



T.C.

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASBEST İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN GELİŞİMİNDE
ÇEVRESELVE MESLEKİ ASBEST MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Didem ÖZKAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet BAYRAM

İSTANBUL-2017

T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ASBEST İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN GELİŞİMİNDE
ÇEVRESELVE MESLEKİ ASBEST MARUZİYETİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Didem ÖZKAN

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet BAYRAM

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Eğitim sürecine başladığım günden itibaren desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini aktarmaktan bu denli hoşnut olan; tez hazırlama ve yazım aşamasında da yardımlarını devam ettiren değerli hocam ve tez danışmanım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mehmet Bayram'a,

Asistanlık döneminde tecrübe, bilgi ve görgülerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve asistanları olmaktan gurur duyduğum kıymetli hocalarım Doç. Dr. Murat Sezer ve Prof. Dr. Levent Kart'a,

Geçirdiğim bu güzel ve zorlu süreçte hem eğitimime katkıda bulunarak başarıma konusunda beni sürekli destekleyen hem de ağabeylik, ablalık yaparak farklı hayat görüşleri kazandıran hocalarım Doç. Dr. Muhammed Emin Akkoyunlu ve Doç. Dr. Fatmanur Okyaltırık'a,

Kendisini tanıma ve beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli hocam Doç. Dr. Hatice Kutbay Özçelik'e,

Asistanlığımda bana destek olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Esat Hayat'a,

Öncesinde asistan arkadaşım sonrasında uzmanım olarak birlikte çalıştığım, bana sınırsız hoşgörü ve yardım severliğini gösteren kıymetli arkadaşım Uzm. Dr. Abdullah Kansu'ya,

Asistanlığım boyunca beraber çalışma fırsatı bulduğum değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Hatice Sözgen Örenç, Dr. Kübra Aşık Sağlam, Dr. Hilal Nişva Sağlam'a,

Tez hazırlama sürecimde yardımlarını esirgemeyen Leyla Seda Ayaz, Nahide Kaya ve Neslihan Sevgi Baştuğ'a,

Çeşitli bölümlerdeki rotasyonlarımda eğitimime katkı sağlayan hocalarıma ve yardımlarını esirgemeyen doktor arkadaşlarıma,

Çalışma ortamında sağladıkları muhabbet, yardım ve güler yüzleri için Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm tekniker, hemşire, sekreter ve personellerine,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyerek bugüne gelmemde emeği olan, hep arakamda olduklarını hissettiğim aileme,

Teşekkür, Saygı ve Sevgilerimle

Dr. Didem Özkan

ÖZET

Amaç: Ülkemizde çevresel asbest maruziyeti ile ilişkili pek çok çalışma varken mesleki maruziyet ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada asbeste bağlı hastalık saptananlarda çevresel maruziyeti ve mesleki maruziyeti göstermeyi, asbest maruziyetine neden olan riskli meslek gruplarını belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: 01.01.2006-01.07.2016 tarihleri arasında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup toraks BT çekilen hastalardan radyoloji ve patoloji kayıtlarında asbestle ilişkili hastalık (plevral plak, plevral kalsifikasyon, mezotelyoma, vb.) bulguları saptanan 18 yaş üzeri 139 hasta çalışmaya alındı. Hastalar telefonla aranarak yaş, cinsiyet, doğum yerleri, yaşadıkları yerler ve süreleri, yaptıkları meslekler ve süreleri öğrenildi. Meslekleri Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002 ye göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak sınıflandı. Hastaların doğum yerleri ofiyolitik üniteleri gösteren jeoloji haritasına işaretlenerek ofiyolitik ünitelere olan uzaklığı ölçülerek km olarak hesaplandı.

Bulgular: Meslek grupları içerisinde yüksek riskli grupta 31(%22.3), orta riskli grupta 29 (%20.9), düşük riskli grupta 79 (%56.8) hasta saptandı. Hastalar erkeklerde yüksek riskli grupta %31, orta riskli grupta %29 ve düşük riskli grupta %40; kadınlarda ise %100 düşük riskli grupta saptandı. Hastaların 100'ü erkek (%71.9) 39'u kadın (%28.1) olarak saptandı. Asbeste yakın olan grupta (≤ 10 km) 99 (%71.2), uzak olan grupta (> 10 km) 40 (%28.8) hasta bulundu. Olguların yaşları 36-90 erkek yaş ortalaması 65.05 ± 11.9 , kadınların yaş ortalaması 63.03 ± 13.1 bulundu. Meslek gruplarının yaş dağılımı ve çevresel asbest maruziyetine uzaklık açısından ilişkisinde yüksek riskli grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanırken, orta riskli grup ile düşük riskli grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Asbeste maruziyet uzaklığı açısından risk oluşturabilecek optimal sınır 13-14,5 km saptandı. Riskli meslek grupları ve gruplara göre dağılmış Türkiye haritası oluşturuldu. Daha önce literatürde belirtilmemiş olan Kastamonu-Taşköprü'den 10, Adıyaman-Gerger'den 9, Erzurum-Oltu'dan 6, Niğde-Ulukışla'dan 1, Sinop-Boyabat'tan 1 hasta saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda asbest kaynaklı hastalıkların en az % 20 sinin mesleki maruziyet nedenli olduğu saptandı. Ayrıca literatürde bulunmayan çevresel maruziyet kaynaklı yeni bölgeler belirlendi. Asbest kaynaklı hastalıklar değerlendirilirken çevresel maruziyet dışında mesleki maruziyet sorgulanarak hastaların bu yönde de değerlendirilmesi gerekmektedir.

ABSTRACT

Aim: While there are many studies related to environmental asbestos exposure in our country, there is no information about occupational exposure. In this study we aimed to determine the environmental and occupational exposures and occupations with high risk in disease development in patients with asbestos related diseases.

Materials and Method: 139 patients older than 18 years of age who had thorax computerized tomography and diagnosed for asbestos related diseases (pleural plaque, pleural calcification, mesothelioma etc.) in the registry of radiology or pathology departments between 01.01.2006-01.07.2016 at Bezmialem Vakıf University Medical Faculty Hospital were included to the study. All subjects were questioned for age, gender, birth place, living environment and period, occupations and periods. Occupations were classified according to Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002 as high, intermediate and low risk. Birth places of the subjects were marked at the geological maps showing ophiolitic units and the distance were measured as kilometers.

Results: The distribution of the subjects according to the occupation was 31(22.3%), 29 (20.9%), and 79 (56.8%) in the high, intermediate and low risk groups, respectively. Although all female subjects were in the low risk group; 31%, 29% and 41% of the male subjects were in high, intermediate and low risk groups, respectively. While 90 subjects (71.2%) were close (<10 km) to ophiolites, 40 subjects (28.8%) were far (>10 km) from ophiolites. Mean age of the male subjects was 65.05±11.9 and female subjects was 63.03±13.1. Age distribution and distance to environmental asbestos exposure were significantly different in the high risk group than the rest of the subjects. However, there was no significant difference between low and intermediate risk groups. Optimal safety distance for environmental asbestos exposure was identified as 13-14,5 km. We have identified risky occupations and generated a map of Turkey for risk groups. Also, we have determined 10, 9, 6, 1 and 1 cases from Kastamonu-Taşköprü, Adıyaman-Gerger, Erzurum-Oltu, Niğde-Ulukışla and Sinop-Boyabat, respectively which were never reported at the literature.

Conclusion: In our study, we determined that at least 20% of the asbestos related disease were related to occupational exposures. Also, we have identified new areas for environmental exposure. During the evaluation of the asbestos related diseases, occupational exposure should be questioned in accordance environmental exposures assessment.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO VE ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Asbest Nedir?.....	3
2.2. Asbestin Tarihçesi.....	3
2.3. Asbest Minerali	6
2.3.1. Asbest Çeşitleri.....	7
2.3.1.1. Serpantin grubu asbest mineralleri.....	8
2.3.1.2. Amfibol grubu asbest mineralleri:.....	9
2.4. Epidemiyoloji.....	11
2.5. Asbest Maruziyeti	13
2.5.1. Çevresel Asbest Maruziyeti.....	13
2.5.1.1. Yer kabuğunun tektonik hareketleri ve çevresel asbest oluşumu	13
2.5.1.2. Mesleki olmayan asbest maruziyet tipleri.....	15
2.5.2. Mesleki Asbest Maruziyeti.....	20
2.6. Fizyopatoloji	22

2.7.	Asbest İle İlişkili Hastalıklar	26
2.7.1.	Asbeste İle İlişkili Benign Hastalıklar	26
2.7.1.1.	Asbestozis.....	26
2.7.1.2.	Benign plevral hastalıklar.....	29
2.7.1.3.	Parankimal akciğer hastalıkları	34
2.7.1.4.	Kronik havayolu obstrüksiyonu	36
2.7.2.	Asbeste ile ilişkili malign hastalıklar	36
2.7.2.1.	Akciğer kanseri	36
2.7.2.2.	Ekstrapulmoner karsinomlar	36
2.7.2.3.	Malign mezotelyoma.....	37
3.	MATERYAL VE METOD	48
4.	BULGULAR	50
5.	TARTIŞMA	65
6.	SONUÇ.....	70
7.	KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAP	Benign Asbest Plörezisi
BPK	Benign Plevral Kalınlaşma
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
GİS	Gastrointestinal Sistem
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DMM	Diffüz Malign Mezotelyoma
DPK	Diffüz Parankimal Kalınlaşma
FM	Fibröz Mezotelyoma
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
KT	Kemoterapi
LDH	Laktatdehidrogenaz
MM	Malign Mezotelyoma
MR	Manyetik Rezonans
PAAG	Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PLT	Platelet (Trombosit)
PM	Proportionate Mortality Ratio
PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
RT	Radyoterapi
SV-40	Simian Virüs-40

TBC	Tüberküloz
TNM	Tümör boyutu-Lenf nodu-Metastaz
UICC	Union Internationale Contre la Cancer



TABLO VE ŞEKİLLER

TABLolar

Tablo 1. Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002’de belirtilen riskli meslek grupları	21
Tablo 2. Asbest ile ilişkili hastalıklar	26
Tablo 3. DMM'de Akciğer Grafisi Bulguları	42
Tablo 4. DMM BT bulguları	43
Tablo 5. DMM’da IMIG TNM sınıflaması ve evrelemesi	45
Tablo 6. Hastaların mesleki risk gruplarına göre demografik ve antropometrik verileri	50
Tablo 7. Mesleki maruziyeti çevresel maruziyetten ayırmak için çevresel asbeste uzaklık değerlendirmesinde yapılmış olan ROC curve analizinde saptanan sensitivite ve spesifite değerleri	55
Tablo 8. Asbeste bağlı hastalık tanılarının ve mesleki risk gruplarına göre sayı ve yüzdeleri	56
Tablo 9. Hasta sayısının yoğun olduğu bölgelerin meslek risk gruplarına göre dağılımı	59
Tablo 10. Hasta popülasyonunun yerleşim yerlerine göre sayıları	60
Tablo 11. Yüksek riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları	61
Tablo 12. Orta riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları	61
Tablo 13. Düşük riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları	62

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Serpantin grubundan (Krizotil) asbest liflerinin elektron mikroskop görüntüsü	7
Şekil 2.	Amfibol grubundan (Tremolit) asbest liflerinin elektron mikroskop görüntüsü	8
Şekil 3.	Asbest lif tipleri.....	8
Şekil 4.	Ofiyolit kuşakların Anadolu’da dağılımı ve çevresel asbestle ilişkili hastalıklarla ilgili makalelerin yayınlandığı şehirlerin dağılımı	14
Şekil 5.	(A)Sivas İli Gümüşdere köyü ve civarının uydu görüntüsü. Gri renkli alanlar çevresel asbest içeren ofiyolitik yüzeyleri göstermektedir. (B), (A) daki kırmızı dikdörtgenin büyütülmüş hali. (C) Tarlaların hemen yanında serpantin asbest içeren ofiyolit yüzeyleri. (D) Sivas Yıldızeli Sandal Köyü yakınında bir başka toprak ocağı.	19
Şekil 6.	Akciğer dokusunda asbest cisimciği	25
Şekil 7.	Hafif asbestozis ile uyumlu bazallerde yoğun retikülonodüler opasiteler.....	27
Şekil 8.	Sağda baskın; bazallerde, kalp sınırlarını düzensizleştiren kaba, lineer opasiteler .	27
Şekil 9.	Toraks BT de subplevral buzlu cam septal kalınlaşmalar ve plevral plaklar ile karakterize asbestozis olgusu	28
Şekil 10.	Plevral plakların toraks BT’de görünümü.....	29
Şekil 11.	Transpulmoner bant ve plevral kalınlaşmanın birlikte görüldüğü toraks BT kesitleri	35
Şekil 12.	BT de solda çepeçevre nodüler plevral kalınlaşma görülen malign mezotelyoma olgusu	38
Şekil 13.	Ofiyolit kuşakların Anadolu’da dağılımı	49
Şekil 14.	Yaş histogramı	51
Şekil 15.	Cinsiyetlere göre yaş histogramı.....	51
Şekil 16.	Meslek risk gruplarının oranları.....	52
Şekil 17.	Meslek risk gruplarının cinsiyetler arası dağılımı.....	52

Şekil 18. Yaş ve meslek risk grupları ilişkisi	53
Şekil 19. Çevresel asbest uzaklığının (km) meslek risk grupları ile ilişkisi	54
Şekil 20. Yüksekli riskli grubu risksiz meslek grubundan ayırt etmek için çevresel asbeste optimal uzaklığın hesaplanması için ROC Eğri analizi.	55
Şekil 21. Hastalık tanılarının oranları	56
Şekil 22. Meslek risk gruplarına göre hastalık tanılarının dağılımı	57
Şekil 23. Cinsiyete göre hastalık tanılarının dağılımı	58
Şekil 24. Mesleki risk grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası	63
Şekil 25. Yüksek riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası.....	63
Şekil 26. Orta riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası.....	64
Şekil 27. Düşük riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası.....	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Asbest; ısıya, sürtünme ve alkalilere dayanıklı, yüksek gerilme direncine sahip, lifsel, kolay bükülüp şekil verilebilen bir silikat mineralidir. Dayanıklı yapısı nedeniyle “amyant” olarak da bilinen asbestin dünyada çok geniş kullanım alanı mevcuttur. Isıtma borularında, izolasyonda, su borusu kaplamalarında, seramik musluk tutturucularında, zemin, duvar ve tavanlarda yangın emniyeti için, kanalizasyon borularında, otomobil ve motosiklet fren balatalarında vb. birçok alanda kullanılmaktaydı. Bu nedenle asbeste mesleki maruziyet özellikle endüstrileşmiş ülkelerde oldukça önemli bir sağlık sorunu iken asbest maruziyeti konusunda yoğunlaşan çalışmalar asbestin akciğer sağlığına olumsuz etkilerini ortaya koyduğundan, endüstriyel kullanıma yönelik çeşitli kanunlar yapılmış ve birçok alanda yasaklamalara gidilmiştir.

Endüstriyel maruziyete ek olarak, bugün gelişmemiş bölgelerde halkın hala kontrolsüz ve bilinçsiz bir şekilde asbestli toprak kullanımı nedeniyle çevresel maruziyet söz konusudur. Asbest kullanımının yoğun olduğu ülkeler arasında, Türkiye asbest maruziyeti sonucu ortaya çıkan akciğer hastalıklarının en sık görülen ülkedir (1). Asbestle ilgili çevresel hastalıkların ülkemizde en önemli kaynağı, içinde tremolit bulunan beyaz toprağın sıva ve badana malzemesi olarak, evlerin zeminine, duvarlara, ocakların iç ve dışına, tavana sürülmesinden kaynaklanmaktadır. İç Anadolu’nun kırsal yöresinde beyaz toprak, çanak, çömlek yapımında, pekmezin acılığını gidermek için (pekmez toprağı), çocuklarda pudra toprağı olarak, dişlerin parlatılması amacıyla da kullanılmaktadır. Öte yandan, içinde serpantin veya tremolit asbest bulunan kurşuni renkli toprak (ceren toprağı, gök toprak), yazın sıcaktan kışın soğuktan korunmak için izolasyon amacıyla evlerin damlarına serilmektedir (2).

Asbest maruziyeti ile ilişkili hastalıklar Türkiye’de önemli sağlık problemlerinden biridir. Ülkemizde asbest ile ilişkili hastalıkların çevresel maruziyetine ilişkin pek çok araştırma mevcuttur. Bunun yanında ülkemizde mesleki asbest maruziyet bilinmesine rağmen bu alanda yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle çevresel ve mesleki asbest maruziyet oranları bilinmemektedir. Ülkemizde asbest maruziyetlerinin çoğunluğu çevresel maruziyet olarak değerlendirilmektedir.

Belirtilen nedenlerden ötürü uluslararası literatürde de Türkiye’deki asbest maruziyeti çevresel nedenli olarak düşünülmektedir (3). Avrupa’da çalışan Türkler’den mesleki maruziyeti

olanlarda da Türkiye’de belirtilmiş mesleki maruziyet çalışması olmadığından hastaların maruziyeti çevresel kaynaklıymış gibi davranılmaktadır.

Bu çalışmada hastanemize başvuran hastalardan asbest maruziyeti saptananlarda çevresel maruziyetin yanı sıra mesleki maruziyeti göstermeyi, çevresel ve mesleki maruziyet oranını saptamayı, asbest maruziyetine neden olan riskli meslek gruplarını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asbest Nedir?

Asbest silisik asitle magnezyum, kalsiyum, sodyum ve demirin birleşmesinden oluşan bir grup lifsel minerale verilen genel isimdir. Lif, boyu eninden en az 3 kat fazla olan minerallere verilen addır. Yunancadan köken alan asbest kelimesi “yanmaz” anlamında kullanılmış olup, ısıya, aside karşı dayanıklı ve fleksibl olduğunu yansıtmaktadır (2, 4). Asbest doğada yaygın olarak bulunan bir mineraldir. Bazı bölgelerde toprak üstünde diğer minerallerle karışım halinde bulunur. Bu bölgelerde, kırsal alanda yaşayan köylüler, bir sosyokültürel özellik olarak, söz konusu toprağı ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla uzun yıllar kullanmışlardır (5-7) Bazı yerlerde “ak toprak”, bazı yerlerde “çorak” olarak adlandırılan bu toprak, içerdiği asbest lifleri nedeniyle bölgede yaşayanlarda doğumdan itibaren asbest teması oluşmasına neden olduğu belirtilmektedir (8, 9). Asbest ateşe, neme, aside ve korozyona dirençli olmasıyla birlikte güçlü, dayanıklı, esnek ve ucuz olması gibi çeşitli olumlu özellikleri nedeniyle “mucize mineral” olarak adlandırılmıştır (10, 11). Yirminci yüzyılın ikinci yarısından sonra karsinogenik olduğu ortaya çıkınca, ismi “öldürücü toz” olarak kullanılmıştır (2) .

2.2. Asbestin Tarihçesi

İlk başlarda bitkisel lif olduğu sanılan asbestin mineral kökenli olduğu, daha sonraki devirlerde kanıtlanmıştır. Bugün bilinen birçok sekonder mineralin aksine, asbest ismiyle tanınan lifsi minerallerin endüstriye girişi nispeten yakın zamanlarda gerçekleşmiştir. Ancak tarihi kayıtlar çok eski tarihlerden beri kullanıldığı ortaya çıkarmaktadır.

Finlilerin 4000 yıl önce ülkelerinde bulunan antofilit asbest kil karışımından çanak, çömlek gibi kaplar yapmak için kullandıkları, yine Çinliler ‘de 3000 yıl önce muhtemelen uzun lifli beyaz asbestten giysiler ve tapınaklardaki kandillerin fitillerini yaptığı tarih kitaplarına geçmiştir (12, 13).

Asbest kullanımına ilişkin kayıtlara, Yunan ve Mısır uygarlıklarının ilk zamanlarına ait tarihi belgelerde rastlanmış ve hatta en eski Çin toplumlarının bu lifleri hasır şeklinde dokudukları anlaşılmıştır. Plutarch'a göre, M.S. 46 yılında Yunanlılar asbest liflerini lambalarda fitil olarak kullanmışlar ve bu kelime sürekli veya söndürülemeyen alev anlamında buradan

türemiştir. Pratikte asbestin yanmama özelliğini yansıtan ilk kayıt budur. Gerçekten de kısmen doğru olmakla birlikte asbestin en önde gelen özelliği budur.

Asbestin daha önemli uygulama alanları bulması, Romalılar zamanına, M.S. 50 yıllarına rastlamakta ve Yunanca "kirletilemeyen" anlamına gelen "amiantos" kelimesinden türetilen amyant ismiyle anılmaktadır. Buna neden, liflerden yapılan dokumanın ateşe maruz bırakıldığında orijinal halinden daha beyaz ve temiz bir görünüm kazanmasıdır. Bu ilginç özellik, o devirler için materyalin yanmama özelliğinden daha önemli bulunmuştur. Mineralin orijinal isimlendirmesindeki bu hata, zamanla kabullenilen kurallara göre değiştirilmiştir ve bugün amyantın sözlük anlamında lekelenmeme değil yanmama özelliği ön planda tutulmaktadır. Birinci asır başlarında Strabo, bu mineralden "Karystios Lithos" olarak söz etmektedir. Bu isim, mineralin Yunanistan'da Karystos yakınlarında bulunmasına bağlı olarak verilmiştir. Solinus ve Plutarch da Yunanistan'ın bu kesiminde üretilen mineralden bahsetmişler, ancak zamanla bu isimlendirme unutulmuştur.

Bu ilk kayıtlara göre Romalılar, lifleri İtalyan Alplerinden üretmekte idi. Bugün de, mineralin orijinal kaynağının söz konusu bölge olduğu kabul edilmektedir. O zamanlarda asbestten yapılan tekstil ürünlerinin ne amaçla kullanıldığı meçhuldür.

Pliny (yaklaşık M.S. 79), kraliyet ölülerinin yakılması için asbestten dokunmuş kefenler kullanıldığını kaydetmektedir. Bu ve daha önce bahsedilen lamba fitilleri, ilk ticari asbest tekstil ürünlerini teşkil etmektedir. Yine bu devirlerde asbest dokuma ve peçeteler, mineralin yanmama özelliğini yansıtacak amaçlarla kullanılmıştır.

Dokunmuş materyalin sadece kraliyet ailesi ve soylularca kullanılması, eğrilebilir uzun lif sağlanmasındaki güçlüğü bağlanmaktadır.

Bu veya bilinmeyen başka bir nedenle, Avrupa'da asbestle ilgili kayıtlara 800 sene boyunca rastlanamamıştır. Mineralin herhangi bir şekilde kullanımına ilişkin M.S. 800-1676 yılları arasına ait bir belge mevcut değildir (14).

Avrupa'daki bu uzun sessizlik dönemine karşın, Marco Polo 1250 yılında Doğu Sibirya'ya yaptığı gezinin notlarında ateşe dirençli dokuma ürünlerinin varlığından söz etmektedir. Materyalin kertenkele derisinden yapıldığı iddia edilmekte ise de, araştırmalar hammaddenin asbest içeren kayalardan üretilmiş olduğunu ortaya koymuştur. Polo, bu araştırmaları izlemiş ve asbest liflerinin üretim ve hazırlanmasını incelemiştir.

Bu kayıtlar, lif üretiminin, cevherin ilkel değirmenlerde kırılması şeklinde gerçekleştirildiğini ortaya koymaktadır ki işlem, bugünkü öğütme işleminin esasını teşkil etmektedir. Söz konusu belgeler, aynı zamanda Rusya'da asbest bulunuşuna ilişkin ilk kayıtlardır ve muhtemelen Moğolistan sınırı yakınlarındaki Minuisinsk krizotil yataklarını konu etmektedir.

Avrupa'da asbestle ilgili kayıtlara 1676 yılında rastlanmıştır. Çinli bir tüccar, Londra'da Kraliyet Ailesine asbestten dokunmuş mendiller sunmuş ve materyal kertenkele yünü veya "linum asbesti" olarak isimlendirilmiştir.

Aynı tarihlerde William Lithgow, Kıbn's'da çıkarılan "amyant" taşından söz etmekte ve bundan dokunan malzemenin yanmadığını, ancak ateşe maruz bırakıldığında daha temiz ve beyaz görünüm kazandığını belirtmektedir.

Daha sonraları, 18. yüzyılda Profesör Bruckmann, tahrip olmalarını önlemek amacıyla, çalışma sonuçlarını asbestten yapılmış kâğıtlara bastırmıştır.

Bundan sonraki gelişme, Urallar'daki yatakların açılması ile 1720 yıllarında Rusya'nın asbest tekstil ürünleri üretimine geçmesidir.

Bu evreye kadar kayıtlar, tekstil ürünleri üretimi için uzun geçme lif kullanıldığına ilişkindir ve pek fazla önem taşımamaktadır. Ticari alanda daha önemli gelişmeler, bir yüzyıl sonra İtalya'da ortaya çıkmış ve Valtellino'da asbestten iplik, kitap kabı gibi malzemeler yapılmaya başlanmıştır. Hatta o zamanlar, banknotların asbest kâğıtlara basılması önerilmiştir.

1878 de Paris'te uluslararası fuarda asbest ürünlerinin teşhiri, çeyrek yüzyıl içinde bu alandaki büyük gelişmeyi yansıtmaktadır.

19. yüzyıl başlarında Kanada'da asbestin varlığı bilinmekle birlikte, dünyadaki en önemli yataklara sahip olduğunun anlaşılması, 1860 yılında St. Joseph yakınlarında keşfi ve 1877 de Thet-ford ve Coleraine yataklarının işletmeye açılmasıyla olmuş ve hızlı bir gelişme başlamıştır. Daha sonraki yıllarda asbest minerali, birçok endüstrilerde rakipsiz hammadde durumuna gelmiştir.

Asbestin ticareti ve endüstriye girişi 1870 yılında Kanada'nın Quenbec eyaletinde çok geniş krizotil asbest madeninin bulunmasıyla başlamıştır. Krizotil ilk kez inşaat sektöründe 1903 yılında Paris metrosunda tekrarlayan yangınlardan korunmak amacıyla kullanılmıştır.

Asbestle ilgili ilk hasta, İngiltere’de 1900 yılında bu minerali eleyen ve ip haline getiren işyerlerinde çalışan 33 yaşındaki bir işçi olmuştur. 14 yıl boyunca yoğun asbest lifi soluduğu için akciğer fibrozisine (asbestozis) bağlı solunum yetmezliğinden öldüğü belirtilmiştir (12).

Rusya, İtalya ve Kıbrıs’taki asbest yataklarının gelişmesi de Kanada’da asbest endüstrisindeki hızlı gelişme sonucu oluşan uluslararası pazarların doğmasıyla hızlanmıştır.

Üretici firmaların artan talepleri karşısında diğer ülkelerde de asbest arama faaliyetleri başlamış ve yirminci yüzyıl başlarında Güney Rodezya, Amerika Birleşik Devletleri, Güney Afrika’da Cape Province ve Transvaal’de krizotil asbest yatakları ortaya çıkarılmıştır. Bu ülkelerde diğer asbest türleri de bulunmaktadır.

Bu yeni asbest türlerinden biri (amfibol grubu), 1803-1806 yıllarında Cape’de Alman jeolog Lichtenstein tarafından bulunmuştur, önceleri liflerin mavi renginden dolayı "Blau-Eisenstein" olarak isimlendirilen mineral, Stromeyer ve Hausmann tarafından yeniden incelenmiş ve bugün “pulsu veya yünsü taş” anlamına gelen krokidolit minerali olduğu ortaya konmuştur.

Transvaal’de benzer formasyonlarda krokidolit ile birlikte bulunan bir başka tür ise, demir-amfibol tipi asbesttir ve A.L. Hall tarafından “amosit” olarak isimlendirilmiştir. Bu isim, yatağı işleten şirketin (Asbestos Mines of South Africa) isminin baş harflerinden türetilmiştir.

Chris Wagner ve arkadaşlarının Güney Afrika Cumhuriyeti’nin Cope eyaletindeki krokidolit asbest maden ocağında çalışan 33 işçiye mezotelyoma vakasını içeren 1960 yılındaki yayını ile asbestin kanser yapıcı olduğu gündeme gelmiştir (15).

Bu gelişmeleri takip eden elli yıl içerisinde, savaş sanayileri de dahil olmak üzere bütün endüstrilerde asbest türlerine olan talep hızla artarak bugünkü durumuna erişmiştir.

Bugün birçok ülkede faaliyetini sürdüren asbest işletmeleri mevcuttur. Bu ülkeler arasında Avustralya, Hindistan, Çin, Finlandiya, Güney Amerika Ülkeleri; Kanada, Rusya ve Güney Afrika’dan sonra dünya üretimine katkıda bulunmaktadır. Henüz asbest üretimi yapılmayan diğer birçok ülkede ise, arama ve geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir.

2.3. Asbest Minerali

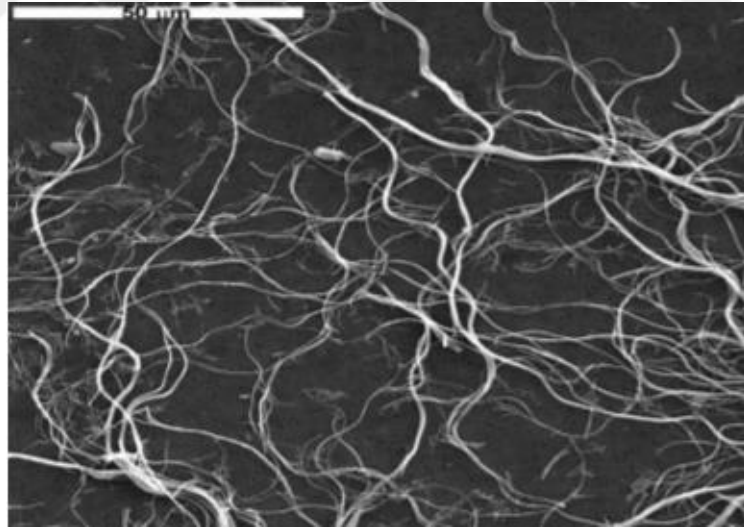
Asbest; çeşitli silikat minerallerinin yüksek basınç, sıcaklık ve kimyasal etkilere maruz kalarak oluşmuş olan kristalize bir grup mineralidir. Silisyum, oksijen, hidrojen ve çeşitli

metallerden oluşmaktadır. Asbest; kullanıldığı ürünlere çeşitli özellikler kazandırmaktadır. Örneğin krizotil asbest kaplama malzemelerin kimyasal etkilere, eğilmeye, bükülmeye, oksidasyon ve çürümeyi azaltıcı özellik, yüksek akışkanlık ve düşük maliyet avantajları, ambalaj ve dolgu malzemesinde kullanıldığı zaman malzemeye esneklik kazandırmakta, basınç altında bozulmamasını sağlamaktadır. Asbest, ısı izolasyonu, aşınma, yırtılma, kopma, parçalanma ve kimyasal etkilere karşı dayanıklılık sağlaması ve birçok maddeyle kolaylıkla şekillendirilebilmesi gibi özelliklerinden dolayı endüstriyel alanda tercih sebebi haline gelmiştir (16, 17).

