

49935

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Göğüs Hastalıkları
ve Tbc Anabilim Dalı

**SON ALTI YILDA TEŞHİS EDİLEN
MALİGN MEZOTELYOMALI VAKALARIMIZIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

49935

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Mehmet COŞKUNSEL

Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT

DİYARBAKIR - 1996

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖNSÖZ	2
KISALTMALAR.....	3
GİRİŞ ve GAYE.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
Etyoloji	20
Klinik bulgu ve semptomlar.....	22
Radyolojik bulgular	23
Teşhis metodları	
a)Sitoloji ve plevral biyopsi.....	29
b)Torakoskopi.....	31
c)Özel immünohistokimyasal boyalar.....	33
Elektron mikroskopisi.....	36
Laboratuar bulguları	37
Sürviyi etkileyen faktörler.....	38
Prognoz	40
Tedavi	40
MATERYAL ve METOD.....	49
BULGULAR	51
TARTIŞMA	57
SONUÇLAR	74
ÖZET	75
SUMMARY	77
KAYNAKLAR	79

ÖNSÖZ

Ihtisas sürem boyunca engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, medikal ve paramedikal tüm konularda her türlü desteği sağlayan, sonsuz anlayış ve hoşgörölü destekleri ile eğitimimde buldukları katkıları dolayısıyla Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet Coşkunsel 'e içten teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca yine eğitimim dönemimde engin hoşgörölüleriyle bana yol gösteren ve bilgilerini esirgemeyen, sayın hocalarım Doç. Dr. Recep Işık ve Doç. Dr. Füsün Topçu'yada saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yine rotasyonlarım esnasında öncelikle yakın ilgisini gördüğüm Dahiliye Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Ekrem Müftüoğlu başta olmak üzere Doç. Dr. M. Emin Yılmaz, Yard. Doç. Dr. Orhan Ayyıldız, Radyoloji Anabilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. Masum Şimşek, İntaniye Anabilim dalı başkanı sayın Celal Ayaz, aynı bölümde öğretim görevlisi olan hastane başhekimini sayın Yard. Doç. Dr. Vural Güven'ede ayrıca teşekkür ederim.

Klinik çalışmamda yardımlarını gördüğüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma da teşekkür ederim .

Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT.

KISALTMALAR.

- ANA :Antinükleer antikor.
- BTT :Bilgisayarlı toraks tomografisi.
- CEA :Karsinoembriyonik antijen.
- DPK :Diffüz plevral kalınlaşma.
- EM :Elektron mikroskopisi.
- GİS :Gastrointestinal sistem.
- İAF :İnterstisyel akciğer fibrozisi.
- KPIB :Kapalı plevral iğne biyopsisi.
- KPP :Kalsifiye plevral plak.
- KTD :Kapalı toraks dreni.
- MM :Malign mezotelyoma.
- MPM :Malign plevral mezotelyoma.
- PAS :Periodic acid-Schiff.
- PP :Plevral plak.
- Tb :Tüberküloz.
- VATS :Video-assisted thoracoscopy.

GİRİŞ VE GAYE

Asbestos terimi doğada bol miktarda bulunan silikat minerallerine verilen bir isimdir. Serpantin ve amfibol olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılır. Bu liflerin hastalık yapabilme özellikleri başta çapları ve uzunlukları olmak üzere bir çok özelliklerine bağlı olarak değişir. Serpantin grubu içindeki krizotil liflerinin kıvrımlı olmasından dolayı solunum yollarında tutulup atılması, ayrıca vücutta yıkılabilmeleri sebebiyle daha az zararlı oldukları tespit edilmiştir.

Özellikle 2. dünya savaşı ve sonrasında endüstriyel gelişmelere bağlı olarak tüm dünyada ve daha sonra özellikle gelişmekte olan ülkelerde asbest kullanımı gittikçe artmıştır. Yaklaşık 100 yıldan beri kullanılan asbeste bağlı bildirilen ilk hastalık, asbestozis (interstisyel akciğer fibrozisi)'dir. Daha sonra 1935'li yıllarda zararlı etkilerini önlemek için çeşitli tedbirler alınmıştır. 1950'li yıllarda asbestin bronş karsinomuna neden olduğu anlaşılmışsa da malign mezotelyomadaki rolü özellikle histopatolojik çalışmalardaki zorluklar sebebiyle daha geç dönemlerde farkedilmiştir.

Türkiye de yapılan çalışmalarda özellikle asbest lifleri ve fibröz zeolit (erionit) maruziyetlerine bağlı başta MPM olmak üzere meydana gelen bir çok hastalıkların önemli bir sağlık sorununu teşkil ettiğini göstermiştir. Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda bölgemizde Diyarbakır'a bağlı Çermik, Çüngüş ve Ergani, Elazığ'a bağlı Maden ve Şanlı Urfaya bağlı Siverek ilçelerinde asbestli toprağın yöre halkı tarafından aksıva diye adlandırılıp bir çeşit badana malzemesi olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu yörelerden alınan toprak numunelerinin incelenmesiyle MPM etyolojisinde rol oynayan serpantin ve amfibol asbest lifleri ile talk ihtiva ettikleri belirlenmiştir. Bazı tedbirlerin alınması ve kirecin badana malzemesi olarak yöre halkı tarafından kullanılmasıyla nispeten asbeste bağlı riskler azalmıştır.

Hastalığın prognozu oldukça kötüdür. Ortalama süriy 12 - 18 ay arasında değişmektedir. Uygulanan değişik tedavi yöntemlerine rağmen süriyi olumlu etkileyecek bir tedavi prokolü bulunabilmiş değildir. Yalnız çok erken dönemde tespit edilmiş epitelyal tip MPM'li vakalarda kombine tedavi yöntemleri ile bazı olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Mezotelyomaya ait bu geniş serili çalışmayı var olan semptomları ve hasta özelliklerini tayin etmeyi, teşhiste yardımcı olabilecek radyografik ve laboratuvar bulguları belirlemeyi ve özellikle vakalarımızın geldikleri bölgeleri detaylıca inceleyerek muhtemel yeni asbest teması olabilen yerleri belirlemek amacıyla yaptık.

GENEL BİLGİLER

Asbest terimi, genellikle kristal yapısında olan fibröz silikatlara verilen isimdir (8,20,67). Yapısı magnezyum hidroksi-silikattır (67). Yüksek oranda gerilebilir sertlikte, flexibl, asit rezistans ve yüksek ısıya dayanabilme yeteneği sebebiyle ticari alanda tercih edilen bir maddedir (64,67). Endüstride kullanılan asbestin % 90'ını krizotil lifleri oluşturur. Asbest, yaklaşık 100 yıldan beri çok çeşitli endüstrilerde kullanılmakta olup, bu yararlanım 1970'lerde zirveye ulaşmıştır .Gelişmiş ülkelerde asbest kullanımı gittikçe azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ekonomik sebeplerle kullanımı gittikçe artmaktadır. Bugün için dünyada en yaygın asbest kullanımı, çimento yapımındadır (64).

Karakteristik olarak düz ve ince liflerden oluşan amfibol liflerinin akciğerin derinliklerinde depozisyonu açısından daha büyük bir potansiyeli olduğu, buna karşılık krizotilin akciğerlerde derinlerde tortu ve retansiyon ihtimali olmakla birlikte çoğunlukla kıvrımlı olmasından dolayı daha çok hava yollarının dallandığı yerlerde durdurulduğu kabul edilmektedir. Bazı lifler dokularda tortulaştığında ferröz proteinöz bir materyalle çevrilir. Bunlara asbest cisimcikleri veya ferroginöz cisimcikler adı verilir. Asbest liflerinin az bir kısmı ışık mikroskobunda görülebilir. Akciğerin derinliklerinde tutulan lifler büyüklüklerine bağlı olarak kısmen veya tamamen alveoler makrofajlarca tutulur (64). Bazı lifler sonradan lenfatiklerle temizlenir, bazılarında visseral ve parietal plevra yüzeylerine penetre olur. Tamamen anlaşılamayan bir mekanizma ile fibroblastlar aktive olmakta ve böylece akciğer ve plevrada fibrozis oluşmaktadır.

Asbest liflerinin hastalık yapabilmelerinde etkili olabilen bazı özellikler şunlardır: Lifin çapı, uzunluğu veya kıvrımlı olması, solunan partiküllerin dozu ve dokuda birikim miktarları, vücutta yıkılabilme oranları. Mesela genellikle vücutta yıkılamayacakları kabul edilmekle birlikte krizotil lifleri dokularda yıkılabilmekte ve Mg emilebilmektedir. Bu durum, asbest cisimciklerinin içinde

neden daha az krizotil lifleri bulunduğunu izah edebilir (64). Yalnız Sebastian ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada asbest fibrillerinin akciğerin periferinde toplandığı ve ve kısa krizotil mikrofibrillerinin plevral plaklardaki dominant lif tipi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kısa krizotil mikrofibrillerinin alveollerden interstisyum, plevral kavite ve rejional lenf nodlarına göç ettiği tespit edilmiştir (56).

Asbest lifleri veya diğer kısımlarının parietal plevra, plevral kavite, plevral mezotelyomalar, mediastinal lenf nodları, dalak, karaciğer, gastrik duvar ve abdominal tümörlerin bir kısmında bulunduğu gösterilmiştir (56).

Asbest, kişide tüberküloz gelişiminde predispoze bir rol oynamamaktadır (66,68). Yazıcıoğlu ve ark. Diyarbakırın tümünde Tb insidansını 4 - 5/1000, asbestle temasın olduğu bölgelerde ise 1/1000 olarak tespit etmişlerdir (68). Yalnız asbeste bağlı PP'ların Tb lezyonlarını gizleyebilmesi de sözkonusu olabilmektedir.

Asbest lifleri başlıca 2 gruba ayrılır (8,20,67)

1)Serpantin asbesti (Crysotil asbest): Beyaz renktedir. Elyaf şeklinde karmaşık olarak bulunur. Dokumaya en elverişli olanıdır. Ticari amaçla kullanılan asbestin % 95'ini oluşturur . Başlıca Kanada, Rusya, Güney Afrika, ABD, İtalya, ve Kıbrısta kullanılmaktadır (8). Mg hidroksi silikattır.

2)Amfibol grubu: 5 gruba ayrılır.Bu grup içinde bulunan tremolit asbestinin ekonomik değeri azdır ve bütün dünyada bulunur (8).

-Krosidolit (Mavi asbest) :Na, Fe⁺⁺,Fe⁺⁺⁺hidroksi silikat.

-Aktinolit: Ca,Mg,Fe hidroksi silikat.

-Antofilit :Mg hidroksi silikat.

-Tremolit : Ca, Mg hidroksi silikat

-Amosit (Kahverengi asbest).

Bu liflerin başlıca kullanıldığı yerler şunlardır:

Tablo -1: Asbestin kullanıldığı başlıca yerler.

ASBEST TİPİ.	YARARLANIM.
KRİZOTİL	
Kısa lifler.	Asbestli çimento boruları, döşeme kiremitleri ,fren balataları .
Uzun lifler	Textil endüstrisi.
KROSİDOLİT.	Batarya kılıfları , aside dirençli dolgu malzemeleri,asbestli çimento levhaları ve basınç boruları.
AMOSİT.	
Kısa lifler.	Asbestli çimento.
Uzun lifler.	Isı izolasyonu.
ANTOFİLİT.	Asbestli çimento.

Değişik asbest liflerinin sağlık üzerine başlıca yan etkileri Tablo--2de gösterilmiştir.

Tablo-2:Asbest yararlanımı ve sağlık üzerine başlıca etkiler.

İŞ ALANI.	KULLANILAN ASBEST TİPİ.	SAĞLIĞA ETKİLERİ.
TERSANELER.	Krosidolit, amosit ve krizotil.	Akciğer kanseri. Mezotelyoma. Asbestozis. Plevral değişiklikler.
İZOLASYON.	Amosit ve krizotil.	Mezotelyoma. Akciğer kanseri. Plevral değişiklikler. Asbestozis.
OTOMOBİLLER.	Krizotil	Asbestozis.
İNŞAAT ENDÜSTRİSİ.	Başlıca krizotil.	Asbestozis.

Asbest ile ilişki bazı hastalıklar şunlardır (8,43,56,67).

1)Asbestozis (İnterstisyel akciğer fibrozisi)

2)Plevral reaksiyonlar.

a)Plevral plaklar.

b)Plevral kalınlaşma.

c)Plevral effüzyon (Selim asbest plörezisi).

4)Parenkimal akciğer hastalıkları.

a)Rounded atelektazi

b)Transpulmoner bandlar

c)Diğer benign pulmoner nodüller

5)İmmünolojik değişiklikler

6)Neoplastik hastalıklar.

a)Bronş karsinomu

b)Extrapulmoner karsinomlar.

ba)GİS karsinomları.

bb)Diğer organ karsinomları

c)Malign mezotelyoma

1)İnterstisyel akciğer fibrozisi (İAF): Asbest maruziyetine bağlı diffüz İAF, ilk defa 20. yüzyılın başında farkedilmiş (64), fakat asbestosis terimi ilk defa 1927'de Cooke tarafından bir kadın asbest işçisinde kullanılmıştır. Günümüzde asbestosis terimi, asbest maruziyetine bağlı olarak gelişen İAF'ini tanımlamak için kullanılmaktadır (43).

Asbestozisin patojenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat hastalık esas olarak doza bağımlı olarak gelişir (43,56). Ayrıca burada asbest liflerinin çap ve uzunluğunda çok büyük bir önemi vardır. Daha küçük liflerin (5-20 mikron boyunda) terminal bronşiolle, alveollere ve oradan da plevraya ulaştıkları bilinmektedir (67). Ayrıca lezyonların ağırlığının belirlenmesinde bazı intrensek faktörlerinde rolü vardır. Son zamanlarda aşırı derecede oluşan asbest lifi retansiyonu asbestosis oluşumunda önemli bir faktör olarak görülmektedir. Bu retansiyonun kişiden kişiye değişiklik göstermesine bağlı olarak değişik derecede fibrozis oluştuğu kabul edilmektedir. Silikoziste olduğu gibi immünolojik faktörlerin asbest maruziyetine kişisel cevabı belirlemede önemli rol oynadığı tespit edilmiştir. Asbestozisli vakalarda romatoid faktör ve anti nükleer antikor fazlalığı gösterilmiştir. Ayrıca asbeste maruz kalan işçilerde T-lenfosit fonksiyonlarında anormallikler (anergi) bulunmuştur. Alveoler makrofajlar küçük lifleri fagosite edebildikleri halde daha uzun lifleri tam olarak sindiremez ve böylece lizozomal emzimlerin salınması stimüle edilir. Sonuçta o bölgede fibrozis oluşur. Histolojik olarak erken reaksiyon, alveoler duvarların lökositik infiltrasyonu, normal sayıda fagosit ve değişik derecelerde lokal fibrozis ile birlikte bulunan diğer interstisyel pnömoni formlarına benzer. Bu fibrozis başlangıçta akciğerin periferinde ve alt loblarda respiratuar bronşiolle etrafında ve içinde başlar ki buralar inhalasyondan sonra ağır asbest liflerinin toplanması eğiliminde olan yerlerdir (43). Böylece peribronşial fibrozis barizleşir, daha sonra fibrozis diffüz olur ve interstisyum tutulur (64). Santral hava yollarında toplanan lifler, bronş ve bronşiollelerin mukosilier aktivitesi ile temizlendikleri halde ağır asbest maruziyetinde tüm akciğer fibrotik süreçle tutulur (43).

İAF gelişimi için gerekli latent periyod 15 - 40 yıl, ortalama 25 - 30 yıldır. Klinik olarak asbestozis, kuru öksürük (özellikle eforda), dispne, taşipne ve parmakların çomaklaşması ile karakterizedir. Akciğer oskültasyonunda

bazallerde kuru raller (dry crackles) duyulur. Ağır derecede etkilenmiş hastalarda asbestozis, yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır (43). Selikoff ve Hammond asbestozis ve sigara kombinasyonunun ölümcül olduğunu, bunlarda mortalite oranının sigara içmeyip asbestozise maruz kalmış olanlara göre 3 kat daha fazla artmış olduğunu göstermişlerdir (53).

İAF, radyografik olarak BTT'den ziyade HRCT'de görülür. Ayrıca bu hastaların % 10'nunda hastalık mevcut olduğu halde göğüs röntgenogramlarının normal olabileceği unutulmamalıdır (56).

2) Plevral reaksiyonlar

a)Plevral plaklar (PP): PP'lar asbest maruziyetinin en sık rastlanan radyolojik belirtisidir. Bunlar, primer olarak göğüs duvarında parietal plevranın hemen altında oluşan düzensiz fokal fibrozis alanlarıdır. Bunun için genellikle PP'lar olarak bilinmelerine rağmen aslında teknik olarak subplevraldırlar. Histolojik olarak plaklar, az sayıda fibrokistik nukleusları olan, hücre açısından fakir kollajenöz konnektif doku içermektedirler. Bu konnektif doku, nispeten avasküler yapıdadır. Bu plevral plaklar içinde distrofik kalsifikasyonlar histolojik olarak çok sıktır ve plakların % 85'i kalınlıklarına bağlı olmadan kalsifikasyon formları gösterirler. Oysa radyografik olarak bu kalsifikasyonların görülmesi daha az sıklıkla mümkün olur (43).

Sınırlı plevral plaklar yaklaşık 15 yıllık latent periyod içinde yavaşça gelişirler (56). Bu lezyonlar devamlı parietal plevrayı tutar. Ayrıca genellikle bilateral ve simetrik olup en sık 5 ve 8. kostalar arasında göğüsün posterior/lateral kısımlarında kostofrenik açı ve apexler dışında oluşurlar (56,48).

Plevral plakların oluş mekanizması bilinmemektedir. Bu konuda çok değişik görüşler öne sürülmüştür. Yıllarca revaçta kalan bir hipoteze göre visseral plevradaki asbest liflerinin solunum sistemi esnasında parietal plevra travmasına neden olması sonucu plevral plakların olduğu görüşüdür (47). Daha mantıklı bir açıklama Hillerdal tarafından ortaya atılmıştır. Hillerdal, kısa asbest liflerinin akciğer ve visseral plevradan plevral aralığa geçtiğini öne sürmüştür. Bu lifler normal lenfatik dolaşım ile parietal plevraya ulaşır ve sonra submezotelyal makrofajlar tarafından fagosite edilir. Ve bu makrofajlar burada muhtemelen bir lokal immünolojik temel üzerinde fibroz ve kollajen formasyonu

proçesini başlatır (43).

Plevral plaklar ve asbest maruziyeti arasındaki ilişki, popülasyon çalışmaları ile açık bir Şekilde gösterilmiştir. Madenciler ve tersane işçileri gibi asbeste maruz kalan grupta hesaplanan doz ile ilişkili olarak plevral değişikliklerin prevalansının arttığı gösterilmiştir. İşyeri maruziyetinin olmadığı durumlarda maden alanlarına yakın yerlerde yaşayanlarda da asbest maruziyetinin olabileceği gösterilmiştir. Aynı durum normal oluşum veya endüstriyel kontaminasyon sonucu asbest partikülleri içeren toprağın bulunduğu yerlerdeki toplumlarda da oluşur. Ne Şekilde olursa olsun asbest maruziyeti, PP'ların en sık sebebidir (43).

PP'ların klinik önemi, asbest maruziyetinin önemli bir markeri olmasından kaynaklanmaktadır. Yaygın kanı bu plakların asemptomatik olduğu yönündedir. Bir çok çalışmada PP'ları olan vakalarda artmış bir malignensi insidansı olduğunu bildirmiştir. Fletcher ve Edge, PP'ları olan tersane işçilerinde, plevral plakları olmayan tersane işçilerine göre ve işyerinde asbest maruziyeti olmayan diğer işçilere göre anlamlı bir artış göstermişlerdir. Aynı çalışmada kontrol popülasyonuna göre 2-2.5 kat artmış bir akciğer karsinomu insidansı gösterilmiştir (24). Ancak bu görüşü desteklemeyen bir çok çalışma mevcuttur (43).

PP'lar genellikle diafragmanın orta kısmında oluşur. Sıklıkla kostalar gibi rigid yapılar boyunca başlarlar. Çoğu bilateraldir, fakat bir seride plevral plağı olan hastaların % 25'inden fazlasında unilateral plaklar kaydedilmiştir. Plağı andırır bir yapıda fokal bilateral plevral kalınlaşma, önceden oluşmuş bir asbest maruziyetinin kesin göstergesidir. Karakteristik bir görünüm olan ünilateral plaklarda kuvvetli bir biçimde önceki asbest maruziyetini akla getirir.

Plaklar, genellikle uzun zaman boyunca az miktarda asbest maruziyetine bağlı oluşur ve görünür hale gelmesi için 3 ila 57 yıl, ortalama 33 yıllık bir latent periyod gereklidir. Bu plaklarda kalsifikasyonun görülmesi için en az 20 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır (43).

Plevral kalınlaşma genellikle parietal plevra altında görülebildiği halde aynı zamanda visseral plevrada ve özellikle de fissürlerde de görülebilir. Ancak asbeste maruz kalmamış popülasyonda fissüral plevral kalınlaşmanın yüksek insidansı, tek başına fissüral plevral kalınlaşmanın asbest maruziyetinin delili

olabileceği hususundaki şüpheleri artırmıştır (43).

b)Diffüz plevral kalınlaşma (DPK): Bunun, genellikle plevral plaklardan çok daha az sıklıkla asbest maruziyetinin bir manifestasyonu olduğu düşünülmüştür. Oysa bu durum genellikle yapılan tanımlamaya göre değişir. McCloud ve ark. diffüz plevral kalınlaşmayı, kostofrenik açılı obliterasyonu olsun veya olmasın göğüs duvarının en az dörtte birine kadar uzanan aralıksız, düz plevral dansite olarak yorumlamışlardır. Bu tanım kullanılarak 1400 asbest işçisi üzerine yapılan bir çalışmada DPK %13.5, plevral plak formasyonu ise % 16.5 oranında bulunmuştur (41).

DPK'da plaklar gibi bilateral karakterdedir. Yalnız özellikle benign plevral effüzyonların varlığında bilateral olabilir. Bu durumda özellikle travma ve enfeksiyon gibi plevral kalınlaşmanın diğer nedenlerinden ayırt edilmesi oldukça zordur (43).

DPK'nın gelişmesi için yaklaşık 15 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır. DPK primer olarak visseral plevrayı tutar ve kostofrenik açığı kadar uzanır. Sınırlı plevral plaklar parietal plevranın ayrılmış lezyonları olarak kalırken , DPK sıklıkla visseral ve parietal plevranın adezyonu ile sonuçlanır (48,56).

DPK genellikle progressiftir ve bazen nodüler tarzda olabilirki bu durumda ekstensiv DPK ve mezotelyoma arasında ayırım yapmak oldukça zor olabilir. MPM gibi DPK'da parietal ve visseral plevranın her ikisini tutup plevral aralığı oblitere edebilir (43).

Sınırlı plevral plaklar ve DPK, asbest kaynaklı plevral anormalliklerin % 90'ından fazlasını oluşturur (56). Bunların prevalansının gelecek 15-20 yıl içinde artması beklenmektedir.

c)Selim asbest plörezisi: Plevral effüzyon, asbest maruziyetinin orta derecede yaygın bir manifestasyonudur. Bir plevral effüzyonun selim asbest plörezisi olarak kabul edilmesi için şu kriterlere sahip olması gerekir (43) :

1)Direkt veya indirekt olarak asbest maruziyetinin mevcudiyeti.

2)Effüzyonun torasentez veya seri çekilen grafilerde kaybolması veya miktar olarak azalma göstermesi.

3)Plevral effüzyonun sebebi olarak başka bir durumun bulunmaması.

4)Plevral effüzyonun saptanmasından sonraki 3 yıl içinde malignensi belirtisinin olmaması.

Epler ve ark. asbeste maruz kalmış bir popülasyonda plevral effüzyon insidansını % 3.1, ağır bir şekilde maruz kalmış bir popülasyonda % 7 ve indirekt maruziyetin olduğu bir grupta % 0.2 olarak bulmuşlardır (25).

Selim asbest plörezisi, asbeste bağlı hastalıklar içinde en kısa latent periyoda sahip olandır. Genellikle asbest maruziyetinin başlamasından sonraki ilk 10 yıl içinde görülür ve ilk 20 yıl içinde en sık görülen radyografik bulguyu oluşturur. Yapılan başka bir çalışmada gerekli latent periyod, 14 yıl olarak tespit edilmiştir (43).

