



**ASBESTE BAĞLI MALİGN MEZOTELYOMADA SERUM PERİOSTİN,
TENASCİN- C, NEOPTERİN, YKL-40 ve İNDOLAMİN 2,3- DİOKSİJENAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Zübeyde TANRIVERDİ

**İnönü Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Programı**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR**

**Ortak Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN**

Doktora Tezi-2020

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ASBESTE BAĞLI MALİGN MEZOTELYOMADA SERUM PERİOSTİN,
TENASCİN- C, NEOPTERİN, YKL-40 ve İNDOLAMİN 2,3- DİOKSİJENAZ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Zübeyde TANRIVERDİ

İnönü Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı
Ortak Doktora Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR

Ortak Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından TDK-2019/ 1512 Proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA

2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Asbest.....	2
2.2. Asbestin Tarihçesi.....	2
2.3. Asbestin Kullanım Alanları	3
2.3.1. Yapımında Asbest Kullanan Malzemeler	3
2.3.2. Asbest Maruziyetine Neden Olan Meslek Grupları.....	4
2.4. Asbest ile İlgili Yasal Düzenlemeler	4
2.4.1. Türkiye’de Asbest ile İlgili Düzenlemeler.....	5
2.5. Asbest Maruziyeti	6
2.6. Asbest Türleri	6
2.6.1. Serpantin Grubu Asbest	6
2.6.2. Amfibol Grubu Asbest.....	8
2.7. Asbestin Sağlık Açısından Zararları	11
2.7.1. Asbestin Solunum Yoluyla Oluşturduğu Hastalıklar.....	12
2.8. Plevranın Yapısı.....	13
2.8.1. Plevra Tümörleri	13
2.9. Malign Mezotelyoma.....	14
2.9.1. Epidemiyoloji.....	14
2.9.2. Etiyoloji	15
2.9.3. Makroskobik Özellikler	15
2.9.4. Mikroskobik Özellikler	16
2.9.5. Klinik Belirti ve Bulgular	16
2.9.6. Fizik Muayene Bulguları	16
2.9.7. Malign Mezotelyoma’da Görüntüleme Yöntemleri	17
2.9.8. Malign Mezotelyomada Laboratuvar Bulguları	18

2.9.9. Tanı	18
2.9.10. Malign Mezotelyoma'da Evreleme	18
2.10. Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler.....	21
2.10.1. Periostin	21
2.10.2. Ekstraselüler Matriks Proteinler (ESM) ve Tenascin-C	22
2.10.3. Neopterin (NT)	25
2.10.4. YKL – 40	27
2.10.5. İndolamin 2,3- dioksijenaz (IDO).....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Çalışmaya dahil edilen bütün olguların demografik özellikleri.....	32
4.2. Mezotelyoma olguları ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	34
4.2.1. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması	34
4.2.2. Mezotelyoma olgularının cinsiyete göre karşılaştırılması	34
4.2.3. Mezotelyomalı hastaların yaşa bağlı olarak karşılaştırılması	35
4.2.4. Malign mezotelyoma alt tiplerinin karşılaştırılması	36
4.3. Biyobelirteçlerin birbirleriyle, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak korelasyonları.....	37
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇVE ÖNERİLER.....	56
KAYNAKLAR	57
EKLER.....	74
EK -1.Özgeçmiş.....	74
EK-2.Etik Kurul Belgesi.....	75

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım Ankara Üniversitesi ile İnönü Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyesi hocalarına teşekkür ederim.

Bitmez tükenmez enerjileri, gayretleri ve güleryüzlülükleri ile bütün laboratuvar çalışmalarına ve büyük bir özveri ve titizlikle tezin tüm aşamalarına katkı sağlayan çok değerli tez danışmanım öğretim üyesi Doç. Dr. Songül ÜNÜVAR ve ortak tez danışmanım Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN' a en içten duygularıyla şükranlarımı sunarım.

Çalışmamızın klinik kısmında katkısı olan Dicle Üniversiteleri Hastaneleri Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi Prof. Dr. Abdurrahman ŞENYİĞİT ve Göğüs Cerrahisi öğretim üyesi Doç. Dr. Fatih METEROĞLU'na teşekkür ederim.

Tüm çalışmam boyunca hiçbir zaman desteklerini eksik etmeyen, bilgi ve tecrübelerini emekle ve sabırla benimle paylaşan değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Neşe BAŞAK TÜRKMEN ve Fuat KARAKUŞ'a teşekkür ediyorum.

İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine TDK-2019/ 1512 Proje numarası ile desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca sonsuz sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, beni maddi manevi her türlü destekleyerek bugünlere gelmeme sebep olan, akademik kariyer yapmamı belki de benden daha çok isteyen canım aileme ve eşim Halis'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Asbeste Bağlı Malign Mezotelyomada Serum, Periostin, Tenascin- C, Neopterin, YKL-40 ve İndolamin 2,3- Dioksijenaz Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Malign mezotelyoma (MM) en sık plevra olmak üzere peritoneal, perikardial, tunica vaginalis testisin serozal yüzeylerindeki mezotelyal hücrelerden köken alan agresif ve fetal seyirli bir tümördür. MM tanılı hastaların yaklaşık %80'inde asbest temasına ait öykü mevcuttur. Kanserin erken teşhis edilmesi çok önemlidir. Bu nedenle MM'nin erken teşhisinde tümör belirteci olabilecek biyobelirteç tespiti de çok önemlidir. Bu çalışmamızda MM hastalarının serum Periostin, Tenascin-C (TN-C), Neopterin (NT), YKL-40 ve İndolamin 2,3-dioksijenaz (IDO) düzeylerinin değerlendirilmesi ve bu biyobelirteç düzeylerinin tanı ve prognoz üzerindeki etkisi ile yaş, cinsiyet, asbest teması ve histopatolojik tip ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve metod: İnönü Üniversitesi'nden alınan 2018/145 nolu etik kurul onayı ve TDK - 2019 - 1512 nolu BAP projesi desteği ile bu prospektif çalışma gerçekleştirildi. Kasım 2018- Nisan 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümüne plevral efüzyon ön tanısıyla başvuran 30 hasta ve 25 kontrol grubu ile çalışma yürütüldü.

Bulgular: Hasta grubunun Periostin, TN-C, YKL-40, NT ve IDO düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$).

Tartışma ve sonuç: Bizim çalışmamızda asbest temaslı MM olgularının biyobelirteç seviyelerinde artış gözlemlendi. Bu sonuçlara dayanarak tümör belirteçlerinin asbest temaslı riskli gruplarda MM olgularını tarama ve prognozunu belirlemede çok yararlı kullanım alanları bulacağını öne sürebiliriz. MM'nin tanı, tedavi ve prognozunu değerlendirmede daha iyi sonuçlar elde edilebilmesi için daha geniş popülasyonlardaki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Malign mezotelyoma, Neopterin, Periostin, Tenascin-C, YKL-40, İndolamin 2,3-dioksijenaz

ABSTRACT

Evaluation of Serum Periostin, Tenascin-C, Neopterin, YKL -40 and Indolamine 2,3-Dioxygenase Levels in Asbestos Related Malignant Mesothelioma

Aim: Malignant mesothelioma (MM) is an aggressive and fatal tumor that originates from mesothelial cells on the serosal surfaces of the peritoneal, pericardial, tunica vaginalis testis, most commonly pleura. Approximately 80% of patients with MM have a history of asbestos contact. Early diagnosis of cancer is very important. Therefore, biomarker detection, which may be a tumor marker, is very important in the early diagnosis of MM. In this study, we aimed to evaluate the levels of serum, Periostin, Tenascin-C (TN-C), Neopterin (NT), YKL-40 and Indolamine 2,3-dioxygenase (IDO) in MM patients and the relationship between the effect of the levels of this biomarker on diagnosis and prognosis and age, sex, asbestos contact and histopathologic type.