2.3.1. Asbest Çeşitleri

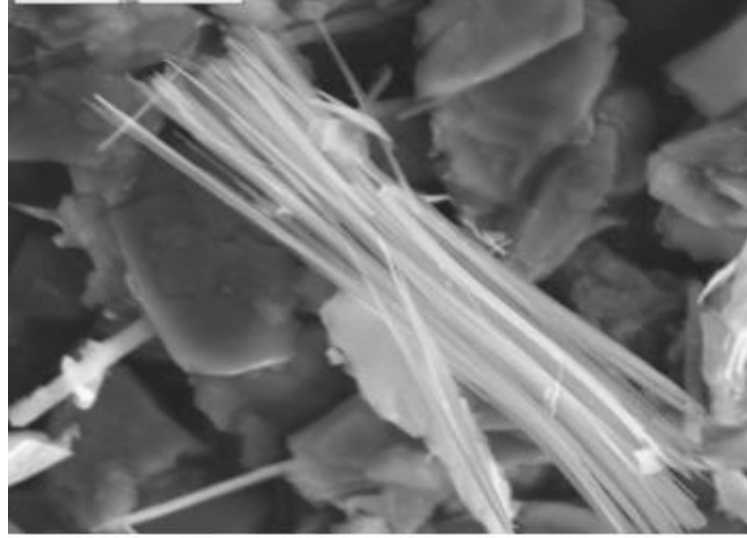
Mineralojik özellikleri bakımından serpantin ve amfibol olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

1.Serpantin grubu asbest; krizotil, lizardit ve antigorit minerallerinden oluşmaktadır. Lifleri ipeğimsi, kıvrımlı, esnek ve dayanıklı bir yapıdadır.

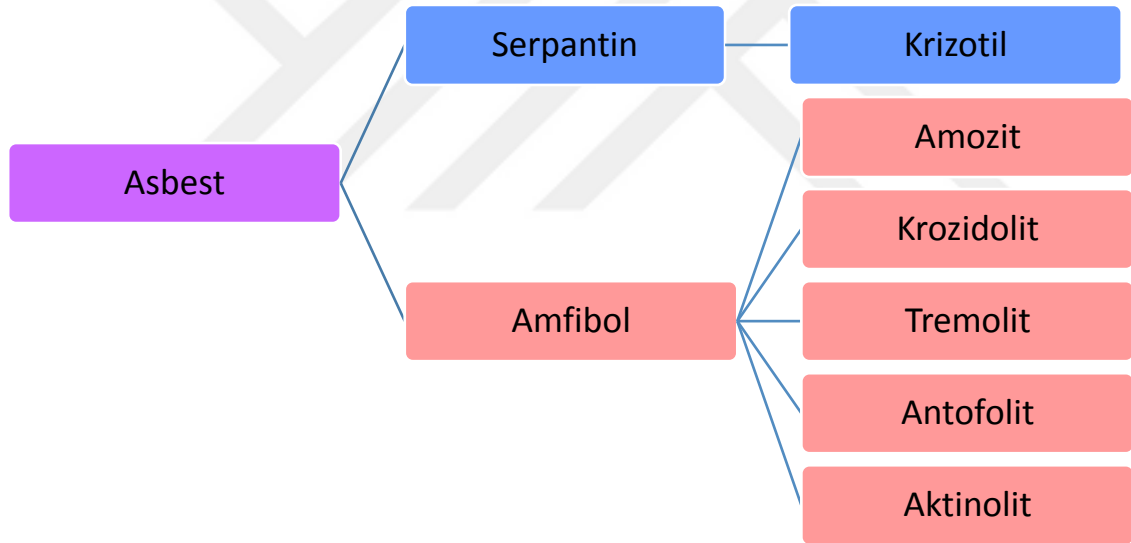


Şekil 1. Serpantin grubundan (Krizotil) asbest liflerinin elektron mikroskop görüntüsü

2.Amfibol grubu asbest; amozit, krokidolit, tremolit (beyaz amfibol), aktinolit vb. minerallerden oluşmaktadır. En çok zararlı asbest türleridir. Sert, düz ve iğnemsî bir yapıya sahiptirler. Kendiliğinden akciğerin periferine geçme eğilimindedirler. Bu nedenle amfibol grubundakiler serpantin grubundakilere göre daha patojeniktir (17).



Şekil 2. Amfibol grubundan (Tremolit) asbest liflerinin elektron mikroskop görüntüsü



Şekil 3. Asbest lif tipleri

2.3.1.1. Serpantin grubu asbest mineralleri

a)Krizotil (Beyaz Asbest): Beyaz asbest olarak da bilinen krizotil serpantin türündendir. En sık kullanılan asbest çeşididir. Fiberleri kıvrıkcıktır ve kristal tabakalar şeklinde bulunur. Diğer asbestlerden daha esnek olduğundan dokunarak veya bükülerek kumaşla birlikte kullanılır. Tiyatro perdeleri ve itfaiyeci kıyafetleri üretiminde kullanılmaktadır (16). Beyaz

asbest dünya asbest tüketiminin %95'ini oluşturmaktadır. Bunun sebepleri arasında, yüksek gerilme direncine sahip olması, alkali ortama karşı dirençli olması gibi özelliklere sahip olması yer almaktadır (18). Birçok ülkede asbest kullanımı yasaklanmış olmakla birlikte, bir kısmında krizotilin kontrollü kullanımı hala devam etmektedir. Amfibole göre daha ince olan fiberler yüksek esneklik ve daha iyi ısı rezistansına sahiptirler. Kasket, çimento, yalıtım malzemeleri, fren balataları, çatı kaplama malzemeleri vs. yapımında kullanılmaktadır.

2.3.1.2. Amfibol grubu asbest mineralleri:

a)Krokidolit (Mavi Asbest): Asbestin en zararlı tipi ve en kanserojen olan mavi asbest Afrika ve Avusturalya orjinli silikattır. Kanserojen olmasının nedeni fizik yapısıdır. Diğer asbest türlerine göre lifleri daha kalın olduğundan inhale edildiğinde akciğerde kolayca yok olmamaktadır. Bu nedenle akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestoz gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu form translusen ya da hafif opak olabilir. Bu türden yapılan ürünler kısa sürede kırılabilirdiğinden maruziyet daha kolay olmaktadır. Lifleri genellikle ince ve uzun ve dayanıklılığı en yüksek olan asbest türüdür (19). Ancak alkali ve asit ortamlarından kolaylıkla etkilenebilirler. Ayrıca amosit ve krizotile göre daha az gerilme direnci göstermektedir. Buna karşın en yüksek bükülme özelliği gösteren liflere sahiptir (20-22). Isıya dayanıklılığı diğerlerine kıyasla daha az olduğundan endüstriyel olarak çok avantajlı değildir. Tavan döşemeleri, yangından korunma giysileri, yalıtım levhaları, kimyasal yalıtım, izolasyonda kullanılan spreyleyler, asit içeren akü kasaları, çimento levhalar, elektrik veya telekomünikasyon kabloları, ısı yalıtımı (contalar), ticari fırın ve buhar boruları yapımında kullanılmaktadır. Birçok avantajlarına rağmen asbest türleri içinde insan sağlığına en çok zararlı olan asbest türüdür (17).

b)Amozit (Kahverengi Asbest): Afrika menşelidir. Yüksek derecede zararlıdır. Kırılgan ve sert yapıya sahiptir (12). Yüksek ısıya dayanıklıdır. Bina inşasında izolasyon amacıyla, ısı yalıtım malzemelerinde, borularda, döşemelerde ve kaplama malzemelerinin yapımında kullanılmaktadır (17). Amerikan Çevre Koruma Ajansı'na göre amozit ABD'de ikinci en sık kullanılan asbest türüdür

c)Tremolit: Uzun, kalın ve düz fiber yapısı nedeniyle amfibol grubunda yer almaktadır. Ca, Mg, silikon, H ve O içermektedir. Kahverengi, gri, beyaz ya da yeşil olabildiği gibi şeffaf da olabilir. Güçlü, esnek, ısıya dayanıklı ve kumaş yapımında kullanılabilen özellikte liflere sahiptir. Boya, izolasyon, yalıtım, çatı kaplama malzemeleri ve su tesisat malzemeleri

yapımında kullanılmaktadır. Nadiren tek başına bulunur; daha çok talk ya da vermikülit ile birlikte. Talk yumuşaklığı ile bilinen bir mineraldir ve pudra, tebeşir, boya, silgi, kozmetik ürünler, seramik ve ilaç yapımında kullanılmaktadır. 1973'te ABD'de çıkan yasalara göre ticari talk ürünlerinin asbest ihtiva etmesi yasaklanmıştır. Vermikülit ise ısı ile genişleyebilen bir maddedir. Yalıtım, paketlenme ürünleri ve zemin iyileştirmede kullanılır. Büyük oranda tremolit içerdiğinden vermikülit ile çalışmada asbest maruziyeti söz konusu olmaktadır.

d)Antofilit: Bazı çalışmalarda diğer asbest türlerine göre daha az zararlı olduğu ileri sürülse de mezotelyomaya neden olabildiği bilinen ve az görülen bir asbest çeşididir. Antofilit talk ile birlikte ve talk içeren ürünlerde bulunabilmektedir. Sanayi değeri pek yoktur.

e)Aktinolit: Koyu renkli düz ve iğne gibi fiberlere sahip bir amfibol alt türüdür. Çok farklı formlarda bulunabilir; yoğun ve kompakt olabildiği gibi, kırılğan ve fibröz yapıda da olabilir. Beyaz, gri, kahverengi ve yeşil gibi çok farklı renklerde olabilir. Aktinolit; kalsiyum, magnezyum, demir, silikon, oksijen ve hidrojen gibi diğer mineral ve maddelerin karışımından oluşmaktadır. Yapı olarak tremolit ve antofilit benzemektedir. Genellikle benzer bir mineral olan vermikülit ile birlikte kullanılır. Vermikülit ve aktinolit birlikte etkili, bir hafif izolasyon malzemesi olarak kullanılmaktadır. Yalıtım malzemesi, bahçe malzemeleri, hazır beton ve yangın önlemeye yönelik yapı malzemelerin yapımında kullanılmaktadır. Asbestin zararları anlaşılmadan önce yapılmış binalarda halen aktinolit içerikli malzemeyle temas söz konusu olmakta ve aktinolit halen tehlikeli madde olarak varlığını sürdürmektedir. Boyalar, sızdırmazlık elemanları, birleştirme üniteleri, alçıpanlar ve çocuk oyuncakları aktinolit içerebilmekte ve bireyler frakında olmadan bu minerale maruz kalabilmektedirler. Solunum ya da sindirim yolu ile alındıktan sonra fiberler akciğerler, kalp ya da mideye ulaştıklarında dokudan atılmaları ya da yıkılmaları mümkün olmamakta, zaman içinde hücrel hasara neden olmaktadır.

Aktinolit, Antofilit ve Tremolit asbest eskiden çanak çömlek yapımında kullanılmıştır. Bu üç tür asbestin sanayi değeri yoktur ve beyaz asbest, talk gibi minerallerin içinde karışmış olarak bulunmaktadırlar.

2.4. Epidemiyoloji

Asbest minerali binlerce yıldır insanlar tarafından bilinmekte ve kullanılmaktadır (23, 24). Ticari açıdan asbestin ilk kullanımı 19. Yüzyılda başlamış (Quebec, Rusya, Güney Afrika) ve İkinci Dünya Savaşı'nda bariz artış göstermiştir (24).

Asbestin Avrupa'da da insanlar için karsinojen olduğu uzun yıllardan bu yana bilinmektedir (25). Yirminci yüzyılın ilk üç çeyreğinde asbestin kullanımının çok yaygınlaşması ile yüksek oranda kişi asbeste maruz kalmış, toksisitesi anlaşıncaya da kullanımında çok ciddi düşüş olmuştur (6 milyon metrik tondan 2,5 milyon metrik tonun altına düştü) (26).

Türkiye'de asbestle ilişkili endemik pulmoner hastalıkların prevalansı oldukça yüksektir (27). Ülkemizde çevresel asbest maruziyeti önemli bir sağlık sorunudur. Çevresel asbest maruziyeti olan kırsal alanda sorumlu asbest lifleri tremolit veya aktinolit'tir. Güneydoğu Anadolu, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde kırsal yerleşim alanlarında tremolit asbest içeren, halk tarafından "aktoprak", "çerpek" veya "çorak" olarak adlandırılan bu toprak evlerde ısı ve su yalıtımı amacıyla çatı malzemesi ve sıva olarak kullanılmıştır. Ayrıca bazı yörelerde bebek pudrası olarak kullanılan toprağın içeriğinde de asbest olduğu anlaşılmıştır (28).

Türkiye'de en yoğun maruziyetin olduğu bilinen kırsal alanların bulunduğu iller; Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır'dır. Günümüze kadar Türkiye ile birlikte Yunanistan, Bulgaristan, Kıbrıs, Korsika/Fransa, Çekoslovakya, Avusturya, Rusya, Yeni Kaledonya, Güney Afrika, Afganistan ve Sicilya/İtalya 'da da çevresel asbest maruziyetinin olduğu bilinmektedir (28).

Dünyada kullanılan asbestin % 90'ı krizotil (beyaz asbest) olup en az zararlı asbest türü olarak kabul edilmektedir. Mesleki maruziyet kaynakları endüstride ve ticari ürünlerde asbestin kullanıldığı işlerdir. Bu işlerin başında inşaat ve otomotiv sanayinde, çimento borularında, kiremit, kalıp, döküm, panel, fren balata yapımına katılmakta, gemi yapımı, tamiri, izolasyon gibi kullanım alanları mevcuttur (29).

Her ne kadar maruziyet bu işlerin yapımı sırasında olsaydı da bunların tamir ve yıkımı sırasında da yoğun maruziyet söz konusudur. Asbest içeren bir işte çalışmayıp, kontaminasyon yoluyla indirekt maruziyetler de olabilmektedir (30). Rutin yapılan otopsilerde asbestli işte çalışmayan, indirekt maruziyeti olan genel popülasyondaki kişilerin akciğerlerinde

de yoğun asbest cisimcikleri sık görülmektedir. Örneğin, New York şehrinde yaşayan kişilerden farklı nedenlerle ölüp, otopsisı yapılanların %60'ında bu bulguya rastlanmıştır (31). Yaşadıkları ortamda asbest maden yatakları, fabrikaları bulunan insanlarda havadaki yoğun asbest tozuna bağlı plevral plak ve mezotelyoma insidansında belirgin artış olduğu gösterilmiştir(32). Bu tip anormallikler aynı zamanda bu işlerde çalışanların elbiseleri ile temas eden kişilerde de görülebilmektedir.

İş yeri serilerine göre çevresel temaslı hastalardaki epidemiyolojik özelliklerin farklı olması, değişik lif ve tiplerle temas, doz-cevap ilişkisi özelliklerindeki farklılıklar, temas eden popülasyonun yaşam tarzına ait özellikler ve belki de kişisel bazı özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ise iş yeri ortamlarında havadaki lif miktarının kırsal kesimdeki lif miktarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (33-35). Çevresel temasta toplam maruziyet ve akciğerdeki lif miktarı, 20 yaşında işe başlamış 30 yıl çalışan birine göre kırsal alanda doğup 50 yıl yaşayan birinde neredeyse eşit, belki de daha fazla miktardadır (28). Çevresel asbest maruziyetinde plevral plak prevalansı, % 0.53-8 arasında değişirken, mesleki maruziyette % 3-58 arasında değişir (36).

Asbest maruziyetine bağlı parankimal ve plevral hastalıkların epidemiyolojik özellikleri farklılık gösterir. Plevral plak, plevral fibrozis ve mezotelyoma gibi plevra hastalıklarında akciğerdeki lif sayısı asbestozise göre daha düşüktür. Genellikle uzun süre ve yüksek konsantrasyonda asbeste maruz kalma sonucunda akciğer parankiminde fibrozis ile karakterize asbestozis görülürken, düşük konsantrasyonda ve aralıklı maruz kalma ise plevra hastalıklarının daha sık görülmesine neden olur. Güneydoğu hattında çevresel asbest maruziyeti düşük konsantrasyonda ve uzun süreli olduğundan plevral plaklara sık rastlamamıza rağmen asbestozis olguları daha az sıklıkta saptanmaktadır (28). Diffüz plevral kalınlaşma prevalansı bilinmemekle beraber plevral plakları olan veya asbestozisli kişilerde yapılan post-mortem incelemelerde sık rastlanan bir bulgudur (36). Her yıl yaklaşık 125 milyon insan asbeste maruz kaldıkları bir ortamda çalışmakta ve bunların en az 90.000'i asbest ilişkili akciğer kanseri, mezotelyoma ve asbestozis nedeni ile ölmektedir (37).

Klinik değerlendirmede, çevresel veya sekonder mesleksi maruziyeti sorgulanırken kişinin sadece o an ki maruziyeti değil, çok eskilerde ve kısa süreli maruziyetleri de sorgulanmalıdır. Hasta tarafından bile hatırlanmayan bu tip maruziyetlerin ortaya çıkan hastalıkta etkili olabileceği gerçeği unutulmamalıdır.

2.5. Asbest Maruziyeti

2.5.1. Çevresel Asbest Maruziyeti

Çevresel asbest terimi (ingilizce “naturally occurring asbestos”) ticari ürünlerin içinde veya yapımı sırasında ve maden yataklarındaki asbest dışında doğada toprak ve kayalarda bulunan asbesti ifade eder. Bu toprak ve kayaların doğal iklim nedenleri veya insanların işlemesi nedeniyle ortama asbest liflerinin salınımı ile maruziyet ortaya çıkmaktadır. Çevresel asbest maruziyetine bağlı olarak asbestle ilişkili hastalıklar en çok Türkiye, Yunanistan, Kıbrıs, Korsika, Hırvatistan gibi Akdeniz ülkeleri, ayrıca Yeni Kaledonya, Kaliforniya’dan bildirilmektedir.

Çevresel asbest maruziyeti özellikle belirli ülkelerde yoğunlaşmasının cevabı jeolojide yatmaktadır.

2.5.1.1. Yer kabuğunun tektonik hareketleri ve çevresel asbest oluşumu

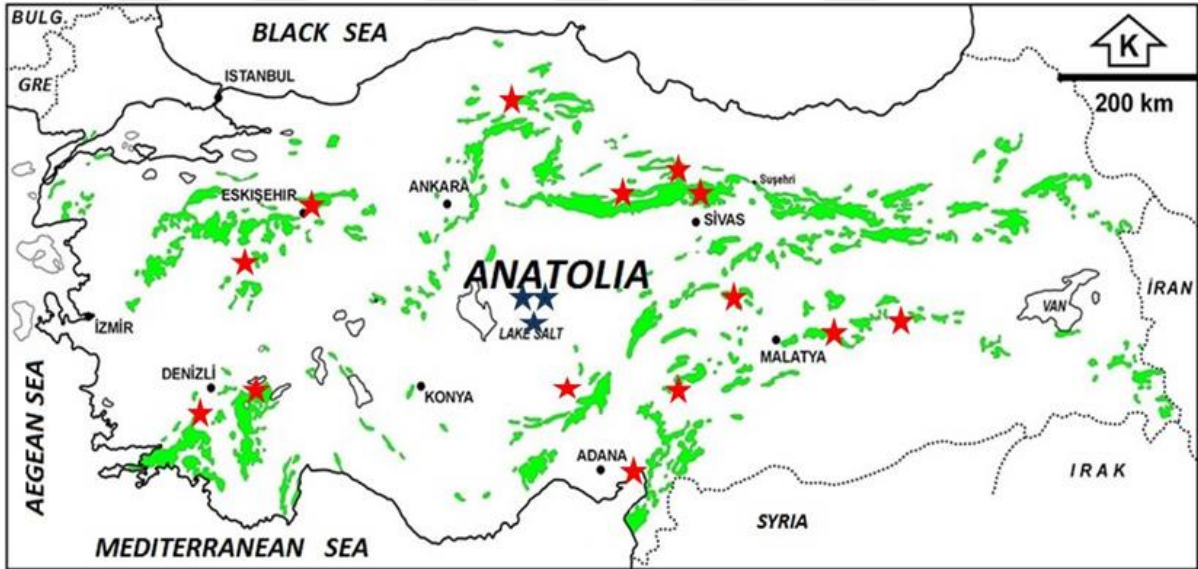
Yer kabuğu alttaki yarı sıvı mağmanın üzerinde bulunan kıtasal ve okyanusal plaka olarak iki kesimden oluşmaktadır. Kıtasal plakaların esas yapısı granit olup, okyanus kabuğunun ana yapısı ise bazalttır. Bazaltın özkütlesi granite göre daha yoğun olduğu için okyanus tabanı derinde kıta kabuğu daha yüzeyde kalmaktadır. Okyanus kabuğunun tabakaları incelendiğinde en üstte derin deniz çöktelleri en altta da serpantinitle yer aldığı görülür(38).

Serpantinitle 3 ana mineralden oluşur: antigorit, lizardit ve krizotil. İlk ikisi lifsi yapıda olmayıp krizotil lifsi yapıdadır ve serpantin grubu asbest olarak sınıflandırılır. Kıtasal ve okyanusal plakalar alttaki magmanın konveksiyon akımları nedeniyle yılda yaklaşık 3-5 cm hareket halindedir (Tektonik hareket) (38). Bu hareketler nedeniyle bazı bölgelerde plakalar birbirinden uzaklaşırken (Orta Atlantik yarığı) bazı bölgelerde de bir birlerine yaklaşmaktadırlar. Örneğin Pasifik Okyanusu-Amerika kıtası birleşmesi sonucu Kayalık dağlar ve Ant dağları oluşur. Plakaların birleşmesiyle daha yoğun olan okyanus plakası kıtasal kabuğun altından magmanın içine batar.

Bu hareket esnasında okyanus kabuğunun ve alttaki mağmanın bir kısmı yükselir ve kıtasal kayaçların içine doğru hareket eder. Kıta kabuğun içine yerleşen bu yapılar ofiyolit denmektedir (38, 39). Sonuç olarak içerisinde asbest içeren ofiyolit üniteleri yeryüzüne çıkmış olur.

Ofiyolitik kuşaklarda yer alan serpantinitlede esas lif krizotil olmakla birlikte düşük oranda tremolit/aktinolit ve antofilit bulunmaktadır (39). On milyonlarca yıl önce Anadolu'nun bulunduğu bölgede var olan Neotetis okyanusu Avrasya ve Afrika kıtalarının yaklaşması sonucu kapandı (40). Sonuçta kıta levhalarının hareketlerine bağlı olarak Anadolu'da aktif fay hatları ve antik okyanus kökenli ofiyolit kuşakları yer almaktadır. Anadolu'nun neredeyse Trakya ve Karadeniz sahil kesimleri haricinde her bölgesinde ofiyolitler bulunmaktadır.

İlk defa ofiyolitler ile asbestle ilişkili hastalıkların ilişkisi 1991 yılında Yunanistan'da Constantopoulos ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yunanistan'daki ofiyolitik kuşaklarda yer alan 7 yerleşim bölgesinde plevral plak endemisi olduğunu bildirdiler (41). Türkiye'den çevresel asbestle ilişkili hastalık bildirilen şehirlerin ofiyolitik kuşak haritasındaki dağılımı Şekil 4'de gösterilmiştir (42-55).



Şekil 4. Ofiyolit kuşakların Anadolu'da dağılımı ve çevresel asbestle ilişkili hastalıklarla ilgili makalelerin yayınlandığı şehirlerin dağılımı (Dr. Oral Akay'ın izniyle ultramafik haritasından yararlanılmıştır.) Kırmızı yıldız işaretleri asbestle ilişkili yayınları ve mavi yıldız ise eriyonit ile ilişkili Kapadokya köylerini göstermektedir.

2005 yılında Pan ve arkadaşları ABD'nin Kaliforniya eyaletinde ultramafik kayalara (serpantin oluşumunun esası olan okyanus kabuğu kökenli kayalar) yakın ikamet ile mezotelyoma gelişimi arasında ilişkiyi incelemişler ve ultramafik kayalardan her 10 km uzak oturmanın mezotelyoma gelişim riskini %6,3 azalttığını bildirmişlerdir (56). Ancak bu çalışma hastaların tüm yaşam boyu meslek detaylarının olmaması ve göç etme durumlarının görmezden gelinmesi nedeniyle eleştirilmiştir. Baumann ve arkadaşları Pasifik'teki okyanus levhalarının

yükselmesiyle oluşan Yeni Kaledonya adasında yaşayan kabileleri mezotelyoma gelişen ve gelişmeyen kabileler diye iki gruba ayırmışlar ve mezotelyoma gelişimi için; yollarda serpantinit bulunması, toprak ocaklarının fazla olması, antigorit ve krizotil saptanması durumlarını ilişkili bulmuşlardır(57).

Anadolu'da ofiyolitlerin özellikle kırsal bölgelerinde yaygın bulunduğu Sivas'ta yapılan vaka kontrol çalışmasında mezotelyoma ve plevral plaklı hastaların doğum yerleri ile prostat ve meme kanserli hastalarının doğum yerleri ile karşılaştırılmıştır (53). Bu çalışmada kırsaldan kente göç durumunu da göz önünde bulundurularak Kaliforniya çalışmasından farklı olarak hastaların oturdukları adres değil doğum yerleri incelenmiştir. Ayrıca Sivas genelinde aktif çalışan asbest madeni veya asbest işleyen sanayi bulunmamaktadır. Önceki çalışmalara benzer olarak çevresel asbest kaynağına (ofiyolitler) yakınlıkla mezotelyoma ve plak gelişimi arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Mezotelyoma ve plak görülme Odds oranları her 5 km uzaklaşmayla yarı yarıya azalmaktadır (58).

Sivas'tan kesitsel bir başka çalışmada ofiyolitlerden her bir km uzak oturmaının plevral plak riskini %8 azalttığı gösterilmiştir (59). Ne var ki yukarıda bahsedilen çalışmalar gerçek anlamda çevresel asbeste yakın yaşayan insanların bu asbesti inhale ettikleri ve buna bağlı mezotelyoma geliştiğini gösterememektedirler. Buna yönelik kanıt yine Türkiye kaynaklı daha eski bir çalışmadan gelmektedir. Hacettepe Üniversitesi ve Belçika'dan araştırmacılar tüm Türkiye'den, çevresel asbeste yakın bölgelerden gelen ve asbestle ilişkili hastalıklar nedeniyle tetkik edilen hastaların bronkoalveolar lavajlarını elektron mikroskopunda kalitatif ve kantitatif olarak incelemişler ve kontrol grubuna göre çok yüksek oranda asbest cisimcikleri saptamışlardır (35). Bir başka çalışmada Akdeniz'de bir ada olan Korsika'da bir başka çalışmada ofiyolitik kuşaklarda otlayan keçilerin akciğerlerin akciğerlerinde asbest cisimcikleri saptamışlardır (60). Son iki çalışmada da bronkoalveoler lavaj sıvısında ve akciğerde olarak krizotil ve tremolit asbest cisimcikleri saptanmıştır.

2.5.1.2. Mesleki olmayan asbest maruziyet tipleri

a)Ev içi maruziyet:

Çevresel asbestin yoğun bulunduğu yörelerde yaşayan insanlar yüzyıllar içinde asbest içeren toprakların ısı izolasyonu, fiziksel dayanıklılık, su geçirmezlik gibi olumlu yönlerini fark etmişler ve yaşamlarında yaygın kullanıma gelmişlerdir. Asbestli toprağa, İç Anadolu'da "çorak

toprak”, “ak toprak”, Doğu Anadolu’da “çelpek”, Yunanistan’da “luto”, Yeni Kaledonya’da “Pö” gibi özel isimler verilmektedir. Türkiye’de genel kullanımı kerpiç evlerin sıvasına karıştırmak, damlara sermek, badana şeklinde olmaktadır. Son zamanlarda asbestli toprak kullanımı yavaş yavaş terkedilse de halen kullanımı mevcuttur. Ayrıca bu evlerin yıkımı da ayrıca bir maruziyet oluşturmaktadır. Yunanistan’da asbestli toprak ile badana yapmanın yaygın olduğu Metsovo adlı bir köyde mezotelyoma insidansının 300 kat yüksek olduğu bildirilmiştir (61). Şenyiğit ve arkadaşları çalışmalarında asbestli toprakla badana yapılan evlerde iç ortam asbest lif konsantrasyonunun 0.0042-1.24 lif/mL saptamışlardır (62). Metintaş ve arkadaşları Eskişehir’de asbestli toprakla sıvalı ev içi ortam lif konsantrasyonunu 0.009–0.28 lif/mL bildirmişlerdir (48). Yine asbestli toprakla sıvalı evde evin süpürülmesi öncesi ve sonrası iç ortam lif konsantrasyonunun 0.14’den 0.94 lif/mL’e yükseldiği bildirilmiştir (51). İç ortam maruziyetinde her ne kadar asbest konsantrasyonu mesleki maruziyet kadar yüksek değilse de maruziyetin doğumla başlaması nedeniyle kümülatif doz benzer düzeylere ulaşmaktadır. Dumortier ve arkadaşlarının çalışmasında Türkiye’de ev içi ortam maruziyetine bağlı bronkoalveoler lavaj sıvısında asbest cisimcik düzeyi Belçikalı asbest işçilerindeki ile aynı bulunmuştur (35).

b) Sanayi ve madencilik kaynaklı asbeste mesleksel olmayan maruziyet:

Sanayi ve maden kaynaklı asbeste mesleki olmayan maruziyet de söz konusudur. Örneğin bir asbest madeninden veya fabrikadan (hâlihazırda aktif olmasalar dahi) atmosfere salınan asbest liflerine çevrede yaşayan insanların maruz kalması olabilmektedir. Emisyon noktası çevresindeki asbest lif konsantrasyonları yayılımının uzaklığı hakim rüzgar yönü ve hızına bağlı olarak değişmektedir (58). Tarres ve arkadaşları İspanya Barselona’da eski bir asbest işleyen fabrikaya yakın ikamet etmenin ve rüzgar yönünün mezotelyoma gelişmesinde rolü olduğunu bildirdiler (63). Fabrikaya 500 m yakın yaşayanlarda 500-2000 m arasında oturanlara göre daha yüksek mezotelyoma riski saptadılar. En yüksek insidans oranı hakim rüzgar yönü olan fabrikanın güneydoğusunda 500 m’ye kadarki bölgede bildirdiler. Japonya Amagasaki de 1957 ile 1975 arasında faaliyet gösteren eski bir asbestli çimento fabrikasının yakınında oturanlarda mezotelyomaya bağlı mortalite oranının her iki cinsten de ilk 300 metrede oturanlarda en yüksek olduğu ve mesafenin uzaklaştıkça azaldığı bildirildi (64). Ayrıca hakim rüzgar yönünde 2200 metre uzaklıkta oturanlarda mortalite oranının hala yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda son örnek de İtalya’da eski bir asbestli çimento fabrikasının

çevresinde rüzgar yönünün de katkısıyla mezotelyoma riskinin arttığını bildiren çalışmadır (65).