Klinik olarak hastaların çoğu asemptomatiktir ve genellikle asbest işçilerinin yıllık rutin radyografik muayenelerinde tespit edilir. Hastalarda plevritik göğüs ağrısı, artmış bir lökosit sayısı, akut hastalık ve hafif bir ateşle beraber hastalık hafif bir şekilde seyredir. Selim asbest plörezisi düşünülen bir hastada mutlaka MPM, metastatik tümörler, tüberküloz veya diğer enfeksiyöz hadiselerle bağlı durumlar ekarte edilmelidir . Teşhis genellikle klinik gidiş durumuna göre konabilir. Benign asbest lezyonları genellikle az ve kendilerini sınırlandıran tiptedirler. Ayrıca bu effüzyonlar bir kaç hafta veya 1 yıl içinde kaybolurlar. Yine selim asbest plörezileri genellikle her iki plevral aralığı da tutarlar ki burada genellikle bir tarafı tutan effüzyonun aylar veya yıllar sonra diğer tarafta ortaya çıkması sözkonusudur. Bu hastalıktaki plevral effüzyon genellikle hemorajik tarzdadır ve hemen hemen devamlı eksudatif vasıfta tespit edilir (43).

Selim asbest plörezili vakalarda daha sonra MPM geliştiği hususunda bir takım deliller mevcuttur (55). Fransada 70 MM vakası üzerinde yapılan bir çalışmada selim asbest plörezisi olduğu gösterilen vakalarda 1 ila 7 yıl sonra 5 adet tümör geliştiği gösterilmiştir. Otörler aynı şekilde benign plevral effüzyondan bir kaç yıl sonra görülen mezotelyoma vakalarıyla karşılaşmışlardır (43).

4) Parenkimal akciğer hastalıkları.

-Rounded (Yuvarlak) atelektazi: Plevral kalınlaşma ile birlikte olan nadir görülen benign bir kitledir. Hemen daima asbest maruziyeti olan kişilerde görülür (43).

-Transpulmoner bandlar: Horizontal olarak akciğer içine uzanan plevral kaynaklı lineer dansitelerdir. Bunlar, rounded atelektazinin ilk manifestasyonu olabilirler. Literatürde çok sık olarak rapor edilmedikleri için insidansları tam olarak bilinmemektedir. Çok yoğun diffüz plevral kalınlaşması olan vakalarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir (43).

-Diğer pulmoner benign nodüller: Progressif massif fibrozis asbestozisli hastalarda nadir, asbestos ve silika maruziyeti olanlarda ise siktir (43).

5)İmmünolojik değişiklikler: Yapılan bazı çalışmalarda asbest maruziyetine uğramış işçilerde yükselmiş ANA, romatoid faktör, lenfositotoksik antikolar, organa spesifik olmayan antikolar, immünoglobulinler ve beyaz kan hücrelerinde değişiklikler bildirilmiştir (8).

6)Maligniteler: 1940 ve 50'li yıllarda plevral veya peritoneal mezotelyoma gelişen vakaların, eskiden asbestle maruziyetleri bilinmekteydi. 1960'ta Güney Afrikada krosidolit madenlerinde Wagner ve ark. tarafından buna mesleki veya çevresel faktörler sebebiyle maruz kalan kişilerde mezotelyomanın bildirilmesiyle mevcut tehlike anlaşılmıştır (61,64).

a)Akciğer karsinomu: Asbeste maruz kalanlarda en sık görülen ve ölüme neden olan tümör, bronkojenik karsinomdur (43). Ağır derecede asbeste maruz kalan işçilerin % 20 - 25'inde bronkojenik karsinom gelişmesi beklenmektedir (16). Asbestin karsinojenik etkiyi nasıl oluşturduğu bilinmemektedir (64) Yazcıoğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarda bronşial kanserlerin asbestle temasın tespit edildiği bölgelerde, mevcut temasın tespit edilmediği bölgelere göre 1.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (66). Selikoff yaptığı araştırmada asbest işçilerinde bronkojenik karsinom gelişiminde sigara içiminde çok önemli rol oynadığını (sinerjistik etki) göstermiştir (64). Eğer akciğer karsinomu riski asbeste maruz kalmamış sigara içmeyenlerde 1 olarak kabul edilirse, asbeste maruz kalmış işçilerde rölatif risk yaklaşık olarak 5, asbeste maruz kalmamış sigara içenlerde yaklaşık 10, asbest maruziyeti olup sigara içenlerde ise 53'tür. Asbest maruziyeti olan hastalarda görülen diğer radyografik bulgular gibi akciğer karsinomunun gelişmesi içinde uzun bir latent periyoda ihtiyaç vardır ve bu süre en fazla sıklıkla maruziyeti takip eden 15 - 30 yıl içinde oluşur (43).

Asbest maruziyetine bağlı olarak oluşan akciğer karsinomunun histolojik olarak ta diğerlerinde görülen karsinomlardan ayırımı mümkün değildir. Her ne kadar burada genel popülasyona göre adenokarsinom görülme oranı rölatif olarak fazla ise de bronkojenik karsinomun diğer tüm tiplerini görmekte mümkündür. Yine bazı çalışmalarda akciğerlerde görüldükleri bölgelerde de değişiklik olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda st lob-alt lob oranı 2.5:1 iken bu oran asbest maruziyetlilerde 2:3 ila 7:53 arasında rapor edilmiştir (43). Yapılan bazı çalışmalarda akciğer kanserinin ağır derecede asbest maruziyetinin görüldüğü ratlarda oluşan adenomatoid değişim alanlarından kaynaklandığı gösterilmiştir (22). Asbest maruziyeti olan hastalarda özellikle asbestozis veya asbestle ilişkili plevral değişikliklerin radyografik bulgularının olduğu hastalarda sigaranın kesilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakan asbest işçilerinde akciğer kanserinden ölümün sigaraya devam edenlerin üçte biri kadar olduğu gösterilmiştir (43)

b)Extrapulmoner tümörler.

ba)GİS karsinomları :Suların içindeki veya asbesti borulardan kaynaklanan asbest liflerinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Yapılan değişik çalışmalarda kolonik mukozadan asbest liflerinin geçtiği bildirilmiş, ayrıca karaciğer, akciğer ve ince bağırsakta yüksek derecede amfibol cinsi asbest lifleri tespit edilmiştir. Yine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gastrik ve kolonik karsinom gibi gastrointestinal sisteme ait kanserlerin asbest işçilerinde normal popülasyona göre 2 - 3 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların tersine, asbest maruziyeti olanlarda GİS tümörlerinin önemli oranda gelişmediğini bildiren çalışmalar mevcuttur (8).

bb)Diğer organ karsinomları:Bazı vakalarda asbestle ilişkisi tespit edilen karsinomlar şunlardır:Laryngeal kanser, sarkomatöz tümörler, over malignensileri, orofaryngeal tümörler ve meme karsinomları (8).

c)Malign mezotelyoma : MM, oldukça nadir görülen ve insidansı gittikçe artan, vücut boşluklarındaki mezotelyal hücrelerden kaynaklanan primer bir tümördür (1,8,14,27,40,44). En fazla sıklıkla plevra ve peritondan kaynaklandığı halde perikard ve testisin tunica vaginalisinden de orijin alabilir.

Seyrek görülen bir tümördür. Hastalığın insidansı yılda milyonda 1.2 - 2 arasındadır. Asbeste maruziyetin olmadığı toplumlarda kadın-erkek sexlerinde tutulum eşit derecededir. Endüstriyel ülkelerde 2 ila 5 kat daha yüksektir. Tersane bölgelerinde ve asbest işçilerinde ise en az 20 kat daha fazladır (8). Bununla beraber en fazla sıklıkla asbest işçilerinde görülür (Genel popülasyona göre 300 kat daha fazla). 1973 - 1987 yılları arasında Amerikadaki insidansı 100.000'de 0.6-1.7 arasında bildirilmiştir (30). Tümörün oluşumunda en sık suçlanan etken, asbest lifleridir (2,5,30,32,43,51,64). Modern asbest üretimi 1878'de başlamış ve 1900'lü yıllarda asbest fibrozisinin yüksek insidansının tespitine kadar herhangi bir önlem alınmamıştır. 1935'lerde koruyucu önlemlerin alınmasıyla bu durum büyük derecede gerilemiştir. Bu tarihten sonra özellikle asbeste bağlı akciğer kanserinde artışlar belirginleşmeye başlamış olmasına rağmen ilk zamanlardaki histopatolojik çalışmalar yetersiz kalmıştır. Daha sonra ışık ve elektron mikroskopileri ile yapılan doku tetkikleri sonucunda pozitif sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır. Turaif ve ark. tümörün derin tabakalarında ve komşu plevral dokuda asbest liflerini göstermişlerdir (8). Bu tümörün asbestle maruziyetinde genellikle doza bağımlılık söz konusu olduğu halde bazen maruziyetin düşük seviyelerde olduğu durumlarda ve relatif olarak uzakta geçen kısa zaman periyodunda maruziyetin olduğu bir çok vakada bildirilmiştir (43). Toz konsantrasyonu, maruziyet süresi, kişinin sellüler ve hümmoral immünitesi ve değişik yaşlarda maruziyet, asbestle ilişkili hastalıkların oluşumunda rol oynayan önemli etkenlerdir (8).

En sık bildirilen komşuluk maruziyeti, genellikle erken çocukluk döneminde bir kaç yıl bir fabrika veya madenin 1 mil'lik sınırları içinde oynayan çocukların uğradığı maruziyettir (10). Ayrıca MPM, asbest işçilerinin aile fertlerinde (işçinin saç, ayakkabı veya iş elbiselerinden) ve çevresel veya ev içindeki maruziyete bağlı olarak ta bildirilmiştir ki bu sebeple relatif olarak asbeste hafif miktarda maruziyetin dahi mezotelioma için risk oluşturduğu anlaşılmıştır (2,8). Bazen kısa bir sürede az miktarda asbeste maruziyette dahi mezotelyoma görülebilir. Aynı zamanda endüstriyel kaynakların olduğu yerin çevresinde yaşayanlarda da meslek dışı maruziyete bağlı mezotelyomalar bildirilmiştir (8).

Yazcioğlu ve ark. yaptıkları çalışmalarda plevral tümörlerin, asbestle temasın tespit edildiği bölgelerde, mevcut temasın saptanmadığı bölgelere göre 22 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (66). Vakaların % 80'inde tümör plevrada, % 20'sinde ise peritondadır . Nadiren diğer organlara da yerleşebilir. Hastaların çoğu 4, 5, ve 6. dekalarda görülmesine rağmen, herhangi bir yaşta ve hatta çocuklukta bile görülebilir (14). Çocuklardaki mezoteliomalar, rapor edilen vakaların % 3'nü oluşturur. Çocuklarda hastalığın gelişimi için gerekli olan süre, 9 ay ile 14 yıl arasında değişmektedir (8). Wasserman ve ark. anneden transplasenter geçişin çocuklardaki mezoteliomaların sebebi olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre, erken çocukluk dönemindeki yetersiz immünolojik protektif mekanizmalar mezoteliomanın erkenden gelişiminin sebebidir (63). İşyeri maruziyetine bağlı oluşan MPM, sıklıkla erkeklerde daha fazladır ve bunlarda ortalama yaş, uzun süreli latent evreye bağlı olarak 60 yaşından yukarıdır (2).

Sodyum ampisilin, neomycin ve tetracycline HCL gibi parenteral verilen bazı ilaç formlarında da asbestin varlığı gösterilmiştir . Ayrıca birada da asbest lifleri tespit edilmiştir (8).

Asbeste maruziyet ile tümör gelişimi arasındaki dönem uzun bir süreyi kapsar. Bu sebepten dolayı asbest maruziyeti ile mezotelyoma arasındaki ilişki uzun süre anlaşılammıştır. Bu dönem 3.5 yıl ile 73 yıl gibi değişen süreler olarak bildirilmişse de ortalama süre genellikle asbest maruziyetinden sonra 37 - 49 yıldır (8).

21. yüzyılın ilk dekadında hastalığın insidansının belirgin derecede artması beklenmektedir (27). Bu tümörün insidansı son 30 yıl içinde de devamlı bir artış içindedir (10,14,43,57). Bunda , 2. dünya savaşı sırasında ve sonrasında asbest kullanımının artmasının çok büyük etkisi vardır (2). 1950 ila 60'lı yıllardaki asbest işçilerinde oluşan ağır maruziyete bağlı olarak ortalama 30 - 40 yıllık latent periyodla beraber gelecek yüzyılda mezotelyomalı vaka sayısının önemli bir şekilde artmaya devam edeceği beklenmektedir (43). Gelecek yüzyılda 8 milyondan fazla insanın asbeste maruz kalacağı tahmin edilmektedir (2).

Hastalığın seyri esnasında vakaların % 95'inde plevral effüzyon gelişir.

Plevral effüzyon, hastalığın erken manifestasyonudur ve tümör kitlesinin büyümesi ve hastalığın ilerlemesi gibi durumlarda azalmaya meyillidir (27).

Tümör, parietal ve visseral plevrada başlayabilirse de erken evrelerde en fazla sıklıkla parietal plevra tutulur (8).

MPM kendi arasında 3 ayrı gruba ayrılır (1,2,9,61).

1. Epitelyal (Değişik derecede aşağıdaki yapıları ihtiva eder).

- a)Epiteloid.
- b)Tübülopapiller.
- c)Mixoid
- d)Solid
- e)Vaküoler.

2.Sarkomatöz.

- a)Desmoplastik.
- b)Yüksek dereceli tip.

3.Mixt tip:Yukarıdaki subgrupların tümünü değişik derecede kapsar.

MPM'nin en sık görülen tipi epitelyal tiptir. Sridhar ve ark. yaptıkları çalışmada vakalarının % 51'inde epitelyal, % 10'unda sarkomatöz, % 15'inde mixt tip belirlemiş, % 24'ünde ise tip tayini yapamamışlardır (57).

Desmoplastik mezotelyoma, sarkomatöz MPM'nin nadir görülen bir çeşididir ve bu formda özellikle hematojen metastazların oluşması nadir değildir. Ayrıca tek başına kemik metastazları MPM'de çok nadir görüldüğü halde bu tip metastazlar desmoplastik tip'te görülebilir Desmoplastik mezotelyomada tümör yapısında fibröz element hakimiyeti mevcut olduğundan plevral biyopsi örneklerinde bunun reaktif serozal fibrozisten ayırımı çok sık karşılaşılan bir problemdir. Özellikle küçük biyopsi örneklerinin alındığı durumlarda bu ayırımı yapmak bazen imkansızdır, hatta arasına dekortikasyon örneklerinde de mevcut problemle karşılaşılır (37). Adams ve ark. desmoplastik MPM'li 9 vakalarının tümünün otopsi yapıncaya kadar malign olarak teşhis edilmediklerini bildirmiştir (1). Buradaki güçlük, desmoplastik mezotelyomanın organize plörezi veya skar dokusuna benzeyen fibröz elementlerin yoğun olduğu bölgeleri sıklıkla ihtiva etmesinden ve fibröz plörezinin orta derecede sellülarite ve en azından hafif sitolojik atipi ihtiva etmesindedir. Yalnız düşük

atipiden daha fazla atipi görülmesi, iyi gelişmiş fasiküler, storiform, veya diğer kompleks doku örneklerinin (nekroz ve komşu dokuya infiltrasyon) desmoplastik mezotelyoma teşhisine götürebilecek uygun mikroskopik bulgulardır (37). Reaktif fibroziste ise karakteristik hipervaskülarite, ödem ve inflamatuvar infiltrasyon tespit edilir. Ayrıca tümörün endotorasik fasianın gevşek areoler dokusuna yayılması ve visseral plevrayı infiltre etmesi de desmoplastik tipte tespit edilen ve fibrozisten ayırımında yol gösterici olabilecek kriterlerdir (1).

Histopatolojik olarak karşılaşılan güçlükler kısaca şunlardır (1)

1) MPM ile metastatik adenokarsinomun ayırımı: Özellikle akciğer, meme, over, mide, böbrek ve prostattan orijin alan metastatik adenokarsinomun epitelyal MPM'den histopatolojik ayırımı, güçlük arzedebilir. Bu sebepten dolayı, 1930'ların sonlarına kadar mezotelyoma tanımlanamamıştır. Bugün eldeki histokimyasal, immünohistokimyasal çalışmalar ve elektron mikroskopisi sayesinde bu ayırım mümkün hale gelmiştir (2). Materyalde küboidal hücrelerin varlığı adenokarsinomu düşündürür (8).

2) Plevral plak veya plevranın benign inflamatuvar fibrozisi ile desmoplastik MPM'nin ayırımı.

3) Lokalize mezotelyoma ile diffüz MPM'nin ayırımı: Burada mikroskopik görünümler yeterince ayırt edicidir. Lokalize mezotelyomalarda asbest maruziyeti mevcut olmayıp çoğu rezektablardır.

4)Reaktif mezotelyal hiperplazi ile diffüz MPM ayırımı: Burada reaktif mezotelyal hücrelerin semisolid kümelenmeleri ve fibrin, MPM'yi taklit edebilir (1).

MPM'nin ilk teşhis anında metastazların tespit edilmesi nadirdir. Hastalığın ilk teşhisinde ekstratorasik malign tümör varlığında tümörün benign mezotelyoma (adenokarsinomdan ziyade) veya sekonder bir kanser olma ihtimali de mutlaka düşünülmelidir (57). Sarkomatöz tip MPM, mezotelyomanın epitelyal formuna nazaran daha sık uzak metastaz yapar (37). Tümör, plevral kavite ve göğüs duvarı boyunca axilla ve supraklavikular bölge gibi regional lenf nodlarına yayılır. Tümör aynı zamanda diafragmayı istila edebilir ve intraabdominal organlar üzerinde veya periton yüzeyinde implante olabilir (14). MPM'nin major yayılımı lokal invazyon ile olur (2,14). Tümörün lokal yayılımına

bağlı olarak özefagusu tutmasına ait disfaji, kostaları tutmasına bağlı göğüs ağrısı, vertabrayı invaze etmesine bağlı kord kompresyonu, sinirleri tutmasına bağlı plexopathy ve Horner sendromu, vena kava superiora yayılmasına bağlı vena kava sendromu görülür. Tümör aynı zamanda dren yeri ve torakotomi duvarı boyunca da yayılır. Hastalık ilerleyince pulmoner parenkim, göğüs duvarı, mediasten ve diafragma yayılım genellikle oluşur. Mediastinal ve servikal lenf nodları da aynı zamanda tutulmuş olur. Semptomatik olarak oluşan halsizlik ve dispne arteriovenöz şant ve trapped akciğer sorumlu olabilir (2). Uzak hematogen metastazlar seyrek olarak görülür ve genellikle hastalığın geç evresinde oluşur (14,30,64). En sık tutulan yerler beyin, akciğer, kemik ve yumuşak dokulardır. Ayrıca yine geç dönemde karşı akciğer, karaciğer, böbrek ve sürrenal bezler de tutulabilir. İki taraflı akciğer tutulumu ise çok nadirdir (30). Brenner ve ark. vakalarında hastalığın seyri boyunca % 34'ünde uzak organlara veya karına metastaz yaptıklarını belirtmişlerdir (14). Çok nadir olmakla beraber milier tarzda akciğer parenkimi de tutulabilir (30).

MPM, soliter bir nodül olarak başlayıp lenfatikler yoluyla hızla komşu plevraya ve sonra kontrilateral plevraya yayılabileceği gibi bazen mültipl plevral nodüller olarak ta başlayabilir. Pratik olarak MPM bazen soliter bir lezyon veya dominant bir kitle şeklinde karakterize olabilir (1). Hastalığın diffüz interstisyel fibrozis ile beraber olması nadir görülen bir durumdur. Bununla beraber, sistemik bir araştırmadan sonra akciğerlerde gösterilebilen asbest cisimcikleri ve lifler ile asbest maruziyeti ispatlanabilir (64).

Görüntüleme tekniğindeki gelişmeler, immünoperoksidaz boyalama teknikleri ve torakoskopi ile hem teşhise gidiş kolaylaşmış, hemde major cerrahi işlemler uygulanmaksızın uygun evreleme yapılması mümkün olmuştur (57).

MPM'de kullanılan Butchard evreleme sistemi şöyledir (4,8,14,58):

Stage-1: İpsilateral plevra, akciğer, perikard ve diafragmaı tutan, parietal plevranın kapsülü içinde sınırlı tümör.

Stage - 2: Özefagus, kalp, karşı taraf plevra gibi mediastinal yapıları tutan veya göğüs duvarına yayılan tümör. (Göğüs içinde pozitif lenf nodu mevcut)

Stage-3:Göğüs dışında lenf nodları ve karşı plevrayı tutan, peritona yayılacak şekilde diafragmayı penetre eden tümör. (Göğüs dışında pozitif lenf nodu mevcut).

Stage- 4: Hematojen yayılımla oluşan uzak metastazlar mevcut.

Bu evrelemeyi yapmanın bir çok zorlukları vardır. Örneğin özefajial tutulumu değerlendirmek için baryum grafisi, trakeobronşial sistemi değerlendirmek için bronkoskopik muayene, göğüs duvarı ve mediastinal yapıları değerlendirmek için BTT çekilmesi gibi (8).

ETİYOLOJİ

MPM, insidansı gittikçe yükselen bir hastalıktır (9).MPM etyolojisinde asbest lifleri dışında fibröz zeolit (erionit) ve radyasyonda suçlanmaktadır (18). Bunlar içinde asbest, en sık suçlanan etkidir. Asbest lifleri içinde en sık suçlananlar krosidolit ve amosit lifleridir (8). Asbestle direkt temas yanında komşuluk yoluyla veya ev halkına ait maruziyet sonrası risk oluşması da söz konusudur ki burada sadece kısa süreli değil, aynı zamanda düşük seviyede maruziyet mevcuttur (64). Ayrıca asbest lifinin şekli ve yapısı da tümör insidansında önemli rol oynayan etkenlerdir. Çapı 0.25 mikrondan daha az ve uzunluğu 8 mikrondan daha fazla olan liflerin tümör oluşumunda daha aktif rol oynadıkları belirlenmiştir. Kısa ve ince lifler fagosite edildiklerinden daha az onkojeniktirler (8). Plevral mezotelyoma ve asbest arasındaki ilişki çok güçlü ve spesifik olup (38) son veriler mezotelyomanın sadece amfibol asbest lifleri tarafından oluşturulduğunu, krizotil asbest maruziyetinin bir rolü olmadığını göstermiştir (2,43,64). Quebec krizotil madenlerinde uzun süre toza maruz kalanlarda dahi MPM çok nadir olarak bildirilmiştir. Krizotilin hem akciğerde daha az tutulması, hem de dokuda eriyebilme özelliği sebebiyle daha az tehlikeli olduğu ileri sürülmüştür (64). Sridhar ve ark. kendi vakalarında % 75 oranında asbest maruziyeti bildirmişlerdir (57). Manzini evt ark. 80 vakalarının 79'unda asbest maruziyetini bildirmişlerdir (38). Adams ve ark. kendi vakalarında % 26 gibi düşük bir asbest anamnezi bildirmelerine rağmen, bu düşük oranı vaka dosyalarında asbest sorgusunun tam yapılmamasına bağlamışlardır (1). Brenner ve ark. ise vakalarında % 13 oranında asbest

maruziyeti bildirmişlerdir Ayrıca yine aynı araştırmacılar MPM'li vakalarında diğer kimyasal tozlara (taş kırıcıları, deri sektörü veya tekstil sanayi gibi) maruziyette bildirmişlerdir (14).

Bölgemizde ilk defa Yazıcıoğlu ve ark.larınca yapılan çalışmalarda Diyarbakıra bağlı Çermik, Çüngüş ve Ergani, Şanlı Urfa'ya bağlı Siverek ile Elazığ'a bağlı Maden yerleşim birimlerinde asbestli toprağın sıva ve badana malzemesi olarak kullanımı sebebiyle asbest'e maruziyet bildirilmiştir (11,52,66,67,68). Böylece bu yörelerde yaşayanlarda asbeste maruziyet, henüz hayatın ilk aylarında başlamaktadır. Bu bölgelerden alınan toprak numunelerinin kimyasal analizinde serpantin ve amfibol asbest lifleri ile, talk ve çok az miktarda opak madde ihtiva ettikleri belirlenmiştir. Bu çalışmalarda MPM görülme oranının asbestle temasın tespit edildiği bölgelerde, bu temasın saptanmadığı bölgelere göre 11.4 misli fazla olduğu bildirilmiştir (67). İçinde bulunduğumuz yarım yüzyıl içinde mesleki alanda asbeste maruziyet sebebiyle gelecek yüzyılda MPM insidansında artış beklenmektedir (2,43).

MPM primer olarak plevral kavite boyunca ve sonradan göğüs duvarı, mediasten, diafragma , batın ve retroperitoneal bölgeye yayılır (32).

MPM'de spesifik teşhis klinik, torasentez ve perkütan plevral biyopsi ile zor olabilir. Bazen teşhis için invaziv bir işlem olan torakotomiye gidilir ki bu yöntem bile teşhiste yetersiz kalabilir (36). Bu durumlarda özellikle malign ve benign plevral hastalıkların ayırımında BTT büyük öneme sahiptir. Ayrıca BTT , mezotelyomada preop evrede hastalığın yaygınlığını belirlemede ve göğüs duvarı, mediasten ve diafragma'nın tutulumunun tespitinde önemli olduğu gibi tedavinin takibinde de değerlidir (2,36,40,52).

