

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA VE ASBESTOZİSTE F-18
FDG PET/CT, CT VE TEKNESYUM-99m AEROSOL
SİNTİGRAFİSİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. NURŞİN AGÜLOĞLU
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
PROF. DR. HALİL KAYA**

DİYARBAKIR -2011

I. ÖNSÖZ

II. İÇİNDEKİLER

III. KISALTMALAR

IV. TABLOLAR

V. ŞEKİL VE RESİMLER

VI. ÖZET- SUMMARY

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta benden hiçbir desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof Dr Halil KAYA olmak üzere hocalarım Yrd Doç Dr Ayten GEZİCİ ve Yrd Doç Dr Zeki DOSTBİL'e,

Tezimin hazırlanmasında yardım ve desteklerinden dolayı Dr Halil KÖMEK'e ve Diyarbakır Eğitim-Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği personeline,

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım ve Nükleer Tıp personeli'ne,

Tezimin istatistik hesaplamalarında yardımcı olan Yrd Doç Dr Murat ORAK'a,

Sevgi ve fedakarlığı öğrendiğim üzerimde emekleri büyük olan annem ve babama,

Dostluğunu, şefkatini, desteğini ve sevgisiyle her zaman yanımda olan eşim ve bu hayatta beni taçlandıran kızlarım Doğa ve Dila'ya teşekkür ederim.

Dr. Nurşin Agüloğlu

DİYARBAKIR-2011

II. İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Asbest Temasına Bağlı Plevral Patolojiler

2.1.1 Asbestozis

2.1.2 Plevral Reaksiyonlar

2.1.3 Parankimal Akciğer Hastalıkları

2.1.4 İmmünolojik Değişiklikler

2.1.5 Neoplastik Hastalıklar

2.2 Primer Plevra Maligniteleri

2.2.1 Lokal Mezotelyoma

2.2.2 Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)

2.2.2.1 Etiyoloji

2.2.2.2 Epidemiyoloji

2.2.2.3 Patogenez ve patoloji

2.2.2.4 Semptomlar

2.2.2.5 Fizik muayene bulguları

2.2.2.6 Radyoloji

2.2.2.7 Serum ve plevral sıvı laboratuvar bulguları

2.2.2.8 Tanı

2.2.2.9 Evre

2.2.2.10 Prognoz

2.2.2.11 Tedavi

2.2.3. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

2.2.3.1. Tutulum mekanizması

2.2.3.2. Fizyolojik FDG biyodağılımı

2.2.4. Akciğer Ventilasyon Sintigrafisi

3.MATERYAL METOD

3.1. Hasta Seçimi

3.2. PET-BT Görüntüleme

3.3. Akciğer Ventilasyon Sintigrafisi Görüntüleme

3.4. İstatistik Analiz

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6.SONUÇ

7.ÖZET

8.SUMMARY

9.KAYNAKLAR

III. KISALTMALAR

BGO : Bizmut Germanat

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CEA : Karsinoembriyonik antijen

FDG PET-BT : 18F-Fluoro Deoxiglucose Pozitron Emisyon Tomografi

GLUT : Glukoz taşıyıcı transmembran protein

LSO : Lutesyum Oksiortosilikat

GSO : Gadolinium Oksiortosilikat

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyon
Komputerize Tomografi)

SUV : Standard Uptake Value (Standardize Edilmiş Uptake Değeri)

MPM : Malign plevral mezotelyoma

KIDEM : İzmir Kanser Kayıt Merkezi

KPİB : Kapalı plevra iğne biopsisi

UICC : Union Internationale Contre la Cancer

IMIG : International Mesothelioma Interest Group

LAK : Lenfokin Activated Killer

Cs : Sezyum

Ge : Germanyum

Tf ½ : Fizik yarı ömür

NBLHI : National Heart and Blood Institute

KEP : Kapiller epitelyal permeabilite

IV. TABLOLAR

Tablo 1. Union International Contre la Cancer (UICC) önerisi evreleme sistemi.

Tablo 2. International Mesothelioma Interest Group (IMIG) önerisi evreleme sistemi.

Tablo 3. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri

Tablo5. MPM tutulum lokalizasyonu, plevral kalınlaşma, SUVmax, karaciğerSUVmax SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri

Tablo6.MPM’li hastalarda FDG tutulum lokalizasyonlarının SUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerlerinin karşılaştırılması

Tablo7.MPM’li hastalarda FDG tutulum lokalizasyonlarının SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. MPM’Lİ hastalarda FDG tutulum lokalizasyonlarının plevral kalınlaşma ile KEP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 9. MPM’lı ve Benign Asbestozisli hastalara ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 10. MPM’lı hastalarda ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11. Benign Asbestozisli hastalara ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 12. MPM’lı hastalarda Evre 1-2 ve Evre 3-4’ün ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

V. ŞEKİL VE RESİMLER

Şekil 1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki dedektör halkalarca algılanması.

Şekil 2.F-18 FDG'nin glukoza benzer şekilde hücre içine alınması.

Resim 1. Mezotel hücresi

Resim 2. a. Cilt altı yayılım, b. Tümörün yerleşim ve yayılımı vena kava süperior sendromu gelişmiş bir mezotelyoma olgusu.

Resim 3. a. PlevraL sıvı görünümü, b. Plevrada nodüler kalınlaşma.

Resim 4. a. Çepeçevre plevral kalınlaşma, B. Mediastinal plevral tutulum.

Resim 5. a,b. Nodüler ve düzensiz yüzeyle plevral kalınlaşma, c, d. Plevral kalınlaşma ile beraber plevral sıvı

Resim 6. a. Wright boyasında hücre topu görünümü, b. Daha büyük kesitte atipik görünümde hücreler.

Resim 7. Bilgisayarlı toraks tomografisi rehberliğinde kapalı plevra iğne biopsisi.

Resim 8.F-18 FDG PET-CT'sinde sağ akciğerde kostal, mediastinal ve diafragmatik yaygın plevral kalınlaşma alanlarında malignite düzeyinde artmış F-18 FDG tutulumu izlendi

Resim 9. F-18 FDG PET-CT'sinde sağ akciğerde kostal plevra tabanlı kitle ve plevral kalınlaşma alanında malignite düzeyinde F-18 FDG tutulumu izlendi.

Resim 10. Sol akciğerde ileri derecede yaygın plevral kalınlaşma alanlarında malignite düzeyinde F-18 FDG tutulumu izlendi.

Resim 11. Sol akciğerde mediastinal plevral kitle ve plevral kalınlaşma ile uyumlu F-18 FDG tutulumu izlendi

Resim 12. Sağ akciğer alt zonda plevral kitle ile uyumlu yaygın plevral kalınlaşma ile uyumlu F-18 FDG tutulumu izlendi.

Resim 13. Tc-99m DTPA Aerosol Sintigrafi görüntüsü

VI. ÖZET:

Amaç: Malign plevral mezotelyoma (MPM) plevranın mezotelyal hücrelerinden kaynaklanan, plevranın primer maligniteleri arasında en sık görülen bir kanserdir. MPM asbest maruziyetine bağlı olarak gelişebilmektedir. Asbest maruziyetinde akciğer parankim ve plevrada çeşitli benign ve malign lezyonlar oluşmaktadır. Bu lezyonlar görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilmektedir. Bu çalışmada, asbest maruziyetine bağlı oluşan MPM hastalarında plevral kitle ve plevral kalınlaşma F-18 FDG PET-CT ile görüntülenmiştir. Hesaplanan tümörSUVmax/karaciğerSUVmax değerlerinin, ölçülen plevral kalınlık boyutunun ve DTPA aerosol sintigrafisiyle hesaplanan kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri ile arasındaki korelasyon belirlenmiştir. Ayrıca asbest teması olduğu bilinen hastalar ile hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu arasındaki kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri karşılaştırılmıştır.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya MPM tanısı almış ve PET/CT görüntülemesi yapılmış 22 hasta, klinik olarak ve Toraks CT'lerinde Benign Asbestozis saptanan 10 hasta ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı birey olmak üzere 48 kişi dahil edildi. MPM'li hastaların yaş ortalaması $54,55 \pm 13,21$ (31-83 yaş aralığı), benign asbestozisli hastaların yaş ortalaması $54,70 \pm 5,50$ (45-62 yaş aralığı), kontrol grubu yaş ortalaması $56,31 \pm 5,82$ (43-64 yaş aralığı) idi. MPM ve Benign asbestozisli hastalarda parankim hasarını belirlemek amacıyla Tc-99m DTPA Aerosol Sintigrafisi yapıldı. Kontrol grubu olarak; daha önce DTPA aerosol sintigrafisi yapılan, sigara içme öyküsü olmayan, bilinen sistemik bir hastalığı ve plevral kalınlaşmaya sebep olacak akciğer patolojisi bulunmayan, asbest maruziyeti olmayan sağlıklı bireyler retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Bulgular: MPM (malign plevral mezotelyoma) tutulum lokalizasyonları üst, orta, alt olmak üzere 3 alana ayrılarak her alanın tümörSUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerleri ve kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testiyle incelendi. Her 3 alanda tümörSUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerleri arasında pozitif korelasyon ($p < 0,001$), tümörSUVmax/karaciğerSUVmax kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri arasında negatif korelasyon saptandı ($p < 0,001$). Aynı şekilde her 3 alanda plevral kalınlık ve kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). MPM (malign plevral mezotelyoma), asbest temaslı hastalar

ile kontrol grubu kapiller epitelyal permeabilite(KEP) değerleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı farklı olduğu izlenmiştir ($p<0,001$). MPM’li hastalar değerlendirilip International Mesothelioma Interest Group (IMIG) sistemine göre evrelendirildi. Evre 1-2 birinci grup Evre 3-4 ikinci grup olarak alındı. Bu grupların ortalama KEP değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki KEP değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: MPM, DTPA aerosol sintigrafisi, F-18 FDG PET-CT

VI. SUMMARY

Aim: Malign Pleural Mesothelioma (MPM) is the most common cancer type in primer malignancies of pleura which originated from the mesothelial cells of pleura. MPM can be developed by reason of asbestos exposure. In asbestos exposure, some benign and malign lesions consists in pleura and pulmonary parenchyma. These lesions can be showed by imaging methods. In this study, the pleural mass and pleural thickness were imaged with F-18 FDG PET-CT in MPM patients by reason of asbestos exposure. Correlation between calculated tumor SUVmax/ liver SUVmax values, calculated pleural thickness size and capillary epithelial permeability values calculated with DTPA aerosol scintigraphy were evaluated. Also capillary epithelial permeability(KEP) values of the known patients with asbestos exposure and healthy control patient group were compared.

Material and Method: Totally 48 patients, 22 of them who underwent PET/CT imaging and diagnosed MPM, 10 benign asbestosis patient diagnosed with thorax CT and clinically and 16 healthy patients as control group included in this study. Mean age of MPM patients is $54,55 \pm 13,21$ (31-83 years old), mean age of benign asbestosis patients is $54,70 \pm 5,50$ (45-62 years old), and the mean age of the control group is $56,31 \pm 5,82$ (43-64 years old). Tc-99m DTPA Aerosol Scintigraphy was applied to the MPM and benign asbestosis patients to determine the parenchymal damage. DTPA aerosol scintigraphy applied, nonsmoker, with no pulmonary pathology and with no asbestos exposure healthy patients were evaluated retrospectively as control group.

Result: Accumulation of MPM is localized to 3 parts as upper, median and lower, and the correlation values between pleural thickness values of tumor SUVmax/ liver SUVmax of each area and capillary epithelial permeability(KEP) values are evaluated with Pearson correlation test. Between pleural thickness values and tumor SUVmax/ liver SUVmax values , positive correlation ($p < 0,001$) has been assigned and between capillary epithelial permeability(KEP) values and tumor SUVmax/ liver SUVmax values a negative correlation ($p < 0,001$) has been assigned in all 3 areas. Likewise, in all 3 areas a negative correlation($p < 0,001$) has been assigned between pleural thickness and capillary epithelial permeability(KEP) values. In the comparative evaluation of capillary epithelial permeability(KEP) values of MPM patients, asbestos exposure

patients and control group a significant difference has been assigned. MPM patients are evaluated and staged according to International Mesothelioma Interest Group (IMIG). Stage 1-2 are defined as first, and 3-4 are defined as second group. The KEP values of these groups are compared. In the KEP values of the groups, no significant difference has been assigned ($p>0,05$).

Key words: MPM, DTPA aerosol scintigraphy, F-18 FDG PET-CT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malign plevral mezotelyoma (MPM) plevranın mezotelyal hücrelerinden kaynaklanan VE plevranın primer maligniteleri arasında en sık görülen bir kanserdir. Prognozu kötü olup ortalama yaşam süresi ilk tanı sonrası genellikle 2 yıldan kısadır. MPM'nın asbestoz ile yakın ilişkisi vardır. Güneydoğu Anadolu bölgesinde asbest içeren topraklara sahip yerleşim yerleri mevcut olup bu bölgelerde MPM insidansı yüksektir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) plevral patolojilerde standart tanısal görüntüleme yöntemidir. Ancak BT benign plevral patolojileri MPM'den güvenilir şekilde ayırt edemez.

F-18 Fluorodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (F-18 FDG PET) onkoloji alanında çeşitli malignitelerde son yıllarda iyi kabul görmüş fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. FDG PET'in plevral patolojilerin malign olup olmadığının ayırt edilmesinde ve malign patolojilerde tümörün yayılımını belirlemede yararlı bir yöntem olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca lezyonların FDG tutulum oranını yansıtan ve semikantitatif bir değer olan standart uptake value (SUV), yüksek olan hastalarda düşük olanlara göre prognoz daha kötü ve daha kısa yaşam sürelerine sahip olduklarını göstermektedir.

Asbest maruziyetinde akciğer parankim ve plevrada çeşitli benign ve malign lezyonlar oluşmaktadır. Asbestozise bağlı alveolo kapiller alanda oluşan hasarın erken dönemde gösterilmesinde Tc 99m DTPA aerosol sintigrafisi kullanılmaktadır. Tc 99m DTPA aerosol sintigrafisinin, pulmoner epitelyal membran geçirgenliğinin bir indeksi olduğu gösterilmiştir. Çeşitli nedenlerle oluşan pulmoner-epitelial membran hasarları Tc 99m DTPA klirensinin hızını artırmaktadır. Tc 99m DTPA klirens değerinin akciğer hastalıklarının birçok tipinde yüksek hassasiyette bir tanı yöntemi olduğu rapor edilmiştir. Benzer olarak Tc 99m DTPA'nın klirens hızı, asbestoziste olduğu gibi interstisyel akciğer hastalığında ve diğer patolojilerde hasarın belirlenmesinde hassas bir göstergesidir.

Bu çalışmanın amacı; asbest maruziyetine bağlı oluşan MPM hastalarında plevral kitle, plevral kalınlaşması olan hastalarda F-18 FDG PET-CT ile hesaplanan tümörSUVmax/karaciğerSUVmax değerlerinin, ölçülen plevral kalınlık boyutunun ve hesaplanan KEP değerleri ile aralarındaki korelasyonu belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Asbest Maruziyetine Bağlı Plevral Patolojiler:

Asbest; lifsi yapıda bir mineral olup, bu özelliği sayesinde ısı, su ve fiziksel baskıya çok dayanıklı bir maddedir. Güçlü yalıtım niteliği ve dayanıklı yapısı nedeniyle yakın zamanlara kadar endüstride yaygın kullanılan bir ara maddedir. Bu nedenle uzun yıllar 5 bin değişik iş kolunda ara madde olarak kullanılmıştır. Ticari değeri olan asbest tipleri crocidolite, amosite ve chrysotile'dir. Ülkenin endüstrileşmesine paralel olarak Malign Plevral Mezotelyoma(MPM) hastası sıklığı da artmaktadır. Asbest, doğal fibröz bir silikat olduğundan yeryüzünün birçok yerinde toprak örtüsünde bulunur. Bazı bölgelerde toprak üstünde diğer minerallerle karışım halinde bulunur. Bu bölgelerde, kırsal alanda yaşayan köylüler, bir sosyo-kültürel özellik olarak, söz konusu toprağı evlerinin ısı ve su yalıtımında, evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanmışlardır. Kırsal alanda “aktoprak”, bazı yerlerde “çorak” olarak adlandırılan bu toprak, hemen her tür lif içermesine karşın en fazla tremolite, tremolite+chrysotile tip liflerle kontaminasyona uğramış haldedir(1,2).Aktoprak, içerdiği asbest lifleri nedeniyle bölgede yaşayanlarda doğumdan itibaren asbest teması oluşmasına neden olur. Türkiye’de temasın en yoğun olduğu bilinen kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas, Diyarbakır’dır. Ulaşım imkanlarının artması ile kullanımı giderek kireç ile yer değiştirmiş, 1990’lara doğru belirgin ölçüde azalmıştır. Ancak halen bazı yörelerin köylerinde kullanımı ve dolayısıyla oralarda asbest teması devam etmektedir(3). Asbest lifleri inhale edildikten sonra aerodinamik yapıları nedeniyle bronşial alanda kolaylıkla ilerleyebilirler. Asbest, hem mutajenik hemde fibrojenik aktiviteyi başlatabilir. Lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler. Mezotel hücreleri asbest ile etkileşime, diğer sistem hücrelerine göre çok daha duyarlıdır. Konakçının fibrotik veya mutajenik aktiviteye verdiği cevap hastalığın niteliğini ve seyrini belirler. Asbest teması nedeniyle ortaya çıkabilecek akciğer-plevra patolojileri; plevral plak, diffüz plevral fibrozis, benign asbest plörezisi, mezotelyoma, parankim fibrozisi ve akciğer kanseri risk artışıdır. Plevral fibrozis ve kalsifikasyon genellikle plevranın post-inflamatuvar reaksiyonu veya asbest maruziyeti ile ilgili olabilir. Yaklaşık 100 yıldan beri asbeste bağlı bildirilen ilk hastalık, asbestozis (interstisyel

akciğer fibrozisi)'dir. Asbest teması ile MPM risk artışı doğru orantılıdır; temas dozu arttıkça ve ilk temastan sonra geçen süre (latent periyod) uzadıkça risk artar (4). Akciğerdeki toplam mineral toz yükü arttıkça, mezotelyoma riski de artar.

- Asbest ile ilişkili bazı hastalıklar şunlardır:(5,6,7,8)

1-)Asbestozis(interstisyel akciğer fibrozisi)

2-)Plevral reaksiyonlar

a-)Plevral plaklar

b-)Plevral kalınlaşma

c-)Selim asbest plörezisi

3-)Parankimal akciğer hastalıkları

a-)Rounded atelektazi

b-)Transpulmoner bandlar

c-)Diğer benign pulmoner nodüller

4-)İmmünolojik değişiklikler

5-)Neoplastik hastalıklar

a-)Akciğer karsinomu

b-)Ekstrapulmoner karsinomlar

-GİS karsinomları

-Diğer organ karsinomları

c-)Malign mezotelyoma

2.1.1 ASBESTOZİS (İTERSTİSYEL AKCİĞER FİBROZİSİ) (İAF)

Asbestozis terimi, asbest maruziyetine bağlı olarak gelişen İAF'ini tanımlamak için kullanılmaktadır(6). Klinisyenin perspektifinden asbestozis; asbest inhalasyonu sonucu ortaya çıkan bilateral, difüz interstisyel fibrozistir. Patolog gözüyle ise asbestozis; mikroskopik ve analitik bir tanıdır(9).

Asbestozis esas olarak doza bağımlı olarak gelişir. Ayrıca asbest liflerinin çapı ve uzunluğunun da çok büyük önemi vardır. İmmünolojik faktörlerin asbest maruziyetine kişisel cevabı belirlemede önemli rol oynadığı tespit edilmiştir(6).

Mikroskopik olarak asbestozis çok iyi tanımlanmıştır. Ulusal meslek sağığı ve güvenliğı örgütü (The National Institute of Occupational Safety and Health: NIOSH), asbestozis tanısı için minimum gerekli ölçütleri ortaya koymuştur. Buna göre, grade 1 fibrozis; peribronşioler fibrozis ile beraber asbest cisimciklerinin görülmesi gereklidir(9). Helsinki kriterlerine göre ise difüz interstisyel fibrozis için gereklidir ancak fibrozisin derecesi belirtilmemiştir(10). Asbest cisimcikleri saptanamayan ciddi interstisyel fibrozisde asbestozis olma olasılığı düşüktür. Subplevral doku asbestozisin saptanması için uygun bir bölge değildir.

Asbestozis gelişimi için latent süre, maruziyet süresi ve dozuna bağılı olarak değişir. Tipik vakalarda klinik olarak belirgin asbestozis için, oldukça yüksek dozda maruziyet ve 20 yıldan fazla latent period gereklidir(9). Epidemiyolojik çalışmalar asbestozis gelişimi için yüksek dozlarda lif gerektiğini göstermiştir(11).

Sigara içiminin asbestozis riskini arttırdığı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (12). Bu çalışmalar, bozulmuş lif klirensinin lif ile indüklenen fibrozisteki önemini vurgulamaktadır.

Klinik olarak asbestozis, kuru öksürük, dispne, taşipne ve parmakların çomaklaşması ile karakterizedir. Akciğer oskültasyonunda bazallerde ince raller (crackles) duyulur. Ağır derecede etkilenmiş hastalarda asbestozis, yüksek mortalite ile seyreden bir hastalıktır(6). Selikoff ve Hammond asbestozis ve sigara kombinasyonunun ölümcül olduğunu, bunlarda mortalite oranının sigara içmeyip asbeste maruz kalanlara göre 3 kat daha fazla artmış olduğunu göstermişlerdir(13). Ortalama sürvi tanıdan itibaren 15-20 yıldır(9).

İAF, radyografik olarak HRCT’de en iyi saptanır. Bu hastalarda %10 oranında hastalık mevcut olduğu halde göğüs röntgenogramları normal olabilir. PA akciğer grafide küçük, düzensiz opasiteler özellikle alt zonlarda görülür(14). Multipl, geniş ve bilateral plaklar genellikle asbestozise bağılıdır. Tc 99m DTPA aerosol sintigrafisinin, pulmoner epitelial membran geçirgenliğinin bir indeksi olduğu gösterilmiştir. Çeşitli nedenlerle oluşan pulmoner-epitelial membran hasarları Tc 99m DTPA klirensinin hızını artırmaktadır. Tc 99m DTPA klirens ölçüsünün akciğer hastalıklarının birçok tipinde yüksek hassasiyette bir tanı yöntemi olduğu rapor edilmiştir. Benzer olarak DTPA’nın klirens hızı, interstisyel akciğer hastalığında ve diğer patolojilerde hasarın hassas bir göstergesidir.

Asbestozisin patognomonik klinik, fizyolojik veya radyolojik özelliği yoktur. Ancak Helsinki bildirgesinde asbestozis tanısı için difüz interstisyel fibrozis ve 1 cm² akciğer dokusunda en az 2 asbest cisimciğinin görülmesinin gerekli olduğu bildirilmiştir(10).

2.1.2 PLEVRAL REAKSİYONLAR

a) Plevral plaklar

Pariyetal plevraya lokalize fibrotik lezyon olarak tanımlanabilir. Asbeste maruz kalındığının en sık görülen işaretidir. Bunlar primer olarak göğüs duvarında paryetal plevranın hemen altında oluşan düzensiz fokal fibrozis alanlarıdır. Aslında teknik olarak subplevral yerleşimlidirler. Plevral plaklar sıklıkla paryetal plevranın lateral ve posterior interkostal kesiminde, diafram kubbesinde görülür. Daha az sıklıkla mediastinal plevra ve perikardda saptanabilir. Apikal bölge ve kostofrenik açı en az görüldüğü yerlerdir. Plakların sık görüldüğü yerler lenfatik drenajın paryetal plevraya açıldığı ve subplevral lenfatik dokunun (milky spots) bulunduğu yerlerdir(9).

Plaklar yoğun fibröz dokudan oluşur, çok az hücre içerir. Kalsifikasyon kimyasal olarak erken dönemde ortaya çıkar ancak radyolojik olarak görülmesi için çok uzun süre geçmesi gerekir.

Radyolojik olarak tespit edilebilen plevral plak insidansı genel popülasyonda % 0.1-1.3 arasında değişmektedir. Çok az miktarda asbest lifi bile plevral plak oluşumu için yeterlidir. Ancak plakların prevalansı, kümülatif maruziyet dozu (maruz kalınan yıl sayısı ve inhale edilen asbest dozu) ile doğru orantılıdır. Tüm lifler sebep olabilirse de en sık antofilit maruziyeti ile daha sık oluşur.

Asbest maruziyeti plevral plakların en sık nedenidir. Plevral plakların klinik önemi, asbest maruziyetinin önemli bir markeri olmasından kaynaklanmaktadır.

Plevral plakların oluş mekanizması ile ilgili çok değişik görüşler öne sürülmüştür. Geçmişte asbest liflerinin paryetal plevrada mekanik iritasyonla inflamasyon yaptığı savunulurken, günümüzde kısa asbest liflerinin paryetal plevraya lenfatik kanallardan pasajlar aracılığı ile geçtiği, uzun liflerin ise (amfibol) akciğer parankiminde biriktiği savunulmaktadır. Alternatif açıklamalar ise hematojen yol veya viseral plevradan direk migrasyon yoludur(14).

Plevral plakların ayırıcı tanısında plevrada lokalize kitleye neden olabilen; kosta kırıkları sonucu ortaya çıkan plevra reaksiyonları, yağ yastıkçıları ve tümörler ilk sırayı alır. Bilateral plevral plaklar, özellikle bilateral kalsifiye plevral plaklar asbeste maruz kalmanın bir belirtisi olarak kabul edilebilir. Tüberküloz, kollojen vasküler hastalıklar, travma, talk maruziyeti ayırıcı tanıda önemlidir(15).

Genellikle hastalarda belirti ve bulguya neden olmazlar. Sıklıkla başka nedenle veya kontrol amacıyla çekilen akciğer grafilerinde saptanırlar. Sadece plevraya lokalize olduklarından solunum fonksiyonlarına olan etkilerinin çok az olduğu söylenebilir.

Arka-ön akciğer grafilerinin plevral plakları saptamada çok duyarlı olmadığı, otopsi ve torakotomi bulguları göz önüne alındığında arka-ön akciğer grafisi ile plevral plakların sadece %15'inin saptandığı öne sürülmektedir. Plevral plak şüphesi olan hastalarda arka-ön akciğer grafisinin yanı sıra yan ve oblik akciğer grafileri de istenmelidir. Yan ve oblik grafiler arka-ön grafide görülemeyen plakları saptamada yararlı olabilir. Ancak günümüzde bilgisayarlı tomografi ile plevral plaklar çok daha duyarlı bir şekilde saptanabilir. Bilateral serpiştirilmiş kalsifiye plevral plaklar asbest maruziyetinin patognomonik görünümü olarak değerlendirilebilir. Plevral plaklar malign bir transformasyon göstermezler ancak 4 cm'den büyük plakların malign mezotelyoma gelişme riskini artırdığı öne sürülmektedir.(16)

Plevral plakların görünür hale gelmesi için 3-57 yıl, ortalama 33 yıllık latent bir periyod gerekir. Bu plaklarda kalsifikasyonun görülmesi için en az 20 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır.

b) Difüz Plevral Kalınlaşma (DPK)

Difüz plevral fibrozis, visseral plevrada ortaya çıkan kalınlaşmadır. Çok sık olmamakla beraber visseral ve pariyetal plevra arasında yapışıklık bulunabilir(14). Plevral plak pariyetal plevrayı etkilerken, DPK genellikle visseral plevrayı etkiler. Genellikle bilateral simetrik olup orta ve alt zonları tutar.