Asbest madenindeki lif konsantrasyonu çevresel asbeste göre tartışılmaz bir şekilde daha yüksektir. Bu madenler aktif işletilsin veya işletilmesin madenden salınan liflerin yakın yerleşim yerlerine ulaşması vasıtasıyla maruziyet söz konusu olabilmektedir. Dünyanın en büyük vermikülit madeni Libby Montana'da yer almaktadır. Vermikülit madeni %26'a varan oranda amfibol asbestle kontamine olabilmektedir. Önceleri ana lifin tremolit olduğuna inanılsada son analizlerde %84 winchite, %11 richterite, ve %6 tremolit içerdiği bulunmuştur. 2002 yılında Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Libby'de yalnızca çevresel yoldan maruz kalan 11 kişide mezotelyoma geliştiğini bildirmiştir (66).

Batı Avusturalya Wittenoom'da en büyük krokodolit (mavi asbest) madeni bulunmaktadır. Bu maden 1943 ile 1966 yılları arasında aktif olarak işletilmiştir. O yıllarda Wittenoom kasabasının yollarında, park alanlarında, okul bahçelerinde madenden arta kalan malzemeler yaygın kullanılmıştır. Ayrıca asbest taşıyan kamyonlar kasabanın içinden geçerek taşıma yapıyorlardı. Hansen ve arkadaşları 1992 yılında kasabada yaşayanlardan maden şirketinde hiç çalışmamış 4890 kişiden 24'ünde mezotelyoma geliştiğini bildirdi (67). Bu sayı 2002 yılı sonunda 67'e ulaştı (68).

c)Çevresel asbeste dış ortamda maruziyet:

Çevresel asbeste dış ortamda maruziyet asbest içeren materyalle kaplı yollar veya asbestli toprak bulunan asfaltsız yollar, çevresel asbeste yakın bölgelerde tarım, hayvancılık gibi nedenlere bağlı olabilmektedir.

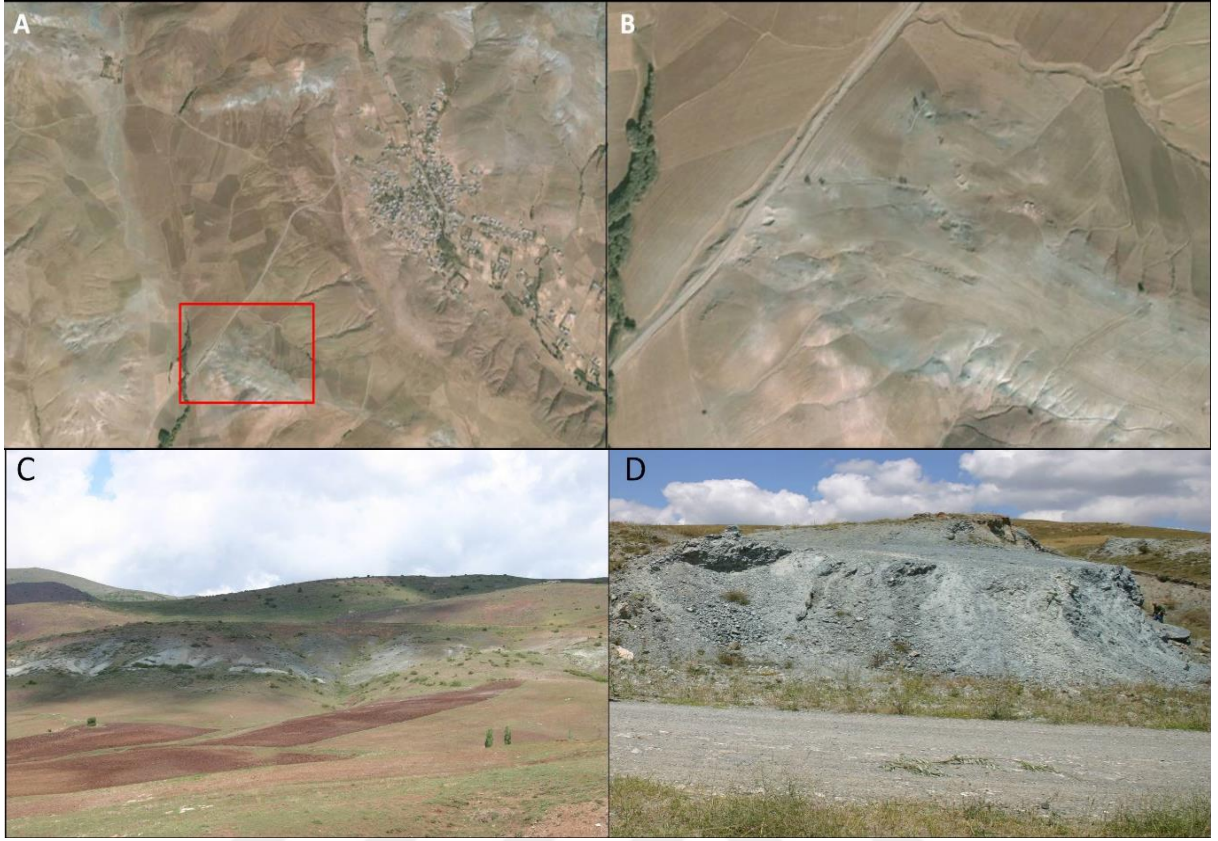
Yeni Kaledonya'da serpantinitle yolların kaplanması mezotelyoma için major risk faktörü olduğu gösterilmiştir (57). Diğer anlamlı ilişkiler olarak pedidotit kayaya (okyanussal plakadan gelen kaya) yakınlık, serpantin ocaklarının fazlalığı, yüzeyde serpantin alanının genişliği ve krizotil bulunması diğer mezotelyoma ile ilişkili bulunan çevresel faktörlerdir. Muhtemelen toz dağılımını engellediği için sahile yakınlık, yoğun bitki örtüsü ve ortalama eğimin $>10^\circ$ olması mezotelyoma riski açısından ters ilişkili bulunmuştur (57). Doğal asbest kaynağından havaya salınan asbest miktarının tahmini hakkında yeterli veri yoktur (69). Çalışmalarda dış ortam havasında tespit edilen ana lif krizotil asbesttir. Bir köy çevresinde dış ortamda oldukça düşük konsantrasyonda lif saptanmıştır (0.007 lif/mL) (62).

Aslında mezotelyomaya neden olduğu ilk tespit edilen ve en iyi bilinen ve çevresel kaynaklı lif aslında asbest değil bir zeolit olan eriyonittir. Eriyonit aerodinamik yapı olarak tıpkı amfiboller gibi davranış gösterir. Kapadokya yöresindeki bazı köylerde yüksek oranda mezotelyoma saptanmıştır (50). İlk başta bu vakalarda mezotelyomanın asbest maruziyetine bağlı geliştiği düşünülse de bu köylerdeki evlerdeki sıva ve kayalardan alınan örneklerin mineralojik analizlerinde asbest değil eriyonit içerdikleri gösterilmiştir. Eriyonit esasında volkanik tüflerin içinde yer alan doğal bir lifsi mineraldir. Kapadokya bölgesinde eski bir volkanik dağ olan Hasan dağının tüflerinden ve rüzgar ve iklim şartları ile ilginç jeolojik yapılar (Peri Pacaları) oluşmuştur. Bazı bölgelerde bu yapıların içinde eriyonit minerali yer alabilmektedir. Eriyonit içeren tüflerin içine ev yapan kişilerde iç ortamda eriyonite maruziyet söz konusudur. Fiziksel özellikleri krikodolit asbeste benzese de eriyonit çok daha karsinojeniktir (70)

d) Tarım ve asbeste maruziyet

Kırsal kesimlerde asbest içeren topraklarda yapılan tarım faaliyetlerinde çevresel asbest maruziyeti söz konusu olabilmektedir (Şekil 5). Aslında asbest maruziyeti ile ilişkili meslekler elektrik, mekanik, madencilik, gemi söküm gibi endüstriyel kaynaklıdır ve şu ana kadar tarım asbest maruziyeti için riskli iş kolu sayılmamaktadır (29). Serpantinitle ilgili yüzeye çıktığı kırsal kesimlerde tarım asbest maruziyetine neden olabilmektedir.

Asbest lifleri toprağa doğal yollarla (asbest içeren kayaların aşınması, erozyon gibi) veya asbest içeren materyalin depolanması yoluyla geçmektedir. İlk defa 1967 yılında Bulgaristan'da asbest madenine 10 km uzaklıktaki yaşayan 3225 çiftçinin 110'unda asbestle ilişkili hastalık saptanmıştır(71). Diğer çalışmalarda serpantinitle toprağın aşınması ve erozyonu vasıtasıyla toprağa dağılımı ile asbestle ilişkili hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (72, 73).



Şekil 5. (A)Sivas İli Gümüşdere köyü ve civarının uydu görüntüsü. Gri renkli alanlar çevresel asbest içeren ofiyolitik yüzeyleri göstermektedir. (B), (A) daki kırmızı dikdörtgenin büyütülmüş hali. Hemen yolun kenarında bir kısmı erozyone olarak asbestli yapının yüzeyde görünür hale geldiği sürülmüş bir tarla görülmektedir. (C) Tarlaların hemen yanında serpantin asbest içeren ofilyolit yüzeyleri. (D) Sivas Yıldızeli Sandal Köyü yakınında bir başka toprak ocağı (58).

Japonya'dan bir çalışmada serpantinitle aşınması ile asbest liflerinin hemen yanındaki toprağa geçtiği gösterilmiştir (74). Benzer olarak çevresel asbestin bulunduğu alanlarda ormancılık aktiviteleri sırasında da asbest liflerini salınması mümkün olabilir. Otlayan hayvanların da akciğerlerinde asbest liflerinin gösterilmesi düşük dozlarda olsa da hayvancılık, çobanlık gibi mesleklerde de çevresel asbeste maruziyet söz konusu olabileceğine işaret eder (60, 75). Asbest içeren materyalin elden çıkarılması amacıyla oluşturulan atık sahalarında biriktirilmesi geçmişte yaygın iken bir çok ülkede bu toprakların depolanması yasaklanmıştır (69).

e) Kırsal alanın kentleşmesi, alt yapı ve üst yapı işleri sırasında çevresel asbeste maruziyet:

Serpantinitle içeren ofiyolit kuşaklar içinden geçecek yolların inşası ve bunun için kullanılan asbestli toprakların kullanımı potansiyel olarak çevreye asbest liflerinin salınımına

neden olabilir. Asbest içeren serpantin kayalardan elde edilen materyal ile kaplanan yolların bulunduğu yerlerde krizotil asbest konsantrasyonunun kentleşmiş bölgesine göre 1000 kat arttığı saptanmıştır (76). Ayrıca serpantin yüzeye çıkmış olduğu bölgelerde asfaltlanmamış yollardan asbest lifi salınma potansiyeli bulunmaktadır (Şekil 5) (58).

Ülkemizde de ofiyolit kuşakların yaygın bulunması göz önünde bulundurulursa bu bölgelerde yapılan yol, tünel, demir yolu, sosyal tesis, spor kompleksleri, yeni konut alanları, baraj inşasında çevresel asbeste maruziyet açısından önlem alınması ve işlemlerde kullanılacak taş ocaklarının asbest içerip içermediğinin önceden belirlenmesi maruziyetin engellenmesi açısından önemlidir (58). Özellikle harfiyat, sondaj, tünel açma, patlatma gibi asbest liflerinin havaya salınmasına neden olacak işlemler öncesinde önlemler alınması yeni maruziyet riskini engellemede oldukça önemli olacaktır.

ABD Jeoloji Surveyi Kaliforniya’da airborne imaging spektroskopisi ile serpantin çakılları içeren toprak yolların lokalizasyonunun hızlıca saptanabileceğini göstermişlerdir (77). Bu yöntem ülkemizde de serpantin içeren yolların, çatıların vs. tespiti için kullanılabilir.

2.5.2. Mesleki Asbest Maruziyeti

Geçtiğimiz yüzyılın başında iyi fizikokimyasal özellikleri nedeniyle endüstride özellikle 2. Dünya savaşı ve sonrasında oldukça yoğun kullanılmıştır. Ancak 1960 yılında asbeste maruz olan maden işçilerinde mezotelyomaya neden olduğu anlaşıncaya sanayide kullanımı hızla terk edilmeye başlanmıştır (15). Günümüzde asbestin sanayide kullanımı, ithalatı ihracatı Dünya Sağlık Örgütü tarafından yasaklanmıştır. Krizotil dahil olmak üzere hiçbir asbest tipinin karsinojenite açısından güvenilir düşük doz konsantrasyonu bulunmamaktadır (78).

Asbest tekstil endüstrisi (lifler, kumaşlar, ipler), asbestli çimento endüstrisi (saç, boru), inşaat malzemeleri endüstrisi (asbest çimento ürünlerinin işlenmesi), kimya endüstrisi (boya dolgusu, dolgu materyalleri, sentetik reçine kompresyon kalıp materyalleri, termoplastikler, kauçuk ürünleri), izolasyon endüstrisi (ısı, ses ve yangın izolasyonu), kağıt endüstrisi (asbest kağıdı, karton), fren, debriyaj, balata üretimi, gemi yapımı ve vagon yapımı vb. pek çok alanda kullanılmaktadır. Bu nedenle de bu endüstrilerde çalışan pek çok meslek kolu için risk oluşturmaktadır. Çalışma koşulları içerisinde direkt veya dolaylı yollardan maruziyet şekilleri olmaktadır:

- Primer: Asbest madeninde çalışmak,
- Sekonder: Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri; örneğin eternit, tekstil sanayii.
- Tersiyer: Meslek ortamından çevresel temas;
 - Domestik temas: İş yerlerinde çalışanların eve getirdikleri elbiseler nedeniyle temas,
 - Yerleşim – komşuluk yoluyla temas

Avrupa ve Amerika’da mesleki maruziyet açısından birçok çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde çevresel maruziyet için pek çok araştırma yapılmakta iken mesleki maruziyet değerlendirilmesi için yeterli çalışma bulunmamaktadır. Work Related Lung Diseases Surveillance Report 2002 de riskli meslek grupları belirlenmiştir (29) (Tablo 1).

Tablo 1. Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002’de belirtilen riskli meslek grupları

Riskli Meslek Grupları	
Yalıtım işçileri	Kazancı
Tesisatçılar	Deniz ve donanma mimarları
Plastik ve metal düzenlemeciler	Sıvacı
Kalıp dökümcüsü, makasçı	Sac işçisi
Şef/denetmen tesisatçılar	Kimya teknisyenleri
Ayıklama, filtreleme ve temizleme makine operatörü	Denizci ve tayfalar
Isıtma, klima ve soğutma mekaniği	Değirmenci
Elektrikçiler	Güç iletim montajcı şefleri
Kaynakçı ve kesici	Belirli mekaniklerin onarımı
Endüstriyel makine onarımı	Tuğla, taş ustası
Endüstriyel kamyon ve traktör donanım operatörleri	Sarma ve büküm makine operatörleri
Vinç ve kule operatörleri	Güç mühendisleri
Mekanik onarım şefleri	Marangoz
Otobüs, kamyon ve sabit motor mekaniği	Mekanik onarımı
Çeşitli makine operatörleri	İmalat işlerinin şefleri
İnşaat işçileri	

2.6. Fizyopatoloji

Genel olarak tüm asbest liflerinin karsinojenik olduğu ve risk getirdiği kabul edilir. Asbestin tüm formları akciğerlerin progresif bir fibrotik hastalığı olan asbestozise aynı zamanda tüm asbest formları malign mezotelyomaya ve bunun dışında akciğer, larinks, over ve gastrointestinal sistem kanserlerine de neden olabilirler (79).

Asbeste bağlı plevra ve akciğer hastalıklarının patogenezi oldukça karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılmış değildir (80). Karsinojeniteyi sağlayan, kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir. Asbest liflerinin akciğer parankiminde neden olduğu fibrozis (asbestozis) genellikle uzun süre ve yüksek konsantrasyonda maruz kalma sonucunda ortaya çıkar. Düşük konsantrasyonda ve aralıklı maruz kalma ise plevra hastalıklarının daha sık görülmesine neden olur. Plevral plak, plevral fibrozis ve malign mezotelyoma (MM) gibi plevra hastalıklarında akciğerdeki lif sayısı asbestozise göre daha düşüktür (28). Günümüzde MM ve DPK, plevral plaklardan daha az gözlenmekte olup, gelecekte bu iki durumun daha sık görülmesi muhtemeldir (81).

Maruz kalınan asbest lifinin dozu, boyutu, kimyasal içeriği fibrojenite ve karsinojeniteyi etkiler, uzun, ince ve daha dayanıklı olan lifler daha önemlidirler(82). Amfibol grubunda yer alan tremolit, aktinolit, amozit, krokidolit ve antofilit lifleri, serpantin grubunda yer alan krizotil tip asbest liflerine göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (83). Serpantin lifleri, büyük lifler olup, büyük hava yollarından daha ileri gidemezler. Amfibol liflerinin yapısı daha ince olduğundan akciğer lenfatikleri içinde dolaşarak interstisyel boşluklar ve subplevral alanlara ulaşarak buralarda takılı kalırlar. Hatta asbest lifleri bu subplevral alandan lenfatik yolla peritona kadar da taşınabilir. Bu özelliklerinden dolayı amfibol liflerin biyolojik ortamlar için daha riskli olduğu bildirilmiştir. Liflerin uzunluğu arttıkça ve eni azaldıkça karsinojenitesi artar, yani ince ve uzun lifler daha güçlü karsinojendir(83). Günümüzde tüm asbest liflerinin karsinojenik olduğu ve risk getirdiği kabul edilir.

Klinik çalışmalar amfibol grubu asbest liflerinin serpantin grubuna göre daha toksik olduğunu göstermesine rağmen yapılan hayvan deneyleri ve in vitro toksikolojik çalışmalar amfibol ve serpantin grubu asbest liflerinin hemen hemen aynı toksik özellikte olduğunu göstermiştir. Fakat amfibol grubu liflerin fiziksel özelliklerinin ve biyolojik dokularda daha uzun süre değişmeden kalabilmesinin toksisite artışına neden olduğu kabul edilmektedir (84).

İnhalasyonla alınan liflerle ortaya çıkan zararın şiddeti ve tipine etki eden faktörler arasında, temas edenlerin pulmoner klirensleri, immünolojik durumları, sigara başta olmak üzere diğer zararlı ajanlara maruziyeti de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle asbestozisin patogenezi, üzerinde en çok durulan temel konudur. Liflerin yıkımı ile asbestozis arasındaki ilişkiyle ilgili bazı çelişkili bilgiler vardır (80). Amfibol liflerinin yüksek konsantrasyonda bulunması ile açık bir ilişki var iken, krizotil'in durumu daha belirsizdir (85).

Yoğun, asbeste maruz kalan herkeste asbestozis gelişmemesinin nedeni hastalığın patogenezi de önemli etkisi olduğu hipotezi ile açıklanabilir. Etkileyen faktörlerin başında trakeobronşiyal ve alveoler klirens, akciğerin yapısal durumu ve kişinin immün durumu gelmektedir (86, 87). Asbest maruziyeti olan kişilerde geç tip cilt hipersensitivitesi de dahil olmak üzere hücresel immünitede bir bozukluk olduğu gösterilmiştir. Üzerinde en çok çalışılan konu kişinin immün durumudur (88). Asbest teması ve asbeste bağlı plevral plakları ve interstisyel hastalığı olanlarda yapılmış bir çalışmada kan ve bronkoalveoler lavajda(BAL) T- helper-hücre ve alt grupları lehine değişiklik olup olmadığı çalışılmış. Ortalama 47 yaş ve 23 yıl asbest maruziyeti olan 27 tanesi sigara içmeyen, 122 asbeste maruz kalan kişi alınmış. Bu gruptan %48 inde plevral kalınlaşma tespit edilmiş. BAL'da asbeste maruz kalan sigara içmeyen kişilerde, normal kişilere oranla daha yüksek CD3 ölçülmüş ve BAL da CD4/CD8 oranındaki artış plevral kalınlaşma ile ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında BAL'da T lenfosit helper-supressor oranında bir değişiklik, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (89, 90). Yapılan bir çalışmada radyolojik olarak asbestozisi olan asbest işçilerinin %25-30'unun kanında antinükleer antikorlar ve romatoid faktör saptanmıştır. Fakat hastalığın patogenezi de B hücre hiperreaktivitesinin rolü olduğunu gösteren çok az kanıt vardır (86). Antikorlarda anormallik olduğunun saptanmasına rağmen bunun asbestoz gelişimindeki rolü henüz bilinmemektedir.

İnhalasyonla alınan asbest liflerinin çoğu mukosiliyer klirensle akciğerlerden uzaklaştırılsa da bir kısmı direkt epitele penetrasyonla ya da epitel hasarından sonra intraluminal eksudanın organizasyonu ile interstisyuma makrofajların içine girmektedir (91). Asbest liflerinin paryetal plevraya ulaşmasının iki yolla olabileceği kabul edilmektedir Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeniyle bronşiyal alanda kolaylıkla ilerleyerek akciğerin periferik bölgelerine ulaşılabilir, oradan da distal endotelyumdan interstisyel alana girerek, visseral plevraya ulaşabilirler. Komşuluk yoluyla visseral plevradan da paryetal plevraya erişebilir. İkinci yol olarak ise lenfatik dolaşıma katılan liflerin retrograd

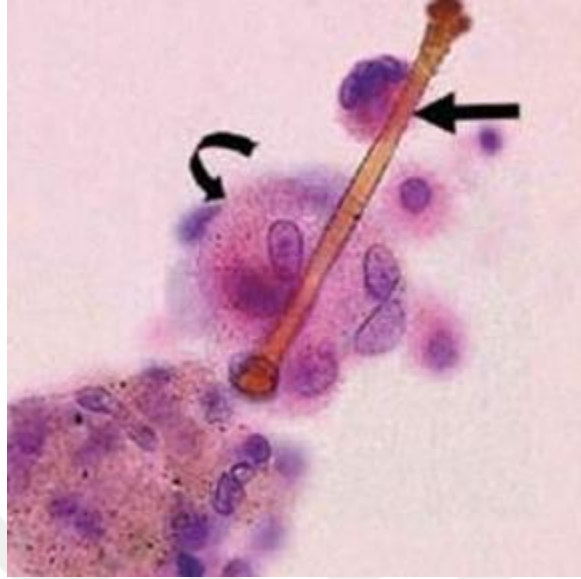
yolla paryetal plevraya ulaşabileceğidir (92). Plevral alanda asbest lifleri, lenfatik klirense paralel olarak paryetal plevradaki stoma-lenfatik ağzların girişlerinde kümeler yaparak birikir (93). Asbestin bronşiyal sisteme girdikten sonraki lifsel ayrışımı bu seyri kolaylaştırır (83). Lifler bulundukları yerlerde makrofajlarca fagosite edilmeye çalışılırlar, ancak fiziksel yapıları nedeniyle fagositoz tam mümkün olmadığı gibi, fagositoz sonrası seyir makrofaj aleyhine döner. Asbest nedeniyle ortama enzimler, sitokinler ve superoksid radikalleri çıkar; böylece asbest lifleri hem mutajenik hem de fibrojenik aktiviteyi başlatabilirler (94, 95). Ayrıca lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (94, 96). Mezotel hücreleri asbest ile etkilenmeye, diğer sistem hücrelerine göre daha fazla duyarlıdır (92, 97).

Hava yolları bifürkasyonunda ve interstisyumda toplanan aktive makrofajlar, inflamasyon ve fibrozisi başlatan birçok sitokin, kemokin ve büyüme faktörü salarlar (86). Bunlardan en önemlileri; TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-8 ve trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörüdür. Bunlardan özellikle TNF- α çok önemlidir. Yapılan deneysel çalışmada farelerde TNF- α reseptörleri bloke edildiğinde akciğer hasarının olmadığı izlenmiştir (86).

Asbest patogeneğinde maruziyet sonrası ortaya çıkan serbest radikallerin, özellikle de reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türevlerinin önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (98). Asbest lifleri direkt temasla ve/veya inflamatuvar hücrelerin hasar bölgesinde toplanmasını sağlayarak indirekt olarak reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına neden olurlar (98). Reaktif oksijen türevleri, sigara içiminin de etkisiyle tozun ve dolayısıyla liflerin epitelyal hücre adezyonunu ve dokular tarafından tutulumunu da artırırlar. Bunlar aynı zamanda epitelyal hücrede onarımı engelleyerek hasarlı hücreyi apoptozise ilerletirler (98).

Asbest lifleri nedeniyle ortaya çıkan oksijen ve nitrojen radikalleri DNA hasarı ve bağları kırarak hem mutajenik hemde fibrinojenik aktiviteyi başlatabilirler (95). Ayrıca lifler temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (96). Yine liflerin fiziksel teması ile oluşan hücresel hasar ve bunun tamiri için artan hücresel aktivite, lokal inflamasyonla skarlaşmaya veya karsinogeneze neden olabilir (99, 100). Asbest lifleri, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinase- 1 ve 2 proteinleri, mitojen ile aktive olmuş protein kinase'ı ve mezotel hücre düzeyinde protoonkogenler FOS/JUN sunusunu artırırlar (101, 102). Bütün bu değişiklikler, hücrenin normal döngüsü dışında ortamda artan büyüme faktörlerini aktiveleştirebilir. Hücresel

proliferasyon sırasında hücrelerde genetik kararsızlık ve yapısal değişikliğe yol açan asbest, malign dönüşüme neden olabilir.



Şekil 6. Akciğer dokusunda asbest cisimciği

Dokularda “ferruginous body” lerin (asbest cisimcikleri) saptanması asbeste maruz kalındığını gösterir (Şekil 6). Asbest cisimcikleri asbest liflerinin dokularda invivo olarak protein ve demir ile kaplanması sonucunda oluşur. Demir içeriğinden dolayı Prusya mavisi ile boyanabilirler. Cisimcikler ışık mikroskobunda davul tokmağı şeklinde görülür; renkleri koyu kahverengidir. Cisimciklerin ortasında asbest lifi vardır ve bu da genellikle amfibol türüdür. Asbeste maruz kalma sonucunda dokularda asbest cisimciğine dönüşmemiş lifler de bulunur (uncovered fibers=çıplak lifler veya diğer adı ile serbest asbest cisimcikleri). Kabaca asbest cisimciği sayısının asbeste maruz kalma yoğunluğunu gösterdiği kabul edilmektedir. Dokular incelendiğinde; 0,5 asbest cisimciği/1 cm² akciğer dokusu bulunması belirgin asbeste maruz kalındığının göstergesidir. Bazı araştırmacılar dokuda saptanan 1 asbest cisimciğinin aynı dokuda 1000–7000 çıplak lif bulunduğunun bir göstergesi olduğunu ileri sürmektedir (28). Doku elde edilmesi (biyopsi), zor ve hastaların her zaman kabul etmediği bir yöntem olduğu için asbeste maruz kalmanın derecelendirmesi BAL incelemesi ile de yapılabilir. Normal insanlarda BAL ‘da “0–1 asbest cisimciği/ml” arasında asbest cisimciği vardır. Asbeste maruz kalan işçilerde bu değer “100 asbest cisimciği/ml” ye kadar yükselmektedir (28).

2.7. Asbest İle İlişkili Hastalıklar

Asbest ile ilişkili bazı hastalıklar Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Asbest ile ilişkili hastalıklar

Benign Hastalıklar	Malign Hastalıklar
1. Asbestozis 2. Benign Plevral Hastalıklar a. Plevral Plak b. Diffüz Plevral Kalınlaşma c. Benign Asbest Plörezisi 3. Parankimal Akciğer Hastalıkları a. Rounded Atelektazi b. Transpulmoner Bantlar c. Diğer; benign pulmoner nodüller 4. Kronik Havayolu Obstrüksiyonu	1. Akciğer Kanseri 2. Ekstrapulmoner Karsinomlar a. Gastrointestinal Sistem (GİS) Karsinomları b. Diğer Organ Karsinomları 3. Malign Mezotelyoma (MM) a. Diffüz MM b. Fibröz MM

2.7.1. Asbeste İle İlişkili Benign Hastalıklar

Asbest liflerinin mesleki ya da çevresel temasla solunması sonucu akciğerde birçok hastalık meydana gelmektedir. Hastalık oluşumu için maruziyetin dozu ve süresi önemlidir. Ancak çocukluğunda bir süre maruz kalmış sonrasında bölgeden göç etmiş kişilerde bile yıllar sonra yaygınlığı ve ağırlığı farklı olsa da asbeste bağlı pulmoner hastalıklar görülebilmektedir.