MPM etyolojisinde önceden radyoterapiye maruziyette suçlanan etkenler arasındadır. Örneğin Adams ve ark. meme karsinomu sebebiyle ipsilateral radyoterapi verilen bir hastada sarkomatöz MPM geliştiğini bildirmişlerdir (1). Yine Brenner ve ark.'da Hodgkin hastalığı sebebiyle radyoterapi uygulanan 1 vakada aynı bölgede sarkomatöz MPM geliştiğini bildirmişlerdir (14). Ayrıca Kawashima ve ark. ise meme kanserinin tedavisi için 30 yıl önce radyoterapi uygulanmış bir MPM'li vaka bildirmişlerdir (32).

MPM etyolojisinde özetle şu faktörler suçlanmıştır (2,14,54,60):

-Asbest lifleri.

-Asbestiform mineraller: Amosit benzeri Montasite , Kufferite, Krosidolit benzeri Crossite, Glaucophane, Antofilit benzeri Gedrite, Ferrogedrite, Aktinolit-tremolit benzeri ferroactinolite, Garnierite tirodite gibi minerallerin vücutta bir çok kanser oluşumunda rol oynadıkları hem experimental çalışmalarda, hem de enviromental süreç içinde gösterilmiştir .

-Kaya mineralleri: Bunlar arasında Sepiolite, Palygorskitenin experimental çalışmalarda mezotelyoma oluşturdukları bildirilmiştir.

-Fibröz zeolit (Erionit): En potent karsinojenik ve fibrojenik fibröz mineraldir.

-İnsan yapımı mineral lifler: İnorganik sentetik yünlerdir. Yalnızca experimental çalışmalarda mezotelioma oluşturdukları tespit edilmiştir .

-MC 29 Avian Virus:Yalnızca civcivlerde karsinojeniktir.

-Kalsifikasyon tarafından plevranın kronik irritasyonu ve kronik inflamasyonu.

-Prenatal INH verilmesi.

-Ciddi akciğer hastalıkları.

-Tüberküloz

-Şimik pnömoni.

-Thoratrast, plutonyum, berilyum ve diğer karsinojenik maddelere maruziyet.

-Radyasyon.

Hastalığın etyolojisinde sigara suçlanan bir etken değildir (64).

KLİNİK BULGU VE SEMPTOMLAR

MPM'de klinik bulgu ve semptomlar nonspesifiktir (12,21,32) ve bu yüzden teşhiste güçlüklerle karşılaşılır (12). Başlangıç çoğunlukla sinsidir.Çoğu zaman başlangıç semptomları olarak kırıklık, genel halsizlik, anorexia ve kilo kaybı tespit edilir (8). MPM'de en önemli ve en sık görülen semptomlar dispne ve göğüs ağrısıdır (2,8,43,57). Buradaki dispne genellikle hastalığıdaki geniş plevral effüzyonla ilişkilidir (8,43). Bazı vakalarda asbestozis ve kılıflanmış akciğer, dispne oluşumunda rol oynayabilir (8). Burada görülen ağrı ise genellikle kronik ve persistan tarzda olup nonplevritiktir (43). Diafragmatik

tutulmuş sebebiyle omuza ve karın üst kısmına sıklıkla yayılır . Peritoneal tutulumda ise en fazla görülen semptomlar ağrı, abdominal distansiyon, generalize ağrı, konstipasyon ve seyrek olarak görülen bir bulgu olan diyare - anorexia ve ağırlık kaybının eşlik ettiği- sayılabilir (8,57). Bazı vakalar asemptomatik olup, tesadüfen çekilen akciğer grafilerinde mezotelyomadan şüphelenilerek teşhis edilirler (43,57). Ateş, terleme, kilo kaybı ve erken yorulma genelde mevcut olan diğer önemli bulgulardır (2). Nitekim bir çalışmada bu oran % 8 olarak bildirilmiştir (21). Yine deLajartre et al kendi vakalarında bu oranı % 10 olarak bulmuşlardır (23). MPM'li vakalar teşhis edildikleri esnada en fazla stage 1 veya 2 evresindedirler. Sridhar ve ark. semptomların başlangıcından teşhise kadar geçen süreyi ortalama 3 ay (0 ila 23 ay arası) tespit etmişlerdir (57).

Seyrek olarak bazı vakalarda senkopal atak, manik reaksiyonlar ve konvülsiyonlar gibi hipoglisemik bulgular meydana gelebilirse de hipoglisemi ve pulmoner osteoartropati en fazla sıklıkla benign mezotelyomada meydana gelir (8).

Plevral kitlesi mevcut olan ve karakteristik olarak persistan, acı veren bir göğüs ağrısı tarif eden hastalarda MPM ön planda düşünülmelidir (43).

MPM'de trombositoz, DIC, tromboflebit, Horner sendromu, sempatik sinir invazyonu, rekürrent larinjeal sinir paralizisi, akut parapleji oluşturan spinal kanal invazyonu, bilateral malign lenfajit, pulmoner emboli ve Coombs pozitif hemolitik anemide rapor edilmiştir (2,8).

MPM'de spontan pnömotoraksler çok nadir olarak görülür (54).

MM, plevra, periton ve perikard gibi değişik yerlerde ortaya çıkabilirse de en fazla plevrayı tutar. Plevra tutulduğu zaman en fazla sağ taraf ünilateral olarak tutulur (57).

RADYOLOJİ

Asbest ile ilişkili göğüs hastalıklarında 3 major duruma bağlı radyolojik bulgular oluşur (43).

1) Plevral plaklar, selim asbest plörezisi ve diffüz plevral kalınlaşma gibi plevral değişiklikler.

2) İnterstisyel fibrozis, yuvarlak (rounded) atelektazi ve transpulmoner bandlar gibi parenkimal akciğer hastalıkları.

3) Akciğer karsinomu ve plevral mezotelyoma gibi maligniteler.

Asbestoziste radyografik olarak retiküler baziller akciğer hastalıklarının bulguları tespit edilir. Bu görünümde değişik biçimde kistik veya retiküler bir patternde veya bazı durumlarda ince lineer bir görünümde olabilir. Bu hastalıktaki radyolojik bulguları, özellikle skleroderma veya romatoid artritte görülen idiyopatik pulmoner fibrozis veya kollajen-vasküler hastalıkta görülen bulgulardan ayırt edilemez. Yalnız radyolojik olarak plevral plakların görülmesi durumunda ise interstisyel hastalığın asbestozis olma ihtimali artar .

Göğüs radyografileri asbeste maruz kalan hastalarda interstisyel fibrozisi tespit etmede primer yardımcıdır. Özellikle İAF'ninin tespitinde film kalitesinin çok büyük önemi vardır. Örneğin yüksek voltajda çekilmiş bir filmde lezyonlar görülmeyebilir. Küçük interstisyel opasiteler ancak iyi bir dozda çekilen filmlerde belli olur. Oysa diffüz parenkimal akciğer hastalığını tanımlamak için daha sensitiv teşhis metodlarına ihtiyaç vardır. Bunlar arasında HRCT, gallium scanning ve bronko-alveoler lavaj sayılabilir (43).

Plevral fibrozis, sınırlı plevral plak ve DPK, asbest maruziyetinin en genel radyolojik manifestasyonlarıdır (56).

Plevral plaklar asbest maruziyetinin en sık rastlanan radyolojik belirtilerindendir. Bunların standart grafide tespitleri güç olabilir. Baker ve Greene, plevral plakların ancak % 68'inin standart grafide görülebileceğini ve bunların en iyi oblik grafide belirginleştiklerini saptamışlardır (43). Kalsifiye plevral plaklar (KPP) genellikle benignite lehine bir bulgudur. Leung ve ark. KPP'ların benign lezyonları göstermede % 92 spesifite ve % 46 sensitiviteye sahip olduklarını göstermişlerdir. KPP'lar mezotelyomada nadiren görülürler ki bunda tümör tarafından kalsifikasyonun absorbe edilmesi sorumlu tutulmuştur. (36). Miller ve ark. bu oranı % 20 olarak bulmuşlardır. KPP'ların ünilateral effüzyonla birlikte olmaları durumunda ayırıcı teşhiste MPM'ninde düşünülmesi gerekir (52).

Asbest maruziyetine bağlı olarak gelişen transpulmoner bandların standart akciğer filmlerinde görülmesi zordur. Burda lezyonların gösteriminde

BTT daha selektiftir (43). Aynı durum asbeste bağlı plevral plaklar ve kalsifikasyonlar içinde geçerlidir (8).

PP'lardaki kalsifikasyonların ancak % 15'i standart radyografilerde tespit edilebilir. Yine subplevral yağ görünümü, plevral plak görünümü ile karışabilir. Görünümün kalsifik olması PP lehine iken, fissür aralığına uzanması ise yağ dokusu lehine bir bulgudur. İkisinin ayırımında BTT büyük önem arzeder (43).

Asbeste maruz kalmış hastalardaki akciğer karsinomunun radyolojik görünümünü asbest maruziyeti olmayan hastalardakinden ayırmak imkansızdır. Burda tümör infiltrasyon tarzında, santral veya periferik kitle şeklinde veya atelettazi görünümünde tespit edilebilir. Yoğun pulmoner fibrozisli hastalarda periferik bir kitlenin mevcut lezyonlardan ayırımı oldukça güç olabilir ve görünüm akciğerde yama tarzında bir infiltrasyona benzeyebilir. Periferik nodüllerin en face plevral plaklardan ayırt edilmesi zor olabilir. Bu ayırımı yapmak için oblik filmler BTT oldukça yararlıdır (43).

MPM'de standart akciğer grafisinde saptanan bulgular genellikle nonspesifik ve yetersizdir. Plevral plaklarında standart akciğer radyografisinde tam tespiti mümkün değildir.. Bu durumlarda özellikle lateral ve oblik filmlerinde kullanılması gerektiği bildirilmiştir (43). Hillerdal genel popülasyondan alınan 200'den fazla göğüs radyografisi üzerindeki bir çalışmada hastaların % 19'unda sadece lateral yönden gözlenen plaklar olduğunu göstermiştir. Diğer otörler, plevral plakların ve özellikle de en face plakların farkedilmesinde oblik grafilerin önemli olduğunu göstermişlerdir. Baker ve Greene standart akciğer radyografisinin tek başına tespit edilen plakların sadece % 68'ini gösterdiğini, kalanların sadece oblik grafide saptanabildiğini göstermişlerdir (6). Oblik görünümle plakların saptanma oranını artırmalarına rağmen aynı zamanda okuyucular arasındaki değişkenliği de belirgin derecede değiştirdiklerinden yanlış pozitiflik oranını da artırırılar.

MPM'de serbest plevral mayinin tespitinde lateral dekubitus, kırıldakların invazyonunun tespitinde ise o bölgenin lokalize filmi yararlıdır (1).

En sık görülen radyografik bulgular, plevral effüzyon, diffüz irregüler plevral kalınlaşma, plevral kitleler ve daha az oranda olmak üzere kostaların destrüksiyonudur (11). Plevral kalınlaşma ve/veya lobüle kitlelerin varlığında özellikle standart grafiler önem arzeder. Tümörün fibröz komponentinin akciğeri

örtmesine bağlı olarak volüm kaybı, ipsilateral omuzun depresyonu ve sabitleşmiş göğüse ait bulgular belirlenebilir. Mediastinal plevra ve interlober fissürün tutulumu ise standart grafiden ziyade BTT'de belirlenir (52). Adams ve ark.ları plevral effüzyon sebebiyle plevral kalınlaşmanın görülemeyeceğini bildirmişlerdir (1).

MPM'nin en sık görülen bulgusu plevral effüzyon olmakla beraber bu bulgu spesifik değildir (1,11,36,43). Mayi toplanmasının esas sebebi lenfatik obstrüksiyondur ve genellikle mayi eksuda vasfındadır (36). Plevral effüzyon, bazen belirgin plevral kitle veya kalınlaşma olmaksızın tek bulgu olabilir (40). Leung ve ark. çalışmalarında % 7.6 oranında neoplastik plevral tutulumun tek bulgusu olarak plevral effüzyon bildirmişlerdir (36). Maffessanti ve ark.'larında plevral kalınlaşma yokluğunda neoplastik teşhisin ekarte edilmemesini önermişlerdir. Nitekim bu araştırmacılar, yaptıkları çalışmada plevral kalınlaşması olmayan 112 hastanın 7'sinde malignite bildirmişlerdir (11,36). Ancak aynı durum metastatik plevral lezyonlarda da görülebilir (36).

BTT, mezotelyoma ve metastatik lezyonları belirlemede spesifik değildir (21,36,43). Ancak malign ve benign plevral hastalıkların ayırımında büyük önem arzeder ve bu endikasyonda 4 önemli bulgu başlıca rolü oynar (11,36).

a)Kabuk tarzında diffüz plevral kalınlaşma. (Spesifitesi % 100, sensitivitesi % 41).

b)Nodüler plevral kalınlaşma. (Spesifitesi % 94, sensitivitesi % 51).

c)1 cm'den daha fazla genişlikte parietal plevral kalınlaşma.(Spesifitesi % 94, sensitivitesi % 36).

d)Mediastinal plevral tutulum. (Spesifitesi % 88, sensitivitesi % 56).

Malign hastalar, bu lezyonlardan en az birine sahiptirler (36).

Bazen plevral bir effüzyon olmadan da mezotelyoma plevral bir kitle veya diffüz plevral kalınlaşma şeklinde görülebilir. Ayrıca asbeste ait diğer radyografik bulguların (Plevral plaklar ve/veya interstisyel fibrozis) MPM'de görülmesi relatif olarak yaygın değildir ve sadece vakaların % 20'sinde tespit edilebilir (43).

BTT ayrıca MPM'nin tutmadığı alanlardaki plevral plakların tespitinde de çok yararlıdır. Bu plakların tespiti, mezotelyoma teşhisini düşündürür (43).

Ayrıca preoperatif dönemde çekilen BTT hastalığının yaygınlığının değerlendirilmesini sağlar (2).

Ancak BTT, erken rekürrenslerin tespitinde yetersiz bulunmuştur (58). Ayrıca diafragmatik tutulumun değerlendirilmesinde de yeterli bulunmamıştır (8).

Hiler lenfadenopati, nodüler pulmoner metastatik lezyonlar, bilateral ayrı plevral kitlelerin BTT'de tespiti durumunda MPM'den ziyade metastatik karsinom düşünülmelidir (1). Kabuk gibi kalınlaşmış plevranın hızlı progresyonu, göğüs duvarına direkt yayılım ve kostaların invazyonu durumunda ise metastatik karsinomdan ziyade MPM düşünülmelidir (55). Çünkü bu lezyonlar plevranın metastatik tümörlerinde sık görülmez (43). Yine bir hemitoraks sağlamken diğer taraf hemitoraksında plevranın yoğun olarak tutulumu ağırlıklı olarak MPM'yi düşündürürken, her iki hemitoraksta plevranın diffüz tutulumu ise daha ziyade metastatik adenokarsinomu düşündürür (1).

MPM'de görülebilen spesifik ve nonspesifik lezyonlar Tablo-3'te gösterilmiştir.(1).

Tablo-3:MPM'de spesifik ve nonspesifik bulgular.

SPESİFİK BULGULAR.	NONSPEFİK BULGULAR.
1.Nodüler plevral kalınlaşma.	1.Serbest plevral mayi
2.İnterlobar fissürlerin irregüler kalınlaşması	2. Kostofrenik açının mayi veya kalınlaşma sebebiyle küntleşmesi.
3. Dominant kitle görünümü.	3. Kıkırdakların invazyonu.
4.Tutulan hemitoraksta volüm kaybı.	

Plevral kalınlaşma özellikle plevral effüzyon varlığında tespit edilmeyebilir. Bu durumda torasentez sonrası film çekmek gerekir (1).

Her ne kadar, karsinomlardan kaynaklanan diffüz plevral metastazlarda arasına diffüz nodüler plevral kalınlaşma oluşturabilirse de genellikle bu durumda bilateral ayrı plevral kitleler şeklinde olur. Ayrıca metastazlar, fissürün irregüler kalınlaşması veya metastatik neoplazmın akciğeri kılıf tarzında sarması sebebiyle volüm azalmasına da sebep olabilir (1).

Plevral kompartımanın tutulumundan dolayı pek çok hastada tutulan tarafta volüm kaybı görülür (21). Mediasteninin fikse olması ve tutulan tarafta

volüm kaybı MPM'nin diagnostik bulguları olarak ileri sürülmüşse de (32) bazı malign ve benign hastalıklarda da görülebileceğinden önemi azdır (21,36).

İnterlobar fissürlerin tutulumu ile beraber plevranın kalınlaşması ve atelektazi, mezotelyomanın BTT'de saptanan en erken bulgularıdır (2,3,36). İnterlobar fissürlerin tutulumu başka yerde görülen plevral tutulumla benzer şekilde kalınlaşma veya nodülarite tarzında görülür (32). Serbest plevral mayi, lokalize plevral mayi ve fibrozise bağlı plevral kalınlaşma, interlobar fissürleri etkilerse de bu durumlar hemen her zaman MPM'ye bağlı olarak görülen irregüler ve nodüler plevral kalınlaşmadan ziyade fissürlerin az miktarda kalınlaşmasına neden olurlar (1). Fissürde nodülarite görülmediği zaman bazen tek başına plevral kalınlaşmayı effüzyondan ayırmak güç olabilir. Ayrıca horizontal görünümü sebebiyle BTT'de minör fissürün değerlendirilmesi güçlük arzedebilir (32).

Mediastinal plevral kalınlaşması olan vakalarda genellikle perikardial kalınlaşma da tespit edilir. Vakaların çoğunda mediastinal plevral tutulumu perikardial tutulumdan ayırt etmek imkansızdır (32).

Rusch ve ark.larınca yapılan çalışmalarda diafragmanın değerlendirilmesinde, göğüs duvarı ve mediastinal lenf bezlerinin belirlenmesinde BTT'nin sınırlı bir değere sahip olduğu gösterilmiştir (5,10,12,23).Yaygın plevral hastalığın sıklıkla hiler ve orta mediastinal nodal anatomiyi kuşatması ve onu belirsizleştirmesi bu lenfadenopatinin değerlendirilmesindeki güçlüğün bir sebebi olabilir (32). Ayrıca bazı durumlarda kitlenin tayininde radyografi başarılı olamaz ve BTT sonuçları mayi varlığı hariç normaldir (12).

MPM'nin akciğer parankimine penetre olması nadirdir (11). Genelde bu tümörde lokal yayılım sözkonusudur.

Diffüz plevral kalınlaşma, genellikle plevral plaklardan çok daha az sıklıkla asbest maruziyetinin bir manifestasyonudur. Tek başına nodüler plevral kalınlaşma saptandığında ise bunun MPM'dan ayırımı güçtür (17).

TEŞHİS METODLARI

A)SİTOLOJİ VE PLEVRAL BİYOPSİ.

KPİB, teşhis değeri olan ve komplikasyonu oldukça az görülen bir tanı metodudur. İlk defa 1954 yılında De Francis ve arkadaşlarının Vim - Silverman iğnesini kullanarak plevra epanşmanı bulunan 6 hastanın 2'sinde tüberkülozun histopatolojik teşhisini kanıtlanması üzerine parietal plevra biyopsisinin teşhis değeri anlaşılmıştır (26,31,33). Daha sonra Harvey, 1958 yılında Franseen iğnesini kullanarak 13 vakada (% 31) tüberküloz ve malignite teşhisini koymuştur (26). Parietal plevra biyopsisi için Abram's, Castellin, Cope, Vim - Silverman, Franseen, Kerison - Ranguer, Ramel gibi bir çok biyopsi setleri kullanılmaktadır. Özellikle Abram's biyopsisi ile daha geniş doku örnekleri alınabildiğinden diğer iğnelere göre üstünlüğü mevcuttur (8). Plevral biyopsi ile tanı koyma olasılığı Tbc ve fungal enfeksiyonlarda yüksektir (33). Plevra biyopsisi Tbc'da % 60-80 oranında teşhisi sağlar (28,42). Buna karşın bu oran malign plörezilerde % 40'tır (33). Beauchamp ve ark. KPİB uyguladıkları vakalarının hiç birinde komplikasyon gelişmediğini belirtmişlerdir (9). Plevral iğne biyopsisi vakaların %39 ila % 60'ında teşhis koydurucudur (12). Plevral mayi tetkikleri teşhiste yetersiz olduğu zaman plevral biyopsi mutlaka yapılmalıdır (8). En tecrübeli kişiler tarafından dahi iğne biyopsisinin teşhis değeri % 40 - 60 arası bulunmuştur. Ayrıca malignensilerde KPİB'nin tek başına teşhis değerinin % 40 - 70, sitolojik bulgularla kombine edildiğinde ise bu oranın % 90'a çıktığını bildiren çalışmalar vardır (8). Literatürde mezotelyomanın teşhisinde mayi sitolojisinin doğruluğu % 0 - 64 arasında değişir, ama genellikle oran düşüktür. Plevral iğne biyopsisinde rapor edilen doğruluk ise % 6-38 arasında değişir (7). Beauchamp ve ark. Abrams iğne biyopsisini kullanarak KPİB uyguladıkları 7 vakanın 5'inde (% 71), BTT eşliğinde ise Greene iğnesinden yararlanarak 6 vakanın 5'inde (% 83) teşhise gitmişlerdir ki toplam 12 hastaya 13 defa KPİB uygulamış ve bunun 10'unda (% 77) teşhise gitmişlerdir (9). Adams ve ark. ise MPM'li vakalarında % 48 oranında malign hastalık, % 10 oranında kesin MPM teşhisi bildirmişlerken ayrıca inflamasyon ve fibrozisinde sıkça rapor edildiğini ifade etmişlerdir (1).

Gelder ve ark. Abrams iğne biyopsisini kullanarak % 68 oranında teşhise gittiklerini bildirmişlerdir (61). Burada özellikle alınan dokunun küçüklüğü teşhise gitmedeki en büyük sorunu oluşturur (2). Aisner, teşhise gitmek için büyük doku örneklerinin alınması gerektiğini belirtmiş ve bununda plöroskopi ve torakoskopi ile mümkün olduğunu bildirmiştir (2). Bu metodların sensitivitesinde % 20'lik düzelme, tümör markerlarının kullanımı ile sağlanabilir ki bunlar arasına yanlış negatif sonuçları belirleyebilir, hatalı pozitif sitolojik sonuçları (reaktif mezotelyal hücreleri) ekarte edebilir ve mezotelyoma ile adenokarsinom arasındaki ayırımı sağlayabilir (12). Herbert ve Gallaher, bu geleneksel metodların sensitivitelerinin iyi olmadığını ve bu yüzden açık akciğer biyopsisinin tercih edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (29).

MPM'nin kesin teşhisi için plevradan biyopsi alınması ve histopatolojik incelenmesi şarttır. Eskiden kapalı plevral iğne biyopsisi ile alınan dokunun küçük olması sebebiyle sonuçlar genellikle yeterli olmazdı ve bu yüzden bir çok hasta diagnostik torakotomiye giderdi. Küçük miktarda biyopsi alınmasının bir dezavantajıda özellikle pulmoner adenokarsinomdan epitelyal MPM'yi ayırt etmede güçlük görülmesidir. Son yıllarda daha doğru histopatolojik tetkiklerin kullanılmasıyla patologlar, daha kolay teşhise gidebilmektedirler. Teşhise gidişte torakotomi daha selektif ise de bu işlem sonrasında tümörün göğüs duvarına invazyonu ve sonuçta kronik ağrıların oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu işlem esnasında uygulanan genel anestezinin de bir takım komplikasyonları mevcuttur. KPIB ile teşhise gidilmesiyle diagnostik torakotomi endikasyonu ortadan kalkar (9). Ayrıca yeterince doku örnekleri alındığı zaman tüm mezotelyomaların mixt tipte görüleceğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (8).

MPM'li vakaların büyük bir kısmında plevral effüzyon gelişir. Bu mayi hemen her zaman eksuda vafındadır (59). Aisner, mevcut tümöral hadiseye rağmen, sitolojik tetkikin çoğu zaman negatif olduğunu bildirmiştir (2). Adams ve ark. plevral mayi sitolojisi çalıştıkları 69 MPM'li vakanın 38'inde (% 55) malign hücreleri negatif, 9'unda (% 13) atipik hücreler (bu hastaların 4'ünde MPM düşünöldü) ve 22 hastada (% 32) pozitif malign hücre (bu vakaların 7'sinde MPM, 4'ünde adenokarsinom hücreleri rapor edilmiş) tespit etmişlerdir (1). Brenner ve ark. MPM'li vakalarında plevral mayi sitolojik tetkikinde % 37

oranında malign hücreleri belirlemişlerdir ki kesin MPM teşhisi bu vakaların % 12'sinde konmuştur (14). Van Gelder ve ark. MPM'li vakalarda % 60 oranında pozitif sitoloji bildirmişlerdir Boutin ve ark. hastalarının % 34'ünde pozitif sitolojik sonuç (malign hücrelerin anlamlı oluşu) bildirmişlerdir (12).