Material and method: This prospective study was conducted with the approval of Ethics Committee 2018/145 obtained from Inonu University and with the support of TDK - 2019 - 1512 BAP project. The participants of the study were 30 patients and 25 control groups who applied to Dicle University Faculty of Medicine, Thoracic Diseases Department with a pre-diagnosis of pleural effusion between November 2018 and April 2019.

Results: Periostin, TN-C, YKL-40, Neopterin and IDO levels of the patient group were statistically significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, an increase in biomarker levels was observed with asbestos-contacted MM cases. Based on these results, we can argue that tumor markers will find very useful uses in screening MM cases and determining their prognosis in risky groups with asbestos contact. In order to obtain better results in the diagnosis, treatment and prognosis of MM, studies in larger populations are needed.

Keywords: Malignant mesothelioma, Neopterin, Periostin, Tenascin-C, YKL-40, Indolamine 2,3-dioxygenase

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AB	: Avrupa Birliği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BH4	: 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin
Cm	: Santimetre
CHI3L1	: Kitinaz-3 benzeri protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DfMM	: Diffüz malign mezotelyoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA	: Enzime bağlı immunoassay
ESM	: Ekstraselüler matriks
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FDG	: 2-Floro-2-deoksi-d-glukoz
FENO	: Fraksiyone nitrik oksit
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GİS	: Gastro intestinal sistem
GTP	: Guanozin trifosfat
HA	: Hiyaluronik asit
HCgp	: İnsan kıkırdak glikoprotein
HMGB1	: Yüksek mobilite grubu kutusu 1 (High-Mobility Group Box 1)
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (The International Agency for Research on Cancer)
IMIG	: International Mesothelioma Interest Group
IL	: İnterlökin

IFN-γ	: İnterferon- γ
IASLC	: Uluslararası Akciğer Kanseri Araştırmaları Derneđi (International Association for the Study of Lung Cancer)
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz
IDO	: İndolamin 2, 3-dioksijenaz
kDA	: Kilodalton
KHDAK	: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MM	: Malign mezotelyoma
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MPF	: Megakaryosit güçlendirici faktör
NT	: Neopterin
NO	: Nitrik oksit
NH₂TP	: 7,8- dihidroneopterin trifosfat
OPN	: Osteopontin
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografi- bilgisayarlı tomografi
PTPS	: 6 piruvoyiltetrahidropterin sentetaz
RPM	: Dakikadaki devir (Revolution per minute)
SUV	: Standart alım değeri
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı (Statistical package for social sciences for windows)

UICC	: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü (Union International Contre le Cancer)
Th2	: Yardımcı T hücre tip 2
TN-C	: Tenascin C
TA	: Amino Terminal
TNF	: Tümör nekroz faktör
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TDO	: Triptofan 2, 3-dioksijenaz
VATS	: Video yardımcı toraksameliyatı
YKL-40	: Tirozin (Y), Lizin (K), Lösin (L),- 40

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Plevra tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü'ne göre histolojik sınıflandırılması	14
Tablo 2.2. Butchart sistemi	19
Tablo 2.3. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (T: Tümör)	19
Tablo 2.4. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (N: Node).....	20
Tablo 2.5. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (M: Metastaz)	20
Tablo 2.6. Malign Mezotelyomada Evreleme (E: Evre)	20
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun demografik özellikleri	32
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun demografik özellikleri.....	33
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması	34
Tablo 4.4. Biyobelirteçlerin hasta grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması	35
Tablo 4.5. Biyobelirteçlerin hasta grubunda yaşa göre karşılaştırılması	36
Tablo 4.6. Biyobelirteçlerin hasta grubunda histopatolojik açıdan karşılaştırılması	36
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar	37
Tablo 4.8. Biyobelirteçlerin cinsiyete bağlı korelasyonu.....	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Dünyada 2012 yılında asbestin kullanımı	5
Şekil 2.2. Yan kayaç içinde krizotil asbest damarı.....	7
Şekil 2.3. Elektron mikroskobu altında spiral boru şeklinde birbirine dolanmış krizotil lifleri	7
Şekil 2.4. Krokidolit asbestin makro görünümü.....	8
Şekil 2.5. Elektron mikroskobu altında iğne şekilli krokidolit lifleri	9
Şekil 2.6. Kayaç içinde lifsi Tremolit minerali	10
Şekil 2.7. Elektron mikroskobunda iğne şekilli tremolit lifleri	10
Şekil 2.8. Tenascin-C'nin hekzamer yapısı	23
Şekil 2.9. Tenascin-C üzerindeki bölgeler.....	23
Şekil 2.10. Neopterin kimyasal yapısı	25
Şekil 4.1. Biyobelirteçlerin birbirleriyle korelasyon grafikleri	42
Şekil 4.2. Biyobelirteçlerin yaşa bağlı korelasyon grafikleri.	45
Şekil 4.3. Biyobelirteçlerin cinsiyete bağlı korelasyon grafikleri.	50

1. GİRİŞ

Malign mezotelyoma (MM), başta plevra olmak üzere tüm serozal yüzeylerdeki mezotelyal hücrelerden köken alan bir tümördür. En sık görüldüğü yer plevra olup, bunu periton ve daha az sıklıkta perikard ve tunika vajinalis testis takip etmektedir (1).

Malign mezotelyoma tanılı hastaların ortalama %80'inde asbest maruziyetine ait öykü mevcuttur (2, 3). MM olguları, mesleki maruziyete bağlı olarak daha çok erkek bireylerde görülmekle birlikte yaşın ilerlemesiyle de artmaktadır (4-6). Ortalama 6 ay içinde bulgular ortaya çıkar. Tanı süresi ise 2-3 aydır. İlk görülen bulgular arasında nefes almada zorluk ve göğüs ağrısı yer almaktadır. Hastaneye başvuru nedenleri bu bulgulara bağlıdır. MM'de tanı koymak sitolojik veya histopatolojik incelemeye dayanmaktadır. MM'nin tüm dünyada görülme sıklığının hızla artması nedeniyle mezotelyoma tedavisinde yeni tedavi yaklaşımı arama çabalarını son yıllarda önemli ölçüde arttırmıştır. Günümüzde MM için belli bir tedavi yöntemi olmamakla birlikte cerrahi yöntemler, kemoterapi ve/veya radyoterapi kullanılmaktadır (7). Araştırmacılar bir taraftan kanser tedavisinde yeni yöntemler ve ilaçlar üzerinde çalışırken diğer taraftan kanserin erken teşhisine yönelik çalışmalara önem vermektedir. Bu nedenle MM tanısında tümör belirteci olarak kullanılacak yeni biyobelirteçlerin bulunması için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak bugüne kadar özellikle malign pleural hastalıkların teşhisinde anlamlı bir biyobelirteç bulunamamıştır. İdeal bir tümör belirtecinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, yaygın, ucuz, kolay ulaşılabilir ve en önemlisi kanserin erken döneminde serumda belirgin düzeyde tespit edilebilmesi gerekir.