2.7.1.1. Asbestozis

Asbestozis asbest liflerinin inhalasyonuna bağlı gelişen diffüz, progresif ve irreversibl interstisyel akciğer fibrozisi olarak isimlendirilir (103-108). Asbest liflerine çevresel veya mesleki maruziyet sonucu, maruziyetin dozu ve süresi ile bağlantılı olarak gelişir. Hastalığın ortaya çıkışı için 10-20 yıl gibi bir süre gerekirken bazı vakalarda bu süre 40 yıla kadar uzayabilir. Ortalama yaşam tanıdan itibaren 15–20 yıldır (109). Kısa sürede ortaya çıkan hastalıkta klinik daha ağır seyirlidir. Asbest liflerinin her türü asbestozis gelişimine zemin hazırlayabilir (110). Epidemiyolojik çalışmalar asbestozis gelişimi için yüksek dozlarda lif gerektiğini göstermiştir (80).

Klinik olarak asbestozis, kuru öksürük, dispne, taşipne ve parmakların çomaklaşması ile karakterizedir. Özellikle akciğer periferinde ve bazallerde tutulum yaptığından fizik muayenede ince “velcro/cellophan” raller duyulur. Parmaklarda çomaklaşma son dönemde

gelişir. Hastalık ilerledikçe gaz değişiminde anormallikler oluşacağından hipoksiye bağlı kor pulmonale gelişebilir. Ağır derecede etkilenmiş bireylerde mortalitesi oldukça yüksek bir hastalıktır (111).

Akciğer grafisinde özellikle alt zonlarda, diyafragmada ve kalp sınırında pleural kalınlaşma ve kalsifikasyonu içeren plakların görülmesi asbest maruziyetini destekler. Asbestozisin akciğer grafi bulguları; bazal ve subplevral bölgede belirgin küçük düzensiz opasiteler, benign plevral değişiklikler ve round atelektazi şeklinde özetlenebilir (Şekil 7).



Şekil 7. Hafif asbetozis ile uyumlu bazallerde yoğun retikülonodüler opasiteler (Hastane arşivimizden)

Asbestozisin radyolojik olarak en erken direkt radyografik bulgusu özellikle alt zonlarda görülen, 1–3 mm kalınlığında kısa lineer gölgelerdir (112, 113) (Şekil 8).

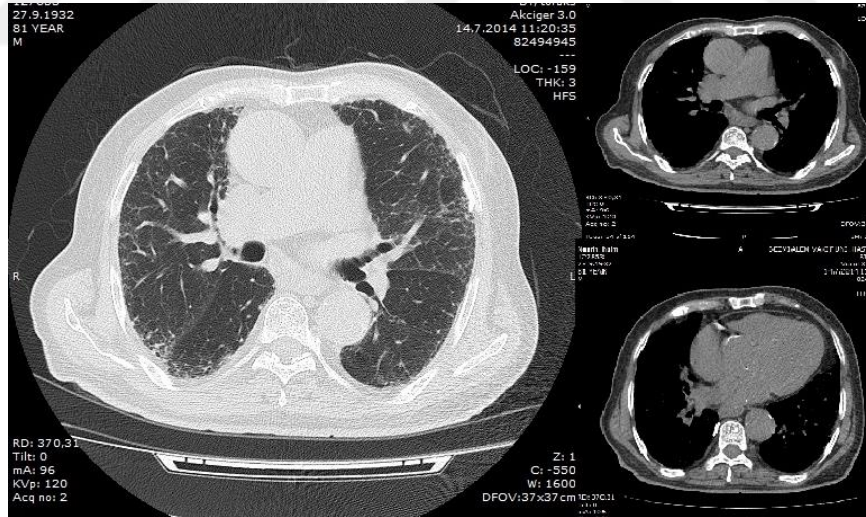


Şekil 8. Sağda baskın; bazallerde, kalp sınırlarını düzensizleştiren kaba, lineer opasiteler (Hastane arşivimizden)

Ayrıca irregüler kistik, retiküler gölgeler saptanabilir. Fakat bu radyolojik görünümle yaşa ve sigara kullanımına bağlı normal radyolojik görünümünden ve bağ dokusu ve kollajen doku hastalıklarında görülen idiyopatik pulmoner fibrozisten tam olarak ayırt edilemez. Plevral plakların görülmesi durumunda interstisyel hastalığın asbestozis olma ihtimali artar. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), asbestozis için daha sensitif bir metottur. Asbestozisin YRBT bulguları şunlardır (28, 112, 114) :

- İnterstisyel kalınlaşma: Kalınlaşmış septal çizgiler.
- Buzlu cam manzarası: Genellikle subplevral ve posterior alt loplarda daha sık görülür (Şekil 9).
- Parankimal bantlar: 2-5 cm uzunluğunda parankim içinde uzanan lineer çizgiler.
- Subplevral bantlar: Plevraya paralel ve 1 cm'den daha az yakınlıkta çizgiler.

Çok sayıda çalışma asbest maruziyeti olan bireylerde erken fibrozisi saptamada YRBT'nin posterior-anterior (PA) akciğer grafisine sensitivitede üstünlüğünü göstermişlerdir (115-117). Ancak histopatolojik olarak asbestozis tanısı konan kişilerde YRBT normal ya da normale yakın olabilir (118).



Şekil 9. Toraks BT de subplevral buzlu cam septal kalınlaşmalar ve plevral plaklar ile karakterize asbestozis olgusu (Hastane arşivimizden)

Asbestozisli olgularda esas beklenen etkilene şekli restriktif tip solunum fonksiyon testi (SFT) etkilenmesidir fakat bu olgularda bazen kombine tip hatta saf obstruktif tip etkilene örneği de görülebilmektedir. Restriksiyon olduğu zaman, vital kapasite, rezidüel volüm, total akciğer kapasitesi ve difüzyon kapasitesi azalır. Hastalarda asbeste bağlı bronşiyal

fibrozis sonucu, değişik derecede hava yolu obstrüksiyonu da görülebilmektedir. Ayrıca, erken asbestozisi olan olguların yarısına yakınında bilgisayarlı tomografide (BT) amfizem bulguları da vardır. Amfizem bulguları olan olgularda fonksiyonel değişiklikler daha sıklıkla oluşmaktadır (103, 104, 107, 108, 119).

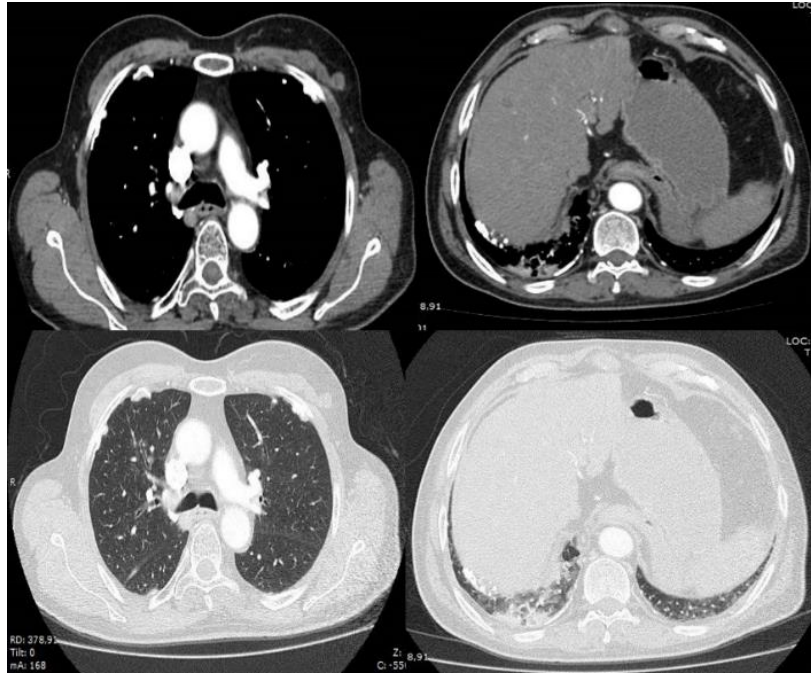
Helsinki bildirgesinde asbestozis tanısı için: diffüz interstisyel fibrozis ve 1 cm² akciğer dokusunda en az 2 asbest cisimciğinin görölmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir (120). Pratikte hastalığın klinik tanısı asbest maruziyeti belirlenen olguda saptanan radyolojik bulgulara; fibrozis ve plevral plak bulunmasına dayanır. Spesifik bir tedavisi yoktur (26). Maruziyetin önlenmesi ile hastalık ortaya çıkmayacaktır. Dolayısıyla mesleki ya da çevresel asbest maruziyeti ile mücadelenin ne kadar önemli bir halk sağlığı problemi olduğu açıktır.

2.7.1.2. Benign plevral hastalıklar

Plevral hastalıklar, asbest maruziyetinin en sık karşılaşılan klinik manifestasyonudur. Asbest maruziyeti sonucu gelişen plevral hastalıklar; plevral plak, diffüz plevral kalınlaşma (DPK) ve benign asbest plörezisidir.

a)Plevral plak:

Pariyetal plevrada irregüler fokal fibrozis alanlarıdır. Plaklar pariyetal plevra üzerinde (nadiren visseral plevrada) fokal, düzensiz, parlak beyaz renkli görünümündedirler (Şekil 10).



Şekil 10. Plevral plakların toraks BT’de görünümü (Hastane arşivimizden)

Plevral plaklar yaklaşık olarak 15-20 yıllık bir latent periyottan sonra oluşur (121). Plevral plakların sık görüldüğü yerler lenfatik drenajın pariyetal plevraya açıldığı ve subplevral lenfatik dokunun bulunduğu yerlerdir.

Plevral plak tanısı için PA akciğer grafisinde veya toraks bilgisayarlı tomografide (BT) kostofrenik sinüsü kapatmayan, kalsifiye veya kalsifiye olmayan, pariyetal plevra yerleşimli, düzgün kenarlı, kesikli olabilen ve interkostal aralık veya kostalara paralel uzanan lezyonlar olarak tanımlanmıştır (1, 122, 123). Akciğer grafisinde en sık lateral ve posterior orta zonda izlenirler. Lober fissürlere yerleşebilir, mediasten ve perikardı invaze edebilirler. Nadiren apeksler ya da kostofrenik sinüs tutulabilir. Asbest maruziyetine bağlı plevral plaklar genellikle (%80) bilateraldir.

Tek taraflı plakların travma, geçirilmiş tüberküloz ya da kollajen doku hastalıkları gibi nadir nedenleri olabilir. Lezyon genellikle stabildir ve aylarca değişmeden kalır. Bu özelliği ile plevral tümörlerden ayrılır. Çoğu durumda histolojik tanıya gerek yoktur.

Plevral plaklar, asbest maruziyetinin en sık bulgusudur. Bu plaklar asbest için tipik olsa da asbest maruziyetine spesifik değildir. Bununla birlikte bazı yayınlarda bilateral dağılmış kalsifiye plevral plaklar asbest teması ile ilgili olarak neredeyse patognomonik kabul edilmektedir (124-126) .

Histolojik olarak, hücreden fakir kollajenden zengin sepet tarzı bir yapı ve etrafında ince bir mezotel tabakadan oluşur. Pariyetal plevranın düzgün şekilde tutulduğu alan komşuluğundaki visseral plevrada minimal bir kalınlaşma izlenir. İki komşu yaprak arasında adezyon izlenmez. Bu fibrohiyalin birikimlerde lezyon yaşı arttıkça kalsifikasyon görülme oranı artar. Kalsifikasyon erken dönemde kimyasal olarak başlasa da lezyonun radyolojik olarak görülebilir olması için çok uzun zaman gereklidir (127).

Plevral plakların klinik önemi, asbest maruziyetinin önemli bir belirteci olmasından kaynaklanmaktadır (109). Histolojik olarak kollajenöz konnektif dokudan oluşmaktadır. Asbest lifleri pariyetal plevraya lenfatik akımla ulaşır ve sonra submezotelial makrofajlar tarafından fagosit edilir. Böylece lokal immünolojik reaksiyonlarla kollajen formasyonu ve fibrozis gelişir. Her ne kadar plevral olarak adlandırılırsa da aslında konumu subplevraldır (111).

Plevral plaklar klinik olarak sessizdir. Hastalarda bir yakınma nedeni olmazlar, genel olarak bir nedenle çekilen grafiyle tespit edilirler (56). Solunum fonksiyon testlerinde yine

benzer şekilde çok ileri plevral tutulumu olanlar hariç bulgular normaldir, nadiren restriktif tip kayba yol açarlar (128). Solunum fonksiyon testlerinde restriksiyon, izole plevral plaklardan çok, diffüz plevral kalınlaşma ile yakın ilişkilidir (121, 129). Dujic, izole plevral plakları olan 55 olgunun %80'inde istirahat halinde hiperventilasyona bağlı hipokapni ve restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu saptamıştır (130).

Spesifik bir tedavi gerekmemektedir. Plevral plaklar asbest temasının göstergesi kabul edilirler ve asbeste bağlı diğer hastalıklar açısından hastanın takibi için uyarıcı nitelikte olduklarından klinik öneme sahiptirler (131). Medikal izlem (periyodik akciğer grafisi gibi...) önerilmektedir (132). Malign transformasyon göstermedikleri kabul edilse de 4 cm'den büyük plakların DMM riskini artırdığı öne sürülmüştür (127). Çok geniş olan ve diffüz plevral kalınlaşma ile birlikte olan plaklarda ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir (133).

b) Diffüz plevral kalınlaşma (Diffüz plevral fibrozis) (DPK):

Diffüz plevral kalınlaşma, visseral plevrada ortaya çıkan, pariyetal plevranın zamanla tutularak visseral plevra ile birleşmesi ile plevral yüzleri çepeçevre tutmaya ve kalınlaşmaya eğilimli fibröz plevral kalınlaşmadır (1, 123, 128). Çoğu zaman kostofrenik sinüs kapalılığı ile birlikte ve plevral dansite kesintisiz olarak en az göğüs duvarının 1/4'ü kadardır (127). Tomografide plevranın kraniokaudal en az 8-10 cm, lateral en az 5 cm genişliğinde ve 3 mm'yi geçen diffüz kalınlaşması olarak tanımlanır. Yine plevral plakların aksine kostofrenik açı, apeks ve interlober fissürler de tutulabilir. Plevral plak pariyetal plevrayı etkilerken DPK, hem visseral hem de pariyetal plevranın hastalığıdır. DPK visseral plevra ve komşuluğundaki interstisyumun yoğun fibrozisi sonucu oluşur (134). DPK'nın gelişmesi için yaklaşık 15 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır (135).

En sık plevranın alt ve dorsal kısmı etkilenir (134). Kostofrenik açı olaya katıldığında akciğer grafisinde küntleşme görülür. Plevral plaklar 4. interkostal mesafeyi pek geçmezken, DPK uzunluğu hemen her zaman 4. interkostal mesafenin üstündedir. DPK düzensiz şekilli, nadiren kalsifiye olan ve interlober fissür tutulumunun kural olduğu bir plevral reaksiyondur. BT özellikle ekstraplevral yağ dokusunun DPK'dan ayırt etmede akciğer grafisine üstündür (126, 132). Oluşumunda öne sürülen farklı mekanizmalar mevcuttur:

1. Plevral yaprakların birleşmesi,
2. Subplevral fibrozisin visseral plevraya ardından pariyetal plevraya ilerlemesi,
3. Benign plevral efüzyonun rezolüsyonu (36). En fazla kabul edilen mekanizma budur.

DPK saptanan hastalarda solunum fonksiyon testleri incelendiğinde akciğer volümlerinde azalma saptanmıştır (28). Plevral plaktan farklı olarak çepeçevre yayımı nedeni ile restriktif paternde solunum fonksiyon kaybı yapabilir (136). Diffüz plevral kalınlaşmanın yaygınlığı ile FVC düzeyindeki düşüş arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır (137).

Toraks BT, plevral plaklar ve DPK'nın saptanmasında en sensitif ve spesifik tekniktir. BT'de DPK tanısı şu kriterlere göre konur;

- 1- Kalınlığı 3 mm'den fazla kesintisiz plevral kalınlaşma
- 2- Plevral kalınlaşmanın kraniokaudal uzunluğu 8 cm'den fazla olmalı
- 3- Bir hemitoraksın çevresi boyunca uzunluğu 5 cm'den fazla olmalıdır (127).

DPK genellikle ilerleyicidir ve nodüler tarzda olabilir. Bu durumda "Ekstensif DPK" olarak adlandırılır. Nodüler tarzda olduğunda "ekstensif DPK" ve mezotelyoma arasında ayırım yapmak oldukça zordur. Diffüz malign mezotelyoma (DMM) gibi DPK da pariyetal ve visseral plevranın her ikisini tutup plevral aralığı oblitere edebilir (134). Asbeste bağlı DPK çok nadiren mediastinal plevrayı da kapsar (138, 139). Bu özelliği malign plevral kalınlaşmadan ayırma önemli bir kriterdir.

DPK'nın plevral plaktan ayırımında bazı kriterler belirlenmiştir (134):

1. Plaklar genellikle apeks ve kostofrenik sinüsü tutmaz.
2. DPK nadiren kalsifiye olur.
3. DPK düzensiz sınırlıdır.
4. Tek plak nadiren 4. interkostadan büyük olur.

Diffüz plevral kalınlaşmanın malignite potansiyeli ile ilgili yeterli veri yoktur. Genellikle kabul edilen görüş, plevral plakların ve DPK'nın malignite riski taşımadığı yönündedir (127). Tedavisinde dekortikasyon uygulanabilir. Ancak solunum fonksiyonlarında düzelme sağlamaz(124).

c) Benign asbest plörezisi (BAP):

Plevral efüzyon, asbeste bağlı diğer hastalıklarla kıyaslandığında en kısa latent periyoda sahip hastalıktır (127, 132). Maruziyetin başlamasından sonra ilk 20 yıl içinde en sık görülen radyografik bulgudur (127). Plevral efüzyonun birçok nedeni olduğundan BAP tanısı koymak

oldukça zordur. Asbest plörezisi tanısı koyabilmek için öncelikle plevral efüzyonun enfeksiyon, malignite ve pulmoner emboli gibi en sık görülen nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir (127). BAP genellikle az miktarda ve tek taraflıdır (28). Sıvı miktar olarak hafif-orta derecede olsa da daha önceden var olan plevral reaksiyonun ağırlaşmasına bağlı olarak sıvı miktarında artma şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir (132).

Hastalar genellikle asemptomatiktir, asbest maruziyeti olan işçilerde yıllık rutin kontrollerde ya da çevresel maruziyeti olan kişilerde başka bir nedenle çekilen akciğer grafilinde rastlantısal olarak saptanır. Bunun yanında plevral tipte göğüs ağrısı, hafif ateş ve lökosit sayısında artış görmek mümkündür. Nadir de olsa hastalar nefes darlığı ile başvurabilir. Fizik muayenede matite, sıvının olduğu yere uyan bölgede solunum seslerinde azalma gibi sıvıya bağlı bulgular mevcuttur. BAP düşünülen hastada DMM, metastatik tümörler, tüberküloz veya diğer enfeksiyonlar mutlaka ekarte edilmelidir (140, 141).

Hastalığın patogenezi çok iyi bilinmemekle birlikte hem asbest liflerinin lenfatikler aracılığı ile plevraya ulaşp mekanik irritasyon oluşturmalarının hem de ortama salınan kemotaktik faktörler sonucu üretilen IL-8'in sürece katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Uyarılan polimorfonükleer lökositlerin etkisi ile eksudatif vasıfta sıvı oluştuğu kabul edilmektedir (140).

Tanıda torasentez esastır. Sıvı eksudatif karakterde, seröz veya serohemorajik vasıftadır. Serohemorajik görünüm ve hastaların %50'sinde mezotel hücreleri tesbit edildiğinden DMM ile karışabilir (133). Mezotelyomayı da içeren diğer nedenleri ekarte edebilmek için plevra biyopsisi genellikle gereklidir. Histolojik bulgu sıklıkla minimal selülarite ile birlikte kronik fibröz plörezidir. Sıvıda lökosit 20000/mm³ kadar yüksek olabilir. Polimorfonükleer lökosit (PNL) veya mononükleer hücreler hakimdir. Hastaların %50'sinde sıvıda mezotel hücreleri saptanır ve %25 hastada sıvı eozinofilik olabilir (111, 125, 126, 132, 135, 142). Nadiren de olsa sıvıda asbest cisimcikleri görmek mümkündür (125).

Asbest plörezili olguların 3 yıl süre ile mezotelyoma gelişimi açısından takibi önemlidir (143). Sıvı birkaç hafta ya da 1 yıl içinde spontan kaybolur.

Benign asbest plörezisi tanısı asbest maruziyet öyküsü varlığında plevral efüzyonun diğer nedenleri ekarte edildikten sonra konur. Tanısı için 4 kriter mevcuttur (127):

1. Direkt veya indirekt asbest maruziyeti,
2. Efüzyonun, torasentez veya seri çekilen akciğer grafileri veya torakotomi ile miktarının azaldığının veya kaybolduğunun gösterilmesi,
3. Plevral efüzyon etiolojisinde yer alabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi (Tbc, malignite...),
4. Plevral efüzyonun saptanmasından sonraki 3 yıl içinde malignite saptanmaması.

Genellikle sekel bırakmadan iyileşirse de kostodiyafragmatik sinüste kapalılık, diffüz plevral kalınlaşma veya round atelektazi ile sonuçlanması olasıdır (144). Önce tek taraflı olan efüzyonun aylar-yıllar sonrasında aynı taraf ya da karşı tarafta tekrarlaması mümkündür (140, 141, 145).

2.7.1.3. Parankimal akciğer hastalıkları

a) Rounded (Yuvarlak) atelektazi:

Asbeste bağlı plevral hastalıklarının nadir görülen bir komplikasyonudur. Asbest maruziyeti sonrası pariyetal ve visseral plevranın kalınlaşıp birbirine yapışır ve kaynaşan plevral yaprakların hemen bitişiklerindeki akciğer dokusunu immobilize eder. İmmobil akciğerin atelektaziye uğrayıp kendi etrafında torsiyona uğraması sonucu bu bölgede yalancı bir kitle lezyonunun olduğu kabul edilmektedir (140).

İlk kez tanımlayan kişi olan Blesovsky'nin adıyla da anılır. Genellikle asemptomatik kişilerde periferik kitle görünümüne neden olduğundan malignite ekartasyonu gerektirmesi nedeni ile klinik öneme sahiptir. Sıklıkla asbest temas öyküsü ile birlikte. Akciğer BT'de atelektazik alana yakın interlober septanın kitlenin içine doğru ilerlemesi ile oluşan görüntüye "comet tail sign" (kuyruklu yıldız görünümü) denir. Bu bulgu round atelektazi için tipik kabul edilir (127). Çoğu zaman asemptomatik olmasına karşın bazen nefes darlığı ve kuru öksürük oluşabilir.

Radyografik olarak akciğer bazalinde subplevral yuvarlak bir kitle olarak görülür (36). Hastalığın tomografik görünümü son derece karakteristiktir (36, 124):

1. Periferik plevral yüzeye 2,5-7 cm genişliğinde bitişik yuvarlak ve veya oval kitle
2. Kuyruklu yıldız (comet tail) bulgusu (kitleye doğru uzanan damar ve bronş yapısı)

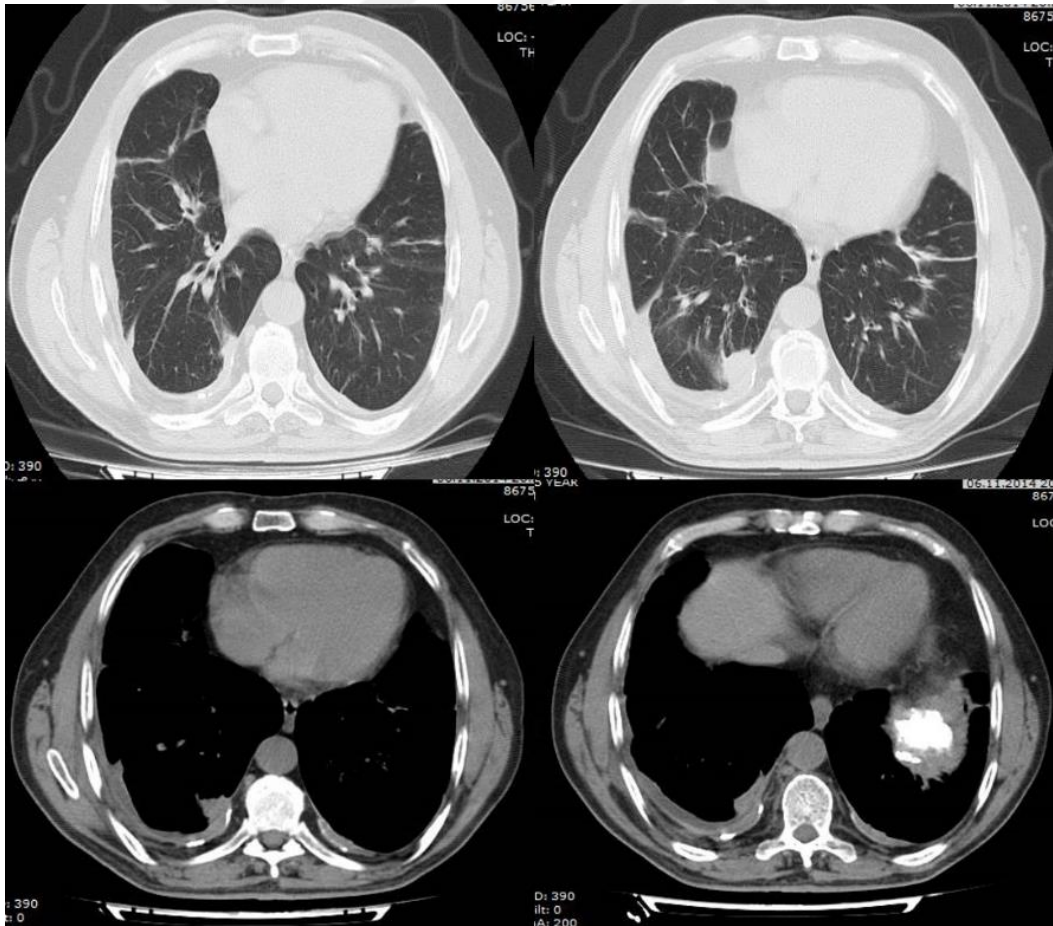
3. Kitlenin komşuluğundaki plevrada kalınlaşma (bu plevra genellikle en fazla kitle komşuluğunda daha fazla kalınlaşmış saptanır).

4. Etkilenen lobta volüm kaybı

Rounded atelektaziye eşlik eden bazı mezotelyoma vakaları bildirilmiştir. Rounded atelektaziye sıvı eşlik etmesi, göğüs duvarı tutulumu ile birlikte olan veya olmayan plevral kitle ve rounded atelektaziye komşu olmayan plevrada kalınlaşma saptanması durumunda mezotelyoma düşünülmelidir (36).

b)Transpulmoner bantlar:

Fibrotik plevral alandan parankime doğru horizontal olarak uzanan lineer dansitelerdir. Rounded atelektazinin başlangıç aşaması olabileceği düşünülmektedir. Diffüz plevral kalınlaşması olan vakalarda daha sık görülür (111). Akciğer grafisinde görülmesi zordur; BT ile tanı alır (Şekil 11).



Şekil 11. Transpulmoner bant ve plevral kalınlaşmanın birlikte görüldüğü toraks BT kesitleri (Hastane arşivimizden)

2.7.1.4. Kronik havayolu obstrüksiyonu

Asbestin genellikle restriktif bozukluklara neden olduğu bilinmekte ancak havayolu obstrüksiyonuna neden olduğu konusu tartışmalıdır. Ancak obstrüktif bozukluk yaptığını gösteren çalışmalar da vardır (122). Kronik havayolu obstrüksiyonu bir veya birkaç sebeple olabilir;

- a) Obstrüktif bozuklukların spesifik nedenidir.
- b) Nonspesifik obstrüktif bozukluk yapar (inorganik büyük tozların yükünden dolayı).
- c) Sigara obstrüksiyonu artıran bir neden olabilir.

2.7.2. Asbeste ile ilişkili malign hastalıklar

2.7.2.1. Akciğer kanseri

Asbest maruziyetine bağlı gelişen akciğer kanseri sigara içenlerde gelişen akciğer kanserinden tip, yapı ve lokalizasyon açısından farklı değildir. Bu grupta adenokanser gelişimi normal popülasyona göre rölatif olarak yüksektir. Asbeste maruz kalanlarda en sık görülen ve ölüme neden olan tümör bronkojenik karsinomdur (111, 133). Yazıcıoğlu ve ark. çalışmasında bronşial kanserin asbestle temasın tespit edildiği bölgelerde, temasın tespit edilmediği bölgelere göre 1.5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (46). Asbest maruziyetinde akciğer karsinomu gelişmesi için uzun bir latent periyoda ihtiyaç vardır ve bu süre 15–30 yıldır (111). Selikoff'un araştırmasında asbest işçilerinde bronkojenik karsinom gelişiminde sigara içiminin çok önemli rol oynadığını, sinerjistik etki gösterdiğini saptanmıştır (146). Asbestle ilişkili plevral değişikliklerin radyografik bulguları olan hastalarda sigaranın bırakılması tavsiye edilmelidir. Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakan asbest işçilerinde akciğer kanserinden ölüm sigaraya devam edenlerin üçte biri kadardır (111, 133).

2.7.2.2. Ekstrapulmoner karsinomlar

a) GİS karsinomları:

Asbest işçilerinde yapılan bir çalışmada fekal asbest sayısının belirgin arttığı ve bu işçilerin bazılarında GİS karsinomu geliştiği gösterilmiştir (145). Ancak GİS karsinomları ile asbest temasının ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcut olduğundan bu ilişki henüz netlik kazanmamıştır.

b)Diğer organ karsinomları:

Bazı vakalarda laringeal kanser, sarkomatöz tümörler, over maligniteleri ve meme karsinomu ile asbest maruziyeti arasında ilişki tesbit edilmiştir.

2.7.2.3. Malign mezotelyoma

Mezotelyoma; plevra, periton ve perikardı döşeyen mezotel hücrelerinden köken alan malign tümördür. Nadiren tunika vajinaliste de geliştiği gösterilmiştir. Klinik, histopatoloji ve prognoz yönünden farklılıkları nedeniyle Diffüz Malign Mezotelyoma (DMM) ve Fibröz Mezotelyoma (FM) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Mezotelyoma vakalarının çoğunu DMM oluşturur. Fibröz mezotelyoma ise tüm mezotelyomaların ancak %10'unu oluşturur.

a)Diffüz malign mezotelyoma (DMM):

Malign mezotelyoma, %90 plevra olmak üzere periton ve perikardın seröz yüzeylerini döşeyen mezotel hücrelerinin malign transformasyonu ile oluşan bir tümördür. DMM etiyojisinde en önemli neden asbest veya eriyonite olan mesleki veya çevresel temastır (104). Temanın asıl şekli inhalasyon yoluyla olduğundan en sık plevrada görülmekte ancak periton ve perikard mezotelyumundan da gelişebilmektedir. Mezotelyoma etiyojisinde asbest teması dışında başka faktörler de olduğu tesbit edilmişse de asbest teması etiyojinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.

