

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve
TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

MALİGN PLEVRA SIVILARI VE MALİGN MEZOTELYOMA'DA
EPİDEMİYOLOJİK, KLİNİK, RADYOLOJİK, HİSTOPATOLOJİK BULGULAR
VE
PLEVRA SIVILARINDA SİTOGENETİK ANALİZ'İN KLİNİK TANIDAKİ DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. MUZAFFER METİNTAŞ /

ESKİŞEHİR - 1991

Öğrenciliğimden itibaren ' İtinâlı Emeği ' ile yetiştiğim, 'Örnek' aldığım ve mesleki hayatım boyunca ' Hekimlik Ahlâk ve San'at ını ' örnek alacağım Hocam Prof. Dr. Necla ÖZDEMİR' e, Doç. Dr. Sadık ARDIÇ' a, Y. Doç. Dr. Mehmet EKİCİ' ye, birlikte çalışmaktan zevk aldığım Mesai Arkadaşlarıma ve Tezimin hazırlanmasında titiz katkılarından dolayı Genetik Bilim Dalı mensuplarına saygı ve şükranlarımı arz etmekten mutluluk duyarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1 - 3
GENEL BİLGİLER	4 - 13
YÖNTEM VE GEREÇLER	14 - 16
BULGULAR	17 - 38
TARTIŞMA	39 - 62
OZET VE SONUÇLAR	63 - 65
KISALTMALAR VE TERİM AÇIKLAMALARI	66
KAYNAKLAR	67 - 71

GİRİŞ VE AMAÇ

Oldukça geniş bir yüzey alanına sahip olan plevra dokusunun yapısal ve fizyolojik işlevine bağlı olarak, kendisine ya da içerisinde yer aldığı Toraks' a ait patolojik değişiklikler karşısındaki cevabı; sıvı-partikül taşıma yeteneğinde bozulma sonucu , plevra aralığında sıvı toplanmasıdır. Yine sistemik dolaşımla olan yakından bağlantısı nedeniyle de, diğer organ ve sistemlere ait bir çok normal dışı gelişmeden etkilenerek, mevcut klinik tabloya plevra sıvı bulgusu ile katılabilir.

Kliniklerden elde edilen verilere göre, plevra sıvılarının önemli miktarı malign patolojik değişiklikler sonucu ortaya çıkmaktadır ki, bunların çoğunluğunu pulmoner sistemin malign hastalıkları; özellikle de Bronş kanserleri oluşturur.

Ancak nüfusun coğrafi ve mesleki dağılımına bağlı olarak, genel popülasyonda oldukça nadir görülmesi beklenen Malign Mezotelyoma, bu bölgedeki kliniklerde ön sıraya geçebilmektedir.

Malign Mezotelyoma etyolojisinde Asbest temasının önemi, Wagner' in 1960' daki orijinal olgusundan itibaren yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik, klinik, histopatolojik çalışmalar ve in vivo-in vitro deneylerle tartışma götürmez bir şekilde ortaya konulmuştur.

Asbest'le yoğun teması olanlarda Malign Mezotelyoma, başta gelen ölüm nedenlerinden biridir. Asbest işçilerine ait otopsi serilerinde % 3 oranında tespit edilebildiği bildirilmektedir ki, bu sayı asbest teması riski önemli olmayan normal popülasyona göre üçyüz misli fazladır(1).

Bulduğumuz bölgedeki nüfusun kırsal alanda yaşayan kesimi de, çok sayıdaki köy yerleşim birimi çevresinde yaygın olan asbest karışımlı kaya-toprak birikintileri nedeniyle, doğal hayat şartlarında asbest'le temas halinde yaşamaktadır. Çevresel temas olarak tanımlanabilecek bu ilişkinin yanısıra; asbest bu bölge halkının kültür norm'ları içerisinde ilginç şekillerde yer alır. Örneğin köylüler "Aktoprak" olarak tanımladıkları asbest içerikli bir çeşit toprağı sıva, badana, çömlek işlerinde kullanır. Bazı yörelerde de reçel ve pekmez yapımı; bebek pişiklerinde pudra olarak kullanımına kadar asbest insan hayatı ile iç içedir.

Çevremizin kırsal kesimindeki bu zorunlu asbest ilişkisi nedeniyle, kliniğimizce tespit edilen plevra sıvıllı olguların büyük çoğunluğunu da Malign Mezotelyoma oluşturur.

Malign Mezotelyoma'lı hastaların ilk klinik değerlendirilmesinde, ön planda plevra sıvı bulgusunun olması ya da plevra sıvı bulgusunun diğer patolojik değişiklikleri örtmesi ve hastalığa özgü laboratuvar verilerinin de olmaması nedeniyle, diğer malign plevra sıvılarından; hatta erişkin hastalarda Plörezi Tüberküloz'dan ayırımında oldukça güçlük çekilmektedir. Çoğu zamanda olgunun asbest temas hikayesi Malign Mezotelyoma kuşkusunu başlatan faktör olmaktadır.

Malign Mezotelyoma seyir ve tedavisindeki yetersizliğe karşın, tanıda karşılaştığı diğer patolojik değişikliklerin nispeten tedavi şansları ve cevaplarının yüksek olması ve Mezotelyoma etyolojisinde yer alan epidemiyolojik etkenlerin hiç olmazsa gelecek nesiller için ayırd edilerek önlenibilme şansı olabileceği göz önüne alınırsa, Malign Mezotelyoma'nın diğerlerinden ayırımı klinisyen için bir zorunluluk halini almaktadır.

Ancak doğru tanı gereği olan histopatolojik kanaate; bazı olgularda, torakotomi sonrasında bile tam olarak ulaşılamamaktadır. Bu nedenle malign plevra sıvısı ön görülen bir hastada gerçek tanıya varmak için, klinik laboratuvar ve radyolojik bulgularla; histopatolojik tanı için gerekli girişimin seçim ve uygulanmasındaki titizliğin yanısıra; özellikle hastalığın epidemiyolojik verilerinin de iyi bir analizi mutlaka gereklidir.

Bu çalışmada da, plevra sıvıları içerisinde Malign Mezotelyoma olgularının klinik, radyolojik, laboratuvar verileriyle; histopatolojik olarak tanı-ayırıcı tanı seçeneklerinin ve özelliklerinin değerlendirilmesi; epidemiyolojik bulguların olgularda yansıttığı niteliklerin tayin edilerek, tanıdaki yerinin tespiti ve çevremiz için asbest'in oluşturabileceği risklerin ortaya konulması, amaç edinilmiştir. Ayrıca, ayırımı yapılamayan sıvılar içerisinde oranı % 20' lere ulaşan malign plevra sıvılarında ki bu arlığın daraltılması amacıyla; standart laboratuvar yöntemleri içerisinde yer almayan ve henüz bu konuda fazla araştırmaların yapılmadığı "plevra sıvısı mezotel hücrelerinde kromozom analizi yapılarak; malign plevra sıvılarının ayırıcı tanısı" tartışmasında, bu yöntemin bizim hastalarımızdaki verilerine göre, diğer laboratuvar yöntemleri arasında yerinin tespit edilmesine ve duyarlılığının geniş bir seride ortaya konulmasına çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Organizmanın önde gelen seröz boşluklarından birini oluşturan plevra aralığı, normal şartlarda 5-15 μm kalınlığında bir sıvı tabakası ile kaplıdır. İnsana ait her bir hemitoraks plevra aralığında, doğal olarak 3 ml civarında plevra sıvısı bulunur, zorlu bir egzersiz ile bu miktar 15-20 ml'ye ulaşabilir(2).

Bir takım patolojik şartlarda ise, plevranın güçlü rezerv potansiyeli sayesinde litrelerce sıvı ile karşı karşıya gelinebilmektedir.

Plevra Sıvı'larının gerçek insidensini tayin etmenin, oldukça geniş etyolojik neden spektrumu; bu nedenler içerisinde önemli bir kısmının silik belirtilerle seyredebileceği ya da klinik olarak tespit edilmeden tedavi edilebileceği göz önüne alındığında, tam olarak mümkün olamayacağı açıktır.

Plevra sıvıları içerisinde, Transüda'ların, genellikle sistemik bulguların klinikde çok belirgin olması nedeniyle, laboratuvar desteği alınarak kolaylıkla ayırd edilebilmelerine karşın; Eksüda nitelikli sıvılarda, eldeki tüm imkanlara rağmen hastaların yaklaşık % 20'sinde gerçek etyolojik neden ortaya konulamamaktadır(3).

Tanı konulamayan plevra sıvılarının çoğu, geçen zaman içerisinde belirgin bir iz bırakmadan iyileşirken, % 20 kadarının plevrayı doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyen malign bir hastalığa bağlı olduğu gözlenmiştir(3).

Malign plevra sıvılarının oluşumunda sorumlu görülen patolojik değişiklikler, plevra metastazları nedeniyle öncelikle proteinlere olmak üzere permeabilite artışı; tümöral işleve bağlı olarak ya da mediastinal

lenf bezi tutumu nedeniyle lenfatik tıkanma; bronş obstrüksiyonları nedeniyle artmış intraplevral basınç; Duktus Torasikus lezyonu-Şilotoraks; perikard tutumu; Post Obstrüktif Pnömoni; Hipoproteinemi; Pulmoner Embolizm; Post radyasyon; Prostoglandin artışı ve fonksiyonlarındaki bozukluklar şeklinde özetlenebilir(2,4).

Genel popülasyona ait plevra sıvısı-malign plevra sıvısı sayıları içerisinde Malign Mezotelyoma'nın yeri oldukça azdır. Plevra sıvılı olgu sayısının yaklaşık 1 400 000/ yıl, malign plevra sıvılarının ise 200 000/ yıl olduğu ABD' de Mezotelyoma' ya bağlı plevra sıvı sayısı ancak 450 civarındadır ki, bu sayının büyük kısmını da Malign Mezotelyoma oluşturur(4).

Verilen olgu sayıları dikkate alındığında, Malign Mezotelyoma'nın genel popülasyon içerisinde oldukça az sayıda görülen bir tümör olduğu rahatlıkla söylenebilir. Nitekim yıllık beklenen insidens 1-2.2 / 1 000 000/yıl olarak bildirilmektedir(5).

Ancak, öncelikle endüstrileşmiş ülkelerde olmak üzere yıllık insidens' in gittikçe arttığı; ABD' de 1970' li yıllar sonunda 500 olgu/yıl tanınırken, 1980' li yıllar için bu sayının 1100 civarında olduğu bildirilmiştir(6). Yine ABD' de erkekler için yıllık insidens artışının % 13 civarında olacağı sanılmaktadır(7).

Son yıllarda, özellikle erkeklerde olmak üzere Malign Mezotelyoma insidensinde tespit edilen artışın, geçtiğimiz 50-60 yıllık sürede asbest'in çeşitli iş kollarında yaygın olarak kullanımı ve toplum hayatında şu ya da bu şekilde temas yoğunluğu-süresinin artışına bağlı olduğu, yapılan çok sayıda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar araştırma ile daha öncede vurgulandığı gibi, tartışma götürmez bir şekilde gösterilmiş bulunmaktadır(2,3,6,7). Buna bağlı olarak endüstrileşmiş ülkelerde insidens, diğer ülkelerde beklenene göre 2-5 misli yüksektir(1).

Öte yandan, asbest'le temasın zorunlu olarak

yoğun olduğu belirli topluluklar; gemi, inşaat, tekstil sanayii ve asbest üretim iş yeri çalışanlarında, yıllık insidens genel popülasyona göre 20 misli yüksek olarak tespit edilmektedir(8).

Endüstrileşmiş ülkelerdeki mesleki temas (Occupational Exposure) yanısıra, iş yeri çevresinde yaşayanların, ya da eşi asbest işçisi olan kadınların, iş yeri elbisesindeki tozlar nedeniyle risk taşıdıkları ve bu tip temaslılarda da Malign Mezotelyoma oranının, temas etmeyenlere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Asbest tozlarıyla bu tip temasa çevresel temas (Non-occupational, Environmental Exposure) denilmektedir(1).

Bazı ülkelerde ise, kırsal alanlarda asbest'in çeşitli formlarını ihtiva eden doğal toprak-kaya yığınları yaygın biçimde bulunur. Bu çevrede yaşayanlar, muhtemelen çevresel temas'ın yoğun bir şekline maruz kalmaktadır. Bu tip çevre ve temas şekli nedeniyle Malign Mezotelyoma ve diğer asbest nedenli hastalıkların sık olarak rastlandığı bir çok yayınlarda Çekoslovakya, Yugoslavya, Bulgaristan, Yunanistan ve Türkiye' den bildirilmiş bulunmaktadır(1,9,10).

Ülkemizde bir çok yöresinde, asbest ihtiva eden kaynaklar toprak yüzeyinde bulunmaktadır. Kurak iklim yörelerinde, güneş altında kayaların kristal moleküllerindeki su kaybolarak asbest lifleri ortaya çıkar ve toz halinde yayılarak, bölge yaşayanları için önemli bir temas ortamı oluşturur. Yine bazı yöre sakinleri, ev sıva-badana ile çömlek yapma işlerinde "Aktoprak" olarak tanımladıkları bir çeşit, sarı-gri renkte toprak kullanır; bu toprakda da genellikle çeşitli formlarda asbest lifleri karışık halde bulunur(11). Ayrıca, başka ilginç temas şekilleri bildirilmiştir. Örneğin, benzer bir toprağı pekmez ve reçel yapımında kullanmak ve bebek pişikleri için pudra olarak kullanmak gibi(1).

Yukarıda konu edilen kırsal alandan çevresel temasın da Malign Mezotelyoma insidensini arttırdığını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır(12,13,14,15,16,17).

Aslında, asbest bugünün hayatına öylesine girmiştir ki, şehirlerde yaşayanlar konut, izolasyon, su, taşıma boru sistemleri ve benzeri pek çok nedenle asbestle iç içe girmiş bulunmaktadır. Örneğin içme suyu 0.2-2 milyon/litre arası asbest lifi içerir. Ancak genel popülasyon için söz konusu olan bu temasda risk 100 000 ila 1 000 000 da bir olarak kabul edilmektedir(18).

Asbest temasında riskin, maruz kalınan doz'a bağlı olduğu kabul edilmektedir. Nitekim, Malign Mezotelyoma için doğrusal bir doz-cevap eğrisi olduğu, belli seviyede dozun uzun süre teması ya da belli bir seviye doz üstü temasın riski arttırdığı kesin olarak belirlenmiştir. Ancak, risk için kesin olarak emniyetli bir "temas doz ve süresi" tayin edilebilir mi ? Bu soruyu cevaplandırmak oldukça güçtür. Asbest teması olduğu kabul edilerek yayınlanan olguların bir kısmı çocukluk çağında olup; yalnızca iki gün temaslı olgularda bildirilmiştir(1). Daha önceleri resmi çevrelerce emniyetli inhalasyon doz sınırı 2 lif/cm³-hava iken, 1987' den itibaren 0.01 lif/cm³-hava düzeyine inilmiştir. Nitekim bir çalışmada 1 lif/cm³-hava ile 50 yıllık temas sonucu Malign Mezotelyoma riskinin % 2 olacağı ön görülmektedir(19). Hollanda da iş yeri ve çevre için yapılan riskli doz tayinlerinde;

* Amfibol'ler için 0.00005 lif/cm³-hava,

* Krisotil'ler için 0.005 lif/cm³-hava dozlar ile hayat boyu temasla, Malign Mezotelyoma riskinin milyonda bir olacağı tespit edilmiştir(18). Sonuç olarak, hiç bir seviyede temasın mutlak risksiz olamayacağı gibi, düşük doz temasında, Malign Mezotelyoma oluşturma şansı olduğu kabul edilir(18,20,21,22,23,24).

Sigaranın ise, Bronş kanserlerinde gerek yalnız başına, gerekse asbest'le sinerjik etkisi açık olarak bilinmesine karşılık; Malign Mezotelyoma gelişmesine bir katkısı olmadığı öne sürülür(6,18), ya da asbest temaslı işçilerde epidemiyolojik verilere dayanılarak, sigara

içiminin Malign Mezotelyoma'dan ölüm riskini çok az arttı-
rabileceği kabul edilirdi(7,24). Son yıllarda sigara içi-
minin immün sistemle kompleks ilişkilerinde yeni boyutlar
ortaya konulmuş, böylece sigaranın, asbest'in Malign
Mezotelyoma yapabilme potansiyelini arttırabileceği konu-
sunda tekrar kaygılar ortaya çıkmıştır(11,25).

ASBEST NEDENLİ MALİGN MEZOTELYOMA PATOGENEZİ

Liflerin İnhalasyonu ve Akciğerde Taşınması:

Solunum sisteminde, asbest'in inhalasyon ve dağılımı, asbest liflerinin farklı yapılarından dolayı değişik karakterlerde olmaktadır. Bu değişikliğin nedeni de çeşitli asbest liflerinin kendine özgü fiziksel yapılarına bağlıdır.