Özellikle plevral mayi sitolojisi ile reaktif hücrelerin neoplastik olanlardan ayırımı belirgin derecede güçlük arzedebilir. Mayide karyotip analizi ve immünohistokimyasal boyaların yapılması değişik antiteler arasındaki ayırımı yardımcı olur (8). Ayrıca adenokarsinom ile mezoteyomanın ayırımı için PAS, CEA, keratin ve hyalüronik asit çalışılmalıdır.

MPM'de plevral mayide normal mezotelyal hücreler, differansiye ve undifferansiye malign mezotelyal hücreler, çok sayıda lenfosit ve polimorfonükleer hücreler tespit edilir (8).

MPM'de plevral mayi sitolojisi teşhisi düşündürebilirse de MPM'nin kesin teşhisi doku muayenesi ile olur (8).

B)TORAKOSKOPI.

MPM'nin teşhisinde sitoloji ve KPİB'nin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabilecek güvenilir metodlardan biride video-assisted torakoskopi (VATS)'dir (8,12). Bir çok hastada torakoskopi ile plevral aralığın tam muayenesi ve yeterli derecede biyopsi alınması mümkündür. Torakoskopi: 1) Parietal, visseral ve diafragmatik plevradan seçilen biyopsi bölgelerinden sağlanan örneklerle teşhise götürür. 2) Hastalığın evrelendirilmesinde ve uygun tedavinin belirlenmesinde yol göstericidir (12).

Torakoskopinin teşhis koydurtmadaki güvenilirliği açık torakotomiye benzer olduğu halde çok daha az invazivdir ve genellikle hastanede kalış süresini de çok kısalttığından (ortalama 1 gün) iş gücü kaybını da belirgin derecede azaltır. Boutin ve ark. torakoskopi uyguladıkları vakaların % 98'inde kesin teşhise gittiklerini belirtmişlerdir. Lewis ve ark. ile Hirsch ve ark. ise % 100'lük kesin teşhis bildirmişlerdir (12). Bir istisna olarak Law ve ark. torakoskopi yaptıkları 23 hastanın 13'ünde teşhise gidebildiklerini bildirmişlerdir. Yine yapılan değişik çalışmalarda % 60 -75 civarında diagnostik değerler bildirilmiştir (9). Gelder ve ark. ise % 87 oranında başarı bildirmişlerdir (61). Torakoskopide mortalite çok düşük olup (1/8000),

komplikasyonlar minordür ve nadirdir. Torakoskopinin erken dönem komplikasyonları arasında yaygın subkutanöz amfizem, lokalize veya yaygın plevral infeksiyon, hemotoraks, geçici hipertermi sayılabilir. Geç dönem komplikasyonları içinde özellikle optik forsepsin göğüs duvarına uygulandığı yerde tümör invazyonu görülebilir. Mevcut komplikasyon torasentez veya kapalı plevral biyopsi manipülasyonlarından sonra da görülebilir. İşlem sonrası lokal radyoterapi ile bu komplikasyon önlenir (12).

Torakoskop uygulanmasının tek engeli yaygın adezyonların varlığıdır. Optik forsepsin uygulanması ve artifisyel pnömotoraksın oluşturulması için gerekli en küçük kavite, en az 10 cm derinlikte ve 10 cm uzunluğunda veya genişliğindedir. Her ne kadar rigid torakoskopi seçilecek alet ise de yeni fleksibl video endoskoplar ile de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Video-endoskoplar, video ekranında plevranın optimal görülmesine izin verilerse de onların operasyon kanalları, yeterli biyopsi örneklerinin tekrar alınması için yetersiz kalır. İşlem esnasında adezyonların ortadan kaldırılması için YAG lazer veya elektrokoterizasyon uygulanabilir (12).

Torakoskopide plevral kitleler, plevral kalınlaşma (nodüler veya diffüz) gibi belirgin görünümün yanında kalınlaşmış ve konjesyone plevral görünümün tespiti nonspesifik enflamasyonu düşündürür ki bu da muhtemelen erken evredeki mezotelyomaya bağlıdır. Yine Whitaker ve ark. in situ mezotelyoma varlığında radyografik bulguların tamamen normal olabileceğini ve plevrada kum gibi granülasyonların tek bulgu olabileceğini belirtmişlerdir (65). Yine McCaughey ve ark. fibrotik plörezinin tek bulgu olduğu bir kaç hasta rapor etmişlerdir. Böyle hastalarda makroskopik teşhisin mümkün olmaması sebebiyle genellikle inflamasyonun en fazla olduğu bildirilen parietal plevra, diafragma ve kostovertebral birleşme yerinden biyopsi alınması önerilmiştir (12).

Torakoskopinin özellikle aşağıdaki endikasyonlarda kullanılması tavsiye edilmiştir (12):

1) Önceden asbest maruziyeti mevcut olup plevral effüzyon, ampiyem veya spontan pnömotoraks tespit edilen vakalar :Bu grup vakalarda mezotelyoma mevcut olduğu halde sitolojik bulgular yanlış negatif sonuçlar verebilir.

2) Özellikle asbest maruziyetinin tespit edildiği bölgelerden gelen ve açıklanamayan plörezisi olan vakalarda.

Ayrıca torakoskopinin, kapalı plevral biyopsi veya sitolojik tahlil yapıldığı halde teşhis konamayan vakalardaki yeri de tartışılmaz.

Adams ve ark. torakotomi uyguladıkları 75 vakanın 4'ünde insizyon yerinde tümör yayılımını belirlemişlerdir (1). Boutin ve ark. ise torakoskopi uyguladıkları 20 hastaya işlemden 10 - 15 gün sonra 3 günlük sürede torakoskop giriş yerine 21 Gy'lık lokal radyoterapi vermiş, diğer 20 hastaya ise mevcut işlem uygulamamışlardır. Radyoterapi verilen hastaların hiçbirinde torakoskop giriş yerinde metasaz - subkutan metastaz - tespit edilmemişken diğer 20 hastanın 8'inde (bunların 5'inde torakoskop trokarları veya göğüs tüpü giriş yerinde ve/veya 7'sinde torasentez veya biyopsi iğnesinin giriş yerinde) metastaz tespit edilmiştir. Bu bulgular eşliğinde MPM'li hastalarda diagnostik invaziv işlemlerden sonra lokal radyoterapi uygulanması önerilmiştir . Radyoterapinin iğne biyopsisinden 1 ay , torakoskopiden 10 - 15 gün sonra ve tüm skar yerlerine 10 - 30 Gy dozunda uygulanması tavsiye edilmiştir. (12).

C)ÖZEL İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYALAR VE DİĞER PARAMETRELER.

MPM'nin histopatolojik olarak diğer antitelerden (adenokarsinom, reaktif mezotelyal hiperplazi gibi) ayırımı çoğu zaman güçlük arzeder. Bu durumlarda, kullanılacak bazı özel boyaların ayırımda çok büyük önemleri vardır.

Hyalüronik asit, MPM'ların epitelyal ve mixt tiplerindeki epitelyal komponentlerde imal edilirken adenokarsinomda imal edilmez (62). Hyalüronik asit gibi mukopolisakkaritlerin varlığını gösteren koloidal demir ve alcian mavisini gibi histokimyasal maddeler pozitif oldukları zaman dokunun MPM olduklarını gösterirler. Boyanan maddeler gerçekte hyalüronik asit olsun veya olmasın, örneğin kondroitin sülfatla, hyalüronidaz ile dokunun ön işleme tabi tutulmasıyla anlaşılabilir (9,62). Bununla beraber tüm mezotelyomalar hyalüronik asit imal etmez ve bundan dolayı koloidal demir ve alcian mavisinin negatif reaksiyonu MPM'yi ekarte ettirmez. Son zamanlarda diastaz ile PAS boyasından yararlanılmaktadır. PAS, adenokarsinomlarda bulunan müsin ve mezoteliomalarda bulunan glikojeni boyar. Epitelyal malign mezotelyomada bulunan glikojen genellikle zayıf olarak, granüler tarzda salınır ve diastaz

vasıtasıyla sindirilir. Adenokarsinomların mûsini ise diastaz sindirimine dirençlidir. Bu yöntemde diastaz testi ile beraber PAS, adenokarsinom veya MPM'nin teşhisine daha iyi bir destek sağlayabilir (9). Bununla beraber adenokarsinomların tümü mûsin oluşturmaz ve onun içindirki PAS'a negatif bir boya adenokarsinomu ekarte ettirmez (9,62).

İmmünohistokimyasal çalışmalarda en fazla kullanılan antikor, CEA'ya karşı olandır. Zira CEA, en fazla sıklıkla adenokarsinomda bulunur, fakat nadiren de olsa epitelyal mezoteliomada da reaksiyon verebilir. Fakat burdaki reaksiyon, adenokarsinomdan ayırt edilebilecek kadar zayıf bir reaksiyondur. Ama yine de nadirende olsa CEA'ya karşı epitelyal mezotelyomada da kuvvetli reaksiyon görülebilir. Sitoplazmik keratine karşı yüksek molekül ağırlıklı antikor, epitelyal MPM'da yüksek bir pozitiflik gösterir, ama aynı pozitiflik sıklıkla adenokarsinomda da görülür. Ayrıca vimentine karşı monoklonal antikorlardan da faydalanılabilir, fakat bunun spesifitesi ve sensitivitesi daha azdır (9).

CEA'dan yararlanılarak yapılan mûsin ve immünoperoksidaz boyaları adenokarsinomun ekarte edilmesinde böylece izole vakaların seçiminde yararlıdır. CEA veya Leu-21 kullanılarak yapılan immünoperoksidaz boyaları adenokarsinomdan mezotelyomayı ayırmada yararlı olabilir. İmmünoperoksidaz boyama, genellikle peroksidaz için pozitif sonuç verir. Leu-21, BER-EP 4, B72-3 ve CEA boyaları genellikle mezotelyomada negatif sonuç verir. Sridhar ve ark. 50 MPM vakası üzerinde yaptıkları çalışmalarda mûsin boyasını 5 vakada kullanmış ve negatif sonuç almış, 25 hastanın 2'sinde immünoperoksidaz boyaları kullanarak zayıf pozitiflik veren CEA seviyelerini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada immünoperoksidaz boyaları kullanılarak, 25 hastada keratin pozitif bulunmuş, Leu -M1, çalışılan 3 vakada bulunamamış ve hyalüronidaz-alcian mavi boyası çalışılan 4 vakada pozitif sonuç vermiştir (57). Adams ve ark. kendi çalışmalarında pozitif oldukları zaman MPM teşhisini ekarte etmek için, ~~diastazla sindirilmiş PAS ve mûsikarmin boyalarını~~ yararlı bulduklarını bildirmişlerdir. Ayrıca alcian mavisi ve koloidal demir gibi mukopolisakkaritler için gerekli boyaları ise teorik olarak yararlı bulduklarını, fakat pratikte asit mukopolisakkaritlerin rutin dehidrasyon ve temizleme işlemleri esnasında dokuda solmaya meyilli olmaları sebebiyle sınırlı derecede yararlanılabilecek tetkikler olduklarını belirtmişlerdir (1).

Kwee ve ark. diffüz mezotelyoma, reaktif mezotelyal hiperplazi ve metastatik adenokarsinom arasındaki ayırım için histokimyasal boya, CEA için immünohistokimyasal boya ve ana nükleer bölgenin ölçülmesi yoluyla bazı morfometrik çalışmalar yapmışlardır. Hyalüronidaz sindirimi ile süprese edilen veya azaltılan hyalüronik asit aktivitesi MM'lı vakaların % 49'unda bulunmuş, ancak mevcut durum plevral metastaz veya mezotelial hiperplazide bulunmamıştır. Diastaz sonrası PAS ile pozitif boyama sekonder plevral tümörlü vakaların % 60'ında pozitif bulunurken benign veya malign mezotelyal lezyonlarda pozitiflik tespit edilmemiştir. CEA pozitifliği plevral metastazlı vakaların % 64'ünde pozitif bulunurken mezotelyal neoplazmlı veya proliferasyonlu vakalarda pozitiflik saptanmamıştır. Plevral metastaz veya mezotelyomadan benign mezotelyal proliferasyonun ayırımında ana nükleer bölge, anlamlı derecede efektif bulunmuştur. (Benign lezyonlar da $23.7 \pm 8 \text{ m}\mu^2$, malign mezotelyoma ve sekonder karsinomlar için $55 \text{ m}\mu^2$). Buna karşın MM ve metastatik karsinomlarda gerçekte ana nükleer bölge eşdeğerdir. Özetle, metastatik karsinomların % 88'i diastaz - PAS ve CEA boyalarının kombine kullanımı ile mezotelyomalardan ayrılabilir. Tüm malign plevral lezyonlar ana nükleer çapın kantitatif ölçümü ile benign mezotelyal hiperplaziden ayrılabilir (8).

MPM ve adenokarsinomun ayırımında plevral mayi veya dokuda yararlanılabilecek bazı çalışmaların kısa özeti tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4:MPM ve adenokarsinom ayırımında kullanılan bazı parametreler.

PARAMETRE	ADENOKARSINOM.	MEZOTELYOMA
PAS (yalnızca hücrede)	Kuvvetlice pozitif.	Negatif.
CEA (Hücre ve mayide)	Kuvvetlice pozitif. (Veya 30ng/ml)	Zayıfpozitif (Veya 5 ng/ml).
KERATİN (Yalnızca hücrede)	Negatif veya zayıf periferal boyalanma	Homojen boyalanma ile güçlü pozitiflik.
HYALÜRONİK ASİT. (Hücre veya mayide)	Negatif.	Pozitif.

Hem musikarmin, hemde diastazla sindirilmiş PAS boyaları, sitoplazmik vaküollerini değerlendirmek için kullanılan testlerdir (1). Mezotelyomada nadir olarak görülen pozitif müsikarmin boyası, kuvvetli bir ihtimalle adenokarsinomu

düşündürür. Diastaz sindirimden önce ve sonraki PAS boyası, alcian mavisi boyası ve kollidal demir boyasında metastatik olandan mezotelyomayı ayırmada yararlıdır (2).

Beauchamp ve ark.'nın MPM ayırıcı teşhisinde kullandıkları test sonuçları Tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo -5 :Adenokarsinom ve MPM ayırımında kullanılan bazı testlerin sonuçları.

	Materyal sayısı.	Pozitif.	Negatif
Adenokarsinom için			
Vimentin	1	0	1
CEA için Ak	9	0	9
Diastazlı PAS	9	0	9
MPM için			
Alcian mavisi	8	8	0
Kolloidal demir.	3	2	1
Keratine karşı Ak	16	16	0

Son zamanlarda kullanılan antimezotelyal antikorlarla ümit verici sonuçlar bildirilmiştir (9). Yapılan bir çalışmada MM ile non-neoplastik plevral mezotelyumun ayırımında 14F10 ve 6F10 monoklonal antikorlarından faydalanılarak c-fos protein ve c-myc protein immünoreaktivitesi araştırılmış ve c-myc immünoreaktivitesinin neoplastik mezotelyal hücrelerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (46)

ELEKTRON MİKROSKOPİSİ

Elektron mikroskopistinin tecrübesi ve tespitteki tekniklere bağlı olarak metastatik adenokarsinom ve epitelyal mezotelyoma arasındaki ayırımda EM ile yapılan ultrastrüktürel çalışmalar yol göstericidir (8,9). Elektron mikroskopunda MPM'nin epitelyal formunda çok sayıda uzun, ince, dallanmış görünümde mikrovilluslar, desmozomlar, yoğun tonofilamenler ve poligonal hücrelerde intrasellüler lümen formasyonu tespit edilir. Sarkomatöz tipte ise uzamış nükleuslar ve bolca düzensiz endoplazmik retikülün tespit edilir (2). Özellikle küçük biyopsi materyallerinden teşhise gitmede EM çok faydalıdır (8).

Histopatolojik tetkikte ışık mikroskopunun yetersiz olduğu durumlarda özellikle hücre yüzeyinde gerilmiş mikrovillusların ve multipl sitoplazmik tonoflamanların görülebilmesi için elektron mikroskopisinden yararlanmak şarttır (27).

Tüm popülaritelerine rağmen elektron mikroskopisi olsun, keratin ve CEA için immünoperoxidaz boyaları olsun diğer antiteler ve MPM ayırımında henüz güvenilir ayırt edici parametreler değildir (1).

LABORATUAR BULGULARI

Plevral mayi sıklıkla pleomorfiktir, yani hastalığın evresine bağlı olarak seröz, sero-hemorajik veya hemorajik vasıftadır. Mayi eksudatif vasıftadır ve tümör geniş ise azalmış glukoz ve pH seviyeleri tespit edilebilir. Bazen yüksek miktardaki hyalüronik asit'e bağlı olarak mayi visköz vasıfta olabilir. Yalnız plevral mayide hyalüronik asit seviyesinin tespitinin MPM'de fazla bir önemi yoktur (8).

MPM'de sedimentasyon oranı normal veya yüksek olabilir. Ayrıca hafif derecede bir anemi de tespit edilebilir. Özellikle peritoneal mezotelyomalı vakalarda bazen hipergamaglobulinemi, eozinofili ve trombositoz oluşabilir. Aynı zamanda uygunsuz ADH sendromu da bazı vakalarda tanımlanmıştır. Bunun vagal sinirin mekanik stimülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Yine seyrek bir durum olarak görülen hipoglisemiye bağlı uykuya eğilim, aşırı terleme, tremor, kas seğirmeleri, hipotermi ve manik reaksiyonlar gibi nörolojik bulgulara rastlanabilir (8).

Serum CEA seviyesinin yükselmesi MPM'da nadir görülen bir durumdur (57).

MPM'de de düşük pH oranı tespit edilebilirse de plevral mayi pH'sının 7'nin altında olması muhtemel teşhisleri 3'e indirir:

- 1) Özefajial rüptür : Bu durumda plevral mayi pH'sı karakteristik olarak (6 civarındadır.
- 2) Ampiyem: pH oranı 6.00 - 7.29 arasındadır.
- 3) Romatoid plörezi: pH 7.00'dır. (17).

SURVİYİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

MPM'de uygulanan değişik tedavi yöntemlerine rağmen süriyde olumlu bir değişiklik elde edilememiştir.

MPM'de surviy'i gösterebilecek parametreler üzerine değişik çalışmalar yapılmıştır. Gottehrer ve ark. yaptıkları bir çalışmada plevral mayi pH'sı ve plevral mayi/serum glukoz oranı ile sürvi arasında bir ilişki belirlemiştir, plevral mayi protein, LDH, eritrosit ve lökosit sayımı ve plevral mayi/serum protein ve LDH oranları ile sürvi arasında bir ilişki belirleyememişlerdir. Bu çalışmada düşük pH (pH (7.30) plevral effüzyonlu hastalarda sürvi, plevral mayi pH'sı (7.30 olanlardan daha kısa bulunmuştur (Yaklaşık 7 ay daha uzun bir sürvi mevcut). Yine bu çalışmada plevral mayisinde düşük pH tespit edilen vakalarda düşük glukoz seviyesi de tespit edilmiştir. Ayrıca sözü edilen çalışmada diğer maligniteler ile oluşan plevral effüzyonlar ve MPM'li vakalardaki effüzyonlardaki ortalama plevral mayi pH'sı, glukoz, LDH, protein, eritrosit ve lökosit sayımları karşılaştırılmış, sonunda iki grup arasındaki tek farklı parametrenin plevral mayi pH'sı olduğu belirlenmiştir. MPM'deki plevral mayi pH'sı ($7.22 \pm .06$) diğer maligniteler sebebiyle oluşan malignitelerden ($7.33 \pm .01$) önemli derecede düşük bulunmuştur. MPM'de plevral mayideki düşük pH ve glukoz seviyelerinin izahı için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Fibrozis ve/veya tümör sebebiyle oluşan anormal plevral membran sebebiyle kandan plevral aralığa bozulmuş glukoz transferi ve plevral aralıktan dolaşıma azalmış hidrojen iyonu akışı öne sürülen ve genelde kabul edilen mekanizmalardan biridir. Yine plevral yüzeyde artmış malign hücre sayısının mayideki düşük glukoz seviyesinden direkt sorumlu olduğu da ileri sürülmüştür (27). Bununla beraber sonraki çalışmalarda bu durumu destekler bulgulara rastlanmamıştır.

Önceden benign plevral effüzyonu olduğu bilinen bir vakada plevral mayi pH'sında azalmanın tespit edilmesi malign transformasyon için bir gösterge olabilir. Düşük pH'lı plevral effüzyon, benign plevral mezotelyoma da malign değişimin görüldüğü hastalarda rapor edilmiştir. Yine tedaviye yanıtta tümörün

yaygınlığının belirlenmesi en önemli gösterge olmasına karşın mayi pH ve glukoz tayinide bu konuda yol gösterici olabilir (27).

Yapılan başka bir çalışmada yaş, sex ve sigara içiciliği ile sürvi arasında bir ilişki belirlenmemiştir. Yine aynı çalışmada erken evredeki hastalıkta, iyi performans durumunda, semptomların daha uzun süreli olmasında, ağrı yokluğunda, plevranın primer olarak tutulumu, kombine cerrahi ve kemoterapi ile tedavi edilenlerde daha uzun bir survi bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada asbest maruziyeti belirlenen vakaların, maruziyetin belirlenmediği vakalardan daha uzun yaşadıkları saptanmıştır (16 aya karşın 8 ay) (57). Chahinian ve ark. ise mevcut sürviyi 13 aya karşın 10 ay olarak bildirmişlerdir (18). Yine antrasiklinlerin kullanıldığı kemoterapide 21 hastanın 19'unda remisyon sağlanırken nonantrasiklinlerin kullanıldığı 13 vakanın hiç birinde remisyon sağlanmamıştır (57). Aisner ve ark. 4 ila 18 ay arası ortalama sürvi bildirmiş ve erken yaş, erken evre, epitelyal tip, göğüs ağrısının olmaması, iyi performans durumu ve normal trombosit sayımını daha iyi sürviye eşlik eden bulgular olarak bildirmişlerdir (2).

Manzini ve ark. ise kendi çalışmalarında aşağıda yazılı etkenlerin sürvi üzerinde olumlu etkiye sahip olduklarını bildirmişlerdir (38).

- a) 65 yaş öncesi vakalar
- b) 1 veya daha az performans durumu.
- c) Herhangi bir zamandaki ağırlık kaybının % 10 veya daha az olması.
- d) Stage 1 veya 2 evresindeki vakalar.
- e) Epitelyal veya mixt tip (Bu çalışmada surviy epitelyal tipte 13, mixt tipte 15 ve sarkomatöz tipte 8 ay olarak bulunmuştur).
- f) Neoplastik hücreler ihtiva etmeyen ama mezotelial hücreler bulunduran plevral mayinin olması.

Sugarbaker ve ark. ise 55 veya 65 yaşından genç olma, 0 -1 performans durumu, epitelyal tip, teşhis esnasında göğüs ağrısının yokluğu ve normal trombosit sayımı olan vakalarda daha uzun bir survi bildirmişlerdir (58). Yine aynı araştırmacılar epitelyal MPM'lı ve LAP'si olmayan hastalarda daha uzun bir survi bildirmişlerdir (58).

Buna karşın aynı çalışmada sürviyi olumsuz etkileyen faktörler olarak aşağıdaki etkenler bulunmuştur :

a)65 - 74 yaş arası. (65 yaş altındaki vaka grubu ile karşılaştırıldığında)

b)Sarkomatöz histolojik tip (Epitelyal tip ile kıyaslandığında).

Yine bu çalışmada klinik bulguların ve trombositozun prognoz üzerine etkili olmadığı bildirilmiştir.

PROGNOZ

MPM'da prognoz son derece kötü olup uzun süreli prognoz mümkün değildir (8,14,38,43). Teşhisten sonra ortalama sürvi 12 aydır (1,21,40,43,64). Gottehrer ve ark. kendi vakalarında sürviyi ortalama 7.5 ay olarak bildirmişlerdir (27).

MPM'li vakalarda görülen en sık ölüm sebepleri, respiratuar yetmezlik ve pnömonidir . Ayrıca vakaların 1/3'ünde diafragmadan direkt yayılım sonucu oluşan ince barsak obstrüksiyonu tespit edilir. Yine vakaların yaklaşık % 10'unda perikardial ve myokardial tutulumla bağlı oluşan komplikasyonlar sebebiyle ölüm görülür (58).

TEDAVİ

MPM'de kabul edilmiş standart bir tedavi yöntemi yoktur. MPM tedavisinde diğer malign hastalıklarda olduğu gibi, cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan tedavi yöntemleri arasında sayılabilir (44).

MPM tedavisinde 1950 ve 60'lı yıllarda en sık uygulanan tedavi yöntemi intraplevral nitrojen mustard ve radyoterapi idi. 1970'lerde radyoterapi daha az sıklıkla kullanılmaya başlandı. Mültipl ajan ihtiva eden intravenöz kemoterapi 1970'lerin sonlarına doğru en fazla sıklıkla kullanılan tedavi yöntemi oldu.Son zamanlarda pleuropnömonektomi izole vakalarda uygulanan bir tedavi yöntemidir, ancak bu gruptaki erken morbidite ve mortalite ümitleri kırmıştır (1).