Patoloji: Erken dönemde; visseral ve pariyetal plevra üzerinde, birleşerek büyük kitleler oluşturmaya meyilli çok sayıda, küçük, gri nodüller şeklindedir. Genellikle tek taraflıdır ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir (59). Tümör, plevral boşluğa doğru uzantılar (tübüler/papiller yapılar) yaparak büyür. Ayrışmaya meyilli malign hücreler soyularak yer çekimi etkisi ile özellikle diyafragmatik bölgeye ve alt plevral yüzeye dökülür (implantasyon metastazı) ve yeni tümöral alanlar oluşur (97). Sürekli oluşan yeni nodüler yapılar büyüyerek birleşmeye eğilimlidir ve zamanla pariyetal plevra boyunca çepeçevre yayılarak ilerler (Şekil 12).

DMM, lenfojen ve hematojen yolla yayılım yapabilir ancak hastalığın morbidite ve mortalitesinin asıl nedeni torasik ve komşu yapılara olan direkt yayılım özelliğidir. Tümör lokal yayılım özelliği ile tüm pariyetal plevra boyunca ilerleyerek zamanla visseral plevraya oradan da fissürler boyunca akciğer, mediasten ve mediastinal organlara, komşuluk yoluyla

diyafragma altı bölgeye ve buradaki organlara ayrıca göğüs duvarına invaze olabilir. Mortalite genellikle bu lokal yayılım sonucu oluşan organ hasarına bağlıdır (147, 148).



Şekil 12. BT de solda çepeçevre nodüler plevral kalınlaşma görülen malign mezotelyoma olgusu (Hastane arşivimizden)

Diffüz malign mezotelyoma kendi arasında 3 ayrı gruba ayrılır:

- 1) Epitelyal (%50)
 - a)Epiteloid
 - b)Tubulopapiller
 - c)Miksoid
 - d)Solid
 - e)Vakuoler
- 2) Sarkomatöz (%20)
 - a)Dezmoplastik
 - b)Yüksek dereceli tip
- 3) Miks tip (%30)

Epiteloid tipte neoplastik hücreler papiller, tübüler ya da solid yapılar oluşturur ve metastatik adenokarsinomla en kolay karışan formdur. Epiteloid form rölatif bir iyi prognoz göstergesidir. DMM'li bir hasta için ortalama sağ kalım 24 ay için yaklaşık %10 civarındadır. Epiteloid formda, 65 yaş altı hastalarda ve plevral mezotelyomada (peritoneal mezotelyomaya kıyasla) sağ kalım belirgin olarak daha yüksektir.

DMM'yı adenokarsinom ve diğer tümörlerden ayırabilmek için tanının histokimyasal ya da immünohistokimyasal yöntemlerle desteklenmesi gerekmektedir. Adenokarsinomlar DMM'nin aksine PAS ile pozitif boyanan nötral münin içerirler. DMM'daki majör mukopolisakkarid olan hyaluronik asit, Alcian mavisi ve koloidal demir boyası ile tesbit edilebilir. Hyaluronidaz ile yok edilebilir olması reaksiyonun spesifitesini artırır. Adenokarsinomlar Alcian mavisi ve koloidal demir ile boyanmaz. Mezotel hücreleri sitokeratin ve vimentin gibi yapısal filamanlar içerir ancak diğer tümör hücreleri de bu yapısal elemanları içerdiğinden boyanmaları mezotelyomaya özgü değildir. Adenokarsinomların %90'ında bulunan karsinoembriyogenik antijen (CEA), mezotelyomada bulunmaz. Leu MI monoklonal antikoru akciğer kanserinde sıklıkla pozitif bulunurken mezotelyoma ile reaksiyon vermez (149).

DMM, lokal olarak invaziv, plevral duvar boyunca yayılan, akciğeri, mediastinal lenf nodlarını ve komşu yapıları invaze eden bir tümördür. Otopsilerde diyafragmada, kalpte, karaciğerde, dalakta, GİS serozasında, kemikte, pankreasta ve böbrekte tümör dokusuna rastlamak mümkündür.

Epidemiyoloji: İlk kez 1960 yılında Wagner ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'da asbest teması ile ilişkili olarak meydana geldiği bildirilmiştir (15). Görülme sıklığı, bir yıl için, milyonda 1 ile 2.2 arasında bildirilmektedir (33, 150). Yapılan çalışmalar erkeklerde insidansı daha yüksek göstermektedir, bu durum mesleki ilişkiye bağlanmıştır. İnsidans ülkeye, bölgeye ve şehre göre değişkenlikler göstermektedir. Endüstrileşmiş ülkelerden bildirilen olgu serilerinde erkek/kadın oranı 10/1-3/1 arasında bildirilmektedir. Ancak kırsal kesimde çevresel maruziyet sonucu hastalığın görüldüğü bölgelerde yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 1 civarındadır (134). DMM, ilk temastan genellikle 30-40 yıl sonra ortaya çıkar (33, 151). Bu nedenle işyeri serilerinde ortalama saptanma yaşı 60 iken çevresel temasta 50-55'tir (104, 143, 152, 153). Ülkemizde insidans hakkında kesin bilgi vermek güçtür. Ülkemizin kırsal alanlarında bu mineralli toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında, duvarlarında ve

hayvan barınaklarında uzun yıllar yaygın olarak kullanılmıştır. Asbest ile çevresel temas olarak bilinen bu temas şekli, 1990'lara doğru belirgin ölçüde azalmıştır.

Etiyoloji: Etiyolojide, asbest ve eriyonit teması, viral onkogenler (SV-40 virüsü), intraplevral toryum dioksit (thorotrast) kullanımı, radyasyon tedavisi ve genetik faktörler suçlanmıştır. Bunlar arasında DMM gelişiminde en önemli etiyolojik faktör asbest temasıdır. DMM tanısı almış olguların, serilere göre değişiklik göstermekle birlikte, %70-90'ında asbest temas öyküsü olduğu bildirilmektedir (7, 154). Asbest oldukça güçlü yapıda, yıkıma dayanıklı, doğal fibröz bir silikattır. Liflerin yapısı ne kadar ince ve uzunsa o kadar çok karsinojendir (83). Diğer bir doğal silikat olan eriyonit asbeste kıyasla daha güçlü karsinojendir (83, 155, 156). Bazı olgu serilerinde detaylı sorgulamaya rağmen asbest temasına rastlanmaması ve çocukluk çağında da DMM görülebilmesi, başka etiyolojik faktör arayışını beraberinde getirmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda DMM hücrelerinden Simian virüs-40 (SV-40) izole edilmiştir (157). Avrupa ve ABD'de 1950'lerin sonunda polio aşısı ile SV-40 virüsünün insanlara verildiği tesbit edilmiş, bulaşın bu şekilde olduğu düşünülmüştür. Ülkemizde yapılan çalışmalarda mezotelyoma dokularında bu virüsün gösterilememiş olması söz konusu aşının ülkemizde kullanılmamış olmasına bağlanmıştır (158).

Radyoterapi uygulanmış olgularda radyoterapi sahasında ya da komşu alanlarda 7-36 yıl sonra DMM gelişimi bildirilmiştir (159). Kronik irritasyon ve inflamasyonun DMM etiyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Geçmiş yıllarda tüberküloz tedavisi amacıyla uygulanan yapay pnömotoraksa ve kalsifik plevral tüberküloza sekonder bildirilmiş olgular bulunmaktadır (159).

Asbest maruziyeti olan bazı ailelerde ve tek yumurta ikizlerinde daha sık saptanması gibi bazı klinik gözlemler mezotelyoma gelişiminde genetik yatkınlığın rolü olabileceğini düşündürmektedir (160). Malign plevral mezotelyoma etiyolojisinde kesin bilinen en önemli neden asbest ve eriyonit temasıdır (161).

Patogenez: DMM patogenezi henüz tam anlaşılamamış olmakla birlikte pariyetal plevraya ulaşımında iki yol olduğu düşünülmektedir. Birincisi, solunum yoluyla alınan asbest liflerinin bronşlar boyunca ilerleyip, distal endotelyumdan parankime geçip visceral plevraya, oradan da pariyetal plevraya ulaştığıdır. Diğer yol lenfatikler aracılığı ile asendan olarak liflerin pariyetal plevraya ulaşımıdır. Plevral boşlukta biriken lifler stomaları tıkayarak plevral efüzyona neden olur (93).

DMM patogeneğinde, asbest temasını takiben dokuda inflamasyonu başlatan temel hücre makrofajdır. Önce ve uzun liflerin bölgeden temizlenmesi için aktive olan makrofajlarca başlatılan fagositozun tamamlanamaması nedeniyle ortama enzimler, sitokinler ve süperoksid radikalleri salınır. Oksijen ve nitrojen radikalleri nedeniyle bağların kırılması ile oluşan DNA hasarı sonucu lifler hem mutajenik hem fibrojenik aktiviteyi başlatmış olurlar (95, 99, 100). Asbest liflerinin hücre DNA'sına direkt fiziksel hasarı sonucu mitoz sırasında kromozom anomalilerine neden olduğu bilinmektedir (89).

Sonuçta mezotel hücreleri, uzun süreli ve tekrarlayan temas sonucu dokuda biriken asbest liflerinin yol açtığı inflamasyon sürecine; p53 sunusunda artış, GADD45 ve diğer DNA hasarına duyarlı genlerin aktivasyonu yoluyla bir tamir cevabı verir, sonrasında hücresel onkogenler aktive olabilir ve genetik kararsızlık oluşarak malign dönüşüme yol açabilir.

Klinik: DMM, erkeklerde kadınlara oranla 3-4 kat daha sık ve genellikle 50-70 yaşları arasında görülür. Mezotelyomalı hastalarda görülen en sık semptom göğüs ağrısıdır. Bunu nefes darlığı, öksürük, kilo kaybı ve ateş takip eder. Tabloya sıklıkla plevral efüzyon eşlik eder ve masif olabilir. Eksudatif karakterde olan plevral efüzyon hemorajik olabildiği gibi yüksek oranda hyaluronik asit ihtiva eder. Bu nedenle jel kıvamındaki plevral efüzyonlar mezotelyoma açısından uyarıcıdır.

Mezotelyoma lokal olarak yayılan bir tümör olduğundan genellikle plevra, göğüs duvarı ve komşu yapıların invazyonuna bağlı semptomlara neden olur. Metastaz nadir olmakla birlikte hastalık ilerledikçe metastaz oranı artar. Diyafragma, kalp, karaciğer, dalak, adrenaller, GİS, kemik, pankreas ve böbreklerle ilgili metastaza bağlı semptomlar oluşabilir. En sık metastaz alanları; hiler, mediastinal, internal mammaryan ve supraklaviküler lenf nodlarıdır. Uygunsuz ADH sendromu, çomak parmak ve hipoglisemi nadir görülen semptomlardır. Trombositoz oldukça sık karşılaşılan bir durumdur, tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir

Fizik muayenede tümörün olduğu taraf hemitoraksın hareketleri kısıtlıdır. Vibrasyon torasikte azalma, matite ve solunum seslerinin alınamaması gibi fizik muayene bulguları görülür. Tüm plevral yüzeyin çepeçevre tutulumu nedeniyle tümörün bulunduğu hemitoraksta kostaların birbirine yaklaşması nedeniyle ipsilateral omuzun çökmesi sonucu tek taraflı çökük hemitoraks fark edilebilir. Ayrıca palpasyonda cilt altında nodüler yapılar, vena cava superior sendromu ve Horner Sendromuna da rastlanabilir.

Radyoloji: DMM’da PAAG’de genellikle plevral efüzyona bağlı bulgular saptanır. Eğer efüzyon yoksa ya da az miktardaysa plevral kalınlaşma ve nodülerite tesbit etmek mümkündür. DMM’da PAAG bulguları Tablo 3’de gösterilmiştir. Asbest maruziyet öyküsü ve PAAG’de yukarıda bahsedilen bulguları olan hastalar mutlaka BT ile değerlendirilmelidir.

Tablo 3. DMM'de Akciğer Grafisi Bulguları

DMM'de PAAG Bulguları
1. Plevral efüzyon 2. Hidropnömotoraks 3. Volüm kaybı 4. Plevral kalınlaşma, nodüler veya lobüler plevral kitleler 5. Kalsifik plevral, diyafragmatik plaklar veya fibröz plaklar 6. Kosta destrüksiyonu, yumuşak doku invazyonu 7. Parankimal fibrozis (asbestozis veya zeolitozis) 8. Kardiyomegali, perikardiyal efüzyon 9. Lenfanjitik yayılım ile uyumlu görünüm 10. İnterlobar fissür kalınlaşması veya nodüler görünüm 11. Mediasten genişlemesi veya düzensiz mediastinal kontur

Plevral tutulumun çepeçevre olması, mediastinal plevral tutulum ve plevradaki kalınlaşmanın 1 cm’den fazla olması DMM tanısını destekler (134). Ayrıca diyafragma, göğüs duvarı, perikard ve mediastendeki yumuşak doku tutulumları sürecin malign olduğunu destekleyecek genel bulgular olması yanı sıra, DMM’nin lokal yayılımına uyan bölgeler olduğundan, BT’de bu bulgunun tesbiti tanıyı kuvvetle destekler (Tablo 4). Tüm bu bulgular tüm malign patolojilerde saptanabilmekle birlikte, plevranın çepeçevre ve nodüler tutulumu DMM’ya özgü kabul edilir (162-164)

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), BT kadar değerli bir görüntüleme yöntemidir. Multidedektörlü BT’den sonra avantajı azalmış olmakla birlikte; göğüs duvarı, diafragma, periton ve mediastinal yapıların invazyonunu göstermede BT’ye üstün kabul edilmektedir (150, 160, 165, 166).

Tablo 4. DMM BT bulguları

DMM BT bulguları
1. Plevral kalınlaşma (1 cm'den daha fazla) çepeçevre pleural tutulum
2. Düzensiz pleural yüzey
3. Plevral efüzyon (masif/loküle)
4. Plevral nodüller
5. Mediastinal pleural kalınlaşma
6. İnterlobar fissürde kalınlaşma veya kitle
7. Hemitoraksta hacim kaybı
8. Kalsifiye pleural plak
9. Kosta destrüksiyonu
10. Round atelektazi
11. Hemitorakal hipertrofi
12. Vertebral korpus destrüksiyonu
13. Pnömotoraks

Pozitron emisyon tomografi (PET), işaretlenmiş glukozun tüketildiği yerlerde bu aktivitenin görüntüye dönüştüğü metabolik aktivite temelinde görüntü veren bir tetkiktir. Yanlış pozitiflik ihtimali olsa da özellikle DMM ve benign asbest plörezisi ayırımında oldukça faydalıdır. KT veya cerrahi sonrası FDG tutulumundaki değişim tedaviye cevap ya da nüks tayini için iyi bir kriter olarak kabul edilmektedir. PET'in yüksek maliyeti kullanımını kısıtlayan en önemli sorundur. Özellikle radikal cerrahiye girecek vakalarda diafragma ve göğüs duvarı tutulumunu değerlendirmede kullanılması önerilmektedir.

Tanı: DMM'da tanıda sitolojik ve histopatolojik inceleme esastır. Plevral sıvı örneğinde sitolojik inceleme tanı oranı %10'un altında kabul edilir. İmmünohistokimyasal yöntemler, sitoblok uygulamaları ve santrifüj desteği gibi sitolijide geliştirilen yeni yöntemlere rağmen tanı oranı yeterinde artırılamamıştır. Bu yöntemler uygulandığında bile ortalama tanı oranı %40 civarında kabul edilir (167).

Doku temininde kullanılan yöntemler; sitoloji, kapalı plevra iğne biyopsisi (KPİB), torakoskopi ve torakotomidir.

Kapalı plevra iğne biyopsisi (KPİB); Abrams, Cope ve Ramel iğneleri ile yapılan ve kliniklerde oldukça sık kullanılan bir yöntemdir. Serilerde tanı duyarlılığı %7 ile %71 arasında değişmekle birlikte yaygın kanı %40'ın altında olduğu yönündedir (168). KPİB'nin BT veya USG rehberliğinde yapılması doğru yerden örnek almaya imkân sağlayarak tanı başarısını artırabilir. Bu doğrultuda yapılan yayınlarda tanı oranının %80'in üzerine çıkabildiği rapor edilmiştir (164, 168).

Torakoskopi, etkinliği oldukça yüksek ve tanı oranı %80 civarında olan bir tanı yöntemidir (169). Plevral yüzeylerdeki patolojik değişiklikleri doğrudan görerek uygun bölgelerden biyopsi yapılmasına olanak sağlaması en önemli özelliğidir. DMM'de torakoskopide birleşme eğiliminde, sarı-beyaz parlak çok sayıda nodül görülmesi beklenir. Aynı patolojik değişikliklerin fissürlerde, visseral plevra ve akciğer dokusunda gözlenmesi DMM tanısını destekleyici bir torakoskopi bulgusudur (169).

Diğer bir girişimsel tanı yöntemi olan torakotomi, patolojik değişikliklerin daha rahat izlenebilmesi, görülemese de mediastinal bölgenin palpasyon ile muayenesine imkân sağlaması, izlenebilen lezyonlardan çok sayıda ve yeterli miktarda örneklem yapılabilmesi nedeniyle tanı oranı %90-100 arasında olan bir yöntemdir ve bütün bu özellikleri ile tam bir evreleme şansı sunmaktadır (170).

Histopatolojik İnceleme: Epitelyal tipin plevranın metastatik hastalıklarından, sarkomatöz tipin sarkomlardan veya benign fibröz plevral kalınlaşmanın reaktif mezotelyal proliferasyondan ayrımı oldukça sorunludur. Bu durumlarda ışık mikroskopisi ve klasik boyalar yeterli olmayabilir (147, 171). Klasik yöntemlere histokimyasal ya da immünohistokimyasal yöntemlerin eklenmesi tanı başarısını artırmaktadır (171). Histokimyasal boyamada en sık kullanılan alcian blue, koloidal iron ve diastase-periodic-acid-shift boyamadır. İmmünohistokimyasal metotlardan EMA, kalretinin, WT1, TTF-1, sitokeratin 5/6, HBME-1 ve mesotelin DMM'de pozitifdir. CEA, B72-3, MOC-3, CD15 ve Ber-EP4 ise negatiftir (172).

Evreleme: Evrelemede kullanılan yöntemler Union Internationale Contre la Cancer (UICC)'n TNM sistemi ve International Mesothelioma Interest Group (IMIG)'in yeni evreleme sistemidir (Tablo 5). Doğru evreleme prognoz tayini ve tedavi seçeneklerini belirlemede oldukça önemlidir.

Tablo 5. DMM’da IMIG TNM sınıflaması ve evrelemesi

	TNM Sınıflaması
T1a	Tümör ipsilateral pariyetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu yoktur.
T1b	Tümör tüm ipsilateral pariyetal pleval yüzeylerin yanı sıra minimal de olsa visseral plevrayı tutmuştur.
T2	Tümör tüm ipsilateral pleval yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Diyafragma kası -Visseral plevra altındaki akciğer parankimi
T3	Lokal olarak ilerlemiş ancak rezektabl olabilen tümör evresidir. Tümör ipsilateral pleval yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Endotorasik fasya -Mediastinal yağ tabakası -Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılmış, çıkarılabilir konumda tek bir tümör odağı -Perikardın nontransmural tutulumu
T4	Lokal olarak çok ilerlemiş, unrezektabl tümör evresidir. Tümör ipsilateral pleval yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Göğüs duvarında multifokal tümör kitleleri vardır, beraberinde kot destüksiyonları olabilir -Tümör direkt diyafragmayı geçerek peritona ilerlemiştir -Karşı plevra tutulumu -Bir veya daha çok mediastinal organ tutulumu -Spinal kord invazyonu -Perikardın iç yüzeyi (efüzyonlu veya efüzyonsuz) ve beraberinde miyokard tutulumu
Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.
N1	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.
N2	Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal mammarian lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, internal mammarian; aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz
Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.
	Evreler
Evre I	
Ia	T1a N0 M0
Ib	T1b N0 M0
Evre II	T2 N0 M0
Evre III	T3 N0 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
Evre IV	T4 N0-3 M0-1 T1-4 N3 M0-1 T1-4 N0-3 M1

Prognoz: DMM prognozu genel olarak iyi değildir. Olgu serilerinde yaşam süresi 6-17 ay arasında, ortalama 12 ay civarında verilmektedir (96, 101, 102). Erken evre olgularda yapılan bazı çalışmalarda epitelyal hücre tipi, evre I hastalık, genç hasta, Karnofsky performans indeksi yüksekliği iyi prognoz göstergesi kabul edilmektedir (101, 171). Diğer bazı çalışmalarda serum LDH seviyesinin >500 IU/L olması, platelet (PLT) sayısı>400.000/ml olması, göğüs ağrısı, erkek cinsiyet ve yüksek beyaz küre sayısı kötü prognoz kriterleri olarak belirlenmiştir (171, 173). Epitelyal tipte prognoz daha iyi, miks tipte orta, fibrosarkomatöz tipte en kötüdür (170). Genç yaş, kilo kaybının olmaması, visseral plevra tutulumunun olmaması, göğüs ağrısının olmaması, semptomların ortaya çıkış süresinin 6 aydan uzun oluşu, cinsiyetin kadın oluşu da prognozu olumlu etkiler (100).

Tedavi: DMM’da antitümöral ajanların etkisiz olduğuna dair yaygın kanaat nedeniyle genellikle destek tedavisi uygulanmaktadır (15, 171). DMM tedavisinde cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT) ve kombine tedavi seçenekleri denenmiştir. Gen tedavisi ve fotodinamik tedavi gibi yeni bazı alanlarda çalışmalar devam etmektedir.

Cerrahi tedavi seçenekleri; plörektomi/dekortikasyon ve ekstraplevral pnömonektomidir. Cerrahi için hasta seçimi son derece önemlidir ve seçim kısmen evreden bağımsızdır. Yayınlanan olgu serilerinde, plörektomi için operatif mortalite %1-2, sağ kalım 9-18.3 ay iken ekstraplevral pnömonektomi için operatif mortalite %5-35; sağ kalım 4-22 ay arasındadır (174).

DMM için tüm kemoterapi (KT) ajanlarının tek veya kombine olarak kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu konuda 2002’de yayınlanan ve 88 çalışma üzerinden yapılan bir metaanalizde sisplatin en etkin ajan bulunmuştur (175).

Destek tedavisi alan bir grup hasta ile KT alan hastaların karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada KT grubunun tümünde olmasa da KT’ye yanıt veren hasta grubunda destek tedavisi alanlara göre yaşam süresi 6-7 ay daha uzun belirlenmiştir (176). KT alan hastalar içinde az da olsa bir grupta iyi KT yanıtı ve buna bağlı yaşam süresinde uzama olmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışma olmakla birlikte günümüzde kabul gören tedavi rejimi sisplatin+pemetreksed’dir (172, 177).

Radyoterapi (RT), DMM’de eksternal yoldan uygulandığında çok geniş bir alana ve yüksek dozda uygulama gerektirdiğinden toleransı zor ve yan etki oranı yüksektir. Bu nedenle

RT, sadece kısıtlı bir bölgede ağrı kontrolü, cerrahi sonrası lokal rekürrensın önlenmesinde cerrahi tedaviye adjuvan olarak ve plevra biyopsisi, torakotomi ve torakostomi gibi invaziv işlemler sonrası işlem yerinden lokal yayılımı engellemek amacıyla kullanılır (83, 171). Akciğerde bir dozu alarak hasarlanmaktadır; bu nedenle her hastaya RT uygulaması tartışmalıdır. Sadece destek tedavisi alacak olgular ve sarkomatöz ve miks tip hücre yapısına sahip olguların RT alması önerilmektedir (178).

Son yıllarda cerrahi ile kombine KT ve RT'nin yaşam süresini uzattığı belirtilse de yapılan tüm çalışmalar kombine tedavinin ancak çok iyi seçilmiş küçük bir hasta grubunda yararlı olduğu yönündedir (154). Bu hastalar; erken evrede olup, tanı aşamasında cerrahiye uygun olanlar ve epitelyal hücre tipine sahip olanlardır.

Yapılan çalışmalarda mevcut tüm yöntemlere rağmen iyi bir sağkalım sağlanamadığından, DMM hastalarının çoğuna kliniklerde uygulanan tedavi destek tedavisidir. Destek tedavisi, çoğunlukla üç ana başlık içerir: 1) Ağrının kontrolü, 2) Sıvının kontrolü, 3) Beslenme. Hastalık epitelyal tipte 17 aya kadar uzayan bir yaşam süresi gösterdiğinden, gerçekte, hemen her hasta için “iyi bir destek tedavisi” gerekli olmaktadır (179).

b)Fibröz mezotelyoma

Fibröz mezotelyoma, tüm mezotelyoma olgularının yaklaşık %10'undan, DMM ise olguların büyük kısmından sorumludur (134). Fibröz mezotelyoma mezotel dışı hücrelerden, submezotelyal mezenşimal doku hücrelerinden köken alır. %70-80 oranında visseral plevradan köken alır (141, 180). Tümör hastada lokal olarak çoğunlukla asemptomatiktir; az sayıdaki olgu, tümörün kapladığı yer nedeni ile lokal yakınmalarla başvurabilir (141). Fibröz mezotelyoma, cerrahi tam rezeksiyona genel olarak uygundur ve prognozu oldukça iyidir. Cerrahiden sonra tümörün tekrarlama oranı %10 civarındadır. Uzun yıllar sonra tümörün tekrarladığı olgular tanımlanmıştır (141, 180, 181). Cerrahi sırasında uygun olmayan rezeksiyonlardan sonra metastazla seyreden ve kısa sağkalım süreleri veren olgular da vardır (141).

3. MATERİYAL VE METOD

01.01.2006-01.07.2016 tarihleri arasında Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurup toraks BT çekilen hastalardan radyoloji raporlarında veya histopatolojik olarak plevral plak, plevral kalsifikasyon, asbest, malign mezotelyoma terimleri saptanan 139 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak yapıldı.

Araştırmaya alınma kriterleri: Radyoloji ve patoloji kayıtlarında asbestle ilişkili hastalık (plevral plak, plevral kalsifikasyon, mezotelyoma, vb.) bulgularının saptanan ayrıca hastane veri tabanında plevral plak ve malign mezotelyoma (J92 ve C45) teşhisleri olan 18 yaş üstü 600 hasta çalışmaya alındı.

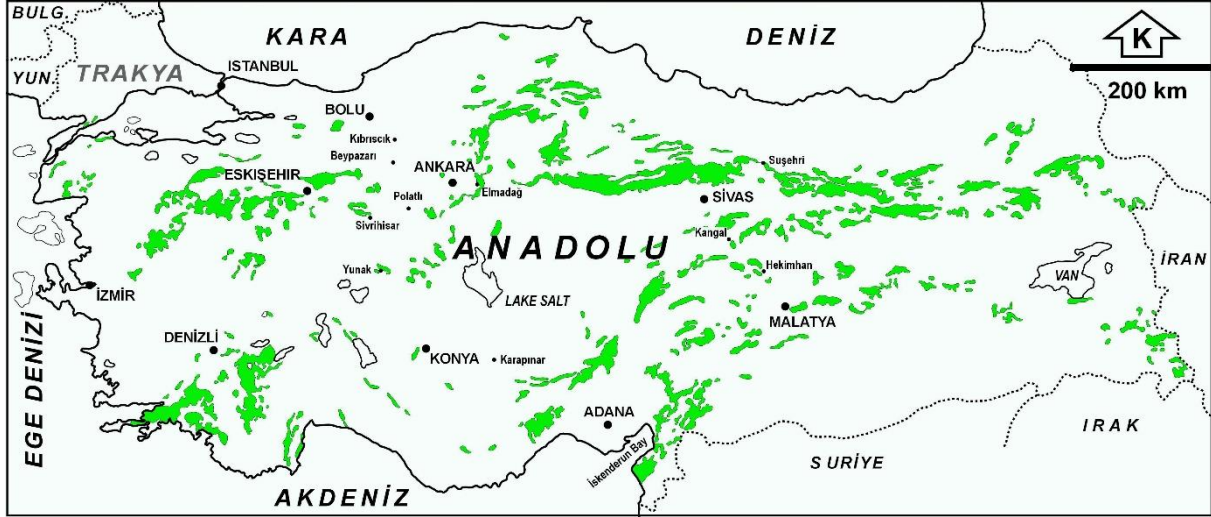
Araştırmadan dışlanma kriterleri: Radyoloji ve patoloji kayıtlarında asbestle ilişkili hastalık (plevral plak ve mezotelyoma) bulguları olmayan (plevral sıvıya bağlı kalsifikasyon vb.) 200 hasta çalışma dışı bırakıldı. 400 hastadan demografik verilerin hepsinin eksiksiz (doğum yeri, doğum tarihi, meslek, yaşadığı yer, vb.) saptanamadığı 261 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Araştırmada incelenen parametreler: Hastaların veri tabanından doğum yerleri ve adresleri ve telefon numaraları alındı. Veri tabanından hastaların yaşı, cinsiyeti, meslek bilgileri, doğum yerleri, yaşadıkları yerler ve süreleri kontrol edildi. Bilgileri bulunmayan hastalar için hasta veya yakınlarına telefonla ulaşılarak gerekli bilgiler öğrenildi.

Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002 ye göre yüksek, orta ve düşük riskli meslek grupları belirlendi. Pan ve arkadaşlarının bu raporu örnek alarak yaptıkları mesleki maruziyet çalışmasında almış oldukları PMR (proportionate mortality ratio) değeri kullanıldı. Asbeste mesleki maruziyetin yüksek, orta ve düşük olasılığı olan meslekler sırasıyla asbest PMR değeri >3 (yüksek riskli), $PMR = \%1-3$ (orta riskli) ve $PMR < \%1$ (düşük riskli) olanlar olarak tanımlandı (56). Bir hastanın anamnezinde birden fazla meslek olduğu zaman, asbeste maruz kalma olasılığı daha muhtemel olan meslek verilere dahil edildi. Hastaların yaptıkları meslekler bu risk grupları içerisine alındı. Bu gruplardan mesleki ve çevresel maruziyet etkisi birlikte değerlendirildi.