Bir düşünceye göre, asbest lifleri akciğer içerisinde uzun eksenleri boyunca bronş duvarlarına paralel olarak akar. Böylece üst hava yollarında ve büyük bronş duvarlarında depolanma güçtür, lifler perifere kadar kolaylıkla iner. Bu hipotezde lifin boyundan çok çapı önem kazanan faktördür. Oldukça ince olan Amfiboller'in perifere taşınması; daha uzun, ancak nispeten eğrilebilir karakterdeki Krisotil' lere göre kolaydır. Krisotil' ler eğrilebilir özellikleri sayesinde bir araya yığılarak daha üstlerde birikir, perifere daha az oranda inerler. Nitekim doku analizleri akciğerlerdeki bu dağılımı doğrulamaktadır(26).

Bir diğer düşünceye göre de, Krisotil' ler inhalasyonu takiben uzun eksenleri boyunca kırılarak çok sayıda kısa alt birimler oluştururlar. Bu sayede makrofajlar ve mukosiliyer aktivite ile temizlenme oranları yüksektir. Amfibol'lerin ise bu tip kırılmamaları nedeniyle eliminasyonları zor olmaktadır. Deneysel olarak da, Krisotil temaslılarda alım ve eliminasyon zamanla bir denge haline(steady state) kavuşurken, Amfibol'lerle temas süresi arttıkça akciğerlerde depolanan miktarda artmaktadır(27). Açıklanan hipotezler, Amfibol'lerin daha potent karsinogen olma özelliklerine de uygundur.

Perifere ulaşan lifler, buralarda genellikle subplevral olarak lokalize olup biriktikten sonra, plevra-ya girerler. Mamafih, inhalasyondan hemen sonra akciğer lenfatikleri ve kan yoluyla da asbest liflerinin taşındığı, bu işlemin bütün vücut organları için mümkün olduğu belirlenmiştir. Paryetal plevra'ya da, intraplevral serbest liflere ilaveten bu yollarla lif akımı mümkündür(27).

Tümör Gelişimi:

Malign Mezotelyoma patogenezinde bazı spekülasyonlar olmakla birlikte, gerçek mekanizma bugünkü bilgilerimizle net değildir. Yine de yapılan açıklamalarla önemli bir yere gelindiği söylenebilir.

İn vivo - in vitro deneyler ve yakın zamanlarda yapılan hücre tiplerine bağlı elektron mikroskopi çalışmalarıyla geliştirilen bir hipoteze göre, bütün mezotelyomalarda olmasada; çoğunda plevral boşluk içerisindeki tek bir multipotent hücrenin (muhtemelen mezotel hücresi veya subserözal mezenşimal bir hücre) asbest etkisiyle kanserojen etki kazanıp çoğalması Malign Mezotelyoma gelişmesinin temelini teşkil eder. Bazı olgularda multipotent hücre epitelyal(mezotel hücresi), bazı olgularda da subserözal mezanşimatöz nitelikde olabilir(27).

Bir diğer hipoteze göre de,örneğin Amfibol tipi asbest'e maruz kalındıktan sonra subserözal konnektif dokuda lif depolanması olur. Lif' in ağırlığına göre oldukça uzun, ince, düz yüzeyli olması potent bir karsinojenik etki için anahtar rol oynar(düz yüzeyli cisimlerin, pürtüklü yüzeylere göre çok daha karsinojen olduğu hayvan deneyleri ile gösterilmiştir). Subserözal yerleşimden hemen sonra fibröz bir kapsül oluşmakta, sonradan bir nedenle malign dönüşüm bu kapsül üzerinde olaylanmaktadır. Bu hipotez, Malign Mezotelyoma gelişmesinde asbest için eşik değer olmaması, plevra altına ulaşabilen bir tek lifin bile tümörü geliştirebileceği varsayımıyla; uzun-ince liflerle yüksek doz da temasın, riski arttırdığı bulgularına da uygun düşmektedir(27).

Asbest Lifi'nin, hücrenin tümöral değişiminde nasıl rol oynadığı konusuyla ilgili yapılan çalışmalarda, lifin bir ko-karsinojen olduğu; promotor(kolaylaştırıcı) fonksiyon gördüğü kabul edilir, gerekçe olarak da genetik mutasyon yapmadığı gösterilirdi. Daha sonraları yapılan hayvan deneyi çalışmaları asbest lifi'nin malign değişimi başlatma etkisinin dolaylı olduğu kadar; doğrudan olabileceği kaygıları ortaya çıkmıştır. Bundan sonra yapılan in vivo-in vitro deneylerde asbest lifi'nin hücre çekirdeğine yakın bir yere ulaşarak, mitoz sırasında fiziksel temasla kromozoma mutasyonal etki yaptığı; böylece yeni hücre oluşumu sırasında, kromozomda sayısal ve yapısal anomaliler oluşturarak hücrenin malign dönüşümünü sağladığı belirlenmiştir(28,29).

Kromozom anomalisine uğrayan hücrenin ne şekilde malign değişime yöneldiği bugünkü çalışmaların gündeminde olmaktadır. Artık, asbest lifi'nin gen mutasyonu yapmamasına karşın, kromozom mutasyonu yaparak malign nitelikli hücre dönüşümüne doğrudan katkıda bulunduğu tespit edilmiştir(İnitiyatör - başlatıcı etki).

Ayrıca, yakın tarihli çalışmalarda, asbest liflerinin malign hücreleri tanıma ve tahrip etmede çok önemli rolleri olan Mononükleer (Natural Killer Cell) hücrelerin sayı ve aktivitelerini azaltarak, dolaylı yoldan tümör gelişimini de etkilediği tespit edilmiştir (25,30).

Mezotelyoma gelişmesinde genetik bir yatkınlık olabileceği de bildirilmektedir(2).

Asbest ve İmmün Sistem :

Asbest'in immün sistemle kompleks bir takım ilişkileri sonucu, immün yapıda meydana gelen kayda değer değişiklikler tespit edilmiştir. Asbest temaslı hasta ya da normal kişilerin T-Lenfosit fonksiyon ve dağılımlarında

normal oran ve ölçülerle ilişkisiz bir genişleme olurken, B-Lenfosit fonksiyonları ve hümmoral immünite de artmış cevap eğilimi vardır.

T-Hücrelerindeki bozukluk daha çok, T-Helper/ T-Suppressor oranında azalma şeklinde belirir. Bu denge-sizlikte, toplam T-Lenfosit ve T-Helper sayısı sabit ka-lırken, T-Suppressor artışı ortaya çıkar. Bazı olgularda ise tersine bir değişim söz konusudur. Malign Mezotelyoma'lı hastalarda da aynı değişikliklerin gözlendiği bildiril-mektedir(11,31). Sonuç olarak, hücre sel immünite nin güç-süzleştiği; mitojenik hücreleri yok edebilme yeteneğinin azaldığı kabul edilir. Bu bulguları açık bir şekilde destekleyen bir immün değişiklikte, asbest teması sonrası Mononükleer (Natural Killer Cell) hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarındaki belirgin azalmayı gösteren çalışmalarıdır(25,30).

Hümmoral immünite de de, bazı değişiklikler gözlenmiştir. Örneğin, organa spesifik antikörlerin serum-da düşük konsantrasyonlarda da olsa ortaya çıktığı; immüno-globülin'lerin ve komplemanın aktive olduğu tespit edilen değişikliklerden bazılarıdır(11,32).

Hastaların hikaye, semptom ve klinik muayene özellikleri; standart radyoloji ile Bilgisayarlı Toraks Tomografi'sinin malign plevra sıvılarında, özellikle de Malign Mezotelyoma'daki yeri ve değeri; kesin histopatolo-jik tanı için plevra sıvı sitolojisi ve doku biopsisi alımında başvurulmuş invazif yöntemlerin seçimi; uygulanma-sı ve uygulama sonuçlarının, literatürdeki bilgilerin ışığında bizim hastalarımızdaki verilerle değerlendirilip yorumlanması 'Tartışma' bölümünde yer alacaktır.

Bütün bunların yanısıra, bir laboratuvar yöntemi olarak "plevra sıvılarında kromozom analizi" nin, hasta değerlendirilmesindeki yeri belirginleşmeye başlamıştır.

PLEVRA SIVILARINDA KROMOZOM ANALİZİ

Plevra sıvılarında kromozom analizi, henüz kliniklerde yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Bu güne değin yapılan çalışmalarda, malign nedenli plevra sıvılarında sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri yüksek oranlarda bulunmuş; benign nitelikli sıvılarda ise genellikle normal sayı ve yapıda kromozomlar tespit edilmiştir.

Malign plevra sıvılarında sitoloji pozitifliğinin düşük olduğuna dikkat çekilerek, bir çok çalışmada kromozom anomali tayin oranı, sitoloji pozitifliği ile kıyaslanmış ve sitolojiden yüksek olduğu öne sürülmüştür(33,34,35,36).

Benign plevra sıvılarında kromozom anomali-sine sık olarak rastlanmaması, Sitogenetik analizin oldukça duyarlı olabileceği kanaati vermiş; ayrıca işlemin kolay ve kısa zamanda sonuç vermesi de dikkate alınarak, malign sıvıların ayırımında yararlı olduğu ısrarla belirtilmiştir(36,37,38).

Fakat malign plevra sıvılarının ayırd edilmesinde, Sitogenetik incelemenin duyarlılığı hakkındaki rakamlar henüz net değildir. Duyarlılığın % 60 ile % 90 üstüne ulaşabildiği, değişik çalışmalarda bildirilmektedir(33,34,35,36,37,38,39,40,41).

Yüzdelerdeki farklılık, malign sıvı kararı vermek için kullanılan kromozom anomali kriterlerinin henüz standart değerlerinin tespit edilmemesi; dolayısıyla her araştırmacının tanı için farklı anomalileri kabul edip, farklı anomalileri kriter dışı tutmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Bugüne değin elde edilen veriler ışığında, malign plevra sıvıları için Sitogenetik çalışmanın yeri hakkında zet olarak, şu görüşler kabul edilmektedir:

1- Malign plevra sıvı kaygısı yüksek; ancak sitoloji ve diğer tetkikler olumsuz sonuç veriyorsa, kromozom anomali tayini olgu hakkında daha ayrıntılı karar vermede yararlı olabilir.

2- Asbest' e bağlı Benign Plevra Sıvısı düşünülen hastalarda kromozom anomalisine bakılması, olgunun Malign Mezotelyoma' dan ayırımı için karar vermede kullanılabilir(1,2,4,42).

YÖNTEM VE GEREÇLER

1.01.1988 ile 31.01.1990 tarihleri arasında Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları, Dahiliye ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı servislerinde takip edilirken "plevra sıvı etyolojisi"nin tayini nedeniyle değerlendirilen hastalar, prospektif olarak önceden hazırlanan protokole göre incelendi. Kesin tanıya ulaşılamadığından klinik gözleme alınan 5 hasta çalışma dışı bırakılırken ; kesin tanının sağlandığı 80 hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Hastaların anamnez bilgisi alınıp; klinik muayene yapıldıktan sonra, her olgu epidemiyolojik yönden ayrıntılı şekilde sorgulandı.

Her hastanın PA akciğer grafisi, elektrokardiografleri çekildi, hemogram, idrar ve serumda tüm parametreleri çalışıldı. Klinik tablonun ve ayırıcı tanının gereklerine göre laboratuvar incelemeleri genişletildi.

İlk klinik ve laboratuvar verileri alındıktan sonra, plevra sıvısı tespit edilen her hastaya plevra sıvı karakteristiklerinin tespiti amacıyla uygun iğne ile torosentez yapıldı. Sıvı örneği öncelikle transüda/eksüda ayırımı için biokimya analizlerine tabi tutuldu. Transüda karakteri veren sıvıların alındığı hastalar, muayene, laboratuvar ve diğer tanı parametrelerinin sonuçları ile ilgili kliniğin yorumu uyumlu ise "Transüda Plevra Sıvılı Hasta" olarak kabul edildi. Plevra sıvısı biokimya analizlerinin transüda aleyhine geldiği hastalar, klinik ve diğer laboratuvar parametreleri de dikkate alınarak "Eksüda Plevra Sıvılı Hasta" olarak kabul edildi. Bu hastaların plevra sıvılarına ait örnekler, spesifik ve non-spesifik mikrobiyolojik inceleme için Mikrobiyoloji laboratuvarına; hücresel analiz ve malign hücre aranması maksadıyla da Patoloji laboratuvarına gönderildi.

Transüda ve eksüda karakterindeki sıvısı olan tüm hastaların plevra sıvı örneği, kromozom analizi yapılması amacıyla Genetik Bilim Dalı laboratuvarına iletildi.

Malign plevra sıvısı kaygılı hastalarda, hastane ve hasta teknik imkanları el verdiğinde, Bilgisayarlı Toraks Tomografisi tanı-ayırıcı tanı katkısı; lezyonların lokalizasyon ve yaygınlığının saptanması; invazif girişim rehberliği gibi çok maksatlı endikasyonla temin edildi.

Kromozom analiz sonuçları dışında, bu aşamaya kadar hastalardan elde edilen veriler, gerekli görülen hastalarda ilgili Bilim Dalı'nda katkısıyla tanı-ayırıcı tanı yönünden tartışılıp yorumlandıktan sonra, kesin tanıya varılamayan hastalarda daha ileri tetkik ve invazif girişimler hasta onayı da dikkate alınarak planlandı.

İnvazif bir tanı girişiminin gerekliliğine karar verilen hastalarda, bireysel bulgular dikkate alınarak seçici endikasyonla girişimin tipi tayin edildi.

Böylece Plevra İğne Biopsisi, Transtorasik Akciğer İğne Biopsisi, Lenf bezi-cilt nodül Biopsisi, Torakoskopi, Rijit veya Fleksibl Bronkoskopi, Kemik iliği-karaciğer Aspirasyon Biopsileri, Torakotomi ve Laparotomi gibi işlemlerden biri veya gerektiğinde kombinasyonu, bölümümüzce veya ilgili bölümce yapıldı.

Kesin histopatolojik ve klinik tanıya ulaşılabilen malign plevra sıvılı hastalarla; histopatolojik-klinik-laboratuvar bulgularıyla kesin tanıya ulaşılabilen benign plevra sıvılı hastalar, tüm bilgileri içeren takip formuna kaydedilerek çalışma sonunda amaçlar doğrultusunda değerlendirildiler.

Plevra sıvılarında kromozom analizi ise, Fakültemiz Tıbbi Genetik Bilim Dalı Laboratuvarında yapıldı. Torosentez ile alınan steril plevra sıvısından direkt

yöntemle preperatlar hazırlandı ve anılan laboratuarda uygulanan Modifiye Giemsa-Tripsin-Giemsa (GTG) Bantlama yöntemi (Modifiye Başaran,1990)' ne göre kromozomlar boyandı. Her hasta için en az 20 plak incelenerek, hastalara ilişkin sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalisi araştırıldı.

İşlem sırasında hasta tanısı hakkında Genetik Bölümüne bilgi verilmediği gibi; çalışma hastaları tamamlanıp, değerlendirmeler başlayıncaya kadarda Genetik Bölümünden hastalarla ilgili bir sonuç alınmadı. Çalışma tamamlandıktan sonra, kromozom analizlerinden elde edilen veriler alınarak, hastaların tanı ve diğer bulguları ile tartışıldı.

Tüm çalışma boyunca hastalardan elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistikî testlerden **t testi** kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınarak değerlendirilen 85 hastanın,

- * 53' ünde "Malign Nitelikde Plevra Sıvısı" (MNPS),
- * 27' sinde ise "Benign Nitelikde Plevra Sıvısı" (BPS) tespit edildi.
- * 5 hastaya ise çeşitli nedenlerle tanı kesin olarak konulamadığından, bu hastalar izlemeye alındı.

Malign Nitelikteki Plevra Sıvılarının,

- * 34' ünde, primer orijini plevraya ait malign plevra sıvısı; "Malign Mezotelyoma" (M M),
- * 19' unda ise primer orijini plevra dışında olan; "Sekonder Malign Plevra Sıvısı" (SMPS) tespit edildi.

Malign nitelikteki plevra sıvılarının, primer etyolojik nedene göre dağılımı Tablo 1' de yer almaktadır.

Tablo 1 : Etiyolojik nedene göre malign plevra sıvılarının dağılımı

OLGU TANISI	OLGU SAYISI		TOPLAM
Malign Mezotelyoma	34		
Bronş Kanseri			
. Small Cell Ca	4		
. Squamoz Cell Ca	3	10	
. Adeno Ca	2		
. Hücre tipi ayırd edilemeyen	1		
Meme Kanseri	2		53
Lenfoma	2		
Lökemi (ALL)	1		
Hepatoma	1	9	
Over Kanseri	1		
Çekum Kanseri	1		
Malign Melanom	1		

Benign nitelikteki plevra sıvılarının etyolojik nedenlerine göre dağılımı da Tablo 2' de dir.

