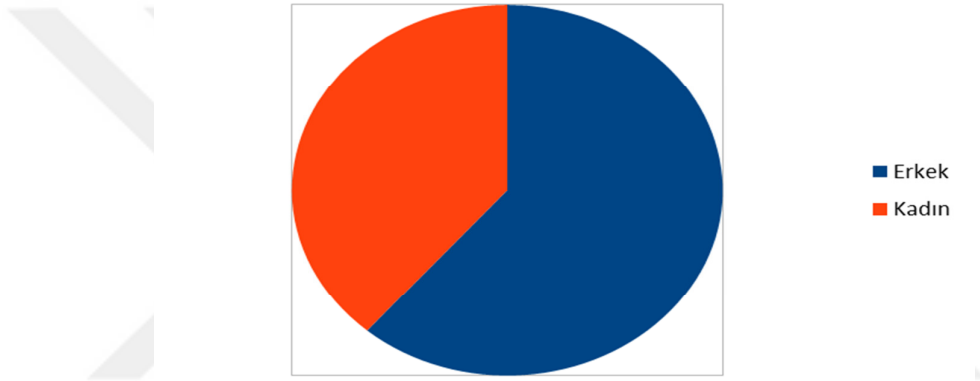
Human Mezotelin Elisa kit ve Human Fibulin-3 Elisa deneyleri Gaziantep Üniversitesi Hücre Kültürü Laboratuvarında çalışıldı.

### **3.1 İstatistiksel Analiz**

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile değerlendirildi, normal dağılım olmadığı gözlemlendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için 2 bağımsız grup karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi, 2 den fazla bağımsız grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Sayısal değişkenlerin kesim noktası belirlenmesi için ROC eğrisi analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 22.0 windows versiyonu kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 142 vakanın 55'i (%38,7) kadın, 87'si (%61,3) erkek olup E/K oranı 1,5 olarak tespit edildi. (Şekil 2) Yaş ortalaması  $54.26 \pm 18.37$  yıldı.



Şekil 2: Olguların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 97'si (%68) Gaziantep, 10'u (%7) Kilis, 7'si (%7) Adıyaman, diğer hastaların ise Adana, Hatay, Kahramanmaraş, Kayseri, Mardin, Şırnak, Şanlıurfa, İzmir ve Suriye'den başvurduğu saptandı.

Toplamda 41 (%28,9) hastada asbest maruziyeti saptanırken, 101 (%71,1) hastada asbest maruziyet olmadığı, 51 (%35,9) hastanın sigara içme öyküsü mevcut iken, 87 (%61,3) hastanın sigara içmediği tespit edildi.

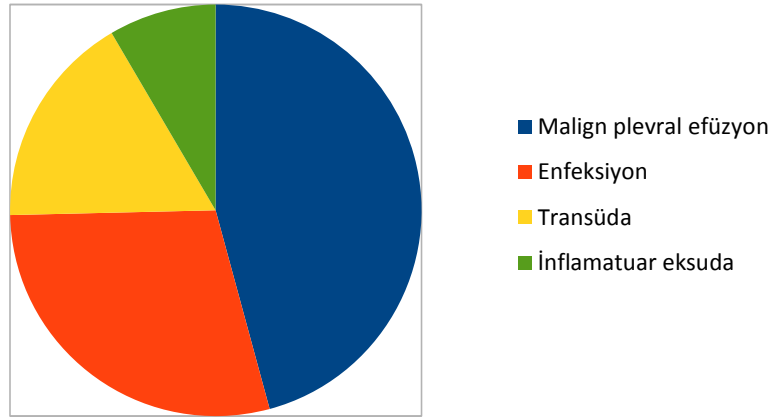
142 hastadan alınan plevral sıvıların 120'si (%84,5) eksuda, 22'si (%15,5) transüda vasfında izlendi.

Görünümleri incelendiğinde 99'u (%69,7) seröz, 18'i (%12,7) bulanık, 22'si (%15,5) serohemorajik, 2'si (%1,4) hemorajik olarak tespit edildi.

Hastalarda tespit edilen plevral sıvıların radyolojik yerleşimleri değerlendirildiğinde 71'i (%50) sağ, 44 'ü (%31) sol, 27'si (% 19) bilateral olarak izlendi.

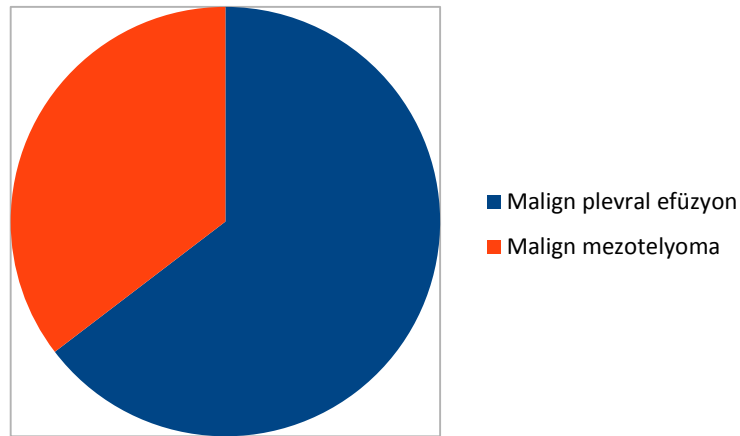
Sitoloji incelemesinde hastaların 73'ü (%51,4) benign, 34'ü (%23,9) malign, 8'i (%5,6) şüpheli malign, 9'u (%6,3) mezotel proliferasyonu, 14'ü (%9,9) kan elemanları olarak izlendi, hastalardan 4'ünün sitolojik incelemesi tespit edilemedi.

Olgular istatikselsel analiz ve karşılaştırmalar için üç farklı şekilde gruplandırıldı: Plevral sıvıların 41'i (%28,9) enfeksiyon, 65'i (%45,8) malign, 24'ü (%16,9) transüda, 12'si (%8,5) inflamasyon olarak belirlenip "grup 1" olarak sınıflandırıldı. (Şekil 3)



Şekil 3: Etiyolojilere göre grupların dağılımı (Grup 1)

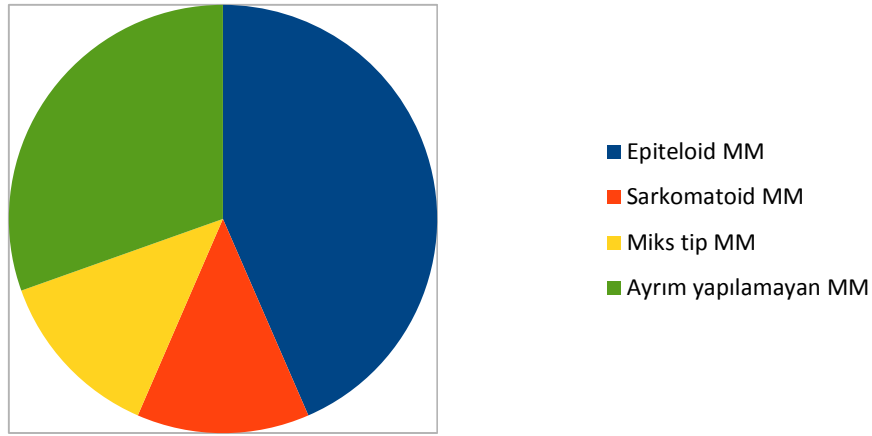
Tespit edilen 65 malign efüzyonun 23'ü (%16,2) MPM, 42'si (%29,6) malign mezotelyoma dışı maligniteler olup grup 2 olarak sınıflandırıldı. (Şekil 4)



Şekil 4: Malign efüzyonlarda dağılım (Grup 2)



Malign mezotelyoma tanılı 23 hasta ise 10'u (%7) epiteloid, 3'ü (%2,1) mix, 3' ü (%2,1) sarkomatoid, 7'si (%4,9) ayırım yapılamayan olarak belirlenip "grup 3" olarak sınıflandırıldı. (Şekil 5)



**Şekil 5:** Malign mezotelyoma alt grupları (Grup 3)

Grup 1a enfeksiyon sınıfının 12'si (%29,3) kadın, 29'u (%70,7) erkek, tamamı eksuda vaskülit idi. Vakaların 4'ü (%9,7) ampiyem, 27'si (%65,9) parapnömonik, 1'i (%2,4) kist hidatik, 1'i (%2,4) septik emboli, 8'i (%19,5) tüberküloz plörezi tanıları aldı. Sitolojik incelemede 28'i (%68,3) benign, 3'ü (%7,3) mezotel proliferasyonu, 8'i (%19,5) kan elemanları olarak tespit edildi. Plevral sıvıların 29'u (%70,7) seröz, 11'i (%26,8) bulanık, 1'i (%2,4) serohemorajik olarak izlendi. Radyolojik olarak 22'si (%53,7) sağ, 15'i (%36,6) sol, 4'ü (%9,8) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 9'unda (%12) asbest maruziyeti var, 32'sinde (%78) maruziyet yok, 21'i (%51,2) sigara kullanıyor, 19'u (%46,3) kullanmıyor, 16'sının (%39) komorbiditesi var, 23'ününün (%56,1) yoktu. (Tablo 4)

Grup 1b malignite sınıfının 25'i (%38,5) kadın, 40'ı (%61,5) erkek, sıvıların tamamı eksuda vaskülit olarak tespit edildi. Vakaların 23'ü (%35,4) malign mezotelyoma, 2'si (%3,1) psödomezotelyomatöz adenokarsinom, 2'si (%3,1) non-Hodgkin lenfoma ilişkili efüzyon, 3'ü (%4,6) multiple miyeloma, 1'i (%1,5) akut miyelositer lösemi ilişkili efüzyon, 1'i (%1,5) akut lenfoblastik lösemi ilişkili efüzyon,

33'ü (%50,8) malign efüzyonlardan oluşmaktadaydı. Sitolojik incelemede 23'ü (%35,4) benign, 31'i (%47,7) malign, 8'i (%12,3) şüpheli malign, 1'i (%1,5) mezotel proliferasyonu, 2'si (%3,1) kan elemanları olarak tespit edildi. Plevral sıvıların 34'ü (%52,3) seröz, 7'si (%10,8) bulanık, 21'i (%32,3) serohemorajik, 2'si (%3,1) hemorajik görünümdeydi. Radyolojik olarak 35'i (%53,8) sağ, 24'ü (%36,9) sol, 6'sı (%9,2) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 28'inde (%43,1) asbest maruziyeti var, 37'sinde (%56,9) maruziyet yoktu. 22'si (%33,8) sigara kullanıyor, 40'u (%61,5) kullanmıyor, 24'ünde (%36,9) komorbidite var, 32'sinde (%49,2) yoktu. (Tablo 4)

Grup 1c transüda sınıfı 14'ü (%58,3) kadın, 10'u (%41,7) erkek olarak tespit edildi. Vakaların 12'si (%50) kalp yetmezliği ilişkili efüzyon, 2'si (%8,3) karaciğer sirozu ilişkili efüzyon, 2'si (%8,3) asit ilişkili efüzyon, diğerleri behçet hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, romatoid artrit, mezenter iskemi, tiroid kanseri ilişkili efüzyonlar olarak saptandı. Sitolojik incelemede 8'i (%79,2) benign, 2'si (%8,3) mezotel proliferasyonu, 2'si (%8,3) kan elemanları olarak tespit edildi. Sıvıların tamamı seröz görünümdeydi. Radyolojik olarak 10'u (%41,7) sağ, 2'ü (%8,3) sol, 12'si (%50) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 3'ünde (%12,5) asbest maruziyeti var, 21'inde (%87,5) maruziyet yoktu. 7'si (%29,2) sigara kullanıyor, 17'si (%70,8) kullanmıyor, 22'sinde (%91,7) komorbidite var, 1'inde (%4,2) yoktu. (Tablo 4)