DPK, en sık plevranın alt ve dorsal kısımlarını etkiler. Bazı hastalarda kostofrenik açı da olaya katıldığından kostofrenik açıda küntleşme saptanabilir. Nadiren kalınlaşma üstte apikal bölgeye kadar uzanır. DPK saptanan hastalarda solunum fonksiyon testleri incelendiğinde akciğer volümlerinde azalma saptanmıştır(14). DPK, restriktif tipte fonksiyon bozukluğu yapabilir.

DPK'nın gelişmesi için yaklaşık 15 yıllık bir latent periyoda ihtiyaç vardır. DPK, genellikle progresiftir ve bazen nodüler tarzda olabilir ki bu durumda ekstensif DPK ve mezotelyoma arasında ayırım yapmak oldukça zordur.

DPK, tüberküloz, ampiyem, konnektif doku hastalıklarında da (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus) görülebilir. DPK, benign asbest plörezisini takiben ortaya çıkabilir. DPK, plevral plakla karşılaştırıldığında asbestozis ile daha sık birlikte görülür (9).

c) Benign Asbest Plörezisi (BAP)

Asbeste maruz kalmanın en erken izlenen bulgusudur. Asbeste maruz kalanlarda 10 yıl içinde ortaya çıkabilir. Asbeste bağlı hastalıklar içinde en kısa latent periyoda sahip olandır. Genellikle asbest maruziyetinin başlamasından sonraki ilk 10 yıl içinde görülür ve ilk 20 yıl içinde en sık görülen radyografik bulguyu oluşturur. Genellikle unilateral, asemptomatik ve kendini sınırlayıcıdır. Genellikle eksuda vafında ve % 50 vakada hemorajiktir. Fibrozis ile rezolüsyona uğrar. Rekürren efüzyonlar sıktır ve DPK ile ilişkilidir(9).

Plevral efüzyonun birçok nedeni olduğu için asbeste bağlı benign plevral efüzyon tanısı çok güçtür. Sık görülen enfeksiyon, tümör ve tromboemboli gibi plevral efüzyon nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Asbeste maruz kalma sonucu ortaya çıkan benign plevral efüzyon genellikle az miktarda ve tek taraflıdır(14).

Klinik olarak hastaların çoğu asemptomatiktir ve genellikle asbest işçilerinin yıllık rutin radyografik muayenelerinde tespit edilir. Hastalarda plevritik göğüs ağrısı, artmış lökosit sayısı, hafif bir ateşle beraber hastalık hafif seyreder. Bazı hastalarda nefes darlığı olabilir. BAP düşünülen hastada mutlaka MPM, metastatik tümörler, tüberküloz veya diğer infeksiyöz durumlar ekarte edilmelidir.

BAP'de plevral efüzyon az miktarda olup 2 litreye kadar da çıkabilir. Genellikle steril eksuda ve nadiren de hemorajiktir. Bazen eozinofilik efüzyon olabilir.

BAP, birkaç ay devam eder ve aspirasyon sonrası tekrar edebilir. Rekürrens ya aynı tarafta ya da karşı tarafta olabilir. Akciğer grafisinde serbest veya loküle plevral efüzyon, plevral kalınlaşma ve/veya plevral kalsifikasyon ile beraber görülebilir(17).

BAP tanısı asbest maruziyeti hikayesi varlığında diğer tanılar ekarte edildikten sonra konur. Gaensler ve ark. 4 kriter ortaya koymuşlardır(18).

- 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 sebebi olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi (tüberküloz, malignite),
- 4) Plevral effüzyonun saptanmasından sonraki 3 yıl içinde malignite saptanmaması.

BAP, genellikle spontan olarak kaybolur ya da basit aspirasyonla kaybolur. Ancak bazı vakalarda uzun süre sonra mezotelyoma geliştiği saptanmıştır.

2.1.3 PARANKİMAL AKCİĞER HASTALIKLARI

a) Rounded Atelektazi

Asbeste bağlı plevral hastalıklarının nadir görülen bir komplikasyonudur. Asbest maruziyeti pariyetal ve visseral plevrada kalınlaşmaya neden olur. Bu iki plevral yaprak birbirine yapışır ve komşu akciğer dokusunu immobilize ederek atelektazi oluşturur. Atelektazik alan kendi etrafında dönerek rounded atelektaziyi meydana getirir. 2-7cm çapında periferik yerleşimli kitle görünümündedir. Alt zonların posterior kısmında sık saptanır(14).

Radyolojik olarak tümör ile karıştığından dolayı ayırıcı tanı çok önemlidir. Üremi ve tüberküloz plörezi de rounded atelektazi görülebilir.

b) Transpulmoner Bantlar

Horizontal olarak akciğer içerisine uzanan plevral kaynaklı lineer dansitelerdir. Rounded atelektazinin ilk bulgusu olabilir. Literatürde sık rapor edilmedikleri için insidansları tam olarak bilinmemektedir. Çok yoğun diffüz plevral kalınlaşması olan vakalarda daha fazla görüldüğü bilinmektedir(6).

c) Diğer pulmoner benign nodüller

2.1.4 İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Asbeste maruz kalan işçilerde asbestozis görülmesi dahi anti-nükleer antikor ve romatoid faktör seviyelerinde yükselme saptanmıştır. Greaves asbest işçisinde Caplan sendromu bildirmiştir(5).

Turner ve ark. asbest işçilerinde bazı immün parametreleri çalışmışlar ve sonuç olarak:

- 1) ANA ve RF asbestoziste yükselmiş olarak bulunmuş.
- 2) ANA pozitifliği oranı ile maruziyet süresi arasında lineer ilişki saptanmış.

Matej ve ark. HLA ve asbest ilişkisini çalışmışlar. Sonuçta HLA DR2 ile asbestozis arasında pozitif korelasyon saptamışlar.

Kagan ve ark. asbest işçilerinde selüler ve humoral immüniteyi çalışmışlar ve selüler immünitede baskılanma saptamışlar. Ayrıca sekretuar IgA, serum IgA ve IgG de ise artmış seviye tespit etmişler(5).

Özetle; yapılan birçok çalışmada asbest maruziyetine bağlı olarak yükselmiş ANA, RF, değişikliğe uğramış immünglobulinler, beyaz kan hücreleri gibi sonuçlar bildirilmiştir

2.1.5 NEOPLASTİK HASTALIKLAR

a) Akciğer Karsinomu

Asbeste maruz kalanlarda en sık görülen ve ölüme neden olan tümör bronkojenik karsinomdur(6).

Asbest maruziyetinde akciğer karsinomu gelişmesi için uzun bir latent periyoda ihtiyaç vardır ve bu süre 15-30 yıldır(6).

Asbest maruziyetine bağlı oluşan akciğer karsinomunun histolojik olarak diğer karsinomlardan ayırımı mümkün değildir. Her ne kadar genel popülasyona göre adenokarsinom görülme oranı rölatif olarak fazla ise de bronkojenik karsinomun diğer tüm tipleri görülebilir. Asbest maruziyeti olan hastalarda özellikle asbestozis veya asbestle ilişkili plevral değişikliklerin radyografik bulgularının olduğu hastalarda sigaranın bırakılması tavsiye edilmelidir. Yapılan çalışmalarda sigarayı bırakan asbest işçilerinde akciğer kanserinden ölüm sigaraya devam edenlerin üçte biri kadar saptanmıştır(6).

b) Diğer organ karsinomları

Bazı vakalarda asbestle ilişkisi tespit edilen karsinomlar şunlardır: Laringeal kanser, sarkomatöz tümörler, over maligniteleri, orofaringeal tümörler ve meme karsinomları(5).

2.2 PRİMER PLEVRA MALİGNİTELERİ

Plevranın primer tümörü mezotelyoma'dır. Mezotelyoma; plevra, periton ve perikardi döşeyen mezotelyum'dan köken alır. Gelişme ve davranış özellikleri esas alınarak iki grupta sınıflanır: Diffüz malign mezotelyoma, lokal mezotelyoma. Diffüz mezotelyoma daima malign niteliktedir, mezotel hücrelerinden köken alır. Lokal mezotelyoma çoğunlukla benignedir, ancak malign nitelik de gösterebilir (19,20), mezotel tabakasının diğer hücrelerinden köken aldığı kabul edilmektedir. Lokal mezotelyoma'nın benign veya malign olabilme özelliği nedeniyle literatürde mezotelyoma'yı üç farklı tip olarak ayırma eğilimi de vardır: Diffüz malign mezotelyoma, lokal benign mezotelyoma ve lokal malign mezotelyoma (21,22,23). Klinikde mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğunu, yaklaşık %90'ını malign mezotelyoma oluşturur (24). Diffüz ve lokal mezotelyoma'nın köken aldığı hücreler, ortaya çıkışı ve gelişim seyirleri farklı olduğu için klinik davranış, histopatolojik değerlendirme, tedavi şekil ve sonuçları da farklılık gösterir.

2.2.1 LOKAL MEZOTELYOMA

Lokal mezotelyoma'nın submezotelyal mezenşimal doku hücrelerinden köken aldığı kabul edilir. Ortaya çıkış ve gelişimini mezotelyal yüzeyler üzerinde bir bölgede yapar; lokal büyür; tanımlamada "soliter" deyiimi de kullanılır (19,20,23,25,26,27). Son zamanlarda lokal mezotelyomayı 'plevranın soliter fibröz tümörleri' arasında tanımlama eğilimi yaygınlaşmıştır (19,23,28). Plevranın fibröz tümörleri grubu içinde lokal mezotelyoma oranı yaklaşık %30'dur (13). Lokal mezotelyoma genellikle benign niteliktedir, ancak tüm olguların %10-20'sinde malign nitelik ve seyir gösterdiği belirlenmiştir (19,29,30). Lokal mezotelyoma için etyolojik ilişki bilinmemektedir. Tümörün erkek/kadın görülme oranı kadınlar lehine yüksektir, en sık görülme aralığı 50-70 yaştır (19,28).

Tümör hastada lokal olarak çoğunlukla asemptomatiktir, radyolojik değerlendirmelerde tesadüfen yakalanır. Az sayıdaki olgu, tümörün kapladığı yer nedeniyle lokal yakınmalarla başvurabilir (19). Olguların %20-30'unda paraneoplastik bulgular vardır; en sık rastlanılanlar çomak parmak, hipertrofik osteoartropati ve hipoglisemi' dir. Fizik muayenede tümör yeterince

büyük ise lokal muayene bulguları alınabilir, ayrıca çomak parmak nadir olmayan bir bulgudur. Tümörün tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların standart akciğer grafilerinde ve bilgisayarlı toraks tomografi (BT) kesitlerinde plevral yerleşimli, solid nitelikli, düzgün kenarlı lokal bir kitle bulgusu gözlenir. Kitle hafif lobule görünüm verir. Az miktarda plevral sıvı olabilir. Nadir de olsa büyük-hemitoraksı dolduran, komşu yapılara ciddi bası yapan tümörle karşılaşılabilir. Lokal mezotelyoma tanısı için histopatolojik inceleme büyük doku parçalarını gerektirir. Her ne kadar son yıllarda BT rehberliğinde kalın iğnelerle yapılan transtorasik biyopsilerle tatmin edici düzeyde tanı konmuş olgular yayınlanmış olsa da, doku temininde cerrahi rezeksiyon genel tercihtir (19,20,22,23,28). Ayrıca lokal mezotelyoma için malign ve benign tipin ayırımında tümörün histopatolojik görüntüsü kadar, makroskopik olarak yerleşimi, yüzeyi, plevra ile ilişkisi de karar verdirir. Dolayısıyla açık cerrahi işlemde inceleme ve rezeksiyon öncesi malign-benign ayırımı zordur (28). Lokal mezotelyoma, malign nitelikli olanlar da dahil, cerrahi tam rezeksiyona genel olarak uygundur ve prognozu oldukça iyidir. Cerrahiden sonra tümörün tekrarlama oranı %10 civarındadır (28). Cerrahi sırasında uygun olmayan rezeksiyonlardan sonra metastazla seyreden ve kısa sağ kalım süreleri gösteren olgular da vardır (19).

2.2.2 MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA (MPM)

Malign mezotelyoma, etyolojisindeki önemli neden olan asbest maruziyetinin inhalasyon şeklinde olması nedeniyle en sık plevra, daha az oranda periton ve perikard mezotelyumundan gelişir. Tunika vajinalis veya over epitelyumu kökenli malign mezotelyoma olguları rapor edilmiştir(22,30,31).

2.2.2.1 Etyoloji:

MPM etyolojisinde bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan, asbest veya erionit ile temastır. MPM tanısı almış olguların yaklaşık %70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (1,32). Asbest lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. İki ana gruba ayrılır: Amphibole ve serpentine (33,34). Amphibole tip asbest liflerinin biyolojik ortamlarda daha riskli olduğu öne sürülmüştür, ancak tüm asbest liflerinin karsinogenik olduğu ve risk getirdiği genel olarak kabul edilir (34). Karsinogeniteyi sağlayan kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir; boy/en oranı 3:1'den fazla olan liflerin karsinogenik olduğu gösterilmiştir;

liflerin boy/en oranı arttıkça karsinojenitesi artar, yani ince uzun lifler daha güçlü karsinojendir (34). Asbest benzeri fibröz bir yapı özelliğine sahip olan erionit lifleri asbest liflerine göre çok daha güçlü karsinojendir (35-36). Erionit köyleri olarak da adlandırılan Ürgüp köylerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada toplam ölümlerin %49'unun MPM'ye bağlı olduğu saptanmıştır (37). Bazı MPM olgu serilerinde, çok iyi değerlendirme ve analizlere rağmen, mineral lif teması olmayan olgu oranının %30'a ulaşması, ayrıca çocukluk çağında da mezotelyoma saptanması (38), MPM etyolojisinde başka nedenlerin de etkin olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan değerlendirmelerde ulaşılan en ciddi bilgi 'Simian virüs – 40 (SV-40) ile MPM ilişkisi' dir(40). SV-40'ın MPM nedeni olabileceğine dair son yıllarda artan sayıda yazı yayınlanmaktadır. Özellikle Avrupa ve ABD' de yaygın kullanılan bir polio aşısı olan "Salk Aşısı", söz konusu ülkelerde çok sayıda insanın SV-40 ile kontaminasyonunun en önemli nedenidir. Salk aşısının kullanılmadığı Finlandiya ve Türkiye'den yapılan çalışmalarda (39), olgularda SV-40 antijeni veya genetik dizileri gösterilememiştir (40-41). Asbest, erionite ve SV-40 dışında, etyolojide rol aldığı ciddi biçimde ileri sürülebilecek bir neden gösterilememiştir(4). Anamnezinde asbest teması hikayesi olmayan ve serilere göre tüm olgular içinde %10 ila 30 arası bir oranı oluşturan bu grup için sporadik mezotelyoma, kriptojenik mezotelyoma veya spontan mezotelyoma tanımı kullanılır(42).

2.2.2.2.Epidemiyoloji:

Mezotelyoma terimi, ilk kez 1924 yılında, plevranın primer tümörü olarak 33 yaşında bir tekstil işçisinde tanımlanmıştır (43). MPM, 1950 öncesinde sadece bazı patologların varlığını sorguladığı nadir bir hastalıktı (44). Etiyolojisindeki asbest ile olan ilişkisi ise, ilk kez 1960 yılında saptanmıştır (45). Mezotelyomalı hastalar hakkında ülkemizdeki ilk bilgiler de 1970'li yılların başına dayanmaktadır (46). MPM, normal popülasyon için oldukça nadir görülür; görülme sıklığı, genel nüfus için, bir yılda milyonda 1 ila 2.2 arasında bildirilmektedir (4,47-49). Erkeklerde mesleki ilişki nedeni ile biraz daha yüksektir. ABD'de yılda 3000 MPM olgu beklentisi öngörülmektedir. Bu sayı yıllık 1170000 tüm yeni kanser olgusu içinde %0.2' lik bir oranı temsil etmektedir (49). İngiltere'de saptanan yıllık MPM olgu sayısı 1000 civarındadır. Endüstrileşmiş ülkelerde, yirminci yüzyılın büyük kısmında (70-80 yıl) asbestin yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle, MPM insidansı nispeten daha yüksektir. Avustralya'da ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı normal popülasyonda erkekler için 6.6/100,000, kadınlar için

0.7/100,000 kişi-yıl, İsveç’de erkekler için 2.2/100,000, kadınlar için 0.3/100,000 olarak rapor edilmiştir(43,48). Ancak normal popölasyon dışında asbest ile doğrudan temas eden, yani üretim– işleme işinde çalışan işçilerden oluşmuş kohortlarda bu değerler daha yüksektir; 19–122.4/ 100,000 kişi-yıl (50). Asbest ile doğrudan temaslı kişilerde MPM’dan orantılı ölüm hızı %3.9 ile 6 arasında bildirilmiştir (51,52). Asbest doğal bir fibröz silikat olduğundan yeryüzünün birçok yerinde toprak örtüsünde birikimler halinde bulunur. Uzun yıllar boyu sosyoköltürel seyir, asbest karışımı toprağın yoğun bulunduğu yerlerdeki kırsal alan yaşayanlarının bu toprağın ısı ve su yalıtımı özelliklerini öğrenmelerine ve kullanmalarına fırsat vermiştir. Böylece, aktoprak veya ölkemizin bazı yerlerinde kullanılan adıyla çorak olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva badana amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır.

MPM, mesleksi temasta ilk temastan genellikle 30-40 yıl sonra ortaya çıkar (4, 43, 47). Temas işe girme ile başladığından MPM’nin genel olarak saptandığı yaş, iş yeri serilerinde 60 yıl (50-70 yaş aralığı) civarında olur (43). Çevresel temasta bu değerler biraz değişiklik gösterir. Asbest veya erionite teması kırsal alanda doğumla başlar. Bu durumda ‘latent peryod’ hastalığın saptandığı yaşa kadar olan süre olmaktadır; bu süre ölkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu rakam latent periyod süresi olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama hastalığın saptandığı yaş olarak daha kısadır (1,48,53). Erionite ile temaslı MPM hastalarında ortalama yaş daha düşük olup 40-50 yıl yaş aralığı arasındadır. Bu farklılık da erionite’nin asbeste göre çok daha güçlü bir karsinojen olduğuna bir başka kanıttır(53). Ölkemiz için MM insidansını bilmiyoruz. Ancak Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören KIDEM (İzmir Kanseri Kayıt Merkezi)’ nin belirlemelerine göre Ege Bölgemizde ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı erkekler için 0.7/100000 kişi-yıl, kadınlar için 0.3/100,000 kişi-yıldır (54). KIDEM rakamları, Türkiye’nin diğer bölgelerine göre daha endüstrileşmiş bir yöreye aittir.

Yukarıda tarif edilen şekilde çevresel teması kesin olan köylülerden oluşan bir kohortta yapılan bir çalışmada, ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızını erkekler için 114.8/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 159.8/100,000 olarak belirlenmiştir(55). Saptanan değerler asbest ile doğrudan temaslı işçilerden oluşan kohortlarda saptanan değerler civarında, hatta birçoğundan daha yüksektir.

Çevresel teması kesin olan Eskişehir çevresindeki köylerde yapılan bir kohort çalışmasında, ortalama yıllık MPM insidans hızı erkekler için 114.8/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 159.8/100,000 olarak belirlendi (56). Saptanan değerler asbest ile doğrudan temaslı işçilerde

yapılan kohortlarda saptanan değerler civarında, hatta birçoğundan daha yüksektir. Aynı çalışmada saptanan MPM nedenli nisbi ölüm hızı da % 5.6'dır. Bu rakamlar ölkemizde asbest ile çevresel maruziyeti olan popölasyonun ne kadar risk altında olduğunu göstermektedir. Benzer çevresel temas özelliği ölkemiz dışında Yunanistan, Korsika, Kıbrıs, Bulgaristan, Fransa ve Yugoslavya'dan da rapor edilmiştir (4,43).

MPM ile spesifik etiyolojik ilişkisi olan bir başka lifsi mineral erionite'nin MPM etiyolojisindeki yeri ve bu hastaların epidemiolojik özellikleri, ölkemizde Nevşehir– Ürgüp civarındaki köylerde ve buradan köken alan köylülerde yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (2). Bu bölgede (Kapadokya– İhlara Vadisi), köylüler kayalar içerisine yapılmış odalara bitişik yapılmış evlerde yaşamaktadır. Bu köylerden sık MPM hastası saptandığı gözlenmiş; bu sıklık ile, evlerin yerleştiği kayaların yapısında yer alan erionite arasında ilişki kurulmuş; daha sonra erionite'nin hayvan deneylerinde de çok kuvvetli karsinogen olduğu gösterilmiştir (36,37). Bu bölge köylülerinde MPM oranı çok yüksektir. Bölgeye ait, konuyla ilgili en çok tanınan köy olan Karain köyünde doğup büyüyen kişilerden oluşan bir kohortta ortalama yıllık mezotelyoma insidans hızı erkeklerde 298.1, kadınlarda 400.9/ 100,000 kişi-yıl olarak bulunmuştur; bu değerlerin, kohortun halen yaşadığı İsveç popölasyonuna göre erkeklerde 135.5 kat, kadınlarda 1336.3 kat yüksek olduğu, dünya ile kıyaslandığında da erkekler için 229.3 kat, kadınlar için 2004.5 kat yüksek olduğu belirlenmiştir; söz konusu bu değerler dünyada belirlenen en yüksek MPM insidans değerleridir (48). Aynı alışmada MPM nedenli orantılı ölüm hızı da %78 olarak bulunmuştur. Eskişehir çevresindeki asbest temalı köylülerde ise bu oran %6.4 idi. MPM, mesleksel temasta ilk temastan genellikle 30-40 yıl sonra ortaya çıkar; yani latent periyod mesleksel temalı serilerde 30-40 yıl civarındadır (4,43,47). Temas işe girme ile başladığından MPM'nin genel olarak saptandığı yaş, iş yeri serilerinde 60 yıl (50-70 yaş aralığı) civarında olur (43). Çevresel temasta ise asbest veya erionite teması kırsal alanda doğumla başlar. Yani 'latent periyod' hastalığın saptandığı yaş olmaktadır; bu süre ölkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu süre latent periyod süresi olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama hastalığın saptandığı yaş olarak daha kısadır (1,27,48,49).

2.2.2.3 Patogenezi ve patoloji:

MPM'nin patogenezi, halen tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak asbestin canlı dokuyla ilişkisi konusunda önemli ölçüde bilgi sağlanmıştır. Asbest lifleri inhale edildikten sonra

aerodinamik yapılarının yardımıyla bronşial alanda kolaylıkla ilerleyerek akciğerin periferik bölgelerine ve buralarda distal endotelyumdan interstisyel alana girerek visseral plevraya ulaşabilirler. Lenfatik dolaşıma katılan lifler de paryetal plevraya ulaşabilirler. Plevral alanda asbest lifleri, lenfatik klirens paralel olarak paryetal plevradaki stoma-lenfatik ağzların girişlerinde kümeler yaparak birikir(57). Asbestin bronşial sisteme girdikten sonraki lifsel ayrışımı bu seyri kolaylaştırır (34).

Lifler bulundukları bölgelerde makrofajlarca fagosit 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(58,59). Ayrıca lifler, temas ettikleri hücrelerdeki genetik elemanlara yaptıkları fiziksel travma ile, özellikle mitoz sırasında kromozom anomalilerine de neden olabilirler (58,60). Mezotel hücreleri asbest ile etkilenmeye, diğer sistem hücrelerine göre daha fazla duyarlıdır (61,62).

MPM’de tümör; paryetal plevradan kaynaklanan küçük mikroskopik nodüller şeklinde, genellikle tek taraflı ve hemitoraksın alt yarısından başlar. Tümörün genellikle aynı anda birkaç yerden başlayarak büyüdüğü düşünülmektedir. Tümör büyürken plevral aralığa doğru uzantılar-tübüler/ papiller yapılar oluşturarak gelişir. Bu tübüler ve papiller yapılardan yoğun bir şekilde malign hücreler soyularak dökülür, yer çekimi etkisiyle bu hücre kümelerinin özellikle diafragmatik plevral yüzey olmak üzere alt plevral yüzeylerde birikerek ekim (implantasyon metastazı) yoluyla yeni tümöral alanlar oluşur (63).

Tümör, plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılarak gelişir. MPM lenfojen ve hematojen yayılım yapabilir; ancak tümörün kendine has ortaya çıkış ve yukarıda seyri belirtilen davranış biçimi nedeniyle, genel yayılım şekli lokaldir. Tümör paryetal plevral yüzeyden göğüs duvarına, diafragma ve diafragma altı alana, visseral plevral yüzeye buradan da intralober ve interlobar septalar yoluyla akciğerlere ve mediastene yayılır.

Böylece hastaların çoğunda akciğerleri ve komşu yapıları çepeçevre, zırh gibi saran geniş yüzeyli bir tümöral kitle ortaya çıkar. Ölüm, çoğunlukla lokal olarak yayılan tümörün komşu organ ve yapıları etkilemesi ile olur (30,63). Tanı döneminde ve erken seyirde toraks dışı lenfojen-hematojen metastazlar nadirdir, ancak hastalığın terminal döneminde hastaların en az yarısında metastaz gelişir

MPM, 1999 WHO/IASLC sınıflandırması ile epitelioid (epitelyal), sarkomatoid (sarkomatöz) ve bifazik (miks) mezotelyoma olarak üçe ayrılmıştır (64). Sarkomatoid formun bir varyantı olarak bildirilen desmoplastik mezotelyoma ise % 50'nin üzerinde hücreden fakir, kollajenize alanlar içeren tip olarak tanımlanmaktadır. Bu klasik formların dışında, heterolog elemanlı sarkomatoid, adenomatoid tümör benzeri, lenfositoid, mikzoid stromalı, multikistik, şeffaf hücreli, küçük hücreli, anaplastik, müsin pozitif epitelyal, mikrokistik gibi çok nadir görülen tipleri mevcuttur (65,66). In situ mezotelyoma tanımı ise; nadir görülen, üzerinde hala tam anlamı ile fikir birliği oluşmamış bir antitedir. Öncü lezyonu olan papiller mezotel hiperplazilerinde bir dönem kabul ettiğimiz üzere, EMA veya p53 gen ekspresyonunun maligniteyi akla getirmesi artık kabul edilmemektedir(67).