Tablo 2 : Benign plevra sıvılarının etyolojik nedenlerine göre dağılımı

OLGU TANISI		OLGU SAYISI		TOPLAM
E K S Ü D A	Plörezi Tüberküloz	13		27
	Parapnömonik Plörezi	5		
	Pulmoner Tromboembolizm	1		
	İlaca bağlı plevra sıvısı	1	21	
	Kist perforasyonu	1		
T R A N S Ü D A	Konjestif Kalp Yetmezliği	2		
	Renal Yetmezlik	1		
	Nefrotik Sendrom	3	6	

Hastaların Cinsiyet Dağılımı :

Çalışmayı oluşturan hastaların,

* M M grubunda, 34 hastadan 21 Erkek (% 61), 13 Kadın (% 39) olup, Erkek / Kadın oranı 1.6 dır.

* SMPS grubunda ise toplam 19 hastadan, 14'ü Erkek (% 74), 5'i Kadın olup, Erkek / Kadın oranı 2.8 dir.

Bu grupta Bronş Kanseri tanılı 10 hastanın tamamı Erkek olup, diğer SMPS' li 9 hastanın ise 4'ü Erkek olarak tespit edildi.

* BPS ' li 27 hastanın, 14' ü Erkek (%52), 13'ü ise Kadın (% 48) idi. Erkek / Kadın oranı 1.07 olarak bulundu.

Olguların cinsiyetlerine göre dağılımı

Tablo 3' de yer almaktadır.

Tablo 3 : Çalışma gruplarına göre hastaların cinsiyet dağılımı

	M M		SMPS		BPS		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
Erkek	21	61	14	74	14	52	49	61
Kadın	13	39	5	26	13	48	31	39
Toplam	34		19		27		80	
Erkek/Kadın	1.6		2.8		1.07		1.58	

Hastaların Yaş Dağılımı :

M M tanılı hastaların en küçüğü 36, en büyüğü ise 82 yaşında olup, ortalama yaş 56.8 olarak bulundu. Erkek hastalar için ortalama yaş 59.9 olup, Kadınlar için 52 idi.

SMPS' lı hastalarda ise yaş aralığı 30 - 80 olup; ortalama yaş 56 olarak gözlemlendi. Erkeklerde ortalama yaş 58.5, Kadınlarda ise 49 olarak tespit edildi.

- . Bronş Kanseri'li hastalarda ortalama yaş 63.2,
- . Diğer SMPS' li hastalarda ise daha düşük, 48 idi.

BPS' lı hastaların en küçüğü 19, en büyüğü 75 yaşında olup; hastaların yaş ortalaması 40.3 idi. Erkek'ler için ortalama yaş 41, Kadın'lar için 39.6 bulundu.

Hastaların, on'arlı yaş aralıklarına göre dağılımı , çalışma grupları esas alınarak Tablo 4' de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hastaların on' arlı yaş aralıklarına göre dağılımı

Y A Ş ARALIĞI	MALİGN MEZOTELYOMA						S M P S						B P S					
	E	%	K	%	T	%	E	%	K	%	T	%	E	%	K	%	T	%
10 -19															1		1	
20 -29													6	43*	2	15	8	30*
30 -39			3		3		2		2		4	21			6	48*	6	22
40 -49	3		1		4				1		1		3	21			3	
50 -59	8	38*	5	38*	13	38*	4	28.5	1		5	26*	2		2	15	4	
60 -69	6	29	4	30	10	29.4	5	36*			5	26*	3	21	1		4	
70 -79	3				3		2		1		3				1		1	
80 ve Ü	1				1		1				1							
TOPLAM	21		13		34		14		5		19		14		13		27	

E : Erkek, K: Kadın, T: Toplam, Ü : Üstü, * : En yüksek değer

Tabloda da görüldüğü gibi, hastaların en sık görüldüğü yaş aralıkları gruplara göre,

- . Malign Mezotelyoma' da (50-59); % 38
- . SMPS' lılarda (50-59) ve (60-69); % 26'şar,
- . BPS' li hastalarda ise (20-29); % 30 olarak bulundu.

Hastaların Yaşadıkları Bölgelerin Coğrafi Özellikleri :

Çalışmayı oluşturan hastalar, doğum ve yaşadıkları yerler Kırsal (köy) ve Kentsel (şehir) olarak alınıp, köy' de bir süre ya da devamlı yaşama özelliklerine göre değerlendirildiler. Bulgular Tablo 5' de dir.

Tablo 5 : Hastaların doğum ve yaşam yeri olarak dağılımı

		M M		SMPS		BPS	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KÖY YAŞANTISI OLAN	Devamlı	14	42	1	5	3	11
	Bir süre	19	55	13	68	6	22
	TOPLAM	33	97	14	73	9	33
KÖY YAŞANTISI OLMAYAN		1	3	5	27	18	67
T O P L A M		34		19		27	

Tablodaki verilere göre,

* M M tanılı hastaların 33'ü köy doğumlu olup(%97), bunların 14'ü kliniğimize başvurduğunda halen köyde yaşıyordu. Kalan 19 hastanın hepsi en az 10 yıl üzerinde köy yaşantısına sahip olup; bütün hastalar için ortalama köy yaşantı süresi 35 yıl olarak tespit edildi.

* SMPS' lı hastaların 14'ü köy yaşantılı olup (%73), yalnız bir hasta devamlı köyde yaşamaktaydı,(%5). Ortalama köy yaşantı süresi 27.6 yıl olarak bulundu.

Köy yaşantısı olanların %57' si Bronş Kanseri tanılıydı.

* BPS' lı hastalardan 9' unda bir süre ya da devamlı köy yaşantısı vardı (% 33). Devamlı köyde yaşayan 3 hasta (% 11), bir süre yaşayan ise 6 hasta,(%22) idi. Köy yaşantısı hiç olmayan hasta sayısı ise 18;(% 67) olarak tespit edildi. Ortalama köy yaşantı süresi 21 yıl idi.

Asbest Teması :

Çalışma grubunu oluşturan hastaların, iş yeri ve çevresel olarak "Aktoprak" olarak adlandırılan, asbest karışımlı toprakla temasları ve temas süreleri Tablo 6' da yer almaktadır.

Tablo 6: Çalışma gruplarına göre hastaların Asbest temasları

	M M		SMPS		BPS	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
TEMASLI	32	94	13	68	7	26
TEMASSIZ	2	6	6	32	20	74
TOPLAM	34		19		27	

Tablodaki bulgulara göre,

* M M ' lı 34 hastadan 32'si (% 94), asbest teması verdi. Bunlardan 31'i çevresel, 1' i mesleki temasa sahipti; asbest teması olmayan 2 hastadan 1'i lastik işçisiydi.

Asbest temaslı 32 hastadan 10'u doğumdan itibaren devamlı 13' ü ise doğumdan sonra bir süre asbest temasına maruz kalmıştı. 9 hasta ise süreyi tam olarak hatırlayamadı. Mesleki teması olan hasta, aynı zamanda fabrika çevresinde yaşıyordu.

Temas Şekli :

çevrede yaşama : 15
Çevresel temas çevrede yaşama ve badana : 13
temas şekli müphem : 3
İş yeri ve çevrede yaşama : 1

* SMPS' lı hastalardan 13' ü asbest teması verirken;(%68), 6 hastanın asbest teması yokdu. Bu grup içerisinde Bronş Kanseri tanılı 10 hastadan 9'u asbest temas hikayesi verdi. Diğer SMPS' lı 9 hastadan ise 4' ü asbest temaslıydı. SMPS grubundaki asbest temaslı toplam 13 hastadan, 1' i doğumdan itibaren ömür boyu; 9' unda ise yine doğumdan itibaren en az 10 yıl olmak üzere bir süre asbest temas hikayesi vardı.3 hasta ise temas süresini kesin olarak hatırlayamadı.

* BPS' lı toplam 27 hastanın 7' sinde asbest teması tespit edildi,(% 26). Hastalardan 2' si ömür boyu temaslı, 4' ü bir süre sonra teması kesmiş idi; 1 hasta süre hatırlayamadı.

Asbest' le temas sürelerinin on' ar yıllık aralara göre, çalışma gruplarındaki dağılımı Tablo 7' de dir.

Tablo 7 : Hastaların asbest temas sürelerinin on' ar yıllık dağılımı

SÜRE/yıl	M M	SMPS	BPS
10 - 19	8	6	4
20 - 29	3	-	1
30 - 39	2	1	1
40 - 49	1	-	-
50 - 59	6	3	-
60 - 69	2	-	-
70 ve Ü	1	-	-
süre hatırlamayan	9	3	1
T O P L A M	32	13	7

Hastalığın ilk asbest temasından sonra ortaya çıkışı, Malign Mezotelyoma'da 56.3 yıl, SMPS grubunda ise 58.3 yıl olarak bulundu.

Hastaların Sigara İçme Özelliği :

Hastaların sigara ile olan ilgileri çalışma gruplarına göre değerlendirildiğinde,

* M M ' lı hastalarda

- . Sigara içen hasta sayısı 12 idi, (% 35).
Hastaların 11'i Erkek, 1'i Kadın'dı.

İçilen sigara miktarı, en az 5 paket/yıl, en çok 90 paket/yıl;
ortalama 35.9 paket/yıl olarak bulundu.

* SMPS' lı hastalarda ise

- . Sigara içen 9 hasta vardı, (% 47.3).
Hastaların tamamı erkek olup, sigara içen
9 hastanın 8'i Bronş Kanseri tanılıydı, (% 89)

İçilen sigara miktarı, en az 20 paket/yıl, en çok 90 paket/yıl
ortalama 57.7 paket/yıl olarak bulundu.

* BPS' lı hastalarda,

- . Sigara içen hasta sayısı 7 idi, (% 25.9).
Hastaların tamamı erkek olup;

İçilen sigara miktarı, en az 7 paket/yıl, en çok 50 paket/yıl
ortalama 22.4 paket/yıl olarak bulundu.

Hastaların Klinik İlk Başvuruda Şikayetleri :

Çalışmayı oluşturan hastaların, klinik ilk başvuru sırasında ifade ettikleri şikayetlerin olguda görülme sayılarına göre dağılım, Tablo 8' de yer almaktadır.

Tablo 8 : Hastaların klinik başvuruda şikayetleri

A: Olguda görülme sayısı B: Olguda görülme yüzdesi	MM		SMPS		BPS	
	A	B	A	B	A	B
Nefes darlığı	27	79.4	12	63	12	44
Göğüs ağrısı	25	73.8	13	68	7	25
Öksürük	16	47	9	47	18	66
Balgam	-		3	15.7	4	14
Hemoptizi	1	2.9	3	15.7	2	7
Ses kısıklığı	-		1		-	
Kilo kaybı	12	35	4	21	7	25
Ateş-ter-halsizlik vb	8	23.5	17	89.8	22	81.4

Tablodaki bulgulara ilave olarak,

- * MM tanılı hastaların ilk başvuruda 33'ü (% 97), pulmoner sistem şikayeti ile gelirken, yalnız 1 hasta (% 3), ekstrapulmoner sistem şikayeti ile başvurdu.
- * SMPS'li hastaların 16'sı (% 84) ön planda pulmoner sistem şikayeti belirtirken, ekstrapulmoner sistem şikayeti ile gelenlerin sayısı 3 (% 16) idi.
- * Aynı dağılım BPS'li hastalar için sırasıyla, 25 (% 92) ve 2 (% 8) idi.

Tablo 8' de de görüldüğü gibi, MM'li hastalarda "nefes darlığı, göğüs ağrısı ve öksürük" en önde gelen şikayetler olarak görülürken; "kilo kaybı" da nadir değildir.

SMPS'li hastalarda da benzer dağılım varken, "genel vücut şikayetleri" toplam sayıda en yüksek oranı (% 89.8) oluşturmaktadır.

BPS'li hastalarda da benzer dağılım vardır.

Klinik İlk Değerlendirmede Fizik Muayene Bulguları :

Plevra sıvısı olmayan 1 M M' lı hasta dışında, 80 hastanın 79'unda plevra sıvısı muayene bulgusu alındı. Bu tipik bulguyla birlikte, hastalarda tespit edilen fizik muayene bulguları Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9 : Hastalarda ilk fizik muayene ile tespit edilen bulgular

A: Olguda görülme sayısı B: Olguda görülme yüzdesi	M M		SMPS		BPS	
	A	B	A	B	A	B
Plevra sıvısı muayene bulgusu	33	97	19	100	27	100
Hemitoraks lezyonlu tarafa çökük : Frozen Chest	16	48	3	15.7	2	7
Karşıya mediasten şifti	5	14.7	4	21	-	
Takipne, taşikardi, siyanöz	9	26	5	26	7	26
Cilt nodülü	2	5.8	-		-	
Lenfadenopati	1	2.9	7	36.8	1	3.7
Çomak parmak	2	5.8	3	15.7	1	3.7
Ekstrapulmoner sistem muayene bulguları	8	23.5	14	73.6	10	37

* Malign Mezotelyoma'lı hastalarda, şikayetlerin başlangıcından itibaren kliniğe başvurana kadarki süre ortalama 3.5 ay olarak bulunmuştur.

Çalışma grubundaki olgular için, hastalığın toraks'a yerleşimi Tablo 10' da dır.

Tablo 10 : Olgularda, hastalığın toraks' a yerleşimi

	M M		SMPS		BPS	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sağ hemitoraks	22	64.7	12	63.3	12	44.4
Sol hemitoraks	10	29.5	6	31.5	9	33.7
Bilateral	2	5.8	1	5.2	6	21.9

Hastaların Radyolojik Bulguları :

Malign Mezotelyoma' da standart PA akciğer grafisi bulguları aşağıdadır:

Radyolojik bulgu	sayı	%
Plevra sıvısı . masif	9	
Plevra sıvısı . orta	6	44.1
Plevra sıvısı + plevral diffüz kalınlaşma	9	26.4
Plevra sıvısı + plevral nodüler kalınlaşma	1	3
Plevra sıvısı + kalsifikasyon	3	8.8
Plevra sıvısı + kalsifikasyon + plevral diffüz kalınlaşma	5	14.7
Plevral ondülan (tümöral) görünüm	1	3

Bu bulgular dikkate alınarak, standart radyografi' lerde

* Malign Mezotelyoma'yı doğrudan düşündüren radyografi;
"nodüler-ondülan tümöral görünüm" : 2 (% 5.8).

* Malign Mezotelyoma beklentisi yüksek olabilecek radyog-
rafi; "sıvı+kalsifikasyon+diffüz plevra kalınlaşması" :
8 (% 23.5), olarak tespit edildi.

Malign Mezotelyoma' lı hastalarımızın 19' una Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BTT), yapılabildi.

Tetkik' in yapılabildiği 19 hastanın 18' inde (% 94.7), BTT Malign tümöral tutulum için spesifik bilgi verebilmiştir. Bulgular Tablo 11' de yer almaktadır.

Tablo 11 : Malign Mezotelyoma'lı hastaların BTT bulguları

B T T Bulgusu	sayı
Visseral ya da paryetal plevrada tümöral/ nodüler tutulum	12
Plevranın tümöral tutumu eşliğinde mediasten/diafram/göğüs duvarı tutumu	6
İsole paryetal plevral kalınlaşma	1
T O P L A M	
19	
İlave Bulgular	
Metastatik lenf bezi tutulumu	3
Kalsifikasyon	8

Sekonder Malign Plevra Sıvılı Hastaların radyolojik bulguları aşağıda belirtilmiştir:

Radyolojik Bulgu	sayı	%
Plevra sıvısı . masif	4	
Plevra sıvısı . orta	6	10
Plevral sıvı + hiler genişleme	4	21.2
Plevral sıvı + atelektazi	1	5.2
Plevra sıvısı + parankim infiltrasyonu/ kitle	2	10.5
Plevra sıvısı + mediastinal genişleme	2	10.5

Yukarıda görüldüğü gibi, yalnız plevra sıvı bulgusu veren grafi oranı % 52.6 dır.

Ancak, kalan hastaların tamamı (% 47.4), malign bir pulmoner tutulumu kuvvetle düşündürmektedir.

SMPS grubundaki Bronş Kanser'li hastalardan 3'ünde (% 30), yalnız plevra sıvısı gözlenirken; kalan 7 Bronş Kanser'li hastada (% 70), sıvıya ilaveten bir pulmoner patolojik görünüm alınabilmiştir.

Bronş Kanseri dışındaki SMPS'lilarda ise, toplam 9 hastanın 7'sinde (%77.7), sadece plevra sıvı görünümü; 2'sinde ise sıvıya ilave bir pulmoner anomali gözlenebilmiştir.

BTT , SMPS' lı 19 hastanın 9' una yapılabildi. Bulgular Tablo 12' de dir.