Türkiye'de asbest temasının en yoğun olduğu iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas, Diyarbakır'dır. Bizde çalışmamızda Diyarbakır ve çevresinde bulunan asbest temas öyküsü olan MM hastalarının serum periostin, TN-C, Neopterin, YKL-40 ve indolamin 2,3-dioksijenaz biyobelirteç düzeylerinin tanı ve teşhisteki önemini, biyobelirteçlerin yaş, cinsiyet, asbeste temas şekli, temas süresi ve hastalık evresi ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Asbest

Asbest, doğal olarak oluşan magnezyum silikat, kalsiyum-magnezyum silikat, demir-magnezyum silikat ve kompleks sodyum-demir silikat bileşimindeki lifsi bir yapıya sahip olan silikat minerallerini ifade eder (8). Silisyum, oksijen, hidrojen ve çeşitli metallere oluşmaktadır.

Farklı yörelerde halk arasında ‘ak toprak, çorak toprak, gök toprak, çelpek, höllük veya ceren toprağı’ gibi isimlerle bilinmektedir (9). Asbest, antik Yunanca’da ‘suya doymaz’ anlamına gelen ‘asbestino’ kelimesinden köken almaktadır (10). Avrupalılar, eski Yunanca’da ‘lekesiz’ anlamına gelen ‘Amiantos’ kelimesine dayanan ‘amyant’ sözcüğünü kullanmayı tercih ederler (11).

Asbest, ısı izolasyonu, aşınma, yırtılma, kopma, parçalanma ve kimyasal etkilere karşı dayanıklılık sağlaması ve birçok maddeyle kolaylıkla şekillendirilebilmesi gibi özelliklerinden dolayı endüstriyel alanda tercih edilme sebebi olmuştur (12, 13).

2.2. Asbestin Tarihçesi

İnsanoğlunun asbesti kullanımı ile ilgili veriler M.Ö. 4000’li yıllara kadar dayanmaktadır ve arkeolojik çalışmalarda Finlandiya’da M.Ö. 2500’lü yıllara ait olduğu düşünülen asbest içeren seramiklerden yapılmış pişirme araçları keşfedilmiştir (14). Romalıların ölen insanların küllerini amiantos denilen bir lifsi maddenin içinde yakarak hem örtünün yanmamasını hem de kolay toplanmasını sağladığı, Çinlilerin ise, 3000 yıl önce giysilerini ve tapınaklarındaki kandilleri asbestten yaptıkları yazılı kaynaklarda mevcuttur (11). Pliny M.Ö. 2000’li yıllarda, asbest tozu maruziyetine bağlı olarak “köle hastalığı” olarak da bilinen akciğer rahatsızlıklarının oluşabileceğini bildirmiştir (15).

Ayrıca Eski Mısır da ölen firavunların kundaklama işlemlerinde asbestin kullanıldığı belirtilmektedir (16).

Asbestin sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ilk olarak 1930’lu yıllarda fark edilmiştir. Daha sonra asbeste maruziyet sonucunda plevrada plakların oluşabileceği gösterilmiş fakat gerek mesleki temas gerekse çevresel temasın kansere yol açabileceği ancak 1950’lerde belirtilmiştir. Tüm bu verilere dayanarak asbest sigaradan bağımsız bir şekilde akciğer kanserine neden olabileceği bildirilmiştir (17).

2.3. Asbestin Kullanım Alanları

Asbest ilk olarak Yunanlılar tarafından ateşte yanmadığı fark edilerek kullanılmıştır. Yunanlılar asbestin bu özelliğinden dolayı lamba fitili, zırh ve giysi yapımında kullanmışlardır. Zamanla mükemmel bir madde olarak bilinen asbest, binlerce farklı malzemede ürünleri güçlendirmek ve yanmaz hale getirmek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (18).

Modern çağda kullanımı ise Kanada'da asbest rezervinin bulunmasıyla başlamıştır. Kanada Jeolojik Araştırmalar Birimi 1840'lı yıllarda bölgenin jeolojik yapısını incelemiş ve 1860'da asbest rezervi keşfedilmiştir ve rezervin keşfiyle 1878'de madencilik faaliyetleri başlamıştır. Bu yeni ürünün endüstriye kazandırılması için üreticiler de hızla çalışmalara başlamıştır (19).

Daha sonra Güney Afrika ve İtalya'da da asbest rezervleri keşfedilmiştir. Fakat bu rezervler Kanada'dakikadar büyük değildir (14). 19. yy.'ın 2. yarısından sonra gemi yapımı, ev aletleri, sanat malzemeleri, filtre yapımı ve otomotivde, ısıya dayanıklı inşaat malzemeleri yapımı, tekstil ürünleri gibi birçok alanda ucuz ve dayanıklı olması nedeniyle yaygın kullanılmıştır (20, 21).

Ayrıca tüm bunlara ilaveten ısı-elektrik yalıtımı ve aşındırıcı etkenlere dayanıklılığı nedeni ile sanayide de asbest kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak 'sihirli mineral' olarak adlandırılan asbest 20. yy.'ın 2. yarısından sonra kanserojen etkilerinden dolayı 'öldürücü toz' olarak ilan edilmiş ve kullanımında kısıtlamalara gidilmiştir (10). Aşağıda verilen listeden de görülebileceği gibi asbest kullanımı dünyada yasaklanıncaya kadar birçok iş kolunda binlerce ürünün imalatında kullanılmıştır. Dolayısıyla günümüzde asbest içeren büyük bir ürün çeşidi ile karşı karşıyayız.

2.3.1. Yapımında Asbest Kullanan Malzemeler

- Ateş yakılan büyük ocaklar ile kazanların duvarlarında yanmaz malzeme olarak (örneğin kömür kalorifer kazanları),
- Elektrik hatları ve kabloların yalıtımında
- Isı ve suya karşı dayanıklı kumaş üretiminde
- Gaz maskelerinde,
- Otomobil, trenler vb. araçların fren balatalarında
- Gemi yalıtımı
- Eski yanmaz eldivenler

- Çimento sanayinde katkı maddesi
- Çatı kaplama ve yalıtım malzemesi olarak, örneğin eternit gibi
- Binaların duvar yalıtım malzemesi olarak
- Yer kaplama malzemeleri olan parke, marley vb. ile bu malzemelerin yapıştırıcısı olarak
- Kalorifer boruları gibi sıcak su borularının etrafında hem yalıtım malzemesiolarak hem de borularda sızdırmazlığı önlemede
- Hazır duvar panellerinde
- Tostmakinesi, elektrikli fırın, saç kurutma makinesi vb. ısı üreten elektrikli ev aletlerinin ısı temas bölgelerinde
- Teflon tencere, tava gibi mutfak gereçleri