Grup 1d inflamasyon sınıfı 4'ü (%33,3) kadın, 8'i (%66,7) erkek, sıvıların tamamı eksüda vasfında olarak tespit edildi. Vakaların 2'si (%16,7) sistemik lupus eritematosus ilişkili efüzyon, 2'si (%16,7) behçet hastalığı ilişkili efüzyon diğerleri emboliye sekonder efüzyon, fibrin plörit, özefagus perforasyonu ilişkili efüzyon, perikardial efüzyon, perikardit ilişkili efüzyon, sarkoidoz ilişkili efüzyon, talasemi ilişkili efüzyonlar olarak saptandı. Sitolojik incelemede 6'sı (%50) benign, 3'si (%25) mezotel proliferasyonu, 2'si (%16,7) kan elemanları olarak tespit edildi. Sıvıların tamamı seröz görünümdeydi. Radyolojik olarak 4'ü (%33,3) sağ, 3'ü (%25) sol, 5'i (%41,7) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 1'inde (%8,3) asbest maruziyeti var, 11 'inde (%91,7) maruziyet yoktu. 1'i (%8,3) sigara kullanıyor, 11'i (%91,7) kullanmıyor, 7'sinde (%58,3) komorbidite var, 4'ünde (%33,3) yoktu. (Tablo 4)

Grup 2 malign mezotelyoma ve mezotelyoma dışı malignitelerden oluşmakta olup; 25'i (%38,5) kadın, 40'ı (%61,5) erkek, sıvıların tamamı eksüda vasfında olarak tespit edildi. Vakaların 23'ü (% malign mezotelyoma, 2'si (%3,1) psödomezotelyomatöz

adenokarsinom, 2'si (%3,1) non-Hodgkin lenfoma ilişkili efüzyon, 3'ü (%4,6) multiple miyeloma, 1'i (1,5) akut miyelositer lösemi ilişkili efüzyon, 1'i (1,5) akut lenfoblastik lösemi ilişkili efüzyon, 33'ü (%50,8) malign efüzyonlardan oluşmaktadaydı. Sitolojik incelemede 23'ü (%35,4) benign, 31'i (%47,7) malign, 8'i (%12,3) şüpheli malign, 1'i (%1,5) mezotel proliferasyonu, 2'si (%3,1) kan elemanları olarak tespit edildi. Plevral sıvıların 34'ü (%52,3) seröz, 7'si (%10,8) bulanık, 21'i (%32,3) serohemorajik, 2'si (%3,1) hemorajik görünümdeydi. Radyolojik olarak 35'i (%53,8) sağ, 24'ü (%36,9) sol, 6'sı (%9,2) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 28'inde (%43,1) asbest maruziyeti var, 37'sinde (%56,9) maruziyet yoktu. 22'si (%33,8) sigara kullanıyor, 40'u (%61,5) kullanmıyor, 24'ünde (%36,9) komorbidite var, 32'sinde (%49,2) yoktu. (Tablo 4)

**Tablo 4:** Grup 1 hastaların genel özellikleri

	<b>Enfeksiyon</b> (n=41)	<b>Malign</b> (n= 65)	<b>Transüda</b> (n =24)	<b>İnflamasyon</b> (n=12)
<b>Erkek</b>	29 (%70,7) /	40 (%61,5)/	10 (%41,7)/	8 (%66,7)/
<b>Kadın</b>	12 (%29,3)	25 (%38,5)	14 (%58,3)	4 (%33,3)
<b>Radyoloji</b>	22 (%53,7)/	35 (%53,8)/	10 (%41,7)/	(%33,3)/
<b>sağ</b>	15 (%36,6)/	24 (%36,9)/	2 (%8,3)/	3 (%25)/
<b>sol</b>	-	6 (%9,2)	12 (%50)	5 (%41,7)
<b>bilateral</b>				
<b>Sigara içen</b>	21 (%51,2)	22 (%33,8)	7 (%29,2)	1 (%8,3)
<b>Asbest maruziyeti</b>	9 (%12)	28 (%43,1)	3 (%12,5)	1 (%8,3)
<b>Komorbid hastalık</b>	16 (%39)	24 (%36,9)	22 (%91,7)	7 (%58,3)
<b>Sitoloji</b>				
<b>*Benign</b>	*28 (%68,3)	*23 (%35,4)	*8 (%79,2)	*6 (%50)
<b>*Malign</b>	*	*31 (%47,7)	*	*
<b>*Şüpheli malign</b>	*	*8 (%12,3)	*	*
<b>*Mezotel prolif.</b>	*3 (%7,3)	*1 (%1,5)	*2 (%8,3)	*3 (%25)
<b>*Kan elemanları</b>	*8 (%19,5)	*2 (%3,1)	*2 (%8,3)	*2 (%16,7)
<b>Görünüm</b>				
<b>*seröz</b>	*29 (%70,7)	*34 (%52,3)	*24 (%100)	*12 (%100)
<b>*bulanık</b>	*11 (%26,8)	*7 (%10,8)	*	*
<b>*serohemorajik</b>	*1 (%2,4)	*21 (%32,3)	*	*
<b>*hemorajik</b>	*	*2 (%3,1)	*	*

Grup 2a mezotelyoma dışı malignitelerden oluşmakta olup 11'i (%26,2) kadın, 31'i (%73,8) erkek olarak tespit edildi. Plevral sıvıların tamamı eksüda vasfında izlendi. Sitoloji incelemede 12'si (%28,6) benign, 20'si (%47,6) malign, 7'si (%16,7) şüpheli

malign, 1'i (%2,4) mezotel proliferasyonu, 2'si (%4,8) kan elemanları olarak tespit edildi. Plevral sıvıların 29'u (%69) seröz, 1'i (%2,4) bulanık, 12'si (%28,6) serohemorajik görünümdeydi. Radyolojik olarak 21'i (%50) sağ, 15'i (%35,7) sol, 6'sı (%14,3) bilateral yerleşimliydi. Vakaların 5'inde (%11,9) asbest maruziyeti var, 37'sinde (%88,1) maruziyet yoktu. 18'i (%42,9) sigara kullanıyor, 24'ü (%57,1) kullanmıyor, 21'inde (%50) komorbidite var, 20'sinde (%47,6) yoktu. (Tablo 5)

Grup 2b malign mezotelyoma vakalarından oluşmakta olup 14'ü (%60,9) kadın, 9'u (%39,1) erkek olarak tespit edildi. Plevral sıvıların tamamı eksüda vafında izlendi. Sitolojik incelemede 11'i (%47,8) benign, 11'i (%47,8) malign, 1'i (%4,3) şüpheli malign olarak tespit edildi. Plevral sıvıların 5'i (%21,7) seröz, 6'sı (%26,1) bulanık, 9'u (%39,1) serohemorajik, 2'si (%8,7) hemorajik görünümdeydi. Radyolojik olarak 14'ü (%60,9) sağ, 9'u (%39,1) sol yerleşimliydi. Vakaların tamamında asbest maruziyeti vardı. Vakaların 4'ü (%17,4) sigara kullanıyor, 16'sı (%69,6) kullanmıyor, 3'ünde (%13) komorbidite var, 12'sinde (%52,2) yoktu. Vakaların 12'sinin (552,2) Gaziantep, 3'ünün (%13) Kilis, 2'sinin (%8,79) İzmir, 2'sinin (%8,7) Adıyaman, 12'sinin (%4,3) Adana, 1'inin (%4,3) Sivas'dan başvurduğu saptandı. (Tablo 5)

**Tablo 5:** MPM ve MPE hastalarının genel özellikleri

	<b>MPM (n =23)</b>	<b>MPE (n= 42)</b>
<b>Erkek</b>	9 (%39,1)/	31 (%73,8)/
<b>Kadın</b>	14 (%60,9)	11 (%26,2)
<b>Radyoloji</b>	14 (%60,9)/	21 (%50)/
<b>sağ</b>	9 (%39,1)/	15 (%35,7)/
<b>sol</b>	-	6 (%14,3)
<b>bilateral</b>		
<b>Sigara içen</b>	4 (%17,4)	18 (%42,9)
<b>Asbest maruziyeti</b>	23 (%100)	5 (%11,9)
<b>Komorbid hastalık</b>	3 (%13)	21 (%50)
<b>Sitoloji</b>		
<b>*Benign</b>	*11 (%47,8)	*12 (%28,6)
<b>*Malign</b>	*11 (%47,8)	*20 (%47,6)
<b>*Şüpheli malign</b>	*1 (%4,3)	*7 (%16,7)
<b>*Mezotel prolifer.</b>	*	*1 (%2,4)
<b>*Kan elemanları</b>	*	*2 (%4,8)
<b>Görünüm</b>		
<b>*seröz</b>	*5 (%21,7)	*29 (%69)
<b>*bulanık</b>	*6 (%26,1)	*1 (%2,4)
<b>*serohemorajik</b>	*9 (%39,1)	*12 (%28,6)
<b>*hemorajik</b>	*2 (%8,7)	*

Olguların yaş, cinsiyet ve plevra sıvı değerleri eksuda-transüda, malign-benign, grup 1, tüberküloz-diğer, grup 2 ve grup 3 şeklinde sınıflandırılarak tablolar halinde verildi. (\*ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir. \*\*p<0.05)

Eksuda vasfında plevral sıvısı olan hastalarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri transüda hastalarından yüksekti, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ). (Tablo 6)

**Tablo 6:** Eksuda ve transüda vasfında efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri

	<b>Eksuda (n=118)</b>	<b>Transüda (n=24)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)*</b>	52,91±18,68 57,50 [39-66,75]	61,59±14,91 61,50 [52-73,25]	0,063
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	41/79	14/8	
<b>Glukoz (mg/dl)*</b>	100,36±61,92 98 [76,50-119,50]	173,63±71,14 139 [120-229]	**<0.001
<b>LDH (U/l)*</b>	823,78±1285,78 391,50 [235,50-841,50]	97,14±44 99,50 [64-116]	**<0.001
<b>Protein (g/dl)*</b>	4,15±1,42 4,40 [3,33-5,18]	2,13±1,09 1,70 [1,17-3,15]	**<0.001
<b>Albümin (g/dl)*</b>	2,36±0,93 2,50 [1,60-3,01]	1,33±0,79 1,13 [0,70-2,06]	**<0.001
<b>Kolesterol (mg/dl)*</b>	76,14±39,84 75 [53-96,50]	32,26±20,94 22 [16-51]	**<0.001
<b>ADA (U/l)*</b>	20,96±22,48 13,50 [6-27,25]	6,67±4,53 6,50 [2,50-10,25]	**0,006
<b>Kan glukoz (mg/dl)*</b>	123±60,97 105 [88-131,50]	166,54±105,87 136 [103-209,50]	**0,011
<b>Kan LDH (U/l)*</b>	376,66±234,19 293 [215-478]	268,55±126,96 248,50 [185,25-303,25]	**0,036
<b>Kan protein(g/dl)*</b>	6,63±1,06 6,80 [6-7,40]	6,27±0,93 6,09 [5,56-7,05]	0,102
<b>Kan albümin(g/dl)*</b>	3,50±0,71 3,50 [3-4,10]	3,36±0,66 3,40 [2,88-3,90]	0,445
<b>pH*</b>	7,36±0,19 7,39 [7,30-7,44]	7,47±0,10 7,44 [7,41-7,53]	**0,005
<b>PO2 (mmHg)*</b>	112,05±28,56 114,50 [96,13-132]	118,20±25,55 129 [93-145]	0,471
<b>WBC (<math>\mu\text{l}^{-1}</math>)*</b>	7,13±32,24 2,20 [0,84-4,08]	0,83±0,94 0,40 [0,30-1,60]	**<0.001
<b>Fibulin-3 (ng/ml)*</b>	330,88±633,25 198,77 [113,54-278,50]	89,54±60,58 79,09 [46,24-125,52]	**<0.001
<b>Mezotelin (nM)*</b>	1222,06±7397,98 129,09 [40,76-396,20]	119,19±264,88 31,93 [13,49-54,24]	**0,001