Serilerde hastaların büyük çoğunluğunu (yaklaşık %50) epitelyal tip oluştururken, ikinci sırayı bifazik tip alır. Bifazik tip sıklık olarak ikinci sıradadır yaklaşık %30 civarında bir oranla görülür. Sarkomatöz tipin görülme oranı ise %10-20 arasındadır (31, 42, 47, 68).

KLİNİK

MPM'lı hastalarda klinikte yapılan değerlendirmede saptanan semptomlar ve fizik muayene bulguları, her malign tümörde gelişen sistemik semptomlar hariç tutulursa hem yukarıda belirtilen tümörün kendine has ortaya çıkış ve gelişim seyrine, hem de tümörün yerleştiği plevral aralığın yapısal özelliği ve konumuna bağlı olarak şekillenir.

2.2.2.4 Semptomlar:

İlk değerlendirmede en sık rastlanan yakınmalar nefes darlığı ve göğüs ağrısıdır. Nefes darlığı plevral sıvı veya kalınlaşmış plevranın yaptığı restriksiyon nedeniyledir. Ağrı sıklıkla göğüs yan duvarı üzerinde, yayılan tarzda ve künt bir niteliktedir. Bu ağrı genellikle kronik ve persistan tarzda olup non-plevritiktir (6). Nadiren plöretik nitelik de gösterebilir. Bu yakınmalardan sonra, daha az oranda da olsa sistemik semptomlar (ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı vs) vardır. Diğer sistemlere ait bulgular, başvuruda oldukça nadirdir. Bunlar da esas olarak tümörün lokal yayılım özelliği ile ilgilidir; örneğin “yutma güçlüğü”, “karında şişlik/sıkıntı hissi”. Söz konusu bu yayılım yakınmaları hastalığın ilerlediği dönemde hemen her hastada belirginleşir. Hastalarda semptom başlangıcından ilk başvuruya kadar geçen süre bir kaç haftadan 8 aya kadar değişmekle birlikte, genellikle 3 ay civarındadır (42,47,53,62).

2.2.2.5 Fizik muayene bulguları:

Tümörün kendine özgü davranış biçimine bağlı olarak hareketsiz ya da hareketleri kısıtlanmış bir hemitoraks ve bu tarafta plevral sıvı/plevral kalınlaşma muayene bulguları (vibrasyon kaybı, matite, seslerin alınamaması) hemen her olguda saptanan temel fizik muayene özelliğidir. Tümörün yerleşimi olguların %95-97'sinde tek taraflıdır. Çoğu olguda da (%65) sağ taraftadır. Öte yandan, tümörün tüm plevral yüzeyler boyunca çepeçevre yayılımı; torasik, diafragmatik ve mediastinal plevranın tümörle tutulumu sonucu, serilere göre değişen oranda olmak üzere, olguların ortalama %40-50'sinde tutulan hemitoraksda kostaların birbirine yaklaşması ve omuzun çökmesi ile “tek taraflı çökük hemitoraks” saptanır.

Bu olguların çoğunda da mediastinal plevranın tümöral tutulumu nedeniyle, sıvı olsun olmasın, mediasten paradoks olarak yerindedir. Tutulan hemitoraksda genişleme mümkündür, ancak nadirdir (%3-10 arasında). Bu temel bulgular dışında, toraks içinde tümörün kendine özgü davranış biçimi/yayılımı nedeniyle, ender de olsa cilt altında nodüler patolojilerin palpasyonu (**Resim 2a**), Vena Kava Süperior Sendromu (**Resim 2b**), Horner Sendromu, kord bası bulguları, yutma güçlüğü tanımlanmıştır(42, 47, 53, 69, 70).



Resim 2.

a. Cilt altı yayılımı,

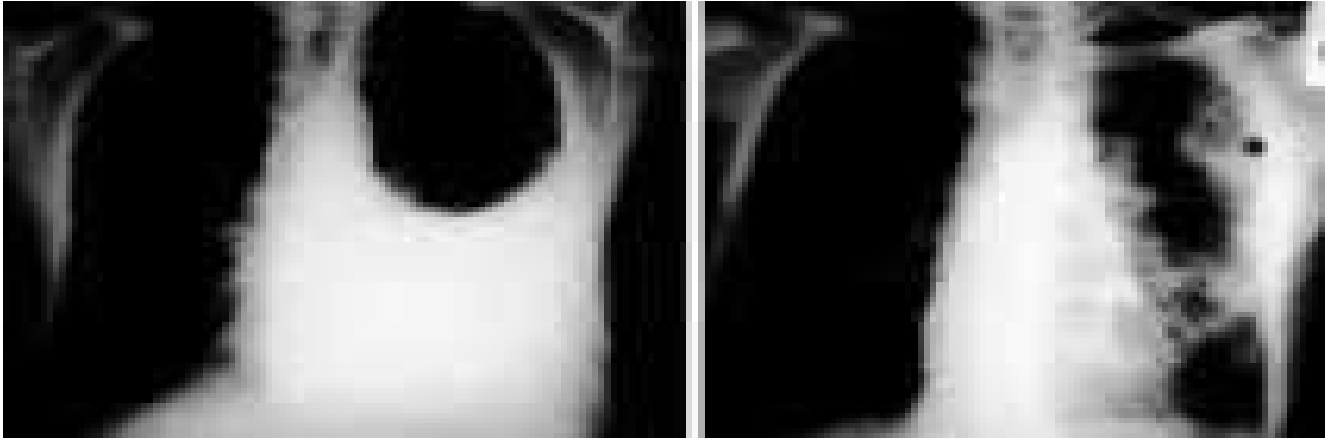
b. Tümörün yerleşim ve yayılımı sonucu vena kava süperior sendromu gelişmiş bir mezotelyoma olgusu.

2.2.2.6 Radyoloji

Akciğer Grafisi

MPM'lı hastalarda, genellikle plevral sıvının varlığı ve alttaki yapıları örtmesi nedeniyle, iki boyutlu görüntü veren standart akciğer grafilerinde yalnızca “plevral sıvı” veya “plevral sıvı + plevral kalınlaşma” bulgusu saptanır. Ancak sıvının az olduğu veya olmadığı olgularda sadece “nodüler veya düzensiz bir plevral kalınlaşma” bulgusu açıkça gözlenebilir. (Resim 2).

Tümör plevraya çepeçevre yayılarak mediastinal plevrayı da genel olarak tuttuğu için mediastinal yüzde düzensizlik ve hemitoraksın hafif çökmesi ya da hemitoraksta komple radyoopak görüntüye karşın mediasteninin yerinde olması da MPM'yı gösteren ek bir özellik olarak alınabilir (47).



Resim 3.a. Plevral sıvı görünümü.

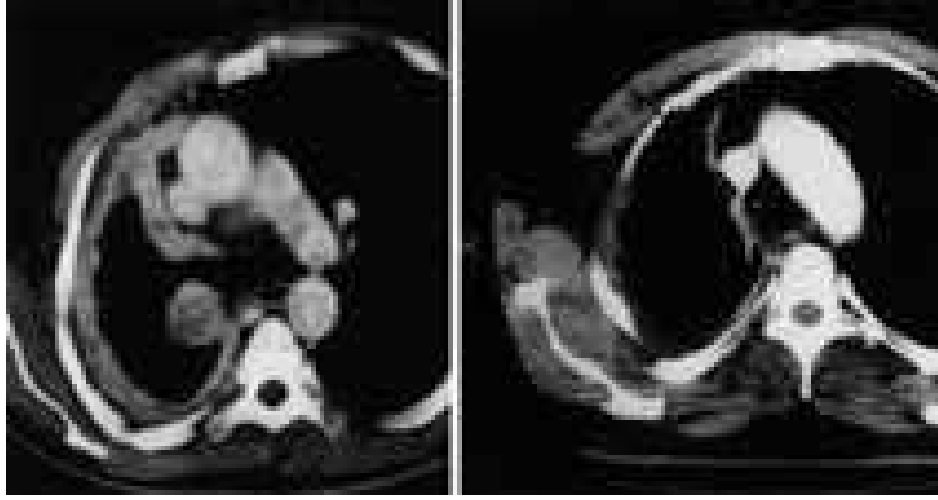
b. Plevrada nodüler kalınlaşma.

Toraks BT

MPM kuşkulu tüm olgularda artık rutin olarak kullanılan bir radyolojik yöntemdir. Üç boyutta görüntü verebilmesi, kontrast madde kullanılabilmesi bulgularını değerli kılar. Toraks BT'de en sık saptanan bulgular; nodüler plevral kalınlaşma (**Resim 4a**) ve düzensiz yüzeyli plevral kalınlaşma (**Resim 4 b**) görünümleridir. Hastaların çoğunda serbest veya ankiste halde plevral sıvı da vardır (**Resim 5 c,d**)(71). Plevral kalınlaşma olmadan yalnızca sıvı görünümü nadirdir, sıvı çoğunlukla orta veya masif miktardadır.

Toraks BT bulgularındaki diğ er bazı özellikler de tanıyı destekler. Bunlar sırasıyla:

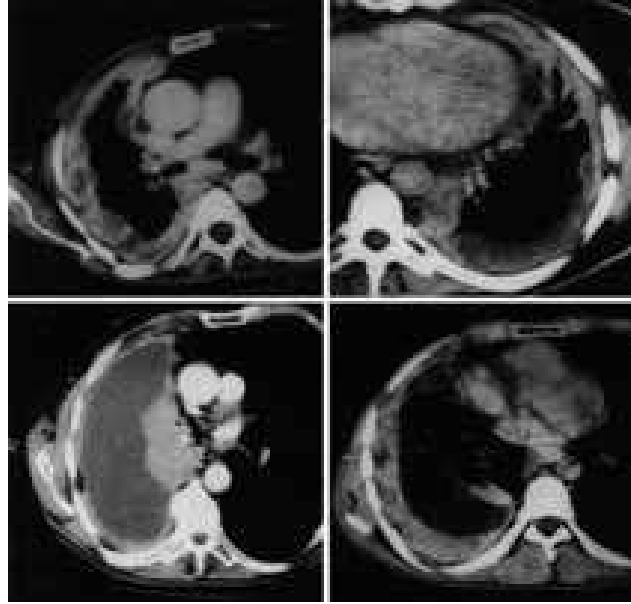
1. Plevradaki tutulumun çepeçevre olması (tüm plevral yüzeylerin tutulumu) (**Resim 4a**),
2. Mediastinal plevral tutulum (**Resim 4b**),
3. Plevradaki kalınlaşmanın 1 cm.den daha fazla olması (**Resim 4 ve 5 a**).



Resim 4.

a. Çepeçevre plevral kalınlaşma

b. Mediastinal plevral tutulum.



Resim 5. a, b. Nodüler ve düzensiz yüzeyli plevral kalınlaşma,
c, d. Plevral kalınlaşma ile beraber plevral sıvı.

MPM hastalarında Toraks BT’de anlamlı toraks volüm kaybı görülmesi sıktır; bazı çalışmalara göre vakaların %73’ünden fazlasında gözlemlenmiştir (72). Toraks BT’nin diğer avantajları; lezyonların dağılımını, yaygınlığını gösterebilmesi, evrelemeye fırsat verebilmesi ve doku örneği temini için lezyonlara nasıl ulaşılabileceğini gösterebilmesidir (71-73). Son zamanlarda Toraks BT rehberliğinde yapılan plevra iğne biyopsilerinin tanı şansını arttırdığı belirtilmektedir (74).

MR

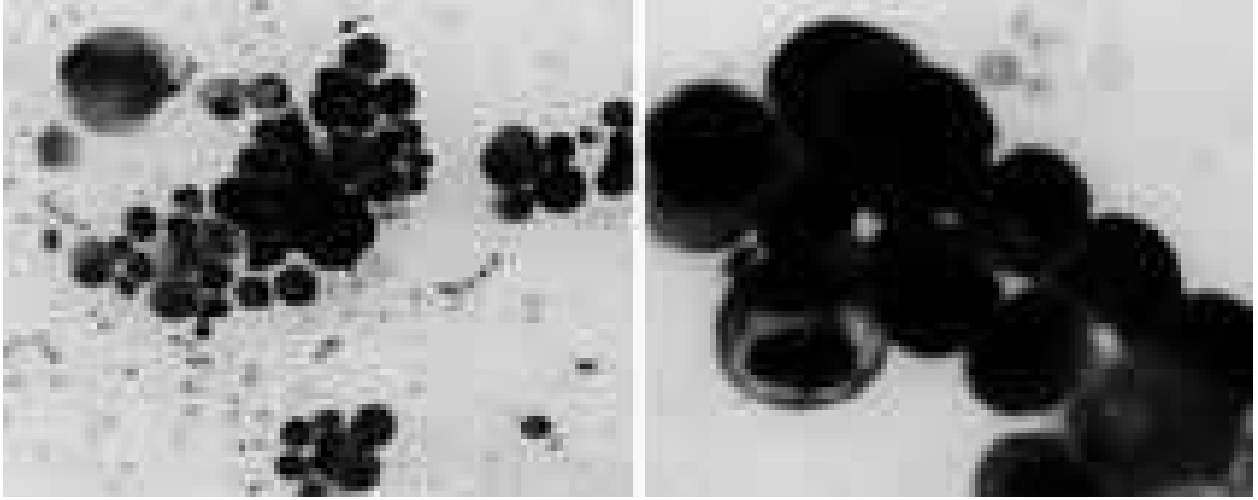
MPM tanı ve izleminde, bazı özel durumlar hariç, Toraks BT’ne göre daha üstün ve gerekli değildir. MPM hastalarında rutin taramada kullanılmaz. Ancak göğüs duvarı, diyafram ve lenf nodu tutulumlarını tanıtmada, Toraks BT yetersiz kalırsa kullanılması önerilmektedir(75). Ayrıca potansiyel olarak rezektabl hastalarda Toraks BT’den daha iyi bilgi verir.

Kontrastlı Toraks BT çekilemeyen hastalarda MR tercih edilebilmektedir (76).

2.2.2.7 Serum ve plevral sıvı laboratuvar bulguları:

MPM için spesifik kabul edilebilecek bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların çoğunda sedimantasyon hızı yüksek bulunurken, bazı hastalarda kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi, nadiren de ‘coombs pozitif’ hemolitik anemi saptanabilir. Bir kaç seride, hastaların bir kısmında trombosit sayısında artış olduğuna dikkat çekilmektedir. Bu bulgular malign hastalıklarda saptanabilen bulgulardır (27, 42, 47, 77). MPM’lı hastaların büyük çoğunluğunda, plevral sıvı hastalığın başlangıcında vardır yada hastalığın seyri sırasında gelişir (47, 62).

Plevral sıvı örneği eksüda niteliğinde olup, yaklaşık %50 olguda sıvı hemorajik görünümündedir (47). Sıvıda lenfositler oran olarak yüksektir (%50 üstü) ve önemli bir özellik olarak sıvıda yer yer kümeler halinde toplanmış, mitoz ve atipi kriterleri gösteren mezotelyal hücrelerin kolay görülebilmemesidir (cell-ball). Bu hücreler malign plevral tutulum ve işlev sırasında plevral yüzeyde oluşan hücresel soyulma/dökülme ve hızlı mitoz nedenlidir.(Resim 6) Bu kümelerdeki hücrelerin atipik/malignite ölçütleri ‘Wright boyası’ ile tam olarak değerlendirilemez ama, farklı morfolojik biçimlerdeki mezotel hücrelerinden oluşan kümelerin varlığı ve çok sayıda olması esasen plevral aralıktaki malign tümöral gelişim ve seyri temsil eder(42, 47).



Resim 6.

a. Wright boyasında hücre topu görünümü,

b. Daha büyük kesitte atipik görünümde hücreler.

MPM'lı hastaların ilk değerlendirilmesinde kullanılan ve konu edilen analizler (klinik sorgu, muayene, serum ve plevral sıvı çalışmaları ile radyografik yöntemlerin) tanı için spesifik değildir. Ancak, tek başlarına tanıya önemli bir katkı sağlamayan bu bulgular, asbest temasının belirlendiği bir anamnez özelliği zemininde, bir arada ele alınırlarsa, MPM ön tanısını düşündürdüğü, en azından MPM kaygısının kolaylıkla ön plana çıkabildiği açıktır. Nitekim konuyla ilgili çoğu çalışmada, tam bir MPM tanısı için doku histopatolojik incelemelerinin yanı sıra anamnez, fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulgularının da önemli olduğu, bunların bir bütünlük içerisinde ele alınarak bir arada değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (47, 31,78).

Birçok malign tümör için hasta serumlarında, tanı/ayırıcı tanı çalışmalarında belli değerler taşıyan tümör belirteçleri tanımlanabilmiştir. Tümöral işlevin doğrudan yer aldığı plevral boşlukta toplanan sıvı da bu belirteçler için bir kaynak oluşturur. Dolayısıyla MPM'lı olgularda dahil olmak üzere plevral sıvının malign nitelikte olduğu düşünülen olgularda serumun yanısıra plevral sıvıda da belirteç tanımlama, tanımlananların duyarlılık ve özgüllüğünü belirleme çabaları devam etmektedir(79). Bugüne kadar en çok çalışılan ve yeri genelleşen “karsinoembriyonik antijen (CEA)”dır; MPM'nin adenokanser metastazından ayırıcı tanısı için hem serum, hem plevral sıvıda orta derecede duyarlılık ve özgüllük oranları taşır, negatif doğrulama (MPM' yı reddetme/ adenokanseri tanıma) yoluyla iş görür(80). Diğer bazı belirteçler, özellikle

karbonhidrat antijenlerinin hem serum, hem plevral sıvıda değerlendirildiği çalışma sayısı MPM için kısıtlıdır ve bu konudaki bilgilerimiz de yeterli değildir.

Yapılan bir çalışmada malign plevral sıvılı hastaların benign plevral sıvılardan ayırımında plevral sıvı CEA, CA-15.3, CA 19.9 ve CYFRA 21.1 nin duyarlılık/ özgüllüğü sırasıyla 52/77, 80/93, 36/83 ve 91/ 90 olarak bulunmuş, CA-15.3 ve CYFRA 21.1 kombine edildiğinde bu oranlar 100/83 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada akciğer kanseri/mezotelyoma nedeni sıvı ayırımı amaçlandığında sadece CEA düzeyi %88 sensitivite, %90 spesifite vermiş, kombinasyonlarda özgüllük belirgin şekilde düşmüştür(81). MPM'lı hastaların ilk değerlendirilmesinde kullanılan ve yukarıda konu edilen analizlerin (klinik sorgu, muayene, serum ve plevral sıvı çalışmaları ile radyografik yöntemlerin), MPM'lı hasta ekseninde tek başlarına ele alınması halinde tanı için bir önermede bulunamadıkları, özgün olmayan nitelik gösterdikleri açıktır. Ancak tek başlarına önemli bir önermede bulunamayan bu bulgular, asbest temasının belirlendiği bir anamnez zemininde, bir arada-bir çerçeve bütünlüğünde ele alınırlarsa, MPM ön tanısının önerilebildiği, en azından MPM kaygısının kolaylıkla ön plana çıkabildiği açıktır. Nitekim konuyla ilgili çoğu çalışmada, tam bir MPM tanısı için doku histopatolojik incelemelerinin yanı sıra anamnez, fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulgularının da önemli olduğu, bunların bir bütünlük içerisinde ele alınarak bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir (31,47, 69,78).

2.2.2.8 Tanı:

Her malign olayda olduğu gibi MPM'da da tanı histopatolojik olarak kanıtlanmalıdır(82-83). Histopatolojik tanı doku örnekleme için kullanılacak invaziv yöntemlerden etkilenir. Çünkü MPM'da tümör dokusu bazen çok geniş bir pleomorfizm'e sahip olabilir. Bu gibi durumlarda epitelyal tipin plevranın metastatik adenokanserinden, sarkomatöz tipin de sarkomlardan veya uzun süreli benign fibröz plevral kalınlaşma/reaktif mezotelyal proliferasyondan ayırımında güçlük çekilebilmektedir. Alınan örneğin küçük olması veya lezyon üzerinden tam alınamaması histopatolojik tanı güçlüğüne en önemli nedenidir (31, 45, 68, 78, 84).

Doku temininde kullanılan yöntemler:

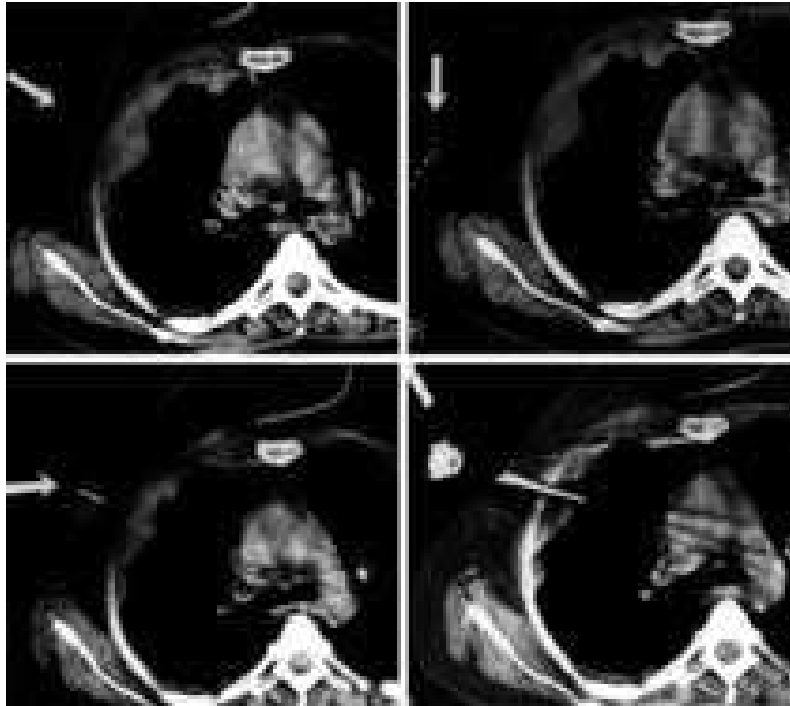
MPM histopatolojik tanısı için doku örneği alımında kullanılan dört yöntem vardır:

1-) Kapalı Plevral İğne Biyopsisi

- 2-) Torakoskopi
- 3-) Torakotomi
- 4-) Özel İmmünohistokimyasal Boyalar ve Diğer Parametreler

1. KPİB (Kapalı Plevral İğne Biyopsisi)

Plevral patolojilerin tanısı için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kliniklerde esas olarak Abrams, Cope veya Ramel iğneleri kullanılarak yapılır. MPM için tanı duyarlılığı serilere göre %7 ila %71 arasında rapor edilmiş olmakla birlikte, yaygın kanaate göre %40'ın altındadır(84,85). Plevra biopsi ile tanı koyma olasılığı Tbc ve fungal enfeksiyonlarda yüksektir(86). KPİB için kontrendikasyonların göreceli olması, komplikasyon oranının düşüklüğü hastaneye yatışı gerektirmemesi, tekrar edilebilme kolaylığı ile oldukça ekonomik oluşu bu yöntemin avantajlarıdır. Ancak alınan örnek küçüklüğü ve işlemin kör yapılması da en önemli ve belirleyici dezavantajlarıdır. KPİB'nin, MPM ön tanılı olgularda Toraks BT rehberliğinde yapılması tam lezyon üzerinden örnek almaya imkan verebilir. Bu işlem sırasında da çok sayıda (en az 5) örnek alınması ile tanı ihtimali artabilir. Nitekim bu görüşü esas alan bir çalışmada doğru tanı oranı % 80'e kadar çıkmıştır (**Resim 7**) (74).



Resim 7. Bilgisayarlı toraks tomografisi rehberliğinde kapalı plevra iğne biyopsisi.

2.Torakoskopi

Yakın tarihlere kadar mezotelyoma tanısındaki yeri tartışma konusu olup, ABD’de fazla itibar görmeyen yöntemdi(45). Son zamanlarda gerçekleştirilen geniş hasta serileri sonrası plevral patolojilerin tanısında etkinliğinin oldukça yüksek, MPM tanısında duyarlılığın % 80 civarında olduğu kabul edilmektedir (68, 78, 84). Tanı amaçlı rijit torakoskopi kolay, çabuk uygulanabilir, nispeten ucuz ve komplikasyon oranı düşük bir tanı yöntemidir. Torakoskopinin en önemli avantajı da plevral yüzeylerin, patolojik değişikliklerinin görülebilmesine imkan vermesidir. Bu görünümünün alınabildiği olgu oranı yaklaşık olarak %80’dir. Yine bu lezyonların MPM seyrine uyar biçimde visseral plevra, fissürler ve akciğer alanlarında gözlenmesi de önemlidir (85,87).

Torakoskopi aracılığıyla söz konusu bu lezyonlardan görerek, yeterli büyüklükte ve çok sayıda doku örneği alınabilir(87). Torakoskopi’nin diğer avantajları plevral aralıkta tümörün yayılımını değerlendirmeye imkan vermesi, yani evrelemedeki etkinliği(83) ve işlem sırasında plörodez yapılmasına, bir tedavi girişimine de imkan vermesidir. Torakoskopinin bazı dezavantajları da vardır; komplikasyon oranı KPIB’ye göre daha yüksektir, hastaneye yatırılan hastalarda uygulanır, sıvısı olmayan veya plevral yapışıklıkları çok olan hastalarda kullanılamaz. Öte yandan, torakoskopi serilerinde işlem yerinden tümöral yayım oranı %30 civarında bildirilmekte ve hastalara, torakoskopi giriş alanına koruyucu lokal radyoterapi önerilmektedir (53,84).

3.Torakotomi

Torakotomi sırasında patolojik değişiklikler rahat görülebilir, görülemeyen intratorasik bölgeler palpe edilebilir, lezyonlu yerlerden çok sayıda ve arzu edilen şekilde doku örneği alınabilir; dolayısıyla kesin tanı oranının %90 ila 100 arasında olduğu bildirilmektedir. Tanı değerinin yanı sıra evrelemeye de tam olarak imkan verebilmektedir (48,88). Ancak, müdahale yerinden tümörün lokal göğüs duvarı yayılımı oranının yüksekliği, anestezi ve cerrahi işlem yoğunluğuna bağlı komplikasyon oranının diğer yöntemlere göre belirgin olarak daha yüksek olması, hastanede kalma süresinin uzunluğu ve ekonomik maliyetinin diğer yöntemlere göre oldukça yüksek olması olumsuz yönleridir. Bu olumsuzlukları çoğu hastanın sadece tanı amacıyla yükleniyor olması da, MPM takibi yapan klinikler tarafından dikkate alınması gereken önemli bir husus olmalıdır.