Hastaların doğum yerleri daha önce Prof. Dr. Aral Okay tarafından çizilen jeoloji haritasına (kendisinden kullanımı için izin alınmıştır) (Şekil 13) işaretlendi ve bu yerleşim

birimlerinin bu haritada yer alan ofiyolitik ünitelere olan uzaklığı ölçüldü. Hastaların yerleşim yerlerinin asbeste maruziyet uzaklıklarını değerlendirmek için harita üzerinde alınan ölçümler kilometre cinsinden uzaklık olarak hesaplandı.



Şekil 13. Ofiyolit kuşakların Anadolu’da dağılımı (Dr. Oral Akay’ın izniyle ultramafik haritasından yararlanılmıştır.)

İstatistiksel analiz: Vakaların doğum yerlerinin jeolojik ünitelere uzaklığının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Vakaların kategorik parametrelerin (cinsiyet, meslek vb.) karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Gruplar arasında anlamlılık değerlendirmek üzere Mann-Whitney testi kullanıldı. Maruziyet uzaklık riskini optimal olarak değerlendirmek için ROC curve analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p değeri <0.05 kabul edildi.

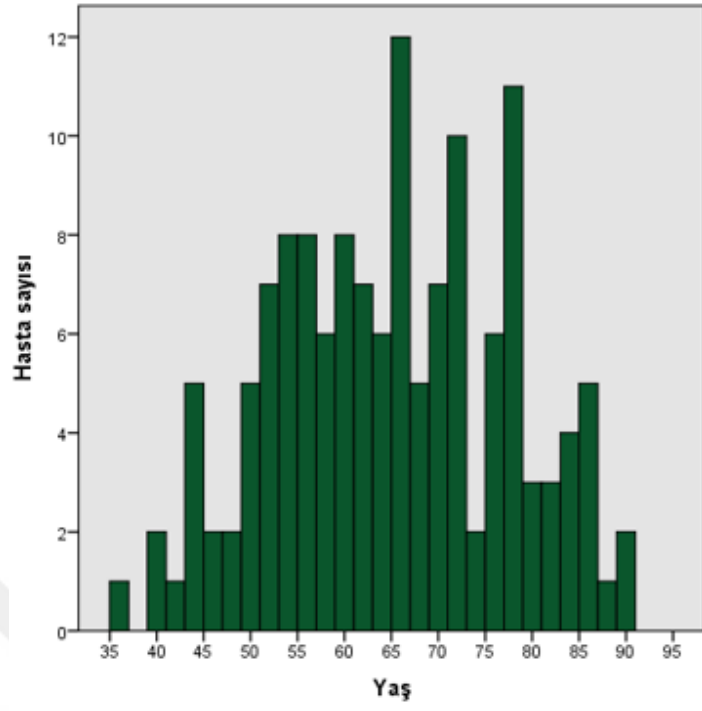
4. BULGULAR

Çalışmaya Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran çalışma kriterlerine uygun 139 hasta alındı. Dahil edilen hastaların 100 ü erkek (%71.9) 39 u kadın (%28.1) olarak saptandı. Çevresel asbest yakınlık derecesi için 10 km sınır olarak alındı. Asbeste yakın olan grupta (≤ 10 km) 99(%71.2), uzak olan grupta (>10 km) 40 (%28.8) hasta bulundu. Hastaların mesleki risk gruplarına göre demografik ve antropometrik verileri Tablo 6' da belirtildi.

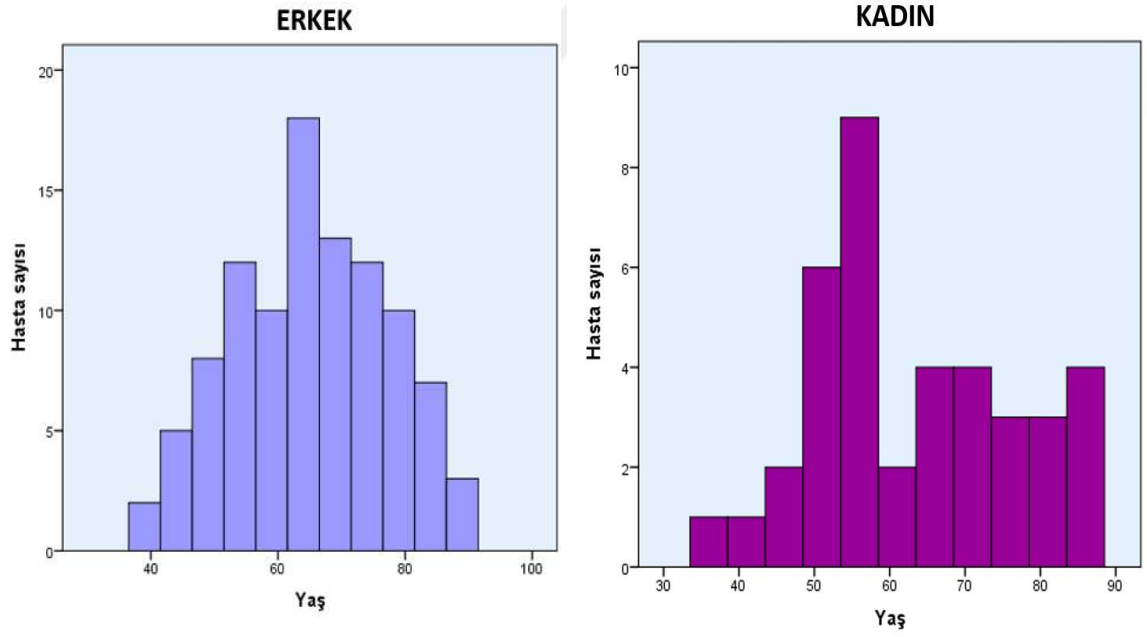
Tablo 6. Hastaların mesleki risk gruplarına göre demografik ve antropometrik verileri

Meslek Kategorisi		Düşük riskli n:79	Orta riskli n:29	Yüksek riskli n:31	p
Cins (E/K)		40/39	29/0	31/0	<0.001
Yaş (ort $\pm$ SD)		62.9 $\pm$ 12.9	63.1 $\pm$ 11.9	69.7 $\pm$ 9.6	0.013
Çevresel Asbeste Uzaklık (km) (Median)		8 (0-35)	8 (0-32)	26 (0-90)	0.023
Çevresel asbeste uzaklık n(%)	10 km den yakın	68 (%48.9)	22 (%15.8)	9 (%6.4)	<0.001
	10 km den uzak	11 (%7.9)	7 (%5)	22 (%15.8)	

Olguların yaşları 36-90 arası olup ortalama değer 64.48 $\pm$ 12.2 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 65.05 $\pm$ 11.9, kadın hastaların yaş ortalaması 63.03 $\pm$ 13.1 bulundu. Hastaların yaşa göre dağılımları (Şekil 14) ve cinsiyetlere göre yaş dağılımları belirlendi (Şekil 15).

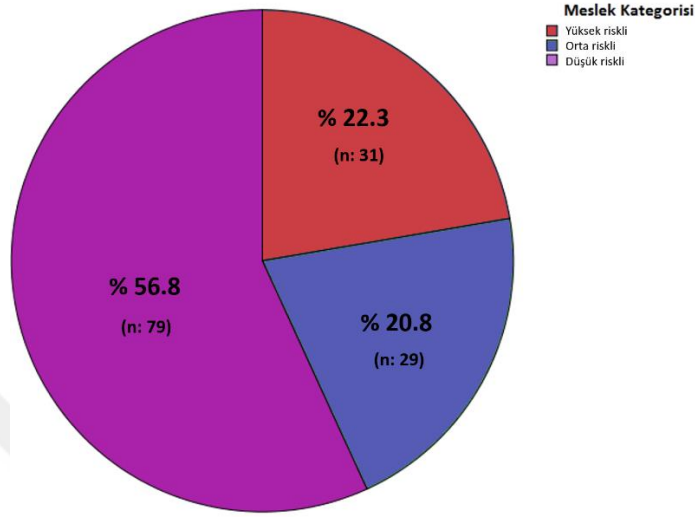


Şekil 14. Yaş histogramı

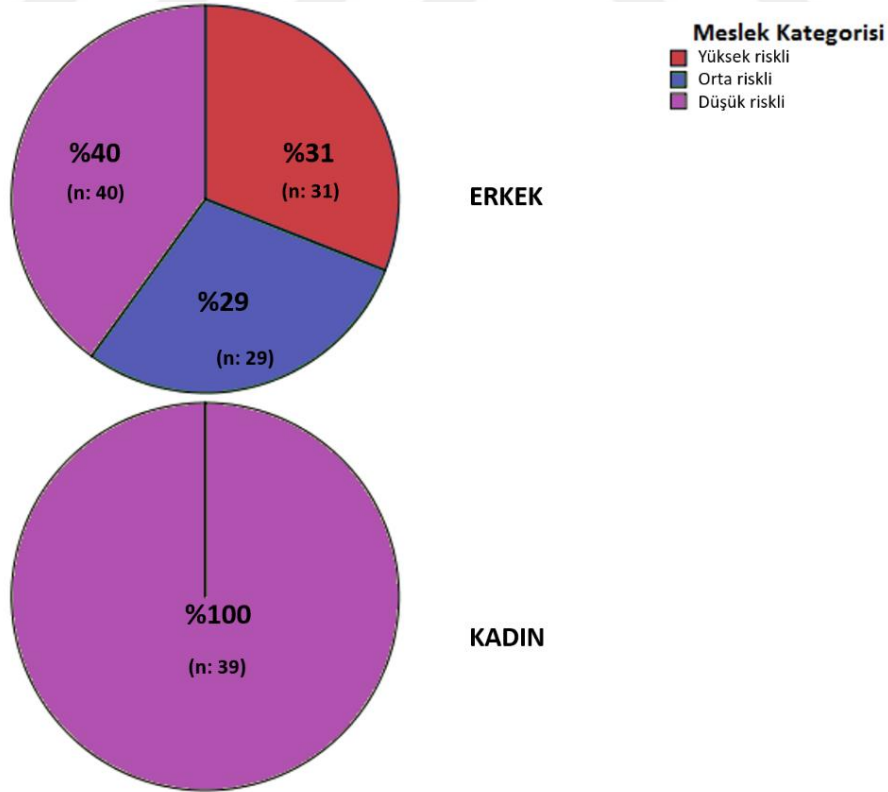


Şekil 15. Cinsiyetlere göre yaş histogramı

Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002 ye göre yüksek, orta ve düşük riskli olarak 3 meslek grubu belirlendi. Yüksek riskli grupta 31(%22.3), orta riskli grupta 29 (%20.9), düşük riskli grupta 79 (%56.8) hasta saptandı (Şekil 16).



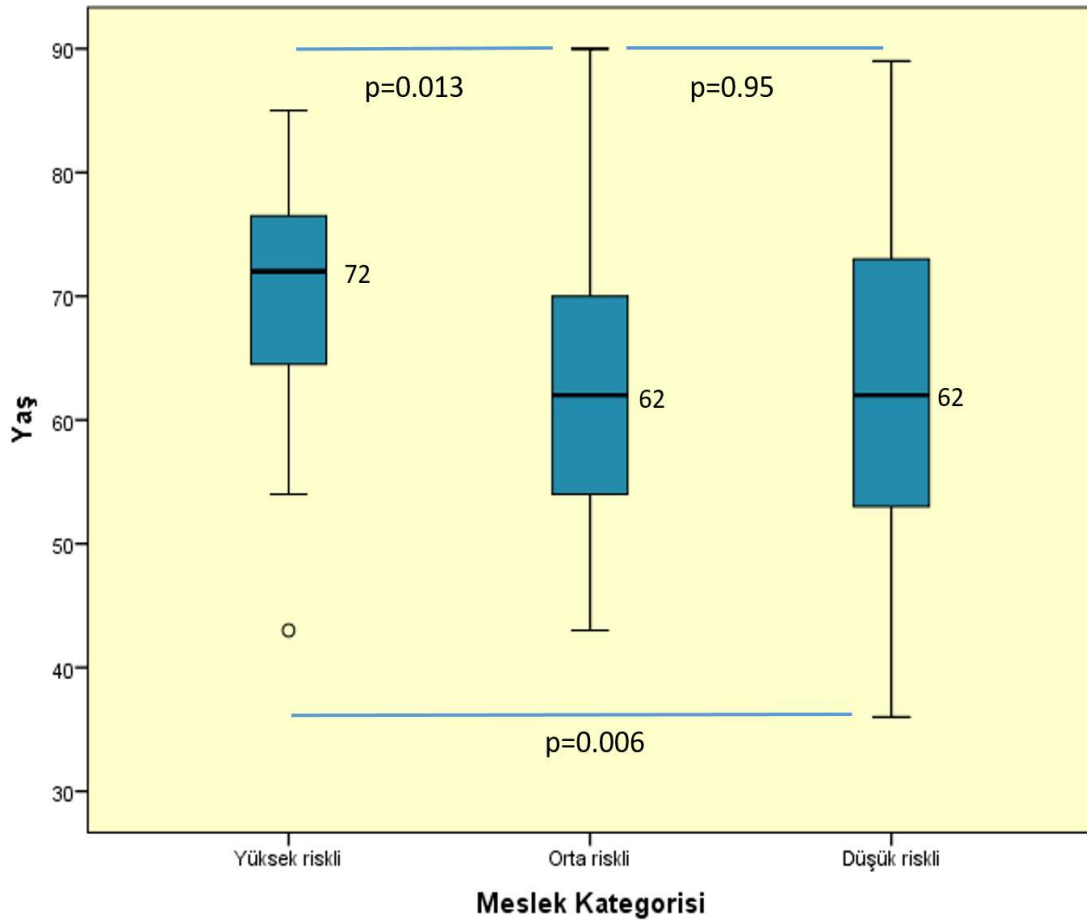
Şekil 16. Meslek risk gruplarının oranları



Şekil 17. Meslek risk gruplarının cinsiyetler arası dağılımı

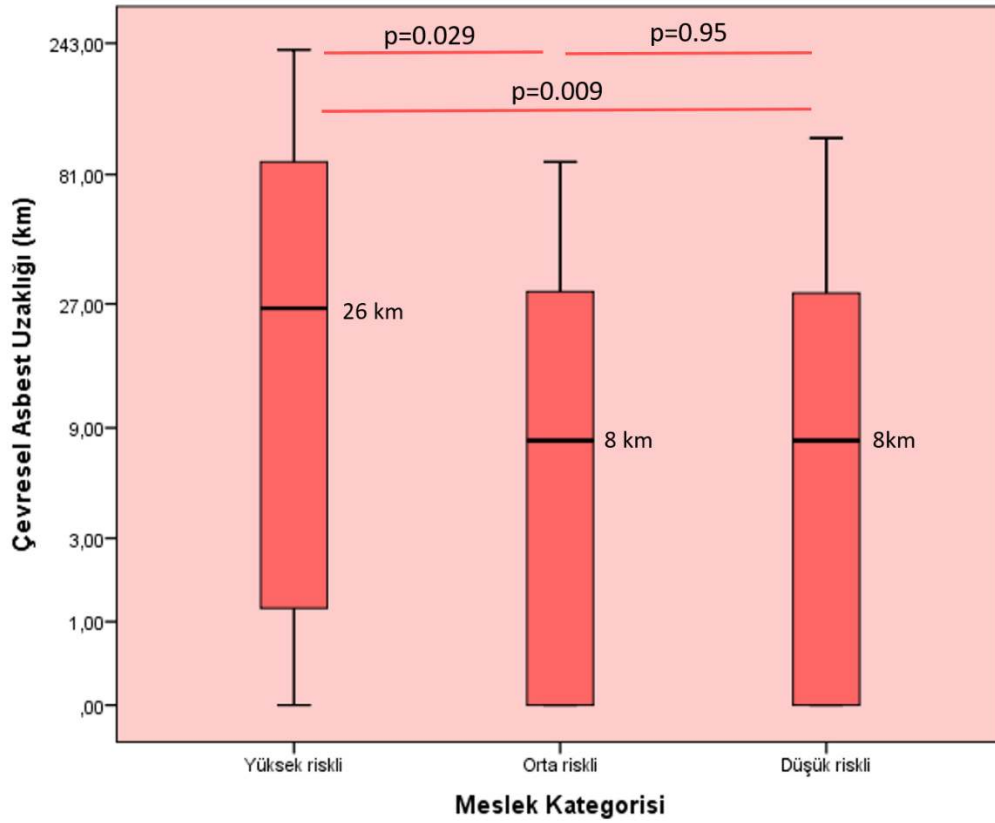
Meslek gruplarının cinsiyet üzerindeki dağılımına bakıldığında erkeklerde yüksek riskli grupta %31, orta riskli grupta %29, ve düşük riskli grupta %40 oranında dağılım saptandı. Kadın hastaların ise %100 düşük riskli grup içerisinde bulundu (Şekil 17).

Meslek risk gruplarının yaş dağılımı ile ilişkisi incelendiğinde yüksek riskli grup ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanırken, orta riskli grup ile düşük riskli grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil 18).



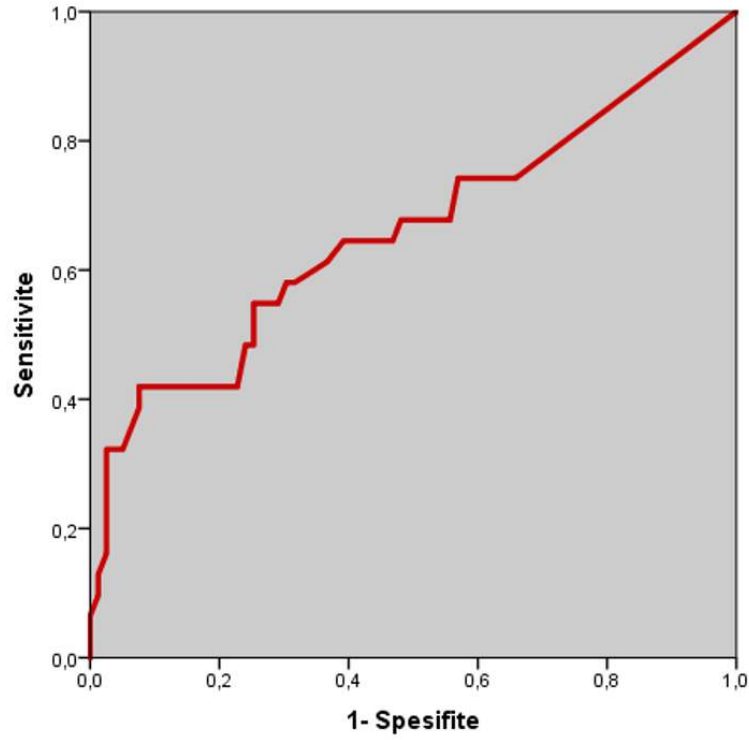
Şekil 18. Yaş ve meslek risk grupları ilişkisi

Meslek risk gruplarının çevresel asbest maruziyetine uzaklıkları ile ilişkisi değerlendirildiğinde yüksek riskli grubun diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptanırken orta riskli grup ile düşük riskli grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.95$) (Şekil 19).



Şekil 19. Çevresel asbest uzaklığının (km) meslek risk grupları ile ilişkisi (Uzaklık kategorisi logaritmik skalada verilmiştir.)

Çevresel asbeste yakınlık derecesi için alınan sınır değer 10 km idi. Hastaların yerleşim yerlerinin asbeste maruziyet uzaklıkları kilometre cinsinden uzaklık olarak hesaplandı. Yüksekli riskli grubu risksiz meslek grubundan ayırt etmek için çevresel asbeste optimal uzaklığın hesaplanması için ROC Eğri analizi kullanıldı (Şekil 20).



Eğri altı alan=0.658 (0.53-0.78)
p=0.01

Şekil 20. Yüksekli riskli grubu risksiz meslek grubundan ayırt etmek için çevresel asbeste optimal uzaklığın hesaplanması için ROC Eğri analizi.

Analiz yapılırken orta riskli grup analiz dışı tutuldu. ROC eğri altı alanı 0.65saptandı (p<0,01). ROC eğri analizi sonucunda 13-14,5 km’de en yüksek sensitivite ve spesifisite saptandı (Tablo 7).

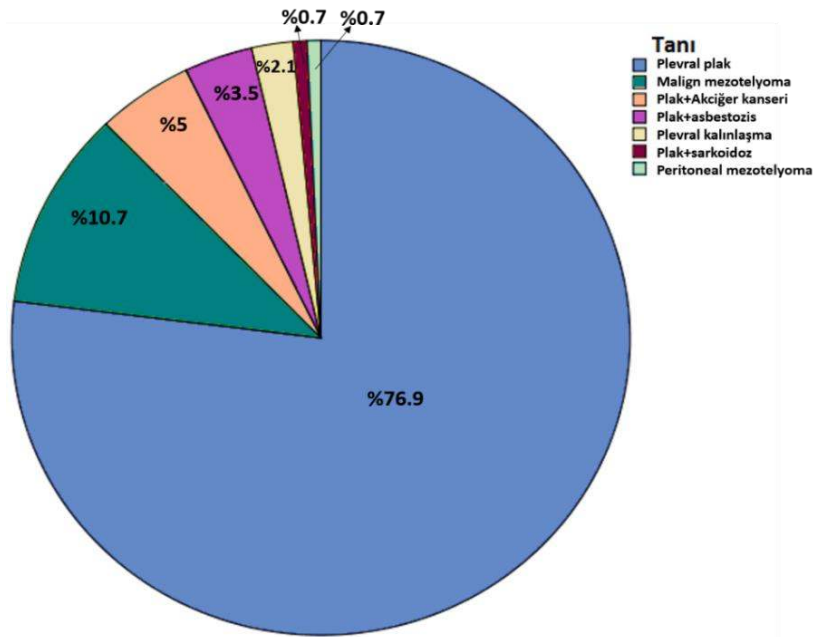
Tablo 7. Mesleki maruziyeti çevresel maruziyetten ayırmak için çevresel asbeste uzaklık değerlendirmesinde yapılmış olan ROC curve analizinde saptanan sensitivite ve spesifite değerleri

Uzaklık	Sensitivite	Spesifite
11 km’den uzak oturmak	% 64	% 60
13 km’den uzak oturmak	% 64	% 61
14,5 km’den uzak oturmak	% 61	% 64
16 km’den uzak oturmak	% 58	% 69

Hastaların tanılarına göre sayısal dağılımı Tablo 8’de belirtildi.

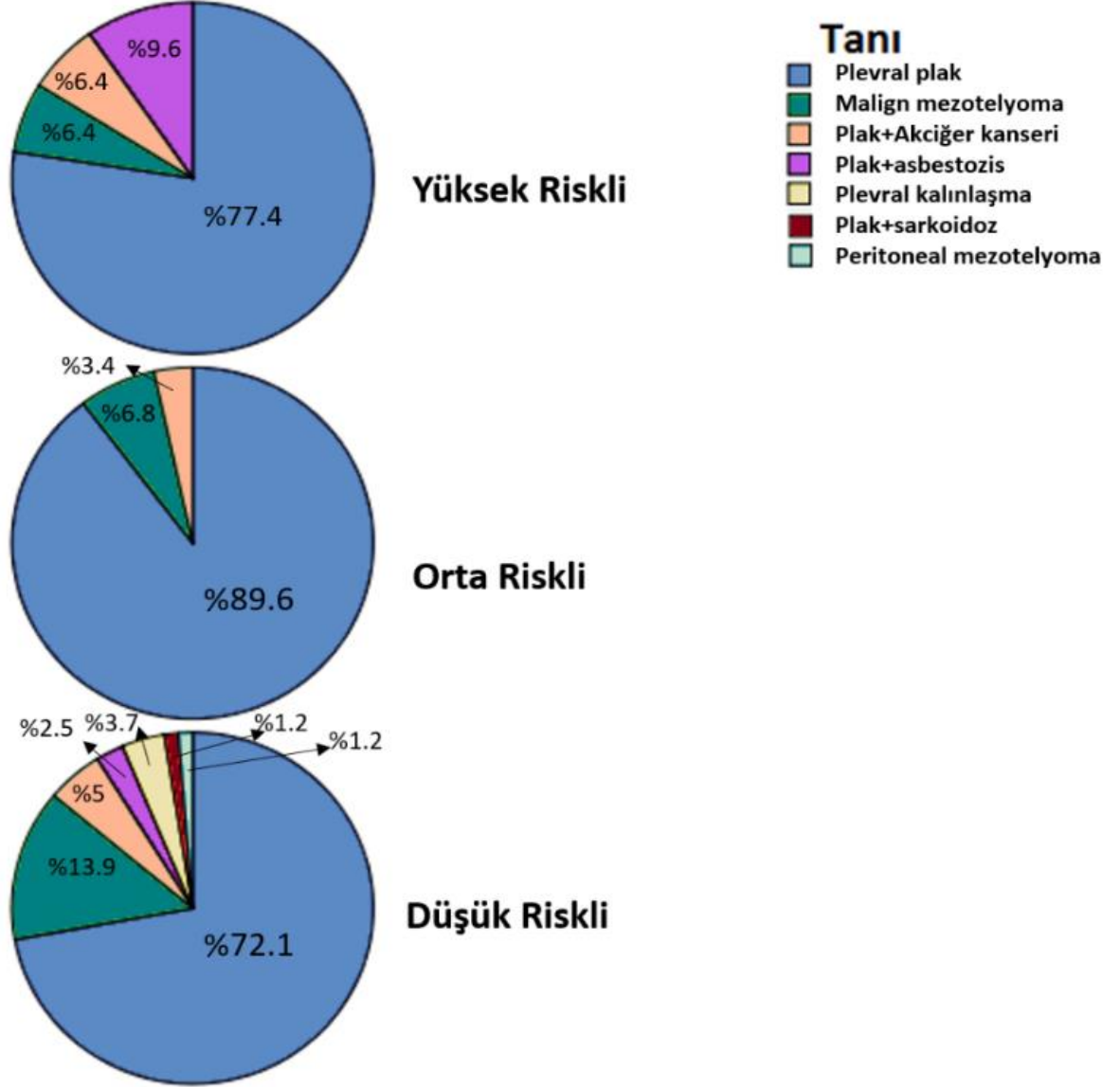
Tablo 8. Asbeste bağlı hastalık tanılarının ve mesleki risk gruplarına göre sayı ve yüzdeleri

	Meslek Kategorisi	Yüksek risk n (%)	Orta risk n (%)	Düşük risk n (%)	TOPLAM n (%)
TANI	Plevral plak	24 (%17)	26 (%18)	57 (%41)	107 (%76)
	Malign Mezotelyoma	2 (%1.4)	2 (%1.4)	11 (%7)	15 (%10)
	Plevral plak+ Akciğer Kanseri	2 (%1.4)	1 (%0.7)	4 (%2.8)	7 (%5)
	Plevral plak+ Asbestozis	3 (%2.1)	0	2 (%1.4)	5 (%3.5)
	Plevral kalınlaşma	0	0	3 (%2.1)	3 (%2.1)
	Plevral plak+ Sarkoidoz	0	0	1 (%0.7)	1 (%0.7)
	Peritoneal mezotelyoma	0	0	1 (%0.7)	1 (%0.7)
	TOPLAM	31	29	79	139



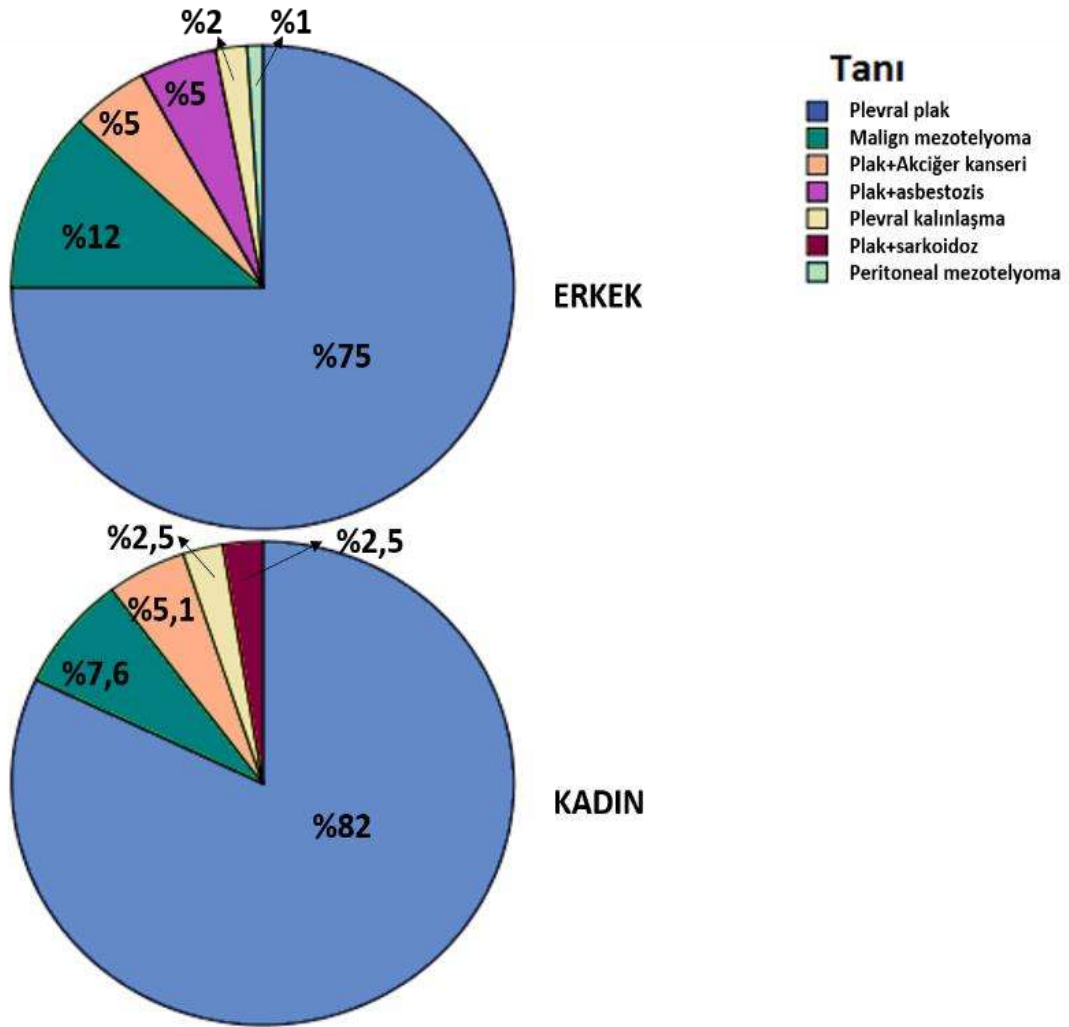
Şekil 21. Hastalık tanılarının oranları

Asbeste bağlı hastalıklardan tüm hastalarda saptanan tanıların oranları Şekil 21 de gösterildi. Bu hastaların meslek risk gruplarına göre dağılımı belirlendi (Şekil 22).