Tablo 12 : BTT yapılan SMPS'lı 9 hastanın bulguları

B T T Bulgusu	sayı
Plevrada tümöral tutum + bronşial tümöral görünüm	2
Plevrada tümöral tutum + parankim patolojisi	2
Mediastinal kitle / tümör	2
Plevrada nodüler tümöral tutum	3
T O P L A M	
	9
İlave Bulgular	
Metastatik lenf bezi tutulumu	2
Perikardial tümöral tutulum	1

Bronş Kanseri tanılı 4 hastaya BTT yapıldı. Hastaların 1'inde plevra ve parankimde tümöral tutum ve mediastinal lenfadenopati;1'inde mediastinal tümöral tutum ve perikardda tümör invazyonu; 2'sinde ise plevranın tümörle infiltrasyonunun yanısıra, bronş sisteminde de tümöral değişiklik gözlemlendi.

Diğer SMPS' lı hastaların 3' ünde, tümör olarak yorumlanan plevral nodüler kalınlaşma tespit edildi (Bu hastalar Over Ca, Malign Melanom, Lenfoma tanılıydı).

Yine, SMPS grubundaki Hepatoma tanılı hastada parankim yerleşimli tümöral kitle, lenfoma tanılı bir hastada da multipl mediastinel kitle tespit edildi (LAP ?).

BPS' lı 27 hastanın PA Akciğer grafi bulguları aşağıda belirtilmiştir:

Radyolojik Bulgu	sayı	%
Plevra sıvısı	10	37.1
• masif	3	
• orta	6	
• az	1	
Bilateral plevra sıvısı	6	22.2
Plevra sıvısı + parankim infiltrasyonu	7	25.9
Plevra sıvısı + plevral kalınlaşma	4	14.8

* BPS ' lı hastaların hiç birine BTT yaptırılmadı.

* Bilateral plevra sıvısı tespit edilen 6 hastanın, plevra sıvısı, transüda karakterinde idi.

Diğer transüda plevra sıvılı hastada ise sağ yanda sıvı tespit edildi.

Hastaların Plevra Sıvı Sitoloji Bulguları :

Malign Mezotelyoma tanılı, plevra sıvısı olmayan 1 hasta hariç, diğer 79 hastanın tamamında plevra sıvısından **sitolojik** inceleme yapıldı. Alınan sonuçların hasta gruplarına göre dağılımı aşağıdadır :

* Malign Mezotelyoma:

Sitolojik inceleme yapılan hasta :33
Malign hücre rapor edilen hasta :10
Malign hücre tespit edilme oranı: % 30

* SMPS' lı hastalar:

Sitolojik inceleme yapılan hasta :19
Malign hücre rapor edilen hasta : 6
Malign Hücre tespit edilme oranı: % 31.5

. Bronş Kanseri tanılı sitoloji bakılan hasta:10
Pozitif sitolojik bulgu alınan hasta : 1

. Diğer SMPS' lı hastalarda sitoloji bakılan : 9
Pozitif sitolojik bulgu alınan hasta : 5
Malign Hücre tespit edilme oranı: % 55.5

* BPS' lı hastaların tümünde sitoloji çalışıldı, yanlış pozitif sonuç hiç alınmadı; bütün hastalarda sonuç Klas 1 olarak rapor edildi.

* Grup ayırımı yapılmadan, sitoloji çalışılabilen 52 malignplevra sıvılı hasta için,

Sitoloji doğru tanı oranı : 16/52, % 30.7 olarak bulundu.

Doku Tanısı İçin Uygulanan İnvazif Girişimler :

Hastalarda histopatolojik tanıyı sağlamak amacıyla, uygulanan invazif girişimler ve sonuçları her hasta grubu için aşağıdaki gibidir :

Malign Mezotelyoma :

Yapılan işlemler ve elde edilen tanı doğruluğu oranları Tablo 13 ' de dir.

Tablo 13 : Malign Mezotelyoma tanısında çeşitli invazif girişimler

yapılan işlem	yapılan sayı	doğru tanı	%
Plevra İğne Biopsisi	34	22	64.7
Torakoskopi	10	9	90
Torakotomi	3	3	100

. 6 hastaya ayırım için Bronkoskopi yapılmış, intrabronşial alan, dış bası dışında normal gözlenmiştir.

. 1 hastaya cilt nodül biopsisi yapılmış, plevra iğne biopsisi ile varılan tanı doğrulanmıştır.

* 10 hastada plevra iğne biopsisi (PİB), negatif olduğu için Torakoskopi,

* 2 hastada PİB negatif olduğu için Torakotomi,

* 1 hastada PİB ve torakoskopi negatif olduğu için Torakotomi, işlemleri yapılmıştır.

Bu işlemler sonrası, M M tanılı hastalarımızın histopatolojik olarak alt grupları, Tablo 14' de dir.

Tablo 14 : Malign Mezotelyoma' lı hastaların histopatolojik alt grupları

histopatoloji	sayı	yüzde
Epitelyal	9	26.5
Mezansimatöz	2	5.9
Miks	4	11.8
Tip ayırımı yapılamayan	19	55.8
T O P L A M	34	

Histopatolojik tip ayırımında invazif işlem oranının dağılımı Tablo 15' de dir.

Tablo 15 : İnvazif işlemlerde histopatolojik tip ayırımı

	P İ B	TORAKOSKOPI	TORAKOTOMİ	TOPLAM
Epitelyal	4	4	3	11
Mezansimatöz	-	4	-	4
Miks	4	-	-	4
Tip ayırd edilemeyen	14	1	-	15

Tablodaki bulgular yapılan işlemlere göre değerlendirilirse, invazif işlemlerle histopatolojik tip ayırd etme oranı (işlemin malignite için pozitif sonuç verme sayısına göre) aşağıdaki gibidir :

- . plevra biopsisi için 8/22
- . torakoskopi için 8/9
- . torakotomi için 3/3

Yapılan işlemler sonucu karşılaşılan komplikasyonlar ise şunlardır : PİB yapılan 3, torakoskopi yapılan 3, torakotomi yapılan 1 hastada kesi yerinde tümöral invazyon; torakoskopi yapılan 2 hastada ise ampiyem gelişmiştir.

Sekonder Malign Plevra Sıvılı Hastalar:

Bu hastalarda yapılan invazif girişimler ve tanıya katkıları şu şekildedir :

* Bronş Kanser' li hastalarda,

. Bronkoskopi	4
. Bronkoskopi + PİB	2
. PİB + sitoloji	1
. PİB	1
. Lenf bezi biopsisi	2

* Diğer SMPS' lı hastalarda,

. Cerrahi operasyon... Over CA, Çekum CA, Meme CA (2), lenfoma
. Kemik iliğiLökemi
. Karaciğer + Akciğer aspirasyon biopsisi..Hepatoma
. Plevra sıvı sitolojisi.....Lenfoma
. Plevra iğne biopsisiMalign Melanom

SMPS grubu için, PİB uygulama sayısı ve doğru tanı oranı topluca alınırsa,

Yapılan hasta sayısı 12, doğru tanı 7;
doğruluk oranı 7/12, (% 58.3)

Bronş Kanser'lerinde, 13 hastanın 8'ine yapıldı;

doğru tanı oranı 4/8

Diğer SMPS'lı hastalardan 4'üne yapıldı;

doğru tanı oranı 3/4

Bütün Malign Plevra Sıvılı Hastalar için PİB' in uygulama sayısı ve doğruluk oranı ise,

Yapılan hasta sayısı 46, doğru tanı 29;
doğruluk oranı % 63.

Plevra Sıvısı Kromozom Analiz Bulguları :

Malign plevra sıvılı 34 hasta ile Benign plevra sıvılı 27 hastanın sıvı örneğinden kromozom analiz çalışması (Sitogenetik) yapıldı. Hastaların dağılımı şöyledir :

* Malign Mezotelyoma:

Analiz için sıvı alınan hasta 19
Hücre üretilmeyen sıvı sayısı 2
Analiz yapılabilen sıvı sayısı 17

* SMPS :

Analiz için sıvı alınan hasta 15
Hücre üretilmeyen sıvı sayısı 1
Analiz yapılabilen sıvı sayısı 14

* BPS' lı 27 hastanın 26' sında kromozom analizi yapılabilmiş; sıvıda hücre üretilmeyen 1 hasta da ise analiz yapılamamıştır.

Kromozom analizi yapılan 17 Malign Mezotelyoma tanılı hastanın 2' sinde normal sayı ve yapıda kromozom dağılımı bulunmuş; diğer 15 hastada ise sayı ve/veya yapı anomalisine rastlanmıştır.

SMPS' lı hastalardan hücre üretililerek analiz yapılabilen 14 hastanın tamamında sitogenetik çalışma ile bir anomali tayin edilebilmiştir.

BPS' lı hastalardan hücre üretilip, sitogenetik çalışma yapılabilen 26' sında her hangi bir kromozom anomalisine rastlanmamıştır.

Malign Plevra Sıvılı, kromozom analizi yapılabilen 34 hastaya ait elde edilen anomali'lerin "Tanı" dikkate alınarak hastalara göre dağılımı* Tablo 16' da dır.

* Kromozom Analizi'nde kullanılan terimler, Sayfa 66' da ' Kısaltmalar ve Terim Açıklamaları ' kısmındadır.

Tablo 16 : Hastalarda tespit edilen Kromozom Anomalileri

NO	ADI	Y	C	TANI	SAYISAL ANOMALİ-		YAPISAL ANOMALİ					M	
					Hipopl.	Hiperpl.	R	M	DM	As	A K		
1	C E	59	E	Malign Mezotelyoma	+	+						2q ⁺ , 9q ⁺	
2	O Ç	65	E	Malign Mezotelyoma	+							1p ⁻	+
3	S T	48	K	Malign Mezotelyoma	+							6p ⁻	
4	A Y	65	K	Malign Mezotelyoma	+	+	+	+				1p ⁻ , 13p ⁺	+
5	M T	47	E	" "	+	+							
6	E T	57	K	" "		+		+				1p ⁻	
7	Z B	50	K	" "		+						4q ⁻	+
8	H O	38	K	" "	+	+				+	+	14q ⁺	
9	Ş A	56	E	" "	+	+							+
10	N Y	57	K	" "		+							+
11	S Y	60	K	" "	+								+
12	Y A	77	E	" "	+	+							+
13	N A	46	E	" "	+	+		+				6p ⁻ , 16q ⁺	
14	A Ö	62	E	" "	+	+							
15	A K	48	E	" "	+		+				+	1p ⁻	+
16	G Ç	60	K	" "			NORMAL KROMOZOMAL YAPI BULUNDU						
17	İ K	70	E	" "			NORMAL KROMOZOMAL YAPI BULUNDU						
18	M Ç	60	E	" "			ÜREME OLMADI						
19	N A	53	K	" "			ÜREME OLMADI						
20	SAG	72	E	Small Cell CA	+							1p ⁻ , 2q ⁺	
21	M A	54	E	Small Cell CA	+							2p ⁻ , 7q ⁻	+
22	A A	70	E	Small Cell CA	+	+						2q ⁺	+
23	N E	80	E	Squamos Cell CA	+					+		4p ⁺ , 5q ⁻	
24	M N	61	E	Squamos Cell CA		+						3q ⁺	
25	H C	55	E	Adeno CA	+							7q ⁺	
26	M E	59	E	Adeno CA		+						3p ⁻ , 9p ⁻	
27	K S	62	E	Lenfoma	+	+						1p ⁻	
28	H B	34	K	Lenfoma			ÜREME OLMADI						
29	A İ	33	E	Lökemi	+							2q ⁺ , 3p ⁻	
30	Ş D	43	K	Meme Kanseri		+							+
31	N A	57	K	Hepatoma	+					+		7p ⁻	
32	H Ö	72	K	Over CA	+	+							+
33	C G	62	E	Çekum CA	+							14q ⁺	
34	A T	30	E	Malign Melanom		+						1p ⁻ , 9q ⁺	

Y: yaş, C: cins, Hipopl.: Hipoploidy, Hiperpl.: Hiperploidy, R: ring, M: minute
M : Marker, DM : Double minute, A: Asentrik, AK : Anormal Kromozom

Tablo 16' daki veriler değerlendirildiğinde malign plevra sıvılı hastalar için aşağıdaki anomali dağılım listelerini oluşturabiliriz.

Malign Mezotelyoma :

Tayin edilen anomali	sayı
Hipoploidi.....	(-)
Hiperploidi.....	(-)
Hipoploidi + Hiperploidi	2
Hipoploidi + yapı anomalisi	1
Hiperploidi + yapı anomalisi	1
Hipoploidi + Marker	1
Hiperploidi + Marker.....	1
Hipoploidi + yapı + Marker.....	2
Hiperploidi + yapı + Marker	1
Hipoploidi + Hiperploidi + yapı.....	3
Hipoploidi + Hiperploidi + Marker	2
Hipoploidi + Hiperploidi + yapı + Marker.....	1
TOPLAM	
	15

*Kromozom numarasına göre tespit edilen yapı anomalileri:

4(1p⁻), 2(6p⁻), 1(2q⁺), 1(4q⁻), 1(9q⁺), 1(13p⁺), 1(14q⁺)
ve 1(16q⁺) Not :Parentez önündeki rakamlar, anomalinin bulunma sayısıdır.

*Yapı bozukluğu olarak gözlenen anomaliler :

1 adet Ring kromozom, 4 Minut, 1 Double minut, 4 Asentrik kromozom bulundu.

*Marker Kromozom : 8 hastada tespit edildi.

Sekonder Malign Plevra Sıvıları :

Tayin edilen anomali	sayı
Hipoploidi.....	(-)
Hiperploidi.....	(-)
Hipoploidi + Hiperploidi.....	(-)
Hipoploidi + yapı anomalisi.....	6
Hiperploidi + yapı anomalisi.....	3
Hipoploidi + Marker.....	(-)
Hiperploidi + Marker.....	1
Hipoploidi + yapı + Marker.....	1
Hiperploidi + yapı + Marker.....	(-)
Hipoploidi + Hiperploidi + yapı.....	1
Hipoploidi + Hiperploidi + Marker.....	1
Hipoploidi + Hiperploidi + yapı + Marker.....	1
	TOPLAM 14

* Kromozom numarasına göre tespit edilen yapı anomalileri:

3(1p⁻), 2(3p⁻), 3(2q⁺), 1(2p⁻), 1(3q⁺), 1(4p⁺), 1(5q⁻)
1(7q⁻), 1(7q⁺), 1(7p⁻), 1(9p⁻), 1(9q⁺), 1(14q⁺)

* Yapı bozukluğu olarak gözlenen anomaliler:

1 adet Asentrik kromozom

* Marker Kromozom : 4 hastada tespit edildi.

TARTIŞMA

Malign Mezotelyoma, daha önce de belirttiğimiz gibi bütün dünyada, asbest üretim-işleme bölgelerinde endemik olarak sık rastlanılan bir hastalıktır(1,6,7,20, 24,43,44,45,46,47).Literatürde sadece Bulgaristan, Çekoslovakya, Yugoslavya ve Yunanistan' dan az sayıda kırsal alan-çevresel temaslı olgu bildirimleri olmasına karşılık(9,10); asbest üretiminin dünya ölçülerine göre çok düşük olduğu ülkemizde ise, 1970' li yıllardan itibaren bir çok detaylı araştırma ile tespit edilip yayınlanan olguların tama yakını, kırsal alandan asbest lif' lerine daha önceden belirtildiği şekillerde temaslıdır(1, 12,13,14,15,16,17). Dolayısıyla Türkiye için asbest temasının getirebileceği Malign Mezotelyoma ve diğer riskler daha çok bir kırsal alan-çevresel temas sorunu olarak kabul edilmelidir.

Nitekim Tablo 5' de de görüldüğü üzere, Malign mezotelyoma'lı 34 hastadan 33' ü (% 97), köy yaşantısına sahiptir. Bu sayı SMPS grubu için 14/19;(% 73), ve BPS için 9/27;(% 33) idi(MM için diğerlerine göre anlamlı bir yükseklik bulundu; sırasıyla $t=2.26, P<0.05$ ve $t=6.76, P<0.001$). Ayrıca bu noktada Eskişehir için kırsal kesimde yaşayan nüfus oranınının % 35 civarında olduğunu belirtmek yararlı olacaktır(*DİE' ne ait, 1985 sayımının projeksiyon yöntemiyle 1990'a aktarılması sonuçlarına göre)(48).

Köy yaşantısına sahip 33 MM'lı hastamızın 24'ü Eskişehir, 7'si Kütahya, 1'i Afyon ve 1'i Giresun' dan müracaat etmişti.

Eskişehir, Mihallıçık ilçesinden dolayı 'Asbest Riskli Bölge' olarak bilinir. Gerçektende bu ilçe ve çok sayıdaki köyünde toprak yüzeyinde asbest kaynakları olduğu gibi, ilçe merkezi ve bazı köylerde işleme-üretim

* D İ E : Devlet İstatistik Enstitüsü

ocaklarıda vardır. Bölge halkı, aynı zamanda asbest karışımı toprağı ayrıntıları ile önceden belirttiğimiz şekillerde yaygın olarak kullanır. Bugüne değin, Mihalliçık ve çevresinde yapılan çok yönlü araştırmalar ile, asbest'e bağı hastalıkların sık olduğı ortaya konulmuş; asbest' in organizmadaki değışik etkileri belirlenerek tartışılmıştır(1,11,16).