2.3.2. Asbest Maruziyetine Neden Olan Meslek Grupları

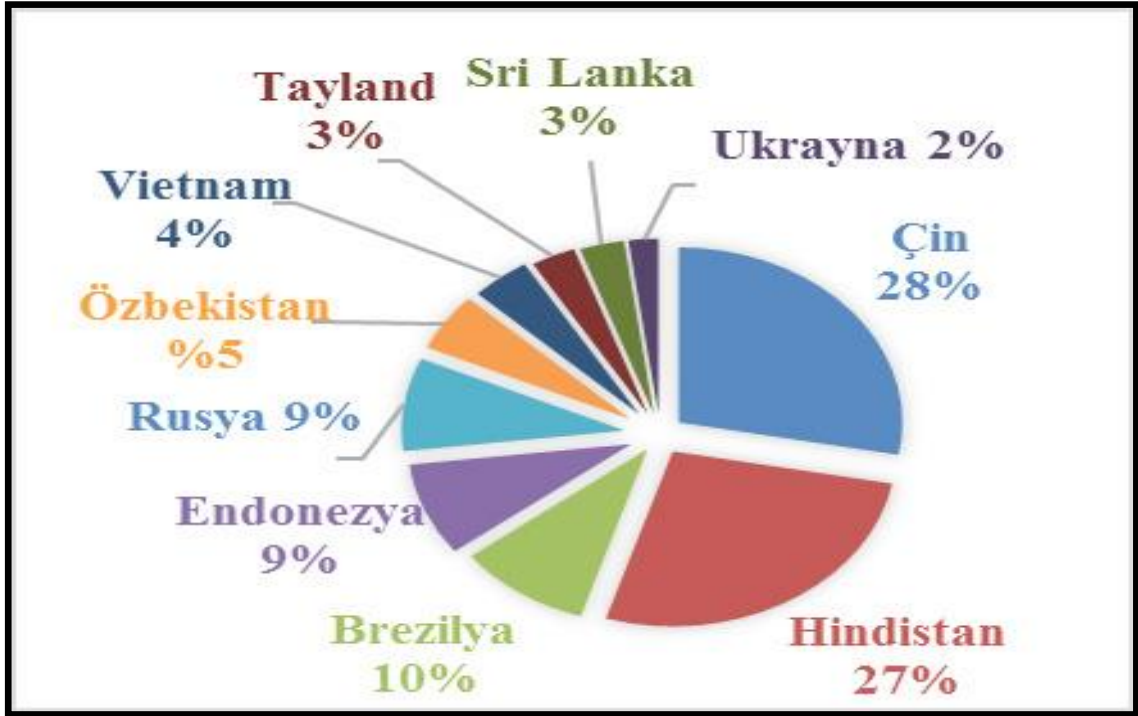
- Buhar ve ateş kazanı yapımcıları
- Kimyacılar
- İtfaiye erleri
- Gaz istasyonu ve yağ rafinerisi çalışanları
- Jeneratör operatörleri ile elektrik santralinde çalışanlar
- Gemi sökümü, tersane ve demiryolu çalışanları
- Yanmaz kumaş üreten tekstil çalışanları, dokumacılar
- Su sistemleri, ısı boruları çalışanları, tamircileri, elektrik hattı döşeyicileri
- Yer döşemecileri
- İnşaat mühendisleri (18).

2.4. Asbest ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Bir zamanlar ‘sihirli mineral’ olarak bilinen asbest; işçi ve toplum sağlığı üzerinde zararlı etkilerinin anlaşılmasından sonra ‘öldürücü toz’ olarak anılmaya başlanmıştır (22). Yapılan çalışmalarla bu zararlı etkilerinin belirlenmesinin ardından asbestin üretim ve kullanımında kısıtlamalara neden olmuş ve ilk olarak İsveç’te yasaklanmaya başlanmıştır (21).

İsveç’in ardından 90’lı yıllarda Belçika ile Hollanda, 2005 yılından itibaren ise AB’ye üye ülkelerde üretim ve kullanımı yasaklanmıştır. Ülkemizde tamamen yasaklanması ise 2010 yılındadır.

Bu yasaklamalarla beraber etkeni asbest olan mezotelyoma olgularında azalma gözlenmiştir (18). Kullanımının yasak olmasına rağmen Brezilya, Çin, Rusya, Kazakistan gibi ülkeler hem bol bulunması hem de ekonomik olması nedeniyle endüstrilerinde kullanılmaktadırlar. Gelir düzeyi düşük, mesleki ve çevresel maruziyet konularında düzenlemelerin bulunmadığı ülkelere asbest ihracatı gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Dünyada 2012 yılında asbestin kullanımı (21)

2.4.1. Türkiye’de Asbest ile İlgili Düzenlemeler

Türkiye’de kırsal alanda evlerde sıva malzemesi olarak, çatı izolasyonu, pekmez toprağı ve çömlek yapımında asbest içerikli toprak kullanılmaktadır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, Türkiye’de kullanılan toprağın daha çok tremolit, bunun yanında krizotil ve antofilit içerikli asbest türleri olduğu gösterilmiştir (23).

Türkiye’de asbest kullanımı ve satışı Çevre ve Orman Bakanlığı tarafından Resmi Gazetede yayımlanarak 20 Mart 2011 tarihinde yürürlüğe giren 27880 sayılı yönetmelik ile yasaklanmıştır. Bu yönetmeliğe göre:

- a) Badana ve sıva, çatı ve zemin toprağı şeklinde taban ve çatı örtüsü
- b) Yol, pekmez, çanak, çömlek yapımında katkı malzemesi
- c) Çocuk pudrası olarak kullanılamaz” denmektedir.

Ayrıca 2013'te 28539 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanan "Asbestle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik" ile "asbest kullanım yasağı, ölçümleri, sınır değerleri, işçiler ve sorumlulukları" da belirtilmiştir.

2.5. Asbest Maruziyeti

Asbeste maruziyet gelişmiş ülkelerde daha çok mesleki olmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde kırsal kesimde insanların günlük yaşamlarında asbest içerikli toprağı sıva ve badana malzemesi olarak, çömlek ya da pekmez yapımında kullanmaları nedeniyle çevresel maruziyet şeklindedir. Ayrıca yaşanan yerin asbest yataklarına yakın olması sebebiyle solunan havadaki lif sayısını artırdığından hastalık riskini de artırmaktadır (24).

A. Mesleki Temas:

- Birinci derecede: Asbest madenleri
- İkinci derecede: Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri, örneğin eternit, tekstil sanayii.
- Üçüncü derecede: Meslek ortamından çevresel temas:
 - İşyeri teması: İş yerlerinde çalışanların kıyafetlerinedeniyle temas,
 - Yerleşim: komşuluk yoluyla temas,
 - Çevresel temas: Yaşam ortamlarında kullanılan bazı malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle genel popülasyonun teması şeklinde sıralanabilir.

B. Kırsal Temas: Kırsal alanda yaşayan insanlarda gerçekleşen temastır (18).

2.6. Asbest Türleri

Yerkabuğundan çıkarılan asbest mineralojik özellikleri bakımından serpantin ve amfibol olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Amfibol grubu düz lif yapısına sahip iken, serpantin grubu daha kıvrımlı ve demetler şeklindedir (25, 26). Bunlardan serpantin grubu; krizotil ve amfibol grubu ise; krokidolit, amozit, antofilit, tremolit, aktinolit olarak sayılabilir.