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

\*\* $p<0.05$ , Mann Whitney-U testi

Malign efüzyonu olan hastalarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri benign efüzyonu olan hastalardan yüksekti, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). (Tablo 7)

**Tablo 7:** Malign ve benign efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri

	<b>Malign (n=65)</b>	<b>Benign (n=77)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)*</b>	57,90±16,08 60 [51-69]	51,18±19,69 49 [35-66,50]	**0,028
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	25/40	30/47	
<b>Glukoz (mg/dl)*</b>	98,16±44,50 103,50 [77-123,75]	121,65±82,23 103,50 [81,25-132,75]	0,375
<b>LDH (U/l)*</b>	641,62±723,61 395 [233,50-742]	769,94±1506,56 255 [123,50-766]	0,10
<b>Protein (g/dl)*</b>	4,12±1,30 4,30 [3,45-5,05]	3,60±1,71 3,70 [2,20-4,90]	0,064
<b>Albümin (g/dl)*</b>	2,44±0,95 2,55 [1,60-3,10]	2,00±0,97 2,10 [1,25-2,80]	**0,014
<b>Kolesterol (mg/dl)*</b>	73,87±40,37 69 [50-94]	62,84±40,77 58 [23-88]	0,128
<b>ADA (U/l)*</b>	17,04±19,74 12,50 [5,75-21]	21,15±23,23 12 [6-31,50]	0,672
<b>Kan glukoz (mg/dl)*</b>	122,22±54,76 106 [91,50-142]	136,74±82,84 107 [91,50-146]	0,532
<b>Kan LDH (U/l)*</b>	375,44±224,17 311 [215-480,75]	345,37±223,45 277 [208-377]	0,318
<b>Kan protein(g/dl)*</b>	6,54±1,07 6,60 [5,90-7,35]	6,60±1,03 6,80 [5,90-7,40]	0,728
<b>Kan albümin(g/dl)*</b>	3,50±0,72 3,45 [2,90-4,13]	3,46±0,69 3,40 [3,03-7,08]	0,903
<b>pH*</b>	7,40±0,18 7,41 [7,35-7,46]	7,34±0,18 7,39 [7,29-7,44]	0,140
<b>PO2 (mmHg)*</b>	109,41±29,56 112 [92,50-132]	116,02±26,66 121 [96-135]	0,326
<b>WBC (<math>\mu\text{l}^{-1}</math>)*</b>	3,59±5,86 2,03 [0,65-3,70]	8,08±39,16 1,60 [0,40-3,20]	0,550
<b>Fibulin-3 (ng/ml)*</b>	497,78±822,37 230,08 [173,24-364,92]	121,03±88,38 95,03 [53,90-189,70]	**<0.001
<b>Mezotelin (nM)*</b>	500,80±553,48 281,85 [149,83-754,95]	1515,80±9234,56 40,76 [16,84-75,89]	**<0.001

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

\*\* $p<0,05$ , Mann Whitney-U testi

Tüberküloz plörezisi olan hastalarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri diğer nedenlere bağlı efüzyonu olan hastalardan düşüktü, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 8)

**Tablo 8:** Tüberküloz ve diğer efüzyonlu hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri

	Tüberküloz	Diğerleri	P
<b>Yaş (yıl)*</b>	34,88±14,77 27 [25-48,75]	55,41±17,96 59 [42,75-69]	**0,003
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	0/8	55/79	
<b>Glukoz (mg/dl)*</b>	88,50±64,63 81 [53,75-95,75]	111,98±68,17 104,50 [80,25-125,50]	0,087
<b>LDH (U/l)*</b>	820,25±762,72 475 [260,50-1533]	704,69±1233,67 330 [186,75-747]	0,172
<b>Protein (g/dl)*</b>	5,41±1,17 5,70 [4,95-6,25]	3,75±1,52 3,95 [2,58-4,83]	**0,002
<b>Albümin (g/dl)*</b>	2,78±0,66 2,90 [2,50-3,28]	2,16±0,99 2,40 [1,48-2,90]	**0,049
<b>Kolesterol (mg/dl)*</b>	88,17±19,51 89,50 [71,50-105,50]	66,50±41,47 64,50 [30,75-88]	0,061
<b>ADA (U/l)*</b>	46,63±32,35 40,50 [22,25-66]	16,58±18,58 10,50 [5-21]	**0,001
<b>Kan glukoz (mg/dl)*</b>	127,63±88,11 97,50 [86-133,75]	130,49±71,14 107 [93-146]	0,304
<b>Kan LDH (U/l)*</b>	234,14±103,36 208 [184-332]	366,45±226,68 292 [215-457,75]	**0,037
<b>Kan protein(g/dl)*</b>	7,79±0,76 7,90 [7,03-8,28]	6,50±1,01 6,60 [5,90-7,30]	**0,001
<b>Kan albümin(g/dl)*</b>	3,89±0,65 3,75 [3,33-4,28]	3,45±0,70 3,40 [2,90-4,10]	0,129
<b>pH*</b>	7,34±0,13 7,32 [7,24-7,45]	7,37±0,18 7,41 [7,32-7,45]	0,261
<b>PO2 (mmHg)*</b>	140,50±22,18 134,50 [120,50-163]	111,24±27,63 113 [95-132]	**0,021
<b>WBC (<math>\mu\text{l}^{-1}</math>)*</b>	2,74±2,60 2,60 [0,61-4,05]	6,30±30,39 1,61 [0,45-3,55]	0,855
<b>Fibulin-3 (ng/ml)*</b>	163,11±105,49 168,58 [48,27-270,50]	301,27±604,85 173,24 [83,19-265,54]	0,697
<b>Mezotelin (nM)*</b>	366,17±750,75 79,97 [45,29-275,97]	1092,09±7006,47 102,76 [35,42-349,15]	0,933

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

\*\* $p<0.05$ , Mann Whitney-U testi



Tüm olgular etiyolojilere göre gruplandırıldığında (Grup 1a, 1b, 1c, 1d) fibulin-3 ve mezotelin değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (her iki parametre için  $p<0.001$ ). (Tablo 9, Şekil 6 ve 7)

**Tablo 9:** Grup 1 hastalarda yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri

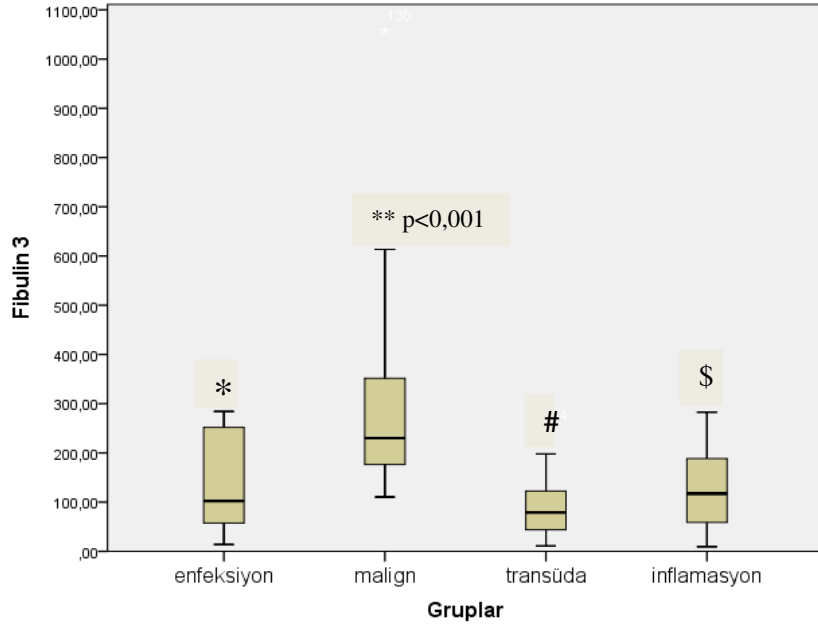
	Enfeksiyon (n=41)	Malign (n=65)	Transüda (n=24)	İnflamasyon (n=12)	P
<b>Yaş (yıl)*</b>	48,63±20,94 49 [27-64,5]	57,90±16,08 60 [51-69]	59,79±15,53 60 [47,50-72,50]	42,67±17,73 41 [28-60-75]	**0,007
<b>Cinsiyet (kadın/erkek)</b>	12/29	25/40	14/10	4/8	
<b>Glukoz (mg/dl)*</b>	95,13±70,72 88,50 [65,75-106,75]	98,16±44,51 103,50 [77-123,75]	165,24±7,68 133 [112,50-214,50]	134,91±104,61 116 [214-553,50]	**<0.001
<b>LDH (U/l)*</b>	1071,02±1457,60 587 [260-1187]	641,62±723,61 395 [233,50-742]	109,42±64,30 100,50 [65,75-119,75]	1062,33±2562,10 257,50 [214-553,50]	**<0.001
<b>Protein (g/dl)*</b>	4,45±1,59 4,80 [3,35-5,45]	4,12±1,30 4,30 [3,45-5,05]	2,12±1,04 1,85 [1,20-3,05]	3,65±1,10 3,80 [3,20-4,48]	**<0.001
<b>Albümin (g/dl)*</b>	2,42±0,88 2,50 [1,70-2,99]	2,44±0,95 2,55 [1,60-3,10]	1,30±0,76 1,05 [0,71-1,96]	2,01±0,83 2,08 [1,59-2,50]	**<0.001
<b>Kolesterol (mg/dl)*</b>	78,57±38,39 3,39 [54-103,50]	73,87±40,37 69 [50-94]	32,95±20,62 25,50 [16-50,50]	88±51,22 62 [59-130]	**<0.001
<b>ADA (U/l)*</b>	29±25,60 25 [8-38]	17,04±19,74 12,50 [5,75-21]	6,62±4,35 6 [3-9,50]	7,50±4,65 7,50 [3-12]	**0,001
<b>Kan glukoz (mg/dl)*</b>	118,36±60,46 103 [86-116]	122,22±54,76 106 [91,50-142]	161,04±102,88 129 [103-205,25]	150,10±95,79 109 [87,75-218,50]	0,107
<b>Kan LDH (U/l)*</b>	365,35±230,85 282,50 [205,25-457]	375,44±224,17 311 [215-480,75]	267,05±121,46 248,50 [187,75-297,75]	440,27±312,94 334 [257-504]	0,111
<b>Kan protein(g/dl)*</b>	6,87±1,04 6,80 [6,35-7,55]	6,54±1,07 6,60 [5,90-7,35]	6,16±0,97 6,06 [5,42-6,88]	6,53±0,86 6,90 [5,58-7,10]	**0,044
<b>Kan albümin(g/dl)*</b>	3,55±0,72 3,60 [3,10-4,10]	3,50±0,72 3,45 [2,90-4,13]	3,30±0,66 3,25 [2,80-3,78]	3,47±0,68 3,55 [3,06-4,03]	0,553
<b>pH*</b>	7,30±0,18 7,30 [7,21-7,41]	7,40±0,18 7,41 [7,34-7,45]	7,47±0,10 7,45 [7,41-7,53]	7,26±0,21 7,31 [7,27-7,40]	**<0.001
<b>PO2 (mmHg)*</b>	114,60±29,06 116 [96-136,25]	109,41±29,56 112 [92-132]	118,56±24,72 126,50 [94,75-142,50]	116,71±21,82 121 [111-133]	0,744
<b>WBC (<math>\mu\text{l}^{-1}</math>)*</b>	13,77±52,30 2,90 [1,26-6,20]	3,59±5,86 2,03 [0,65-3,70]	0,78±0,91 0,40 [0,29-1,09]	1,76±2,14 1,09 [0,48-2,24]	**<0.001
<b>Fibulin-3 (ng/ml)*</b>	139,78±99,44 102,24 [56,10-255,38]	497,78±822,37 230,08 [173,24-364-92]	88,44±59,75 79,09 [41,49-123,75]	122,15±83,16 117,36 [56,06-188,50]	**<0.001
<b>Mezotelin (nM)*</b>	2770,25±12591,17 43,30 [25,63-125,35]	500,81±553,49 281,85 [149,83-754,95]	112,36±254,16 37,23 [13,72-52,12]	36,63±35,61 18,12 [14,14-55,63]	**<0.001

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

\*\* $p<0.05$ , Kruskal Wallis

Bağımsız alt grup karşılaştırmalarında fibulin-3 ve mezotelin için Kruskal Wallis ve Dunn çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.

Fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile araştırıldı ancak istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

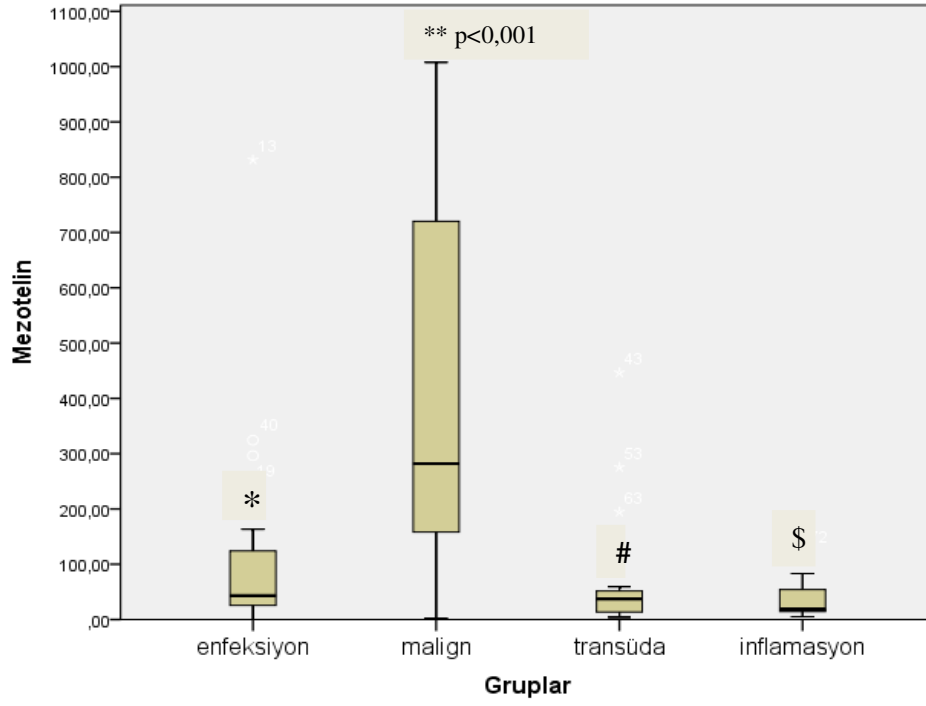


**Şekil 6:** Grup 1 olgularda fibulin-3 değerleri

\* MPE'ler ve enfeksiyon  $p=0,000002$

# MPE'ler ve transüda  $p=0,000000$

\$ MPE'ler ve inflamasyon  $p=0,000753$



**Şekil 7:** Grup 1 olgularda plevral sıvıda mezotelin düzeyleri

\* MPE'ler ve enfeksiyon  $p=0,000007$

# MPE'ler ve transüda  $p=0,000000$

\$ MPE'ler ve inflamasyon  $p=0,000007$

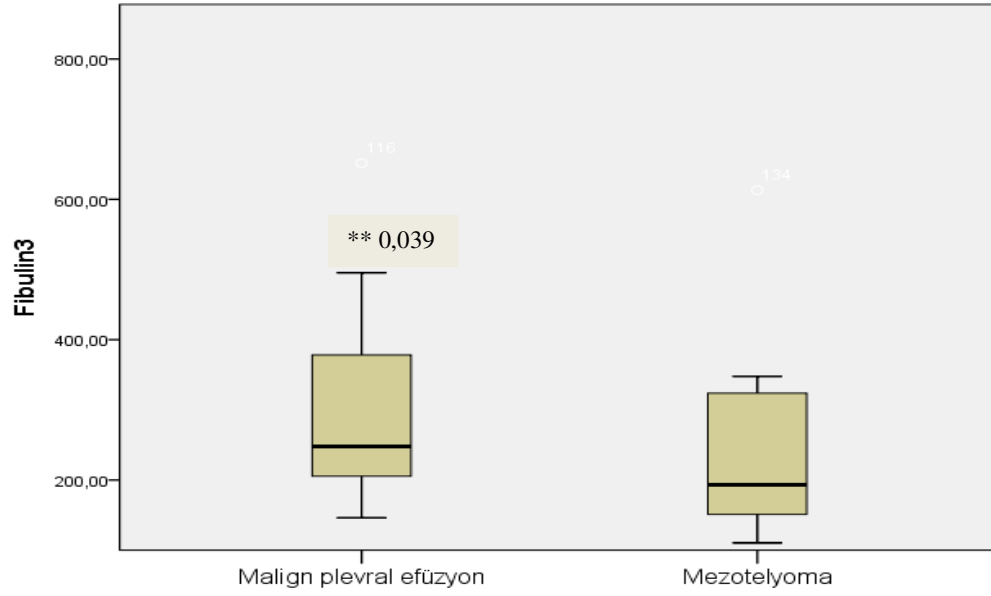
Malign plevral efüzyonlarla mezotelyomaya bağlı efüzyonlarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri incelendiğinde, MPE'de fibulin-3 düzeyi anlamlı yüksek saptanırken, mezotelin düzeyinde anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.039$  ve  $p=0.66$ ) (Tablo 10, Şekil 7 ve 8).

**Tablo 10:** MPM ve MPE olgularında yaş, cinsiyet ve plevral sıvı değerleri

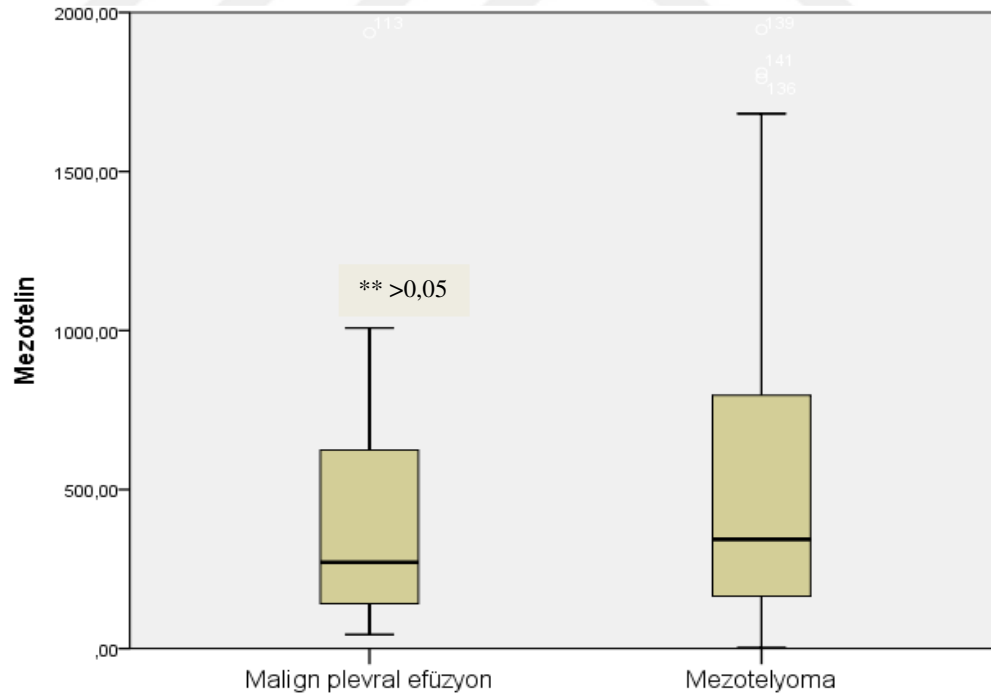
	MPM (n=23)	MPE (n=42)	P
Yaş (yıl)*	63,17±9,01 61 [59-70]	55,01±18,32 58,50 [41,50-68,25]	0,110
Cinsiyet (kadın/erkek)	14/9	11/31	
Glukoz (mg/dl)*	81,90±43,27 80 [60-114]	107,27±43,04 107 [87-128]	**0,034
LDH (U/l)*	946,61±1053,45 553 [337-1035]	474,55±375,59 329,50 [215,55-655,50]	**0,006
Protein (g/dl)*	4,29±1,44 4,30 [3,80-5,50]	4,02±1,23 4,25 [3,17-4,93]	0,395
Albümin (g/dl)*	2,67±1,27 2,60 [1,92-3,15]	2,34±0,78 2,50 [1,60-3,09]	0,410
Kolesterol (mg/dl)*	91,18±66,70 86 [50,140]	68,26±26,31 68 [48,75-90,50]	0,302
ADA (U/l)*	19,29±21,82 13 [5,25]	15,72±18,69 12 [6,50-20]	0,554
Kan glukoz (mg/dl)*	147,85±75,61 128 [86,75-194]	108,74±33,81 103 [91,50-123,50]	0,090
Kan LDH (U/l)*	355,35±153,45 305 [228,50-500,50]	384,68±251,48 317 [215-478]	0,838
Kan protein(g/dl)*	6,42±1,05 6,60 [6-7,20]	6,61±1,08 6,65 [5,78-7,40]	0,488
Kan albümin(g/dl)*	3,37±0,69 3,40 [2,80-4,10]	3,55±0,74 3,50 [2,98-4,20]	0,423
pH*	7,42±0,31 7,39 [7,26-7,56]	7,40±0,09 7,42 [7,36-7,46]	0,335
PO2 (mmHg)*	115,49±30,26 119 [94,50-141,50]	107,16±29,42 111 [91-132]	0,430
WBC ( $\mu\text{l}^{-1}$ )*	3,33±6,41 1 [0,13-0,86]	3,73±5,71 2,50 [1,15-3,85]	**0,034
Fibulin-3 (ng/ml)*	426,32±508,02 193,28 [148,56-347,76]	536,92±955,38 248,02 [204,28-380,20]	**0,039
Mezotelin (nM)*	586,50±627,90 343,25 [158,20-802,84]	453,88±510,17 271,28 [140,55-647,97]	0,661

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

\*\* $p<0.05$ , Mann Whitney-U testi



Şekil 8: MPM ve MPE olgularında plevral sıvıda fibulin-3 düzeyleri



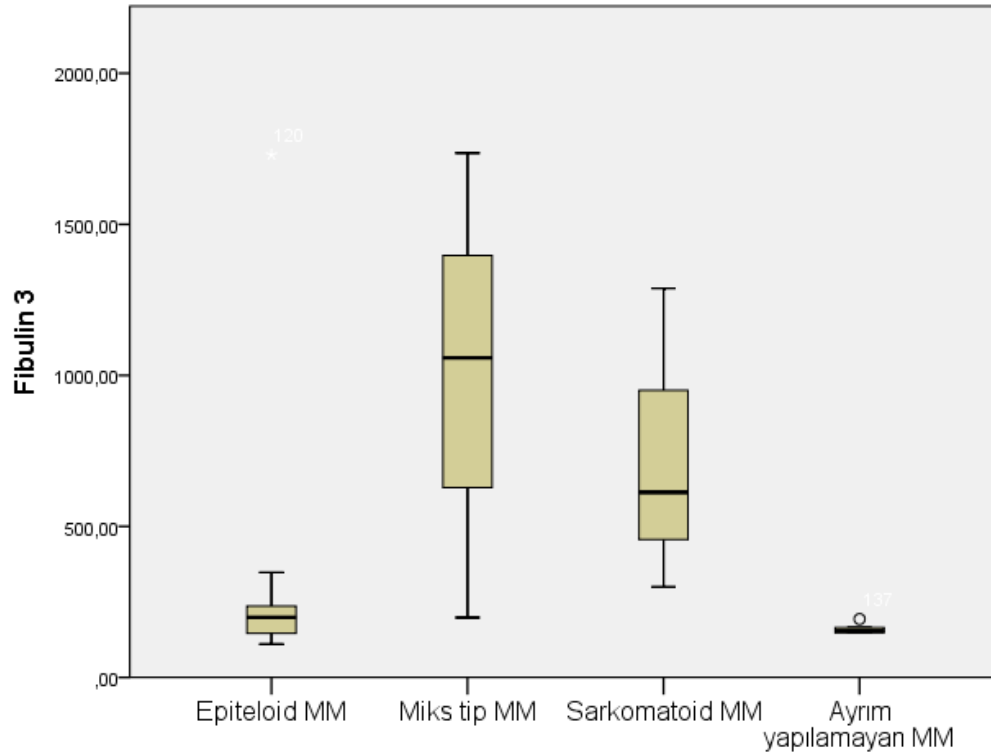
Şekil 9: MPM ve MPE olgularında plevral sıvıda mezotelin düzeyleri

MPM'li 6 hastanın kan örneklerinde fibulin-3 ve mezotelin düzeylerine bakıldı ancak sayı azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmadı (Tablo 11, Şekil 10 ve 11).