Çalışmamız boyunca bizde, Mihalliçık civarından çok hasta beklerken; Eskişehir bölgesinden gelen 24 hastanın daha farklı bir coğrafi dağılım gösterdiğini tespit ettik. Mihalliçık çevresinden 1 hasta gelirken, 8 hasta Merkez, 5 hasta Çifteler, 4 hasta Seyitgazi, 2 hasta Sivrihisar, 2 hasta Mahmudiye, 1 hasta Kaymaz, 1 hasta da Sarıcakaya' ya bağı köylerden gelmişti.

Hastaların geldiğı yer itibariyle bu farklı dağılıma karşın 33'ü köy yaşantılı olan toplam 34 MM' li hastanın, 32' si(% 94), aktoprak-asbest teması vermektedir(Tablo 6). SMPS grubu için temas sayısı 13/19;(% 68), BPS grubu için 7/27;(% 26) dır(MM için, diğerlerine göre anlamlı bir yükseklik bulundu; sırasıyla $t=2.28, P<0.05$ ve $t=7.23, P<0.001$). Hastaların temas şekli Sayfa 22'de belirtilmiştir.

Bu verilere göre, Eskişehir' in oldukça değışik bölgelerinden gelen 24 hastanın tamamı asbest temaslı olup; Mihalliçık çevresine benzer şekilde hemen bütün Eskişehir kırsal alanı için asbest' e bağı akciğer hastalıkları riskinin yüksek olduğı söylenebilir. Nitekim kliniğimizce Eskişehir çevresinden 1990 yılında tespit edilen MM olgu sayısı 10' dur. D İ E' nün Eskişehir için 1990 yılı nüfus beklentisi 652 500 olduğuna göre(48), sadece bizim kliniğimizin Eskişehir için yıllık MM insidens' ine katkısı 15.3/1 000 000/yıl' dır. Çevredeki diğer dört büyük hastane ve hastaların ulaşım kolaylığı sayesinde diğer merkezlere de gidebileceğı düşünülürse, genel popülasyona göre Eskişehir için yıllık MM insidens' inin ne kadar yüksek olabileceğı açıkça ortadadır.

Bölgemize ait çevresel temasın riski ne denli arttırdığını gösteren bir başka bulgu da, çalışma grubundaki MM' lı hastaların cinsiyet dağılımıdır (Tablo 3). Bizim hastalarımızda MM Erkek/Kadın oranı 1.6' dir. Halbuki işlenim-üretim alanındaki seriler için bu oran 3.8 olarak bildirilmektedir (6,8). Bizim serimizdeki erkek-kadın sayısındaki yakınlık, köy çevresindeki asbest temas ortam ve şekillerinin hem erkek hem de kadınlar için benzer olmasına ve ortak hayat şartlarında her iki cins içinde riskin eşit olarak dağılmasına bağlıdır. Halbuki diğer serilerde erkekler iş çevresinden temaslıyken; kadınlar ya eşi'nin iş elbisesiyle eve getirdiği tozlarla ya da üretim merkezinin çevresinde yaşama dolayısıyla temaslıdır. Bu nedenle risk iki cins için oldukça farklı olmaktadır.

SMPS' lı hasta grubunda ise Erkek/Kadın oranı 2.8' dir. Bütün SMPS grubu için istatistik olarak anlamlı olmasa da ($t=0.92, P>0.05$), sayı olarak yüksek görülmesine grup içerisinde yer alan 10 Bronş Kanserli hastanın 10' ununda erkek olması neden olmaktadır. Buna karşılık diğer 9 SMPS' lı hastanın yalnızca 4' ü erkek' dir.

Bu noktada sigara içiminin rolü üzerinde durabiliriz. Bu yönden bizim çalışma sonuçlarımızı değerlendirsek;

* Sigara içen hasta sayısına göre,

MM' da 34 hastadan 12' si (%35) sigara içerken, Bronş Kanserli 10 hastadan 8' i (% 80), sigara içmekteydi. BPS' lı 27 hastadan 7' si sigara içiyordu (% 25.9).

. Bronş Kanserli hastalarda hem MM' lı hastalara hem de BPS' lılara göre istatistik olarak anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla $t=3.57, P<0.01$ ve $t=3.25, P<0.01$). MM ve BPS' lılar arasında ise anlamlı bir fark bulunamadı ($t=0.42, P>0.05$).

* Asbest temaslı sigara içen hasta sayısına göre,

MM grubunda asbest temaslı 32 hastanın 10' u, Bronş

Kanserli 10 hasta içerisinde asbest temaslı olan 9 hastadan 8'i ve BPS grubundaki asbest temaslı 7 hastadan 2' si sigara içmekteydi.

. Asbest temaslı Bronş Kanserli hastalarda sigara içme oranı, hem MM'lılara hem de BPS'lılara göre istatistik olarak anlamlı derecede yüksek bulundu(sırasıyla;t=4.39,P<0.0001 ve t=3.065 P<0.01). MM'lılarla BPS'lular arasında anlamlı fark bulunamadı(t=0.139,P>0.05).

* İçilen sigara miktarına göre,

Malign Mezotelyoma' lı hastalarda ortalama 35.92 ± 16.85 (n:12) paket/yıl, Bronş Kanserli hastalarda 57.78 ± 27.74 (n:9) paket/yıl, ve BPS grubunda ise 22.43 ± 16.21 (n:7) paket/yıl bulundu.

. SMPS grubu ile hem MM hem de BPS grupları arasında istatistik olarak anlamlı bir yükseklik bulundu(sırasıyla;t=2.14,P<0.005 ve t=3.18,P<0.01). Ancak MM ile BPS arasında anlamlı bir fark bulunamadı(t=1.72,P 0.05).

Bütün bu veriler bir arada değerlendirilip yorumlanırsa, MM' lılara oranla Bronş Kanserli' lerde asbest temasıyla birlikte sigara içiminin önemli bir faktör olduğu görülür. Fakat MM'lılarda sigara-asbest ilişkisi, Bronş Kanserli' lerle kıyaslandığında çok anlamlı bir ilişkinin varlığından söz edilemez.

Sigara içiminin, içmeyen şahıslara göre Bronş Kanseri oluşturma şansını 10-20 kez arttırdığı belirlenmiştir. Eğer asbest teması eşlik ediyorsa, sigara içmeyen asbest temassızlara göre risk 50-90 misle fazla olmaktadır(18,49). Sigarada Nikotin ve Benzo(a)pyrine tümör başlatıcısı, Nitrozamin, Polonium 210, Nikel ve Kadmiyum bileşiklerinin karsinojen, Fenol'ün ko-karsinojen olduğu tespit edilmiştir(50).

Asbest lifi' nin düzgün yüzeyi sayesinde adsorban etki yaparak bu maddeleri yüksek konsantrasyonlarda daha derine indirdiği gösterilmiştir(11). Öte yandan hem asbest' in kendisi hem de sigara mononükleer (Natural Killer Cell) hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarını azalttığı

yeni çalışmalarda elde edilen önemli bir bulgudur(25,30).

Malign Mezotelyoma' da ise sigaranın gerek kendi başına gerekse asbest eşliğinde bir katkısı olabileceğine dair henüz objektif bir bulgu yoktur. Yaygın olarak, muhtemelen asbest temaslılarda sigaranın riski çok az arttırabileceği düşünülmektedir(7,11,24,25). Nitekim Tümör Öldürücü hücrelere asbest'in etkisine, sigaranın sinerjik katkısı olduğu yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardan birinde tespit edilmiş bulunmaktadır(25) ki konunun, halen akademik bir sorun olarak kaldığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın epidemiyolojik verilerinin tartışıldığı bu kısımda son olarak hastaların yaş dağılımını ele alırsak(Tablo 4); Malign Mezotelyoma' da ortalama yaş 56.8' dir. En fazla hasta ise 50-70 yaş aralığında yer almaktadır(% 67.4). Bu veriler diğer literatür bulguları ile uyumludur(1,3,6,7,8,46,51). Öte yandan ilk temasdan itibaren MM' nin tespit edildiği zamana kadarki süre ortalama 56.3 yıl olarak bulunmuştur; iş yeri-mesleki temas serilerinde ise bu süre ortalama 40 yıl olarak bildirilmektedir(1,3,6,7,8). Aradaki fark dikkat çekicidir. Ancak, bizim asbest temaslı hastalarımızdan 15' i yalnızca çevrede yaşama; 13'ü çevrede yaşama ve badana kullanma ile temas şekli verirken; 1 hasta mesleki temas hikayesi vermektedir. 3 hasta da ise temas şekli müphem kalmıştır. Dolayısıyla, asbest temas riskinde doz-cevap ilişkisine uyar şekilde kümülatif olarak bizim hastalarımızdaki temas dozu, muhtemelen iş yeri temas dozuna göre daha düşük olmalıdır.

Maalesef, Türkiye' de çevresel temas için doz tayini, İ. Barış' ın 'zeolit' tozlarıyla ilgili olarak yaptığı hesaplamalar dışında(1) yoktur.

Malign Mezotelyoma' da hastalığın başlangıç ile seyri sinsi ve yavaştır. İlk şikayetler "yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık" şeklinde kendini gösterir. Hastanın bu ilk yakınmalarından itibaren, şikayetlerin olgunlaşarak kliniğe başvurmasını zorlayıncaya kadar 2-6 ay arası bir süre geçmektedir(6,8).

Klinik ilk değerlendirmede ise, hastaların büyük çoğunluğu "nefes darlığı, göğüs ağrısı, öksürük, kilo kaybı " şikayetlerinden yakınırırlar. Bu şikayetler tümör'ün toraks içerisinde önemli ölçüde yayıldığına göstergesidir. Nitekim hastaların % 33 kadarında, ilk başvuruda tümör işlevine bağlı olabilecek ateş-ter gibi genel vücut şikayetlerinden yakınır(1,2,3,5,6,24). Literatür' de bildirilen az sayıdaki hipoglisemik hasta da ise, hipoglisemi ye ait senkop atakları, manik reaksiyonlar, konvülsiyon' ların şikayet olarak bildirildiği istisna olgu raporları vardır(1).

Bölümümüzce bu çalışmada değerlendirilen 80 olgunun başvurudaki şikayetleri, bu bilgilerin ışığında değerlendirilirse, dikkati çeken bazı özellikler şunlardır(Tablo 8).

. Malign Mezotelyoma' lı hastaların % 23.5' unda genel vücut şikayetleri varken, aynı şikayetlerin SMPS' da rastlanma oranı % 89.8, BPS' da rastlanma oranı ise % 81.4' dür. MM' da oran diğerlerine göre anlamlı derecede düşüktür(sırasıyla; $t=6.68$ ve $t=5.56$, $P<0.001$).

. Malign Mezotelyoma' da "nefes darlığı ve göğüs ağrısı" en sık tespit edilen şikayetlerdir. Aynı şikayetler SMPS' da yüksek olmakla beraber, dağılım içerisinde en sık görülen şikayetler " genel vücut şikayetleri" dir. BPS içinde aynı dağılım söz konusudur.

Malign Mezotelyoma' da tümörün mezotelyum' dan köken alıp gelişmesine ve daha çok lokal invazyonlar şeklinde yayılmasına bağlı olarak, tümör'ün yerleşip uzandığı

bölgelerin şikayet ve muayene bulgularının yanısıra, malign hastalığın şikayetleri tabloya hakim olacaktır. Bizim hastalarımızda da bu görüş yansımaktadır.

Diğer malign plevra sıvılarında ise, tabloya çoğu zaman primer tümöre ait şikayetler hakim olabilir. Örneğin, Bronş Kanserli'lerde pulmoner sistem şikayetlerinin ön planda olmasına karşın; lenfoma, lökemi, Over Ca gibi kökeni toraks dışında olan hastalıklarda, ön planda ilgili sistem şikayetlerini gözleyebiliriz. Nitekim bizim SMPS' lı hastalarımızda da ekstrapulmoner sistem şikayetlerinin MM grubuna göre yüksek olması buna bağlıdır. Serilerdeki primer tümörlerin sayı ağırlığına bağlı olarak bulgular değişir(2,4). Dolayısıyla bu grup hastalarda, esasen pulmoner sisteme ait ortak şikayet dağılımı oluşturmak zordur ve fazla anlamlı da olmayacaktır. Bizim SMPS grubunun önemli kısmını Bronş Kanser'leri (10/19), oluşturduğu için, pulmoner sistem şikayetleri nispeten yüksek çıkmış kabul edilebilir.

Hastalarda tespit edilebilecek fizik muayene bulgularıda, doğal olarak toraks içerisindeki patolojik değişikliklerin cinsine ve yaygınlığına bağlı olduğu kadar, primer tümörün vücut içerisindeki yerleşim ve davranış özelliklerine de bağlı olacaktır. Çalışmamızı oluşturan hastaların gruplara göre fizik muayene bulguları Tablo 9' da yer almaktadır. Buradaki veriler gözden geçirildiğinde, dikkati çeken bulgular şunlardır:

. 80 hastanın 79'unda 'plevra sıvısı muayene bulgusu' vardır

. MM' da ekstrapulmoner sistem bulgusuna % 23.5, SMPS' da % 73.6, BPS' da % 37 oranında rastlanmıştır. MM' da SMPS' lara oranla anlamlı derecede düşük ($t=4.040, P<0.001$), BPS' ya göre ise anlamlı farklılıkta bulunmamıştır ($t=1.14, P>0.05$)

. MM' da nispeten spesifik bir bulgu olan Frozen Chest, % 48, SMPS' lılarda % 15.7, BPS' lılarda ise % 7 oranında rastlanmıştır. MM' da her iki gruba göre anlamlı derecede yükseklik bulundu (sırasıyla; $t=2.58, P<0.05$ ve $t=6.59, P<0.001$).

. MM ' da beklenebilecek 'metastatik cilt nodülü' % 5.8 oranında tespit edilmişken, diğer gruplarda bu bulgu yoktur.

. Önemli bir metastaz bulgusu olabilecek Lenfadenopati' ye MM' da % 2.9, SMPS' lılarda % 36.8 oranlarında rastlanmıştır. BPS' da aynı bulguya rastlanma oranı % 3.7 dir. SMPS' lılarda, MM' ve BPS gruplarına göre anlamlı bir yükseklik bulundu (sırasıyla, t=2.97 ve t=2.85, P<0.01).

Standart Akciğer Radyografi' leri, pulmoner sistemi ilgilendiren patolojilerin tayin edilmesinde hala önemini koruyan, objektivitesi oldukça yüksek tanı araçlarından biri olmaya devam etmektedir.

Malign plevra sıvıları için, standart akciğer grafilerinde en sık rastlanabilecek bulgu, "plevra sıvı görünümü" dür. Toraks içerisinde hastalığın oluşturabileceği patolojiler çoğu zaman sıvı örtüsü nedeniyle görülmeyebilir.

Malign Mezotelyoma' da da , tümöral işlevin öncelikle plevra bazallerinden başlaması(24,27,32) ve tümöral değişikliğe sıvı cevabının erken katılımı nedeniyle, radyografilerdeki öncelikli bulgu 'plevra sıvısı' olacaktır. Ancak ileri dönemlerde, lezyonun önemli anatomo-patolojik değişikliklere yol açması sonucu, ilave patolojik değişiklikler radyografilerde görünür hale gelebilir. Mamafih, bu değişiklikler diğer malign plevra sıvılarında olabileceklerden oldukça farklı karakterler gösterir; plevral nodüler ya da diffüz kalınlaşma, plevra tabanlı kitle görünümü, plevral kalsifikasyonlar ve Frozen Chest görünümü gibi(42).

Eğer malign plevra sıvısı toplanmasının ardındanki neden Bronş Kanseri ise, tümörün bronş sistemi ve parankimdeki değişikliklerine bağlı olarak radyografilerde, plevra sıvısının yanısıra ilgili görünümünde alınması nadir değildir. Ancak, diğer SMPS'lılarda plevra sıvısına ilave bir pulmoner anomalinin radyografi lerde

tayini oldukça seyrek olmaktadır. Örneğin Lenfoma'lılarda % 23, Meme Kanserli'lerde % 9 oranında ek bulguya rastlanabildiği bildirilmektedir(2,3,24,42).

Bizim serimizde de, malign plevra sıvılı hastaların standart radyografilerdeki bulguları değerlendirildiğinde, verilen bilgilerle uyumlu görünümeler alınmıştır. (Sayfa 27 ve 28). Malign Mezotelyoma' yı doğrudan düşündüreren grafi oranı % 5.8' dir. Ancak, % 23.5 hastanın radyografisi, klinik bulgular ve anamnez'in eşliğinde Malign Mezotelyoma beklentisi yüksek olabilecek özellikler göstermektedir. Hastaların % 44' ünde ise yalnızca plevra sıvısı görünümü alınmıştır. Görüldüğü gibi bulgular nispeten spesifik olsa da , görülme oranları hayli düşüktür.

