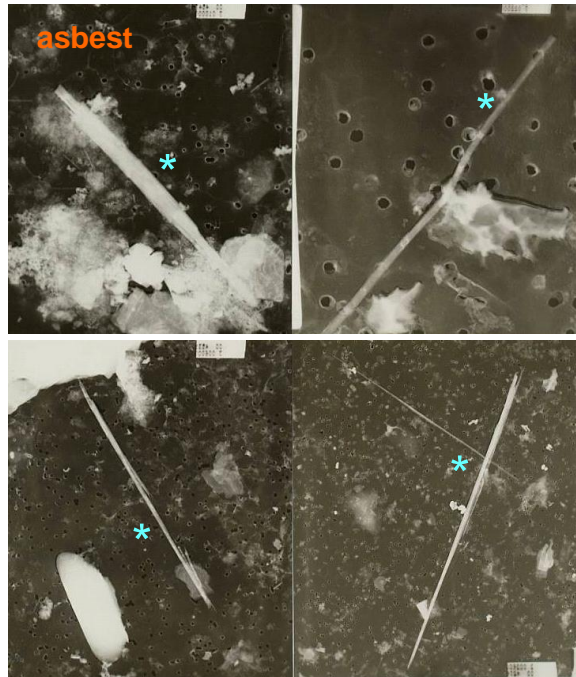


DİFFÜZ MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA (DMPM)

Nedeni:

Bugün için DMPM' nin ortaya çıkış ve oluşumunda bilinen iki önemli neden, her ikisi de lifsi yapıda birer mineral olan asbest veya erionite ile temastır. DMPM tanısı almış olguların, serilere göre değişmekle birlikte, % 50-90' ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (2,3).

Asbest (Şekil 5) lifsi yapıda doğal fibröz bir silikattır. İki ana gruba ayrılır: Amphibole ve serpentine. İlk gruptaki asbest tipleri olan tremolite, actinolite, amosite, crocidolite ve anthophyllite lifleri, serpentine grubunda yer alan chrysotile tip asbest liflerine göre daha uzun, daha sert ve biyolojik yıkıma daha dayanıklıdır (4-6). Bu nedenle amphibole tip asbest liflerinin biyolojik ortamlara daha riskli olduğu öne sürülmüştür, ancak tüm asbest liflerinin karsinojenik olduğu ve risk getirdiği genel olarak kabul edilir (5). Karsinojeniteyi sağlayan kimyasal yapıdan çok fiziksel yapı olarak düşünülmektedir; boy:en oranı 3:1'den fazla olan liflerin karsinojenik olduğu gösterilmiştir; liflerin boy:en oranı arttıkça karsinojenitesi artar, yani ince-uzun lifler daha güçlü karsinojendir (5).



Şekil 5

Asbest liflerinin elektronmikroskopik görünümü:
İnce uzun iğsi görünüme dikkat*.

DMPM'nin diğeri iyi bilinen bir nedeni olan **erionite** asbeste benzer lifsi yapıda bir mineraldir (Şekil 6). Erionite'den doğal olarak zengin olan ortamlara sahip ülkemizdeki bazı köylerde yapılan kapsamlı bir çalışmada toplam ölümlerin % 49'unun mezotelyoma nedeni olduğu, bu köylerden oluşmuş ve iyi takip edilen bir grup insanda ise tüm ölümlerin yaklaşık % 78'inin DMPM'ye bağlı olduğu saptanmıştır (7-11).