MPM'de her ne kadar bir çok hastada prognoz kötü ise de plörektomi, radyoterapi ve kemoterapi kombine tedavisi yapılan bir kaç vakada 5 yıllık hastalıksız sürviyi bildirilmiştir. Az sayıdaki vakada doksorubisin ve alkilleyici

ajanlarla % 20 -40'lık bir cevap tespit edilmiştir (27). Doxorubisinin kullanıldığı durumlarda bunun atılımını bloke etmek için yüksek dozda proklorperazin kullanılmalıdır. Yine antrasiklinlerle yapılan kemoterapinin nonantrasiklinlerle yapılan tedaviden belirgin derecede üstün olduğu tespit edilmiştir (57).

Semptomları (tümörün lokal komponentine bağlı disfaji ve ağrı gibi) hafifletmek için eksternal radyoterapi uygulanabilir. Yine cerrahi işleme uygun olmayan hastalarda kemoterapi tatbik edilebilir (57).

Kemoterapi, radyoterapi veya tek başına cerrahi tedavi gibi tek seçenekli tedavilerin sonucunda sürviyde anlamlı bir uzama belirlenmemiştir (5,58).

MPM'de uygulanan değişik tedavi yöntemleri şunlardır (2).

1)Cerrahi tedavi:Her ne kadar plörektomi, sıvının tekar oluşmasını engellerse de mezoteliomanın tedavisinde paliatif bir öneme sahiptir (2). MPM'de yeni gelişmeler sayesinde bir çok hasta erken dönemde teşhis edilebilir ki bu hastalarda cerrahi eksizyon, iyi bir tedavi yaklaşımı olabilir. Mezotelyoma tedavisinde 2 tür cerrahi yöntem mevcuttur (2,44):

a) Plörektomi (Dekortikasyon): Burada plevra ve perikard akciğer apexinden diafragma kadar soyulur. Akciğer parenkimine dokunulmaz.Eğer tümör plevradan komşu dokuya ve akciğere doğru büyümüşse akciğer ve visseral plevranın tam temizlenmesi zordur. Mortalite genellikle düşüktür (% 1-2) ve bronkoplevral fistül, hemoraji, ve subkutanöz amfizem gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu işlemle 6.7 ile 21 ay arasında değişen sürviyeler bildirilmiştir (2). Özellikle hızlı miktarda mayi toplandığı için sık sık torasentez yapılan vakalara paliatif dekortikasyon yapılması tavsiye edilmiştir (39).

b)Extraplevral pnömonektomi: Plörektomiye göre daha geniş bir işlemdir. Akciğeri ihtiva edecek şekilde parietal ve visseral plevra, beraberlerindeki perikard ve diafragma en bloc çıkarılır. Abdominal hemiasyonları engellemek için diafragmatik defekt, greftle kapatılır. Mortalite oranları eski çalışmalarda Butchard ve ark. % 31 (1978), Bamler ve Maassen ise % 23 (1976'da) tarafından yüksek oranlarda bildirilmişken, artan tecrübelerle operatif postoperatif mortalite % 5'e kadar düşmüştür. Yine ortalama sürviy 4 ila 21 ay arasında bildirilmiştir. Hastaların % 25'inden fazlasında bronşial kaçak, ampiyem, vokal kord paralizisi, şilotoraks, aritmiler

ve respiratuar yetmezlik oluşmaktadır (2). Son zamanlarda dikkatli preopetatif taramalarla bu komplikasyonlar belirgin derecede azaltılmıştır. Rusch bu işlemle vakalarının % 33'ünde 2 yıllık sürviyi bildirmişken ortalama sürviyi 10 ay olarak tespit etmiştir (50). Sugarbaker ve ark. ise 2 yıllık sürviyi % 40, ortalama sürviyi ise 21 ay olarak bulmuşlardır (2). Butchard ve ark. radikal extraplevral pnömonektomi sonrası postoperatif mortaliteyi % 31 olarak bildirmiş ve bu yüzden bu işlemin 60 yaş altında, stage-1 epitelyal tip tümörlere uygulanması gerektiğini bildirmişlerdir (8).

Yukarıdaki her iki cerrahi yöntemde standart tedavi olarak önerilmemektedir. Extraplevral pnömonektomi, yeterli tecrübesi olmayan merkezlerde uygulandığı zaman yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olduğundan tecrübeli merkezlerde gerekirse uygulanmalıdır. Aisner ve ark. erken evredeki hastalarda bu cerrahi yöntemlerin tedavi için en uygun yaklaşım olduğunu bildirmişlerdir (2).

2) Radyasyon tedavisi: MPM'nin kesin tedavisinde radyasyon tedavisinin rolü şüphelidir (2,58). Malign mezotelioma genellikle "radyorezistans" tümör olarak kabul edilir (8). Bir kaç sınırlı çalışmada sınırlı sayıdaki hastada semptomatik düzelme ve bir ölçüde effüzyonun kontrolünde başarı bildirilmiştir. Ancak hastalığın kontrolünde ve sürvey üzerinde radyoterapinin olumlu etkisi yoktur (2,35). Bir çok çalışma, radyoterapinin tek başına veya cerrahi veya kemoterapi ile beraber MPM'li vakalarda sürveyde hiç bir etkiye sahip olmadıklarını göstermiştir (12). Tek yararlı etkiler göğüs ağrısı ve dispnenin dindirilmesi ve tümörün küçültülmesi gibi bazı palyatif durumlardan ibarettir (8,12). Radyasyonun tümör hücrelerini öldürücü dozu, hastalığın yaygınlığı ve akciğer, kalp, spinal kord, özefagus ve muhtemelen karaciğer üzerindeki toksitesi sebebiyle sınırlıdır (2,12,44). Ayrıca düşük dozda verilen radyoterapinin etkisi yetersizdir (58). Bununla beraber radyoterapi lokal ağrının azaltılması, ve faydası şüpheli olmakla beraber lokal rekürrenslerin yüksek insidansını azaltmak için cerrahi serilere ilave edilmektedir. Bir çalışmada 3 seansta 21 Gy radyasyon dozunun verilmesi ile 24 hastada torakotomi veya torakoskopiden sonraki yarada tümör rekürrensini önlediği bildirilmiştir. Oysa radyasyon uygulanmayan 33 hastanın % 61'inde yara yerinde tümör gelişmiştir (2).

Yine özellikle yumuşak doku tümörlerinde kullanılan hızlı nötron tedavisinin sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda MPM'li vakalarda da faydalı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca interstisyel radyoterapinin en azından epitelyal tip mezotelyomada faydalı olduğu bildirilmiştir (8).

3)Kemoterapi:MPM tedavisindeki rolü belirgin değildir. Tüm çalışmalara rağmen kemoterapinin etkisi sınırlı kalmıştır. Geçen 10 yılda MPM için spesifik kemoterapi çalışmaları yapılmıştır. Doxorubisin (Adriamisin) muhtemelen en fazla çalışılan ajandır. Ayrıca bu ajan MM'a karşı kullanılan en aktif tek ajan olarak görülmektedir. Aisner ve Wiernick tarafından yapılan bir 36 vakalık bir çalışmada 16 hastada kısmi regresyon görülürken, 4 hastada bu ilacın uygulanmasından sonra stabilizasyon gözlenmiştir (8). Yine bu ilaca yanıt başka bir seride % 16 olarak bildirilmişse de yeterli derecede yapılan çalışmalarda daha düşük oranda cevap bildirilmiştir (%0 ila 14 arası) (2). Bu ajan dışında siklofosamid, mekloreタミン, melfalan ve 5-florourasil veya karbazin gibi alkilleyici ajanlarında bazı vakalarda efektif olduğu tespit edilmiştir (8). BTT taramaları ile tedavinin yanıtı artık daha iyi değerlendirilmektedir (2). Tekli ajanla yapılan denemeler yanında çeşitli ilaç kombinasyonları da denenmiştir. Ancak kombine kemoterapinin tek başına verilen doxorubisine üstünlüğünü ispatlayan kuvvetli bulgular yoktur (8). En fazla denenilen ilaç kombinasyonları doxorubicin, cisplatin veya cyclophosphamide ihtiva eden kombinasyonlardır. Bunda da değişen derecede sonuçlar alınmıştır. Örneğin dacarbazine ihtiva eden veya etmeyen cyclophosphamide (+) doxorubicin ihtiva eden geniş serili bir çalışmada % 7'lik yanıt alınmıştır Yine cisplatin (+) doxorubicin ihtiva eden 3 ayrı çalışmada % 27'lik yanıt bildirilmiştir, ancak aynı kombinasyonla yapılan bir çalışmada bu oran % 13 olarak bulunmuştur. MPM tedavisi için yeni kemoterapötik ajanların denenmesine ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır (2). Kanser ve lösemi grup B tarafından yapılan bir çalışmada 75 mg/m² cisplatin ve 10 mg/m² mitomisin verilen MPM'li hastalarda tüm cevap oranı %26 (4'ünde regresyon, 2'sinde tam cevap, 3'ünde ise kısmi cevap) iken, 75 mg/m² dozlarında cisplatin ve 60 mg/m² doxorubisin verilen hastalarda % 14 yanıt (bunlardan 1'inde regresyon, 4'ünde kısmi cevap) alındığı bildirilmiştir. Ortalama sürvi 1. grup için 7.7 ay, 2. grup için ise 8.8 ay olarak tespit edilmiştir (17).

Kemoterapinin değerlendirilmesinde BTT objektif bir metod olarak kabul edilir (8).

4)İntraplevral kemoterapi: Hastalığın ancak erken dönemlerinde faydalı olabilmektedir, zira hastalığın ileri dönemlerinde plevral aralık progressif olarak kapanacağından bu tedavi yöntemi başarılı olmaz. Ayrıca verilen kemoterapötiklerin tümör içinde ancak bir kaç mm penetre olabilmesi sebebiyle değeri sınırlıdır. Bu tedavi yönteminde en fazla denenen ilaç, cisplatindir. Bu ilaç tümöral bölgede, intravenöz verilişten ziyade intrakaviter verilince daha büyük pik seviyesi yapar. Cisplatin, plevral mezotelyomadan ziyade peritoneal mezotelyomada başarılı bulunmuştur (2). 1986'da Markman ve ark. ilerlemiş MPM'lı 8 hastaya intraplevral 90-100 mg/m², haftalık cisplatin uygulamışlar ve yalnızca 1 hastada cevap almışlardır.1994'te Lerza ve ark. bir olguya yüksek doz (120 mg/m²) cisplatini 2 hafta arka arkaya vermişler ve hastanın 2 senede ölümüne kadar nüks olmadığını belirtmişlerdir (44).

Fakat bu tedavi yöntemi ile ilgili birkaç problem mevcuttur. İntraplevral kemoterapinin etkili olabilmesi için, plevral aralıkta homojen dağılımı gerekmektedir. Bu dağılımı engelleyen yapışıklıklar tedavinin başarısını düşürmektedir (5,44). Ayrıca verilen kemoterapötiklerin yalnız tümör içinde ancak bir kaç mm penetre olabilmesi sebebiyle büyük hacimlerdeki tümörlere etkili olmamaktadır (44)

Son zamanlarda interferonlar, interleukin-2 ve spesifik RNA segmentlerinin intraplevral uygulanması ile elde edilen sonuçlar tablo-6'da gösterilmiştir. Bu tabloda gama interferon verilen ve yalnızca parietal plevrada tümörü olan vakalarda % 45'ten daha fazla cevap oranları ve ve sürviyede belirgin düzelme bildirilmiştir (2).

5)Kombine tedavi şekilleri: Bu tedavi yöntemleri ile de elde edilen başarı sınırlıdır. Bu konuda yapılmış çok değişik tedavi yöntemleri mevcuttur. Rusch ve ark. plörektomiye takiben intrakaviter cisplatin ve mitomycin ve postop dönemde sonradan sistemik olarak aynı kemoterapötik ajanları vermişlerdir. Bu tedavi yöntemi ile yüksek bir intrakaviter ilaç düzeyi sağlanırken, sistemik kemoterapi toksitesi gelişmiştir (2). Yine Sugarbaker ve ark. extraplevral pnömonektomiye ilaveten cerrahiden 4 - 6 hafta sonra doxorubisin 60 mg/m², siklofosfamid 600 mg/m² ve cisplatin 70 mg/m² dozlarında 4 - 6 kür verip

ayrıca 55 Gy radyoterapi ipsilateral göğüse ve rezidüel yerlere veya önceden hastalığın olduğu yerlere uygulamışlardır. Bu tedavi yöntemi ile ortalama 16 aylık (1 ay - 8 yıl arası) sürviyi bildirilmiştir. Yalnız bu çalışmada epitelyal subgruplu ve negatif lenf nodlu vakalarda 5 yıllık sürviyi % 45 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Pass ve ark. son zamanlarda cerrahi sonrası fotoaktif protoporfirin derivesini kullanarak intrakaviter tedavi yöntemini denemişlerdir. Protoporfirin tercihen tümör tarafından absorbe edilir ve böylece tümör hücrelerini öldürür. Bu tedavi yönteminin sonuçları beklenmektedir (58). MPM tedavisinde biyolojik ajanlara alınan yanıtlar tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6:MPM tedavisinde biyolojik ajanlara yanıtlar

AJAN.	HASTA SAYISI.	CEVAP SAYISI	%
BCG (Cerrahi sonrası)	30	Değerlendirilemedi	Değerlendirilemedi
RNA(Intraplevral)	10	8	80
İnterferonlar			
Alfa	25	3(1 TC)	12
Beta	14	0	0
Gama(Intraplevral)	99	24(7 TC)	24
İnterleukin-2(Intraplevral)	24	10	42

TC: Tam cevap..

Not:Bu tabloda gama interferon verilen vakalar içinde MPM'nin fibrosarkomatöz tipi yoktur.

Astoul ve ark. tarafından intraplevral olarak rekombinant İnterleukin-2 immünoerapi tedavisi verilen malign plevral effüzyonlu (5'i epitelyal tip MPM'li , 4'ü primer orijini bilinmeyen adenokarsinom vakası) 9 hastanın 4'ünde objektif bir cevap alındığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada yanıt alınan hastaların çoğunda plevral kalınlaşmanın 5 mm'den az olması dikkat çekicidir (5). Ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Smythe ve ark. adenovirusları kullanarak Herpes simplex timidin kinaz genini transfer ettikleri malign mezotelyal hücrelerin antiviral bir ilaç olan Gansiklovire duyarlı hale geldiklerini ve aynı ilacın verilmesiyle tümör eradikasyonunda büyük başarı elde ettiklerini bildirmişlerdir (51).

MPM tedavisinde tek ajan tedavisine cevap durumu Tablo-7'de gösterilmiştir

Tablo-7 : MPM tedavisinde tek ajan tedavisine cevap durumu.

VERİLEN İLAÇ	VAKA SAYISI	CEVAP SAYISI	%
Antrasiklinler			
Doxorubicin	178	29	16
Detorubicin	35	9	26
Pirarubicin	100	12	12
Epirubicin	69	8	12
Mixantrone	62	3	5
Alkile edici ajanlar			
Cyclophosphamide	30	4	13
Ifosfamide	101	10	10
Mitomycin	19	4	21
Cisplatin	81	11	13
Carboplastin	97	11(2 TC)	11
Antimetabolitler			
Yüksek doz methotrexate	66	25(1 TC)	39
Trimetrexate	17	2	12
Edatrexate	20	5	25
Di-deazafolic acid(CB3717)	18	1	6
5-fluorouracil	28	4	14
5-Dihydro-azacytidine	55	4(1 TC)	7
Nitrozüreler			
PCNU	34	0	0
Vinca alk. ve fotofilotoxinler			
Vincristine	23	0	0
Vindesine	37	1	3
Etoposide	51	3	6
Diğerleri			
Amsacrine	19	1	5
Aziridinylbenzoquinone.	20	0	0

TC:Tam cevap.

Metastatik lezyonların tespit edilmediği veya bariz mediastinal veya göğüs duvarı invazyonu olmayan vakalarda kemoterapi ve radyoterapiye ilave olarak plöroprnönectomi önerilmiştir (1).

Brenner ve ark. değişik kemoterapi kombinasyonu verdikleri 78 hastadan sadece 3'ünde major cevap belirlemişlerdir . 1 hastada siklofosfamid ve adriamisin kombinasyonundan sonra multipl akciğer metastazlarının tam kaybolduğu görülmüştür. 2. hastada vindesin (DVA) tedavisinden sonra akciğer metastazlarının % 50'den fazla azaldığı tespit edilmiştir. 3. hastada metil CCNU, adriamisin ve vincristin tedavisinden sonra palpabl göğüs duvarının % 50'den fazla azaldığı görüldü. Bu araştırmacılar, redüktiv cerrahiden sonra ortalama süriyi 15 ay, radyoterapiyi takiden 13 ay (+) radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonundan sonra ise yine 13 ay olarak bulmuşlardır (14).

Antman ve ark. 22 hastanın 9'unda Adriamisin ihtiva eden kombinasyonlara yanıt elde etmişlerdir (49). Kucuksu ve ark. tek başına adriamisin verdikleri 6 hastanın 3'ünde yanıt elde etmişlerdir (34). Brenner ve ark. ise tek başına adriamisin veya kombine kemoterapi verdikleri 27 hastanın yalnızca 3'ünde iyileşme elde ettiklerini bildirmişlerdir (14).

Sonuç olarak yukarda bahsedilen tedavi yöntemlerinin hiçbiri çok etkili değildir. Bu konuda ileri deneyimler ve daha etkili antineoplastik ajanlara ihtiyaç vardır.

6)Palyatif tedavi:

a)Geniş plevral effüzyonların varlığında terapötik torasentez yapılmalıdır. Haftada 1-2 litrelik mayinin boşaltılması ile dispne azaltılabilir. İlk aspirasyonda 750 ml'den fazla mayinin boşaltılması hem hastada rahatsızlık oluşturabilir, hem de tümör kitlesinin plevral mesafeye daha hızlı dolmasına imkan sağlar (8). MPM'da daha önce sklerozan etki sağlamak amacı ile Corynebacterium parvum, tetrasiklin, methotrexate, bleomisin, mitomisin-C gibi ajanlar kullanılmıştır (8,44). Ancak bunlarda amaç, plevradaki tümöre kemoterapi uygulamaktan çok, plörodezi sağlamaktır (44). Eğer malign effüzyonların pH'sı asidik ve glukoz seviyesi düşük ise bu durum, muhtemelen plevranın tümör tarafından infiltre olduğunu gösterir ve bu durumlarda plörodezis genellikle etkisizdir (45,57). Çünkü bu durumda tümör bir kabuk gibi etrafı sarar ve visseral ve parietal plevranın yapışması için gerekli olan inflamatuvar reaksiyonu önler. Ayrıca akciğerler tümör tarafından sarıldığı için plevraya yakınlaşacak şekilde genişleyemeyeceğinden göğüs tüpü drenajı takıldığında çoğunlukla pnömotoraks meydana gelir. Bu gibi vakalarda palyatif plörektomi faydalı olabilir (8). Tedavinin ilk aşamasında sklerozan ajanlarla plörodez yapılması bir çok dezavantaj oluşturur. Örneğin dekortikasyon sonrası plörektomi ve pnömonektomi gibi cerrahi tekniklerin uygulanmasını güçleştirir. Ayrıca BTT ve göğüs radyografisinde tümör, lokalize plevral effüzyon ve fibrozis arasındaki ayırımı çok güçleştirir. Plörodez ile tedavi edilen hastalar sıklıkla büyüyen tümör tarafından semptomatik progresyon belirgin oluncaya kadar kemoterapi verilmemektedir. Kemoterapi, bu tür hastalarda daha az etkilidir ve tümör dokusu olarak fibrotik değişikliklerin yanlış yorumlanması

sebebiyle iyi sonuç vermez (57). Bu tür vakalarda bir tedavi yöntemi de dekortikasyondur. MPM'deki plevral effüzyon dispne veya dolaşım bozukluğu oluşturmuyorsa herhangi bir spesifik lokal tedavi gerektirmez (8).

b) Mezotelyomada ağır derecedeki göğüs ağrısının sebebi çoğunlukla göğüs duvarında oluşmuş invazyona bağlıdır. Bu tür hastalarda lokal palyatif radyoterapi, ağrıyı azaltabilir. Nöroşirürjikal işlemler ağrının kontrolünde etkisizdir. Eğer non-narkotik analjeziklerle ağrı kontrol altına alınamıyorsa opium grubu analjezikler verilmelidir (8).

Sonuç olarak: MPM'nin tedavisi zordur. Eğer tümör bir hemitoraksa sınırlıysa extraplevral pnömonektomi tavsiye edilebilir. Eğer tümör tam olarak alınmadıysa interstisyel radyasyon, external radyoterapi ile kombine halde tavsiye edilebilir. Eğer ölçülebilir bir rezidüel hastalık var ise doxorubisin önerilir (8).



MATERYAL VE METOD

Ocak-1990 ve Nisan 1996 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tbc kliniğinde tetkiki ve tedavisi yapılan 62 'si kadın, 82'si erkek 144 hasta çalışmaya alındı.

Tüm vakalarda yaş, cinsiyet, memleket, alışkanlıklar, hekime ilk başlangıç şikayeti, mevcut tüm şikayetler araştırıldı. Laboratuvar verileri içinde lökosit, trombosit, sedimentasyon ve hematokrit değerleri incelendi.

Çalışmaya alınan tüm vakalara herhangi bir tedavi uygulanmadan önce Light kriterlerine göre transuda - eksuda ayırımına gidildi. Biyokimya anabilim dalında Beckman Synchron CXS otoanalizör cihazı ile Light kriterleri için gerekli tüm parametreler çalışıldı.

Tüm hastalara hemen yatışta BTT çekildi. BTT çekimlerinde Toshiba TCT 600S model skenner cihazı kullanıldı. İncelemeler her iki akciğer apeksinden kostodiafragmatik sinüslara kadar yapıldı ve buralardan seri kesitler alındı. Ayrıca yine yatışta çekilen standart akciğer radyografisi bulguları da araştırıldı. Plevral kalınlaşmalar diffüz, kitle, nodüler ve fissür kalınlaşması olarak 4 ayrı grupta sınıflandırılıp incelendi. Plevral kalınlaşma ise nodüler ve plak tarzında iki grup altında irdelendi. Ayrıca lezyonların BTT ve standart grafideki görünümleri karşılaştırıldı.

Hastaların teşhisine gidişte kullanılan metodlar incelendi. Plevral mayisi olan vakalarda ilk teşhis yöntemi olarak Ramel iğne biyopsisi setinden faydalanılarak kapalı plevral biyopsi yapıldı. Tüm vakalarda en az 3 adet plevral biyopsi örneğinin alınmasına özen gösterildi. Plevral effüzyonu olan vakalarda sitolojik inceleme için torasentez yapıldı. Yine kapalı plevra biyopsisi yapılması planlanan ancak plevral effüzyonu az olan vakalara Ultrason eşliğinde plevra biyopsisi yapıldı. Vakalardan plevral biyopsi ile alınan doku parçaları hemen % 10'luk formole kondu ve patolojik incelemeye gönderildi. Teşhis yöntemleri ve bunların teşhise katkılarının yanısıra özellikle plevral biyopsi vemaı sitolojisi yapılan vakalarda tespit edilen bulgular literatür bilgileriyle karşılaştırıldı.

Histopatolojik olarak MPM'nin adenokarsinom veya diğerk muhtemel antitelerden ayırımı için Başta PAS boyası olmak üzere çeşitli özel boyalar endikasyon durumuna göre uygulandı.

Mayinin sitolojik incelenmesi veya plevral biyopsi materyalinin histopatolojik incelenmesi ile teşhis konamayan vakalarda VATS yapıldı. Ayrıca bu işlemler dışında teşhise gidişte kullanılan diğerk invaziv veya noninvaziv işlemlerin teşhise katkıları irdelendi. Tüm bu işlemlerin teşhise katkı payları, birbirleri ile karşılaştırılması ve literatür bilgileri ile karşılaştırılması yapıldı. Ayrıca özellikle ayırıcı teşhis amacıyla diğerk sistemlerin klinik muayeneleri ve radyolojik tetkikleri, mayinin bakteriyel ve sitolojik incelenmesi, fiberoptik veya rigid bronkoskopi, periferik lenf bezi biyopsisi, mediastenokopi, balgam sitolojisi ve transtorasik iğne biyopsisi endikasyon durumuna göre uygulandı.

Tüm vakalarda asbest temasına ait gerekli sorgulama yapıldı. Daha önceden asbestle direkt temasın saptandığı Diyarbakır iline bağlı Āermik, Āngř. Ergani, Elazığ iline bağlı Maden ve şanlı Urfa iline bağlı Siverek yerleşim birimlerinde yaşayan veya yaşamış olanlarda asbest anamnezi müspet not edildi. Buna karşın Batman, Mardin gibi daha önce asbestle temasın saptanmadığı bölgelerden gelen vakaların önceden yaşadıkları bölgeler (zellikle doğum yeri aĀısından) incelendi ve ilk sözü edilen yerler dışındaki vakalar "asbestle temasın tespit edilmediği vakalar" grubuna dahil edildi. Bu bölgelerden gelen vakalardaki asbest teması özellikle araştırıldı. Özellikle muhtemelen asbestli toprağın kullanıldığı bölgelerdeki toprak numuneleri getirildi.