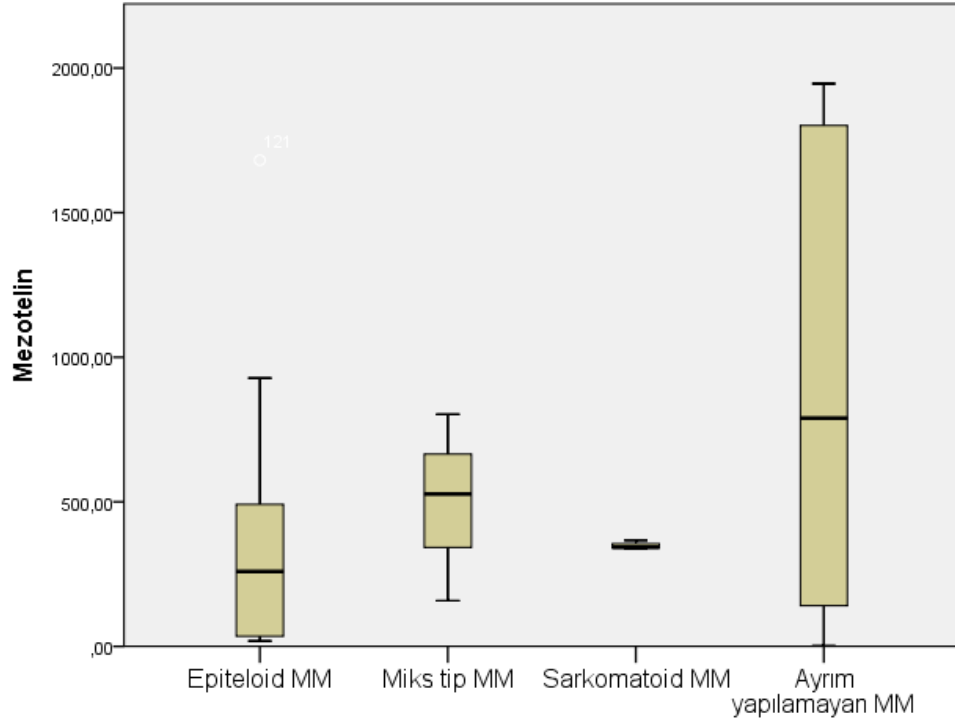
**Tablo 11.** MPM'ye bağlı efüzyonu olan hastalarda plevral sıvı ve kan değerleri

	MPM kan değerleri (n=6)	MPM Plevra sıvı değerleri (n=23)	P
<b>Fibulin-3 (ng/ml)*</b>	63.57±14.97 65.93 [53.31-76,23]	426,32±508,02 193,28 [148,56-347,76]	
<b>Mezotelin (nM)*</b>	9,10±10,47 5.84 [3,91-12,32]	586,50±627,90 343,25 [158,20-802,84]	

\*Değerler ort±SS ve ortanca [%25-%75] olarak verilmiştir.

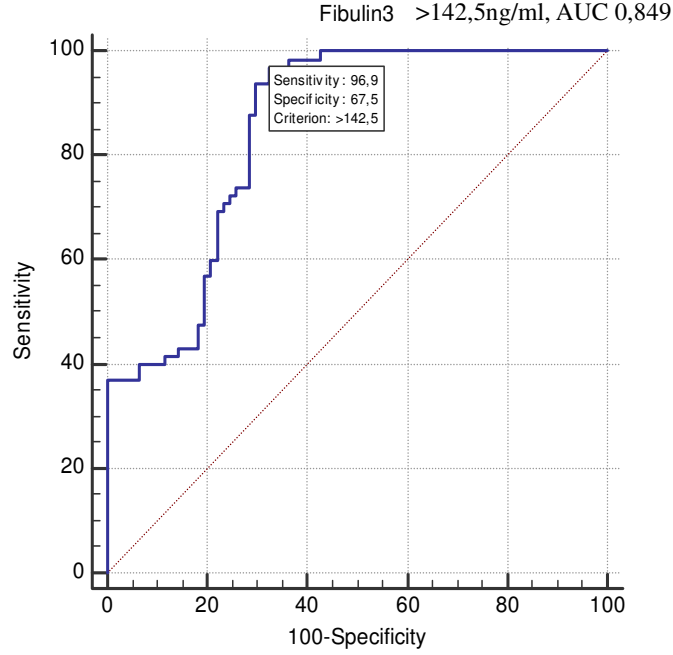


**Şekil 10:** MPM olgularında histopatolojik tiplere göre plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri



**Şekil 11:** MPM olgularında histopatolojik tiplere göre plevral sıvı mezotelin düzeyleri

Sayısal değişkenlerin kesim noktasının belirlenmesi için ROC curve analizi kullanıldı. Grup 1 olgularda Fibulin-3 düzeyi >142,5 ng/ml olarak alındığında, fibulin-3'ün malign olguları saptamadaki duyarlılığı %96,9, özgülüğü %67,5 olarak saptandı. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,849 olup 'iyi' olarak sınıflandırıldı. Pozitif prediktif değeri %70,79, negatif prediktif değeri %96,23 olarak hesaplandı (Şekil 12).



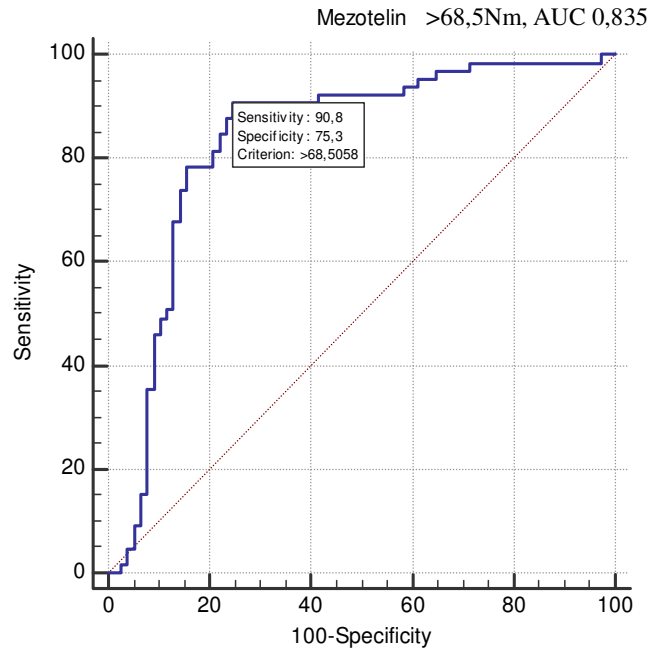
**Şekil 12:** Grup 1 olgularda Fibulin-3 için ROC eğrisi

Eğrinin altında kalan alan (AUC) yorumu

- (90-1 = excellent)
- (80-.90 = good)
- (70-.80 = fair)
- (60-.70 = poor)
- (50-.60 = fail)

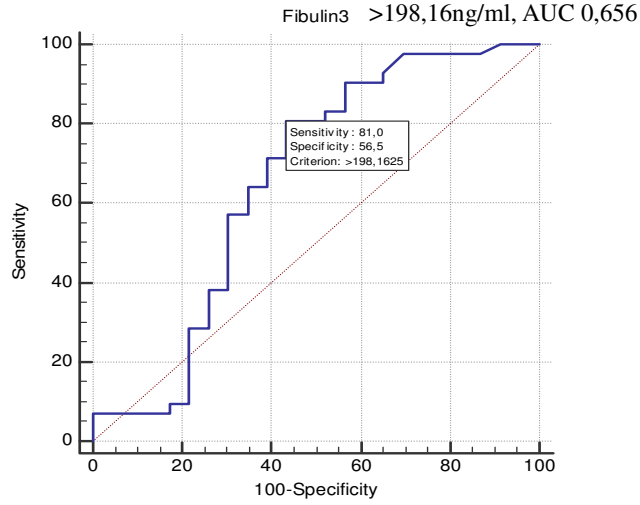


Roc eğrisi analizi ile; Grup 1 olguların mezotelin düzeyi  $>68,5$  Nm olarak alındığında, mezotelin'in malign olguları saptamadaki duyarlılığı %90,8, özgüllüğü %75,3 olarak saptandı. Eğrinin altında kalan alan (AUC) düzeyi 0,835 olup 'iyi' olarak sınıflandırıldı. Pozitif prediktif değeri %74,68, negatif prediktif değeri %90,48 olarak saptandı. Beraberinde mezotelin survi üzerine etkisi değerlendirildi ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. ( $p > 0,05$ ) (Şekil 13)



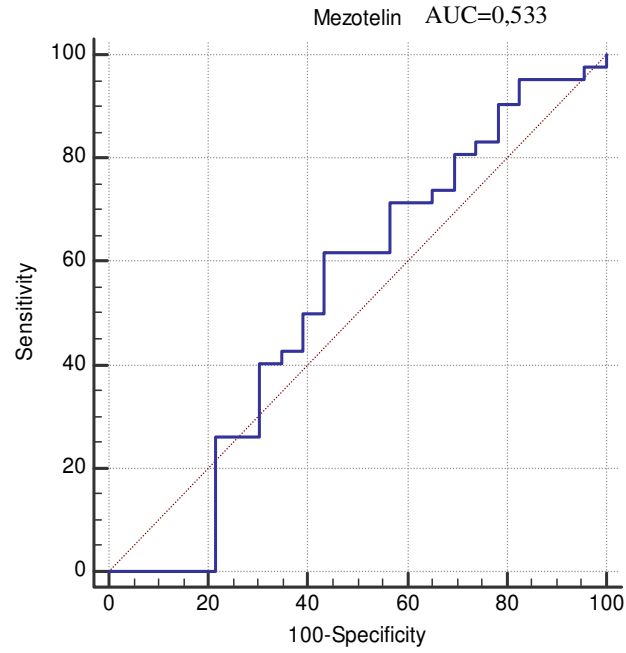
**Şekil 13:** Grup 1 olgularda Mezotelin için ROC eğrisi

MPM ve MPE olgularında Fibulin-3 düzeyi  $>198,16$  ng/ml olarak alındığında, fibulin-3'ün MPM olguları saptamadaki duyarlılığı %81, özgülüğü %56,5 olarak saptandı. Eğrinin altında kalan alan (AUC) düzeyi 0,656 olup 'zayıf' olarak sınıflandırıldı. Pozitif prediktif değeri %75,56, negatif prediktif değeri %60 olarak saptandı. (Şekil 14)