Şekil 6

Erionite lifinin elektronmikroskopik görüntüsü

Bazı DMPM olgu serilerinde, çok iyi değerlendirme ve analizlere rağmen, mineral lif teması olmayan olgu oranının % 50'ye ulaşması, ayrıca çocukluk çağında da mezotelyoma saptanması (12), DMPM etyolojisinde başka nedenlerin de etkin olabileceğini göstermektedir. Bu konuda yapılan değerlendirmelerde ulaşılan en ciddi bilgi 'Simian virüs - 40 (SV - 40) ile DMPM ilişkisi' dir. SV-40'ın karsinojenik etkisinin ve bazı kanserlerle olan ilişkisinin saptanmasını takiben yapılan kapsamlı çalışmalarda, bazı insan mezotelyoma hücrelerinde SV-40 benzeri genetik diziler gösterilmiştir. SV-40'ın DMPM nedeni olabileceğine dair son yıllarda artan sayıda yazı yayınlanmaktadır. Özellikle Avrupa ve ABD' de yaygın kullanılan bir polio (çocuk felci) 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 (13,24), olgularda SV-40 antijeni veya genetik dizileri gösterilememiştir. Mevcut bilgi birikimine göre SV-40, Salk aşısı kullanan ilgili ülkelerde, etyolojide rol alabilecek olan ve en azından asbest ile sinerjik etki gösteren bir faktör olarak kabul edilmelidir (14-18).

Bu iki fibröz mineral ve SV-40 dışında, etyolojide rol aldığı ciddi biçimde ileri sürülebilecek bir neden henüz gösterilememiştir (18). Geçmiş hikayesinde mineral lif teması alınamayan ve bir başka neden tanımlanamayan bu grup için

"sporadik mezotelyoma", "kriptojenik mezotelyoma" veya "spontan mezotelyoma" tanımı kullanılır (19). Serilere göre tüm olgular içinde % 10 ila 50 arası bir oranı oluşturan bu olguların bir kısmı için radyoterapi, virus enfeksiyonları, eski tüberküloz sekeli üzerine gelişme, kimyasal madde teması -artrazine- gibi etmenler neden olarak öne sürülmüş olsa da, bu bilgiler henüz spekülatif niteliğin ötesinde değildir.

Görülme sıklığı:

Mezotelyoma terimi, ilk kez 1924 yılında, plevranın primer tümörü olarak 33 yaşında asbest kullanılan bir işyerindeki tekstil işçisinde tanımlanmış (20), nedensel olarak asbest ile olan ilişkisi ise ilk kez 1960 yılında kurulmuştur (21). Mezotelyomalı olgular hakkında ülkemizdeki ilk bilgiler de 1970'li yılların başına dayanmaktadır (22).

DMPM, normal insan popülasyonu için oldukça ender olarak beklenen bu tümördür; hiç asbest veya mineral lif teması tanımlanamayan bir popülasyonda görülme sıklığı, bir yıl için, bir milyon kişide 1 ila 2 sayıda hasta olarak bildirilmektedir. Yani bir milyon nüfuslu bir şehirde bir yılda 1 ila en fazla 2 vaka beklenmelidir. Bu değere İngilizce literatürde "background mesothelioma rate" yani "kendi kendine oluşan mezotelyoma oranı" tanımı da kullanılır (18,23). Esas olarak DMPM'nın, tüm dünya için belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma görülme hızı erkekler için bir yılda 1.3/100,000 kişi, kadınlar için 0.2/100,000 kişi olarak bildirilmiştir (23-25). Erkeklerde yüksek olması asbest sanayiinde mesleki ilişki - işçilik nedeniyledir.

ABD'de, son yıllarda yılda 3,000 DMPM olgusu saptanmaktadır. Yıllık insidens hızı ABD genel toplumu için bir yılda 1.1/100,000 kişidir (25-27). İngiltere'de saptanan yıllık DMPM olgu sayısı 1,000 civarındadır. Avustralya'da ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı normal popülasyonda erkekler için 6.6/100,000, kadınlar için 0.7/100,000 kişi, İsveç'de erkekler için 2.2/100,000, kadınlar için 0.3/100,000 kişi olarak rapor edilmiştir. Kanada için bu hızlar erkeklerde 0.29/100,000 kişi, kadınlarda 0.14/100,000 kişi olarak bildirilmektedir (20,24). Ancak normal popülasyon dışında asbest ile doğrudan temas eden, yani üretim - işleme işinde çalışan işçilerden oluşmuş kohortlarda (gruplarda) bu değerler, doğal olarak, daha yüksektir; yılda 19 - 122.4/100,000 kişi arasında değerler rapor edilmiştir (28). Asbest ile doğrudan temaslı kişilerde DMPM'dan orantılı ölüm hızı % 3.9 ile 6 arasında bildirilmiştir (29,30).