Ayrıca tüm olgularımızda lezyon lokalizasyonu sağ, sol ve bilateral olmak üzere 3'e ayrılarak incelenmiştir. Yine subgrup tayini yapılan vakaların oranları araştırıldığı gibi, bu gruplar arasında radyolojik lezyonların yaygınlığı ve ağırlığı aĀısından farklılık olup olmadığı' da araştırılmıştır.

Hasta dosya kayıtlarından veya takipleri yapılan vakaların srviyeleri de araştırmaya dahil edilmiş ve sürviy üzerine etkili olabilecek subgruplar, klinik özellikler ve laboratuvar bulgularıda detaylıca irdelenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız vakalarımızın 62'si kadın, 82'si erkek olup E/K oranı 1.3 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda 54.4, erkeklerde 52.9 olan yaş ortalaması tüm olgularda ise ortalama 53.6 olarak belirlenmiştir. Yine erkeklerde yaş aralığı 25 - 80 arasında iken bu aralık kadınlarda 21 - 75 olarak belirlendi.

İlk şikayet olarak vakalarımızın % 27'sinde dispne ilk sırayı alırken bunu % 21.5'lik oran ile göğüs ağrısı ve %6.9 ile öksürük takip etmiştir. Vakalarımızda tespit edilen tüm şikayetler ve görülme oranları Tablo -8'de gösterilmiştir.

Tablo-8:Olgularımızın hastaneye kabulündeki mevcut şikayetler.

ŞİKAYET.	VAKA SAYISI.	%.
Dispne.	119	82.6
Zayıflama	104	72.2
Göğüs ağrısı.	97	67.3
Öksürük.	78	54.1
Ateş ve terleme	61	42.3
Balgam çıkarma.	40	27.7
Diğerleri (Disfaji, mide bulantısı vs).	14	9.7

Hastalarımızdaki alışkanlıklarda detaylıca araştırılmış ve 45 (% 31.2) vakada sigara, 14 vakada ise (% 9.7) alkol kullanma alışkanlığı belirlenmiştir.

MPM'li vakalarımızdaki fizik muayene bulguları Tablo -9'da gösterilmiştir

Tablo- 9: MPM'li vakalarımızda fizik muayene bulguları.

BULGU.	VAKA SAYISI	%
Plevral effüzyona ait	135	93.7
Göğüs duvarında çökme	78	54
Göğüs duvarında hassasiyet	46	31.9
Kaşeksi veya aşırı güçsüzlük	23	15.9
Hepatosplenomegali	11	7.6
Çomak parmak.	11	7.6
Periferik lenf adenopati.	8	5.5
Plevral frotman.	6	4.1
Muayene bulgusu yok.	4	2.7
Ascite.	3	2
Perikardiyal frotman	1	0.6
Göğüs duvarında kitle.	0	0
Diğerleri (Fasial ödem, bacak ödemi, siyanoz vs).	17	11.8

Plevral mayisi olan vakalarımızda mayi görünümü araştırılmış (dosyalarında mayi vasfına rastlanan 129 vaka arasında) ve 78 vakada (% 60.4) serofibrinöz, 36 vakada serohemorajik (% 27.9), 15 vakada ise hemorajik vasıfta (% 11.6) mayi tespit edilmiştir.

Ayrıca tüm vakalarımızda şikayetlerin başlangıcı ile teşhis konması arasında geçen süre ortalama 139 gün olarak bulunmuştur.

Olgularımızda teşhise gidişte kullandığımız teşhis yöntemleri ve bunların başarı yüzdeleri tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10:Olgularımızda kullanılan tanı metodları.

Teşhis metodu.	Vaka sayısı.	%
Perkütan plevral biyopsi.	111	77
VATS.	3	2
Plevral mayi sitolojisi	7	4.8
Sadece malign hücreler rapor edildiği halde MPM kabul edilen	9	6.2
Sadece mezotelyoma rapor edildiği halde MPM kabul edilen	5	3.4
Klinik ve radyolojik teşhis	8	5.5
Diğerleri (Lenf bezi biyop. vs)	1	0.6
TOPLAM:	144	100

Yukardaki tabloda görüldüğü gibi vakaların büyük çoğunluğuna perkütan parietal plevral biyopsisinden alınan örneklerin histopatolojik teşhisi ile gidilmiştir. Plevral biyopsi yapılan ve effüzyonu olan tüm vakalarda sitolojik inceleme'de yapılmış ve bu vakaların 7'sinde biyopsi örnekleri yetersiz bulunmuşken sitolojik inceleme ile tanı konmuş, ancak bu vakalarda tip tayini yapılamamıştır. 3 defa plevral biyopsi yapıldığı halde teşhis konamayan 3 vakaya VATS yapılmış ve her üç vakaya da teşhis konmuştur. Yine 1 vakaya servikal lenf bezi biyopsisi ile, 8 vakaya ise asbest anamnezi pozitifliği ve radyolojik bulgulara göre teşhis konmuştur. Ayrıca 15 vaka, klinik ve radyolojik bulgular ile tüberkülin testi pozitifliğine göre Tbc plörezi kabul edilip (KPİB'nde histopatolojik teşhis konamaması ve bu vakaların daha invaziv yöntemleri - Torakoskopi, torakotomi gibi- kabul etmemesi sebebiyle) antibiyotik tedavisi başlanmış ancak bunların hiçbirinde tedaviden başarı sağlanamamış ve

sonradan bu vakarda yapılan tetkiklerde (örneğin plevral biyopsi tekrarı gibi) malign plörezi tespit edilmiştir

Hastalarımızda laboratuvar verileri içinde sedimentasyon lökosit, trombosit ve hematokrit değerleri incelenmiş ve bulunan ortalama değerler tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Vakalarımızda laboratuvar değerleri.

DEĞER.	ORTALAMA. .
Trombosit.	375.000/mm ³
Lökosit.	7.700/mm ³
Hematokrit.	% 38
Sedimentasyon.	59/h

Tüm vakalarımızda 144 defa plevral mayi sitolojisi tetkiki yapıldığı tespit edilmiştir. Bu hastalarımızdaki plevral mayi sitolojisi sonuçları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo-12: Plevral mayi sitolojisi sonuçları.

SONUÇ.	VAKA SAYISI.	%.
İltihabi tablo.	73	50.6
Class 3.	7	4.8
Class 4.	33	22.9
Tip tayini yapılan (Class 5).	23	15.9
Hemorajik veya yetersiz yayma.	8	5.4.
TOPLAM:	144	100

Hastalarımızdan 135'ine 224 defa KPİB yapıldığı tespit edilmiştir Tüm bu vakalarımız içinde parietal plevral biyopsi'si sonuçları Tablo-13'tedir.

Tablo-13: Olgularımızda plevral biyopsi sonuçları.

SONUÇ.	VAKA SAYISI.	%
Kronik plevrit.	34	15.1
Fibrinöz plevrit.	19	8.4
Fibromusküler adipöz doku.	19	8.4
Yetersiz materyal	21	8.5
Tüberküloz.	1	0.4
MPM.	111	49.5
Mezotelyoma	5	22
Malign hücreler (Tip tayini yok).	14	6.2
TOPLAM:	224	100

Vakalarımızın yıllara göre dağılımı Tablo -14'te gösterilmiştir.

Tablo-14:Hastalarımızın yıllara göre dağılımı.

YIL.	VAKA SAYISI.	%
1990.	12	8.3
1991.	19	13.1
1992.	18	12.5
1993.	30	20.8
1994.	32	22.2
1995.	25	17.3
1996 (Nisan ayına kadar)	8	5.5
TOPLAM:	144	144

BTT'leri çekilen 59 MPM'li vakamızda tespit edilen sonuçlar tablo-15'te gösterilmiştir.

Tablo 15:Olgularımızda belirlenen BTT bulguları .

RADYOLOJİL BULGULAR.	VAKA SAYISI.	%
Plevral kalınlaşma		
Diffüz	45	76.2
Nodüler	10	16.9
Kitle tarzında	4	6.7
Fissür kalınlaşması.	2	3.3
Plevral kalsifikasyon.		
Nodüler.	0	0
Plak.	24	40.6
Mediastinal tutulum.	32	54.2
Plevral sıvı.		
Az.	10	16.9
Orta.	24	40.6
Fazla.	18	30.5
Mayi lokalizasyonu.		
İpsilateral.	46	77.9
Bilateral.	2	3.3
Mayi saptanmayan.	11	18.6
Normal görünümde plevra.	2	3.3
Lenf adenopati.	7	11.8
Hacim kaybı.	31	52.5
Atelektazi.	20	33.8
Pnömotoraks.	1	1.6
Mediastinal şift.	26	44
Perikard tutulumu.	2	3.3
Göğüs duvarı invazyonu.	5	8.4
İnterlober fissür tutulumu.	32	54.2
Akciğer parenkim tutulumu.	6	10.1

Bu tabloda görüldüğü gibi vakaların % 3.3'ünde plevral patoloji tespit edilmemiştir. Bu vakalardan birine VATS yapılmış ve visseral plevrada çok küçük bir nodüler lezyon bulunmuştur. Ayrıca vakaların % 18.6'sında plevral effüzyona rastlanmamıştır. Bu yüksek oranda vakalarımızın bazılarının yatışından önce torasentezle mayilerinin boşaltılması rol oynamış olabilir.

Plevral kalınlaşması olan vakalarımızın % 76.2'sinde DPK belirlenirken hiç bir vakamızda nodüler tarzda plevral kalsifikasyon tespit edilmemiştir. Atelektazi belirlenen 31 vakamızın 28'inde plevral effüzyona bağlı olarak değişen derecede kompresyoner hadise bağlı iken 3 vakamızda rounded atelektazi belirlenmiştir.

Göğüs duvarı invazyonu 5 vakada belirlenmiş olup bunların ikisinde kosta tutulumu saptanırken, 1'inde ise vertebral destrüksiyon belirlenmiştir. İlginç olarak göğüs duvarı invazyonu belirlenen vakaların 3'ü sarkomatöz tip mezotelyoma vakasıdır.

Vakalarımızda, BTT'si çekilen 59 vakanın yatış esnasında çekilen standart akciğer radyografisindeki lezyonlar Tablo-16'da görülmektedir.

Tablo16 :Vakalarımızdaki standart akciğer grafisinde tespit edilen bulgular.

Radyolojik lezyon.	Vaka sayısı.	%
Plevral sıvı.	43	72.8
Plevral kalınlaşma.	27	45.7
Hemitoraksta küçülme.	20	33.8
Mediastinal genişleme.	13	22
Plevral nodül.	4	6.7
Plevral kalsifikasyon.	14	23.7
Fissür kalınlaşması.	6	10.1
Paratrakeal nodül.	2	3.3
Kardiyomegali.	3	5
Mediastinal şift.	15	25.4
Pnömotoraks.	1	1.6

BTT'si çekilen vakalarımızda belirlenen subgruplar tablo-17'de gösterilmiştir.

Tablo-17:Olgularımızda saptanan histolojik tipler (BTT'si çekilen vakalarımızda).

Histolojik tip.	Vaka sayısı.	%.
Epitelyal.	29	49.1
Sarkomatöz.	8	13.5
Mikst.	11	18.6
Tip tayini yapılmayan.	11	18.6
TOPLAM:	59	100.

Vakalarımızda lezyon lokalizasyonu da yapılmış ve vakaların 42'sinde (% 71.7) sağda lokalizasyon belirlenirken 15'inde (% 25.5) sol, 22'sinde ise (%3.3) bilateral lokalizasyon tespit edilmiştir. Plevral effüzyonu olan vakaların 6'sında ankiste effüzyon saptanmıştır.

Tablo-18: Değişik histolojik mezotelyal tiplerde BTT bulguları.

BULGULAR	HISTOLOJİK TİP.			Toplam.
	Epitelyal	Sarkomatöz.	Mikst.	
Plevral kalınlaşma.				
Diffüz	23	6	7	36
Nodüler	6	1	2	9
Kitle tarzında	2	2	0	4
Fissür kalınlaşması	1	1	0	2
Mediastinal tutulum.	16	7	6	29
Mayi yok	7	0	2	9
Normal plevra.	2	0	0	2
Lenf adenopati.	2	3	2	7
Hacim kaybı.	13	6	7	26
Mediastinal şift.	16	6	7	29
Perikard tutulumu.	1	1	0	2
Göğüs duvanı invazyonu.	1	2	2	5
İnterlobar fissür tutulumu.	7	6	0	13
Akciğer parankim tutulumu.	1	5	0	6

Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi normal görünümde plevra sadece epitelyal tipte saptanırken sarkomatöz tipteki vakaların tümünde plevral effüzyon saptanmıştır.

TARTIŞMA

Vakalarımızın % 57'si erkek, % 43'ü kadın vakalardır. E/K oranı ise 1.3/1'dir. Asbestli toprağın bölgemizdeki kullanım özelliğine bağlı olarak, kazma ve taşımada her ne kadar erkekler yer alsada materyali kullanan ve genellikle ev içinde çok daha fazla maruz kalan kadınlardır (68). Bu hastalığa erkekler kadınlardan daha fazla yakalanır (14). Adams ve ark.'nın vaka gruplarında ise % 77 erkek, % 23 oranında kadın vaka grubu bildirilmiştir (1). Brenner ve ark.'nın vakalarının % 68'i erkek, % 32'si kadın vakalardan oluşmaktadır ki bu durumda E/K oranı 2.15/1'dir (14). Sridhar ve ark. ise kendi vaka gruplarında E/K oranını 4/1 olarak bildirmişlerdir (51). Tüm serilerde erkeklerin kadınlardan daha fazla yakalanmalarına rağmen bizim serimizde vakaların yaklaşık yarısının kadınlardan oluşmasının sebebi, asbestli toprağı kullanıma hazırlarken bu işi kadınların yapması ve yine bu toprağın evde badana malzemesi olarak kullanılmasından sonra, yörenin sosyo-ekonomik yapısı itibarıyla kadınların vaktinin büyük bir kısmının evde geçmesi sebebiyle daha uzun süreli ve ağır derecede maruziyetleri sebep olabilir.

Bizim vakalarımızda yaş ortalaması 53.8 iken (yaş aralığı 21 - 80 arası) kadın vakalarda 54.4 (yaş aralığı 21-75), erkeklerde ise 52.9 (yaş aralığı 25 - 80) olarak tespit edilmiştir. Beauchamp ve ark.'ın serisinde yaş ortalaması 67.5 olup, 54 - 82 yaşları arasındadır (9). Brenner ve ark.'ın vakalarında ise ortalama yaş 56 olup, 5 - 77 arasında değişmektedir (14). Bulgularımız literatürde bildirilen değerlere uymaktadır.

Vakalarımızda hastalığın başlangıcındaki semptomlar detaylıca irdelenmiştir. Adams ve ark. kendi vakalarının % 69'unda göğüs ağrısı, % 59'unda dispne, % 33'ünde zayıflama, halsizlik veya kırıklık, % 33'ünde ateş, titreme ve terleme, % 27'sinde öksürük, % 24'ünde ise zayıflama tespit etmişlerdir (1). Brenner ve ark. ise göğüs ağrısı (% 36.5) ve dispneyi (% 29.2) en sık rastlanan şikayetler olarak tespit etmişlerdir (14). Bazı vakalar tamamıyla asemptomatik olup tesadüfen çekilen göğüs filmlerinde tespit edilirler (2). Vakalarımızda tespit edilen semptomlar tablo-8'de görülmektedir.

Bu tabloda görüldüğü gibi vakalarımızda en sık belirlenen şikayetler sırasıyla dispne, zayıflama ve göüs ağrısıdır. Tüm bu şikayetler nonspesifik olmakla beraber, asbest anamnezi olan ve bu şikayetlere sahip olan hastalarda ön planda MPM düşünülmesinde yardımcı olabilecek semptomlardır.

Vakalarımızda fizik muayene bulguları da detaylıca irdelenmiştir. Sonuçlar, tablo-9'da görülmektedir. Vakalarımızın % 93.7'sinde plevral effüzyona ait bulgular tespit edilmiştir. Adams ve ark. kendi vakalarının % 79'unda plevral effüzyona ait bulgular, % 14'ünde palpabl LAP, % 6'sında çomak parmak tespit etmişken, % 11 vakada ise hiç bir fizik muayene bulgusuna rastlamamışlardır (1). Bizim serimizde ise muayene bulgusu olmayan vaka oranı son derece düşük olup % 2.7 oranındadır. Bu, vakaların büyük bir kısmının hastalığın ileri evrelerinde bize başvurmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Vakalarımızın % 61.8'inde lezyon sağda, % % 35.4'ünde solda ve % % 2.7'sinde ise bilateral olarak tespit edilmiştir. Adams ve ark. % 55 sağda, % 41 solda ve % 3 bilateral lezyon tespit etmişlerdir (1). Brenner ve ark. ise % 58 vakada sağda, % 42 vakada solda lezyon bildirmişlerdir (14). Bulgularımız literatür verileriyle uyumludur.

Plevranın primer malign tümörüne (MPM) asbestle mesleki olarak veya bilmeden çevresel yolla temas haricinde çok nadir rastlanmaktadır (7). Asbest tozlarına maruz kalmakla malign mezotelyoma gelişimi arasında sıkı münasebet bütün dünyada kabul edilen bir gerçektir. Bölgemizde değişik asbest lifleri ve bir miktar da talk ihtiva eden beyaz toprağın bulunduğu, çıkarıldığı, satıldığı ve sıva - badana işinde kullanıldığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (19,20). Bölgemizde torak yataklarından erkekler tarafından çıkarılarak köylere getirilen ham beyaz toprak, kadınlar tarafından döğülüp elendikten sonra su ile çamur haline getirilip topaçlar haline sokulmakta, bu şekilde satışından sonra tekrar döğülerek damların üzerini örtmek, iç ve dış duvarları boyama ve badanalama işlerinde kullanılmaktadır (19). (Aksıva denen bu toprağın kimyasal analizleri Yazıcıoğlu ve ark. tarafından yaptırılmış ve MPM etyolojisinde rol oynayan tremolit cinsi asbest liflerinin olduğu tespit edilmiştir. Yine bu toprak analizlerinde tespit edilmiş bulunan ve MPM etyolojisinde rolü olduğu ispatlanan talk'da muhtemelen rol oynayan

önemli bir etkindir). Özellikle bu yolla asbestli toprağın kullanıldığı 5 yer tespit edilmiştir:

- 1)Çermik ilçesi (Diyarbakıra bağlı).
- 2)Çüngüş ilçesi (Diyarbakıra bağlı).
- 3)Ergani ilçesi (Diyarbakıra bağlı).
- 4)Maden ilçesi (Elazığa bağlı).
- 5)Siverek ilçesi (Şanlı Urfaya bağlı).

Bunlar içinde asbestli toprak, Çermik ilçesine bağlı Yukarı Şeyhler köyünün Maden'e bakan dağlar tarafında çıkarılmaktadır.

Yaptığımız araştırmalarda halen asbestli toprağın çıktığı ve sıva malzemesi olarak kullanıldığı yerlerden bazıları şunlardır :

1) Diyarbakırın a)Eğil ilçesine bağlı -Akalin köyü. (Bu köyden olup MPM teşhisi konan hastamız var. H.A)

- İlka köyü (Eski adı).
- Balaban köyü.

b)Dicle ilçesine bağlı birçok köyde. (Örneğin Yeşilsırt köyü. Bu köyden gelen MPM'li hastamız mevcut. S.A)

2. Elazığın Arıcak ilçesine bağlı

- Simselmkis mahallesi
- Tırmaldi (Üçocuk) beldesi
- Habercik mezrası.

3. Bingölün Genç ilçesine bağlı

- Yazkonak köyü.
- Yiğitbaşı köyü.
- Çanakçı köyü.

4. Adıyaman merkezine bağlı

- Turuş köyü
- Palaş köyü
- Ağcil köyü
- Akpınar köyü
- Akdeğer köyü
- Gemrük köyü.

Bu bilgiler eşliğinde vakalarımızın yaşadıkları bölgelere göre dökümantasyonları yapılmıştır.Tablo-19'da önceden yapılan araştırmalar sonucunda asbestle direkt temasın saptandığı bölgelerden gelen vakaların dağılımı görülmektedir.Bu tabloda görüldüğü gibi vakaların % 21.8'ini Ergani yerleşim birimlerinden gelen vakalar oluşturmaktadır. Ergani bölgesi aynı zamanda asbestli bölgeler tek başına kriter olarak alındığında bu bölgelerdeki vakaların % 37.5'ini oluşturdukları görülmektedir. Buna mukabil önceki çalışmalarda asbestle temas yönünden 1. sırada sözü geçen Çermik ilçesi ise 3. sıraya düşmüştür. Bugün için dünyada en yaygın asbest kullanımı

çimento yapımındadır (64). Bu kullanımda hemen bütün asbest liflerinden faydalanılmaktadır. Diyarbakıra bağlı Ergani ilçesindeki çimento fabrikası uzun yıllardır faaliyette olan bir sanayi işletmesidir. Bu ilçeden gelen vakalarımızdan hiçbiri, tespit edebildiğimiz kadarıyla bu işletmede çalışmamışlardır. Fakat işyeri maruziyetinin olmadığı durumlarda, örneğin işyerine yakın yerlerde yaşayanlarda da asbest maruziyetinin olabileceği gösterilmiştir. Aynı durum, normal oluşum veya asbest partikülleri içeren toprağın bulunduğu yerlerdeki toplumlar içinde geçerlidir (43). Yine maruziyetin düşük derecelerde olduğu durumlarda da MPM için risk sözkonusudur. Bu sebeplerden dolayı Ergani ilçesinde bulunan Çimento fabrikasının rolünün özellikle araştırılması gerektiği kanaatindeyiz

Tablo - 19 :Asbestle temasın önceden tespit edilği yerlerden gelen malign mezotelyomalı vakaların dağılımı (Bölgeleri belli olan 110 vaka içinde).

Hastaların yaşadıkları bölgeler.	Toplam vaka sayısı.	%
Ergani	24	21.8
Siverek	14	12.7
Çermik	12	10.9
Maden	11	10
Çüngüş	3	2.7
TOPLAM:	64	58.1

Yine tablo-20'de görüldüğü gibi tüm MPM'li vakalarımızın yaklaşık % 41.4'ünün şu ana dek asbestle direkt temasın tespit edilmediği bölgelerden geldiği belirlenmiştir. Bu yerleşim bölgeleri içinde ilk sıraları Batman, Mardin, Elazığ ve Şanlı Urfa illeri almaktadır. Mardin'den gelen vakaların 3'ü Kızıltepe ilçesinden gelen vakalardır. Yine Batman ilinden gelen 7 vakanın 3'ü, bu ilimize bağlı Gercüş ilçesinden gelmişlerdir. Ayrıca Şanlı Urfa ilçesinden gelen vakalarımızdan 2'ser tanesinin bu ilimize bağlı Akçakale ve Viranşehir ilçelerinden geldikleri belirlenmiştir. Ayrıca Elazığ ilinden gelen vakalardan 2'sinin Palu ilçesinden geldiği belirlenmiştir. Yine Şımkandan gelen bir vakanın bu ile bağlı Kozluca köyünden , Bingöl ilindeki bir vakanında Genç ilçesinden geldiği tespit edilmiştir. Kliniğimizde daha önceden Balcı ve ark.larının yaptığı bir çalışmada 16 vakadan 12'sinin (% 75) önceden asbestle direkt temasın saptandığı bölgelerden geldiği, diğer 2 vakanın Adıyamandan, 1 vakanın

Elazığa bağlı Palu ilçesinden, 1 vakanın Siirtten ve yine 1 vakanın Batman ilinden geldiği bildirilmiştir (63).1985 yılında yapılan bu küçük serili çalışmada sadece 2 vakanın Erganiden (Tüm vakaların % 12.5, asbestle temasın bildirildiği yerlerden gelen vakaların ise % 16.6'sını oluşturacak şekilde) geldiği bildirilmiştir (63). Bizim serimizde ise bu oranlar sırasıyla % 21.8 ve % 37.5 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi tüm vakalar içinde Erganiden gelen vakaların sayısında % 74'ten fazla bir artış vardır. Asbest temasının saptanmadığı bölgelerden gelen vakalarımızın detaylı adres listeleri aşağıdadır. Ayrıca tartışma bölümünün sonunda bu vakaların jeografik dağılımları gösterilmiştir.

Tablo-20: Asbestle temasın tespit edilmediği bölgelerden gelen MPM'li vakalarımızın dağılımı. (Bölgeleri belli olan 110 vaka içinde).