4.Özel İmmünohistokimyasal Boyalar ve Diğer Parametreler

MPM, oldukça agresif bir tümör olmasına karşın, klasik formlarında üniform hücre yapısı ile karşımıza çıkar. Veziküler nükleusların yanı sıra belirgin nükleoller mevcuttur. Epitelyal tip, ençok metastatik adenokarsinomlar ile karışır. Adenokarsinomların büyük kısmının müsin pozitif olması ayırıcı tanıyı kolaylaştırır da esas çalışmalar immünohistokimyasal olarak yoğunlaşmaktadır. Adenokarsinom, MPM ayırımı için en çok immünohistokimyasal çalışma yapılmaktadır (89).

MPM– adenokarsinoma ayırıcı tanısında negatif ve pozitif parametreler vardır. Negatif parametreler adenokarsinomu işaretler. Pozitif parametreler MPM'yi işaretler. Uzun yıllar negatif, yani adenokarsinomu işaretleyen parametreler kullanılarak, MPM tanısı konmuşsa da son dönemlerde mezotel hücrelerine yönelik antikorların artması ile bu denge kurulmuştur. Ancak hatırlanması gereken önemli bir nokta, mezoteli işaretleyen antikorların benign veya malign ayırımında yardımcı olmadığıdır. Mezotel kökeni doğrulandıktan sonra MPM tanısı patoloğun becerisine kalmıştır.

Sitokeratin 5/6 ise epitelioid mezotelyomada ve akciğerin skuamöz karsinomunda % 100 oranında ekspresyon gösterir. Adenokarsinom'da boyanma oranı ise %0'dır. Bu nedenle kalretinin ile birlikte ikinci değerli mezotel markerdir (89).

Kalretinin, kalsiyum bağlayan bir sitoplazmik proteindir. MPM tanısında en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (90,91).

Özellikle TTF-1, akciğer kökenli adenokarsinomları % 85 oranında boyayarak oldukça faydalı olmaktadır. Heterolog elemanlı sarkomatoid mezotelyomaların tanısında aktin desmin gibi kas belirteçleri çalışılabilir. Ancak keratinin negatif olduğu durumlarda bile eğer tümör plöral kökenli yani difüz plöral gelişen tarzda ise hangi tip sarkomatöz görünüm söz konusu olursa olsun (osteosarkom, kondrosarkom, malign fibröz histiositom gibi) tanı MPM olarak verilmelidir . MPM ile adenokarsinom ayırımında kullanılan ve adenokarsinom işaretleyicisi olan CEA (karsinoembriyonik antijen), günümüzde hala en değerli markerdir. Fokal ve zayıf boyanma gözlenebilse bile hiçbir MPM vakası kuvvetli ve difüz CEA boyanması göstermez(91).

2.2.2.9 Evre:

MPM'nin evrelemesinde uzun süre Butchart'ın sistemi kullanılmıştır (78). Ancak bu sistemin prognoz ile ilişkisi yeterli değildir. Radyoloji ve invaziv tanıda artan yeni uygulamalar ve elde edilen bilgilerden sonra prognoz ile daha iyi uyum gösteren UICC (Union Internationale Contre la Cancer)'nin TNM sistemi (**Tablo 1**) geliştirilmiştir (92).

TNM sınıflandırmasının kullanımı yeni yeni yaygınlaşırken, MPM tanı ve tedavisinde artan cerrahi işlemlerin öğrettikleri yeni bilgilerden sonra IMIG (International Mesothelioma Interest Group), yeni bir evreleme sistemi daha teklif etmiştir (92) (**Tablo 2**). Bu sistemin prognoz ile ilişkisi daha kabul görmektedir. Ancak evrelemeye dikkat edildiğinde, TNM'ye göre bazı noktalarda farklılıklar gösterdiği, -özellikle perikard ve lenf nodlarında-, bunların da yeterince ayırımının ancak cerrahi işlemlerle yapılabileceği anlaşılmaktadır (özellikle T3 ve T4 tümör). Dolayısıyla bu sistemin uygulanabilmesi, genel olarak açık cerrahi işlemler ile ya da video destekli torakoskopik cerrahi ile tanı-tedavi izlemi yapılabilen hastalarda mümkün görülmektedir. Ancak geniş seri oluşturma amaçlı çalışmalarda, tanı daha çok açık biyopsi dışı yöntemlerle konuluyorsa, bu olguların her iki sistemle(UICC, IMIG) evrelenerek izlenmesi belki de en uygun yoldur.

Tablo 1. Union International Contre la Cancer (UICC) önerisi evreleme sistemi.

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

To: Tümörün kanıtı yok.

T1: Primer tümör ipsilateral paryetal ve/veya visseral plevra ile sınırlı.

T2: Tümör şunlardan birini invaze etmiş: ipsilateral akciğer, diafragma, perikard, endotorasik fascia.

T3: Tümör şunlardan birini invaze etmiş: ipsilateral göğüs duvarı kasları, kostalar, mediastinal organlar veya dokular.

T4: Tümör şunlardan birine yayılmış: Direkt yayılım ile kontralateral akciğer, plevra, intraabdominal organlar, servikal doku.

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.

N1: Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.

N2: Aynı taraf mediastinal lenf bezlerine metastaz.

N3: Karşı taraf mediastinal, internal mammarian, supraklavikular veya skalen lenf bezlerine metastaz.

Mx: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var.

Evre I: T1 N0 M0, T2 N0 M0

Evre II: T1 N1 M0, T2 N1 M0

Evre III: T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N0 M0, T3 N1 M0, T3 N2 M0

Tablo 2. International Mesothelioma Interest Group (IMIG) önerdiği evreleme sistemi

T1: Tümör aynı taraf mediastinal ve diafragmatik plevra da dahil olmak üzere parietal plevrayı tutmuş ve aynı zamanda visseral plevrada seyrek tümör tutulumu var.

T2: Tümör aynı taraf plevral yüzeylerin birini tutacak (parietal, mediastinal, diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Diafragma kasında tutulum, bir araya gelmiş bütünleşmiş visseral tümörler (fissürler dahil), tümörün visseral plevradan akciğer parankimine uzanması.

T3: Lokal ileri, ancak potansiyel rezektabl tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (parietal, mediastinal diafragmatik ve visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Endotorasik fascia tutulumu, mediastinal yağ dokusuna yayılım, göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılan ancak tam olarak rezektabl soliter tümör, perikardın transmural olmayan tutulumu.

T4: Lokal ileri ve teknik olarak rezektabl olmayan tümör: Tümör aynı taraf plevral yüzeyleri tutacak (parietal, mediastinal, diafragmatik, visseral) ve aşağıdaki özelliklerden en az biriyle beraber olacak: Göğüs duvarına diffüz yayılım veya multifokal tümör odakları (kosta destrüksiyonu var veya yok), peritona direkt transdiafragmatik yayılım, karşı taraf plevraya direkt yayılım, bir veya birden fazla mediastinal organa direkt yayılım, vertebral kolona direkt yayılım, perikard sıvısı ile birlikte ya da değil perikardın iç yüzeyine yayılım veya miyokard tutulumu.

Nx: Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf bez 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.

Evre I: Ia: T1a NO MO

Ib: T1b NO MO

Evre II: T2 NO MO

Evre III: T3 NO-2 MO

T1-3 N1 MO

T1-3 N2 MO

Evre IV: T4 NO-3 MO-1

T1-4 N3 MO-1

2.2.2.10 Prognoz:

MPM'nın prognozu, genel olarak kötüdür. Geniş hasta serilerinde yaşam süresi 6–17 ay arasında, ortalama 12 ayın altında rapor edilmektedir (85, 93,94).

MPM'da prognoz üzerine etkili faktörlerin incelendiği çalışma sayısı azdır. Erken dönem çalışmalarda epitelyal tipe sahip olanlarda, evre I hastalığı olanlarda, genç hastalarda, Karnofsky performans indeksi yüksek olanlarda, prognoz daha iyi olduğu belirtilmektedir (95, 96, 97).

Yapılan bazı çalışmalarda serum LDH seviyesi ≥ 500 IU/L, serum trombosit sayısı $>400,000/\mu\text{L}$, göğüs ağrısı olma (97), erkek cins ve yüksek lökosit sayısı (98) kötü prognoza işaret eden bulgular olarak verilmiştir.

Yüz olguluk bir hasta serisinde de; epitelyal tip, evre I hastalık, 75 yaş altı olma, Karnofsky skoru 70 ve üstü olma ve serum LDH değerinin 500 IU/L'nin altında olması daha iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (99).

2.2.2.11 Tedavi:

MPM'nın halen standart bir tedavisi yoktur (43, 47, 100). Bu nedenle birçok klinik, MPM tedavisinde halen destek tedavisini yeterli görmektedir. Ancak 2020 yılına değin ABD'de yılda en az 3000, İngiltere'de yılda 1000'den 3000'e artan sayıda olgu beklendiği hesaplanırsa, önümüzdeki 30 yıl için önemli sayıda MPM tanılı olgunun tedavi bekleyeceğini dikkate almak gerekir. Bugüne dek MPM tedavisinde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, kombine tedavi seçenekleri denenmiştir. Son 10 yılda fotodinamik tedavi, gen tedavisi gibi yeni, umut verici çalışmalar da halen sürmektedir.

-Cerrahi tedavi:

Cerrahi iki teknik uygulanabilir:

1. Plörektomi/dekortikasyon,
2. Ekstraplevral pnömonektomi.

Birinci teknikde sadece plevradaki tümör mümkün olduğunca geniş bir şekilde çıkarılır. İkinci teknikte ise plevral tümör, komşu göğüs duvarı, o taraf akciğer, o taraf diyafragma ve perikard çıkarılır, ayrıca mediastinal küretaj yapılır. Ekstraplevral pnömonektomi uygulaması zor bir tekniktir; mortalite ve morbiditesi daha yüksektir.

Konu edilen her iki cerrahi tekniğin de uygulandığı olgu serileri vardır, ancak kıyaslamalı seri çalışması kısıtlıdır. Plörektomi grubunda operatif mortalite %1-2, sağkalım süresi 9-18.3 ay arasında olmuş, ekstraplevral pnömonektomi grubunda ise operatif mortalite %5-35, sağkalım süresi 4-21 ay arasında olmuştur (101). Diğer bazı çalışmalarda da sağkalım süreleri açısından iki teknik arasında fark bulunamamıştır (102). Bir başka çalışmada ise, ilginç olarak plörektomi uygulananlar diğer gruba göre anlamlı olarak uzun yaşamışlardır (18.7 ay / 9 ay) (103). MPM’da cerrahi için son derece iyi bir hasta seçimi önerilir; bu öneri kısmen evreden bağımsızdır: Son üç ayda miyokard enfarktüsü geçirmemiş olma, hayatı tehdit eden aritmi olmaması, postop FEV1 <1 litre, PaO2<55 mmHg, PaCO2>45 mmHg beklentisinin olmaması, pulmoner hipertansiyon kanıtı olmaması, tümörün bir hemitoraks dışında olmaması, mediastinal lenfadenopatilere veya mediastinal yapılara invazyon olmaması, BT veya magnetik rezonansda (MR) diafragma, ekstraplevral yumuşak doku veya yağ dokusu invazyonu olmaması, kostaların tümörle tutulumu, kostaların yer değiştirmesi veya ayrılmasının olmaması. Ayrıca ekstraplevral pnömonektomi için evre I hasta, epitelial hücre tipi, yüksek performans indeksi ve < 60 yaş olma özellikleri genel olarak istenir (104).

-Kemoterapi:

MPM’li olgularda bugüne değin, hemen tüm ajanları kapsayan, tek veya kombine kemoterapi rejimleri uygulanmıştır. Tek ajan tedavilerde cevap oranı %5-37 arasında, ama sıklıkla %20’nin altındadır. Ortanca sağkalım süreleri destek tedaviye rağmen daha uzun değildir (104). Antrasiklinler, alkilleyici ajanlar, platinler diğerlerine göre daha etkin olarak sınıflandırılmıştır. Kombine ajanlarla yapılan kemoterapilerde ise cevap oranları biraz daha yüksek, genel olarak %20-30 arasında bulunmuştur. Platin bazlı veya antrasiklin bazlı rejimlerin etkinliği daha iyi olarak belirlenmiştir. Ancak kontrollü çalışmalarda kombine ajanlarla kemoterapi alan hastalarla destek tedavisi alan hastaların yaşam süreleri farklı olmamıştır (104,105). Yeni ajanlar, gemsitabin, vinorelbin, dosetaksel, paklitaksel, irinotekanın tek veya kombine denendiği çalışmalarda, bugüne dek yapılan çalışmalarda elde edilmiş bulunan sonuçlar eski rejimlere göre üstünlük göstermemektedir (104). Öte yandan, kemoterapi ile tedavi edilen hastalarla, destek tedavisine alınarak izlenen hastalardan oluşan gruplarla yapılan kontrollü çalışmalarda, kemoterapi alan tüm grupta değil ama kemoterapiye cevap alınan (objektif cevap) bir grup hastada yaşam süresi (genellikle 20-25 ay) diğer hastalara göre (genellikle 6-7 ay) daha

uzun olarak belirlenmiştir (105,106). Bu da MPM'nin kemoterapiye tümüyle dirençli bir tümör olmadığını göstermektedir. Az sayıdaki olguda (kemoterapi alanlar içinde yaklaşık %25- 30) yaşam süresi anlamlı olarak uzamaktadır. Öyleyse kemoterapi çalışmaları devam etmelidir ve ayrıca hangi hastalar kemoterapiye cevap verecek sorusuna karşılık bulacak parametreler belirlenmeye çalışılmalıdır.

-Radyoterapi:

Eksternal radyoterapi, MPM'da yalnızca ağrı kontrolü amacıyla ya da invaziv işlem bölgelerine tümörün lokal yayılımını engellemek amacıyla kullanılır (27,47,107).

-Kombine tedavi:

Son yıllarda cerrahi tedavi ile kombine kemoterapi ve radyoterapinin yaşam süresini uzattığı öne sürülmüştür (108). Konuyla ilgili ilk geniş çaplı çalışmalardan birine ait kombine tedavi serisinde, evre I hastalarda ortalama sağkalım süresi 16 ay, epitelyal tip tümör taşıyanlarda ise 24 ay olarak belirlenmiştir (109). Bu çalışmada epitelyal tip tümörü olan evre I- lenf nodu olmayan-hastalarda 5 yıllık sağkalım %39, sarkomatöz veya miks tip tümörü olanlarda ise %0 olarak verilmiştir. Bir başka seride, hücre tipi ve evreye bakılmaksızın ortalama sağkalım süresi 10.9 ay (93), bir başkasında 13 ay olarak bulunmuştur(110). Bir başka çalışmada ise plörektomi-dekortikasyon sonrası intraplevral kemoterapi verilerek izlenen hastalarda evreye ve hücresel tipe bakılmaksızın ortalama sağ kalım süresi 17 ay olarak belirlenmiştir (32,111). Sonuçlardan anlaşılacağı üzere, kombine tedavi ancak seçilmiş bir grup hastada yararlı olabilir (102, 103, 108-111).

- Destek tedavisi

MPM'da destek tedavi ağrı, plevral sıvı, nefes darlığı, beslenme ve diğer sorunların kontrolü amacıyla yapılmalıdır.

Ağrı kontrolünde WHO'nün önerdiği basamaklı tedavi kullanılır. Önce normal analjezikler, yeterli olmazsa non steroid antienflamatuar ilaçlar, düşük doz steroid, antidepresan ve uyku desteği, bu tedaviler yeterli olmazsa yüksek dozlara çıkılabilen oral narkotik analjezikler ve parenteral narkotik analjezikler verilir. MPM'lı hastalarda ağrı kontrolü nadiren interkostal blokajlar yada eksternal radyoterapi ile sağlanabilir. Tümör yaygın tutum yaptığı için ağrı

duyusunun lokal iletiminin belirli yerlerden blokajı zordur. Göğüs duvarına lokalize tümör invazyonu nedeniyle oluşan ağrılar lokal radyoterapiye cevap verebilir(107).

Plevra sıvı kontrolünde genellikle talk veya tetrasiklinin intraplevral aralığa verilmesi ile plörodez yapılır. MPM’da zamanla plevral aralık ortadan kalkacağı veya iyice daralacağı için masif plevral sıvı ve plörodez ihtiyacı metastatik plevral sıvılarda olduğu kadar yüksek değildir. Sıvı ve zamanla toraksı saran tümörün oluşturduğu mekanik engel nedeniyle ortaya çıkan nefes darlığı hastalarda önemli bir problem oluşturmaktadır. Solunum egzersizleri ile adaptasyon yapılabilir. Sürekli nazal oksijen desteği ve terminal dönemde morfin ve midazolam subkutan infüzyonları kısmi destek sağlayabilir(108).

Genellikle terminal döneme doğru belirginleşen terleme parasetamol, non steroid antiinflatuarlar veya simetidine cevap verebilir. Beslenme desteği ise her malign tümör hastasında olduğu gibi genel kurallara uygun yapılmalıdır. Hastaların çoğu terminal döneme doğru konfüzyona girer, bunlarda haloperidol kısmi fayda sağlar(104,105).

-Yeni tedavi uygulamaları:

MPM’nın tedavi uygulamalarına yeterince cevap vermemesi, hastalığın yerleştiği ve geliştiği yer itibarı ile özgün yapısı, onu daima yeni tedavi uygulamalarına aday yapmıştır (104).

-Fotodinamik tedavi:

Bu teknik cerrahi rezeksiyon yapılabilen hastalarda kullanım şansı vermektedir. Tedavi ana şeması şudur: Tümör hücrelerinde birikerek onları belli dalga boyunda laser ışığına duyarlı hale getirecek bir ajan, hematoporfirin derivesi (fotosensitizör), sistemik olarak verilir. Takiben intraplevral olarak laser uygulanır. İlk faz I uygulamada ciddi lokal yan etkiler alınmış, sağkalımda avantaj gözlenmemiştir (112). Doku penetrasyonu daha yüksek başka fotosensitizörler ile faz I çalışma devam etmektedir.

-İmmünoterapi:

IL-2, LAK (lenfokin activated killer) hücreler, tek ajan veya kemoterapotiklerle interferonların sistemik veya lokal verimi MM’lı hastalarda tedavi amacıyla oluşturulan serilerde kullanılmıştır. Bir grubun IL-2 ve LAK hücreleri ile yaptığı çalışma yüksek cevap oranı (%54; cevaplı olgularda 3 yıllık yaşam süresi %41) vermiştir (113). Öte yandan, immünokemoterapi

serilerinde bu tip kombinasyonların belirgin bir üstünlüğü bulunmamıştır (104,105). İmmünoterapinin tek veya kombine halde kullanımının etkinliği ve güvenliği konusunda, henüz genel kabul gören yargılar ve standartlar oluşmamıştır. Ancak immünoterapi gelecek için umut veren alanlardan birisidir. Dünya genelinde 2020 yılına kadar ortaya çıkması beklenen 200,000'den fazla MM olgusu ile daha sonra ortaya çıkacak olan çok sayıdaki olgu, bu hastalığa karşı tedavi çabalarına yönelik araştırmaların kapsamlı bir şekilde yapılmaya devam edilmesini gerekli kılmaktadır.

2.2.3 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET dokuların metabolik aktivitesini, perfüzyonunu, canlılığını yansıtan tomografik görüntüler ve kantitatif parametrelerin kullanıldığı non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. PET'de diğer Nükleer Tıp uygulamalarında olduğu gibi görüntüleme ajanı olarak radyoaktif işaretli bileşikler (radyofarmasötik) veya direkt olarak O15 gibi radyoaktif atomun kendisi (radyonüklid), sisteme uygun yoldan tatbik edilerek görüntüleme yapılmaktadır. PET görüntülemede kullanılan radyofarmasötik ve radyonüklidlerin en önemli özelliği vücudun temel altyapı taşları olan; Karbon (C), Oksijen (O), Flor (F) ve Azot (N) gibi elementleri içermeleri ve vücutta biyolojik olarak bu moleküller gibi davranmalarındır. Radyoaktif olmayan bu moleküller gibi canlı dokuda aynı fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler düzeydeki olaylara katılarak, saldıkları uygun enerjideki ışınlar sayesinde takip edilmektedirler. Hastalıkların oluşma süreçlerinin hücresel düzeydeki fiziksel, kimyasal ve biyolojik bir takım fizyopatolojik değişiklikler ile başladığı bilinmektedir. Bu değişiklikler henüz moleküler düzeyde iken, herhangi bir yapısal değişiklik oluşmadan erken dönemde tespit edilmesi hastalıkların tanısında dolayısı ile tedavilerinde önemli katkılar sağlamaktadır (114).

Atom çekirdeğinden salınan pozitron, bulunduğu ortam içerisinde yaklaşık 1-3 mm kadar (bu mesafe F18 için yaklaşık 2 mm'dir) ilerleyerek ortamda mevcut serbest bir elektron ile birleşir. Bu birleşme sonrasında her iki partikül de enerjiye dönüşür ve birbiri ile yaklaşık 180 derece açı yapan, 511 keV(kilo elektron volt) enerjiye sahip iki adet gama fotonu ortaya çıkar. Bu olaya yok olma (Annihilasyon) adı verilir (114).

Pozitronun salındıktan sonra annihilasyon oluşuncaya kadar geçen sürede aldığı mesafe PET tarayıcının çözünürlüğünü belirleyen önemli bir faktördür. Bu mesafenin artması çözünürlüğü olumsuz yönde etkilediği gibi hesaplama hatalarına da neden olur (115,116).

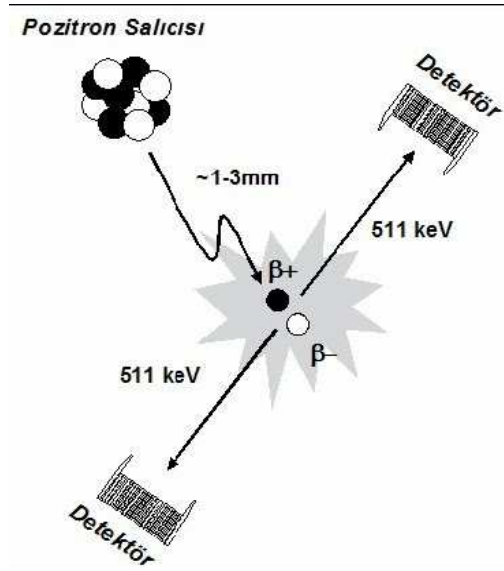
FDG PET birçok tümörün malign/benign ayırımında, evrelemesinde, rekürrens saptanmasında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde son zamanlarda giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanan non-invaziv bir yöntemdir. FDG PET, FDG'nin glukoz analogu olması ve malign hücrelerin artmış glukoz metabolizması ve dolayısı ile bu bölgelerde FDG'nin daha çok metabolik aktiviteye katılması mantığına dayanan bir yöntemdir. FDG, hücelere glukoz gibi alınır ve fosforillenerek sitozolde hapsedilir.

Onkolojide PET'in kullanım alanları şunlardır (117):

1. Primeri bilinmeyen metastatik kanserlerde primer tümör ve metastazlarının araştırılması,
2. Radyasyon nekrozu ile rezidü ve/veya nüks tümöral kitlenin ayrılması,
3. Cerrahi sonrası nükslerin belirlenmesi,
4. Hasta hakkında prognostik değerlendirmeler yapılması,
5. Tümörün progresyon/regresyonunun değerlendirilmesi,
6. Tedavi öncesi evreleme,
7. Tümörün tedaviye (kemoterapi, radyoterapi) yanıtının değerlendirilmesi, tedavi sonrası yeniden evreleme,
8. Akciğer nodüllerinin benign/malign ayırıcı tanısı,
9. Uygun biyopsi alanının belirlenmesi,
10. Radyoterapi uygulanacak alanın belirlenmesi.

PET, diğer nükleer tıp yöntemlerinde olduğu gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme yöntemi olup, yapısal detaylardan ziyade fonksiyonel-metabolik aktivite hakkında bilgi verir. Bu yöntemde, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel gama ışınları saptanarak vücut içerisindeki dağılımları belirlenir ve üç farklı uzaysal düzlemde görüntüleme elde edilir. Vücut içerisinde radyofarmasötiklerden pozitron bozunması sonucu yayılan ve birbirine 180 derece zıt açı ile hareket eden 511 keV enerjili gama ışınları oluşur. Bu foton çiftleri PET tarama sistemlerindeki detektör halkaları içerisine yerleştirilmiş algılayıcı kristaller tarafından tespit edilir ve her bir foton çifti için sistem bilgisayarında x, y, z eksen koordinatları belirlenerek kaydedilir (Şekil 1). PET dedektörlerinde sintilasyon teknolojisi kullanılmakta olup vücut içerisinden gelen gama fotonları radyasyon algılayıcı sintilasyon kristalleri ile etkileşerek sintilasyon (ışılta) meydana gelmiş olur. Bu sintilasyonlar da kristalin

arkasında yer alan, foton çoğaltıcı tüpler vasıtasıyla çoğaltılarak ve aynı anda da elektrik sinyallerine dönüştürülerek sistem bilgisayarına kaydedilir. Kaydedilen bu ham verilerden rekonstrüksiyon işlemleri sonucu tomografik PET görüntüleri elde edilir (118-120).



Şekil 1. Foton çiftlerinin PET sistemlerindeki detektör halkalarca algılanması

Detektörlerde sintilasyon teknolojisi kullanılmaktadır. Farklı kimyasal yapılarıdaki (NaI, BGO, LSO gibi) sintilasyon kristallerinin özelliği radyasyon ile etkileştikleri zaman bir foton oluşturmalarıdır. Bu foton sintilasyon kristalinin arkasında bulunan ve pozisyon belirleme özelliği olan foton çoğaltıcı tüpler tarafından algılanır ve çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sistem bilgisayarına gönderilir. İdeal bir PET detektörünün gelen gama fotonunu tam olarak durdurabilmesi, kısa süreli ve yüksek şiddette bir foton oluşturma arzu edilir. PET tarama sistemlerinde tam bir halka boyunca binlerce detektör bulunur. Detektörlerin küçük ve çok sayıda olması sistemin uzaysal rezolüsyonuna olumlu yönde katkıda bulunur (121).

Kristallerin ışın durdurma gücü, dedeksiyon kapasitesi ve sintilasyon verimi özelliklerine göre görüntü kalitesi ve süresi değişir. Bu üç tip kristal içinde günümüzde en çok tercih edileni LSO kristalleridir. Detektörleri dizaynları bakımından ise; “dedicated” diye adlandırılan tam bir halka şeklinde dizilmiş kristal paketleri ile daha az sayıda kristal bulunduran kısmi halka (partial ring) tarayıcıları şeklinde ikiye ayırabiliriz. Tam halka şeklindeki

dedektörlerin rezolüsyonu kısmi halka şeklindeki dedektörlere göre daha yüksektir. PET tarayıcılarının gama kameralardan önemli bir farklı özelliği de transmisyon görüntüleme yapabilmeleridir.