2.6.1. Serpantin Grubu Asbest

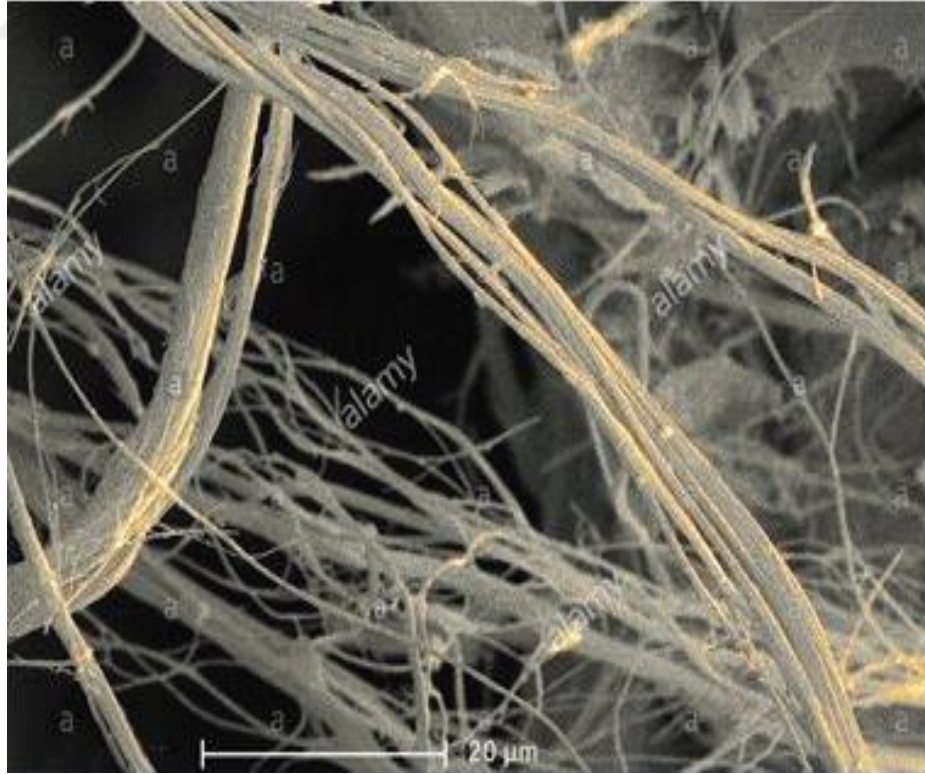
Krizotil

Genel olarak beyaz renkli, ipeksi parlaklıkta olan lifsi yapıda yumuşak ve sulu magnezyum silikattan oluşmaktadır (Şekil 2.2 ve 2.3). Kimyasal bileşimi,

$Mg_3Si_2O_5(OH)_4$ 'dir (27). Kullanımı çoğu ülkede yasak olmakla beraber bazı ülkelerde krizotilin kontrollü kullanımı hala devam etmektedir.



Şekil 2.2. Yan kayaç içinde krizotil asbest damarı



Şekil 2.3. Elektron mikroskobu altında spiral boru şeklinde birbirine dolanmış krizotil lifleri (18)

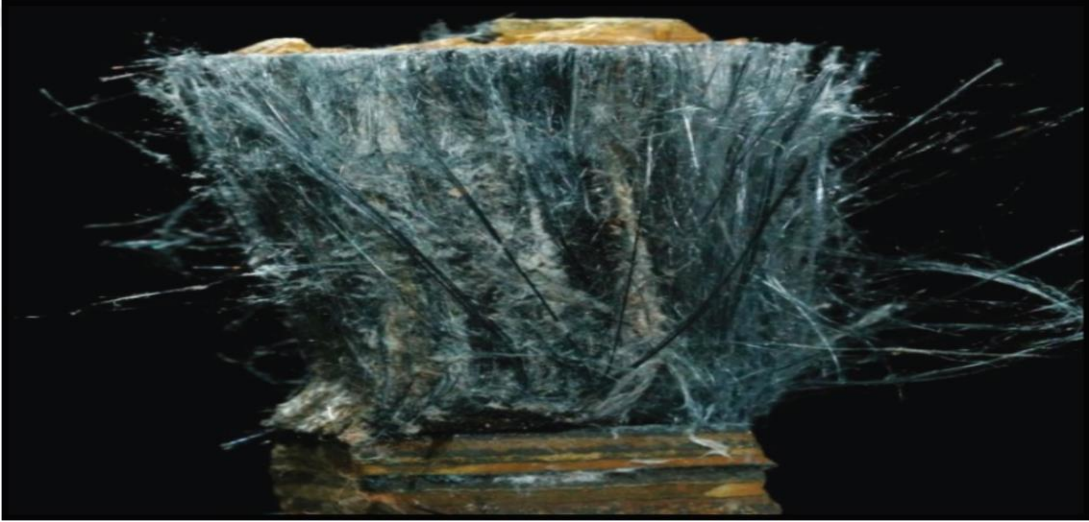
Amfibollere göre krizotil fiberlerinin daha ince olmasından dolayı daha esnektir ve iyi ısı rezistansına sahiptirler. Krizotil asbest, çatı kaplama malzemesi, fren balataları, kasket, çimento, yalıtım malzemeleri, vb. yapımında kullanılmaktadır.

Dünyada endüstriyel alanda %95 oranla en çok kullanılan krizotil lifleridir (28).

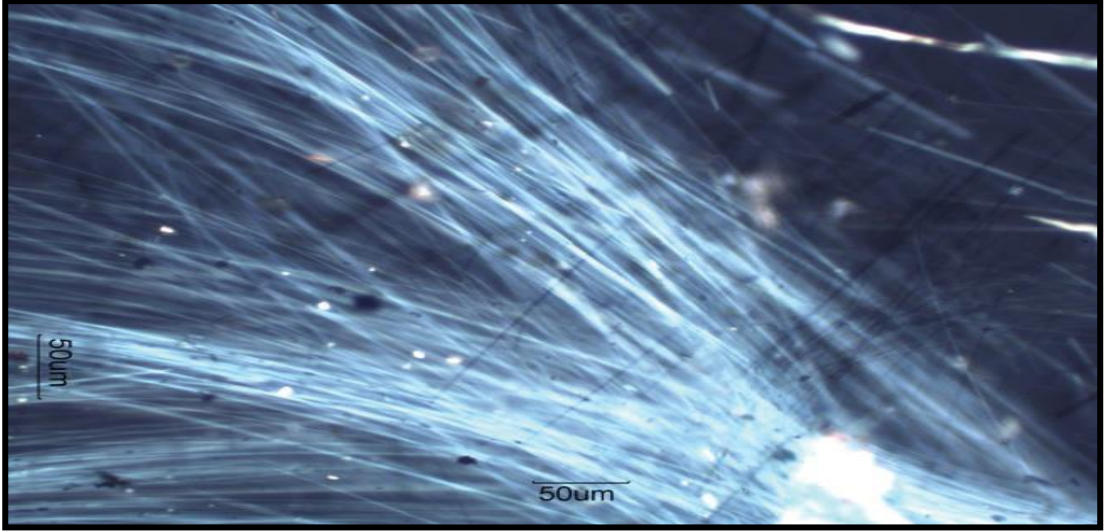
2.6.2. Amfibol Grubu Asbest

Krokidolit

Kimyasal bileşimi $\text{Na}_2(\text{Fe}_{2+}, \text{Mg})_3\text{Fe}^{3+}2\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$ olan asbesttir (27). Krokidolite mavi rengini yüksek soda oranı ve ana kayaçtan gelen demir bileşikleri vermektedir (29). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Krokidolit asbestin makro görünümü



Şekil 2.5. Elektron mikroskobu altında iğne şekilli krokidolit lifleri (18)

Diğer türlere göre lifleri daha kalındır ve bu yüzden solunum yoluyla alındığında akciğerden kolayca atılamaz (Şekil 2.5). Dolayısıyla asbestoz, mezotelyoma ve akciğer kanseri gibi önemli hastalıklara neden olmaktadır. Krokidolitten yapılan ürünler daha çabuk kırılılabildiğinden maruziyet kolaylıkla olmaktadır. Çimento ve yalıtım levhalarında, tavan döşemelerinde, yangından koruma giysilerinde, kimyasal ve ısı yalıtımında, elektrik ve telefon kablolarında, izolasyonda kullanılan sprelerde, asit içeren akü kasalarında, ticari fırın ve buhar borularında kullanılmaktadır (28).