Vakaların yaşadıkları bölgeler.	Toplam vaka sayısı.	%
Batman	7	6.3
Mardin	6	5.4
Elazığ	5	4.5
Şanlı Urfa	6	5.4
D.Bakır merkez ve diğer ilçeleri	4	3.6
Silvan (D.Bakıra bağlı)	3	2.7
Dicle (D.Bakıra bağlı)	3	2.7
Diğerleri (K.Maraş,Bitlis ,Muş)	3	2.7
Bingöl	3	2.7
Adıyaman	2	1.6
Şırnak	2	1.6
Siirt	2	1.6
TOPLAM:	46	41.4

Tüm bu bölgelerden gelen vakalarımızın detaylı bir jeografik dağılımını tespit edebilmek için yaşadıkları yerlerin geniş bir listesi Tablo-21'de çıkarılmıştır. Ayrıca bu vakaların harita üzerindeki dağılımı sayfa 62'de gösterilmiştir..

Tablo-21:Muhtemelen yeni tespit edilen asbestli bölgelerden gelen vakalarımızın yaşadıkları yerler.

YERLEŞİM BİRİMİ.	VAKA SAYISI.
MARDİN.	
Merkez Yaylı köyü.	1
Mazıdağı.	1
Nusaybin.	1
Kızıltepe.	3
BATMAN.	
Merkez.	4
Gercüş.	3
ELAZIĞ.	
Palu	2
Ancak	1
Merkez	2
BİNGÖL.	
Merkez	2
Genç ilçesi	1
ŞANLI URFA	
Merkez.	2
Akçakale ilçesi.	2
Viranşehir ilçesi.	2
SİİRT.	
Merkez.	2
DIYARBAKIR.	
Silvan ilçesi.	3
Dicle ilçesi.	3
Lice ilçesi.	1
Bismil ilçesi.	1
Çınar ilçesi.	1
Merkez.	1
ŞIRNAK	
Merkez Kozluca köyü	1
İl merkezi	1
ADİYAMAN	
Merkez	2
K.MARAŞ	
Merkez	1
BİTLİS.,	
Merkez	1
MUŞ.	
Merkez	1
TOPLAM:	46

Tüm bu bölgelerin jeografik dağılımlarına bakıldığı zaman, çoğunun birbirleri ile komşu olan yerler olduğu anlaşılmaktadır. Muhtemelen tüm bu bölgelerde asbestli toprak çıkmakta ve yöre halkı tarafından kullanılmaktadır. Yalnız özellikle bir çok bölgede kirecin siva malzemesi olarak kullanılmasıyla aksıva ismi verilen asbestli toprağın yaklaşık 20 senedir gittikçe azalarak

kullanıldığı tespit edilmiştir. Bu bölgelerde, MPM oluşumu gerekli olan latent dönem gözönüne alındığında hastalığın görülme insidansının önümüzdeki 2 veya 3 dekadlık dönemde artarak veya en iyimser tahminle en azından aynı kalarak devam edeceği tahmin edilmektedir. Fakat özellikle Diyarbakır'a bağlı Eğil ve Dicle ilçelerine bağlı bir çok köyde, Elazığ'ın Arıcak ilçesine bağlı bazı yerleşim birimlerinde ve yine Bingöl'ün Genç ilçesi ile Adıyaman ili merkezine bağlı bir çok köyde halen asbestli toprağın kullanılma durumu sözkonusudur. Bu vakalarda asbestle temas olabileceği gibi, MPM etyolojisinde suçlanan diğer etkenlerde (asbestiform mineraller, kaya mineralleri vs) rol oynuyor olabilir. Özellikle bu tür yerlerde risk oluşturan etken veya etkenlerin bulunması ve mümkünse yasaklanması, sonraki dekadlarda MPM insidansını düşürebilecek en önemli etken olacaktır.

Hastalarımız içinde 57 vakada (% 39.5) tip tayini yapıldığı tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo-22'de gösterilmiştir

Tablo -22: Subgrup tayini yapılan 57 vakanın dağılımı.

SUBGRUP.	VAKA SAYISI.	%
Epitelyal	40	70
Mixt	14	24.5
Sarkomatöz	3	5.2
TOPLAM:	57	100

Manzini ve ark. kendi vaka gruplarında % 28 oranında epitelyal, % 43 oranında mixt ve % 21 oranında ise fibrosarkomatöz subgrup belirlemişlerdir (38). Beauchamp ve ark. ise % 50 oranında epitelyal, % 30 mixt ve % 20 oranında sarkomatöz tip bildirmişlerdir (9). Brenner ve ark. % 49 oranında sarkomatöz, % 44.4 oranında epitelyal ve % 6.3 oranında mixt tip belirlemişlerdir (14). Gelder ve ark. %55 vakada mixt, % 32 vakada epitelyal, % 13 vakada sarkomatöz tip bildirmişlerdir (61). Kawashima ise % 51 epitelyal (tübülopapiller), % 17 oranında sarkomatöz (fibröz, fibrosarkomatöz), % 5 mixt ve % 25 oranında ise tip tayini yapmadıklarını bildirmişlerdir (32). Bizim vakalarımızda ise epitelyal tip oranı literatür verilerine göre yüksek, sarkomatöz tip oranı ise düşüktür.

Literatürde bildirilen değişik çalışmalardaki MPM subtiplerinin oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (61).

Tablo-23: Literatürde değişik araştırmacılar tarafından bildirilen değişik oranlardaki MPM subgrup oranları

ARAşTIRMACILAR.	YIL	VAKA SAYISI	EPİTELYAL(%)	SARKOMATÖZ(%)	MİXT(%)
Kwee ve ark..	1982	32	25	9	66
Law ve ark.	1982	115	52	22	26
McCormack ve ark.	1982	149	68	32	0
Solomons	1984	36	80	5	14
Adams ve ark.	1986	92	46	23	32
Huncharek ve Muscat	1987	42	48	24	29
Chailleux ve ark.	1988	167	81	4	15
Van Gelder ve ark.	1989	124	32	13	55
Hillerdal	1983	829	50	16	34

Tüm hastalarımızda 144 defa sitolojik muayene yapılmıştır. Sonuçlar, tablo12'de görülmektedir. Biz, kendi vakalarımızın % 4.8'inde sitolojik tetkik ile teşhise gittik. Tüm vakalarımız içinde sitolojik inceleme dahilinde malign mezotelyoma tespit edilen vakalarımızın oranı ise % 15.9'dur. Manzini ve ark. 80 kişilik vaka gruplarında 3 vakanın teşhisine sitolojik, 77 vakada ise histolojik inceleme ile gittiklerini bildirmişlerdir (38). MPM'de plevral mayi sitolojisinin teşhis değeri % 0-64 arasında değışmekle beraber bulunan değerler genellikle düşüktür (12). Mayi sitolojisi tetkikinde vakalarımızda dikkati çeken bir husus, % 50.6 gibi çok yüksek bir oranda iltihabi tablonun bildirilmesi durumudur. Malign hücrelerin tespiti ise ancak % 43.6 oranında mümkün olabilmektedir. Bundan dolayı klinik ve radyolojik olarak MPM düşünölen vakalarda sitolojik tetkik ile iltihabi tablo tespit edilen vakalarda diğer teşhis yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir.

Işık mikroskopisi ile MPM'nin histopatolojik teşhisi güçlük arzeder ve bu yüzden çoğu vakada immünohistokimyasal çalışmalar gerekir (1,21). Geçmişte histopatolojistler, bulgularını destekleyecek otopsi raporu olmaksızın konulmuş MPM teşhisini şüpheli karşıladıkları halde bugün hastalığın yüksek insidansı ve immünohistokimyasal ajanların kullanılması ile bu endişe büyük ölçüde ortadan kalkmıştır. Ancak halen mevcut sorun tam çözülebilmiş değildir. Kanada'da yapılan mezotelyoma panelinde, önceden mezotelyoma olarak kabul edilip panelde tartışmaya açılan vakaların ancak % 50'sinde mezotelyoma teşhisi kabul edilmiş ve % 20'sinde mevcut teşhis

red edilirken kalan % 30 vakada bir sonuca varılamamıştır. MPM'nin teşhisinde bir problem de bir anatomik bölgeden diğerine differansiasyonun, hücre tipinin ve yapısal durumun büyük ölçüde farklılık göstermesidir. Sonuç olarak fazla miktarda biyopsi alınmasına sıklıkla ihtiyaç duyulur (12). Vakalarımızın teşhisine gidişte kullanılan metodlar tablo-10'da gösterilmiştir. MPM'nin kesin teşhisi, değişik yöntemlerle plevradan alınan dokunun histopatolojik incelenmesi ile konur. Plevral effüzyon tetkiki amacıyla kliniğe yatırılan ve exuda vasfında plevral effüzyonu tespit edilen vakalarımızda ilk teşhis metodları olarak plevral mayi sitolojisi ve KPİB uygulanmıştır. Tablo10'da görüldüğü gibi vakalarımızın 111'inde (%49.5) KPİB ile alınan dokunun histopatolojik incelenmesi ile teşhise gidilmiştir. Toplam olarak vakalarımızın 135'ine 224 defa KPİB yapıldığı tespit edilmiştir. Bir vakada ise Tb bildirildiği halde bu hasta verilen antitb tedaviden fayda görmediğinden 2 ay sonra bu hastaya tekrar KPİB yapılmış ve MPM teşhisi konmuştur. Buna karşın vakaların % 40.4'ünde kronik plevrit, fibrinöz plevrit gibi teşhis için yetersiz bazı sonuçlar rapor edilmiştir. Dikkat çekici bir noktada vakaların % 2.2'sinde sadece mezotelyoma rapor edilmesi ve % 6.2 oranında ise malign hücrelerin tespit edilmesidir. Bu vakaların tümü klinik ve radyolojik olarak MPM kabul edilmişlerdir ki bu vakaların tümünde kısa süreli sürviy^e tespit edilmiştir. KPİB'nin teşhis değeri hususunda çok değişik sonuçlar bildirilmiştir. En tecrübeli kişiler tarafından dahi teşhis değeri % 40-60 arası bulunmuştur (8). Gelder ve ark. Abrams iğne biyopsisini kullanarak % 68 oranında teşhise gittiklerini bildirmişlerdir (61). Özetle vakaların % 49.5'inde VATS veya torakotomi gibi daha invaziv işlemlere gerek duyulmadan histopatolojik olarak MPM teşhisi konması KPİB ile mümkün olmuştur. Eksudatif vasıfta plevral epanşmanı olan vakalarda başvurulacak ilk teşhis metodu olarak plevral mayi sitolojisi ve KPİB uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Bir takım invaziv veya noninvaziv diagnostik işlemlerden sonra (Torakoskopi, torasentez, plevral biyopsi vs) göğüs duvarında bu işlemlerin uygulandığı yerde metastazlar - subkutan nodüller - görülebilir ki bu durumda işlemin uygulanması ve nodüllerin barizleşmesi arasında geçen süre ortalama 6 ay (1 - 13 ay arası) olarak bildirilmiştir (12). Adams ve ark.

iğne biyopsisi yaptıkları 52 vakadan birinde biyopsi yerinde tümörün yayıldığı göstermişlerdir (1). Biz, kendi vakalarımız içinde, torasentezden 5 ay sonra 1 vakada, KTD uygulanmasından 4 ay sonra 5 vakada, KPİB uygulandıktan 7 ay sonra 4 vakada ve VATS uygulandıktan 3 ay sonra trokarın giriş yerinde göğüs duvarında implantasyon metastazı tespit ettik. Bu yüzden göğüs duvarına uygulanan bu tür manipülasyonlardan sonra radyoterapi uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Vakalarımızın % 7.6'sında plevral effüzyon tespit edilmemiştir. Manzini ve ark. 80 kişilik vaka gruplarında 15 vakada plevral effüzyon olmadığını bildirmiştir (38).

60 dakika sonundaki normal sedimentasyon değerleri erkeklerde 50 yaş altında 0-15, kadınlarda 0 - 20 mm, 50 yaş üstünde erkeklerde 0-20 mm, kadınlarda 0-30 mm olarak kabul edilmiş olup 50 yaş altı ve üstü vakalarda normal ve yüksek sedimentasyon değerleri her iki cinstede araştırılmıştır. Sonuçlar Tablo-24'te görülmektedir

Tablo-24: Her iki cinstede 50 yaş altı ve üstü vaka gruplarında normal ve yüksek sedimentasyon değerleri.

SEX GRUBU.	50 YAŞ ALTI (%).	50 YAŞ ÜSTÜ (%).
Erkekler normal.	0	22.7
Kadınlar normal.	6.6	29.4
Erkekler yüksek değer.	100	77.3
Kadınlar yüksek değer.	93.4	70.6

Bu tabloda görüldüğü gibi 50 yaş altı erkek vaka grubunda normal sedimentasyon değeri hiç bir vakada bulunmamıştır. Buna karşın aynı yaş grubundaki kadınlarda bu oran % 22.7 olarak tespit edilmiştir. Kendi bulgularımız eşliğinde yüksek sedimentasyon değerlerinin özellikle 50 yaş altı kadın ve erkek vaka gruplarında değerli olduğu kanaatindeyiz. Ancak 50 yaş üstü kadın vaka grubunda % 29.4 oranında normal sedimentasyon değerlerinin olabileceği unutulmamalıdır.

Vakalarımızın 24'üne bronkoskopi yapılmış, bunların 4'ünde kronik bronşit ile uyumlu görünüm tespit edilirken, hiç bir vakada endobronşial görünüm belirlenmemiş, sadece 1 vakada dıştan bası belirlenmiştir. Tümörün medial genişlemesi, bronşial obstrüksiyonun esas sebebidir (1).

MPM'li vakalarımızda BTT bulguları ve standart akciğer radyografisindeki bulguları detaylıca irdelenmiş ve bu verilerin karşılaştırılması yapılmıştır. MPM'de standart grafilerde veya BTT'de asbest maruziyetinin bulgularının tespiti nadirdir. Adams ve ark. kendi vakalarından hiç birinde diffüz pulmoner fibrozis tespit edemezken, 92 vakanın sadece 2'sinde plevral plak (1'i kalsifiye) tespit etmişlerdir (1).

KPP'lar mezotelyomada nadiren görülürler ki bunda tümör tarafından kalsifikasyonun absorbe edilmesi sorumlu tutulmuştur. (36). Miller ve ark. bu oranı % 20 olarak bulmuşlardır. KPP'ların ünilateral effüzyonla birlikte olmaları durumunda ayırıcı teşhiste MPM'ninde düşünülmesi gerekir (52). Biz. kendi vakalarımızda % 40.6 oranında KPP bulduk. Serimizde KPP oranının yüksek olmasının sebebi, vakalarımızdaki devamlı asbest maruziyeti olabilir.

Kendi çalışmamızda vakalarımızın % 3.3'ünde perikardial tutulum, % 8.4'ünde göğüs duvarı invazyonu belirledik.

DPK, genellikle plevral plaklardan çok daha az sıklıkla asbest maruziyetinin bir manifestasyonudur. Tek başına nodüler plevral kalınlaşma saptandığında ise bunun MPM'dan ayırımı güçtür (17). Olgularımızda % 76.2 oranında diffüz plevral kalınlaşma, % 16.9 oranında nodüler plevral kalınlaşma belirledik. Diffüz plevral kalınlaşmalı vakalarımızın % 49.8' inde interlober fissür tutulumu belirledik

Genelde bu tümörde lokal yayılım sözkonusu olup akciğer parankimine penetre olması nadirdir (11). Biz, kendi vakalarımızda %10.1 oranında penetrasyon belirledik.

Kawashima ve ark. vakalarının % 92'sinde plevral kalınlaşma, % 86 vakada interlober fissürlerin kalınlaşması, % 20 vakada plevral kalsifikasyon, % 74 vakada plevral effüzyon, % 42 tutulan hemitoraksta hacim kaybı, % 14 kontrilateral mediastinal şift, % 18 vakada-9 vaka- göğüs duvarı tutulumu (ki % 10 vakada -5 vakada- aşikar kosta tutulumu ile beraber) bildirmişlerdir. İlginç olarak sarkomatöz tip MPM'li 11vakanın 5'inde (% 45'i) göğüs duvarı invazyonu belirlenmiştir (32). Leung ve ark. ise % 73 vakada mediastinal plevral tutulum, % 64 visseral plevral tutulum, % 55 vakada tüm hemitoraksı tutan kitle, % 36 vakada visseral plevral tutulum, vakaların tümünde plevral effüzyon, % 27'sinde plevral plak, % 45 hiler veya mediastinal lenfadenopati % 64 volüm kaybı bildirmişlerken, kalsifikasyon ve kalsifiye nod oranını ise % 0 olarak bildirmişlerdir (36). Biz MPM'li vakalarımızın % 30.5inde kitleden ayrı yerde KPP tespit ettik, ancak MPM'nin kaynaklandığı yerde bu oran 10.1 idi. Kawashima 50 MPM'li vakada % 20 oranında plevral kalsifikasyon bildirmiştir , meztelyomada ise bu oranı % 12 olarak bildirmiştir. Kawashima ve ark. perikardial tutulumun BTT görülenden daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (32). Perikardial tutulum gelişen vakalarımızın hiç birinde perikardial tamponad gelişmemiştir.

Plevral kompartımanın tutulumundan dolayı pek çok hastada tutulan tarafta volüm kaybı görülür (10). Biz, vakalarımızda % 52.5 oranında hemitoraksta volüm kaybı belirledik. Bunlarında % 45'inde mediastinal şift vardı.

İnterlober fissürlerin tutulumu ile beraber plevranın kalınlaşması ve atelektazi, mezotelyomanın BTT'de saptanan en erken bulgularıdır (2,3,36). Selçuk ve ark.larının çalışmasında interlober fissürlerin tutulumu % 86, Bilici ve ark.larının çalışmasında % 66.7 olarak bildirilmiştir (11,52). Kendi olgularımızda % 54.2 oranında interlober fissür tutulumu belirledik.

Mediastinal plevra ve interlober fissürün tutulumu standart grafiden ziyade BTT'de belirlenir (52). Biz kendi çalışmamızda özellikle plevral mayisi fazla olan vakalarda başta interlober fissür tutulumu ve mediastinal tutulum olmak üzere bir çok lezyonun gizlendiğini belirledik. Örneğin BTT ile vakaların % 54.2'sinde interlober fissürün tutulumu varken bu oran standart grafilerde % 10.1 idi. Adams ve ark.larında plevral effüzyon sebebiyle plevral kalınlaşmanın görülemeyeceğini bildirmişlerdir(1). Biz kendi vakalarımızda diffüz plevral kalınlaşmayı standart akciğer grafisinde % 45.7, BTT'de ise % 76.2 olarak belirledik

Plevral effüzyon, bazen belirgin plevral kitle veya kalınlaşma olmaksızın tek bulgu olabilir (40). Leung ve ark. çalışmalarında % 7.6 oranında neoplastik plevral tutulumun tek bulgusu olarak plevral effüzyon bildirmişlerdir (36). Biz, kendi olgularımızdan % 3.3'ünde belirgin plevral kalınlaşma olmaksızın MPM teşhisi koyduk.

MPM'de histolojik tip ile radyolojik görünüm arasında korelasyonda araştırılmıştır. Adams ve ark. böyle bir ilişkiyi belirlememişlerdir (1).

MPM'de metastazlar geç evrede meydana gelir. Adams ve ark. 92 vakalık serilerinde 3 vakada abdominal, 2 vakada beyin, 1'er vakada brakial plexus, göğüs duvarı, vertebra, axilla ve kasık tutulumu bildirmişlerdir. Ayrıca otopsi çalışmalarında , sarkomatöz mezoteliomalı bir vakalarında

önceden tespit edilmemiş bir beyin metastazı da bulmuşlardır (1). Brenner ve ark. teşhisten lokal yayılımların veya uzak metastazların oluşumu arasında geçen ortalama süreyi 6.5 ay olarak bildirmişlerdir (14). Kendi vaka grubumuzda ileri evredeki vakalarda metastazların tespitine ait düzenli tetkiklere rastlamadık. Ancak sakomatöz tip MPM tespit edilen 2 vakamızda karaciğer metastazına rastlandı. Yine 2 vakamızda MPM'a ilave olarak peritoneal mezotelioma tespit edilmiştir.

MPM'de bazen ikincil bir malign tümör (metakronöz tümör) tespit edilebilir. Nitekim Sridhar ve ark. kendi vaka gruplarında mesane karsinomu, kolon-Ca, düşük dereceli lenfoma gibi, mezoteliomadan bağımsız ikincil tümörler belirlemişlerdir. Mevcut durum kadınlardan ziyade erkeklerde görülür (57). Biz, kendi vaka grubumuz içinde 1 erkek hastada benign nörinom tespit ettik.

Vakalarımızda teşhisten önceki semptom süreleri 7 günden 18 ay'a yayılan sürede ve ortalama olarak 139 gün olarak tespit edilmiştir. Brenner ve ark. ise bu süreyi ortalama 90 gün olarak bildirmişlerdir (14).

Bazı yazarlar, tümörden alınan dokunun hacmi ile orantılı olarak mixt tip'in görülme oranında arttığını belirtmişlerdir (8,61). Yapılan bir çalışmada küçük biyopsi örneklerinde mixt tip oranı % 36 olarak bulunmuşken, torakotomi veya torakoskopi gibi büyük örneklerin alındığı tekniklerde bu oran, % 63 olarak bulunmuştur (61). Ancak bizim vakalarımız içinde KPİB yapılıp şüpheli olarak epitelyal tip MPM tespit edilen 2 vakaya daha sonra VATS (hem kesin histopatolojik teşhis, hemde evreleme için) yapıldığı halde her iki vakada da epitelyal tip MPM tespit edilmiştir. .

MPM'da prognoz son derece kötü olup uzun süreli prognoz mümkün değildir (8,14,38,43). Teşhisten sonraki ortalama süriy 12 aydır (1,21,40,43,64). Gottehrer ve ark. kendi vakalarında süriyi ortalama 7.5 ay olarak bildirmişlerdir (27). Hastaların büyük bir kısmı teşhisten sonraki 2 yıl içinde kaybedilirler (14). Ancak bir takım klinik ve patolojik bulgular kısa dönem içinde olsa daha iyi bir prognoza eşlik eder. Bunlar : Epitelyal tip, kadın sex grubu, 60 yaşından daha aşağı yaş, tek semptom olarak dispne ve ünilateral olarak sol tarafın tutulmasıdır (27). Sridhar ve ark. semptomların başlangıcından sonraki ortalama süriyi 13 ay, teşhisten sonra ortalama süriyi 10 ay ve tedaviden sonra ise 8 ay olarak tespit etmişlerdir (57). Manzini ve ark. ise kendi vakalarında ortalama süriyi tedavi edilmeyen vakalarda ortalama olarak 10 ay, çeşitli metodlarla tedavi edilen vakalarda ise 15 ay olarak bildirmişlerdir (38). Miller ve ark. ortalama süriyi 6 ay olarak bildirmelerine karşın prognozun gidişinde bazen sürprizlerin olabileceğini , 1 vakalarının persistan plevral effüzyonla beraber 5 yıldır hayatta olduğunu bildirmişlerdir (43). Adams ve ark. ise ortalama süriyi epitelyalde 12, mixtte 5 ve sarkomatöz grupta ise 3 ay olarak bulmuşlar ve bu bulgularına dayanarak sarkomatöz ile mixt tip arasında süriy açısından fark olmadığını bildirmişlerdir . Yine aynı araştırmacılar, kadınlarda süriyin daha uzun olduğunu belirlemiş ve bunu epitelyal tipin kadınlarda daha fazla olmasına bağlamışlardır. Ayrıca epitelyal MPM'li kadınlarla aynı tip MPM'li erkekler arasında surviyde farklılık olmadığını da belirtmiş, sağ veya sol tarafın tutulması durumunda surviyde farklılık olmadığını ifade etmişlerdir (1). Brenner ve ark. epitelyal MPM'li ve Stage -1 evresindeki vakalarda daha iyi bir süriy bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar vakalarında ortalama süriyi 12 ay

olarak bildirmişlerdir (14). Sugarbaker ve ark. ise teşhisten sonra 4 - 12 aylık ortalama surviy bildirmişlerdir (12 hafta - 20 yıl) (58). Kendi çalışma grubumuzda epitelyal tip MPM'li vakalarımızda ortalama 12 ay, mixt tip vakalarımızda 9 ay ve sarkomatöz tip olanlarda ise 7 aylık bir ortalama sürviy belirledik. Sadece tetrasiklinle plörodez yapılan epitelyal tip MPM'li bir kadın hastamız, 3 yıl takip edilmiş ancak hasta daha sonra kontrole gelmemiştir. Ayrıca epitelyal tip MPM'li 1 kadın hastamızda 4 yıllık takipten sonra (tedavisiz) peritoneal mezotelyoma gelişmiş ve hasta 5 ay sonra ex olmuştur. Yine tip tayini yapılmamış 2 MPM'li vakamız sırasıyla 13 ve 28 ay takip edilmiş, ancak daha sonra bu vakalar da kontrole gelmemişlerdir. 15 hastamız Mayıs-1996 yılına kadar takipte olup bu vakalarımızda ortalama takip süresi 6 aydır (Mayıs-1996'ya kadar).