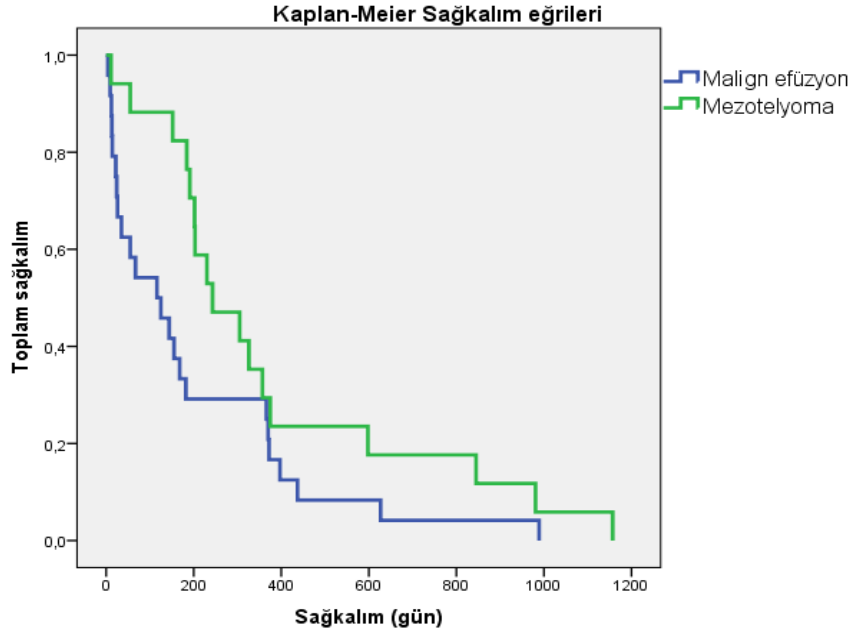
**Şekil 14:** Grup 2 olgularda Fibulin-3 düzeyi için ROC eğrisi

MPE ve MPM'leri ayırt ettirmede mezotelin ROC eğrisi analizi yapıldı ancak anlamlı bir kesişim noktası tespit edilemedi (AUC=0.533). (Şekil 15)



Şekil 15: MPM ve MPE olgularında Mezotelin düzeyi ROC eğrisi

MPM tanılı 23 hastadan 17'si (%74) ex, medyan sağkalım 243 [191-375] gün malign plevral efüzyon tanılı 42 hastanın 24'ü (%57) ex, 116 [22-366] gün olarak saptandı. (Şekil 16)



**Şekil 16:** Kaplan-Meier sağkalım eğrileri

Tüm olgularda Fibulin-3 ve mezotelin'in survi üzerine etkisini saptamak amacıyla Cox regresyon analizi yapıldı, hazard regresyon oranına bakıldı. Fibulin-3 ve mezotelinin survi üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup 2 olgularında fibulin-3 ve mezotelin'in survi üzerine etkisini saptamak amacıyla cox regresyon analizi yapıldı, hazard regresyon oranına bakıldı. Fibulin-3 ve mezotelin'in survi üzerine etkisi istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri MPM olgularında incelendi ancak olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar bulunmadı.

MPM'li hastaların evreleri ve asbest maruziyeti ile mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri arasında ilişkiyi saptamak için Spearman korelasyon analizi yapıldı. MPM'li hastaların evreler ile mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri korelasyon izlenmezken, asbest maruziyeti ile anlamlı korelasyon izlendi ( $p=0,036$ ,  $r=0,851$ ).

## 5. TARTIŞMA

Tümör belirteçleri kanserli hastaların değerlendirilmesinde erken tanı ve erken tedaviye imkan sağlaması açısından umut vadetmektedir. Malign değişimle birlikte hücre yüzeyinde saptanan değişiklikler, hücre yüzeyinde bulunan glikoproteinlerin bir tümör belirleyicisi olarak kullanımına yönelik çalışmaları gündeme getirmiştir. Araştırmalar bir taraftan kanser tedavisinde yeni yöntemler ve ilaçlar üzerinde yoğunlaşırken diğer taraftan kanserin erken teşhis edilmesine yönelik çalışmalara önem vermektedir.

Malign plevral efüzyonlar yaygındır ve eksüdatif plevral sıvıların %70 kadarından sorumludur. Teşhis edilmemiş efüzyon ile gelen hastalarda bu tanı doğrulanmalı ve dışlanmalıdır. Bu nedenle çoğu hasta morbiditeye neden olduğu bilinen torakoskopi ve torakotomi gibi invaziv işlemlere tabi tutulmaktadır. Biyobelirteçler ise daha az invaziv girişim ile tanı imkanı sağlamaktadır.

Malign mezotelyoma tanısında tümör belirteci olabilecek biyomarkır tespiti açısından çok sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Ancak günümüze dek çalışılan tüm belirteçler mezotelyoma tanı ve ayırıcı tanısında yeterli veriler verememektedir. Örneğin biyomarkır düzeyinin düşük olduğu hastalarda malign mezotelyoma tanısı dışlanamamaktadır (117).

Malign mezotelyoma için bilinen en özgün tanısal belirteç mezotelindir (118). Mezotelin normal mezotelyal hücrelerinin yüzeyinden eksprese edilen bir glikoprotein olup malign mezotelyomada oldukça yüksek oranda salgınır. Mezotelin ile ilişkili (SMRPs) peptid fragmanları ve anormal varyantları membrana bağlı ya da serbest halde bulunmaktadır. SMRP, hücre-hücre adezyonlarında, tanımlanmasında ve sinyal iletilerinde rol alır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar bazı araştırmacılara MPM'li hastaların tanı ve takibinde en umut verici tümör belirtecinin SMRP olduğu kanaatini vermiştir (82,91).

Fibulin ise; 'Fibulin like extracellular matrix protein 1' (EFEMP1) içeren epidermal büyüme faktörü tarafından kodlanan bir hücre dışı bir glikoproteinidir. Çalışmalarda

plazmada fibulin-3 düzeyi; yüksek asbest maruziyeti öyküsü olan ancak mezotelyoma tanısı olmayan ve benign / malign plevral efüzyonu olan hastalardan ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Plazma fibulin-3 ölçümünü değerlendiren ek çalışmalar erken tanı için bir belirteç olup tedavi almış izlem hastaların takibi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu belirteç MPM tanısında yararlı bir belirteç olabilecek gibi görünse de, bu görüşün birçok çalışma içinde test edilmesi gerekir.

Tablo 12 ve 13'te şimdiye kadar mezotelyomalı hastalarda yapılmış olan biyomarker çalışmalarının sonuçları ve bizim çalışmamızın sonuçları görülmektedir. Biz de bu çalışmada malign efüzyon olgularını diğer etiyojilere bağlı efüzyonlardan, eksüda vasfındaki sıvıları transüda vasfındaki sıvılardan ayırmada plevra sıvı fibulin-3 ve mezotelin düzeylerinin oldukça etkin olduğunu gösterdik. Çalışmamızda malign olguları ayırmada diğer çalışmalar kadar yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri izlenmiş olup tanı yolunda bu belirteçlerin kullanılabilirliğini düşünmekteyiz. Bu durum bize malign olguların erken tanısında umut vermektedir.

Malign olgularda fibulin-3 ve mezotelin düzeyi; enfeksiyon, transüda ve inflamasyon olgularından istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, malign olgular dışındaki diğer olgular arasında istatistiksel fark saptanmadı. Beraberinde fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı, aralarında ilişki saptanmadı.

Çalışmada ayrıca malignite nedenli efüzyonlar arasında mezotelyoma ve mezotelyoma dışı maligniteler arasında fark olup olmadığını da değerlendirdik. MPE'lerde fibulin-3 düzeyi anlamlı yüksek saptandı ancak ROC eğrisi analizinde eğri altında kalan değer 0,533 olup zayıf ayırıcılık özelliğine sahipti, klinik açıdan kullanılabilir değildi. Mezotelin düzeyinde ise anlamlı fark yoktu. Bu durumun mezotelyoma olgu sayımızın az olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

**Tablo 12:** Mezotelin ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırmaları

	Olgu sayısı	Cut of değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Çalışmamızda	23 MPM,42 MPE,77 diğer ef.	68,5 nM	%90,8	%75,3
2006 (Scherpereel A) (93)	74 MM, 35 metastatik, 28 asbest ilişkili benign ef.	0.93 nM/L 1.85 nM/L	%80 %58,3	%82,6 %73,3
2008 (Pass HI) (94)	52 MPM, 56 MPE, 84 benign ef.	20 nM	%98	%67
2008 (Schneider J) (118)	100 MPM, 29 MPM tümör relaps, 139 MPE, 75 asbest ilişkili ef.	1,35 nM	%53	%82,7
2009 (Grigoriu B) (82)	76 MPM, 33 MPE, 27 asbest ilişkili ef.	50nM	%90	%40
2010 (Nobukazu F) (119)	23 MPM, 38 MPE, 26 asbest il, 5 tüberküloz, 4 kky ef.	8nM/l	%70	%68
2014 (Jenette C) (88)	82 MPM, 35 benign, 36 MPE	20 nM	%58	%96

Birçok çalışmada SMRPs'nin mezotelyoma hastalarında yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Scherpereel ve ark. 74 MPM, 35 metastatik plevral karsinom ve 28 asbest ilişkili benign plevral sıvı olgusunu prospektif olarak incelemişler (93). Bu çalışmada ortalama serum SMRP düzeyi MPM'li olgularda (2.05-2.57 nM/L) metastatik plevral karsinomlu hastalara (1.02-1.79 nM/L) veya benign efüzyonlu olgulara göre (0.55-0.59 nM/L) daha yüksek saptamışlardır. Sınır düzeyi 0.93 nM/L olarak alındığında bu testin MPM olgularını benign olgulardan ayırmada duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %82.6; sınır değeri 1.85 nM/L olarak alındığında ise MPM olgularını metastatik plevral karsinomlardan ayırmada duyarlılığı %58.3, özgüllüğü ise %73.3 olarak bulmuşlardır.

52 MPM, 56 MPM dışı malign, 84 benign efüzyondan oluşan başka bir çalışmada mezotelin sınır değeri 20nM, duyarlılığı %98, özgüllüğü %67 olarak saptanmıştır (94).

100 MPM, 29 MPM tümör relaps, 139 MPE, 75 benign asbestozis olgusundan oluşan başka bir çalışmada mezotelin sınır değeri 1,35 nM, duyarlılığı %53, özgüllüğü %82,7 olarak saptanmıştır (118).

Grigoriu ve ark. çalışmalarında serum MPM'yi diğer plevral hastalıklardan ayırt etmede SMRP düzeyi sınır değeri 50 nM, özgüllüğü %90 duyarlılığı %40 olarak saptamışlardır. Ayrıca özgüllük değeri için literatürdeki en yüksek duyarlılık değerinin %70 civarında kaldığına da dikkat çekmişlerdir (82).

84 plevral efüzyonlu hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada 23 MPM, 38 MPE, 26 asbest ilişkili efüzyon, 5 tüberküloz plörezi ve 4 kronik kalp hastalığı olgularında SMRP düzeyi sınır değeri 8nM/l, duyarlılık %70, özgüllük %68 bulunmuştur (119).

Fibulin-3 ve mezotelin ile ilgili prospektif başka bir çalışmada, plevral sıvı mezotelin düzeyleri ELISA ile 82 MPM'li, 35 benign plevral efüzyonlu ve 36 MPE'li olgular çalışılmış, MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında mezotelin, fibulin-3'den daha etkin tanımlayıcı belirteç olarak saptanmıştır. Mezotelin sınır değeri 20 nM (duyarlılık %58,özgüllük %96, AUC 0.815) olarak saptanmıştır (88).

Çalışmamızda ise; mezotelin düzeyi >68,5 Nm ise mezotelinin malign olguları saptamadaki duyarlılığını %90,8, özgüllüğünü %75,3, pozitif prediktif değeri %74,68, negatif prediktif değeri %90,48 olarak saptadık. Eğri altında kalan alan (AUC) 0,835 olup 'iyi' olarak sınıflandırılmış olup duyarlılık ve özgüllüğü diğer çalışmalarda izlenen değerlere yakın seyretmektedir.