Konvansiyonel PET tarayıcılarında detektör içerisinde özel muhafazalar içinde yerleşmiş Germanyum (Ge)-68 veya Sezyum (Cs)-137 çubukları ile transmisyon görüntüleme yapılarak görüntülerdeki kaybı düzeltmek için atenüasyon düzeltme yapılabilmektedir. Günümüzdeki PET tarayıcılarında ise PET dedektörünün hemen önüne BT dedektörü yerleştirilerek entegre PET/BT sistemleri (Hibrid Sistemler) elde edilmiştir. Hibrid sistemlerde X-ışını hüzmeleri ile sağlanan transmisyon görüntülemenin süresi eski sistemlere göre oldukça kısalmıştır. Ayrıca aynı pozisyonda PET ve BT'den elde edilen hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülerin üst üste getirilerek füzyon görüntülerin oluşturulmasıyla lezyon yerinin belirlenmesi kolaylaşmıştır (122,123). PET görüntülemesinde kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri 1.3 ile 110 dakika arasında değişmektedir. Fizik yarı ömür ($T_{1/2}$) bir radyonüklidin başlangıç aktivitesinin yarıya düşmesi için gereken süre olup her bir radyonüklid için karakteristiktir. PET görüntülemesinde en sık kullanılan radyonüklidlerin fizik yarı ömürleri ve elde ediliş yöntemleri Tablo 3'de özetlenmiştir (117).

Tablo3. En sık kullanılan pozitron salıcısı radyonüklidler

Radyonüklid	Fizik Yarı-ömür (dk)	Üretim Yöntemi
Oksijen-15	2.07	Siklotron
Azot-13	9.96	Siklotron
Karbon-11	20.40	Siklotron
Galyum-68	68.30	Jeneratör
Flor-18	109.70	Siklotron
Rubidyum-82	1.25	Jeneratör

Rutin PET uygulamalarında, nispeten diğerlerine göre daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için nakledilmesi mümkün olan Flor-18'li (^{18}F) bileşikler kullanılmaktadır. F-

18'in fizik yarı-ömrünün yaklaşık 2 saat civarında olması görüntüleme ajanının üretim yapan merkezlerden satın alınıp kullanılmasına olanak vermektedir.

2.2.3.1 FDG tutulum mekanizması:

F-18 (FDG), izotonik sodyum klorür içinde steril, apirojen, berrak, renksiz veya hafif sarı renkli, I.V. yol ile uygulanmaya hazır bir radyofarmasötiktir. Yayınlanan pozitronun elektronlarla etkileşmesi sonucu oluşan 511 keV enerjili γ ışınları nükleer tıpta tanı amacıyla görüntüleme için kullanılır. F-18 FDG birincil enerji kaynağı olarak glikozu kullanan hücrelerde konsantre olur. Verilere göre uygulama esnasında PET tarama işleminin sonlandırılmasını gerektirecek bir yan etki veya advers olay rapor edilmemiştir. Ancak nadir ve geçici olarak hipotansiyon, hipo veya hiper glisemi ve alkalen fosfataz düzeyinde artış rapor edilmiştir. F-18 FDG rutin kullanım için FDA onayı almış tek ajandır (124).

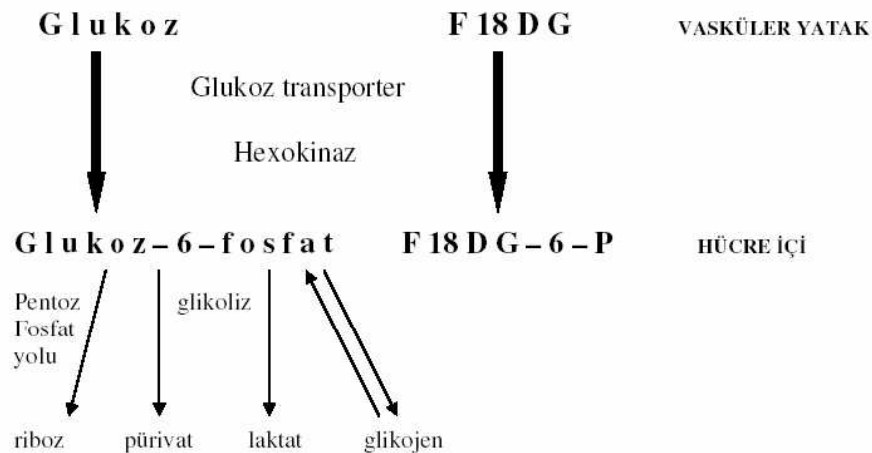
Malign hücrelerin normal hücrelerden farklılaşmaları sırasında metabolizmalarında önemli farklılıklar meydana gelir. DNA sentezi, aminoasit kullanımı ve glikolizisteki artış bunlar arasında sayılabilir. Bu değişiklikler onkolojide FDG-PET kullanımının biyokimyasal temelini oluşturur. Monosakkaritlerden enerji eldesi, glukozun laktik aside dönüşümü sırasındaki glikolizis yoluyla gerçekleşir. Anaerobik şartlarda pek çok dokunun, enerji eldesinde kullandığı temel metabolik yol glikolizistir. Malign hücrelerdeki artmış glikolitik hıza sebep olarak pek çok faktör ileri sürülmüştür (125). Tümör dokusunda dominant olan beş adet glukoz taşıyıcı protein (Glut 1-5) tanımlanmıştır. Malign hücrelerin belirgin biyokimyasal karakteristik özellikleri arasında hücre yüzeyindeki glukoz taşıyıcı proteinlerin (özellikle Glut 1 ve Glut 3) ve glikolizisi sağlayan hücre içi enzimlerin (hekzokinaz ve fosfofruktokinaz) artışı; buna karşın glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak gelişen düşük defosforilasyon hızı sayılabilir. Tümör hücrelerindeki bu artmış glikolitik hız ve azalmış defosforilasyon hızı, FDG kullanılarak yapılan PET görüntülemenin temelini oluşturur (126).

FDG, vasküler beslenmenin yeterli olduğu dokularda glukoz ile aynı kolaylaştırılmış transport mekanizmasını kullanarak hücre içerisine girer. Hücre içerisine giren FDG, hekzokinaz enzimi ile FDG-6-P'a fosforile edilmesine karşın daha ileri metabolik yollara girmeyerek hücre içerisinde birikir (**Şekil 2**). Normal hücreler ile karşılaştırıldığında tümör hücrelerindeki azalmış glukoz-6-fosfataz enzim düzeyleri, buna karşın artmış hücre proliferasyonu ve hücresel enerji ihtiyacı FDG-6-P'ın hücre içinde daha uzun süre lokalize olmasını sağlar (127). Düşük glukoz-6-

fosfataz enzim aktivitesi ile birlikte dokulardaki FDG konsantrasyonu plato düzeyine ulaştığında, FDG görüntüleri rölatif glikolizis hızını yansıtır. Bu denge durumuna normal beyin, kalp ve beyin tümörlerinde enjeksiyondan 45-60 dakika sonra ulaşılır (128).

FDG kanser spesifik bir ajan olmayıp sarkoidoz, tüberküloz, fungal enfeksiyon ve serebral apse gibi pek çok enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkta da artmış tutulum göstermektedir. Bununla birlikte malign lezyonlarda, benign patolojilerin aksine zamana bağlı olarak artış gösteren geç döneme kadar izlenen FDG retansiyonu ayırıcı tanıda kısmen de olsa fayda sağlamaktadır (116).

FDG tutulumu plazma glukoz düzeyinden oldukça etkilenmekte olup yüksek glukoz düzeylerinde tümör dokusundaki FDG tutulumunun azaldığı gösterilmiştir (126). FDG tutulumunun glukoz tarafından inhibe edilmemesi için en az 4 saat açlık ve 200 mg/dl altında glisemi düzeyi gereklidir. Myokardial aktivitenin minimum olması ve mediastinal metastazların yüksek duyarlılıkla dedeksiyonu için tercihen 12 saat açlık gerekmektedir. FDG ile yapılan onkolojik çalışmalarda yaş ve ağırlığa göre 10-20 mCi (370-740 MBq) FDG'nin intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 60 dakika sonra PET görüntüleme yapılır. Tüm vücut görüntüleme süresi kullanılan tarayıcıya bağlı olarak ortalama 20-60 dakikadır (114).



Şekil 2. FDG'nin glukozu benzer şekilde hücre içine alınması

2.2.3.2 Fizyolojik FDG biyodağılım alanları

Serebral korteks glukoz kullanımı nedeniyle genellikle çok yoğun FDG tutulumuna sahiptir. Myokardial FDG aktivitesi kişinin açlık durumuna ve kan glukoz düzeyine göre oldukça belirgin değışiklik göstermekte olup, toklukta belirgin, açlık durumunda ise genellikle hafif düzeyde FDG tutulumu izlenir. Açlık durumunda myokardda düşük düzeyde FDG tutulumu izlenmesinin nedeni enerji üretimi için öncelikle serbest yağ asitlerinin tercih edilmesidir. Waldeyer halkasındaki lenfatik doku ile tonsiller, dilköku ve tükruk bezlerinde az ve/veya orta düzeeye kadar FDG tutulumu izlenebilir. Ayrıca ağız tabanı ön kesiminde ve FDG enjeksiyonu sonrası sakız çiğneyenlerde masseter kas grubunda, konuşanlarda larinkste de FDG tutulumu gözlenebilir. Karaciğerde ve dalakta hafif düzeyde artmış FDG izlenirken, granülosit stimölasyon faktörleri(G-CSF, GM-CSF) kullanılarak yapılan tedaviye bağılı olarak dalakta FDG tutulumu diffüz olarak artabilir. Kemik iliğinde genellikle hafif düzeyde homojen aktivite tutulumu izlenir.

Kemoterapi sonrası ilk bir ay içerisinde ve granülosit stimölasyon faktörleri ile yapılan tedaviye bağılı olarak artmış kemik iliğı aktivitesi gözlenir. Benign kemik lezyonları, Paget hastalığı, fibröz displazi, osteodejeneratif eklem-disk hastalıkları ve iyileşmekte olan akut kırıklarda artmış FDG tutulumu gözlenebilir. İskelet sisteminin radyoterapi yapılan bölgelerinde erken dönemde enflamasyona bağılı olarak artmış, daha sonra ise radyasyon nekrozu nedeni ile azalmış FDG tutulumu izlenebilmektedir. Normalde düşük düzeyde çizgili kas tutulumu izlenirken, yoğun egzersiz yapılması durumunda artmış çizgili kas tutulumu izlenir. Düz kaslardaki peristaltizime bağılı olarak gastrointestinal sistemde özellikle kolonda fokal, segmental veya diffüz tarzda değışik düzey ve paternlerde FDG tutulumu izlenebilir. Düz kas aktivitesine bağılı olarak midede, yutulan tükürükteki FDG'ye bağılı olarak ise özefagusta hafif düzeyde tutulum izlenebilir. Çocuklarda timus dokusunda ters "V" şeklinde izlenen fizyolojik FDG tutulumu, adelösan dönemde bezin involüsyonu ile birlikte gerilemektedir. Kemoterapi sonrası gelişen timus hiperplazisi nedeniyle olguların %16'sında izlenen artmış timus tutulumu ise tedavi sonrası altıncı aya kadar devam edebilmektedir. Ciddi aterosklerotik hastalık ve anevrizmalarda ayrıca daha yoğun olarak tromboflebitte, vasküler sistemde FDG tutulumu izlenebilir. Vasküler greftlerde, ayrıca kateter portundan yapılan enjeksiyonlarda kateter boyunca FDG tutulumu izlenmesi normal bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Erkek gonadal organlarında ve menstrüasyon sırasında uterusda değışik düzeyde aktivite tutumu saptanabilir. Premenapozal olgularda, hormon replasman tedavisi alanlar ve emziren bayanlarda meme dokusunda değışik

düzeyde FDG tutulumu gözlenebilmektedir. FDG'nin fizyolojik renal ekskresyonu nedeni ile böbrek ve mesane aktivitesi belirgin olarak izlenir. Normalde glukozu absorbe eden böbrekler FDG'yi glukoz gibi algılamazlar. Bunun sonucunda FDG proksimal tübüllerde bir miktar reabsorbsiyona uğramasına karşın büyük oranda filtrasyon ile vücuttan atılır. Enjekte edilen FDG'nin %16'sı ilk 1 saat içerisinde, %50'si ise 135 dakika içerisinde üriner ekskresyon ile atılır (129,130). Görüntülerin yorumlanmasında fizyolojik tutulumlar dışında background aktivitesine oranla artmış FDG tutulumu gösteren odaklar araştırılır. PET'in en önemli özelliklerinden birisi de tutulum alanlarındaki aktivitenin kantitasyonuna imkan vermesidir.

Belirlenen odakların maksimum FDG tutulum yoğunluğu vücuttaki ortalama aktiviteye oranlanarak maksimum standardize edilmiş uptake oranı (maxSUV) ya da maksimum standardize edilmiş uptake değeri (maxSUV) adı verilen semikantitatif bir değer elde edilir. Bu değeri; plazma glukoz düzeyi, enjeksiyondan sonra geçen süre, vücut ağırlığı veya vücut yüzey ölçümü, belirlenen alanın büyüklüğü, tarayıcı sistemin rezolüsyonu, rekonstrüksiyon ve atenüasyon düzeltme gibi faktörler etkiler. Eğer FDG tüm vücutta aynı konsantrasyonu gösterir olsa idi, SUV değeri olarak "1" elde edilecekti. SUV'un 1'den büyük olması artmış aktivite tutulumunu, 1'den küçük olması ise azalmış aktivite tutulumunu yansıtır. Kan havuzundan daha yüksek uptake oranına sahip lezyonlar genellikle maligniteyi düşündürmektedir. Örneğin; soliter akciğer nodüllerinde 2.5'un üzerindeki SUV değerleri malignite bulgusu olarak kabul edilmektedir (123).

$$\text{maxSUV} = \frac{\text{Seçilen alandaki ortalama aktivite (mCi/ml)}}{\text{Enjekte edilen doz (mCi)/vücut ağırlığı (kg)}}$$

PET sistemleri rezolüsyon ve uzaysal çözünürlük bakımından gama kamera ve SPECT sistemlerine göre daha üstün olup daha doğru ve daha iyi görüntüleme imkanı sağlarlar. 18F-FDG-PET, birçok malign hastalığın tanı ve evrelemesinde yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. FDG-PET normal dokularla kıyaslandığında birçok malign tümörün artmış glukoz tutulum ve metabolizmasına sahip olması prensibine dayanmaktadır.

Tümör hücreleri işaretlenmiş glukoz analoglarını tutmakta, bu glukoz analogları fosforilasyona uğradıktan sonra daha sonraki glikolitik yola girememektedir. Diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi FDG-PET'de de yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçlar

görülebilmektedir. Yanlış pozitif sonuçlar infeksiyon, inflamasyon ve nekrotik tümör dokusunun makrofajlar tarafından infiltrasyonuna bağlı olabilmektedir.

Beyin ve kalp gibi bazı organlar yüksek glukoz tutulumuna sahip olmalarına rağmen sıklıkla problem oluşturmazlar. Negatif FDG-PET taramaları minimal rezidüel hastalığı dışlayamaz. PET bulgularının klinik veriler, diğer görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile korele edilmesi gerekir.

2.2.4 AKCİĞER VENTİLASYON SİNTİGRAFİSİ

Akciğer ventilasyon ajanları radioaktif gazlar ve radioaerosoller olmak üzere ikiye ayrılır.

a) Radyoaktif gazlar: 1955 yılında Knipping ve arkadaşlarınca Xe-133 akciğer ventilasyonu için kullanıma girmiştir. Bundan sonra farklı karaktere sahip birçok radioaktif gaz kullanıma girmiştir. Ancak radioaktif gazlar ile ventilasyon sintigrafisi yapılması için reaktörün olması ve siklotron ürünü olduklarından temin edilmesi zor ve pahalı olduğu için yerini aerosollere bırakmıştır (131) .

b) Radyoaerosoller: Günümüzde en yaygın olarak kullanılan radioaerosol Tc 99m-DTPA'dır. DTPA (Dietilen triamin pentaasetik asit) birçok metalle şelat oluşturabilmekte ve Tc-99m gibi gama emiterlerle kolayca işaretlenebilmektedir. Tc 99m-DTPA'nın mol ağırlığı 492 dalton, çapı ise ortalama 0,6 mikrondur (132).

Ventilasyon sintigrafisinde kullanılan radyofarmasotikler: Teknesyum-99m perteknetat (TcO_4^- -99m) isaretli radyofarmasotikler:

Tc-99m Perteknetat: Mo-99/Tc-99m jeneratörü, teşhis amaçlı çalışmalarda önemli yere sahip olan Tc-99m'in elde edilmesinde kullanılmasından dolayı çok önemlidir. Bu jeneratör kurşun muhafaza içinde bir cam kolondan oluşmuştur. Sistemdeki kolon bölümüne 5-10 g Al_2O_3 (alüminyum oksit) doldurulmuştur. Mo-99 (molibden-99), MoO_4^{2-} (molibdat) şeklinde kolon materyaline emdirilmiştir. Molibdatın yarılanması ile oluşan TcO_4^- -99m kolon materyaline olan ilgisi yok denecek kadar azdır. Tc-99m'in birikimi tamamen Mo-99'nun radyoaktif dönüşümüne

bağlıdır. Tc-99m maksimum aktiviteye 4 yarılanma süresi (24 saat) geçtikten sonra erişir. Dengede iken Tc-99m aktivitesi Mo-99'nun yarılanma süresi ile azalır. Tc-99m kolondan steril serum fizyolojik geçirilerek sodyum perteknetat olarak elde edilir. Jeneratör sisteminden elde edilen Tc-99m +7 değerlidir. +7 değerlikli haliyle doğrudan biyoaktif bileşene ilave edilmesi halinde işaretleme işlemi gerçekleşemez. Bir maddenin Tc-99m ile işaretlenebilmesi için önce Tc-99m'in +7 oksidasyon kademesinden, daha düşük değerlere indirgenmesi gerekir. Tc-99m çeşitli maddelerle işaretlenmesinde en çok kullanılan kalay 2 (Sn+2) yöntemidir. Tc-99m +7'den +4'e indirgenir.

Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisi:

Günümüzde klinikte en yaygın olarak kullanılan radioaerosol Tc 99m-DTPA'dır. DTPA birçok metalle şelat oluşturabilmekte ve Tc-99m gibi gama emiterlerle kolayca işaretlenebilmektedir(132).

Aerosol formunda çok sayıda RF bulunmakla beraber hızlı renal klirens ve daha az /radyasyon dozu nedeniyle çocuk hastalarda tercih edilmektedir. Bu görüntülemelerde türbülant hava akımı nedeniyle oral ve bronşiyal mukozada, ve yutma ile midede aktivite takıntıları gözlenebilmektedir. Aerosol ventilasyonu bu nedenle mümkün oldukça kısa sürede tamamlanmalı ve hasta mümkünse sonrasında ağzını su ile çalkalamalıdır. Nebulize olan aktivitenin onda birinden azı akciğerde tutulur. Bu nedenle hedeflenen dozun on bes katı, aerosol cihazına 2ml serum fizyolojik içerisinde konmalıdır. Yeterli kalitede sayım istatistiği için akciğerde minimum 10 MBq aktivite olmalıdır (133). Alveoler dağılımın gösterilmesi için 1 mikron çaplı partiküller yeterlidir (134). Cihazlar arası fark nedeniyle her merkezin kendi uygulama prosedürlerini oluşturması önerilmektedir(133).

Akciğer epitelyal membran geçirgenliğinin ölçümü için uygulamaya yeni giren nebulizatörler ve bilgisayar programları, DTPA aerosol sintigrafisi yönteminin daha doğru ve kolay uygulanmasını sağlamıştır(135). Aerosol olarak kullanılan DTPA diğer moleküller arasında en uygun fiziksel özelliklere sahiptir(136). Yapılan çalışmalarda epiteldeki porların çapı 0.6-1,0 nm, endoteldeki porların çapı 4.0- 5.8 nm civarında ölçülmüş ve epitelde molekül geçirgenliğinin endoteldekinden 10 kez daha az olduğu ortaya konmuştur(134,135). Moleküllerin alveolden kana

geçişinde, alveolo-kapiller membranın endotelial komponentinden çok epitelial komponenti daha belirleyici rol oynar(136). Alveollere ulaşan Tc-99m DTPA aerosolleri pulmoner epitelyal yüzeylerden kapiller endotelial membranı aşır vasküler alana geçerek her iki tarafta dengeye ulaşır. Dolaşımdan temizlenmesi böbrekler yoluyla olur. %1-2'si akciğer lenfatikleri ile temizlenir. Alveolo-kapiller membran zarar görmüşse bu oran artar. Tc-99m DTPA'nın akciğerlerde ortalama yarılanma süresi 86 ± 26 dakikadır(132).

Tc-99m-DTPA aerosol klirensi: DTPA radyo-aerosol klirens ölçümü, alveoler epitel geçirgenliğindeki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılan hassas bir yöntemdir. Akciğerdeki Tc-99m-DTPA aerosol akciğer klirensinin sigara içimiyle ve çeşitli akciğer hastalıklarında arttığı gösterilmiştir (137). Hızlanmış klirens alveollerde enflamasyonun varlığını gösteren bir belirteçtir(138). İnhal edildiğinde pulmoner epitel yüzeyini örten tabakada depolanır. Buradan epiteldeki hücrelerarası bağlantılar ve kapiller endotel hücrelerine pasif difüzyonla geçiş gösterir. Klirens hızı madde konsantrasyonuna bağlı olmakla birlikte bölgenin perfüzyonu azaldığında perfüzyona bağımlı olmaktadır (137). Amiodaronun akciğer toksisitesini araştıran bir çalışmada interstisyel pnömoni patolojisi varlığında DTPA radio-aerosolün klirens hızı artmış, fibrotik değişiklikler varlığında ise azalmış bulunmuştur (139).

Tc-99m-DTPA'nın epitel hücre zarına ulaşmak için sürfaktan tabakasını aşması gerekir. Deneyisel olarak yapılan çalışmalarda sürfaktan akciğer lavajı ve sentetik bir deterjan ile disfonksiyona uğrattığında Tc-99m-DTPA klirensinin hızlandığı, sürfaktan inhalasyonu sonrasında ise yavaşladığı gösterilmiştir. İnflamasyon varlığında sürfaktan fonksiyonunda azalmanın da eşzamanlı varlığı gösterilmiş olup bunun klirensi hızlandırıcı etki yaptığı düşünülmektedir (137).

Tc 99m DTPA aerosol sintigrafisinin, pulmoner epitelial membran geçirgenliğinin bir indeksi olduğu gösterilmiştir(132). Çeşitli nedenlerle oluşan pulmoner-epitelial membran hasarları Tc 99m DTPA klirensinin hızını artırmaktadır. Tc 99m DTPA klirens ölçüsünün akciğer hastalıklarının birçok tipinde yüksek hassasiyette bir tanı yöntemi olduğu rapor edilmiştir (136). Benzer olarak DTPA'nın klirens hızı, interstisyel akciğer hastalığında ve diğer patolojilerde hasarın hassas bir göstergesidir(132).

Caner ve arkadaşları vasküler komplikasyonları olan, ancak akciğer semptom ve bulguları olmayan diabetik hastalarda yaptıkları incelemede vasküler komplikasyona sahip olanların DTPA klirens hızının belirgin olarak artmış olduğunu ve kapiller epitelyal

permeabilitenin azaldığına işaret ettiğini saptamışlar. Bu çalışmada yüksek DTPA klirens hızının, membran permeabilitesini azaltan alveoler dokunun kalınlaşmasından kaynaklandığı rapor etmişlerdir(140).

Gerçekte, akciğerler patolojik ve foksiyonel hastalığa yol açan etkenlere sık maruz kalırlar. Akciğerlerde herhangi bir respiratuar semptom olmasa bile, bu etkilenmeden dolayı DTPA klirensinde erken değişiklikler tespit edilebilir(141).

DTPA klirensindeki değişiklikler; ARDS(142), Nonkardiyojenik pulmoner ödem(143), asbestozis(144,145), kömür işçileri pnömokonyozu(146), HIV, idyopatik pulmoner fibrozis(147), sarkoidioz(148), progresif pulmoner skleroz(147) gibi interstisyel akciğer hastalıklarında ölçülmüştür. Bunun yanında sigara içimi(149), kokain kullanımı(150), radyasyon pnömonitisi(151) gibi birçok hastalıkta incelenmiştir. Bu çalışmalarda görülmüştür ki; DTPA pulmoner klirensindeki değişiklikler, semptomlar ortaya çıkmadan ve diğer yöntemlerle akciğer bulguları tespit edilmese de DTPA aerosol sintigrafisi ile saptanabilmektedir.

Aerosol sintigrafisinin baska kullanım alanları epitel permeabilitesi veya mukosiliyer klirens ölçümleridir. Mukosiliyer klirens değerlendirmesinde albumin nanokolloid gibi, parçacıkları geri emilmeyen aerosol kullanılmalıdır. Bronkoalveoler epitelin DTPA parçacıklarına geçirgenliği çok hızlı olduğundan mukosiliyer klirens değerlendirmesinde uygun bir ajan değildir (133).

Technegas, Pertechnegas; Tc-99m isaretli karbon parçacıklarıdır, biyolojik yarı ömürleri daha kısadır. Özel jeneratör tarafından üretilerek hastaya inhale ettirilir. Akciğer dışı takıntıların mekanizması ve dağılımı aerosol ile aynıdır ve tıpkı aerosol inhalasyonunda olduğu gibi hasta kooperasyonu gerektirir (133). Tc-99m-Pertechnegas, Technegas'ın daha kısa biyolojik yarı ömürlü formudur (152).

Diğer:

Tc-99m-sülfür kolloid, Tc-99m-pirofosfat, Tc-99m-metilendifosfonat, Tc-99mglikoheptonat (152).

Radyoaktif asal gazlar:

81mKripton (81mKr): Siklotrondan elde edilen 81Rubidyum'un 81mKr'a dönüştüğü jeneratörden elde edilir. Jeneratörün kullanım ömrü yaklaşık 12 saat olup bu nedenle siklotron ulaşımı olmayan bölgelerde kullanılamamaktadır. Solunan havaya eklenir ve gaz formundadır. inhalasyonu kısmen direktir ve hastaya verdiği radyasyon dozu ihmal edilebilir düzeydedir. Çok kısa radyoaktivite yarı ömrü (13 saniye) nedeniyle akciğerde dağılım ve denge durumu özellikleri aerosol kadar ideal değildir. Ancak tidal solunum ile görüntülemenin yapılabilmesi, hasta kooperasyonu gerektirmemesi ve düşük radyasyon dozu bu dezavantajını dengelemektedir (133).

Diğer: 133Xenon, 127Xenon (152).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya histopatolojik olarak MPM tanısı almış ve PET/CT görüntülemesi yapılmış 22 hasta, klinik olarak ve Toraks CT'lerinde Benign Asbestozis saptanan 10 hasta ve kontrol grubu olarak 16 sağlıklı birey olmak üzere 48 kişi dahil edildi. Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan (Tarih:27.08.2010, sayı no:118) etik kurul onayı alınarak yapıldı.