Biz, kendi vaka grubumuzun % 38'inde trombositoz tespit ettik. Tüm vakalarımızdaki ortalama trombosit sayısı $375.000/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Manziqi ve ark. kendi vakalarında trombositoz oranını % 56 olarak belirlemişlerdir (38). Adams ve ark. trombositozu kötü prognoz işareti olarak bildirmişlerdir (2). Normal trombosit sayısına sahip vakalarımıza göre trombositozlu vakalarımızda ortalama sürviyi yaklaşık % 20 oranında daha az bulduk.

MPM'li vakalarda görülen en sık ölüm sebepleri, respiratuar yetmezlik ve pnömonidir . Ayrıca vakaların 1/3'ünde diafragmadan direkt yayılım sonucu oluşan ince barsak obstrüksiyonu tespit edilir. Yine vakaların yaklaşık % 10'unda perikardial ve myokardial tutulumla bağlı oluşan komplikasyonlar sebebiyle ölüm görülür (58).

SONUÇ

Sonuç olarak:

1.MPM, vakaların çok az bir kısmında asemptomatik seyreder ve bu vakaların çoğu başka amaçla çekilen standart akciğer radyografisindeki bulgularla tespit edilirler. Ancak hastaların ağırlıklı bir kısmı semptomatiktir ve bu vakalarda dispne, göğüs ağrısı ve zayıflama en sık rastlanan genel semptomlardır. O halde önceden asbest teması olan veya halen bu teması sürmekte olan özellikle ileri yaştaki kişilerde belirtilen şikayetlerin varlığında, MPM ihtimali de düşünülmelidir.

2. Hastalığın tespitinde standart akciğer radyografisinin çok büyük bir önemi vardır. Vakaların çok büyük bir kısmında mevcut bulunan plevral epanşmanın grafide görülmesi ile hastalıktan şüphelenilir. Ancak bazen çoğu zaman standart grafideki lezyonlar yetersiz olabileceği gibi özellikle adenokarsinom veya selim asbest plörezisinin ayırıcı teşhisinde yol gösterici olabilecek plevral lezyonları göstermede ileri radyolojik tetkiklere sıklıkla başvurmak gerekir. Özellikle BTT, asbestle ilişkili plevral ve parenkimal değişikliklerin saptanması ve gözetiminde çok önemli bir role sahiptir. Ayrıca hastalığın evrelendirilmesinde ve uygun tedaviyi belirlemede de BTT'nin çok büyük rolü vardır. Ancak vakaların az bir kısmında da olsa belirgin plevral kalınlaşma veya kitle olmaksızın MPM gelişebileceği unutulmamalıdır.

3.MPM'nin kesin teşhisini sağlayabilecek bir laboratuvar verisi yoktur. Hastalarda yüksek bir sedimentasyon değeri, hafif bir anemi ve trombositoz tespit edilebilir. Bu veriler nonspesifiktir. Özellikle 50 yaş altı erkek ve kadın vaka gruplarının ağırlıklı bir kısmında yüksek sedimentasyon değerleri tespit edilebilir. Yüksek sedimentasyon ve trombositoz'un varlığı MPM düşünülen vakalarda teşhis için bir ipucu olabilir.

4.Hastalığın teşhisinde KPİB ve plevral mayi sitolojisi ilk başvurulacak yöntemlerdendir. Her iki tetkikin kombinasyonu ile vakaların büyük bir kısmında teşhise gidilir. Ayrıca her iki işlemde de görülebilecek komplikasyon oranları belirgin derecede düşüktür. Ancak bu yöntemlerle teşhise gidilemeyen vakalarda VATS uygulanabilir. Fakat VATS'ın KPİB'ne göre hem daha invaziv ve pahalı olması, hem de genel anestezi altında yapılması sebebiyle buna ait

komplasyonları da içermesinden dolayı teşhise gidişte öncelikle KPİB uygulanmalıdır.

4.MPM'li vakaların büyük bir kısmında asbest anamnezi müpet olup, asbest lifleri MPM etyolojisinde rol oynayan en önemli faktördür. Bizim vakalarımızın da bir kısmı önceden asbestle temasın tespit edildiği bölgelerden gelen vakalardır. Ancak ilginç olarak son yıllarda asbestle direkt temasın tespit edilmediği bölgelerden gelen vaka sayısında bir artış mevcuttur. Bu artış özellikle Ergani yerleşim biriminden gelen vakalarda dikkat çekicidir. Bu çalışmamızdaki temel amacımızda, MPM'li vakalarımız ışığında asbestle temasın olabileceği bölgelerin tespitidir. Hastaların asbest anamnezi ile ilgili sorgulamalarında kendi yörelerinde Çermik bölgesinde çıkarılan asbestli toprağa çok benzeyen bir toprağın çıktığı ve bunun o yörelerde badana malzemesi olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Hemen her yıl bu işlem tekrarlanmakta ve böylece maruziyet devamlı bir şekilde sürmektedir. Buna ek olarak Ergani ilçesinin hemen yanında bulunan Çimento fabrikasının MPM oluşumundaki rolü araştırılmalıdır. Gelecekte MPM riskini azaltmak için bu yörelerde etyolojinin tespitine ait geniş saha çalışmalarına ihtiyaç vardır. Özellikle toprak numunelerinin yaygın bir şekilde alınması ve analizlerinin yapılması gerekmektedir. Bu şekilde yeni asbestli bölgelerin tespiti ve buna ait alınacak tedbirlerle ancak gelecek dekadlarda başta MPM olmak üzere asbeste ait hastalıkların azaltılabilmesi mümkün olabilecektir.

5. Çok değişik tedavi yöntemlerine rağmen MPM'de tam şifa mümkün değildir. MPM'li hastalarda kötü gidişi düzeltmek için yeni kemoterapötik ajanları belirleme ve kemoterapinin etkisini artırmak için yeni yaklaşımları planlamak, tümör hücre rezistansının sebebini açıklamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır .

ÖZET

MPM, oldukça nadir görülen bir tümör olup etyolojisinde başta asbest lifleri olmak üzere fibröz zeolit (erionit), radyasyon ve asbestiform mineraller olmak üzere bir çok faktör suçlanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ekonomik sebeplere bağlı olarak asbest kullanımında artış gözlenmektedir.

Kliniğimizde Ocak-1990 ve Nisan-1996 tarihleri arasında yatırılarak tetkik ve tedavileri yapılan 144 MPM'li hasta çalışmaya alındı. Hastalar klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri yönünden değerlendirildi. Ayrıca önceden asbestle temasın tespit edildiği bölgelerden gelen vakalar ile bu yerleşim birimleri dışında gelen vakaların karşılaştırılması yapıldı. Asbestle temasın saptanmadığı bölgelerden gelen vakalarda ayrıca detaylıca irdelendi.

Vakaların 62'si kadın, 82'si erkek olup E/K oranı 1/3 olarak tespit edildi. Kadınlarda 54.4, erkeklerde 52.9 olan yaş ortalaması tüm olgularda 53.6 olarak hesaplandı. Hastalarda başlangıç semptomları olarak en fazla sıklıkla dispne (%27), göğüs ağrısı (% 21.5) ve öksürük (%6.9) belirlendi. Laboratuvar verileri içinde vakaların % 38'inde trombositoz belirlenirken , özellikle 50 yaş altı kadın ve erkek vaka gruplarında ağırlıklı olarak yüksek sedimentasyon değerleri tespit edildi. Vakalarımızda ayrıca teşhise gidişte kullanılan metodlar da araştırıldı ve vakaların % 49.5'inde kapalı plevral iğne biyopsisi ile teşhise gidildiği tespit edildi. Vakaların % 5.5'ine ise klinik ve radyolojik bulgulara göre MPM teşhisi konduğu belirlendi.

Vakaların yaşadıkları bölgeler araştırıldığında % 58.2'sinin önceden asbestle temasın tespit edildiği bölgelerden, buna mukabil % 41.4'ünün ise önceden böyle bir temasın saptanmadığı bölgelerden geldikleri belirlenmiştir. Ayrıca önceki çalışmalarla kıyaslandığında özellikle Ergani yerleşim bölgesinden gelen vakaların sayısında belirgin bir artış saptanmıştır. Vakalarımızda ortalama sürvi epitelyal tipte 12, mixt tipte 9 ve sarkomatöz tipte ise 7 ay olarak bulunmuştur.

Sonuçta asbestle temasın saptanmadığı bölgelerden gelen vaka oranlarının gittikçe arttığı, bu bölgelerde başta asbestli toprak olmak üzere MPM etyolojisinde suçlanan diğer etkenlerinde rol oynayabileceği ve bu yüzden konunun araştırılması gerektiği kanaatine vardık.

SUMMARY

Malignant pleural mesothelioma, is a tumour that is seen rarely, and in its etiology, there exist a number of factors such as asbestos fibers, fibrous zeolite (erionite), radiation and asbestiform minerals. In developing countries asbestos is increasingly used because of economical reasons.

A total of 144 cases with MPM, whose examinations and treatments were carried out in our clinic between January 1990 and April 1996, were included in the study. The patients were assessed for their clinical, radiological and laboratory findings. In addition, the comparison of cases coming from the regions where contact with asbestos was determined previously and those coming from the regions except for these ones was carried out. In addition, the cases coming from the regions where contact with asbestos was not determined were investigated comprehensively.

Of the cases, 62 were female and 82 were male, and male/female ratio was found to be 1.3. The mean age was 54.4 in women, 52.9 in men, being 53.6 in all cases. As onset symptoms in the patients, dyspnea (27 %), chest pain (21.5 %) and cough (6.9 %) were seen most frequently. Among laboratory findings, thrombocytosis was seen in 38 %, and sedimentation was found to be remarkably higher in the majority of patients especially in males and females under 50 years. Furthermore, diagnostic methods were studied, and it was determined that, in 49.5 % of cases, the diagnosis was made through closed pleural needle biopsy. It was also determined that MPM diagnosis was made according to clinical and radiological findings in 5.5 % of cases.

Although 58.2 % of the cases were from where they had previously direct exposure to asbestos, it was identified that 41.4 % of the cases were from settlement areas where direct exposure to asbestos was not determined. Furthermore when compared with previous studies, an increase in the number of cases was evident especially those from Ergani. In our cases, the mean survival was found to be 12 months in epithelial subtype, 9 months in mixed subtype and 7 months in sarcomatous subtype.

In conclusion, the ratios as regards the cases coming from the regions where contact with asbestos was not determined are increasing more and more. In these regions, besides contact with asbestos, some other factors that have an important role in the etiology of MPM may be playing a part. We are of the opinion that the matter should be further studied.



KAYNAKLAR

1. Adams, V.I., Unni, K.K., Muhm, J.R., Jett, J.R., Ilstrup, D.M., Bernatz, P.E. Diffuse Malignant Mesothelioma of Pleura. Diagnosis and Survival in 92 cases. *Cancer*. 58:1540-1551.1986.
2. Aisner, J. Current Approach to Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Chest*. 107(6):332S-344S. 1995.
3. Alexander, E., Clark, R., Colley, D., et al. CT of Malignant Pleural Mesothelioma. *AM J Roentgenol*. 137:287-291. 1981.
4. Antman, K.H., Blum, R.H., Greenberger, J.S., Flowerdew, G., Skarin, A.T., Canellos, G.P. Multimodality Therapy for Malignant Mesothelioma Based on a Study of Natural History. *Am J Med*. 68:356 - 362. 1980.
5. Astoul, P.H., Peres, P.B., Durand, A., Catalin, J., Vignal, F., Boutin, C. Pharmacokinetics of Intrapleural Recombinant Interleukin-2 in Immunotherapy for Malignant Pleural effusion. *Cancer*. 73:308-313. 1994.
6. Baker, E.L., Greene, R. Incremental Value of Oblique Chest Radiographs in the Diagnosis of Asbestos Induced Pleural Disease. *Am J Ind Med*. 3:17-22. 1982.
7. Balcı, K., Coşkunsel, M., Seyfettin, S. Bir Sene İçinde Teşhis Edilen Onaltı Malign Mezotelyomalı Vakanın Değerlendirilmesi. *Dicle Üniv. Tıp. Fak. Derg*. 12(3-4):143-147.1985.
8. Barış, İ. Asbestos and erionite Related Chest Diseases.Semih ofset mat. Ankara. 1-67. 1987.
9. Beauchamp, H.D., Kundra, N.K., Aranson, R., Chong, F., MacDonnell, K.F. The Role of Closed Pleural Needle Biopsy in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Chest*. 102:1110-1112. 1992.
10. Becklake, M.R. Asbestos Related Diseases of the Lung and other Organs. Their epidemiology and implications for clinical practice. *Am Rev Respir Dis*. 114:187-227. 1976.
11. Bilici, A., Uyar, A., Özateş, M., Parıldar, M., Kemaneci, A., Kırbaş, G. Malign Plevral Mezotelyomanın Bilgisayarlı Tomografi Bulguları. *Dicle Üniv. Tıp Fak. derg*. 21(3):35-44.1994.
12. Boutin, C., Rey, F. Thoracoscopy in Pleural Malignant Mesothelioma: A Prospective Study of 188 Consecutive Patients. Part 1:Diagnosis. *Cancer*. 72:389-393. 1993.
13. Boutin, C., Rey, F., Viallat, J.R. Prevention of Malignant Seeding After Invasive Diagnostic Procedures in Patients With Pleural Mesothelioma. A Randomized Trial of Local Radiotherapy. *Chest*. 108:754-758. 1995.
14. Brenner, J., Sordillo, P.P., Magill, G.B., Golbey, R.B. Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Cancer*. 49:2431-2435. 1982.
15. Büyüköztürk, K (ed). Normal laboratuvar değerleri.: İç hastalıkları. Tayf ofset. İst. 1-60. 1992
16. Casey, K.R., Rom, W.N., Moatamed, F. Asbestos Related Diseases. *Clin Chest Med*. 2:179-202. 1981.
17. Chahinian, A.P., Antman, K., Goutsou, M., Corson, J.M., et al. Randomized Phaze II Trial of Cisplatin With Mitomycin or Doxorubicin for Malignant Mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J. Clin. Oncol*. 11(8):1559-1565. 1993.

18. Chahinian, A.P., Pajak, T.F., Holland, J.F., Norton, L., Ambinder, R.M., Mandel, E.M. Diffuse Malignant Mesothelioma. *Ann Intern Med.* 96:746-55. 1982.
19. Coşkunsel, M., Işık, R., et al. Asbest bölgesi olan Çermik-Çüngüşte mikrofilm taraması. *İst. Tıp Fak. Göğüs Hast. Klin. Çevre ve Akciğer Sempozyumunda sunulmuştur.* 1991.
20. Coşkunsel, M. Plevral Mayilerin Sitolojik İncelenmesi, direkt ve mallory boya metoduyla asbest cisimi aranması. *İhtisas tezi.* 1979.
21. Çakmak, F., Kuranel, BB., Ünsal, M., Işık, S. Malign Plevral Mezotelyomanın Bilgisayarlı Toraks Tomografi Bulguları. *Solunum hastalıkları.* 4(1):31-39. 1993.
22. Davis, J.M.G., Cowie. H.H. The Relationship Between Fibrosis and Cancer in Experimental Animals Exposed to Asbestos to the Fibers. *Environ Health Perspect.* 88:305-309. 1990.
23. deLajartre, M., deLajartre, A.Y. Mesothelioma on the Cost of Brittany, France. *Ann NY Acad Sci.* 33:323-332. 1980.
24. Edge, Jr. Incidence of Bronchial Carcinoma in Shipyard Workers with Pleural Plaques. *Ann NY Acad Sci.* 330:289-294. 1979.
25. Epler, G.R., McLound, T.C., Gaensler, E.A. Prevalence and Incidence of Benign Asbestos Pleural Effusion in a Working Population. *JAMA.* 247:617-622. 1982.
26. Epstein, D.M., Kline, L...R, Albelda, S.M., Miller, W.T. Tuberculous Pleural Effusions. *Chest.* 91:106-109. 1987
27. Gottehrer, A., Taryle, D.A., Reed, C.E., Sahn, S.A. Pleural Fluid Analysis in Malignant Mesothelioma. Prognostic Implications. *Chest.* 100:1003-1006. 1991.
28. Gök, M., Özer, F., İmecik, O. Tüberküloz Plörezilerde Biyopsi Kültürünün Tanısal Değeri. *Tüberküloz ve Toraks.* 42(1):47-50. 1994
29. Herbert, A., Gallher, P.J. Interpretation of Pleural Biopsy Specimens and Aspirates with Immunoperoxidase Technique. *Thorax.* 37:822-7. 1982.
30. Huncharek, M. Miliary Mesothelioma. *Chest.* 106:605-606. 1994
31. Kahraman, C., Akçalı, Y., Basri, M.H. Plevral Effüzyonlu Hastalarda Parietal Plevra İğne Biyopsisinin Tanısal Değeri. *Erciyes Tıp Dergisi.* 11:200-205. 1989
32. Kawashima, A., Libshitz, H.H. Malignant Pleural Mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. *AJR.* 155:965-969. 1990
33. Köktürk, O., Sezer, A.Ö., Ekim, N.N, Türkteş, H. Plevral Effüzyonlu 112 Olgunun Değerlendirilmesi. *Gazi Tıp dergisi.* 1(2):90-95. 1990
34. Kucuksu, N., Thomas, W., Ezdinli, E.Z. Chemotherapy of Malignant Diffuse Mesothelioma. *Cancer.* 37:1265-1274. 1976.
35. Law, M.R., Gregor, A., Hodson, M.E., et al. Malignant Mesothelioma of the Pleura.: A Study of 52 Untreated Patients. *Thorax.* 39:255-259. 1984.
36. Leung, A.N., Müller, N.L., Miller, R.R. CT in Differential Diagnosis of Diffuse Pleural Disease. *AJR.* 154:487-492. 1990.
37. Machin, T., Mashiyama, E.T., Henderson, J.A.M., McCaughey, W.T.E. Bony Metastases in Desmoplastic Pleural Mesothelioma. *Thorax.* 43:155-156. 1988.
38. Manzini, V.D.P., Brollo, A., Franceshi, S., Matthaeis, M.D., Talamini, R., Bianchi, C. Prognostic Factors of Malignant Mesothelioma of the Pleura. *Cancer.* 72:410-417. 1993

39. Martini, N., Bains, M.S., Beattie, E.J. Indications for Pleurectomy in Malignant Effusion. *Cancer*. 35:734. 1975
40. Martini, N., McCormack, P.M., Bains, M.S., Kaiser, L.R., Burt, M.E., Hilaris, B.S. Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 43:113-120. 1987.
41. McLoud, T.C., Wood, B.O., Carrington, C.B., et al. Diffuse Pleural Thickening in an Asbestos-Exposed Population: Prevalance and Causes. *AJR*. 144:9-18. 1985.
42. Metintaş, M., Özdemir, N., Ekici, M., Erginel, S., et al. Tüberküloz Plörezili 40 Olgunun Değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks*. 42(2):91-97. 1994.
43. Miller, W.T., Gefter, W.B. Asbestos-Related Chest Diseases: Plain Radiographic Findings. *Seminars in Roentgenology*. 27(2):102-120. 1992.
44. Özyıldırım, A., Yıldırım, Z. Malign Plevral Mezotelyoma Tedavisinde Son Gelişmeler. *Solunum hast*. 6(1):165-168. 1995.
45. Panadero, F.R., Mejias, J.L. Low Glucose and pH Levels in Malignant Pleural Effusions. Diagnostic Significance and Prognostic Value in respect to Pleurodesis. *Am. Rev. respir. Dis*. 139:663-667. 1989.
46. Ramael, M., Van den Bossche, J., Buysse, C., Deblie, I., Segers, K., Van-Mack, F. Immunoreactivity for c-fos and c-myc Protein with the Monoclonal Antibodies 14F10 and 6F10 in Malignant Mesothelioma and Nonneoplastic Mesothelium of the Pleura. *Histol-Histopathol*. 10(3):639-643. 1995..
47. Roberts, G.H. The Pathology of Parietal Pleural Plaques. *J Clin Pathol*. 24:348-353.. 1971.
48. Rosenstock, L., Hudson, L.D. Nonmalignant Asbestos-Induced Pleural Disease. *Sem Respir Med*. 7:197-202. 1986.
49. Rusch, V.W., Godwin, J.D., Shuman, W.P. The Role of Computed Tomography Scanning in the Initial Assesment and the Follow-up Malignant Pleural Mesothelioma. *J. Thorac Cardiovasc Surg*. 96:171-177. 1988.
50. Rusch, V.W., Piantadose, S., Holmes, E.C. The Role of Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. : A Lung Cancer Study Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 102:1 - 9. 1991.
51. Schwartz, D.A. New Developments in Asbestos-Induced Pleural Disease. *Chest*. 99(1):191-198. 1991.
52. Selçuk, Z.T., Çöplü, L., Emri, S., Kalyoncu, A.F., Şahin, A.A., Barış, Y.İ. Malignant Pleural Mesothelioma due to Enviromental Mineral Fiber Exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest*. 102:790-796. 1992.
53. Selikoff, I.J., Hammond, E.C. Asbestos and Smoking. *JAMA*. 242:458-459. 1979.
54. Sheard, J.D.H., Taylor, W., Soorae, M., Pearson, M.G. Pneumothorax and Malignant Mesothelioma in Patients Over the Age of 40. *Thorax* 46:584-585. 1991.
55. Shiota, Y., Sato, T., Yamaguchi, K., Ono, T., Kaji, M., Niiya, M. Computed Tomography Findings of Malignant Pleural Mesothelioma. *Nippon-Kyobu-Shikkan-Gakkai-Zassai*. 32(4):309-314. 1994.
56. Smythe, W.R., Hwang, H.C., Elshami et al. Treatment of Experimental Human Mesothelioma Using Adenovirus Transfer of the Herpes Simplex Thymidine Kinase Gene. *Ann of Surg*. 222(1):78-86. 1995.
57. Sridhar, K.S., Doria, R., Raub, W.A, Thurer, R.J., Saldana, M. New Strategies Are Needed in Diffuse Malignant Mesothelioma. *Cancer*. 70:2969-2979. 1992.

58. Sugarbaker, D.J., Strauss, G.M., Lynch, T.J., Richards, W., Mentzer, S.J., et al. Node Status Has Prognostic Significance in the Multimodality Therapy of Diffuse Malignant Mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 11(6):1172-1178. 1993.
59. Taryle, D.A., Lakshminarayan, S., Sahn, S.A. Pleural Mesotheliomas - An Analysis of 18 Cases and Review of the Literature. *Medicine.* 55:153-162. 1976.
60. Upham, J.W., Garlepp, M.J., Musk, A.W., Robinson, B.W.S. Malignant Mesothelioma : New Insights into Tumour Biology and Immunology as a Basis for New Treatment Approaches. *Thorax.* 50(8):887-893. 1995.
61. Van Gelder, T., Hoogsteden, H.C., Vandenbroucke, J.P., Van Der Kwast, T.H., Planteyd, H.T. The Influence of the Diagnosis Technique on the Histopathological Diagnosis in Malignant Mesothelioma. *Virchows Arch. A-Pathol-Anat-Histopathol.* 418(4):315-317. 1991.
62. Warnock, M.L., Stoloff, A., Thor, A. Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma: periodic acid-Schiff, monoclonal antibodies B72.3 and Leu M1. *Am J Pathol.* 133:30-38. 1988
63. Wasserman, M., Wasserman, D., Steinitz, R., Katz, L., Lemesch, C. Mesothelioma in Children. In: Wagner, J.C. Ed: *Biological Effects of Mineral fibres*, Lyon; International Agency Research On Cancer (IARC, Lyon, Scientific Publications No.30) pp. 253-257. 1979.
64. Weill, H., Jones, R.N. Occupational Pulmonary Diseases., A.P. Pulmonary Diseases and Disorders.(in: Fishman, A.P.). *Mc Graw-Hill Book Comp.* New York. Vol 2. 819-861. 1988
65. Whitaker, D., Henderson, DW., Shilkin, K.B. The Concept of Mesothelioma in situ: Implications for Diagnosis and Histogenesis. *Semin Diagn Pathol.* 9:151-161. 1992.
66. Yazıcıoğlu, S. A High incidence of Pleural Calcification, Pleural Mesotheliomas and Bronchial Carcinomas Due to Asbestosis in Southern Turkey. *Diyarbakır Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi.* 8(1):1-12. 1979.
67. Yazıcıoğlu, S., İlçayto, R., Balcı, K., Özdemir, N., Yorulmaz, B., Çelik, T., Özercan, Y. Güneydoğu Anadolu'da Çevresel Asbestosis'e Bağlı Andemik Olarak Görülen Plevra Kalsifikasyonu ve Mezotelioma Vakaları. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg.* 11:354-361. 1980.
68. Yazıcıoğlu, S. Pleural Calcification Associated with Exposure to Chrysotile Asbestos in Southeast Turkey. *Chest.* 70(1).43-47. 1976.