**Tablo 13:** Fibulin-3 ile ilgili yapılan çalışmaların karşılaştırmaları

	Olgu sayısı	Cut of değeri	Duyarlılık	Özgüllük
Çalışmamızda	23 MPM,42 MPE,77 diğer ef.	142,5 ng/ml 198,16ng/ml	%96,9 %81	%67,5 %56,5
2012 (Pass HI) (121)	74 MPM, 54 MPE, 39 benign ef.	346 ng/mL	%84	%92
2014 (Mohammed A) (87)	25 MPM,11 metastatik, 9 benign ef.	150 ng/mL	%72,3	%80
2014 (Creaney J) (88)	82 MPM, 36 MPE,35 benign ef.	346 ng/mL	%84	%93
2015 (Kaya H)(Kan) (89)	43 MPM, 40 sağlıklı kontrol	36,6 ng/mL	%93	%90

Fibulin-3 ile ilgili prospektif bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 74 MPM’li, 39 benign plevral efüzyonlu ve 54 MPE’li olgularda çalışılmıştır. MPM’nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi sınır değer (duyarlılık %84, özgüllük %92, AUC 0.93) 346 ng/mL olarak bulunmuştur (121).

Fibulin-3 ile ilgili prospektif başka bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 25 MPM’li, 9 benign plevral efüzyonlu ve 11 metastatik plevral malignitesi olan olgularda çalışılmıştır. MPM’nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi sınır değer (duyarlılık %72,3, özgüllük %80, AUC 0.878) 150 ng/mL olarak bulunmuştur (87).

Fibulin-3 ve mezotelin ile ilgili prospektif başka bir çalışmada, plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 82 MPM’li, 35 benign plevral efüzyonlu ve 36 MPE’li olgularda çalışılmıştır. MPM’nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında mezotelin; fibulin-3’den daha etkin tanımlayıcı belirteç olarak saptanmıştır. En iyi sınır değer (duyarlılık %84, özgüllük %93, AUC 0.878) 346 ng/mL olarak bulunmuştur. Beraberinde fibulin-3 düzeyinin survi üzerindeki etkisine bakılmış, anlamlı bulunmuştur (88).

Fibulin-3 ile ilişkili son prospektif çalışma ise; plevral sıvı fibulin-3 düzeyleri ELISA ile 43 MPM’li, 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşan olgularda çalışılmıştır.

MPM'nin diğer nedenli efüzyonlardan ayırımında en iyi sınır değeri (duyarlılık %93, özgüllük %90, AUC 0.976) 36,6 ng/mL olarak bulunmuştur. Tanı açısından anlamlı bulunurken; prognoz açısından anlamlı bulunmamıştır (89).

Bizim çalışmamızda grup 1 olgularda fibulin-3 düzeyi >142,5 ng/ml olduğunda fibulin-3'ün malign olguları saptamadaki duyarlılığı %96,9, özgüllüğü %67,5, pozitif prediktif değeri %70,79, negatif prediktif değeri %96,23 olarak saptandı. Eğrinin altında kalan alan (AUC) düzeyi 0,849 olup 'iyi' olarak sınıflandırıldı.

MPM ve MPE olgularında ise fibulin-3 düzeyi >198,16 ng/ml olduğunda fibulin-3'ün MPM olguları saptamadaki duyarlılığı %81, özgüllüğü %56,5, pozitif prediktif değeri %75,56, negatif prediktif değeri %60 olarak saptandı. Eğrinin altında kalan alan (AUC) düzeyi 0,656 olup 'zayıf' olarak sınıflandırıldı.

Çalışmalar arasında cut of değerlerinde farklılıklar gözlemlendi. Bu durum çalışmaya katılan popülasyonların, kişisel özelliklerin farklılığına, çalışılan kitlerin ve çalışma protokollerinin farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Ayrıca, çalışmamızda eksuda vasfında plevral sıvısı olan hastalarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri transüda vasfında plevral sıvısı olan hastalardan yüksek izlendi, eksuda vasıflı sıvıları transüdalardan ayırmada etkin birer belirteç olduğunu saptadık.

Tüberküloz plörezisi olan hastalar incelendiğinde ise; fibulin-3 ve mezotelin düzeylerinin diğer nedenlere bağlı efüzyonu olan hastalardan düşük olduğu görüldü ancak tüberküloz olgularını diğer olgulardan ayırmada yeterli özellikte olmadığı tespit edildi. Enfeksiyon grubu içinde iki hastada 31019 ve 75396 gibi çok yüksek mezotelin düzeyleri tespit edildi, bu değerler ortama düzeylere yansıdı ancak karşılaştırmalarda non parametrik testler kullandığımız için istatistik değerlendirmelere belirgin etkisi olmadı. Bu yüksek değerlerin teknik hatalara bağlı olabileceği düşünüldü ancak tekrar çalışmak mümkün olmadı. Bu iki hastanın sırasıyla 2 ve 3 yıllık takiplerinde malignite tespit edilmedi ve bu hastalarımız halen hayatta olup takipleri devam etmektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda fibulin-3'ün survi üzerine etkinliği araştırılmış ve ilişki olduğu saptanmış ancak bizim çalışmamızda mezotelin ve fibulin-3'ün ne MPM ne de MPE hastalarında survi ile ilişkili olmadığını gördük. Daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süreleriyle prognostik değerin araştırılması uygun olacaktır.

Yapılan bir çalışmada serum SMRP düzeyi MPM'lerde benign asbestoz ya da akciğer kanserine göre daha yüksek tespit edilmiştir. Evre 1 MPM'lerde asbeste maruz

kişilerden daha yüksek iken, evre 2-4 olgularda evre 1 olgulardan daha yüksek bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada ise MPM evreleri veya histolojik tipleri arasında SMRP seviyelerinde anlamlı fark bulunmamıştır. En yüksek SMRP seviyesinin relaps/progresyon gösteren MPM'lilerde olduğu gösterilmiştir (95). Böylece SMRP seviyeleri tümörün yayılımı ve hastalığın progresyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği savunulmuştur (96).

Bizim çalışmamızda MPM'li hastaların evreleri ile mezotelin ve fibulin-3 arasında korelasyon izlenmezken, asbest maruziyeti ile mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlendi. Asbest teması MPM'nin en büyük etkenlerinden biri olup korelasyon izlenmesi beklenen bir durumdur.

Başka bir çalışmada SMRP epitelooid tip MPM için spesifik bir belirteç olarak saptanmıştır (120). SMRP sarkomatoid ve mikst tipteki MPM olgularında epitelooid tip kadar duyarlı izlenmemiştir (93,97). Bu durum önemli bir sorundur ve tanıda duyarlılığın düşmesinin önemli bir başka nedenidir.

Bizim çalışmamızda epitelooid olgu sayısı 10, mix olgu sayısı 3, sarkomatoid olgu sayısı 3, ayırım yapılamayan MPM tanılı olgu sayısı 7 idi. MPM alt tiplerinde olgu sayımız yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınamadı.

Yapılan bir çalışmada SMRP düzeyinin over karsinomu, pankreas karsinomu, MPM ve MPM dışı akciğer karsinomları tarafından da anlamlı oranda salgılanmakta olduğu ve yanlış pozitifliğe neden olabileceği tespit edilmiştir (97). Beraberinde sarkomatoid MPM'lilerde da yalancı negatiflikler yaygındır (94).

Bizim çalışmamızda malign olguların alt tipleri belirlendi ancak olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamadı. Primer veya metastatik durumları ise incelemeye alınamadı.

Başka bir çalışmada MPM tanısı ve tanının dışlanması mezotelin ölçümü sitolojik incelemeden üstünlüğü (sırası ile sensitivite, %71'e karşı %35; spesifite, %89'a %100; negatif prediktif değeri, %95'e %82) tespit edilmiştir. Mezotelin düzeyi sınır değeri 20 Nm olarak tespit edilmiştir. Plevra sıvısındaki mezotelin sitolojik incelemeye göre ilave tanısal değer sağlamakta olduğu savunulmuştur (94).

Bizim çalışmamızda ise olguların sitolojik incelemelerinde 11'i benign, 11'i malign, 1'i şüpheli malign olgu bulunmaktaydı, istatistiksel açıdan korelasyon izlenmedi.

Bu çalışmanın sonucunda malign efüzyonlu olguları diğer etiyojilere bağlı efüzyonlardan, eksuda vafında sıvıları transüdalardan ayırmada plevra sıvı fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri oldukça etkili bulundu. Bu konu ile ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda malign olguları ayırmada diğer çalışmalar kadar yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri izlenmiştir. Ancak MPM olgularını MPE'lerden ayırmada beklenen etkinliği gösterememiştir. Bu durumun MPM olgu sayısının az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise MPM tanısı olan 6 hastanın eş zamanlı kan örneklerinde fibulin-3 ve mezotelin düzeylerinin tespit edilmesine rağmen olgu sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Malign efüzyonu olan hastalarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri benign efüzyonu olan hastalardan yüksekti, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.
2. Malign ve benign efüzyonları ayırmada, fibulin-3 kesişim değeri 142,5ng/ml, mezotelin kesişim değeri 68,5Nm olarak tespit edildi.
3. Malign efüzyonlarda fibulin-3 ve mezotelin düzeyleri incelendiğinde, MPE'de fibulin-3 düzeyi MPM'ye göre anlamlı yüksek saptandı, ancak klinik kullanım için yeterli özgüllük ve duyarlılığa sahip değildi. Mezotelin düzeyinde anlamlı fark saptanmadı.
4. Mezotelin ve fibulin-3'ün survi üzerine etkisi değerlendirildi ancak istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.
5. MPM'li hastaların evre ile mezotelin ve fibulin-3 düzeyleri arasında korelasyon izlenmezken, asbest maruziyeti ile anlamlı korelasyon izlendi.
6. Fibulin-3 ve mezotelin'in malign plevral hastalıkların erken tespiti için kanda bakılmasının yeri, tedaviye yanıtın takibi, nüks ve prognozunu değerlendirmesinde seri olarak bakılmasının katkısının araştırılması için kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Albelda SM, Sterman DH. Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma. *Respirology*. 2005;10:266-283.
2. Abakay A, Babayigit C, Dagli CE, Senyigit A, Tanrikulu AC. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi Med J*. 2006;27: 1605-1607.
3. Astoul P, Boutin C, Frenay C, Schlessler M. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 1998;12:972-981.
4. Crawford L, Harber P, Marchevsky AM, Wick MR. Mesothelioma in patients with nonoccupational asbestos exposure. An evidence-based approach to causation assessment. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2006;10:241-250.
5. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK. British Thoracic Society Standards of Care Committee. 2002;62 Suppl 2:ii1-ii19.
6. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low exposures. *Occup Environ Med*. 1999;56:505-513
7. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 1994;2:2222-2230.
8. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer*. 1993;43:7-26.
9. Metintaş M. Malign Mezotelyoma. In: Göze G, Köktürk O (eds). *Plevra Hastalıkları, Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003.4:230-259.*
10. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 1998;12:972-981
11. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung Cancer*. 2004;455:17-20.
12. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: Follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J*. 1999;13:523-526.
13. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, Metintaş S, Jasani B, Öner Ü et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med*. 2001;95:588-593.
14. Barış Yİ. Asbestos and erionite related chest diseases. Ankara, Semih Offset Matbaacılık. 1987;8-33.

15. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, Kalyoncu AF, Şahin AA, Barış YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest*. 1992;102:790-796.
16. Marchand P, Slegg CA, Wagner JC. Diffuse pleural mesotheliomas and asbestos exposure in Northwestern Cape Province. *Br Ind Med*. 1960;17: 260-265.
17. Chen S, Proietto T, Puvaneswary M. Peritoneal mesothelioma: CT and MRI findings. *Australas Radiol*. 2002;46:91-96.
18. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M et al. A phase II trial pleurectomy/decortication Followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J ClinOncol*. 1994;12:1156-1163.
19. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest*. 1995;107:332S-344S.
20. Barış B, Demir AU, Shehu V, Karakoca Y, Kısacık G, Barış YI. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure And malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Path Tox Oncol*. 1996;15:183-189.
21. Emri S, Kocagöz T, Olut A, Güngen Y, Muti L, Barış YI. Simian virüs 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally in malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res*. 2000;20:891-894.
22. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med*. 1996;153:444-449.
23. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect*. 1994;102 (Suppl):131-136.
24. Bielefeldt-Ohmann H, Jarnick AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *J Pathol*. 1996;178:369-378.
25. Metintas M, Özdemir N, Solak M, Artan S, Özdemir N, Başaran N et al. Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration*. 1994;61:330-335.
26. Walker C, Everitt J, Barrett JC. Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med*. 1992;21:253-273.
27. Craighead JE, Kane AB. The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. In: Jauren MC, Bignon J. (eds). *Mesothelial cell and mesothelioma*. New York, Marcel Dekker, 1994:79-101.
28. Wagner JC. Historical background and perspectives of mesothelioma. In: Jauren MC, Bignon J. (eds). *The mesothelial cell and mesothelioma*. New York, Marcel Dekker, 1994:1-15.
29. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:22-24.