Şekil 22. Meslek risk gruplarına göre hastalık tanılarının dağılımı

Cinsiyete göre hastaların tanıları değerlendirildiğinde 2 grupta da plevral plak, MM, plevral kalınlaşma ve plak+akciğer kanseri açısından benzer dağılım göstermekteydi (Şekil23). Farklı olarak erkek grubunda 5 plak+asbestozis hastası, 1 peritoneal mezotelyoma hastası; kadınlarda ise 1 plevral plak+sarkoidoz hastası mevcuttu.



Şekil 23. Cinsiyete göre hastalık tanıların dağılımı

Hastaları en uzun süre yaşadıkları bölgelerin meslek risk gruplarına göre dağılımı Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hasta sayısının yoğun olduğu bölgelerin meslek risk gruplarına göre dağılımı

Bölgeler n (%)	Yüksek riskli (n=31)	Orta riskli (n=29)	Düşük riskli (n=79)
Kastamonu (Taşköprü-Tosya ve köyleri)	1 (%0.7)	3 (%2)	13 (%9.3)
Adıyaman (Gerger-Kâhta-Besni köyleri)	0 (%0)	2 (%1.4)	11 (%7.9)
İstanbul	11 (%7.9)	1 (%0.7)	2 (%1.4)
Şanlıurfa	0 (%0)	2 (%1.4)	7 (%5)
Elazığ (Maden-Sivrice-Keban köyleri)	0 (%0)	2 (%1.4)	7 (%5)
Erzurum (Oltu-İspir-Zümrüt köyleri)	2 (%1.4)	1 (%0.7)	5 (%3.5)
Tokat	0 (%0)	3 (%2)	4 (%2.8)
Diyarbakır (Çermik-Ergani-Çüngüş)	0 (%0)	1 (%0.7)	4 (%2.8)
Erzincan (Refahiye-İliç köyleri)	1 (%0.7)	0 (%0)	4 (%2.8)
Edirne	1 (%0.7)	1 (%1.4)	1(%0.7)
Sinop	1 (%0.7)	2 (%0.7)	1 (%0.7)
Malatya	2 (%1.4)	0 (%0)	1 (%0.7)
Çanakkale	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1.4)
Sivas	0 (%0)	2 (%1.4)	0 (%0)

139 hastanın en uzun yaşam yerleri Tablo 10’da belirtildi.

Tablo 10. Hasta popülasyonunun yerleşim yerlerine göre sayıları

Yerleşim Yeri	Hasta sayısı	Yerleşim Yeri	Hasta sayısı
İstanbul	14	Erzurum-İspir	1
Kastamonu-Taşköprü	10	Erzurum-Zümrüt	1
Adıyaman-Gerger	9	Eskişehir-Mihalıççık	1
Şanlıurfa-Siverek	9	Gaziantep-Nizip	1
Erzurum-Oltu	6	Giresun-Dereli	1
Elazığ-Maden	5	Gümüşhane-Kelkit	1
Erzincan-Refahiye	3	Kahramanmaraş-Türkoğlu	1
Kahramanmaraş-Afşin	3	Kastamonu-Bozkurt	1
Kastamonu-Tosya	3	Kastamonu-Cebeci Köyü	1
Adıyaman-Kâhta	3	Kastamonu-Merkez	1
Tokat-Artova	3	Kastamonu-Sulusöku Köyü	1
Adıyaman-Besni	2	Kastamonu-Uzunköprü	1
Çanakkale-Biga	2	Kayseri-Bünyan	1
Diyarbakır-Çermik	2	Kayseri-Develi	1
Diyarbakır-Ergani	2	Kırklareli-Armağan	1
Edirne-Uzunköprü	2	Kırklareli-Merkez	1
Elazığ-Sivrice	2	Malatya-Merkez	1
Konya-Ereğli	2	Niğde-Ulukışla	1
Sivas-Divriği	2	Ordu-Teynelli Köyü	1
Malatya-Pütürge	2	Rize-Çayeli	1
Tokat-Almus	2	Sakarya-Ferizli	1
Amasya-Yolvanı Köyü	1	Sakarya-Merkez	1
Ankara-Nallıhan	1	Sakarya-Serdivan	1
Bartın-Ulus	1	Samsun-Tekkeköy	1
Bolu-Gerede	1	Samsun-Terme	1
Bursa-Demirelli	1	Siirt-Eruh	1
Çankırı-Ilgaz	1	Sinop-Ayancık	1
Çorum-Alaca	1	Sinop-Boyabat	1
Çorum-Sungurlu	1	Sinop-Türkeli	1
Denizli-Tavas	1	Sivas-Koyulhisar	1
Diyarbakır-Çüngüş	1	Şanlıurfa-Merkez	1
Edirne-Lalapaşa	1	Tekirdağ-Şarköy	1
Edirne-Merkez	1	Tokat-Erbaa	1
Elazığ-Arıcak	1	Tokat-Reşadiye	1
Elazığ-Keban	1	Trabzon-Of	1
Erzincan-Çayırılı	1	Yozgat-Çekerek	1
Erzincan-İliç	1		

Hastaların mesleklerinden asbeste maruz kalabilecekleri en uzun süreli meslek grupları değerlendirildi. PMR >3 olanlar yüksek riskli, PMR=1-3 olanlar orta riskli ve PMR<1 olanlar düşük riskli grupta kabul edildi. Vakaların risk gruplarına göre yapmış oldukları meslekler Tablo 11, Tablo 12 ve Tablo 13 de belirtildi.

Tablo 11. Yüksek riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları

Meslek	Hasta sayısı (n)
Fren-balata sanayi	7 (%22,6)
Kaynakçı	6 (%19,4)
Gemi yapım	4 (%12,9)
Demir işçisi	3 (%9,7)
Demir doğrama	2 (%6,5)
Demir döküm	2 (%6,5)
Petrokimya	2 (%6,5)
Asbest satımı	1 (%3,2)
Atom santralinde işçi	1 (%3,2)
Cam işçisi	1 (%3,2)
Mekanik montaj	1 (%3,2)
Tesisatçı	1 (%3,2)
Toplam	31 (%100)

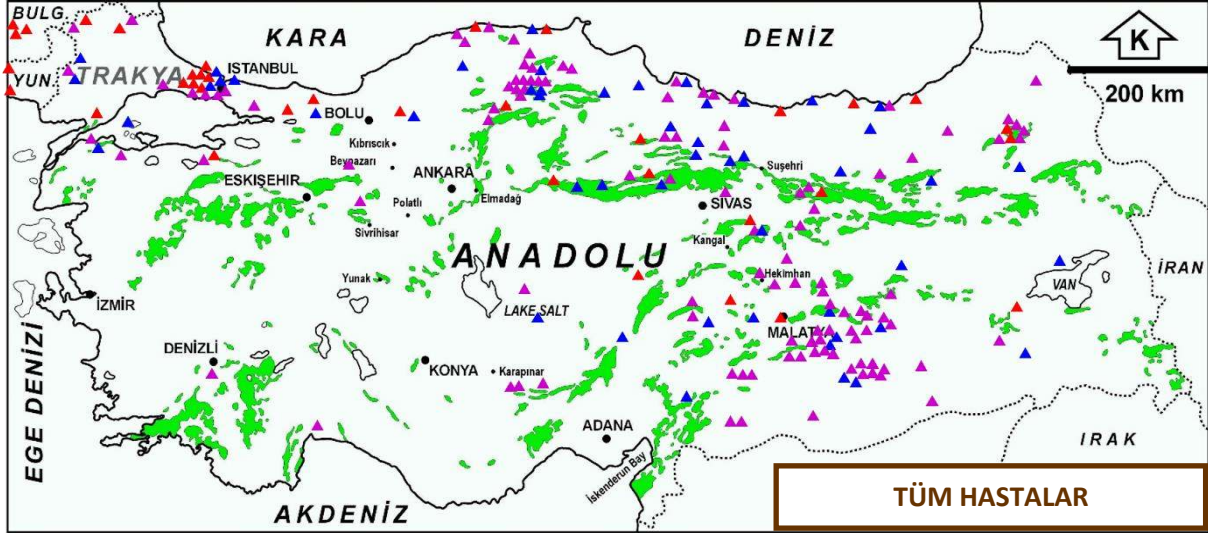
Tablo 12. Orta riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları

Meslek	Hasta sayısı (n)
İnşaat işçisi	8 (%27,6)
Marangoz	3 (%10,3)
Tekstil işçisi	3 (%10,3)
Tornacı	2 (%6,9)
Ayakkabıcı	1 (%3,4)
Aydınlatma satışı	1 (%3,4)
Barut madeni işçisi	1 (%3,4)
Boyacı	1 (%3,4)
Dericilik	1 (%3,4)
Duşakabin montaj	1 (%3,4)
Fabrika işçisi	1 (%3,4)
Kağıt imalat	1 (%3,4)
Kömür depo görevlisi	1 (%3,4)
Makine operatörü	1 (%3,4)
Matbaacı	1 (%3,4)
Şoför	1 (%3,4)
Yol yapım işçisi	1 (%3,4)
Toplam	29 (%100)

Tablo 13. Düşük riskli meslek grupları ve bu gruptaki hasta sayısı ve oranları

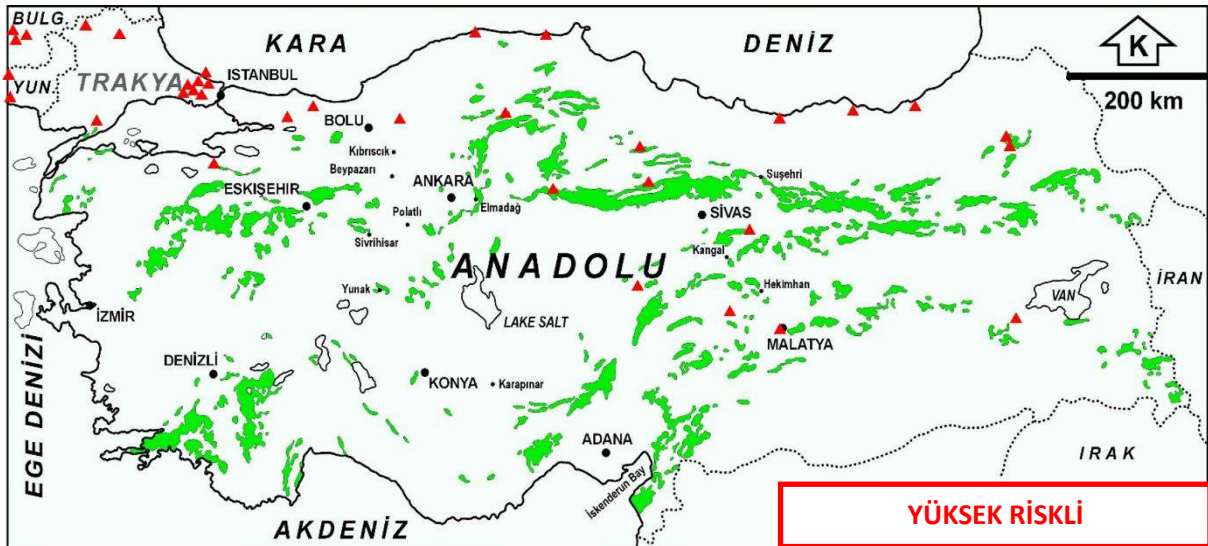
Meslek	Hasta sayısı (n)
Ev hanımı	38 (48,1)
Çiftçi	11 (%13,9)
Terzi	4 (%5,1)
Öğretmen	3 (%3,8)
Tekstil satış	3 (%3,8)
Çoban	2 (%2,5)
Dericilik	2 (%2,5)
Din görevlisi	2 (%2,5)
Aşçı	1 (%1,3)
Ayakkabıcı	1 (%1,3)
Bakkal	1 (%1,3)
Berber	1 (%1,3)
Çini ustası	1 (%1,3)
Fırıncı	1 (%1,3)
Garson	1 (%1,3)
Güvenlik görevlisi	1 (%1,3)
Manav	1 (%1,3)
Muhtar	1 (%1,3)
Mutemet	1 (%1,3)
Pazarcılık	1 (%1,3)
Su satıcısı	1 (%1,3)
Ütücülük	1 (%1,3)
Ev hanımı	38 (48,1)
Toplam	79 (%100)

Hastaların en uzun yaşadıkları bölgeler mesleki risk gruplarına göre çevresel asbest maruziyetine neden olan ofiyolit kuşağının yer aldığı Türkiye haritası üzerine yerleştirildi. (Şekil 24-25-26-27).

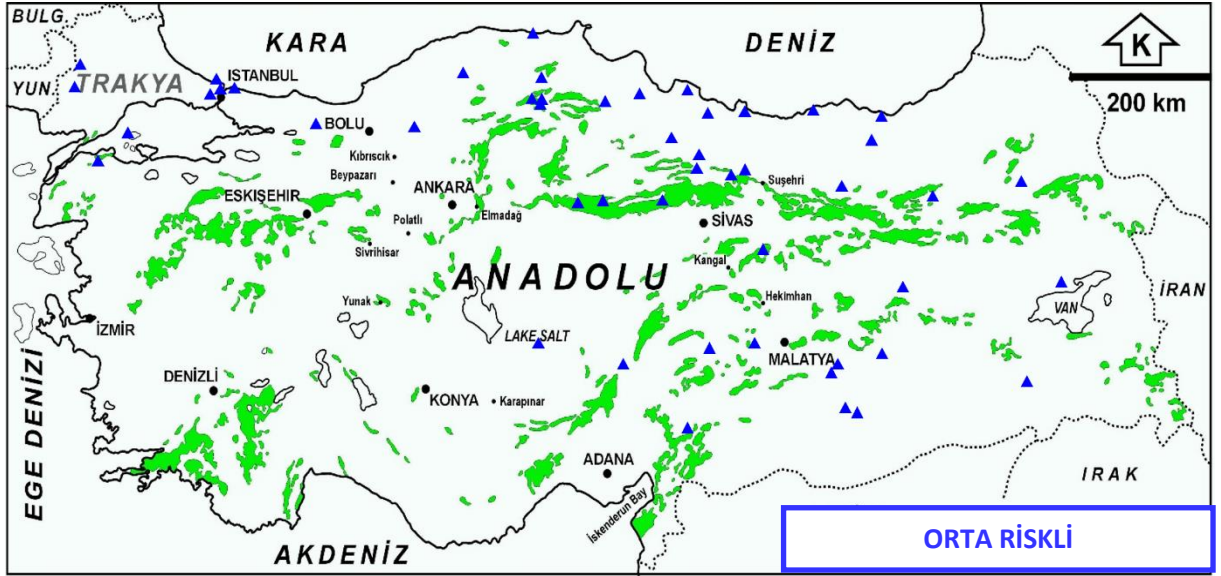


Şekil 24. Mesleki risk grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası

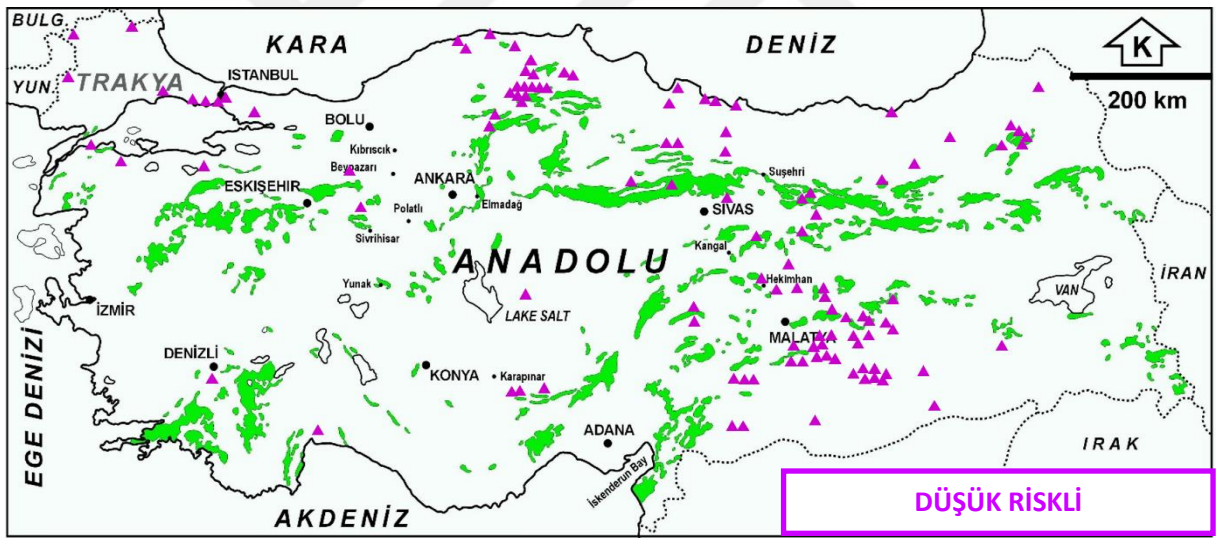
- ▲ ile işaretlenenler yüksek riskli meslek grubuna dahil hastayı temsil etmektedir.
- ▲ ile işaretlenenler orta riskli meslek grubuna dahil hastayı temsil etmektedir.
- ▲ ile işaretlenenler düşük riskli meslek grubuna dahil hastayı temsil etmektedir



Şekil 25. Yüksek riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası



Şekil 26. Orta riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası



Şekil 27. Düşük riskli meslek grubuna göre işaretlenmiş çevresel asbest maruziyetini de gösteren Türkiye haritası

5. TARTIŞMA

Çalışmaya alınan hastalar içerisinde İstanbul'da asbest ile ilişkili hastalıkların en az %20'sinin mesleki nedenlere bağlı olduğu saptandı.

Çalışma grubumuzun yaş aralığı 18–89 ve yaş ortalaması 64.48 şeklinde tespit edildi. Çevresel asbest teması ile ilgili yapılan önceki çalışmalarda yaş ortalaması 61-63 civarı yıl civarı olup bizim çalışmamıza benzer olduğu görüldü (53, 182). Kadınlarda yaş ortalaması 63, erkeklerde yaş ortalaması 65 bulundu. Bu farkın kadınların biyomasa daha erken yaşta maruz kalmasından dolayı olduğu düşünüldü. Benzer çalışmalarda da kadın yaş ortalamasının erkeklere göre daha düşük olduğu görüldü(182).

Hastaların en uzun süreli yaptığı ve asbeste maruz kalabileceği en uzun süreli meslekler çalışmaya alınarak değerlendirildi. Hastaların meslekleri değerlendirilirken PMR değerine göre kategorize edildi. Bunun sonucunda 31(%22,3) hastanın yüksek riskli meslek kolunda 29 (%20,8) hasta muhtemel riskli olabilecek meslek kolunda ve 79 (%56.8) hastanın risk içermeyen meslek kolunda çalışmış olduğu saptandı.

Meslek gruplarının cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde erkek cinsiyeti tüm meslek kategorileri içerisinde değişik dağılım gösterirken kadınların %100 olarak düşük riskli meslek grubunda yer aldığı görüldü. Bunun nedeni kadınların meslekleri incelendiğinde ev hanımı, çiftçi, terzi ve tekstil satış işi vb. meslek grupları dışında başka bir işte çalışmamış olmalarıydı.

Meslek grupları yaşa bağlı olarak değerlendirildiğinde yüksek riskli meslek grubunun yaş ortalaması 69.7 iken düşük riskli grubun 62.9 orta riskli grubun 63.1 bulunmuştu. Düşük ve orta riskli grup arasında anlamlı fark yokken ($p=0.95$), yüksek riskli gruba arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.013$, $p=0.006$). Bunun nedeni düşük ve orta riskli grupta mesleki temas değil çevresel temas olduğundan daha erken yaşta asbeste maruz kalınması, yüksek riskli grupta ise çevresel temas olmadığından hastaların çalışmaya başladıktan sonra yani daha geç yaşlarda maruziyete uğraması olarak yorumlandı.

Yüksek riskli meslek grupları içerisinde hastalarımızda saptanan yüksek riskli işler fren-balata sanayii, kaynakçılık, gemi yapımı, demir işçiliği, petrokimya sanayii, atom santralinde işçilik, cam işçiliği, mekanik montaj ve sıhhi tesisatçılık olarak belirlendi.

Olası riskli olup ancak tam olarak belirlenememiş orta riskli meslek kolları içerisinde bizim hastalarımızda saptadıklarımız inşaat işçiliği, marangoz, tekstil sanayii, tornacı, marangoz, ayakkabıcılık, boyacı, deri işi, matbaacı, yol yapım işçiliği vb. mesleklerdi.

Plevral plak asbest maruziyetinde en sık gözlenen bulgudur. Bizim hastalarımızda da tüm meslek risk grupların da olmak üzere tanısal olarak en sık plevral plak (%76,9) saptandı. Gruplar arasında hastalık tanılarının sayısal değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.14$).

Hasta sıklığının en sık görüldüğü yerler İstanbul, Kastamonu (Taşköprü ve Tosya) Adıyaman (Gerger-Besni-Kâhta), Şanlıurfa-Siverek, Erzurum-Oltu, Elazığ (Maden-Sivrice) Erzincan-Refahiye, Kahramanmaraş-Afşin, Tokat, Malatya-Pütürge, Çanakkale-Biga, Sivas Divriği, Konya-Ereğli, Diyarbakır (Ergani-Çüngüş-Çermik), Sinop olarak saptandı.

Çevresel asbest maruziyetini değerlendirdiğimizde daha önce yapılan çalışmalarda saptanan riskli bölgelerden hastalar saptanırken bunu dışında çalışmamızda farklı bölgelerden de hastalar bulundu. İlk defa saptanan yerler arasında, Kastamonu-Taşköprü, Adıyaman-Gerger, Erzurum-Oltu, Niğde-Ulukışla, Sinop-Boyabat vardı. Kastamonu-Taşköprü'den 10 (%7) hasta, Adıyaman-Gerger'den 9 (%6) hasta, Erzurum-Oltu'dan 6 (%4) hasta, Niğde-Ulukışla'dan 1 (%0.7) hasta ve Sinop-Boyabat'tan 1 (%0.7) hastanın ofiyolitik kuşak içerisinde bulunduğu veya yakın olduğu görüldü. Bu hastalardan Taşköprü'de yaşayan 8 (%80) hasta düşük riskli, 2(%20) hasta orta riskli; Gerger' de 2 (%23) hasta orta riskli, 7 (%73) hasta düşük riskli ve Oltu'dan 2 hasta (%33.3) yüksek riskli, 1 hasta (%16.6) orta riskli, 3 hasta (%50) düşük riskli; Niğde'de ve Sinop'taki hastalar (%100) düşük riskli meslek grubu içerisinde saptandı. Yeni saptanan bölgelerdeki hastaların düşük riskli grup içerisinde bulunmasından ve ovolit kuşağı içerisinde yaşamış olmalarından dolayı çevresel maruziyete bağlı asbest ile ilişkili hastalık düşünüldü. Ancak yüksek riskli meslek grubunda bulunan 2 hasta için kesin bir ayırım yapılamadı.

İstanbul'da yaşayan hastalara bakıldığında 14 hastadan %78'inin yüksek riskli meslek grubunda bulunduğu görüldü. Bu da hastaların çevresel değil mesleki maruziyete bağlı olarak hasta oldukları düşüncesini güçlendirdi.

Hastaların asbeste yakınlık-uzaklık sınırı daha önce yapılan çalışmalarda optimal sınır alındığı için 10 km olarak değerlendirilmişti(59). Ayrıca Pan ve arkadaşlarının yapmış olduğu

çalışmada asbest kaynağından uzakta bulunulan her 10 km için mezotelyoma riski %6,3 azalmakta olduğu saptanmıştı (56). Harita üzerinde yapılan ölçümlerde yerleşim yerlerinden asbeste olan uzaklık dereceleri km olarak alınıp ROC curve analizi yapıldığında bizim hastalarımız için cut of değerinin 13-14 km olduğu görüldü.

Çevresel asbest maruziyetine uzak olmasına rağmen yüksek riskli meslek grubunda olmasından ötürü hastalık görülen hasta sayısı 22 (%15,8) bulundu. Bu hastalarda neden olarak mesleki maruziyet düşünüldü. Çevresel asbest maruziyetine uzak olmasına rağmen hastalık görülen 7 (%5) orta riskli, 11 (%7,9) düşük riskli meslek grubundan hasta saptandı. Bu hastalar için yetersiz anamnez, kentsel maruziyet, sanayiye yakın oturma, farkına varılmayan maruziyetler vb. olabileceği düşünüldü. Tüm bunlar değerlendirildiğinde asbeste bağlı hastalıkların en az %20 sinde mesleki maruziyete bağlı nedenlerden dolayı hastalık olduğu gözlemlendi.

Asbeste bağlı hastalıkların oluşma nedeni çevresel ve mesleki maruziyetten kaynaklandığı bilinmektedir. Asbest bulunduğu bilinen çeşitli bölgelerde yaşayanların asbestten etkilenmişlik durumunu ortaya çıkarmaya yönelik yapılan çalışmalar hem durum tespiti yapılması hem de bu konuda yapılabilecekler konusunda bir tartışma başlatma potansiyeli açısından oldukça önemlidir. Türkiye’de çevresel asbest maruziyetini değerlendirmek üzere yapılmış pek çok çalışma bulunmaktadır Türkiye de ilk defa İzzettin Barış tarafından asbest ve biyomas gibi çevresel akciğer hastalıklar üzerinde araştırma yapılmıştır. Dünyada ilk kez, Kapadokya civarında asbestten daha potent fibrojenik ve karsinojenik bir mineral olan eriyonitin yaptığı hastalıkları dünyaya tanıtmıştır. Yine aynı dönemlerde Selahattin Yazıcıoğlu tarafından, Diyarbakır’a bağlı Çermik, Çüngüş ve Ergani ilçeleri ile Elâzığ’a bağlı Maden ve Şanlıurfa ilinin Siverek ilçelerinde beklenenin üzerinde mezotelyoma vakasının görülmesine dikkat çekerek çevresel asbestozis kavramını ortaya çıkarmıştır. Son dönemlerde de Muzaffer Metintaş tarafından çevresel asbest konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Türkiye’de bu konuda en geniş kapsamlı çalışma, 2012-2014 yılları arasında Türkiye Mezotelyoma Çalışma Grubu, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu ve Esogü Akciğer ve Plevra Kanseri Araştırma Merkezi katılımı ile başlatılıp tamamlanan “Türkiye Asbest Kontrolü Stratejik Planı” raporudur.

Mesleki asbest maruziyeti konusuna gelindiğindeyse uluslararası literatürde maruziyetin büyük çoğunluğunun mesleki nedenler olduğu bildirilirken ülkemizde neredeyse

tamamı çevresel maruziyete bağılı değerlendirilmektedir. Cocco ve Döşemeci tarafından yapılan çalışmada mesleki maruziyetin peritoneal mezotelyomada risk faktörü olduğunu göstermişlerdir(183). Yine Pan ve arkadaşlarının yaptığı 2908 hastayı kapsayan ultramafik kayalara uzak yerleşimi olanlarda mezotelyoma riskinin azaldığının gösterilmiştir. Aynı çalışmada muhtemel mesleki maruziyet değerlendirilerek erkek ve kadınlar arasındaki mezotelyoma insidanslarındaki farklılığın asbeste yönelik farklı mesleki maruziyetlerden kaynaklandığı hipotezini desteklediğı belirtilmiştir(56). Bazı bölgelerde maruziyet tamamen çevresel olabilir. Korsika ve Yeni Kaledonya gibi yerlerde sanayi bulunmadığından maruziyet çevresel nedenli olmaktadır (57, 60).

Türkiye’de mesleki maruziyet ile asbeste bağılı hastalık oluştuğı bilinmekle birlikte mesleki maruziyete bağılı veriler veren hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte mesleki ve çevresel nedenleri birlikte değerlendiren çalışma da bulunmamaktadır. Ülkemizde yeni sanayi kolları olduğu düşünöldüğünde mesleki maruziyet olmaması mümkün değildir. Bizim çalışmamızda sorguladığımız mesleki ve çevresel asbest maruziyet birlikteliğı ve çevresel maruziyeti olmayan hastalarda asbeste bağılı hastalıkların mesleki riske bağılı oluştuğı belirlenmesi bu yönde çalışmamızın özgün yolunu oluşturmaktadır.

Ayrıca yeni yerleşim bölgelerinden yüksek oranda %17 hasta saptanmış olması bu bölgelerde riskli popölasyon olduğunu göstererek fark oluşturmuştur. Bu bölgeler için ileri çalışma gerekliliğı olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda limitasyonlar da mevcuttu. Bunlardan en önemlisi retrospektif bir dizaynda olmasıdır. Bundan dolayı hastaların meslek süreleri, lif analizi, iş yeri lif ortam konsantrasyonu gibi objektif veriler mevcut değildi. Ancak yine de hastalara detaylı sorgulama yapılarak riskli nedenler yönünden değerlendirildi.

Dahil edilen hastalar hastanemize başvurup BT’lerinde asbest ile ilişkili hastalık saptanan vakalardı. Bu nedenle çevresel maruziyet için hasta popölasyonunda yeterli sayı ve Türkiye’nin genelini yansıtacak kadar yaygın yerleşim yeri bulgusu verilemedi. Bunun nedeni de çalışmanın İstanbul’da bir hastanede yapılmış olmasıdır. İstanbul her ne kadar metropolitan bir şehir olmasına ve diğer illerden çok sayıda göç almasına rağmen fazla göç alınan iller genelde aynı (Sivas, Kastamonu, Şanlıurfa vb.) bölgeler olduğundan, büyük şehirlerden fazla sayıda göç alınmadığından, erken dönemde göç edildiğinden ve uzun süredir İstanbul’da

yaşayan popülasyon sayısı fazla olduğundan homojen bir dağılım sağlanamadı ve her bölge değerlendirilemedi.