Asbest ile kırsal alanda çevresel temas:

Asbest doğal bir fibröz silikat olduğundan yeryüzünün bir çok yerinde **toprak örtüsünde birikimler** halinde bulunur (Şekil 7 ve 8).



Şekil 7

Eskişehir kırsal alanında yer yer bulunan doğal aktoprak birikintileri. Bu toprak asbest lifleri ile kontamine haldedir, yani karışımında asbest lifleri içerir.



aktoprak

Şekil 8

Asbest ile kontamine olan aktoprak yumuşak, nemli, kolay çıkarılabilir bir topraktır. Köylüler basit keser ile lazım olduğunda aktoprak çıkarırlar.

Uzun yıllar boyu sosyo-kültürel 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 ülkemizin bazı yerlerinde kullanılan adıyla "**çorak**" olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla **evlerin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana** amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (Şekil 9).

evlerin çatısında örtü,
duvarlarında sıva-badana



Şekil 9

Aktoprak su ve ısı yalıtımı için evlerin çatısına serilir, sıva ve badana için evlerin duvarlarına sürülür. Böylece ısı yalıtımı da yapar.

Söz konusu toprağın 1960 öncesi yıllarda kullanımı çok yaygındır; bölgelerdeki kasaba evlerinde, hatta bazı illerin kenar mahallelerinde dahi bu tip toprağın köylerden getirilerek kullanıldığı bilinir (3,31). Asbest ile çevresel temas olarak bilinen bu temas şekli 1980'li yılların sonuna dek bazı bölgelerimizde yoğun biçimde devam etmiştir. 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 (32). Kırsal alanda, aktoprağın kontamine olduğu asbest lifleri esas olarak tremolite veya actinolite'dir (3,31).

Ülkemiz geneli için mezotelyoma rastlanma sayılarını tam olarak bilmiyoruz. Ancak KIDEM (İzmir Kanser Kayıt Merkezi)' nin belirlemelerine göre Ege Bölgemizde ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı erkekler için 0.7/100,000 kişi, kadınlar için 0.3/100,000 kişidir (33). KIDEM rakamları, Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha endüstrileşmiş bir yöreye aittir.

Yukarıda tarif edilen şekilde kırsal alanda çevresel asbest teması kesin olan Eskişehir ili çevresindeki 11 köyde yaşayan köylülerden oluşan bir grupta yapılan bir çalışmada, ortalama yıllık rastlanma hızı erkekler için yılda 114.8/100,000 kişi, kadınlar için 159.8/100,000 kişi olarak belirlendi (11). Saptanan değerler asbest ile doğrudan temaslı işçilerden oluşan kohortlarda saptanan değerler civarında, hatta bir çoğundan daha yüksektir. Aynı çalışmada saptanan DMPM nedenli orantılı ölüm hızı da % 5.6' dır. Söz konusu rakamlar ülkemizde asbest ile çevresel temas etmiş popülasyonun ne denli DMPM riski altında olduğunu göstermektedir. Benzer çevresel temas özelliği ülkemiz dışında Yunanistan, Korsika, Kıbrıs, Bulgaristan, Fransa ve Yugoslavya'dan da rapor edilmiştir (18,20).

Erionite nedenli mezotelyoma:

DMPM ile özgün nedensel ilişkisi olan bir başka lifsi mineral erionite' in DMPM etyolojisindeki yeri ve olgulara kazandırdığı epidemiyolojik özellikler, ülkemizde Nevşehir - Ürgüp civarındaki köylerde ve buradan köken alan köylülerde yapılan çalışmalar ile gösterilmiş ve uluslararası literatüre yeni bilgi olarak katılmıştır (31).