SMPS' lı hastalara ait radyografilerde ise, durum biraz farklıdır. Her ne kadar hastaların % 52.6' sında yalnızca plevra sıvısı gözlenmiş olsa da, % 47.4' ündeki ilave bulgu pulmoner sistemdeki malign tutulumu kuvvetle düşündürmektedir. Ancak bu fark, grup içerisindeki Bronş Kanserli hastalardan kaynaklanmaktadır. Çünkü 10 Bronş Kanserli hastanın 7' sinde hiler genişleme, atelektazi gibi hayli spesifik bulgu gözlenmiştir. Halbuki Bronş Kanseri dışındaki 9 SMPS' lı hastanın yalnızca ikisinde plevra sıvısına ilave bir pulmoner anomali tayin edilebilmiştir.

Öte yandan SMPS' lı hastalarımızla, MM' lı hastalarımızın radyografi leri arasında görülen pulmoner anomalilerin nitelikleri arasında da, daha önce değindiğimiz bilgilere uyumlu şekilde, önemli farklılıklar gözlemlendi. MM' da daha çok plevra ile ilgili değişiklikler olurken, SMPS' lı hastalarda parankim ve bronş anomalileri ön plandadır(Sayfa 27 ve 28).

BPS' lı hastaların radyografilerinde ise, kayda değer bir özellik tespit edilmemiştir.

Bilgisayarlı Toraks Tomografisi, son yıllarda pulmoner sistem patolojileri için kullanımı ısrarla önerilen bir radyolojik tetkiktir. Kesitler halinde görünüm alması, kesitlerin toraks' ın uzun eksenine dik olması sayesinde bütün torasik-intratorasik yapıların görülebilmesi, sıvı engelinin kalkması, dansite ölçümü lezyonun niteliği hakkında fikir verebilmesinin yanısıra; statik olduğu kadar da dinamik bir işlem olması önemli avantajlarındandır.

Bu avantajları sayesinde,

- . Az miktarda sıvının tayini ve lokalizasyonu,
- . Toraks içerisindeki patolojinin plevral, parankimal, bronşial karakterinin aydınlatılması toraks içerisindeki ortaya çıkan etkinin ve komşu yapılarla ilgisinin tayini
- . Plevral kalınlaşmanın tümör ya da diğer nedenlerden ayırımı,
- . İntratorasik lenfadenopatilerin tespit edilmesi,
- . MM' da lezyonun öncelikle bazallerden başlaması, BTT' de sıvı engelinin kalkması dolayısıyla erken tanı,
- . Fissür' lerde tutum varsa sıvı, fibrozis, tümör ayırımı,
- . Hyalen ve/veya kalsifiye plakların daha iyi görülebilmesi,
- . Subplevral nodüllerin tespit edilmesi,

BTT ile mümkün olabilmektedir.

Ancak, tespit edilebilen bu anomaliler sayesinde BTT, MM için oldukça spesifik olmasına karşın, benzer değişikliklerin metastatik karsinomlarda da ortaya çıkabilmesi spesifitesini nispeten düşürebilmektedir. Aynı zamanda göğüs duvarı invazyonu ve 1 cm civarındaki metastatik lenfadenopatilerin ayırımı güç olabilmektedir(1,2,3,42,52,53).

Çalışma gruplarımız içerisinde, MM tanılı 34 hastanın 19' unda; SMPS tanılı 19 hastanın 9' unda BTT yaptırılabilmiştir.

Malign Mezotelyoma tanılı BTT yaptırılabilen 19 hastanın 18' inde tümör rahatlıkla tayin edilebilmiştir(Sayfa 28, Tablo 11). Aynı hastaların standart akciğer grafililerindeki görünümeler ise oldukça non-spesifik dir(Tablo 17).

Tablo 17 : MM tanılı hastalarda BTT bulguları ile aynı hastalara ait standart akciğer grafililerindeki bulgular

B T T Bulguları	sayı	St. Akciğer Radyografi Bulgusu	
Visseral/paryetal plevrada tümöral-nodüler tutulum	12	. plevra sıvısı	9
		. plevra sıvısı + plevral kalınlaşma	3
Her iki plevra, göğüs duvarı mediasten, diafram vb tutum	6	. plevra sıvısı	3
		. plevra sıvısı + plevral kalınlaşma	2
		. plevra sıvısı + nodüler plevral tutum	1
İsole plevral kalınlaşma	1	. Masif plevra sıvısı	1
T O P L A M	19		19
İlave Bulgular			
Metastatik Lenfadenopati	3	-	
Kalsifikasyon	8	. Gözlenebilen	2
		. Gözlenemeyen	6

Tablo 17' de açıkça görüldüğü gibi BTT, standart akciğer radyografilerine göre, gerek tümörün varlığı, gerekse toraks içerisindeki yayımı hakkında oldukça duyarlıdır.

SMPS grubundaki 19 hastanın 9' una BTT yapılabildiği görülmüştür. Sayfa 29, Tablo 12' deki bulgular değerlendirilirse; BTT çekimi elde edilen 9 hastanın tamamında tümöral patoloji ve lokalizasyon gözlenebilmiştir. Özellikle Bronş Kanserli hastalarda oldukça spesifik kanat elde edilmiştir. Ancak göze çarpan bir problem, 9 hastanın 3' ünde (Over CA, Malign Melanom ve Lenfoma) tümöral nodüler tutulum izlenmiştir ki, bu değişikliğin MM' dan ayırımı zordur.

Böylece , hastaların BTT' nden elde edilen bulguların tümöral işlev için belirgin duyarlılık taşımasına karşın; MM' nin Bronş Kanserleri dışında diğer SMPS hastalardan ayırımının güç olacağı söylenebilir.

Ayrıca, MM standart radyolojisinden farklı olarak; normal akciğer grafilerinin bronşial ve parankimal değişiklikleri göstermede (tümörün toraks içi yayımı hariç), BTT' nin çok gerisinde kaldığı söylenebilir. Ancak plevraya ait değişikliklerin tayin edilmesinde, BTT' nin belirgin üstünlüğü vardır. Yine Tümör' ün toraks içi yayımında (metastatik lenfadenopati, perikard tutumu gibi) BTT oldukça yararlı bilgi verebilir.

Sonuç olarak, Malign Mezotelyoma için, BTT' nin hem erken tanı, hem lezyon lokalizasyon ve yaygınlığının tespit edilmesinde önemli ve üstün bir yeri olduğu; ancak Bronş Kanserlerinde daha çok lezyon yaygınlığını tespit etmede üstünlüğünün görüldüğü; plevra yerleşimli tümörü tayin edebilmesine karşın, tümörün niteliği için spesifitesinin düşük olduğu söylenebilir. Tabii olarak çok yararlı bir kullanım alanında, girişim için lezyonu lokalize edebilmesidir.

Plevra sıvılı bir hastada, klinik ilk anamnez, fizik muayene ve radyolojik tetkikleri sonrası eğer sıvı eksüda karakterinde tespit edilmiş ise, histopatolojik tanı için ilk işlemlerden biri 'plevra sıvısında sitolojik inceleme' dir.

Malign plevra sıvıları' nın sitolojik değeriendirilmesinde malign hücre tayin edilme oranı (pozitiflik), % 40-87 arasında değişmektedir. 1639 olguluk bir seride pozitiflik oranı % 53 olarak bulunmuş, ayrı ponksiyonlarla ardışık üç örnek çalışıldığında pozitiflik oranının % 80' e ulaştığı, daha fazla örnek çalışmanın bu değeri arttırmadığı tespit edilmiştir. Pozitiflik daha çok primer tümörün yapısına bağlıdır. Örneğin Squamoz hücreli bronş kanserlerinde patoloji, genellikle bronşial obstrüksyonla seyrettiğinden pozitiflik oranı oldukça düşüktür. Meme Kanserlerinde ise, hastaların 2/3' ünde pozitif sitolojik tanı alınır. Öte yanadan Diffüz Histiositik lenfoma'da pozitif olgu sayısı % 75, Hodgkin lenfoma' da ise % 25 civarındadır(2,4).

Malign Mezotelyoma'larda ise sitoloji pozitifliği diğer malign plevra sıvılarına göre oldukça düşüktür. Özellikle stimüle olmuş mezotel hücrelerinin gösterdiği atipik morfoloji ve belirgin mitoz, Patolog için karar vermede büyük sorun oluşturabilir. Malign Mezotelyoma' da malign hücre görme oranı, çeşitli yayınlarda % 30-50 arasında değişmektedir. Doğrudan MM tanısı konulabilen hasta oranı ise ancak % 10 civarında olup, bazı serilerde daha düşük oranlarda verilmiştir(1,2,4,24,46).

Malign Mezotelyoma' da tespit edilen malign plevra sıvı hücrelerinin Adenokanser hücrelerinden ayırımı da, esas güçlüklerden biri olup; modern laboratuarlarda tümör antijenleri, çeşitli boya yöntemleri ve elektron mikroskop yardımı ile bu problem aşılmaya çalışılmaktadır(8).

Bizim çalışmamızda, toplam 53 malign plevra sıvılı hastanın 52' sinde sitolojik tetkik yapılabilmıştır(Sayfa 31). Bulgulara göre 52 hasta içerisinde sitolojik incelemenin doğru tanı oranı 16/52, % 30.7 olarak bulunmuştur. Bu oran literatüre göre nispeten

düşüktür. Problemin, sıvı alındıktan sonra patoloji laboratuvarına ulaşmasındaki gecikmeye bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Malign hücre tespit edilme oranı SMPS grubu için % 31.5, MM içinde % 30' dur. Hiç bir hastada özgün olarak Malign Mezotelyoma tanısı alınamamıştır.

Bizim çalışmamızdaki veriler göstermektedir ki, malign plevra sıvılı hastaların ancak 1/3' ünde olumlu sonuç alınabilmiş olup; lenfoma' lı 1 hasta hariç hiç bir hasta da spesifik hücre tipi tayin edilememiştir.

Sonuç olarak gerek hasta gerek hekim için oldukça basit olan bu yöntemin, özellikle bizim kliniğimiz için olmak üzere; genel olarak duyarlılığının arttırılması maksadıyla bir takım çabalara ihtiyaç vardır. Nitekim tümör antijenleri, monoklonal antikolar ve elektron mikroskopi ile daha duyarlı sonuçlar alındığı bildirilmeye başlanmıştır.

Öte yandan, malign hastalıkların kesin tanısı, ancak ilgili dokuya ait histopatolojik bulguların varlığında söz konusu olmaktadır.

Malign kuşkulu plevra sıvılarında da klinik, laboratuvar, radyolojik, hatta istisnai olgular dışında olumlu sitolojik verilerin varlığında bile, kesin tanı; ancak ilgili dokuya ait özgün histopatolojik bulgu temin edilmişse kabul edilir.

Dolayısıyla tanı için doku örneğinin uygun yerden; yeterli boyutta alınmasının yanısıra; bunun temini için yapılan girişiminde hasta için en yararlı ve en az riskli olması doğru davranış olacaktır.

Malign plevra sıvılı hastalarda doku temini ve tanı için yapılabilecek invazif işlemler, primer hastalığın doğasına bağlı olarak değişik türde olabilir. Hastalığın toraks içerisine lokalizasyonu söz konusuysa

toraks' a özgün yöntemler kullanılabilir. Bunlar,

- . Plevra İğne Biopsisi . Torakoskopi . Transtorasik Akciğer Aspirasyon Biopsisi . Rijit ve Fleksibl Bronkoskopi
- . Mediastenoskopisi . Torakotomi dir.

Eğer primer tümör' ün yerleşimi toraks' dan girişim imkanı vermiyorsa, hastalığın özelliğine bağlı olarak; karaciğer, kemik iliği biopsileri, cilt-lenf bezi biopsileri veya Laparotomi ve ilgili diğer bazı yöntemler kullanılır.

Plevra yerleşimli malign mezotelyoma da, tümör toraks içerisinde işlev gördüğünden, genellikle pulmoner sisteme özgü invazif yöntemler tanıya varmada yeterli olmakta; nadiren, eğer varsa cilt ve lenf bezi biopsileri özellikle tanıya katkıda bulunmak amacıyla kullanılabilir.

Plevra iğne biopsisi invazif bir işlem olmasına rağmen, uygulanması oldukça kolay ve komplikasyonları az olan bir yöntemdir. Bugüne değin klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre, malign plevra sıvıları için doğru tanı aralığı % 40-70 oranlarında olup, sitolojiden üstün olmadığı; sitoloji eşliğinde yapılması halinde, tanıya % 80 oranında ulaşılabildiği kabul edilir(2,3,42,52,54).

Malign Mezotelyoma' lı olgularda ise, pozitiflik oranının % 30-40 gibi düşük olduğu bildirilmektedir. Bir seride % 48 malign tümör, % 28 atipik hücre, ancak % 10' unda Malign Mezotelyoma doğru tanısına ulaşılabilirdiği bildirilmiştir(7,46). Ancak oranı daha yüksek bulan araştırmacılar da vardır(1).

Plevra iğne biopsi' sinde tanı oranının düşük olması bazı faktörlere bağlanır. Bunlardan biri, alınan örneğin küçük olmasıdır; eğer plevra yüzeyi yoğun fibrin ile kaplıysa zorluk daha da artar. Bir diğer problem, plevrada tümörün yerleşim yerine bağlı olarak ortaya

çıkar. PİB kapalı bir işlem olduğundan, doku alınan yer lezyon üstüne düşmeyebilir. Aynı zamanda lezyonun paryetal plevrada da yerleşmiş olması gerekmektedir(2,7,8).

Sitoloji de olduğu gibi güçlük çıkaran bir faktörde, mezotel hücre proliferasyonudur. Mezotel hücreleri malign işlevin yanısıra, benign inflamatuvar değişikliklerde de atipik formda proliferasyona uğrarlar. Patolojist bu noktada malign/benign ayırımı için güçlük çekebilir(4,6,27,32,42). Öte yandan malign tümör varlığında da tümörün adenokanser metastazından ayırımı bir başka güçlük çekilen yerdir(1,55).

Malign Mezotelyoma' da olduğu gibi SMP'lılarda da PİB' in sonuç vermesi, diğer faktörlerin yanısıra tümörün paryetal plevrayı tutmuş olmasına bağlıdır. Nitekim Bronş Kanseri'nde çoğu zaman sıvı oluşumu lenfatik drenajın bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar; Lenfoma'lılarda da daha çok mediastinal Lenfadenopati' lere bağlı sıvı oluşur(56).

Malign Mezotelyoma ve diğer SMPS hastalarda tanı için yararlı bir yöntemde Torakoskopi' dir.

Torakoskop, toraks içerisindeki patolojinin gözle görülebilmesine, yaygınlığının kısmen tayin edilebilmesine, doku örneklerinin uygun yerlerden görerek alınabilmesine ve tanı işlemini takiben tedavi amaçlı olarak kullanılabilmesine imkan verdiği için önemli avantajlara sahiptir. Bu avantajları nedeniyle de, MM ve diğer malign plevra sıvılarında bazı klinisyenlerce doğrudan tercih edilir. Verilere göre Torakoskopi MM ve diğerlerinde % 70 üstü kesin tanı sağlayabilir(1,3,4,42).

Bazı klinisyenler ise, özellikle Malign Mezotelyoma da doğrudan Torakotomi(açık biopsi)'yi tercih etmektedir. Gerekçe olarakda işlem sırasında tümör'ün elle palpe edilebilmesini; göğüs içinin doğrudan gözlenerek lenf bezi ve mediasten de dahil olmak üzere metastaz-

ların doğru tayinine imkan verebilmesini ve tümör yoğunluğunun göz önüne alınarak, uygun yerden yeterli sayı ve büyüklükte, emniyetli biopsi alınabilmesini gösterirler. Ayrıca işlem sırasında doğrudan tedavi amacına da yönelinebilir. Torakotomi de MM için doğru tanı oranının % 90' ı aştığı ve histopatolojik alt grup ayırım şansının da bu orana ulaştığı bildirilmektedir(1,3,7,42,46,52).

Sonuç olarak şimdiye değin edindiğimiz bilgilere göre,

- . PİB, Malign Mezotelyoma tanısında tercih edilmemektedir.
- . MM kuşkulu hastalarda, doğrudan Torakoskopi veya Torakotomi önerilmektedir.
- . Bazı araştırmacılar ise doğrudan Torakotomi' yi tercih etmektedir.

Ancak, bu bilgilerin alındığı bütün kaynaklarda, invazif girişimin histopatolojik bulgusu tek başına; klinik, laboratuvar ve radyoloji verileri katılmadan değerlendirilmekte; tanı doğruluğu yalnız patoloji bulgusu alınarak tartışılmaktadır. Histopatolog, deyim yerindeyse kör çalışmaktadır.