Hastaların meslek anamnezleri yerleşim yerleri sorgulanırken tüm yaptığı işler ve süreleri, yerleşim yerleri ve süreleri hakkında ayrıntılı sorular soruldu. Ancak hastaların yeterli bilgi vermemiş, birçok iş yapan hastaların bazı meslekleri göz ardı ederek anlatmamış olabilecekleri bunun dışında bazı ölen hastaların veya direkt olarak kendisine değil bir yakınına ulaşılarak sorgulanan hastaların tüm bilgilerinin yeterli olmayabileceği de düşünüldü.

Başlangıçta hastalar değerlendirilirken 400 hastanın içerisinde yurt dışında uzun süre yaşamış ve çalışmış pek çok Türk vatandaşı hasta olduğu görüldü. Bu hastalar sonrasında Türkiye'ye yerleşmişlerdi. Bu hastaların çoğunluğu Yunanistan Bulgaristan, Makedonya, Yugoslavya da bulunmuşlardı. En uzun yaşadıkları yerler bu bölgelerdi ve uzun süre yurt dışında çalışmışlardı. Bakıldığında yaşam yerleri yurt dışı için riskli bölgeler (Yunanistan sahil kesimi vb.) olan hastalar bulunmasının yanı sıra çoğunluğu yüksek riskli meslek kollarında çalışmış hastalardı. Yüksek riskli mesleklerde çalışan hastalar içerisinde kadın hasta sayısı da oldukça fazla idi. Ancak Türkiye geneli için değerlendirme yapıldığından bu hastalar çalışmaya alınmadı. Bu hastalar için hem mesleki hem de çevresel maruziyetin kıyaslandığı daha geniş kapsamlı bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Meslek kategorisi ve çevresel maruziyet beraber değerlendirildiğinde hem yüksek riskli grupta olup hem de çevresel maruziyet için yakın uzaklıkta yaşayan hasta sayısının 9 (%6.4) olduğu görüldü. Bu hastalar için net olarak mesleki maruziyet veya çevresel maruziyet denebilecek net bir ayırım yapılamadığından nedeni tam olarak ortaya konamadı.

Vurgulanması gereken önemli bir nokta da çalışmadaki maruziyet günümüzü değil geçmişteki maruziyeti temsil etmektedir. Diğer pnömokonyozlarda olduğu gibi asbest maruziyetinde gelişen hastalıkların da uzun bir latens periyodu (10-40 yıl) mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızdaki hastaların maruziyetinin çoğu son 10-30 yıl önceki maruziyetlerini göstermektedir. Güncel mesleki riski değerlendirmek açısından prospektif olarak iş yerlerinin lif analizlerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılması gereklidir.

6. SONUÇ

Ülkemizde asbeste bağlı hastalıkların ana nedeni çevresel asbeste maruziyet olmasına karşın asbeste mesleki maruziyet de oldukça önemli bir maruziyet yoludur. Hastaların en az 5'te 1'i mesleki nedenlerden dolayı asbeste maruz kalmaktadır. Bu bulgular ülkemiz için verilen ilk veriler olup bunun doğrulanması ve farklı bölgelerde de mesleki asbest maruziyetinin olabileceği düşünülürse bu konuda farklı bölgeleri de kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Çalışmamızda çevresel asbeste maruziyetin halen literatüre geçmemiş bölgelerden geldiği (Kastamonu, Erzurum, vb.) görüldüğünden bu bölgelerde detaylı çalışmalar ve koruma önlemleri yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Karakoca Y, Emri S, Cangir AK, Barış YI. Environmental pleural plaques due to asbestos and fibrous zeolite exposure in Turkey. *Indoor and Built Environment*. 1997;6(2):100-5.
2. Barış Yİ. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Ankara, Turkey: Semih Ofset; 1987. p. 62-109.
3. Dumortier P, Gocmen A, Laurent K, Manco A, De Vuyst P. The role of environmental and occupational exposures in Turkish immigrants with fibre-related disease. *The European respiratory journal*. 2001;17(5):922-7.
4. Akkurt İ. İnorganik Tozlara Bağlı Akciğer hastalıkları. In: Fraser R.S. CN, Müller N.L. , editor. *Synopsis of Diseases of the Chest*. 3.baskı ed. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006. p. 724.
5. Metintaş M. Asbest Temasına Bağlı Plevral Patolojiler ve Mezotelyoma. *Dahili Tıp Bilimleri Göğüs Hastalıkları Dergisi*. 2005:482.
6. Selcuk Z, Emri S, Sahin AA, Baris YI, Cöplü L, Kalyoncu F, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *European Respiratory Journal*. 1999;14:480.
7. Metintas M, Ozdemir N, Hillerdal G, Ucgun I, Metintas S, Baykul C, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respiratory medicine*. 1999;93(5):349-55.
8. Erk M. Akciğer Kanseri. *Göğüs Hastalıkları Ders Kitabı*,. İstanbul: 2.İstanbul Üniversitesi Yayınları; 2001.
9. Yaman M. Akciğer Kanseri. *Göğüs Hastalıkları Ders Kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniveritesi Yayınları; 2008. p. 319-72.
10. Kim HR. Overview of asbestos issues in Korea. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(3):363-7.
11. Sporn TA. Mineralogy of asbestos. *Recent Results Cancer Res*. 2011;189:1-11.
12. Liddell FD. Magic, menace, myth and malice. *The Annals of occupational hygiene*. 1997;41(1):3-12.

13. Hillerdal G. Pleural plaques: occurrence, exposure to asbestos and clinical importance [dissertation]: Offsetcenter ab; 1980.
14. İrkeç T. Asbest. Ankara: MTA Genel Müdürlüğü Yayınları; 1990.
15. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. British journal of industrial medicine. 1960;17:260-71.
16. Tezcan E. Asbest Nedir. Mühendis ve Makine. 567 (Cilt 48)2007. p. 9-12.
17. Arseven F, Yavuzarslan, G.Z., Kocabeyoğlu, M., Üzel, Z., Çetinceli, S., İnam, H.M. . Asbest ve Asbestli Malzeme İle Üretim Yapılan İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Proje Denetimi: İş Teftiş Kurulu 2005. p. 1:12-39.
18. Ramazzini C. Asbestos is still with us: Repeat call for a universal ban. American journal of industrial medicine. 2011;54(2):168-73.
19. Türkiye’de Mesleki ve Çevresel Hastalıklar: TC Sağlık Bakanlığı Kansere Savaş Daire Başkanlığı Yayını; 2009.
20. Ross M. The geologic occurrences and health hazards of amphibole and serpentine asbestos. Reviews in Mineralogy and Geochemistry. 1981;9(1):279-323.
21. Gaines R, et al. Dana’s New Mineralogy. New York: John Wiley and Sons; 1997.
22. Hartgerink JD, Beniash E, Stupp SI. Self-assembly and mineralization of peptide-amphiphile nanofibers. Science (New York, NY). 2001;294(5547):1684-8.
23. Virta R. Asbestos. In: VA R, editor. US Geological survey, minerals commodity summary: Department of the interior, US geological survey; 2002. p. 26-7.
24. Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. Environmental health perspectives. 1999;107 Suppl 2:289-98.
25. Carel R, Olsson AC, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. Occupational and environmental medicine. 2007;64(8):502-8.

26. Wagner GR. Asbestosis and silicosis. *Lancet* (London, England). 1997;349(9061):1311-5.
27. Emri S, Demir A, Dogan M, Akay H, Bozkurt B, Carbone M, et al. Lung diseases due to environmental exposures to erionite and asbestos in Turkey. *Toxicology letters*. 2002;127(1-3):251-7.
28. Çöplü L. Asbeste bağlı plevra hastalıkları. In: Çavdar T, Ekim, N., editor. *Plevra Hastalıkları*. Sayı 4: Turgut yayıncılık ve tic. Toraks Kitapları; Ekim 2003. p. 224-9.
29. Work-Related Lung Disease Surveillance Report 2002. Division of Respiratory Disease Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health and Human Services PHS, Centers for Disease Control and Prevention; May 2003.
30. Rogan WJ, Ragan NB, Dinse GE. X-ray evidence of increased asbestos exposure in the US population from NHANES I and NHANES II, 1973-1978. *National Health Examination Survey. Cancer causes & control : CCC*. 2000;11(5):441-9.
31. Roberts GH. Asbestos bodies in lungs at necropsy. *Journal of clinical pathology*. 1967;20(4):570-3.
32. Rey F, Boutin C, Viallat JR, Steinbauer J, Alessandrini P, Jutisz P, et al. Environmental asbestotic pleural plaques in northeast Corsica: correlations with airborne and pleural mineralogic analysis. *Environmental health perspectives*. 1994;102 Suppl 5:251-2.
33. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occupational and environmental medicine*. 1999;56(8):505-13.
34. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest*. 2002;122(6):2224-9.
35. Dumortier P, Coplu L, de Maertelaer V, Emri S, Baris I, De Vuyst P. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(6):1815-24.
36. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clinical radiology*. 2000;55(6):422-32.

37. Burki T. Asbestos production increases despite WHO opposition. *The Lancet Oncology*. 2009;10(9):846.
38. Dilek Y, Newcomb S. Ophiolite concept and the evolution of geological thought: Geological society of America; 2003.
39. Coleman RG. Tectonic setting for ophiolite obduction in Oman. *Journal of Geophysical Research: Solid Earth*. 1981;86(B4):2497-508.
40. Celâl A, Yilmaz Y. Tethyan evolution of Turkey: a plate tectonic approach. *Tectonophysics*. 1981;75(3-4):181-193.
41. Constantopoulos SH, Theodoropoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis N, Sideris K. Metsovo lung outside Metsovo: endemic pleural calcifications in the ophiolite belts of Greece. *Chest*. 1991;99(5):1158-61.
42. Zeren EH, Gümürdülü D, Roggli VL, Zorludemir S, Erkişi M, Tuncer I. Environmental malignant mesothelioma in southern Anatolia: a study of fifty cases. *Environmental health perspectives*. 2000;108(11):1047.
43. Sahin U, Ozturk O, Songur N, Bircan A, Akkaya A. Observations on environmental asbestos exposure in a high risk area. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2009;14(4):579-82.
44. Barış Y, Artvinli M, Sahin A, Bilir N, Kalyoncu F, Sebastien P. Non-occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *British journal of industrial medicine*. 1988;45(12):841.
45. Özkurt S, Kiter G, Başer S, et al. Yukarıboğaz köylülerinde kalsifik plevral plak sıklığı.
46. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K, Sayli BS, Yorulmaz B. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax*. 1980;35(8):564-9.
47. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökirmak M, Topcu F, Asan E, Coşkunsel M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos fiber exposure in the southeast of Turkey. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2000;67(6):610-4.

48. Metintas M, Metintas S, Hillerdal G, Ucgun I, Erginel S, Alatas F, et al. Nonmalignant pleural lesions due to environmental exposure to asbestos: a field-based, cross-sectional study. *European Respiratory Journal*. 2005;26(5):875.
49. Tanrikulu AC, Senyigit A, Dagli CE, Babayigit C, Abakay A. Environmental malignant pleural mesothelioma in Southeast Turkey. *Saudi medical journal*. 2006;27(10):1605-7.
50. Baris Y, Sahin A, Ozesmi M, Kerse I, Ozen E, Kolacan B, et al. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Urgüp in Anatolia. *Thorax*. 1978;33(2):181-92.
51. Cöplü L, Dumortier P, Demir AU, Selçuk ZT, Kalyoncu F, Kisacik G, et al. An epidemiological study in an Anatolian village in Turkey environmentally exposed to tremolite asbestos. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 1995;15(2-4):177-82.
52. Hasanoglu HC, Yildirim Z, Ermis H, Kilic T, Koksall N. Lung cancer and mesothelioma in towns with environmental exposure to asbestos in Eastern Anatolia. *International archives of occupational and environmental health*. 2006;79(1):89-91.
53. Bayram M, Dongel I, Bakan ND, Yalcin H, Cevit R, Dumortier P, et al. High risk of malignant mesothelioma and pleural plaques in subjects born close to ophiolites. *Chest*. 2013;143(1):164-71.
54. Doruk S, Koseoglu D, Yeginsu A. The value of diagnostic procedures and the mortality in malignant mesothelioma cases. *Turk Thoracic J*. 2010;11:26-9.
55. Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(6):414-7.
56. Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(8):1019-25.

57. Baumann F, Maurizot P, Mangeas M, Ambrosi JP, Douwes J, Robineau B. Pleural mesothelioma in New Caledonia: associations with environmental risk factors. *Environmental health perspectives*. 2011;119(5):695-700.
58. Bayram M, Bakan ND. Environmental exposure to asbestos: from geology to mesothelioma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20(3):301-7.
59. Dongel I, Bayram M, Bakan ND, Yalcin H, Gulturk S. Is living close to ophiolites related to asbestos related diseases? Cross-sectional study. *Respiratory medicine*. 2013;107(6):870-4.
60. Dumortier P, Rey F, Viallat J, Broucke I, Boutin C, De Vuyst P. Chrysotile and tremolite asbestos fibres in the lungs and parietal pleura of Corsican goats. *Occupational and environmental medicine*. 2002;59(9):643-6.
61. Constantopoulos S, Malamou-Mitsi V, Goudevenos J, Papathanasiou M, Pavlidis N, Papadimitriou C. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwestern Greece. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1987;51(4):266-71.
62. Senyigit A, Dalgic A, Kavak O, Tanrikulu AC. Determination of environmental exposure to asbestos (tremolite) and mesothelioma risks in the southeastern region of Turkey. *Archives of Environmental Health: An International Journal*. 2004;59(12):658-62.
63. Tarrés J, Albertí C, Martínez-Artés X, Abós-Herrándiz R, Rosell-Murphy M, García-Allas I, et al. Pleural mesothelioma in relation to meteorological conditions and residential distance from an industrial source of asbestos. *Occupational and environmental medicine*. 2013;oemed-2012-101198.
64. Kurumatani N, Kumagai S. Mapping the risk of mesothelioma due to neighborhood asbestos exposure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(6):624-9.
65. Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environmental health perspectives*. 2001;109(9):915.

66. ATSDR. Mortality in Libby, Montana (1979 - 1998):US. Dept. of Health & Human Service, 2002.
67. Hansen J, De Klerk NH, Eccles JL, William Musk A, Hobbs MS. Malignant mesothelioma after environmental exposure to blue asbestos. *International journal of cancer*. 1993;54(4):578-81.
68. Reid A, Berry G, de Klerk N, Hansen J, Heyworth J, Ambrosini G, et al. Age and sex differences in malignant mesothelioma after residential exposure to blue asbestos (crocidolite). *CHEST Journal*. 2007;131(2):376-82.
69. ATSDR. Toxicological Profile for Asbestos: US. Dept. of Health & Human Services, 2001.
70. Fach E, Waldman WJ, Williams M, Long J, Meister RK, Dutta PK. Analysis of the biological and chemical reactivity of zeolite-based aluminosilicate fibers and particulates. *Environmental health perspectives*. 2002;110(11):1087.
71. Zolov C, Bourilkov T, Babadjov L. Pleural asbestosis in agricultural workers. *Environmental research*. 1967;1(3):287-92.
72. Luo S, Liu X, Mu S, Tsai S, Wen C. Asbestos related diseases from environmental exposure to crocidolite in Da-yao, China. I. Review of exposure and epidemiological data. *Occupational and environmental medicine*. 2003;60(1):35-42.
73. Burilkov T, Michailova L. Asbestos content of the soil and endemic pleural asbestosis. *Environmental research*. 1970;3(5-6):443-51.
74. Sakai K, Hisanaga N, Kohyama N, Shibata E, Takeuchi Y. Airborne fiber concentration and size distribution of mineral fibers in area with serpentinite outcrops in Aichi Prefecture, Japan. *Industrial health*. 2001;39(2):132-40.
75. McConnochie K, Simonato L, Mavrides P, Christofides P, Pooley F, Wagner J. Mesothelioma in Cyprus: the role of tremolite. *Thorax*. 1987;42(5):342-7.
76. Rohl AN, Langer AM, Selikoff IJ. Environmental asbestos pollution related to use of quarried serpentine rock. *Science (New York, NY)*. 1977;196(4296):1319-22.

77. Swayze GA, Higgins CT, Clinkenbeard JP, Kokaly RF, Clark RN, Meeker GP, et al. Preliminary report on using imaging spectroscopy to map ultramafic rocks, serpentinites, and tremolite-actinolite-bearing rocks in California. US Geological Survey Open-File Report. 2004;1304:20.
78. WHO. Environmental Health Criteria. Chrysotile Asbestos Geneva. World Health Organisation 1996.
79. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. The Lancet Oncology. 2009;10(5):453-4.
80. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(5 Pt 1):1666-80.
81. Clements M, Berry G, Shi J, Ware S, Yates D, Johnson A. Projected mesothelioma incidence in men in New South Wales. Occupational and environmental medicine. 2007;64(11):747-52.
82. Donaldson K, Brown RC, Brown GM. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 5. Respirable industrial fibres: mechanisms of pathogenicity. Thorax. 1993;48(4):390-5.
83. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. Chest. 1995;107(6 Suppl):332s-44s.
84. Tanoue. LT. Asbestos-related lung disease. In: Fishman AP, editor. Manual of Pulmonary Diseases and Disorders. Third Edition. New York: Mc Graw-Hill Book Comp; 2002. p. 217-29.
85. Petruzzelli S, Hietanen E, Bartsch H, Camus AM, Mussi A, Angeletti CA, et al. Pulmonary lipid peroxidation in cigarette smokers and lung cancer patients. Chest. 1990;98(4):930-5.
86. Fasske E. Pathogenesis of pulmonary fibrosis induced by chrysotile asbestos. Longitudinal light and electron microscopic studies on the rat model. 408: Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol; 1986. p. 329-46.

87. Bergin CJ, Muller NL, Vedal S, Chan-Yeung M. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *AJR American journal of roentgenology*. 1986;146(3):477-83.
88. Albin M, Engholm G, Frostrom K, Kheddache S, Larsson S, Swantesson L. Chest x ray films from construction workers: International Labour Office (ILO 1980) classification compared with routine readings. *British journal of industrial medicine*. 1992;49(12):862-8.
89. Sprince NL, Oliver LC, McLoud TC, Eisen EA, Christiani DC, Ginns LC. Asbestos exposure and asbestos-related pleural and parenchymal disease. Associations with immune imbalance. *The American review of respiratory disease*. 1991;143(4 Pt 1):822-8.
90. deShazo RD, Morgan J, Bozelka B, Chapman Y. Natural killer cell activity in asbestos workers. Interactive effects of smoking and asbestos exposure. *Chest*. 1988;94(3):482-5.
91. Adamson IY, Bowden DH. Crocidolite-induced pulmonary fibrosis in mice. Cytokinetic and biochemical studies. *The American journal of pathology*. 1986;122(2):261-7.
92. Walker C, Everitt J, Barrett JC. Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *American journal of industrial medicine*. 1992;21(2):253-73.
93. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):444-9.
94. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environmental health perspectives*. 1994;102 Suppl 10:131-6.
95. Bielefeldt-Ohmann H, Jarnicki AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *The Journal of pathology*. 1996;178(4):369-78.
96. Metintas M, Ozdemir N, Solak M, Artan S, Ozdemir M, Basaran N, et al. Chromosome analysis in pleural effusions. Efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1994;61(6):330-5.

97. Craighead JE, Kane AB. The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. In: Jauren M, Bignon, J., editor. Mesothelial cell and mesothelioma. New York:: Marcel Dekker; 1994. p. 79-101.
98. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax*. 1999;54(7):638-52.
99. Sebastien P, Janson X, Gaudichet A, Hirsch A, Bignon J. Asbestos retention in human respiratory tissues: comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. IARC scientific publications. 1980(30):237-46.
100. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer*. 1993;72(2):394-404.
101. Zanella CL, Posada J, Tritton TR, Mossman BT. Asbestos causes stimulation of the extracellular signal-regulated kinase 1 mitogen-activated protein kinase cascade after phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer research*. 1996;56(23):5334-8.
102. Manning CB, Cummins AB, Jung MW, Berlinger I, Timblin CR, Palmer C, et al. A mutant epidermal growth factor receptor targeted to lung epithelium inhibits asbestos-induced proliferation and proto-oncogene expression. *Cancer research*. 2002;62(15):4169-75.
103. Akkurt İ. Mesleki Solunum Hastalıkları. 1.Baskı. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2007. p. 32-132.
104. Barış Yİ. Asbestos and Erionite Related Diseases. Ankara: Semih Ofset Mat.; 1987.
105. Barış Yİ. Çevresel ve mesleki akciğer hastalıkları,. In: Barış Yİ, editor. Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. 2.Baskı. Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı; 1995. p. 274-6.
106. Craighead JE, Mossman BT. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *The New England journal of medicine*. 1982;306(24):1446-55.

107. Murphy D. Asbestos-related lung diseases. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 2. ed: McGraw-Hill, Inc.; 1993. p. 14:98-106.
108. Ray CS, Bordow RA. Asbestos related disease. *Manuel of Clinical Problems in Pulmonary Medicine*. 3. ed: Little, Brown and Company Boston; 1993. p. 75:360-6.
109. Attanoos RL, Gibbs AR. Asbestos-related deaths. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(6):373-83.
110. Dumortier P, De Vuyst P, Strauss P, Yernault JC. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluids of brake lining and asbestos cement workers. *British journal of industrial medicine*. 1990;47(2):91-8.
111. Miller WT, Jr., Geftter W, Miller WT. Asbestos-related chest diseases: plain radiographic findings. *Seminars in roentgenology*1992.;27(2):. p. 102-20.
112. Weiss W. Cigarette smoke, asbestos, and small irregular opacities. *The American review of respiratory disease*. 1984;130(2):293-301.
113. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000-2002. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2004;45 Suppl 1:S17-20.
114. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology*. 1988;166(3):729-34.
115. Gamsu G. High-resolution CT in the diagnosis of asbestos-related pleuroparenchymal disease. *American journal of industrial medicine*. 1989;16(2):115-7.
116. Staples CA, Gamsu G, Ray CS, Webb WR. High resolution computed tomography and lung function in asbestos-exposed workers with normal chest radiographs. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(6):1502-8.
117. Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, Higashihara T, Morinaga K, Kita N, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1991;178(2):409-16.
118. Gamsu G, Salmon CJ, Warnock ML, Blanc PD. CT quantification of interstitial fibrosis in patients with asbestosis: a comparison of two methods. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;164(1):63-8.

119. Murphy RL, Becklake MR, Brooks SM, Gaensler EA, Gee BL, Goldman AM, et al. The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. *American Review of Respiratory Disease*. 1986;134(2):363-8.
120. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1997;23(4):311-6.
121. Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest*. 1991;99(1):191-8.
122. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):691-715.
123. Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergent G, De Vuyst P. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *The European respiratory journal*. 1998;11(5):1021-7.
124. Chapman SJ, Cookson WO, Musk AW, Lee YC. Benign asbestos pleural diseases. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2003;9(4):266-71.
125. McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, Epler GR, Gaensler EA. Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population: prevalence and causes. *AJR American journal of roentgenology*. 1985;144(1):9-18.
126. al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography--correlation with chest radiograph and lung function. *Respiratory medicine*. 1991;85(3):203-8.
127. Topçu F. Asbest ve plevra. *Solunum*. 2002;4:144-8.
128. Hillerdal G. The human evidence: parenchymal and pleural changes. *The Annals of occupational hygiene*. 1994;38(4):561-7, 417.
129. Bourbeau J, Ernst P, Chrome J, Armstrong B, Becklake MR. The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *The American review of respiratory disease*. 1990;142(4):837-42.

130. Dujic Z, Eterovic D, Tocilj J. Association between asbestos-related pleural plaques and resting hyperventilation. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 1993;19(5):346-51.
131. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *Jama*. 1982;247(5):617-22.
132. Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *AJR American journal of roentgenology*. 1988;150(2):269-75.
133. Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2009;153(4):143-52.
134. Şenyiğit A, Tanrikulu Ç. Asbest ile ilişkili hastalıklar. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Vol.8. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2010. p. 1587-98.
135. Rosenstock L, Hudson LD, editors. *Nonmalignant asbestos-induced pleural disease*. *Seminars in Respiratory Medicine*; 1986: Copyright© 1986 by Thieme Medical Publishers, Inc.
136. Metintaş M. Plevra hastalıkları. In: Özlü T, Metintaş M, Ardiç S, editors. *Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler*. Ankara: Poyraz Yayıncılık; 2008. p. 174.
137. Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, et al. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology*. 2001;220(1):237-43.
138. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;154(3):487-92.
139. Müller N. Imaging of the pleura. *Radiology*. 1993;186(2):297-309.
140. Rom WN. Asbestos-Related Lung Disease. In: Fishman AP, Elias JA, editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Fourth ed: McGraw-Hill Medical; 2008. p. 943-59.
141. Metintas M, Gibbs AR, Harmanci E, Ozdemir N, Pasaoglu O, Isiksoy S, et al. Malignant localized fibrous tumor of the pleura occurring in a person environmentally exposed to

tremolite asbestos. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1997;64(3):236-9.

142. Selikoff IJ, Hammond EC. Asbestos and smoking. *Jama*. 1979;242(5):458-9.
143. Metintaş M. Mezotelyoma. In: Cavdar T, Ekim N, editors. *Plevra Hastalıkları Toraks Kitapları. Toraks Kiyapları. Sayı 4. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2003. p. 230-59.*
144. Metintas M, Metintas S, Ak G, Erginel S, Alatas F, Kurt E, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non-occupational asbestos exposure. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2008;13(1):117-21.
145. Selikoff IJ, Seidman H. Evaluation of selection bias in a cross-sectional survey. *American journal of industrial medicine*. 1991;20(5):615-27.
146. Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;643:1-14.
147. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:22-4.
148. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human pathology*. 1987;18(6):544-57.
149. Brown RW, Clark GM, Tandon AK, Allred DC. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Human pathology*. 1993;24(4):347-54.
150. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray J.F. NJA, editor. *Textbook of respiratory medicine*: Philadelphia: Saunders; 1994. p. 2222-30.
151. Boutin C, Schlessner M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 1998;12(4):972-81.
152. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):523-6.

153. Selcuk ZT, Çöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Şahin AA, Barış YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: analysis of 135 cases. *Chest*. 1992;102(3):790-6.
154. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(6):1156-63.
155. Barış B, Demir AU, Shehu V, Karakoca Y, Kisacik G, Barış Y. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 1995;15(2-4):183-9.
156. Gulmez I, Kart L, Buyukoglan H, Er O, Balkanli S, Ozesmi M. Evaluation of malignant mesothelioma in central Anatolia: a study of 67 cases. *Canadian respiratory journal*. 2004;11(4):287-90.
157. Ramael M, Nagels J, Heylen H, De Schepper S, Paulussen J, De Maeyer M, et al. Detection of SV40 like viral DNA and viral antigens in malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 1999;14(6):1381-6.
158. Emri S, Kocagoz T, Olut A, Güngen Y, Mutti L, Baris Y. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer research*. 1999;20(2A):891-4.
159. Lerman Y, Learman Y, Schachter P, Herceg E, Lieberman Y, Yellin A. Radiation associated malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 1991;46(6):463-4.
160. Chahinlan AP, Rusch VW. Malignant mesothelioma. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei EK, Weichselbaum RR, editors. *Cancer Medicine*. 4. ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 1805-27.
161. Davila RM, Crouch EC. Role of mesothelial and submesothelial stromal cells in matrix remodeling following pleural injury. *The American journal of pathology*. 1993;142(2):547.

162. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *European journal of radiology*. 2002;41(1):1-9.
163. Sahin AA, Coplu L, Selcuk ZT, Eryilmaz M, Emri S, Akhan O, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;161(3):533-7.
164. Metintas M, Ozdemir N, Isiksoy S, Kaya T, Ekici M, Erginel S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Journal of computer assisted tomography*. 1995;19(3):370-4.
165. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Evaluation with CT, MR Imaging, and PET 1. *Radiographics*. 2004;24(1):105-19.
166. Patz EF, Jr., Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;159(5):961-6.
167. Sterrett GF, Whitaker D, Shilkin KB, Walters MN. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. *Acta cytologica*. 1987;31(2):185-93.
168. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9366):1326-30.
169. Metintaş M. Medikal torakoskopi. *Plevra Bülteni: Toraks Derneği Yayınları*; 2007. p. 3-22.
170. Adams VI, Unni KK, Muhm JR, Jett JR, Ilstrup DM, Bernatz PE. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986;58(7):1540-51.
171. Harber P, Gee JBL. Clinicians' approach to mesothelioma. In: Pass HI, Vogelzang N, Carbone M, editors. *Malignant Mesothelioma*. New York: : Springer; 2005. p. 364-66.

172. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* (London, England). 2005;366(9483):397-408.
173. Fishman AP. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: The McGraw-Hill Company; 2008.
174. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(6):1172-8.
175. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands). 2002;38(2):111-21.
176. Metintas M, Ozdemir N, Ucgun I, Elbek O, Kolsuz M, Mutlu S, et al. Cisplatin, mitomycin, and interferon-alpha2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116(2):391-8.
177. West SD, Lee YC. Management of malignant pleural mesothelioma. *Clinics in chest medicine*. 2006;27(2):335-54.
178. Metintas M, Ak G, Parspour S, Yildirim H, Erginel S, Alatas F, et al. Local recurrence of tumor at sites of intervention in malignant pleural mesothelioma. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands). 2008;61(2):255-61.
179. Metintaş M. Plevra Tümörleri. In: Mutlu B, editor. *Plevra Hastalıkları*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2006.
180. Lee KS, Im J, Choe K, Kim C, Lee B. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura: pathologic correlation in nine patients. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(5):983-6.
181. Skinetz C, Clarke R, Jacobs G. Localized fibrous tumours of the pleura. *Pathol Res Pract*. 1990;186:244-357.

182. Group TMW. Turkey asbestos control strategic plan final report. Turkish Thoracic Journal. 2015;16:S1-S26.
183. Cocco P, Dosemeci M. Peritoneal cancer and occupational exposure to asbestos: results from the application of a job-exposure matrix. American journal of industrial medicine. 1999;35(1):9-14.