MPM hasta seçiminde; PET/CT imajları alınan 35 hasta vizüel olarak değerlendirildiğinde plevral effüzyon saptanan 13 hasta çalışma dışı bırakıldı. Dolayısı ile plevral kalınlaşması olan 22 çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu olarak; daha önce DTPA aerosol sintigrafisi yapılan, sigara içme öyküsü olmayan, bilinen sistemik bir hastalığı ve plevral kalınlaşmaya sebep olacak akciğer patolojisi bulunmayan, asbest maruziyeti olmayan sağlıklı bireyler retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

MPM ve Benign asbestozisli hastalarda parankim hasarını belirlemek amacıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D.'nda DTPA Aerosol Sintigrafisi yapıldı. Aerosol sintigrafisi nebulizatörle oturur pozisyonda 25 mCi Tc-99m DTPA aerosol, tidal solunumla ağızdan hastaya solutulmuştur. Hastalara sırtüstü pozisyonda gama kamera altında 30 dakikalık posterior projeksiyonda 30 saniye/kesit periyotla planar görüntüler alındı. Sağ ve sol akciğer üst, orta ve alt olmak üzere 3 bölüme ayrıldı. Altı alanın ayrı ayrı Kapiller Epitelyal Permeabilite (KEP) değeri hesaplandı. MPM'li hastalarda ayrıca PET/CT'de hastalık izlenen hemitoraks üst, orta ve alt olmak üzere üç eşit alana ayrıldı. Her alandaki plevral kalınlaşmanın en fazla saptandığı bölgenin boyut ölçümü yapıldı ve SUVmax değerleri hesaplandı. PET/CT imajlarında her iki akciğeri 3 eşit alana ayırarak üst, orta ve alt alanlardan plevral kalınlaşmanın olduğu bölgeden ROI çizildi. Ayrıca homojen karaciğer bölgesinden (segment VIII) geniş bir ROI çizilip birbirine oranlanarak değerler normalize edildi. MPM ve Benign Asbestoziste KEP değeri prospektif olarak hesaplandı. Kontrol grubunda KEP değerleri retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda;

1-) MPM hastalarında PET/CT’de hastalıklı hemitorakstaki plevral kalınlaşma alanının boyutu santimetre (cm) olarak ölçüldü. Aynı bölgenin SUVmax değeri hesaplandı. Suvmax değerleri karaciğer suvmax ile oranlanıp standart değerler elde edildi. (SUVmax/karaciğerSUVmax). Plevral kalınlaşma boyut ile SUVmax/ karaciğerSUVmax değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı

2-) MPM’lı hastalarda KEP değeri hesaplanarak; plevral kalınlaşma boyutu ve SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri ile karşılaştırıldı.

3-) MPM, Benign asbestozis hastalarının ve kontrol grubunun KEP değerleri birbirleriyle kıyaslandı.

4-) MPM’lı hastalarda evreleme yapılarak KEP değerleri ile karşılaştırıldı.

3.2. PET-BT Görüntüleme

PET-BT incelemeleri Diyarbakır Devlet Hastanesi, Nükleer Tıp bölümünde mevcut olan, PET-BT cihazı (Siemens Biograph 6 knoxville, TN) ile yapıldı.

PET/BT çalışması için hasta hazırlığı

- Tıbbi öyküde tetkik endikasyonu sorgulandı.
- Randevu sırasında hastaya yapılacak işlem konusunda bir hekim veya teknisyen tarafından bilgi verildi.
- Hastaya çekim öncesi hafif, yağsız, karbonhidrat içeriği fazla kahvaltı yapması veya öğle yemeği yemesi söylendi.
- İmplant edilmiş radyoopak objeler (metal, silikon)gibi potansiyel atenüasyon faktörlerinin bulunup bulunmadığı sorgulandı.
- Radyofarmasötik infüzyonu vermek için hastanın koluna intravenöz kateter yerleştirildi.

İşlem öncesi en az 4 saat aç ve iyi hidrate olmak koşuluyla randevularına çağrılan hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan önce glukometre (Medisense Optimum, USA) ile parmaktan kan şekeri ölçümü yapıldı. Kan glukoz düzeyleri 150 mg/dL’nin altında olan hastalara 296-555 MBq (8-15 mCi) FDG intravenöz yolla enjekte edildi. FDG enjeksiyonunu takiben in tamamlanması ve ideal tümör tutulumunun oluşması için hastalar sakin ve rahat bir ortamda, hareketsiz bir şekilde 60 dakika dinlendirildi. Bekleme süresinin sonunda, hastadan mesanesini

boşaltması istendi ve daha sonra, hasta supin pozisyonda PET-BT tarayıcının yatağına yatırıldı. Tarama öncesi atenüasyon düzeltmesi BT(100 mAs,130 kV) ile 15 saniyelik transmisyon görüntüleri alındı. Ardından, verteksten uyluk 1/3 üst kısmına kadar olan vücut bölümleri IV kontrastsız düşük doz BT ve takiben PET ile ardışık olarak görüntülendi. 7-8 yatak pozisyonunda yapılan incelemeler, yaklaşık 25 dk'da tamamlandı. Bu görüntülerde akciğer üst, orta ve alt olmak üzere 3 eşit alana ayrılarak plevral kalınlaşma bölgesinin en geniş alanından kalınlık boyutu ve SUVmax- SUVmax/ karaciğerSUVmax değerleri hesaplandı.

Radyofarmasotik

PET çekimlerinde radyofarmasotik olarak kurşun zırh içerisinde 20 ml'lik cam flakonda steril enjeksiyonluk su içerisinde siklotron üretimi 2-[F18] floro-2-deoksi-D-glukoz kullanıldı.

Tc-99m DTPA akciğer aerosol sintigrafisi:

Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında MPM ve Benign Asbestozisli hasta grubunda uygulandı.

Tc-99m DTPA aerosolünün hazırlanışı ve inhalasyonu:

a) Test için gerekli malzeme ve aletler:

1. DTPA isimli ticari hazır kiti
2. Tc 99m Perteknetat
3. Nebulizatör (Aerosol sintigrafisine özel Venticis II)
4. Oksijen tüpü
5. Serum fizyolojik
6. Enjektör
7. Toshiba GCA 601 E Seri numaralı dijital kamera

b) İşlem sırası:

1. 20 mci Tc 99 perteknetat ile işaretlenmiş DTPA 5 cc'lik enjektöre çekildi.
2. Enjektöre çekilen Tc 99m-DTPA serum fizyolojik ile 2 cc'ye tamamlandı.
3. Hastaya ağızdan ve tidal volümde nefes alıp vermesi söylenerek nebulizatörün inhalasyon için yapılmış ucu hastanın ağzına yerleştirildi. Burnu mandalla kapatıldı.

4.Tc 99m-DTPA, nebulizatörün aktivite verilmek üzere yapılmış ucundan enjekte edilerek hastaya 3 dakika boyunca inhalasyon yaptırıldı.

5.Hasta tarif edildiği şekilde radioaerosolle solutulduktan sonra gama kamera (Toshiba 601 E seri markalı dijital gama kamera) masasına supin pozisyonda yatırıldı. Düşük enerjili genel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak 64x64 matrikste 30 sn'lik 60 görüntü her iki akciğer görüntüye girecek şekilde toraks posteriordan dinamik olarak görüntülendi. Daha sonra alınan bu görüntülerden her iki akciğerin üst orta ve alt bölümlerinden toplam 6 ilgi alanı için KEP değeri dakikada azalan aktivite yüzdesi (%dk⁻¹) olarak hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Univariate analizler, kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için student t testi kullanılarak yapıldı. Ortalama değerler Mean±Standart Deviation(SD) olarak hesaplandı. P<0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmadaki iki aralıklı ölçüm değişkeni arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin düzeyi korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması durumunda zayıf, 0,50-0,60 arasında olması durumunda orta, 0,70-0,89 arasında olması durumunda kuvvetli ve 0,90-1 arasında olması durumunda ise çok kuvvetli şeklinde yorumlanmaktadır.

Çalışma değerlendirilmesi sürecinde “SPSS 11.5” programından destek alındı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya histopatolojik olarak malign plevral mezotelyoma tanısı alan 22 hasta, benign asbestozis saptanan 10 hasta ve retrospektif olarak 16 kişi olmak üzere 48 kişi dahil edildi. Bu hastaların 31'i erkek (%64,58), 17'si bayan (%35,42) idi. MPM tanısı alan 13'ü(%59) erkek, 9'u(%41) bayan 22 hasta: benign asbestozisli 7'si(%70) erkek, 3'ü(%30) bayan 10 hasta ve kontrol grubunda 12'si(%75) erkek, 4'ü(%25) bayan olan 16 hasta mevcuttu. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.001$). MPM'li hastaların yaş ortalaması $54,55\pm13,21$ (31-83 yaş aralığı), benign asbestozisli hastaların yaş ortalaması $54,70\pm5,50$ (45-62 yaş aralığı), kontrol grubu yaş ortalaması $56,31\pm5,82$ (43-64 yaş aralığı) olarak hesaplandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.001$).

Hastaların demografik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.Hastaların demografik özellikleri

Hastaların özellikleri	MPM	Bening asbestozis	Kontrol grubu
Cinsiyet Erkek n(%) Bayan n(%)	13 (%59) 9 (%41)	7 (%70) 3 (%30)	12 (%75) 4 (%25)
Yaş aralığı	31-83	45-62	43-64
Yaş ortalaması(yaş$\pm$SD)	$54,55\pm13,21$	$54,70\pm5,50$	$56,31\pm5,82$

MPM'li hastalarda hastalığın tutulum lokalizasyonu (sağ/sol hemitoraks, bilateral), tutulum alanındaki plevral kalınlaşma boyutu(cm), SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Yirmiiki MPM'li hastanın 6'sında sol hemitoraksta, 15'inde sağ hemitoraksta, 1'inde bilateral olarak plevral tutulumun olduğu saptandı.

Tablo 5. MPM tutulum lokalizasyonu, plevral kalınlaşma, SUVmax, karaciğerSUVmax SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri

Hasta no/yaş/ cinsiyet	MPM lokalizasyonu	Pevral kalınlaşma (cm)			SUVmax			Karaciğer SUVmax	SUVmax/karaciğer SUVmax		
		Üst	orta	alt	üst	orta	alt		üst	orta	alt
1/52/E	Sol hemitoraks	1.1	1.8	4.3	4.5	5.1	5.5	2	2.25	2.55	2.75
2/65/K	Sağ hemitoraks	-	2.3	2.5	-	4.5	4.2	2	-	2.25	2.1
3/44/K	Sol hemitoraks	2.1	2.4	1.8	15.6	14.5	6.2	1.8	8.66	8.05	3.44
4/61/K	Sağ hemitoraks	3.8	5.6	7	9.8	10	10	1.7	5.76	5.88	5.88
5/44/K	Sol hemitoraks	1.9	2.2	2.4	3.6	5.4	2.9	2.6	1.38	2.07	1.11
6/62/K	Sağ hemitoraks	1	1.4	2.4	7.7	5.7	3.9	1.5	5.13	3.8	2.6
7/36/K	Sağ hemitoraks	1.4	1.5	3	6.1	2.2	7	2.4	2.54	0.91	2.91
8/58/E	Sağ hemitoraks	2.1	3	4.5	4.3	5.3	6.9	2.5	1.72	2.12	2.76
9/62/E	Sol hemitoraks	3.1	1	0.9	5.2	2.9	2.1	2.4	2.16	1.2	0.8
10/56/E	Sağ hemitoraks	2.1	2.8	4.5	4.8	12.4	10.7	2.1	2.28	5.90	5.09
11/42/E	Sağ hemitoraks	1.7	5	4.3	4.5	8.3	12.5	1.9	2.36	4.36	6.57
12/47/E	Sağ hemitoraks	5	4.5	3	33	38	20	4.1	8.04	9.26	4.87
13/58/E	Sağ hemitoraks	5.5	2	4.5	23	11	14	2.3	10	4.78	6.08
14/48/E	Sağ hemitoraks	1.5	1.9	2.1	3.8	4	7	3.5	1.08	1.14	2
15/83/E	Sağ hemitoraks	-	-	1.8	-	-	12	3.5	-	-	3.42
16/57/E	Bilateral	2.8	3.2	7	12	24	13	2.3	5.21	10.4	5.65
17/62/K	Sol hemitoraks	0.8	1	1	4.8	4.2	4.6	5.4	0.88	0.77	0.85
18/31/K	Sağ hemitoraks	2.5	2.1	3.4	26	18	12.6	2.4	10.8	7.5	5.25
19/65/E	Sağ hemitoraks	1	1.5	4	7.8	10	13	3	2.60	3.3	4.30
20/61/E	Sol hemitoraks	1.8	1.5	0.7	8.6	5	5	3.5	2.40	1.4	1.4
21/31/E	Sağ hemitoraks	0.8	0.8	1.6	6.4	7.6	6.9	3.5	1.80	2.1	1.90
22/75/K	Sağ hemitoraks	-	0.9	5.1	-	7.1	9.1	2	-	3.55	4.55

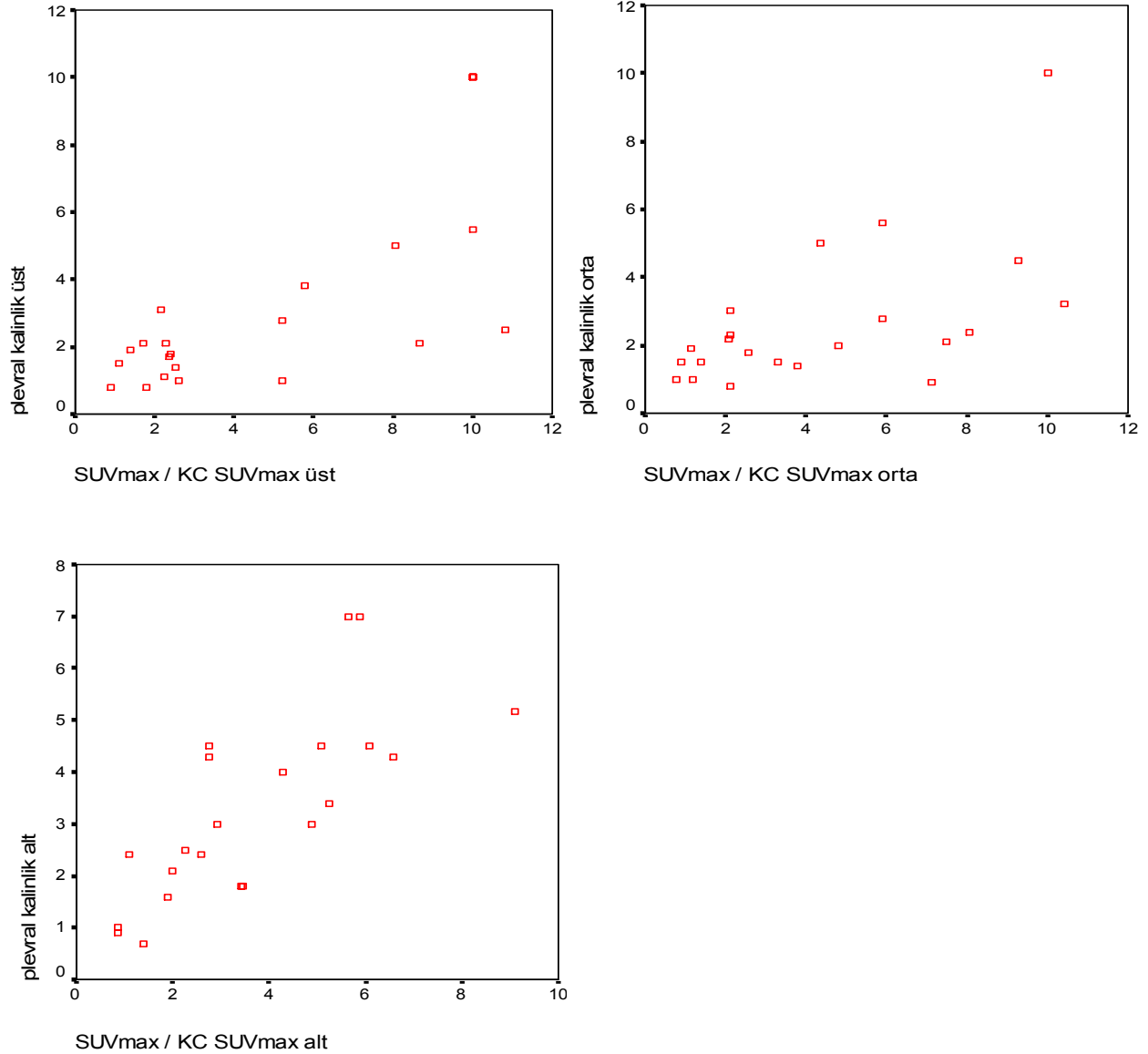
MPM tutulum lokalizasyonları üst, orta, alt olmak üzere 3 alana ayrılarak her alanın SUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testiyle incelendi. Üst alanda; SUVmax/karaciğerSUVmax ve plevral kalınlaşma arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif bir ilişki ($r = 0,733$; $p < 0,001$), orta alanda; SUVmax/karaciğerSUVmax ve plevral kalınlaşma arasında orta düzeyde anlamlı pozitif bir ilişki ($r = 0,528$; $p < 0,05$), alt alanda SUVmax/karaciğerSUVmax ve plevral kalınlaşma arasında yüksek düzeyde anlamlı pozitif bir ilişki ($r = 0,753$; $p < 0,001$) olduğu saptandı (Tablo 6). Her alanda SUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerleri arasında pozitif korelasyon görüldü.

Tablo 6. MPM’Lİ hastalarda tutulum lokalizasyonlarının SUVmax/karaciğerSUVmax ile plevral kalınlaşma değerlerinin karşılaştırılması

MPM TUTULUM LOKALİZASYONLARI	n	r	p
ÜST ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax Plevral kalınlaşma	22	,733**	<0,001
ORTA ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax Plevral kalınlaşma	22	,528*	0,012
ALT ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax Plevral kalınlaşma	22	,753**	<0,001

n= hasta sayısı,

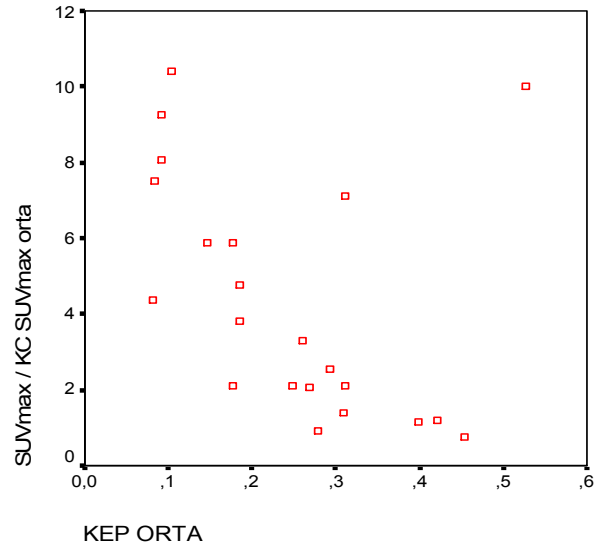
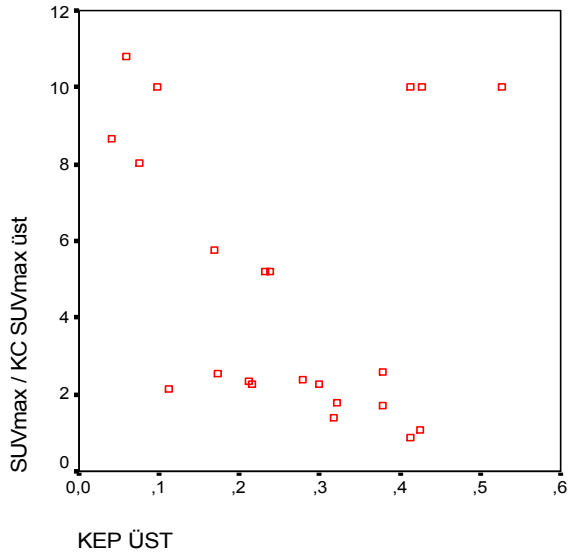
r = pearson korelasyon katsayısı

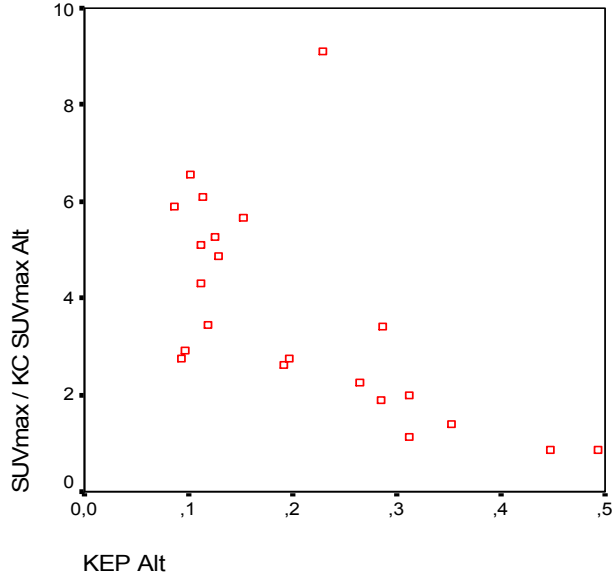


MPM tutulum lokalizasyonlarının 3 alandaki SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon yöntemi ile incelendi. Her 3 alanda SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı negatif bir ilişki saptandı(Tablo 7). Bu durum SUVmax/karaciğerSUVmax değeri artmakta iken KEP değerinin azalmakta olduğunu ifade etmektedir. İki değişken arasında ters yönlü bir ilişki olduğu saptanmaktadır. (Üst alan $r = -,830^{**}$; $p < 0,001$, orta alan $r = -,772^{**}$; $p < 0,001$, alt alan $r = -,640^{**}$; $p < 0,001$)

Tablo 7. MPM'Lİ hastalarda tutulum lokalizasyonlarının SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerlerinin karşılaştırılması

MPM TUTULUM LOKALİZASYONLARI	n	r	p
ÜST ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax KEP değeri(dk^{-1})	22	-,830**	<0,001
ORTA ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax KEP değeri (dk^{-1})	22	-,772**	<0,001
ALT ALAN SUVmax/karaciğerSUVmax KEP değeri(dk^{-1})	22	-,640**	<0,001

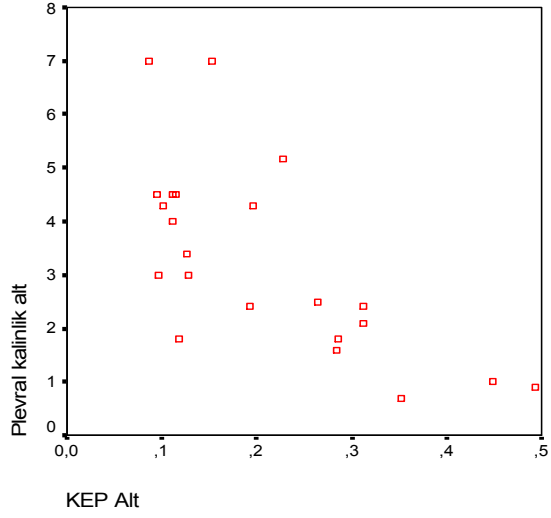
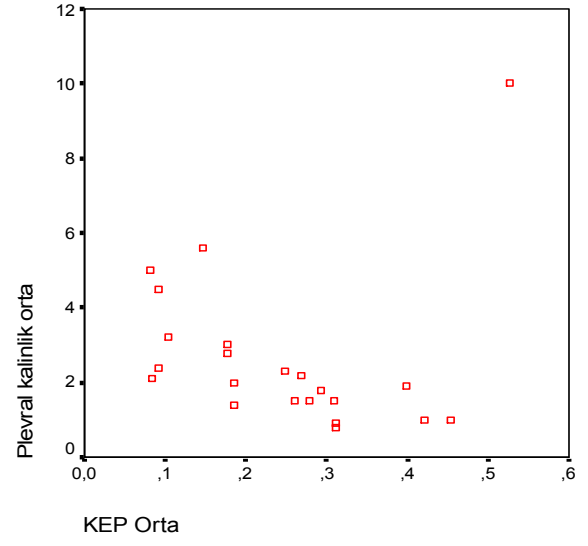
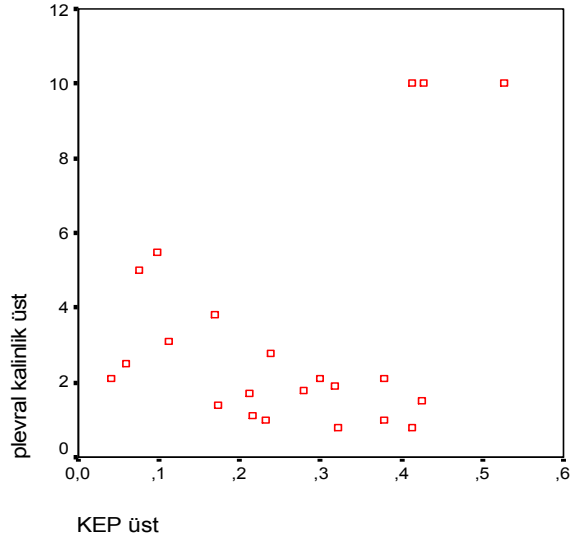




MPM tutulum lokalizasyonlarının 3 alandaki plevral kalınlaşma ile KEP değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon yöntemi ile incelendi. Her 3 alanda plevral kalınlaşma ile KEP değerleri arasında yüksek düzeyde anlamlı negatif bir ilişki saptandı (Tablo 8). Bu durum plevral kalınlaşma değeri artmakta iken KEP değerinin azalmakta olduğunu ifade etmektedir. İki değişken arasında ters yönlü bir ilişki olduğu saptanmaktadır (Üst alan $r = -,723^{**}$; $p < 0,001$, orta alan $r = -,740^{**}$; $p < 0,001$, alt alan $r = -,691^{**}$; $p < 0,001$).

Tablo 8. MPM’Lİ hastalarda tutulum lokalizasyonlarının plevral kalınlaşma ile KEP değerlerinin karşılaştırılması

MPM TUTULUM LOKALİZASYONLARI	n	r	p
ÜST ALAN Plevral kalınlaşma KEP değeri (dk^{-1})	22	$-,723^{**}$	$<0,001$
ORTA ALAN Plevral kalınlaşma KEP değeri (dk^{-1})	22	$-,740^{**}$	$<0,001$
ALT ALAN Plevral kalınlaşma KEP değeri (dk^{-1})	22	$-,691^{**}$	$<0,001$



MPM'lı ve Benign Asbestozisli hastalara ait ortalama KEP değerleri her 3 alanda karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. MPM’lı ve Benign Asbestozisli hastalara ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

GRUP	n	Ortalama KEP değeri dk ⁻¹	SD	p
ÜST ALAN MPM Benign Asbestozis	22 10	0,264 0,752	0,14 0,52	<0,001
ORTA ALAN MPM Benign Asbestozis	22 10	0,245 0,890	0,13 0,06	<0,001
ALT ALAN MPM Benign Asbestozis	22 10	0,210 0,850	0,12 0,50	0,001

MPM’lı hastalarda ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerleri her 3 alanda karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p<0,001$)(Tablo 10).