Bizim çalışmamızda da, dikkati çeken verilerin bir kısmı, doku tanısını sağlayan invazif girişimlerden gelmektedir. Aslında bu nokta gerçekten önemlidir. Çünkü bir elde çabuk ve doğru tanı mecburiyeti, diğerinde ise hasta için en az riskli yöntemin seçimi söz konusudur.

Çalışmamızdaki 34 MM' lı hasta için tanıda uygulanan yöntemler ve tanı doğruluk oranları Tablo 13' de yer almaktadır. Buna göre PİB ile % 64.7 , Torakoskopi ile % 90, Torakotomi ile % 100 tanıya varılmıştır. Bazı hastalarda ayırıcı tanı için Bronkoskopi ve cilt nodül biopsisi yapılmıştır(Sayfa 32 ve 33).

Bu işlemler sonucunda histopatolojik alt gruba ayırma oranı (Sayfa 33, Tablo 14 ve 15). PİB için % 36 Torakoskopi için % 88.8, Torakotomi için 'tam' dır.

İnvazif girişimler sonrası karşılaşılan komplikasyonlar ise,

- . PİB yapılan 3 hastada, 3/34,
- . Torakoskopi yapılan 3 hastada, 3/10,
- . Torakotomi yapılan 1 hastada, 1/3,

kesi yerinden göğüs duvarı ve cilt metastazı gelişmiş; Torakoskopi yapılan 2 hastada ise Ampiyem oluşmuştur.

SMPS' lı hastalarda yapılan işlemler ayrıntısıyla Sayfa 34' dedir.

PİB 'nin SMPS' lı hastalarda ulaştığı tanı doğruluk rakamları literatür bulguları ile uyumludur. Ancak Malign Mezotelyoma' lı hastalarda PİB' in tanı doğruluk oranının (% 64.7), literatürde bildirilenlerden dikkati çekecek ölçüde yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bunu çalışmamızdaki üç özelliğe bağlayabiliriz:

1- Rastgele BTT yapılan 19 hastanın 18'inde tümör paryetal plevrada belirgin infiltrasyon göstermektedir. Bu 18 hastanın 13' ünde PİB sonuç vermiştir, 13/18; % 72. Hastalarda ileri dönem bulgusu olan Frozen Chest nispeten sıklıdır (% 48). İlk semptomların başlangıcından itibaren kliniğimize başvuru süreleri 3.5 ay'dır. Bütün bu veriler olguların kliniğimize tümör yükü epey artmışken başvurduğunu gösteriyor.

2- PİB, mümkün olduğunca radyoloji rehberliğinde yapılmıştır. Her hastadan en az dört örnek alınmıştır.

3- Prospektif bir çalışma olduğu için, Patoloji Bölümü' ne her hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerinin bir analizi ve muhtemel ön tanıları bildirilmiştir.

Torakoskopi ve Torakotomi'nin gerçekten tanı sensitivite ve spesifite değerleri yüksektir. Ancak paralel olarak, komplikasyon oranları da yüksektir. Bütün serilerde Torakoskopi-Torakotomi sonrası % 40 oranında kesi yerinden göğüs duvarı-cilt metastazı bildirilmektedir(1,3,6).

Malign Mezotelyoma konusunun, belki de en önemli noktalarından biri olan 'invazif girişimler ve histopatolojik bulgu' konusunda eriştiğimiz yargıları belirtmeden önce, hastalığın prognozu ve tedavi özelliklerinden kısaca bahsetmek yararlı olacaktır.

Malign Mezotelyoma prognozunun oldukça kötü olduğu sadece 2-3 hastanın (bütün literatürde) 7 yılı aşabildiği bildirilmektedir. Genel sürvey 4-12 ay arasındadır. Bazı araştırmacılar 60 yaş altı, Epitelyal tip, Evre I tümörlerde prognozun daha iyi olduğunu öne sürerken; bazı araştırmacılar 60 yaş ve Evre I dışında tümör alt grup tip'inin önemli olmadığını; bazıları ise Mezansimatöz tip'in daha iyi prognoza sahip olduğunu öne sürmektedir, oluşmuş net bir fikir birliği yoktur(1,6,8,51,57,58).

Tek yararlı tedavi seçeneğinin Evre I, 60 yaş altı, Epitelyal tip tümörlerde 'radikal plöropnöminektomi ve ilgili perikard-diafram rezeksiyonu' olduğu kabul edilmektedir. En geniş seride bu yöntemle 29 hastadan yalnızca ikisi 3.5 ve 6 yıl hayatta kalabilmiştir. Ayrıca bu cerrahi yöntemde operasyon mortalitesi % 31 olarak bildirilmektedir(1). Öte yandan 378 olguluk Evre I Malign Mezotelyoma' lı bir seride, hastaların ortalama sürveyi 17 ay olarak bulunmuş; hiç bir tedavi seçeneğinin bunu değiştirmedeği öne sürülmüştür(57). Aynı çalışmada Evre I için alt grup oluşturma gerekliliği de dile getirilmiştir.

Kemoterapotiklerle, tek veya çok ajan denenerek yapılan çalışmalarda henüz umut verici sonuçlar alınamamıştır. Doxorubicin en yaygın olarak etkili bulunduğu öne sürülen ajandır. Kemoterapi konusunda çok sayıda yayın yapılmış olmasına rağmen çalışmalarda elde edilen sonuçlar, uzun süre hastaların takip edilmemesi; Evreleme kullanılmaması; histopatolojik alt tiplerin dikkate alınmaması; ve kemoterapi sonrası tümör işlevinin subjektif verilerle değerlendirilmesi gibi nedenlerle rağbet görmemiştir(1,2,4,5,7,46,58,59).

Malign Mezotelyoma' nın radyorezistan olduğu, eksternal radyoterapinin palyatif amaçla kullanılabileceği kabul edilir. Intertisiyel Radyoterapi' nin cerrahi, kemoterapi, eksternal radyoterapi eşliğinde, 33 hastanın 7' sinde sűrveyi 4-53 ay arasında uzatabildiğini bildiren yayınlar vardır(1).

Bu ařamada tartıřmamıza dűnersek, çalıřmamız sonucunda Malign Mezotelyoma doku tanısının temini için invazif giriřim seçiminde, Literatűrde ısrarla űne sűrűlen gűrűřűn aksine Torakoskopi ve Torakotomi' nin ikinci seçenek olarak bırakılması kanaatindeyiz.

Gűrűřűműze gűre, hasta ilk bařvurduđunda hikaye, muayene ve diđer bulgular malign plevra sıvısı; űzellikle de Malign Mezotelyoma kuřkusu veriyorsa hastaya ilk olarak BTT yapılmalıdır. Bu tetkikten alınan verilere gűre, eđer paryetal plevra'da invazyon varsa, lokalizasyona gűre űnce Plevra İđne Biopsi'sine bařvurulması dođru olacaktır. Patoloji Bűlűmű'ne de yeterli bilgi verilirse, bu sayede % 60 űstű bir dođru tanı oranı yakalanabileceđi gibi, Torakoskopi ve Torakotomi de yűksek oranda gűrűlebilen ve hasta sűrveyi ile kalan hayatının kalitesini olumsuz yűnde epey etkileyecek iki űnemli komplikasyondan da bűyűk űlűde kaınılabilecektir.

Plevra İğne Biopsi' sinde histopatolojik alt grup ayırımı şansının dűřűk olması prognoz ve tedavi imkanlarının iyi olmaması nedeniyle, şimdilik hasta lehine ihmal edilebilir kanaatindeyiz.

Eđer, Plevra İđne Biopsisi sonuç vermemiř ya da BTT' ne gűre tanı verme řansı yoksa Torakoskopi tercih edilmelidir. Ancak, eldeki verilere gűre, cerrahi sınır varsa ve hastanın fizyolojik kapasitesi uygunsa Torakotomi' nin gűndeme alınması uygun olacaktır.

SMPS hastalarda ise, primer tűműrűn yerleřim ve yayımına bađlı olarak giriřim-tanı seçenekleri geniř bir yelpazede deđerlendirilebilir.

Plevra sıvılarında kromozom analizi yapılarak etyolojik nedenin araştırılması, bir laboratuvar yöntemi olarak henüz kliniklerde tanı amaçlı kullanılan bir parametre değildir. Aslında bu konuda yaklaşık on beş yıldır gittikçe artan sayıda ve kapsamlı araştırmalar yapıyor olmasına karşın, yöntem hala araştırma amaçlı çalışmalarını aşırp kliniklerde düzenli kullanıma girmemiş bulunmaktadır.

Buradaki en büyük sorun, malign sıvı için pozitif rapor verilmesinde ne gibi ölçütlerin kriter alınması konusunda, ortak bir fikir birliğine bugüne değin varılamamasıdır.

Nitekim, Literatürdeki yayınların bir kısmında, çalışma sonuçlandıktan sonra hastaların tanısı ile elde edilen kromozom anomali bulguları kıyaslanarak bazı kriterler oluşturulmaya çalışılmış; yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik kararlarında rol oynayabilecek faktörler elimine edilmeye çalışılmıştır. Örneğin, bir seride hücrelerin % 10 ve üstünde Marker kromozom varlığı veya % 10 üzerinde Hyperploidi varlığı 'malign sıvı' için kriter alınırken; bir başka seride ise en az üç hücrede Marker kromozom varlığıyla birlikte yine en az üç hücrede Hypoploidi/Hyperploidi sayı anomalilerinden birinin varlığı, 'malign sıvı' için kriter olarak kullanılması önerilmiştir. Fakat, çalışmaların çoğunda kriter kullanılmayarak sadece tespit edilen anomaliler ve yanlış pozitif ile yanlış negatif sonuçların verilmesiyle yetinilmiştir(2,33,34,35,36,37,38,39,60).

Bizde, bulgularımızı ortaya koyup değerlendirecek; kullanılan kriterler dahilinde ortaya çıkabilecek değişiklikleri tartışırp, ulaştığımız kanaati aktaracağız.

Plevra sıvısında kromozom analizi yapılan Malign Mezotelyoma tanılı 17 hastanın 15' inde; SMPS' li 14 hastanın tamamında aneuploidik sayı ve/veya yapı değişik-

liği tayin edilmiştir. Bu değişikliklerin 'anomali' kabul edilebilmesi için en az üç hücrede görülebilme şartı aranmıştır(34). Ote yandan, Benign Plevra Sıvılı hastaların hiç birinde anomali içeren bir karyotipe rastlanmamış olup, yalnızca üç hastanın karyotipinde tek hücrede Hypoploidy tipi sayı değişikliği bulunmuştur(Sayfa 35 ve devamı, Tablo 16). Bulgularımız, ilgili literatürde bildirilen 'malign plevra sıvılarında kromozom anomali tayin oranının yüksek olduğu kanaatini' kuvvetlendirmiştir. Bizim alışmamızda, tüm malign sıvılar için anomali tayin etme oranı , 29/31;(% 93.5) dur. İki Malign Mezotelyoma' lı hastada ise yanlış negatif sonuç alınmıştır. Buna karşılık 26 benign sıvılı hastanın hiç birinde yanlış pozitif sonuç alınmamıştır. Yanlış pozitif sonuç olmaması işlemin yararlılığı izlenimini arttırmaktadır.

Kromozom anomalisi tespit edilen 15 MM'lı hastanın 2' sinde 'Hypoploidi + Hyperploidi', birinde ise 'Hypoploidi + yapı anomalisi' tayin edilmiştir. Hiç bir hastada yalnız başına Hypoploidi anomalisine rastlanmamıştır(Sayfa 37 ve 38). Bu durumda daha önce belirtilen kriterlerden ilki dikkate alınarak 'Hypoploidi + yapı anomalisi' kriter dışına alınırsa MM için duyarlılık % 88' den, % 82' ye inecektir. SMPS grubunda da yalnız başına Hypoploidi anomalisi tespit edilmemişken, 14 hastanın 6' sında 'Hypoploidi + yapı anomalisi' vardır. Bu durumda yine 'Hypoploidi + yapı anomalisi' kriter dışı tutulursa SMPS grubu için duyarlılık % 100' den, % 57'ye inecektir.

Eğer belirtilen ikinci kriter grubu, yani hem marker hemde sayı anomalilerinden birinin birlikte alınması söz konusu edilirse duyarlılık MM için % 47'ye, SMPS grubu içinde % 28.5'a inecektir.

Halbuki, Tablo 16 ve Sayfa 37-38 'deki bulgular dikkate alınırsa; hiçbir malign plevra sıvılı

hastada tek başına Hypdoploidy anomalisine rastlanmamış olup, mutlaka bu anomaliye eşlik eden bir yapı bozukluğu veya Hyperploidy anomalisi bulunmuştur ki, son ikisine benign sivilarda kesinlikle rastlanmamıştır. İlgili literatürde de 'sayı anomalisi ya da Hyperploidy' e benign sivilarda rastlanmayacağı bildirilmektedir(2,34). Ayrıca, daha öncede belirttiğimiz gibi, malign sivilardaki tüm anomalilere en az üç hücrede rastlanmıştır ki, benign üç hastadaki Hypoploidy yalnızca tek hücrede vardı.

Bu konuda sonuç olarak, bizim serimizde yanlış pozitiflik olmamasıda dikkate alınarak, malign sivilarda 'bir kromozom anomalisi' tayin edilebilmesinin % 93.5 oranında doğru sonuç verdiği, benign sivilarda ise bir anomaliye rastlanmadığı net olarak söylenebilir.

Literatürde tek olgu raporları halinde bildirilen Romatoid Artrit, Alkolik Hepatit ve Pulmoner Tromboembolizm' de Sitogenetik analiz ile yanlış sonuç alınabildiği bulguları; bizim çalışma grubumuzda aynı tanı ve yeterli sayıda hasta olmaması nedeniyle tam olarak değerlendirilememiştir. Buna karşılık, Pulmoner Tromboembolizm'li bir hastamızda her hangi bir anomaliye rastlanmamıştır. Kanaatimizce, bu nokta, çok sayıda hasta grupları incelendiğinde açıklığa kavuşacaktır. Öte yandan, çalışma sonuçlarını kullanılan teknikde etkilemektedir. Bizim kullandığımız, Konvansiyonel Giemsa ve Giemsa-Tripsin-Giemsa Bantlama tekniği(Modifiye Başaran,1990)'nde artefakt sorunu, eski yöntemlere göre büyük ölçüde ortadan kalkmaktadır.

BPS' hastalardan 'İlaca bağlı sıvı' sı olan olguda ise basit euploidy karakterinde sayı değişikliği tespit edilmiştir. Ancak, daha öncede değindiğimiz gibi, euploidy hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkabilecek basit bir sayı değişikliği olup, kromozom anomalisi kabul edilmez(61).

Bizim serimizde, Sitoloji ile Sitogenetik arasında belirgin bir pozitif bulgu farkı olmasına karşılık, bazı araştırmacıların öne sürdüğü Sitogenetik analizin, Sitolojik tetkik' den üstün olduğu görüşünü (33,34,35,36) tartışmayı uygun bulmuyoruz. Çünkü Sitoloji, bir 'Malign hücre' arama yöntemidir; hücre tipi tayinine de imkan verir. Sitogenetik yöntemin duyarlılığının yüksek olmasına karşılık, malign sıvılar içerisinde spesifitesi yoktur. Ancak malign sıvının benign'den ayırımına imkan verir ki, Sitoloji için böyle bir tercih söz konusu bile edilemez.

Gerek bizim bulgularımıza; gerek Literatürde bildirilen verilere göre, malign plevra sıvıları içerisinde 'Hastalığa özgü kromozom anomalisi' tayin edilememiştir.

ÖZET VE SONUÇLAR

Plevra Sıvı Etyoloji' si nedeniyle, çalışma grubuna alınan 80 hasta da epidemiyolojik, klinik, laboratuvar, radyolojik, histopatolojik verilerle; kromozom analizinden elde edilen bulguların çalışma amaçları doğrultusunda değerlendirilip, yorumlanmasıyla varılan sonuçlar şunlardır :

1- Asbest teması ve Malign Mezotelyoma, Eskişehir için tamamen bir kırsal alan sorunu olup, yalnızca bir bölgeye özgü değil; Eskişehir'in tüm çevresi için yaygın olarak söz konusudur.

Beklenen yıllık insidens, asbest üretim bölgelerindeki kadar yüksektir.

Diğer ülkelerdeki asbest teması riski ticari gereklere bağlı olup, önlemlerle temasın minimuma indirilmesi ya da ortadan kaldırılabilmesi mümkünken; kırsal bölgede çevresel temas, yöre halkı için doğduğu, büyüdüğü, geçindiği, yaşadığı yer olması itibarıyla bir zorunluluktur. Dolayısıyla da bir sosyal problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

Onlemler alarak çözüm zordur. İkna yolu ile halkın günlük kullanımından çıkarılsa bile, yerleşim yerlerinde çevresel temas devam edecektir. Bu nedenle problemin çözümü geniş bir sosyo-ekonomik politikayı gerektirir.