Amozit

Kahverengi, lifsi yapıda demir magnezyum silikattır. Kimyasal bileşimi, $(Fe^{2+})_2(Fe^{2+},Mg)_5Si_8O_{22}(OH)_2$ 'dir (27).

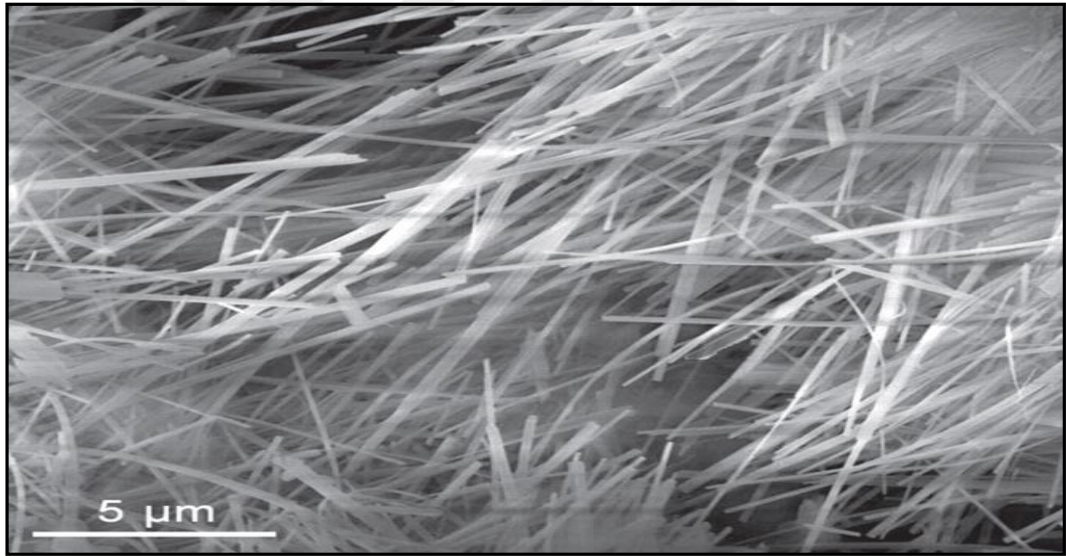
Fiberleri ısı ve gerilmeye çok dayanıklıdır. Isı, tesisat, kimyasal ve elektrik yalıtımları ile yalıtım levhaları, çimento, çatı ürünleri, kasket ve yelken yapımında kullanılmaktadır (28).

Tremolit

Kimyasal formülü $Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$ şeklindedir (27).Lifleri güçlü, esnek, ısıya dayanıklı ve kumaş yapımında kullanılabilen özelliktedir.



Şekil 2.6. Kayaç içinde lifsi tremolit minerali.



Şekil 2.7. Elektron mikroskobunda iğne şekilli tremolit lifleri (18)

Yalıtımda, çatı kaplama ile su tesisat malzemelerinde, boya ve izolasyon, yapımında kullanılmaktadır. Genellikle kahverengi olmakla birlikte şeffaf da olabilir. Çoğunlukla talk ve vermiküitle birlikte bulunmaktadır.

Talk pudra, tebeşir, silgi, kozmetik ürünler, seramik ve ilaç yapımında yumuşak bir mineral olduğundan dolayı kullanılmaktadır. 1973 yılında Amerika'da ticari talk ürünlerinin asbest içermesi yasaklanmıştır.

Vermikülit ise paketlenme ürünleri, yalıtım ve zemin iyileştirmede kullanılan ısıyla genişleyebilen bir maddedir. Dolayısıyla vermikülit kullanıldığında asbeste maruziyet de olabilmektedir (28).

Antofilit

$(Mg,Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$ kimyasal formüle sahip, lifsi yapıda, magnezyumca zengin, bölgesel ya da kontakt metamorfik kayalarda bulunmaktadır (30). Antofilitler genel olarak gri, yeşil ve kahverengi tonlarında renge sahiptirler (31). Bazı çalışmalarda diğer türlere göre daha az zararlı olduğu tespit edilmiş olsa da mezotelyomaya neden olabilmektedir. Bu tür de talk içeren ürünlerde bulunmaktadır (28).

Aktinolit

Kimyasal formülü $Ca_2(MgFe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2$ şeklindedir (27, 29). Genellikle parlak yeşil renkli aktinolit çubuksu ve lifsi yapıda demirli kalsiyum magnezyum silikattan oluşmaktadır (32).

Çoğunlukla vermikülit ile birlikte bulunmaktadır. Yalıtım, hazır beton, bahçe ve yangın önleyici yapı malzemelerinde kullanılmaktadır. Asbestin zararlı olduğu bilinmeden önce inşa edilen yapılarda kullanılan aktinolit içeren malzemelerle hala maruziyet olduğundan günümüzde de tehlikeli madde olarak varlığını sürdürmektedir. Boyalar, alçıpanlar, sızdırmazlık elemanları, birleştirme üniteleri ve çocuk oyuncakları aktinolit içerebilmektedir. Dolayısıyla bireyler farkında olmadan maruziyet olabilmektedir. Maruziyet sonucunda solunum veya sindirim yolu ile alınan lifler akciğerler, kalp ve mideye ulaştığında dokudan atılma ve yıkılmaları mümkün olmamakla beraber zaman içinde hücresel hasara da neden olabilmektedirler (28).

2.7. Asbestin Sağlık Açısından Zararları

Asbeste maruziyet solunum, oral ve dermal temas olmak üzere 3 farklı yolla olabilmekte, ancak her maruziyetin sonucu birbirinden farklılık göstermektedir.

Maruziyetin en tehlikeli yolu solunumdur. Asbest lifleri etkilerini kana geçerek alveol ve akciğer hava kanalları ile doğrudan temas ederek gösterirler (33). Plevral plağın kalınlaşmasıyla, akciğerlerde asbestozis, mezotelyoma ve akciğer kanseri gibi hastalıklar meydana gelir (34). Bu hastalıklar yaklaşık olarak 20 ile 50 yıl arasında değişen bir inkübasyon süresine sahiptirler (35). Asbest ile sigara arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (36).

Asbest liflerinin etkileri; liflerin çapına, uzunluğuna, konsantrasyonuna, maruziyet alanına, fiziko-kimyasal yapısına bağlı olarak değişmektedir. Asbest lifleri maruziyeti sonucunda vücutta biriken kısa lifler makrofajlar tarafından elimine edilirken, uzun lifler uzaklaştırılmamakta ve bunun sonucunda inflamasyon, fibröz, akciğer kanseri, mezotelyoma gözlenebilmektedir (37, 38). Asbestin bu zararlı etkilerinden dolayı Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından asbest “Kanserojen Maddeler” listesinde Grup 1 olarak sınıflandırılmıştır (39).