Tablo 10. MPM’lı hastalarda ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

GRUP	n	Ortalama KEP değeri dk ⁻¹	SD	p
ÜST ALAN MPM Kontrol grubu	22 16	0,264 1,252	0,14 0,25	<0,001
ORTA ALAN MPM Kontrol grubu	22 16	0,245 1,263	0,13 0,25	<0,001
ALT ALAN MPM Kontrol grubu	22 16	0,210 1,274	0,12 0,25	<0,001

Benign Asbestozisli hastalara ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerleri her 3 alanda karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark anlamlı olarak saptandı ($p<0,001$)(Tablo 11).

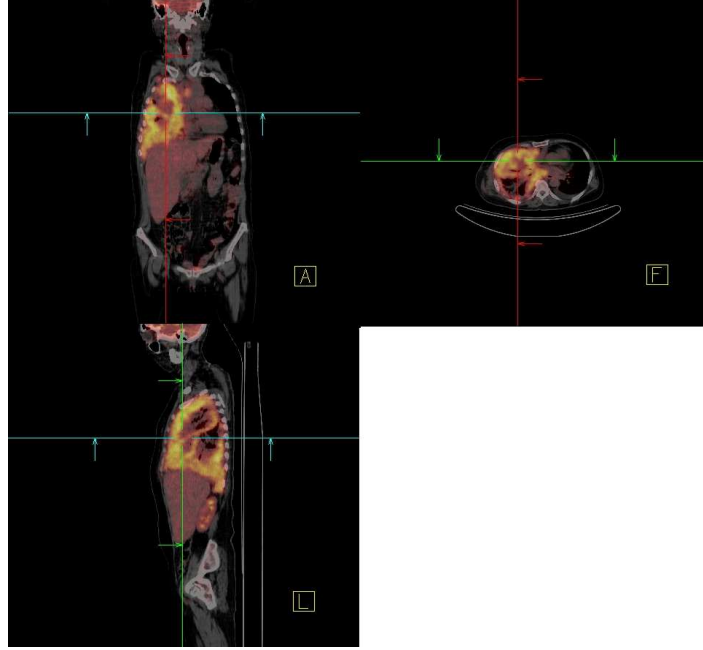
Tablo 11. Benign Asbestozisli hastalara ve kontrol grubuna ait ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

GRUP	n	Ortalama KEP değeri dk ⁻¹	SD	P
ÜST ALAN Benign Asbestozis Kontrol grubu	10 16	0,752 1,252	0,52 0,25	<0,001
ORTA ALAN Benign Asbestozis Kontrol grubu	10 16	0,890 1,263	0,06 0,25	<0,001
ALT ALAN Benign Asbestozis Kontrol grubu	10 16	0,850 1,274	0,50 0,25	<0,001

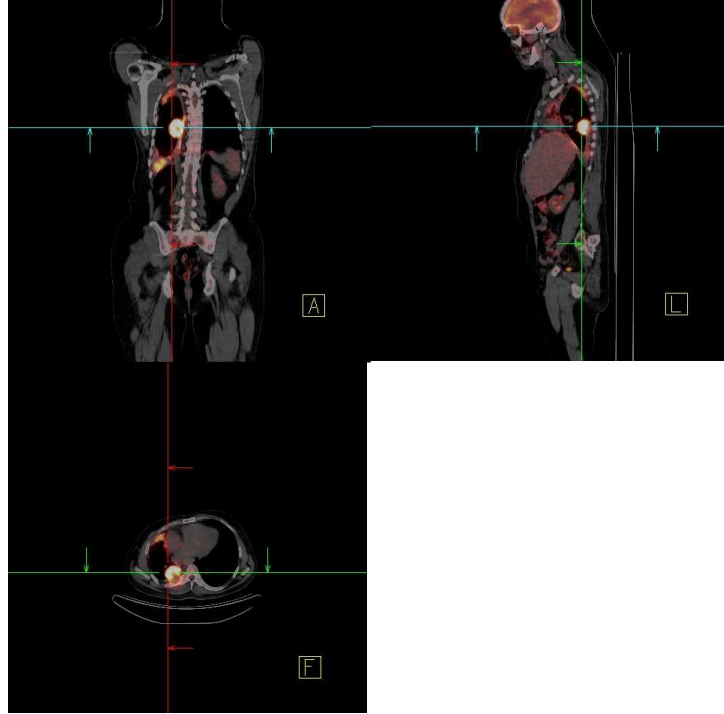
MPM’li hastalar PET/CT tutulumları değerlendirilip International Mesothelioma Interest Group (IMIG) sistemine göre evrelendirildi. Evre 1-2 birinci grup Evre 3-4 ikinci grup olarak alındı. Bu grupların ortalama KEP değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki KEP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı(p>0,05).

Tablo 12. MPM’li hastalarda Evre 1-2 ve Evre 3-4’ün ortalama KEP değerlerinin karşılaştırılması

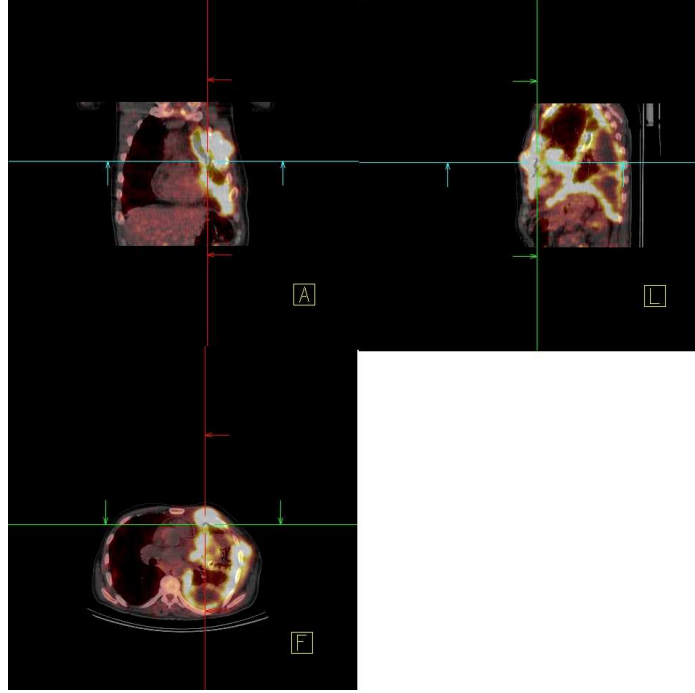
MPM (n=22)	Evre 1-2 (n=13)	Evre 3-4 (n=9)	p
Ortalama KEP değeri dk ⁻¹ (üst)±SD	0,304±0,142	0,205±0,115	0,38
Ortalama KEP değeri dk ⁻¹ (orta)±SD	0,273±0,133	0,205±0,112	0,71
Ortalama KEP değeri dk ⁻¹ (alt)±SD	0,223±0,113	0,190±0,132	0,95



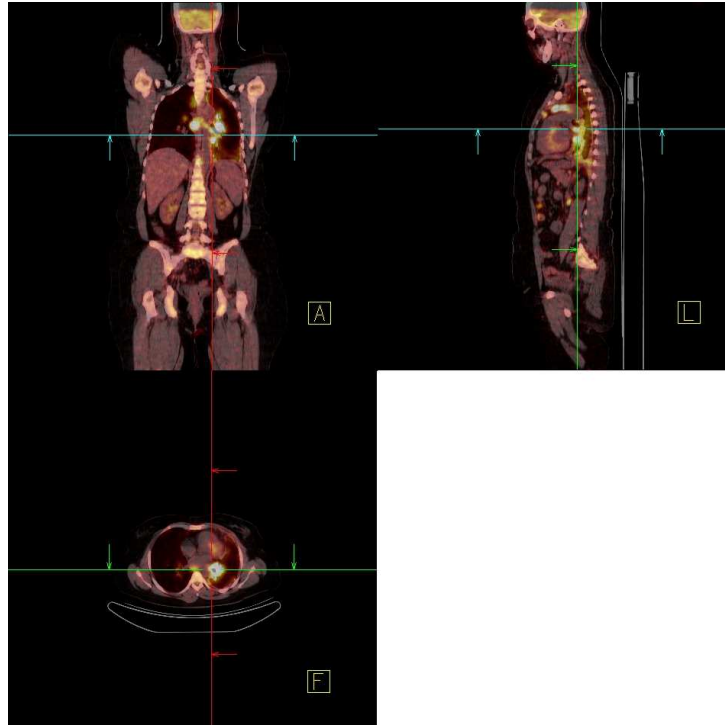
Resim 8. 58 yaşında MPM tanısı almış FDG PET-CT'sinde sağ akciğerde kotal, mediastinal ve diafragmatik yaygın plevral kalınlaşma alanlarında malignite düzeyinde artmış FDG tutulumu izlendi.



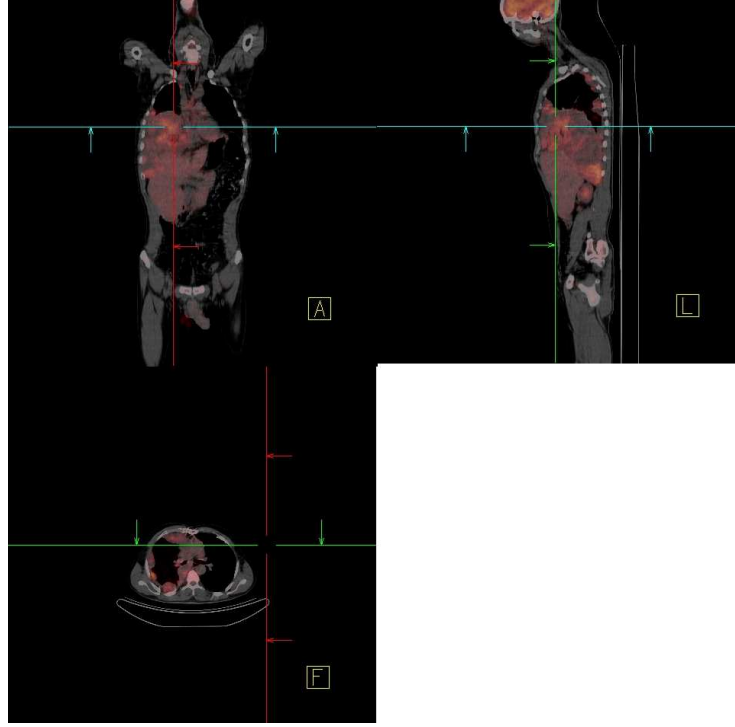
Resim 9. 65 yaşında MPM tanısı almış FDG PET-CT'sinde sağ akciğerde kotal plevra tabanlı kitle ve plevral kalınlaşma alanında malignite düzeyinde FDG tutulumu izlendi.



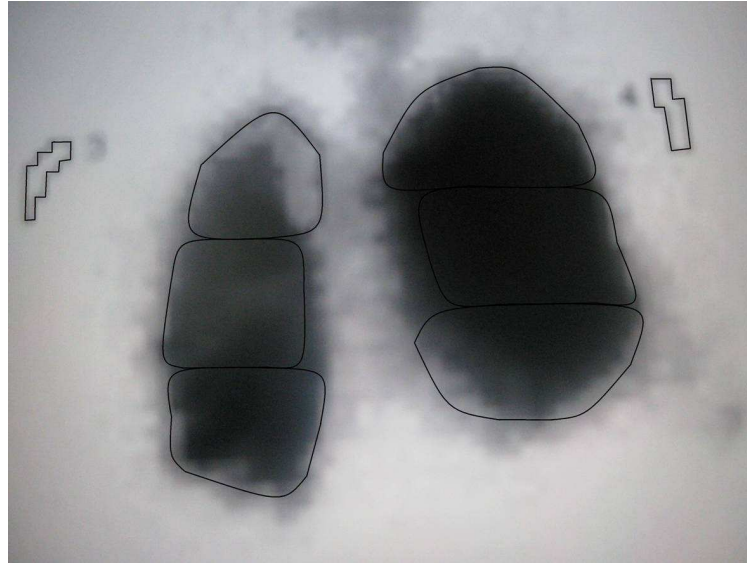
Resim 10. 62 yaşında MPM tanısı almış hastada sol akciğerde ileri derecede yaygın plevral kalınlaşma alanlarında malignite düzeyinde FDG tutulumu izlendi.



Resim 11. 57 yaşında MPM tanısı almış hastada sol akciğerde mediastinal plevral kitle ve plevral kalınlaşma ile uyumlu FDG tutulumu izlendi.



Resim 12. 75 yaşında MPM tanısı almış sağ akciğer alt zonda plevral kitle ile uyumluyaygın plevral kalınlaşma ile uyumlu FDG tutulumu izlendi.



Resim 13. DTPA Aerosol Sintigrafisi

TARTIŞMA

MPM, plevradan gelişen ve sıklıkla genişleyip yayılan agresif bir tümördür. MPM'nin klinik olarak değerlendirilmesinde CT ilk teşhis metodu olarak sıklıkla kullanılır. Plevral effüzyon, plevral kalınlaşma (diffüz, nodüler veya kitle şeklinde), mediastinal tutulumu bağlı mediastinal genişleme ve düzensizlik, interlober fissür kalınlaşması, hacim kaybı, atelektazi, lenfadenopati, plevral plaklar, akciğer parankim tutulumu ve göğüs duvarı tutulumuna bağlı kosta destrüksiyonu/yumuşak doku invazyonu MPM'de saptanabilen Toraks CT bulgularıdır. Ancak bu bulgular plevranın diğer malignitelerinde ve benign plevral hastalıklarda da (asbestoz, enfeksiyon, tüberküloz vb. gibi) görülebilir. Bu nedenle BT özellikle hastalığın tedavi edilebilir olduğu erken safhalarda malign-benign ayırımında yetersizdir. Daha önceden plörödez veya cerrahi girişim uygulanmış olan hastalarda da oluşan enflamatuvar ve fibrotik değişiklikler nedeniyle BT'nin tanısal etkinliği belirgin olarak azalmaktadır. FDG ile PET-CT benign ve malign lezyonların ayırımında, MPM'ya uygulanan tedavinin metabolik cevabının evrelendirilmesi ve prognozunun değerlendirilmesinde, morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan malign plevral tutulumun tanısında oldukça başarılıdır. MPM'ların çoğunlukla artmış glukoz metabolizmalarından dolayı yüksek FDG afinitesine sahip olmaları FDG PET'in tanıdaki etkinliğini artırır (153).

Benard ve arkadaşları, 28 MPM'lı hastada FDG-PET'in diagnostik önemini değerlendirmişler. Malign grubun SUV değerinin, benign gruptaki SUV değerinden anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. CT'de normal görünen 12 hastanın 9'unda hipermetabolik lenf nodları tespit ettiler. Yine aynı çalışmada 28 hasta ile plevral hastalık ve MPM FDG-PET ile değerlendirilmiştir. MPM'lı hastalarda sensitivite %92, spesifite %75 ve %89 doğruluk olduğunu saptamışlardır. Semikantitatif analizler kullanarak, SUV değerinin >2,0 olduğu durumlarda benign ve malign ayırımında %91 sensitivite, %100 spesifite ve %92 doğruluk sonucuna varmışlar (154). Bizim yaptığımız çalışmada, histopatolojik olarak kesin MPM tanısı almış hastaların hesaplanan üst, orta ve alt lobu diffüz tutan MPM'lı hastalardı. Bu hastalarda hesaplanan SUVmax değeri bir alanında en düşük 2,1 iken en yüksek değer 38 olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastalarda tümör volümünün oldukça fazla olduğu ve bu hastaların metabolik olarak çok yüksek SUVmax değerlerine sahip olduğunu saptadık.

Schneider ve arkadaşları biopsi ile kanıtlanmış ve FDG-PET ile evrelendirilmiş 18 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada bütün primer lezyonların FDG-avid olduğu, benign ve malign plevral hastalık arasında bunların ayırteedilmesinde önemli olduğu saptanmıştır (155).

Gerbaudo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Schneider ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile benzer sonuçlar bulunmuştur (156).

Yamamuro ve arkadaşlarının yaptığı MPM'lı hastalarda çalışma sonucunda CT'de sensitivite %83, spesifite % 80 ve doğruluk %82, FDG-PET'de sensitivite %97, spesifite %80 ve doğruluk %94 olarak bulunmuştur. Yirmidokuz malign hastadan 28'inde FDG doğru sonuç verirken, tek yalancı pozitiflik sağ kostafrenik sinüsteki düşük uptake tutulumu rekürrent semptomatik plevral effüzyonlu bir hastaya uygulanan talk pleurodesise bağlıydı (153). Farklı çalışmalarda yalancı pozitiflik nedenleri benign enflematuar pleuritis, plağa bağlı benign asbestoz, parapnömonik effüzyon, tüberküloz plöritis olarak belirtilmiştir (154,155,157). Doğru negatif bulgular, hafif enflematuar plevral reaksiyonlarda, benign anjiolipom, benign asbestoz plevral hastalık, kronik fibröz plöritis ve plevral fibromadır (154,156,157).

Gearbaudo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MPM'lı hastaların tanısında transtorasik veya torakoskopik biopsi bölgesi tespitinde FDG PET-CT'nin faydalı olduğunu bildirmişlerdir(158). Erasmus ve arkadaşları PET-CT'nin, MPM evrelendirmesinde doğruluk oranını arttırdığı ve ekstraplevral pnömonektomi hastalarının ayırımı için avantaj sağladığını bildirmişlerdir (159).

Benard ve ark., 17 MPM'lı hastada 4,03 SUV ortalama değeri alınmış bu hastalarda yüksek FDG uptake'nin kötü prognozla ilişkili olduğu belirlenmiştir (160).

MPM kötü prognozlu olup tanı sonrası ortalama yaşam süresi 12 ila 18 ay olduğu bildirilmiştir(161). MPM'de kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi kombine tedavi yaklaşımları kullanılır. Ancak genellikle tedavi sonuçları başarısızdır (162). Birçok görüntüleme yöntemi kullanılır. Bunlardan CT görüntüleme bölgeleri lokalize etmede etkindir. Fakat görölmüştür ki tedavi sonrası oluşabilecek plevral fibrozisin, benign ve/veya malign lezyonların ayırımında yetersiz kaldığı görölmüştür (163). MR, kardiyak ve solunumsal hareketlerin artefaktları nedeniyle plevral hastalıkları değerlendirmedeki rolü sınırlıdır (164).

Bir çalışmada FDG-PET, hastaların %89'unda metastatik alanların varlığının veya yokluğunun saptandığı tespit edilmiştir(165). Diğer çalışmalar direkt kıyaslama yoluna giderek FDG-PET, CT, Mediastinoskopi, Torakoskopi ve patolojik tetkiklerle karşılaştırılmış ve PET-

CT'nin üstünlüğü sonucuna varılmış (166).

Birçok çalışma plevradaki F18-FDG uptake derecesi ve plevral kalınlaşmanın kalitatif değerlendirilmesinin benign plevral plaklar ile enflamatuvar durumların, malign plevral oluşumlardan ayırımını sağladığını bildirir (167-170). Bu yüzden F18 FDG-PET benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt etmede ve MPM evrelemede noninvaziv bir yöntemdir. Buna ek olarak F18 FDG-PET görüntüleri cerrahi hazırlıkta aktif tümör bölgeleri açısından mükemmel sonuçlar verir (169).

Ayşe Mavi ve arkadaşları hastalarını A: Yeni teşhis edilmiş MPM, B:Rekürrent MPM, C:Benign plevral hastalıklı diye ayırmışlar, SUVmax değerleri arasında A ve B grubunda fark bulanamamış, C grubu SUVmax değeri ise A ve B grubundan çok düşük değerde bulunmuştur.

Mavi ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucuna göre MPM'da lezyon bölgesindeki F18 FDG uptake'inin zamanla arttığını izlemişlerdir. Diğer taraftan benign plevral hastalıkta zaman içinde azalma vardır. Bu da ayırmada önemli bir veridir. Bu yüzden dual time point çekimi malign plevral hastalığı benign lezyonlardan ayırmada basit ve noninvaziv bir yöntemdir (162).

Caretta ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 14 hastada (10 MPM, 3 diğer malign tümörlü, 1 benign) CT görüntülemesinde plevral kalınlaşma ve effüzyon tespit edilen hastaların PET-CT görüntülerinde 13 hastanın 12'sinde malignite tespit edilmiş. Malignite tespit edilen 12 hastanın 2'sinde uzak metastaz izlenmiştir(%92). Bir yalancı negatiflik görülmüştür (167).

Yapılan çalışmalarda göstermiştir ki FDG PET-CT benign ve malign lezyonların ayırımında, MPM'ya uygulanan tedavinin metabolik cevabının evrelendirilmesi ve prognozunun değerlendirilmesinde, morfolojik yapıdan çok hastalığın metabolik aktivitesini ortaya koyan malign plevral tutulumun tanısında oldukça başarılıdır. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın PET-CT görüntülerinde genellikle hastalığın tuttuğu kalınlaşmış plevral yüzeyler orta/ yüksek derecede FDG birikimi ile kendini göstermiştir. Ayrıca; plevral kalınlaşma arttıkça o bölgedeki SUVmax değerlerinin de orantılı olarak arttığını ve plevral kalınlaşmanın boyutu ile SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri arasında kuvvetli pozitif ilişkili bir korelasyonun olduğu saptandı ($p<0.001$).

Tessonier ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada benign tümörlerin daha küçük boyutlarda, düşük CT dansitesi, düşük SUVmax'ı ve düşük tümör SUVmax/karaciğerSUVmax oranı olduğunu bildirmişlerdir. TümörSUVmax/ karaciğerSUVmax oranı, tümörün

ayrıtılmasında en kesin parametredir. TümörSUVmax/karaciğerSUVmax oranı 1.8 olduğunda sensitivite ve spesifite %100'e ulaşır. En yüksek benign tümör oranı 1.7, en düşük malign tümör oranı 1.98 olarak bulunmuştur (171).

1988 Amerikan ulusal kalp, akciğer kan enstitüsü(NBLHI) akciğerin alveolar mikrovasküler hasarlarının değerlendirilme teknikleri üzerine, Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisinin akciğer klirensi oranının akciğer epitelyal permeabilitesinin bir indeksi olduğu sonucuna varmıştır. İnterstisyel akciğer hastalığı enflamasyon sonucu oluşan pulmoner epitelyal permeabilitesindeki artış, pnömokonyozis gibi hastalıklar DTPA klirens oranını artırır. Diğer taraftan alveolar epiteldeki kalınlaşma difüzyonu azaltır ve DTPA klirensini düşürür. Normal bir klirens akciğerde enflamasyon yokluğunu işaret eder. Benzer olarak, DTPA klirens oranı interstisyel akciğer hastalığı ve diğer patolojilerde oluşan hasarın hassas bir göstergesidir. Yapılan çalışmalarda DTPA klirens bulguları hastalığa spesifik olmasa da klinik olarak alveolo-kapiller geçirgenlik ve parankim hasarı hakkında bilgi verebileceğinden bu yöntemin uygulanabilirliği kanaatine varılmıştır. DTPA akciğer klirensi ölçümü erken teşhis, prognoz ve hastalığın tedavisi için çok hassas, noninvaziv girişim sağlayan, ucuz, bütün nükleer tıp merkezlerinde uygulanabilen ve hastanın radyasyon maruziyeti çok az olan bir yöntemdir (172). Yapılan çalışmalar şunu göstermiştir ki Tc-99m DTPA, minimal endotelyal hücre lezyonlarının belirlenmesinde diagnostik değere sahiptir (173).

Tc-99m DTPA aerosol inhalasyonunu takiben pulmoner epitelyal membran permeabilitesinde değişiklikler tespit edilir. Tc-99m DTPA alveol yüzeyinde pulmoner epitele ulaştığında vasküler bölgeye diffüze olur. Tc-99m DTPA akciğerlerde epitelyal geçirgenlik arttığında alveollerdeki DTPA'nın oranı düşer, epitelyum geçirgenlik azaldığında yükselir. Bu da hastalığın erken teşhisi için faydalıdır (172).

Caner ve arkadaşları vasküler komplikasyonlu ve komplikasyonsuz diyabetik hastalarda DTPA aerosolün akciğer klirensi üzerine yaptıkları çalışmada vasküler komplikasyonlu diyabet hastalarının DTPA klirensinin komplikasyonsuz olanlardan belirgin şekilde daha yavaş olduğu sonucuna varmışlardır. Bu yavaşlığın, membran geçirgenliğini azaltan alveolar dokuların kalınlaşması sonucuna bağlı olduğunu savunmuşlardır. Caner ve arkadaşlarına göre;

1-) Akciğerler sık sık bir takım etkenlerle muhatap olabilir ve bunun sonucu olarak fonksiyonel problemler ve patoloji gözlenebilir.

2-) DTPA klirens prosedürü çok hassastır. Klinik semptomları etkileyen pulmoner epitelyal geçirgenlikte değişiklikleri gösterir. Hastaların hiçbirinde solunmsal komplikasyon görülmemiştir (174).

Bu çalışma, Toplin ve meslektaşlarının 1970'lerde pulmoner hastalık teşhislerini yapmak için ilk olarak başarıyla aerosol sintigrafisi kullanmalarından beri diğer çalışmalara eklenmiştir. DTPA aerosol sintigrafisi farklı hastalılardada kullanılmaya başlanmış. Bunlar; ARDS (142), Nonkardiyojenik pulmoner ödem (143), asbestozis (144,145), kömür işçileri pnömokonyozu (146), HIV, idyopatik pulmoner fibrozis (147), sarkoidioz (148), progresif pulmoner skleroz (147) gibi interstisyel akciğer hastalıklarında ölçülmüştür. Bunun yanında sigara içimi(149), kokain kullanımı (150), radyasyon pnömonitisi (151) gibi birçok hastalıkta incelenmiştir.

DTPA klirensi metodunun hassasiyeti ile kronik patolojilerde olduğu kadar akciğer kapiller epitelyal permeabilitesinin akut değişikliklerinde de ölçülebilir. Örneğin, sigaranın etkilerinin geri dönüşümü rapor edilebilmiştir. Çok yakın zamanda kokain kullananlardaki akut enflamasyonun geri dönüşümü kanıtlanmıştır (172).

Harrison ve arkadaşları yaptıkları çalışmada akciğer grafisi normal olan asemptomatik hastalarda CT, bronkoalveolar lavaj ve DTPA klirensi anormal görülmüş. CT normalken, yükselmiş DTPA klirensi ve bronkoalveolar lavajda erken safhada akciğer hastalığı teşhisine yardımcı olmuştur (175).