2- Sigara ve asbest teması, Bronş Kanseri'nde önemli iki etmendir. İkisinin birlikteliği riski normal popülasyona göre neredeyse 90 misli arttırmaktadır. Dolayısıyla bu yöre halkı için sigara, üzerinde daha da titizlikle durulması gereken önemli bir konudur.

3- Malign Mezotelyoma'nın başlangıçtaki klinik seyri sinsi ve yavaştır. Ancak iki-üç ay içerisinde toraks'a yerleşerek, pulmoner sistem bulgularının hakim olduğu

bir semptom şikayet tablosu oluşturur. Patolojinin toraks içerisindeki yerleşimi ve daha çok lokal invazyonlarla yayımına bağlı olarak, fizik muayenede de esas olarak pulmoner sisteme özgün bulgular alınır. Hastalığın ilerlediği olgularda, Frozen Chest gibi nispeten daha spesifik bir tablo ortaya çıkar.

4- Standart göğüs radyografilerinde, Malign Mezotelyoma , erken dönem için genellikle yalnızca plevra sıvısı ya da diffüz plevra kalınlaşması gibi non-spesifik bulgular verirken, ileri dönemde tespit edilen anomaliler daha spesifiktir. Bu bulgular, özellikle ayırıcı tanıda önemi olan Bronş Kanserlerinde gözlenenlerden farklıdır.

5- Bilgisayarlı Toraks Tomografisi, malign plevra sıvılarının tümünde çok yararlı bir tanı aracı olup; hem tanı hem de invazif girişim rehberliği dikkate alınarak, mutlaka kullanılmalıdır.

6- Malign plevra sıvılarının histopatolojik tanısında, sitoloji'nin yeri oldukça dar olarak bulunmuştur. Sadece hastaların 1/3'ünde pozitif sonuç alınmış olup; hiç bir hastada Malign Mezotelyoma tanısı tam olarak verilmemiştir. Ancak, hasta ve hekim için oldukça kolay olan bu yöntemin duyarlılığının arttırılmasına çalışılmalıdır.

7- Malign Mezotelyoma da histopatolojik tanı için invazif girişim seçiminde, hastalığın prognoz ve tedavi yetersizliği; komplikasyonlarında yüksek oranda olması dikkate alınarak, doğrudan torakoskopi ya da torakotomi 'nin tercih edilmesi görüşünün aksine, her hasta için bireysel düşünülmesi ve en az riskli yöntemin önce tercih edilmesi kanısındayız. Buna göre,

- a) Hastaya önce BTT yaptırılmalı,
- b) Paryetal plevra invaze ise, lokalizasyona göre PİB,
- c) PİB sonuç vermezse ya da BTT bulguları non-spesifik ise Torakoskopi,
- d) Tümör cerrahi sınırdaki ve hasta fizyolojik kapasitesi yeterli ise doğrudan Torakotomi seçimi uygundur.

8- Sitogenetik çalışma ile, malign plevra sıvılarında % 93.5 oranında aneuploidik sayı ve/veya yapı anomalisi tespit edilmiş olup; benign plevra sıvılı hastaların tümünde normal kromozom yapı ve sayısı elde edilmiştir. Bu sonuçlara göre kromozom analizi malign/benign plevra sıvısı ayırımında oldukça yararlı bir yöntemdir.

Malign Mezotelyoma' lı hastalarımızda gözlenen iki 'yanlış negatif' kromozom analizi dikkate alınarak; Benign Mezotelyoma ve Benign Asbest Plevra Sıvı' larının Malign Mezotelyoma' dan ayırımı için 'kromozom anomalisi olmaması'nın bir kriter olarak alınması görüşüne katılmıyoruz. Düşük oranda da olsa hata şansının olması, bu tip hastalar için ne denli önemli olabileceği ortadadır. Bir hastada kromozom anomalisi tayin edilememiş olmasına karşın, klinik; radyolojik ve diğer veriler malign hastalık düşündürüyorsa, daha ileri tetkikler mutlaka gündeme alınmalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki hastalara ait plevra sıvısında kromozom analizinin, malign/benign sıvı ayırımında oldukça yüksek duyarlılık göstermesi; ayrıca kolay ve çabuk sonuç veren bir yöntem olması da dikkate alınarak, kliniklerde yaygın olarak kullanılmasının yararlı olacağı kanaatindeyiz.

KISALTMALAR VE TERİM AÇIKLAMALARI

- MNPS : : Malign Nitelikde Plevra Sıvısı
BPS : Benign Nitelikde Plevra Sıvısı
MM : Malign Mezotelyoma
SMPS : Sekonder Malign Plevra Sıvısı (Primer Tümör'ün plevra dışında olması)
BTT : Bilgisayarlı Toraks Tomografisi
PİB : Plevra İğne Biopsisi
Amfibol : Asbest minerallerinin ayrıldığı iki ana gruptan biri
Krisotil : Asbest minerallerinden ikinci ana gruba ait bir tür
Zeolit : Lifli yapıya sahip volkanik kökenli doğal bir mineral
Karyotip : : Bir hücrede bulunan kromozomların bant ve otoradyografik olarak belli bir düzen içerisinde sıralanması.
Euploidy : Bir eşey hücresindeki normal kromozom sayısı olan 23' ün katları. Hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkabilecek bir sayı değişikliği olup, anomali kabul edilmez.
Aneuploidy : Normal kromozom sayısı olan 46' nın üstü ya da altındaki, 23' ün katları olmayan sayı değişikliği.
Hypoploidy : Kromozom sayısı olarak, 45 ve altındaki aneuploidy sayı değişikliği.
Hyperploidy : Kromozom sayısı olarak, 47 ve üstündeki aneuploidy sayı değişikliği.

Kromozom numarasına göre yapı anomalisi :

. 1p⁻ : 1 numaralı kromozomun kısa kolunda azalma

.14q⁺ : 14 numaralı kromozomun uzun kolunda artma

Yapı bozukluğu olarak gözlenebilen anomaliler:

.Minute : Nokta şeklinde kromozom,

.Double Minute: İki nokta şeklinde kromozom

.Ring : Halka şeklinde kromozom

.Asentrik : Sentromeri olmayan kromozom

.Marker : Çeşitli kromozomların değişik yapılarının birleşmesi ile ortaya çıkmış, bir tanıma uymayan kromozom.

KAYNAKLAR

- 1 - BARIŞ, Y.İ.: Asbestos and Erionite Related Chest Diseases.
Semih Ofset Matbaacılık Ltd.Co., Ankara, 1987
- 2 - VLADUTIU, O.A. : Pleural Effusion. Futura Publishing Company, Inc.,
Mount Kisco, New York, 1986
- 3 - MURRAY, F.J., NADEL, A.J. : Textbook of Respiratory Medicine.
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1988
- 4 - LIGHT, W.R. : Pleural Diseases. Lea & Febiger, Philadelphia, 1983
- 5 - DAVENPORT, J. : Pleural Mesothelioma. A F P , 39;3 : 151-154, 1989
- 6 - CHAHINIAN, P.A. : Diffuse Malignant Mesothelioma, Prospective
Evaluation of 69 Patients. Annals of Internal Medicine, 96(Part 1):
746-755, 1982
- 7 - PISANI, J.R., et al.: Malignant Mesothelioma of the Pleura. Mayo
Clin Proc, 63: 1234-1344, 1988
- 8 - HILLERDAL, G.: Malignant Mesothelioma 1982: Review of 4710
Published Cases. Br.J.Chest, 77: 321-343, 1983
- 9 - LANGER, A.M., et al. : Association of Mesothelioma Lung and Pleural
Mesothelioma with Exposure To Tremolite-Containing Whitewash.
Lancet, 25: 965-967, 1987
- 10- YAZICIOĞLU, S. ve ark.: Asbestosis ve Solunum Sisteminin Primer
Malign Tümörleri Arasındaki ilişkiler Uzerine Bir Araştırma.
Tüberküloz ve Toraks, 23: 2-3, 1975
- 11- OZDEMİR, N. : Asbestosislilerde IgG, IgM ve IgA
değerleri. Tüberküloz ve Toraks, 7: 97-106, 1985
- 12- BARIŞ, Y.İ., et al.: An Outbreak of Pleural Mesothelioma and
Chronic Fibrosing Pleüresy in the Village of Karain/Urgüp
in Anatolia. Thorax, 33;2: 181-192, 1978
- 13- ARTVİNLİ, M., ve ark. : Türkiye' de Asbestosis. Tüberküloz ve
Toraks., 22:2 111-128, 1974

- 14- YAZICIOĞLU, S.: Asbestosis Araştırması (511 vaka). A. U. Diyerbakır Tıp Fak. Der., 3;1 ve 2: 61-77 ve 239-252, 1974
- 15- BARIŞ, Y.I. : Pleural Mesotheliomas and Asbestos Pleureses due to Environmental Asbestos Exposure in Turkey. An Analysis of 120 Cases. Hacettepe Bull Med. Surg.,8:165-185, 1975
- 16- OZESMİ, M., ve ark. : Mihallıçık Asbest Bölgesindeki Köylerde Silikat Tozlarıyla ilgili Kalsifikasyon Prevalansı. Tüberküloz ve Toraks, 22;6: 487-496, 1974
- 17- YAZICIOĞLU, S., ve ark.: Güneydoğu Anadolu Çevresel Asbestosisle Bağlı Endemik Olarak Görülen Plevra Kalsifikasyonu ve Mezotelyoma Vakaları. Cerrahpaşa Tıp Fak. Derg., 11: 354-381, 1980
- 18- MONTIZAAN, G.K., et al.: Asbestos: Toxicology and Risk Assesment For the General Population in the Netherlands. Fd Chem. Toxic., 27;1: 53-63, 1989
- 19- PETO, J. : The Hygiene Standart For Chrysotile Asbestos. Lancet, 1: 484, 1978
- 20- BATEMAN, E.D., et al.: Asbestos-induced Diseases: Clinical Perspectives. Quartley Journal of Medicine, New Series 62;239: 183-194, 1987
- 21- ROGGLI, V.L., et al.: Pulmonary Asbestos Body Counts and Electron Probe Analysis of Asbestos Body Cores in Patients With Mesothelioma A Study of 25 Cases. Cancer, 50: 2423-2432, 1982
- 22- DAVIS, J.M.G., MC DONALD, J.C.: Low Level Exposure To Asbestos: İs There A Cancer Risk ?. Br. J of Ind Med , 45:505-508, 1988
- 23- GARRAHAN, K. : Mesothelioma: Has Patient Had Contact With Even Small Amount of Asbestos ?. JAMA, 257;12: 1569-1570, 1987
- 24- PREGER, L., ARAI, T.D., KOTIN, P., WEILL, H., WERCHICK, J.: Asbestos-Related Disease.Grune & Stratton, New York, 1978
- 25- DE SHAZO, D.R., et al. : Natural Killer Cell Activity in Asbestos Workers, İnteractive Effects of Smoking and Asbestos Exposure. Chest, 94: 482-485, 1988

- 26- CRAIGHEAD, E.J., et al.: The Pathogenesis of Asbestos-Associated Diseases. *N Eng J of Med*, 306;24: 1446-1455, 1982
- 27- CRAIGHEAD, J.E.: Current Pathogenetic Concepts of Diffuse Malignant Mesothelioma. *Human Pathology*, 18;6: 544-557, 1987
- 28- HESTERBERG, T.W., et al.: Induction by asbestos fibers of anaphase abnormalities: mechanism for aneuploidy induction and possible carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 6:473-476, 1985
- 29- BARRETT, C.J., et al.: Role of Gene and Chromosomal Mutations in Cell Transformation. *New York Acad Sci*, 407: 297, 1983
- 30-ROBINSON, S.W.B.: Asbestos and Cancer: Human Natural Killer Cell Activity is Suppressed by Asbestos Fibers but Can be Restored by Recombinant Interleukin-2. *Am Rev Respir Dis* 139:897-901, 1989
- 31- HENDERSON, W.D. : Lymphohistiocytoid Mesothelioma: A Rare Lymphomatoid Variant of Predominantly Sarcomatoid Mesothelioma. *Ultrastructural Pathology*, 12: 367-384,1988
- 32- CRAIGHEAD, J.H., et al.: The Pathology of Asbestos-Associated Diseases of The Lungs and Pleural Cavities: Diagnostic Criteria and Proposed Grading Schema. *Arch Pathol Lab Med*, 106:544, 1982
- 33- HANSTEEN, L.I., et al.: Chromosome Analysis and Cell Cytology in Effusions, A Comperative Study. *Scand. J. Respir. Dis.*, 58:51-56, 1977
- 34- DEWALD, G.,et al.: Usefulness of Chromosome Examination in The Diagnosis of Malignant Pleural Effusions. *N Eng J Med* , 295: 1494-1500, 1976
- 35-FALOR, W.H., et al.: Diagnosis of Pleural Effusions by Chromosome Analysis. *Chest*, 81;2: 193, 1982
- 36- MUSILOVA, J., MICHALOVA, K.: Cytogenetic Study of Cancer Cells in Effusions. *Cancer Genet Cytogenet*, 19: 271-279, 1986
- 37- HANSSON, A., KORSGAARD, R.: Cytogenetical Diagnosis of Malignant Pleural Effusions. *Scand. J Resp. Dis.*, 55:301-308, 1974
- 38-BOUSFIELD, L.R., et al.: Cytognetic Diagnosis of Cancer From Body Fluids. *Acta Cytologica*, 29;5:769-774, 1985
- 39-DEWALD, W.G., et al.: Cytogenetic Diagnosis of Malignant Pleural Effusions. *Mayo Clin Proc*, 57:488-494, 1982
- 40-BELLO, J.M., et al.: Cytogenetic Findings in an Effusion Secondary from Pleural Mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet*, 29: 75-79, 1987

- 41-MARK, J.M. : Monosomy 14, Monosomy 22 and 13q- Three Chromosomal Abnormalities Observed in Cells of Two Malignant Mesotheliomas Studied By Banding Techniques. Acta Cytologica, 22;5:398, 1978
- 42- FRASER, G.R., PARE, P.J.A., Pare, P.D., FRASER, S.R., GENEREUX, P.G.:Diagnosis of Diseases of the Chest. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 3.Edition, Vol 1, 1988
- 43-LANGER, A.M., MC CAUGHEY, W.T.:Mesothelioma in a Brake Repair Worker, The Lancet, 13:1101, 1982
- 44-CHURG, A. : Chrysotile, Tremolite and Malignant Mesothelioma in Man. Chest, 93;3:621, 1988
- 45-WAGNER, J. C.: Mesothelioma and Mineral Fibers. Cancer, 57:1905, 1986
- 46-ADAMS, V.I., et al.: Diffuse Malignant Mesothelioma of Pleura. Cancer, 58:1540, 1986
- 47-SELIKOFF, I.J., HAMMOND, E.C.,(Edit.):Health Hazards of Asbestos Exposure. Annals of The New York Academy of Sciences,Vol 330, 1979
- 48-D.İ.E.: Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü, İli Eskişehir, Yayın no: 1237
- 49-SELIKOFF, I.J., et al.: Asbestos exposure, smoking and neoplasia. JAMA,204:106, 1968
- 50-BATES, M.(Edit.): Bronchial Carcinoma. Springer-Verlag, New York, 1984
- 51-VOGELZANG, N.J., et al.: Malignant Mesothelioma, The University of Minnesota Experience. Cancer, 53: 377, 1984
- 52-ALEXANDER, E., et al.: CT of Malignant Pleural Mesothelioma. A J R, 137: 287-291, 1981
- 53-KREEL, L.: Computed Tomography of the lung and pleura. Semin Roentgenol, 13: 213-225, 1978
- 54-CHURG, A. : Current Issues in the Pathologic and Minerologic Diagnosis of Asbestos-Induced Disease. Chest, 84;3: 275-280, 1983

- 55-BURNS, R.T., et al.: Ultrastructural Diagnosis of Epithelial Malignant Mesothelioma. *Cancer*, 56: 2036-2040, 1985
- 56-HAUSHEER, F.M., et al.: Diagnosis and treatment of Malign Pleural Effusion. *Sem Oncol.*, 12: 54-75, 1985
- 57-GINSBERG, R.J.: Diffuse Malignant Mesothelioma: A Therapeutic Dilemma. *Ann Thorac Surg* 42:608, 1986
- 58- CHAILLEUX, E., et al.: Prognostic Factors in Diffuse Malignant Pleural Mesothelioma. *Chest*, 93;1: 159-162, 1988
- 59-HARVEY, J.V., et al.: Chemotherapy of Diffuse Malignant Mesothelioma *Cancer*, 54:961-964, 1984
- 60-TIAINEN, M., et al.: Chromosomal abnormalities and their correlations with asbestos exposure and survival in patients with mesothelioma. *Br. J Cancer*, 60:618-626, 1989
- 61-BAŞARAN, N.: Tıbbi Genetik, Bilim Teknik Yayınevi, 3.Baskı, İstanbul, 1985