Bu bölgede yaşayan köylüler tipik kayalar içerisine oyulmuş odalara bitişik yapılmış evlerde yaşar (Şekil 10). Söz konusu köylerden sık DMPM olgusu saptandığı gözlenmiş; bu sıklık ile, evlerin yerleştiği kayaların yapısında yer alan erionite arasında ilişki kurulmuş, daha sonra erionite'nin hayvan deneylerinde de çok kuvvetli karsinojen olduğu gösterilmiştir (9,10).



Ürgüp'e bağlı bir köy: mağaralar şeklindeki kayalarda erionite lifleri yer alır.

Erionite ile temasın olduğu bu yöre köylülerinde DMPM oranı çok yüksektir. Yöreye ait, konuyla ilgili en çok tanınan bir köyde doğup büyüyen kişilerden oluşan bir kohortta "ortalama yıllık mezotelyoma rastlanma hızı" bir yıl için erkeklerde 298.1/100,000 kişi, kadınlarda 400.9/100,000 kişi olarak bulunmuştur; bu değerlerin, kohortun halen yaşadığı İsveç popülasyonuna 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 DMPM rastlanma hızı olan rakamlarıdır (24). Aynı çalışmada DMPM nedenli orantılı ölüm hızı da % 78 olarak bulunmuştur.

Yukarıdaki verilerden açıkça anlaşıldığı gibi her iki mineral ile mesleksel veya çevresel temasın olduğu popülasyonda DMPM endemik - çok sık olarak saptanır (3,6,24,32).

Hastalık oluřma riskinin mineral lif ile temas süresiyle ilişkisi:

Asbest teması ile DMPM riski orantılıdır; yani temas dozu arttıkça ve ilk temasdan sonra geçen süre (latent peryot) uzadıkça risk artar (18). Yani akciğerdeki toplam mineral toz yükü arttıkça, mezotelyoma riski de artar. Genel olarak hem asbest hem erionite için 10 yıldan daha az süreyle temas etmiş kişilerde hastalığın gelişme riski oldukça düşük olarak kabul edilir.

Gelecekte DMPM sorunu:

Asbest'in 1980'lere kadar yaygın kullanımı dikkate alındığında, endüstrileşmiş ülkelerde DMPM rastlanma hızının 2020 yıllarında en üst değere ulaşp, sonra yavaş yavaş azalması beklenmektedir (41). Halen yılda yaklaşık 1,000 yeni DMPM olgusu çıkaran İngiltere'de, söz konusu yıllar için 2,700 - 3,000 civarında yeni olgu olması tahmin edilmektedir (42). Ancak 2020'li yıllardan sonra DMPM görülme oranının azalması ve gelişmiş ülkeler için DMPM görülme sıklığının 2040lardan sonra genel rakamlara yaklaşarak, önemli bir sorun olmaktan çıkması beklenmektedir. Yukarıdaki tahminlere göre, önümüzdeki 30 yıl içinde tüm dünyada yaklaşık "200,000" den fazla yeni olgu" geliştirilebilecek yeni tedavi imkanlarını bekliyor olacaktır.

Bizim ülkemizde ise kırsal alanda asbest kullanımı 1980'lere kadar yaygın olarak devam etmiş, 1990larda azalmış, ancak halen kısmen devam etmektedir (3,43). Nitekim yakın tarihli kapsamlı çalışmalarda bölgesel DMPM saptanma oranında azalma olabileceğine dikkat çekilmektedir (43). DMPM'nin ortaya çıkış süresinin kırsal alan için 50-60 yıl civarında olabileceği dikkate alınır, bu durumda, ülkemizde, yöresel olarak rastlanma hızının 2030lu yıllara kadar mevcut seviyede sürmesi ve sonrasında yavaş bir düşme seyri göstermesi muhtemeldir. Dolayısıyla ülkemizde de DMPM sorunun yaklaşık 40-50 yıl daha sürmesi beklenmelidir. Ülkemiz için gelecek yıllarda ortaya çıkacak DMPM'li olgu sayısı hakkında kesin tahminler yapmak zordur, ama bu rakamın yılda 500 olgu civarında olması ve gelecek 30 yılda 15,000 civarında yeni olgu beklenmesi uygundur.