Asbest maruziyetiyle birlikte vücutta hidrojen peroksit ve oksidatif hasar da artış, DNA demetilasyonu sonucu epigenetik değişiklikler, tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlar, kromozomal ve DNA hasarları oluşabilmektedir. Asbestin farklı türleri farklı toksik mekanizmalara sahiptir. Yapısında demir bulunan amozit ve krokidolit, Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile hidroksil radikali üretimine ve devamında oksidatif strese neden olmaktadır. Organizmada oksidatif hasar sonucu lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı oluşturmaktadır (40).

2.7.1. Asbestin Solunum Yoluyla Oluşturduğu Hastalıklar

Asbeste Bağlı Benign Hastalıklar

- 1) Asbestozis
- 2) Benign plevral hastalıklar
 - Plevral plak
 - Diffüz plevral kalınlaşma
 - Benign plevral efüzyon
- 3) Akciğer parankim hastalıkları
 - Yuvarlak atelettazi
 - Transpulmoner bantlar
 - Diğer akciğer benign nodülleri
- 4) İmmünitede değişik

Asbeste Bağlı Malign Hastalıklar

- 1) Malign mezotelyoma
- 2) Ekstrapulmoner kanserler
 - GİS kanserleri
 - Diğer organ kanserleri

3) Akciğer kanseri(41-44)

2.8. Plevranın Yapısı

Göğüs kafesi başta olmak üzere diyaframı, mediasteni ve akciğer parankimini örten seröz yapıda zardır. Plevranın temel görevi solunum anında akciğerlerin göğüs kafesi içindeki hareketlerini kolaylaştırmaktır. Plevra viseral ve paryetal olmak üzere iki kısma ayrılmaktadır. Viseral plevra akciğerin dış kısmı ve lobar fissürleri, paryetal plevra ise, toraksın iç kısmını örtmektedir. Paryetal ve viseral plevra arasındaki boşlukta az miktarda sıvı bulunmaktadır. Bu sıvıda monosit, makrofaj, lenfosit, mezotel hücreleri ve seyrek polimorf lökositler bulunmaktadır (45).

2.8.1. Plevra Tümörleri

Plevra tümörleri 2004 Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflamasında mezotelyal tümörler, lenfoproliferatif hastalıklar, mezenkimal tümörler olmak üzere 3 başlık altında incelenmektedir (46).

Tablo 2.1. Plevra tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü'ne göre histolojik sınıflandırılması

1.Mezotelyal tümörler

1.1.Diffüz malign mezotelyoma

- Epiteloid mezotelyoma
- Sarkomatoid mezotelyoma
- Desmoplastik mezotelyoma
- Bifazik mezotelyoma

1.2.Lokalize malign mezotelyoma

1.3.Mezotelyal orjinli diğer tümörler

- İyi diferansiye papiller mezotelyoma
 - Adenomatoid tümör
-

2. Lenfoproliferatif tümörler

1. Primer effüzyon lenfoması
 2. Piyotoraksla ilişkili lenfoma
-

3. Mezenkimal tümörler

1. Epiteloid hemanjioendotelyoma
 2. Sinovyal sarkom
 3. Soliter fibröz tümör
 4. Plevranın kalsifiye tümörü
 5. Desmoplastik yuvarlak hücreli tümör
-

2.9. Malign Mezotelyoma

Diffüz Malign Mezotelyoma (DfMM) plevradaki mezotelyal hücrelerden kaynaklanan, diffüz pattern gösteren ya da plevral yüzeyden dışa doğru ilerleyen malign tümördür. Plevranın en sık görülen malign tümörüdür (47). Malign mezotelyoma terimi genellikle diffüz malign mezotelyoma yerine kullanılmaktadır (48).

2.9.1. Epidemiyoloji

60 yaş üzeri bireylerde daha sık görülmekle birlikte yaş dağılımı geniştir ve nadiren çocuklarda da görülür (49). MM normal populasyon için oldukça nadir bir

tümördür ve milyonda 1-2,2/yıl oranında görüldüğü bildirilmiştir (50, 51). Görülme sıklığı endüstride asbest kullanımının artması ile 20.yy'ın başlarında artış göstermektedir (52). DSÖ'ye göre mezotelyomanın 1994 ve 2008 yılları arasında yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı milyonda 4.9, ölümden ortalama yaş 70 ve erkek / kadın oranı 3.6:1'dir (53). Avustralya, Fransa ve İngiltere'de ise MM insidansının daha yüksek olduğu ve bu oranın artmaya devam ettiği bildirilmiştir (47).

Türkiye'de asbeste en yoğun temas bölgeleri Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas ve Diyarbakır'ın bazı bölgeleridir (54, 55). Türkiye'de insidans ile ilgili kesin bir bilgi vermek mümkün olmamakla birlikte, görülme sıklığı milyonda 43 ile 50 arasında olduğu, Kapadokya bölgesinde erionit temasının olduğu köylerde ise milyonda 996'ya çıktığı belirtilmektedir (56).

2.9.2. Etiyoloji

Malign mezotelyoma tanısı alan hastaların yaklaşık %70- 80' inde asbeste maruziyet mevcuttur (57). MM'nin latent periyot dönemi ortalama 30-40 yıldır (58). Asbest ve eriyonit maruziyeti MM etyolojisinde bilinen en önemli nedenlerdendir. Amfibol ve serpantin olmak üzere iki gruba ayrılan asbestin endüstride kullanılmasına izin verilen türü serpantin grubudur. Serpantin grubu asbest fibrilleri asbestozisde %95 oranında görülür, kolay parçalanır ve vücuttan hızlı temizlenir. Amfibol grubu fibriller ise %5 oranında görülmekte olup ince, uzun fibrillerdir (59-61). Amfibol liflerin biyolojik ortamdan atılım yarı ömrü 7 yıl civarındadır (62). Dolayısıyla vücutta daha uzun kalırlar ve karsinojenik etkileri daha fazladır (60, 61). Asbest lifleri için karsinojeniteyi belirleyen faktör daha çok fiziksel yapılarıdır. Boy ve en oranı 3/1'den fazla olan liflerin daha karsinojenik olduğu ve bu oranın artmasıyla karsinojenitenin de arttığı ileri sürülmektedir (63).

2.9.3. Makroskobik Özellikler

Malign mezotelyoma genel olarak efüzyonun eşlik ettiği serozal kalınlaşma ile başlar. Buna bağlı olarak hastaların çoğunda nefes darlığı gelişir. Makroskobik görünüm hastalığın saptandığı zamana göre değişir. Erken evrelerde pariyetal ya da viseral plevra yerleşimli multipl küçük nodüllerle karakterizedir. İlerleyen dönemlerde nodüllerin birleşmesiyle viseral ve pariyetal plevra birbirine yapışarak, pleural kalınlaşma ve akciğerde çekilmelere neden olur.

Tümörün kıvamı jelatinöz ve solid (katı) arasında farklılıklar gösterir ve tümör içerisinde loküle sıvı birikimleri görülebilir. Son dönemlerinde ise, serozal boşluğu doldurup alttaki organı sıkıştırarak yayılır.