30. Metintaş M. Mezotelyoma. In: Göksel T, Özlü T, Kaya A, Başer S, Şenuzun F (eds). Akciğer ve plevra Maligniteleri Tedavisi. Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008:78-111.
31. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev.* 1993;3:22-24.
32. Philip Hasleton DBF. *Spencer's Pathology of the Lung.* 2013;1408-1530.
33. Galateau-Salle F. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Symposium 9- Pleural Lesions. Histopathology.* 2002;41:154-156.
34. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J.* 2010;35:479-495.
35. Hahn MC, Harvey NV, Steven M. Benign and Malignant Mesothelioma. *CANCER principles & practice of oncology.* Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business. 2008;1835-1862.
36. Parker C, Neville E. Lung cancer 8: Management of malignant mesothelioma. *Thorax.* 2003;58:809-813.
37. Walz R, Koch HK. Malignant pleural mesothelioma: Some aspects of epidemiology, differential diagnosis and prognosis. *Path Res Pract.* 1990;186:124-134.
38. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc.* 1988;63:1234-1244.
39. Ismail-Khan R, Robinson LA, Williams CC, Jr. Garrett CR, Bepler G, Simon GR. Malignant pleural mesothelioma: a comprehensive review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center.* 2006;13(4):255-263.
40. Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Current opinion in oncology.* 2003;15(2):131-138.
41. Senyiğit A, Özates M, Isık R, Coşkunsel M, ve Topçu F. Malign Plevral Mezotelyomada Toraks Bilgisayarlı Tomografisi Bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998;46(4):331-337.
42. McLoud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med.* 1998;19:261-276.
43. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M et al. Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics.* 2004;24:105-119.
44. Bernard F, Serman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med.* 1999;1241-1245.



45. Zervos MD, Bizakis C, Pass HI. Malignant mesothelioma 2008. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:303-309.
46. Butchart EG, Ashcroft C, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax.* 1976;31:15.
47. Benard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest.* 1998;114:713-722.
48. Butchart EG. Surgery of mesothelioma of the pleura. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH. (eds). *Thoracic oncology.* Philadelphia, Saunders, 1991:566-573
49. Kalaycı NG, Yüksel M. *Göğüs Cerrahisi.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2001:371-381.
50. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: Complications, patient experience, and diagnostic value. *Chest.* 1987;91:817-822.
51. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura; General principles and diagnostic approach. In: Murray SF, Nadel JA. (Ed.). *Textbook of Respiratory Medicine.* Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1994:2145-2163.
52. Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J.* 1997;10:476-481.
53. Akers SM, Bartter T, Pratter MR, Santarelli R. The evaluation of pleural effusion. *Chest.* 1994;106:1209-1214.
54. Light RW, Luchsinger PC, MacGregor MI. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med.* 1972;77:507-513.
55. De Pangher Manzini V, Brollo A, Franceschi S, De Matthaeis M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic Factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer.* 1993;72:410-417.
56. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, Germonpré P, Bosquée L, De Vuyst P et al. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:620-5.
57. Köktürk O, Sezer AÖ, Ekim NN, Türktas H. Plevral Effüzyonlu 112 Olgunun Değerlendirilmesi. *Gazi Tıp Dergisi.* 1990;1(2):90-95.
58. Metintas M, Özdemir N, Isıksoy S, Kaya T, Ekici M, Erginel S et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19:370-374.
59. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. *Cancer.* 1993;72:394-404.

60. Boutin C, Viallat JR, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev.* 1993;3:18-21.
61. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma prospective study of 188 consecutive patients. Part I. Diagnosis. *Cancer.* 1993;72:389-393.
62. Senyiğit A, Özates M, Isık R, Coşkunsel M, ve Topçu F. Malign Plevral Mezotelyomada Toraks Bilgisayarlı Tomografisi Bulguları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998;46(4):331-337.
63. Roggli VL. Role of closed-needle biopsy in the diagnosis of malign mesothelioma of the pleura (to the editor). *Chest.* 1994;105:321-322.
64. Huan T, Asashi T, Sergei VL, Leonid VM, Christian CH, Scott A. The nteraction of Fibulin-1 with Fibrinogen. *The Journal of Biological Chemistry.* 1995; 270 (33) 18:19458-19464 .
65. Shattil SJ, Newman PJ. Dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood.* 2004;104:1606.
66. Bennett JS. Structure and function of platelet integrin alfa IIb beta3. *J Clin Invest.* 2005;115:3363.
67. AHA. Heart and Stroke Statistical Update. 2001, American Heart Association: Dallas TX. 54
68. Brass LF, Zhu L, Stalker TJ. Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest.* 2005;115:3385.
69. Godyna S, Diaz-Ricart M, Argraves WS. Fibulin-1 mediates platelet adhesion via a bridge of fibrinogen. *Blood.* 1996;88:2569-2577.
70. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral fl ow. *Lab Invest.* 1979;40:633–644
71. Gu YC, Nilsson K, Eng H, Ekblom M. Association of extracellular matrix proteins fibulin-1 and fibulin-2 with fibronectin in bone marrow stroma. *Br J Haematol.* 2000;109(2):305-313.
72. Kawata K, Tanaka A, Arai M, Argraves WS, Fukutake K. Alteration of Plasma Fibulin-1 Concentrations in Ischemic Heart Diseases. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis , Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis.* 2001;12(2):126-132.
73. Utani A, Nomizu M, Yamada Y. Fibulin-2 binds to the short arms of laminin-5 and laminin-1 via conserved amino acid sequences. *J Biol Chem.* 1997;272(5):2814-2820.

74. Sasaki T, Wiedemann H, Matzner M, Chu ML, Timpl R. Expression of fibulin-2 by fibroblasts and deposition with fibronectin into a fibrillar matrix. *J Cell Sci.* 1996;109 (Pt 12):2895-2904.
75. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E et al . Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2002;90:248–53.
76. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation.* 1989;80:410–414.
77. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet.* 1977;1:1044–1046.
78. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012;33:2551-2567.
79. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol.* 1997; 30 : 133–40.
80. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med.* 1998; 31 : 3–11.
81. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J.* 2002; 144 : 1012–7.
82. Grigoriu B, Chahine B, Zerimech F, Grégoire M, Balduyck M, Copin MC et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. *Clin Biochem.* 2009;42:1046-1050.
83. Creaney J, Yeoman D, Musk AW, de Klerk N, Skates SJ, Robinson BW. Plasma versus serum levels of osteopontin and mesothelin in patients with malignant mesothelioma-which is best? *Lung Cancer.* 2011;74:55-60.
84. Grigoriu BD, Gregoire M, Chahine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer.* 2008;95:177-184.
85. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2008;3:851-857.
86. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Eng J Med.* 2012;367:1417-1427.

87. Mohammed A, Mahmoud M, El-Habashy, Rania A, El-Shazly. Role of fibulin-3 in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014;63:99-105.
88. Creaney J, Dick IM, Meniawy TM, Leong SL, Leon JS, Demekler Y et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax*. 2014;69(10):895–902.
89. Kaya H, Demir M, Taylan M, Sezgi C, Tanrıku AÇ, Yılmaz S et al. Fibulin-3 as a diagnostic biomarker in patient with malignant mesothelioma. *Asian Pacific journal of cancer prevention*. 2015;16:1403-1407.
90. Zhang Y, Marmorstein LY. Focus on molecules: fibulin-3 (EFEMP1), *Exp. Eye Res*. 2010;90:374–375.
91. Beyer HL, Geschwindt RD, Glover CL, Tran L, Hellstrom I, Hellstrom KE et al. Mesomark: a potential test for malignant pleural mesothelioma. *Clin Chem*. 2007;53:666-672
92. Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS et al. Soluble mesothelin related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:832-837.
93. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1155-1160.
94. Pass HI, Wali A, Tang N, Ivanova A, Ivanov S, Harbut M et al. Soluble mesothelin-related peptide level elevation in mesothelioma serum and pleural effusions. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:265-272.
95. Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, Herth FJ, Meister M, Muley T. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2008;3:1317-1324.
96. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:339-443.
97. Lee YC. Hunting for a pleural fluid test for mesothelioma: is soluble mesothelin the answer? *Thorax*. 2007;62:561-562.
98. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995;108(4):1122-1128.
99. Rusch VW, Giroux D. Do we need a revised staging system for malignant pleural mesothelioma? Analysis of the IASLC database. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2012;1(4):438-448.

100. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, Vorobiof DA, Van der Merwe CA. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol.* 1988;6:527-535.
101. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol.* 1991;3:328-334.
102. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, de Lajartre M, de Lajartre AY, Rembeaux A et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest.* 1988;93:159-162.
103. Rusch VS, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesotheliomas. In: Deslauriers J, Lacquet LK, eds. *International trends in general thoracic surgery.* St Louis: CV Mosby. 1990;336-43.
104. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest.* 1998;113:723-731.
105. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol.* 1998;16:145-152.
106. Stenton SC. Asbestos, Simian virus 40 and malignant mesothelioma. *Thorax.* 1997;52(Suppl) 3:552-557.
107. Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med.* 1991;12:115-131.
108. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma-The European experience. *Journal of Thoracic Disease.* 2014;6 Suppl 2:S238-252.
109. Haas AR, Serman DH. Malignant pleural mesothelioma: update on treatment options with a focus on novel therapies. *Clinics in chest medicine.* 2013;34(1):99-111.
110. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P et al. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 1997; 4:628-633.
111. Yan TD, Boyer M, Tin MM, Sim J, Kennedy C, McLean J et al. Prognostic features of longterm survivors after surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87:1552-1556.
112. Shigemura N, Akashi A, Ohta M, Matsuda H. Combined surgery of intrapleural perfusion hyperthermic chemotherapy and panpleuropneumectomy for lung cancer with advanced pleural spread: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2:671-675.

113. Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT, Jänne PA, Chirieac LR et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1561-1567.
114. De Bree E, van Ruth S, Schotborgth CE, Baas P, Zoetmulder FA. Limited cardiotoxicity after extensive thoracic surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy with doxorubicin and cisplatin. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14:3019-3026.
115. Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, Hazama K, Ohta M, Matsuda H. Pleural perfusion thermo-chemotherapy under VATS: a new less invasive modality for advanced lung cancer with pleural spread. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1016-21.
116. Işık AF. Hipertemik plevral kemoterapi. [serial on the internet]. 2012 [cited 2015 Dec 20]; Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/16112012173144-6467.pdf>
117. Önder E: Malign Mezotelyoma Hastalarının Prognozunda Yeni Kan Biyomarkırların Yeri ve Önemi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD. Diyarbakır 2014, s.37.
118. Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:447-453.
119. Schneider J, Hoffmann H, Dienemann H, Herth FJ, Meister M, Muley T. Diagnostic and prognostic value of soluble mesothelin-related proteins in patients with malignant pleural mesothelioma in comparison with benign asbestosis and lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1317-1324.
120. Grigoriu BD, Grégoire M, Chahine B, Scherpereel A. New diagnostic markers for malignant pleural mesothelioma. *Bull Cancer.* 2008;95:177-184.
121. Pass HI, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N Eng J Med.* 2012;367:1417-1427.