Kaya ve arkadaşları 'nın çalışmasında, MPM hastalarında KEP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sonuç olarak asbestle temas sonucu oluşmuş MPM vakalarında özellikle diffüz plevral kalınlaşma ve plevral effüzyon sonucu pulmoner epitelyal permeabilitenin önemli derecede azaldığı, Tc-99m DTPA aerosol sintigrafisinin lezyonların yaygınlığını göstermede yararlı bir parametre olduğu kanaatine varmışlardır (176). Bizim yaptığımız çalışmada Kaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarıyla benzer olup Benign asbestozis ve MPM'lı hastalarda KEP değerinin kontrol grubu KEP değerine göre anlamlı düzeyde azaldığını saptadık.

Gellert ve ark asbestoziste bölgesel permeabilite değişikliklerini saptamışlar ve radyolojik olarak alt ve orta zonlarla sınırlı olsa dahi klirens hızının tüm akciğerde değişikliğe uğradığını farketmişlerdir. Bu çalışmada interstisyel hastalıklar ve sigara ile ilişkili patolojiler açısından epitelyal permeabilite ölçümlerinin faydalı olabileceği vurgulanmıştır (177).

Gellert ve ark. diğerk bir çalışmada klinik ve radyolojik olarak asbestozis bulguları olmayan asbest temaslı bireylerde Tc 99m DTPA klirensinde anormallik saptamışlar ve hastaların gelecekteki takiplerinin klirens ölçümünün asbestozis açısından erken bir gösterge olacağını vurgulamışlar (178).

Biz alışmamızda Benign asbestozis ve MPM hastalarında DTPA aerosol sintigrafisi ile KEP değerlerini hesapladık. Benign asbestozis ve MPM hastalarının KEP değerlerinin; kontrol grubu hastalarının KEP değerlerine göre anlamlı derecede azalmış olduğunu saptadık. Bizim yaptığımız çalışmada Gellert ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde kapiller epitelyal permeabilitenin azalmasına bağlı olarak DTPA klirensinin azaldığını göstermektedir. Çalışmamızda MPM hastalarında plevral kalınlaşma boyutu ile KEP değerleri arasında ve kalınlaşma alanlarının SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerleri arasında negatif korelasyon saptandı. Plevral kalınlaşma alanları ve bu alandaki SUVmax/karaciğerSUVmax değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Ayrıca SUVmax/karaciğerSUVmax ile KEP değerleri arasındaki korelasyon ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık; bu nedenle çalışmanın önemini ve sonuçlarını değerlendirebilmek için daha geniş serili yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Metintas M, Özdemir N, Hillerdal G, *et al.* Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-355.
2. Selcuk ZT, Emri S, Sahin A, *et al.* Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J* 1999;14: 480-481.
3. Isık R, Metintas M, Gibbs AR, *et al.* p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: Correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with environmental asbestos exposure. *Respir Med* 2001;95: 588-593.
4. Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999;56: 505-513
5. Barış,İ, Asbestos and erionite Related Chest Diseases.Semih ofset mat. Ankara 1-67. 1988
6. Miller, W.T Gefter, W.B. Asbestos Related Chest Diseases: Plain Radyographic Findings. *Seminars in Roentgenology*. 27(2):102-120. 1992.
7. Smythe, W.R , Hwang, H.C., Elshami *et al.* Treatment of Eksperimental Human Mesothelioma Using Adenovirus Transfer of the Herpes Simplex Thymidine Kinase Gene. *Ann of Surg*.222(1):78-86 1995.
8. Yazıcıoğlu, S. İlçayto, R., Balcı, K., Özdemir, N.,Yorulmaz, B., Çelik, T., Özercan, Y., Güneydoğu anadoluda Çevresel Asbestosise Bağlı Endemik Olarak Görülen Plevra Kalsifikasyonu ve Mezotelioma Vakaları. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 11: 354-361. 1980
9. Attanoos RL, Gibbs AR. Asbestos-related deaths. *Current Diagnostic Pathology* 2002;8: 373-383
10. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work environ Health* 1997;23: 311-316
11. Mossman BT and Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med*.1998;157: 1666-1680.
12. Churg A. The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154: 1124-1140

13. Selikoff IJ, Hammond EC. Asbestos and Smoking. JAMA. 1979;242:458-459.
14. Çöplü Lütü . Asbeste bağı plevra hastalıkları. In: Çavdar Tuğrul, Ekim Numan (Eds). Plevra Hastalıkları.Turgut yayıncılık ve tic. Toraks Kitapları . Sayı 4. Ekim 2003:224-229.
15. Peacock C, Copley SJ, Hansell DM, et al. Asbestos related benign pleural disease. Clinical Radiology 2000;55: 422-532.
16. Rosenstock L, Hudson LD. Nonmalignant Asbestos-Induced Pleural Disease. Sem Respir Med.1986; 7: 197-202.
17. Barış YI. Türkiye’de asbest ve fibröz zeolit (erionit) ile ilgili akciğer hastalıkları. Beslenme, Çevre ve Kanser Sempozyum Bildiri Kitabı. 31 Mart- 3 Nisan 2002: 2-23.
18. Epler GR, Mccloud TC, Gaensler EA. Prevalance and Incidence of Benign Asbestos Pleural Effusion in a Working Population. JAMA. 1982; 247:617-622.
19. Metintas M, Gibbs AR, Harmancı E. Malignant localized fibrous tumor of the pleura occurring in a person environmentally exposed to tremolite asbestos. Respiration.1997;64: 236-239.
20. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. Am J Surg Pathol. 1989;13: 640
21. Rusch VW. Diagnosis and treatment of pleural mesothelioma. Semin Surg Oncol.1990;6: 279-285.
22. Pawade J, Du Boulay CEH, Herbert A. Malignant fibrous tumor of the pleura. Eur Respir Rev. 1993;3:50-52.
23. Skinetz C, Clarke R, Jacobs GH. Localized fibrous tumors of the pleura. Pathol Res Pract. 1990;186:244-357.
24. Martini M, McKarmack PM, Bains MS. Pleural mesothelioma. Ann Thorac Surg. 1978;43:113-120.
25. Ranfaing E, Reboulet V, Arbez-Gindre F. Solitary fibrous tumor of the pleura: an immunohistochemical study of two cases and a review of the literature. Eur Respir Rev. 1993;3: 53-54.
26. Robinson LA, Reilly RB. Localized pleural mesothelioma: the clinical spectrum. Chest. 1994;106:1611-1615.
27. Barış Y. Asbestos and erionite related chest diseases. Chest. 1987: 57;128-139.

28. Lee KS, Im J, Choe KO. CT findings in benign fibrous mesothelioma of the pleura. *Am J Radiol.* 1992;158:983-986.
29. Obers VJ, Leiman G, Girdwood RW. Primary malignant pleural tumors (mesotheliomas) presenting as localized mass: fine needle aspiration cytologic findings, clinical and radiologic features and review of the literature. *Acta Cytol.* 1988;32:567- 575.
30. Craighead JE. Current pathogenetic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol.* 1987;18:544-557.
31. Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev.* 1993;3:22-24.
32. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 1994;12:1156-1163.
33. Wagner JC, Berry G, Pooley FD. Mesotheliomas and asbestos type in asbestos textile workers: a study of lung contents. *Br Med J.* 1982;285:603-606.
34. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest.* 1995;107:332-344.
35. Baris B, Demir AU, Shehu V. Environmental fibrous zeolite (erionite) exposure and malignant tumors other than mesothelioma. *J Environ Path Tox Oncol.* 1996; 15:183- 189.
36. Maltoni C, Minardi F, Morisi L. Pleural mesotheliomas in Sprague-Dawley rats by erionite: first experimental evidence. *Environ Res.* 1982;29: 238-244.
37. Ozesmi M, Patiroglu T, Hillerdal G. Peritoneal mesothelioma and malignant lymphoma in mice caused by fibrous zeolite. *Br J Ind Med.* 1985;42: 746-749.
38. Hubbard R. The aetiology of mesothelioma: are risk factors other than asbestos exposure important? *Thorax.* 1997;52: 496-497.
39. Emri S, Kocagoz T, Olut A. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally in malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res.* 2000;20: 891-894
40. Hirvonen A, Mattson K, Karjalainen A. Simian virus 40 (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40- contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog.* 1999;26:93-99.
41. Carbone M, Pass H, Rizzlo P. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene.* 1994; 9:1781-1790

42. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc.* 1988;63: 1234-1244.
43. Boutin C, Schlessner M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998;12:972-981.
44. Carbone M, Bedrossian CW: The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Diagn Pathol* 2006, 23:56-60.
45. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, et al. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1992; 102: 1110-1112.
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: 564 - 569
47. Light RW. Tumors of the Pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, Philadelphia Saunders, 1994;2:2222-2230.
48. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J.* 1999;13:523-526.
49. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *Cancer.* 1993;43:7-26.
50. Letourneux M, Galateau A, Legendre C. Malignant mesotheliomas diagnosed in Lower Normandy between 1980 and 1990. *Eur Respir Rev.* 1993;3:87-88
51. Armstrong BK, De Klerk NH, Musk AW, Hobbs MST. Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *Br J Ind Med.* 1988;45:5-13.
52. Rogers A, Nevill M. Occupational and environmental mesotheliomas due to crocidolite mining activities in Wittenoom, Western Australia. *Scand J Work Environ Health.* 1995;21:259–64
53. Selcuk ZT, Coplu L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey: Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-96.
54. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994. First results from İzmir Cancer Registry. *Eur J Cancer.* 2001;37:83-92
55. Metintas S, Metintas M, Ucgun I. Factors effecting malignant pleural mesothelioma incidence in rural part of Eskişehir. *Eur Respir J.* 2001;18(1):35-42
56. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Chest* 2002; 122:2224-2229.

57. Boutin C, Dumortier P, Rey F, et al. Black spots concentrate oncogenic fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am Respir Crit Care Med* 1996;153:444-449.
58. Moyer VD, Cistulli CA, Vaslet CA, Kane AB. Oxygen radicals and asbestos carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl):131-136.
59. Bielefeldt-Ohmann H, Jarnick AG, Fitzpatrick DR. Molecular pathobiology and immunology of malignant mesothelioma. *J Pathol* 1996;178:369-378.
60. Metintas M, Özdemir N, Solak M, et al. Chromosome analysis in pleural effusions. *Respiration* 1994; 61: 330 - 335.
61. Walker C, Everitt J, Barrett JC. Possible cellular and molecular mechanisms for asbestos carcinogenicity. *Am J Ind Med* 1992;21:253-273.
62. Craighead JE, Kane AB: The pathogenesis of malignant and nonmalignant serosal lesions in body cavities consequent to asbestos exposure. Jauren MC, Bignon J, eds. *Mesothelial cell and mesothelioma*. New York: Marcel Dekker, 1994: 79-101
63. Wagner JC. Historical background and perspectives of mesothelioma. In: Jaurand M-C, Bignon J, eds. *The mesothelial cell and mesothelioma*, New York: Marcel Dekker, 1994: 1-15.
64. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. *International Histological Classification of Tumor*, 3ed. Springer, World Health Organisation 1999.
65. Travis WD, Colby TV, Corrin B, et al. Histological typing of lung and pleural tumors. *International Histological Classification of Tumor*, 3ed. Springer, World Health Organisation 1999.
66. Umezu H, Kuwata K, Ebe Y et al. Microcystic variant of localized malignant mesothelioma accompanying an adenomatoid tumor-like lesion. *Pathology International*. 2002;52:416-422.
67. Galateau-Salle F. Well-differentiated papillary mesothelioma. Symposium 9-Pleural Lesions. *Histopathology* 2002; 41:154-156
68. Gelden TV, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP, et al. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991; 418: 315-317

69. Adams VI, Unni KK, Muhm JR. Diffuse malignant pleural mesothelioma. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986;58:1540-1551.
70. Walz R, Koch HK. Malignant pleural mesothelioma: some aspects of epidemiology, differential diagnosis and prognosis. *Path Res Pract*. 1990;186:124-134.
71. Metintaş M, Uçgun İ, Elbek O, et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002; 41: 1-9.
72. Okten F, Koksall D, Onal M, Ozcan A, Simsek C, Erturk H: Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin Imaging* 2006, 30:177-180
73. Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med* 1991;12:115-131.
74. Metintaş M, Özdemir N, Işıksoy S, et al. CT-guided pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma. *J Comput Assist Tomogr* 1995: 19; 370-374.
75. McLoud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998;19:261-276.
76. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, Hawkins RA, Webb WR: Malignant pleural mesothelioma: Evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004, 24:105-119
77. Manzini VDP, Brollo A, Franceshi S, et al. Prognostic Factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72:410-417
78. Butchart EG. Surgery of mesothelioma of the pleura. In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH, eds. *Thoracic oncology*. Philadelphia: Saunders, 1991: 566-573.
79. Bignon J. Overview of current issues with respect to mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:12-17
80. Rosai J. *Ackerman's surgical pathology*. Mosby. 1989;7(1):266-277.
81. Alatas F, Alatas O, Metintaş M. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, Cyfra21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer*. 2001;31:9-16
82. Vogelzang NJ. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies in 1992. *Semin Oncol*. 1992;19(11):64-71.

83. Law MR, Hodson ME, Heard BE. Malignant mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behaviour. *Thorax*. 1982;37:810-815
84. Boutin C, Viallat JR, Rey F, Astoul PH. Clinical diagnosis of pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev*. 1993;3:18-21.
85. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma. *Cancer* 1993; 72:394-404.
86. Köktürk, O, Sezer, A. Ö., Ekim , N.N, Türkteş, H. Plevral Effüzyonlu 112 Olgunun Değerlendirilmesi. *Gazi Tıp Dergisi*. 1(2):90-95. 1990
87. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part I. Diagnosis. *Cancer* 1993;72: 389-393.
88. Roggli VL. Role of closed-needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura (to the editor). *Chest* 1994; 105: 321-322.
89. Ordonez NG. Immunohistochemical diagnosis of epitheloid mesotheliomas: A critical review of old markers, new markers. *Hum Pathol* 2002; 33:953-967.
90. Ordonez NG. Value of TTF-+1,E-Cadherin,BG8,WT1 and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 598-606.
91. GibbsAR, Attanoos. Diffuse malignant mesotheliomas with heterologous differentiation. Symposium 9-pleural Lesions. *Histopathology* 2002; 41: 156-158
92. International Mesothelioma Interest Group. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1995;108:1122-1128
93. Alberts AS, Falkson G, Goedhals L, et al. Malignant pleural mesothelioma: A disease unaffected by current therapeutic maneuvers. *J Clin Oncol* 1988; 6: 527-35.
94. Ruffie PA. Pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1991; 3: 328-34.
95. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1988; 93: 159-62.
96. Rusch VS, Ginsberg RJ. New concepts in the staging of mesotheliomas. In: Deslauriers J, Lacquet LK, eds. *International trends in general thoracic surgery*. St Louis: CV Mosby, 1990; 336-43.

- 97.** Herndon JE, Green MR, Chahinian P, et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the cancer and leukemia group B. *Chest* 1998;113:723-731.
- 98.** Curran D, Sahmoud T, Therasse P, et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
- 99.** Metintaş M, Metintaş S, Uçgun İ, et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma: Effects of pretreatment clinical and laboratory characteristics. *Respir Med* 2001;95: 829-835.
- 100.** Saracci R, Simonato L, Barış Y. The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Karain, central Turkey. *Br J Cancer*. 1982;45: 147-149.
- 101.** Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 1993;11: 1172-1178
- 102.** Rusch VW, Piantadosi S, Holmes EC. The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma: a Lung Cancer Study Group Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:1-9.
- 103.** Rusch VW. Trials in malignant mesothelioma.: LCSG 851 and 882. *Chest*. 1994;106:359-362.
- 104.** Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM. Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116:504-520.
- 105.** Metintas M, Ozdemir N, Ucgun İ. Cisplatin, mitomycin, and interferon alpha-2a combination chemoimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest*. 1999;116:391-398.
- 106.** Hunt KJ, Longton G, Williams MA. Treatment of malignant mesothelioma with methotrexate and vinblastine, with or without platinum chemotherapy. *Chest*. 1996;109:1239-1242.
- 107.** Chahinian AP, Antman K, Goutsou M. Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycine or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group. *Br J Clin Oncol*. 1993;11:1559-1565

- 108.** Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Liptay MJ. Mesothelioma and radical multimodality therapy: who benefits? *Chest*. 1995;107:345-350.
- 109.** Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1991;102:10-14.
- 110.** Clevrezos A, Koschel G, Husselmann H. Malignant mesothelioma of the pleura: A prospective study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr*. 1988;66:607- 613.
- 111.** Rusch VW, Figlin R, Godwin D. Intrapleural cisplatin and cytarabine in the management of malignant pleural effusions: a Lung Cancer Study Group Trial. *J Clin Oncol*. 1991;9:313-319
- 112.** Pass H, Temeck BK, Kranda K. Phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:628-633.
- 113.** Astoul P, Picat-Jossen D, Viallat JR. Intrapleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Cancer*. 1998;83: 2099-2104.
- 114.** Özgüven MA, Öztürk E, Günel B, et al. Pozitron Emisyon Tomografisi Temel Prensipler ve Klinik uygulamalar, GATA Basımevi, Ankara, 2004.
- 115.** JAMA Council on Scientific Affairs, PET Panel. Cyclotrons and radiopharmaceuticals in PET. *JAMA*; 1988; 259: 1854-60.
- 116.** Kılbas Z, Kolorektal Kanseri Olgularda FDG-PET'in Preoperatif hasta Yönetimine Katkısı. Uzmanlık Tezi, GATA Genel Cerrahi AD, Ankara, 2006
- 117.** Özgüven MA, Öztürk E. Pozitron Emisyon Tomografisi el kitabı. 2004 (23 Ağustos 2006):1-14. Web adresi:<http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/veriler>
- 118.** Fahey FH. PET instrumentation. *Radiol Clin North Am*. 2001;39: 919-929.
- 119.** Knesaurek K. New developments in PET instrumentation: quo vadis PET. *J Nucl Med*. 2001;42:1831-1843.
- 120.** Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:774-787.
- 121.** Humm JL, Rosenfeld A, Del Guerra A. From PET Detectors to PET Scanners. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 1574-97

122. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T. Comparison of [(18)FDG PET and (201) Tl SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001;42: 1489-1496.
123. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary non-small cell lung cancer, *J Nucl Med*. 1999;40: 556-565.
124. <http://www.monrol.com.tr/urun.asp>. Product ID=10. 2009-05-20.
125. Weber G. Biochemical Strategy of cancer and the design of chemotherapy. GHA Clowes Memorial Lecture *Cancer Res*. 1983; 43: 3466-92.
126. Delbeke D. Oncological application of FDG-PET imaging: Brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med*. 1999; 40: 591- 603.
127. Higashi K, Ueda Y, Sakuma T, et al. Comparison of (18F) FDG PET and 201 SPECT in evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med*. 2001; 42: 1489-96.
128. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D. A fluorinated glucose analog 2-Fluoro- Deoxy- D- Glucose (F-18) Non- toxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med*. 1980; 21: 670-5
129. Dobert N, Menzel C, Hamscho N. Atypical thoracic and supraclavicular FDGuptake in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;48(1):33-8.
130. Carretta A, Landoni C, Melloni G. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17: 377-83.
131. Maisey MN, Britton KE, Gilday DL, et al. Lung scanning: *Clinical Nuclear Medicine*, Great Britain, second edition, 1991: 47-74.
132. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J Nucl Med* 1994; 35: 207-209.
133. Ciofetta, G., Piepsz, A., Roca, I., Fisher, S., Hahn, K., Sixt, R. ve Diğ. (2007). Guidelines For Lung Scintigraphy In Children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1518–1526.
134. Petersson, J., Sanchez-Crespo, A., Larsson, S.A. ve Mure, M. (2007). Physiological Imaging Of The Lung: Single-Photon-Emission Computed Tomography (SPECT). *J Appl Physiol*, 102, 468-476
135. Miller RF, Jarritt PH, Lui D. et al. The APE nebuliser- a new delivery system for the alveolar targeting of particulate Tc 99m DTPA. *Eur J Nucl Med* 1991;18(3):164-70.
136. Coates G. Measurement of pulmonary epithelial permeability with Tc 99m DTPA aerosol. *Semin Nucl Med* 1986;16:275-84 .

137. Yilmaz M, Çapa, G., Durak H., Degirmenci, B., Evren, I., Sayit, E. ve Diğ. Clearance Of ^{99m}Tc DTPA Aerosol In Mismatched and Matched Pulmonary Perfusion Defects. *Clinical Nuclear Medicine*, 26(2), 109–113.
138. Bajc, M., Olsson, C.G., Olsson, B., Palmer, J. ve Jonson, B. (2004). Diagnostic Evaluation Of Planar and Tomographic Ventilation/Perfusion Lung Images In Patients With Suspected Pulmonary Emboli. *Clin Physiol Funct Imaging*, 24, 249–256.
139. Durmus-Altun, G., Altun, A., Salihoglu, Y.S., Altaner, S., Berkada, S., ve Ozbay, G. (2004). Value Of Technetium-99m Diethyltriamine Pentaaceticacid Radioaerosol Inhalation Lung Scintigraphy For The Stage Of Amiodarone- Induced Pulmonary Toxicity. *International Journal Of Cardiology*, 95, 193– 197.
140. Caner B, Ugur O, Bayraktar M et al. Impaired lung epithelial permeability in diabetics detected by Tc 99m DTPA aerosol scintigraphy. *J Nucl Med*.1994;35:204-6.
141. Line RB. Scintigraphic studies of inflammation in diffuse lung disease. *Clin Nort Am* 1991;29:1095-1114.
142. Coates G, O'Brodovich H, Dolovich M. Lung clearance of ^{99m}Tc -DTPA in patients with acute lung injury and pulmonary edema. *J Thorac Imag* 1988;3:21-27.
143. Barrom Cliffe MP, Fones JG. Pulmonary clearance of Tc 99m DTPA in the diagnosis and evaluation of increased permeability pulmonary oedema. *Anaesth Intens Care* 1989;17: 422-32
144. Gellert AR, Langfort JA. Clearance of Tc 99m DTPA in asbestos-exposed subjects without clinical or radiological evidence of interstitial lung disease. *Br J Dis Chest*.1985;79: 37-42.
145. Dossing M, Groth S. Small-airways dysfunction in never smoking asbestos exposed Danish plumbers. *Int Arch Occup Env*.1990;62: 209-12.
146. Suskind H, Rom WN. Lung inflammation in coal miners assessed by uptake of Ga-67 citrate and clearance of inhaled Tc 99m DTPA aerosol. *Am Rev Respir Dis*.1992;146: 47-52.
147. Anazawa Y, Isawa T, Teshima T, *et al*. Pulmonary epithelial permeability in normal subjects and patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1991;29: 1439-1443.
148. Dusser DJ, Collignon MA, Stanislas-Leguern G, *et al*. Respiratory clearance of ^{99m}Tc -DTPA and pulmonary involvement in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:493-497.

149. Taylor RG, Agenen JF. Respiratory epithelial permeability is unrelated to bronchial reactivity and small airway function in young smokers and nonsmokers. *Eur Respir J*.1988;1: 319-23
150. Suskind H, Weber DA, Volkow ND. Increased lung permeability following long term use of free-base cocaine. *Chest* 1991;100:903-9.
151. Ishizaka A, Kanazawa M. Detection of radiation induced lung injury by Tc 99m DTPA aerosol inhalation method. *Nippon Kyobu Shikkan Gakki Zasshi*. 1993;31: 199-205.
152. Leslie, W.D., Greenberg, I.D. (2003). *Nuclear Medicine*, 75-92. Yayınlayan: Landes Bioscience.
153. Yamamuro M, Gerbaudo VH, Gill RR, *et al*. Morphologic and functional imaging of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2007; 64: 356-366.
154. Benard F, Sterman D, Smith RJ, *et al*. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114(3): 712-22.
155. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, *et al*. Positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-133.
156. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, *et al*. Assesment of malignant pleura mesothelioma with ¹⁸F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. *J Nucl Med* 2002; 43: 1144-9.
157. Bury T, Paulus P, Dowlati A, *et al*. Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: preliminary report. *Thorax* 1997; 52: 187-9.
158. Gerbaudo VH, Mamede M, Trotman-Dickinson B, *et al*. PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 2007; 48: 360-5.
159. Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, *et al*. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(6): 1364-70.
160. Benard F, Sterman D, Smith RJ, *et al*. Prognostic value of FDG-PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999; 40(8): 1241-5.
161. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995; 107: 332-344.

162. Mavi A, Basu S, Çermik TF, *et al.* Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease. *Mol Imaging Biol* 2009; 11: 369-378.
163. Erasmus JJ, McAdams HP, Rossi SE, *et al.* FDG-PET of pleural effusions in patients with non-small cell lung cancer. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 245-249.
164. Falaschi F, Battolla L, Mascalchi M, *et al.* Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 963-968.
165. Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, *et al.* Positron emission tomography with F18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 128-133.
166. Nanni C, Castellucci P, Farsad M, *et al.* Role of F18-FDG PET for evaluating malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 149-154.
167. Caretta A, Landoni C, Melloni G, *et al.* 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17: 377-383.
168. Kramer H, Pieterman RM, Slebos DJ, *et al.* PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 995-998.
169. Gupta NC, Rogers JS, Graeber GM, *et al.* Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918-6.
170. Bury T, Paulus P, Dowlati A, *et al.* Evaluation of pleural diseases with FDG-PET imaging: preliminary report. *Thorax* 1997; 52: 187-189.
171. Tessonnier L, Sebag F, Palazzo F. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2018–2025
172. Susskind H. Technetium-99m-DTPA Aerosol to Measure Alveolar-Capillary Membrane Permeability. *J Nucl Med* 1994; 35: 207-209.
173. Gümüşer F, Pırıldar T, Batok D, *et al.* Assessment of alveolar epithelial permeability in Behçet's disease with 99mTc DTPA aerosol scintigraphy. *Ann Nuc Med* 2008; 22: 349-355.
174. Caner B, Ugur Ö, Bayraktar M, *et al.* Impaired Lung Epithelial Permeability in Diabetics Detected by Technetium-99m-DTPA Aerosol Scintigraphy. *J Nucl Med* 1994; 35: 204-206.

- 175.** Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, *et al.* Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage ^{99m}Tc-DTPA clearance. *Respir Med* 1989; 83: 403-414.
- 176.** Kaya H, Şenyiğit A, Özeydin M. Malign plevral mezotelyomada pulmoner epitelyal permeabilitenin Tc ^{99m} aerosol sintigrafisi ile incelenmesi. *Dicle Tıp Der* 1998; 25: 70-77.
- 177.** Gellert AR, Lewis CA, Langford JA, *et al.* Regional distribution of pulmonary epithelial permeability in normal subjects and patients with asbestosis. *Thorax* 1985; 40(10):734-40.
- 178.** Gellert AR, Langford JA. Clearance of Tc ^{99m} DTPA in asbestos-exposed subjects without clinical or radiological 46. Coates G, O'Brodivich H, Dolovich M. Lung clearance of ^{99m}Tc-DTPA in patients with acute lung injury and pulmonary edema. *J Thorac Imag* 1988; 3: 21-27.