Yayılım sıklıkla interlober fissürler boyunca akciğer alt loblarına, diyafram, göğüs duvarı, mediasten ve perikarda olur. Hastalık bazı olgularda lenf düğümü metastazına bağlı mediastinal ya da hiler kitleler şeklinde ortaya çıkar (46, 64).

2.9.4. Mikroskopik Özellikler

Malign mezotelyoma histopatolojik olarak çok değişik morfolojide olmasından dolayı birçok malign tümörle karıştırılabilirler. Üç alt tip olarak sınıflandırılmaktadır. Bunlar; epiteloid, sarkomatoid ve bifazik (mikst) mezotelyomadır. Sarkomatoid mezotelyomanın bir formu olan desmoplastik mezotelyoma farklı morfolojisi nedeniyle ayrı bir tip olarak da sınıflandırılabilir.

Epiteloid tip, mezotelyomaların %60'ını oluştururken, %30'u bifazik ve geriye kalan %10'u da saf sarkomatoid tiptir. Bu alt tiplerin kendi içerisindeki histolojik alt tipleri arasında, hastalığın gidişi ve tedavisi açısından farklılık bulunmamaktadır. Ancak diğer tümörlerle ayırıcı tanısı için bu alt tiplerin patoloğlar tarafından ayırt edilmesi önemlidir (46, 65, 66).

2.9.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Malign mezotelyoma, doğumdan itibaren asbest veya erionit içeren ortamlarda yaşayanlarda 20-30'lu yaşlarda klinik belirti ve bulgu vermeye başlar. Semptomların süresi 2 haftadan 2 yıla kadar uzayabilmektedir.

Genellikle hastalar ilk olarak nefes almada zorlanma ve göğüs ağrısı şikâyetleri ile doktora başvururlar. Bulguların yaklaşık %60'ı non plöretik göğüs ağrısından yakınırken, nefes alma zorluğu bulguların %50-70' inde mevcuttur (67).

Bu şikâyetlere ek olarak ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik bulgular da gözlenebilir. MM olgularında metastaz azdır. Ancak hastalığın ileri safhalarında metastaz oranı da artmaktadır (68).

2.9.6. Fizik Muayene Bulguları

Tümör çoğu hastada tek taraflı olup genellikle sağ tarafta olmaktadır. Tümörün plevra boyunca yayılmasından dolayı tutulan tarafta kostalar birbirine yaklaşır, omuz

çöker ve tek taraflı çökük bir toraks saptanır. Nadiren deri altında nodüller palpe edilir (68).

2.9.7. Malign Mezotelyoma'da Görüntüleme Yöntemleri

a) Akciğer Grafisi

Malign mezotelyoma vakalarında, plevral sıvının alttaki yapıları örtmesinden dolayı akciğer grafilerinde yalnızca plevral sıvı veya plevral kalınlaşma saptanırken sıvının az olduğu veya olmadığı vakalarda ise nodüler veya düzensiz bir plevral kalınlaşma görülebilir. Mediastinal plevranın tutulduğu olgularda mediastinal yüzde düzensizlik izlenmektedir (69).

b) Toraks Bilgisayarlı Tomografisi

Bilgisayarlı Tomografi (BT), MM şüphesi olan her olguda artık rutin kullanılan radyolojik bir yöntemdir. BT ile bakılan olgularda plevral kalınlaşma %92, efüzyon %74 ve plevral kalsifikasyonlar %20-50 oranında bulunur. Ayrıca tek taraflı plevral plaklar ve fibrotik kalınlaşmalar da bulunur. Toraks BT'de tüm plevral yüzeylerin tutulumu ve plevradaki kalınlaşmanın 1 cm' den daha fazla olması gibi bazı bulgular tanıyı destekler (70, 71).

c) Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Malign mezotelyoma hastalarında MR rutin olarak kullanılmaz. Fakat toraks BT'nin yetersiz olduğu durumlarda göğüs duvarı, diyafram ve lenf nodu tutulumlarını belirleme de kullanımı önerilmektedir (72).

d) Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

2-Floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET), malign lezyonları benign lezyonlardan ayırmada kullanılmaktadır. İşaretlenmiş glukozun tüketildiği yerler bu aktivitenin görüntülenmesine dayanır. PET'deki standart alım değeri (SUV: standardized uptake value) sağkalım ile ters orantılı bulunmuştur (73). Anatomik ve metabolik görüntünün birleştirilmesiyle oluşan PET-BT'nin dezavantajı ise yüksek maliyetli ve yanlış pozitif sonuç vermesidir (74).

2.9.8. Malign Mezotelyomada Laboratuvar Bulguları

Malign mezotelyoma için spesifik bir laboratuvar tetkiki mevcut değildir. MM'li hastaların çoğunda yüksek sedimentasyon hızı ve anemi saptanabilir. Birkaç seride, hastaların bir kısmında trombosit sayısında artış gözlemlenmiştir ancak hiçbiri MM'ye özgün değildir. Bu bulgular diğer malign hastalıklarda da saptanabilen bulgulardır (69,75-77).

Malign mezotelyoma olgularının büyük çoğunluğunda plevral sıvı izlenmekle birlikte, plevral sıvı örneklerinde MM için özgün ve duyarlılığı yüksek parametreler tanımlanamamıştır. Plevral sıvı görünümü hastaların yarısında hemorajiktir ve eksüda vasfında olup lenfosit oranı yüksektir. Kümeler halinde toplanmış mezotelyal hücrelerin görülmesi malign tümöral gelişim lehine değerli bir bulgudur. MM'nin metastatik malign plevral hastalıktan, benign plevral hastalıktan ve benign asbest plöreziden ayırımında etkili olabilecek serum tümör belirteçleri belirlenmesine yönelik oldukça kapsamlı çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmalarda hiyalüronik asit (HA), osteopontin (OPN), mesotelin ve megakaryosit güçlendirici faktör (MPF) söz konusu amaçlara yönelik belirteçler olarak bildirilmiştir (78, 79). Ama buna rağmen spesifik, yüksek duyarlıklı, hızlı sonuç verebilen ve prognoz tahmini yapabilen bir biyolojik belirteçten bahsetmek mümkün değildir.

2.9.9. Tanı

Malign mezotelyomalı hastaların ilk değerlendirilmesinde kullanılan fizik muayene, laboratuvar bulguları ile radyografik yöntemler tanı için spesifik değildir. MM tanısı için doku histopatolojik incelemelerle beraber anamnez, fizik muayene, radyoloji ve diğer laboratuvar bulgularının da önemli olduğu ve bu tetkiklerin bir bütünlük içerisinde ele alınarak değerlendirilmesi gerektiği tavsiye edilmektedir (69, 80, 81).

2.9.10. Malign Mezotelyoma'da Evreleme

Evreleme Uluslararası kanser savaş örgütü (Union Internationale Contre le Cancer) UICC'in TNM (tümör-nod-metastaz) sistemi ve (International Mesothelioma Interest Group) IMIG'in yeni evreleme sistemi (Tablo 2.3) ve Butchart sistemi ile yapılmaktadır (Tablo 2.2). Bunlardan Butchart teşhiste yetersiz olup IMIG'in yeni evreleme sistemi teşhisi en iyi gösteren sistemdir (82). Doğru evreleme hastalığın tayini ve tedavi seçeneklerini belirlemede oldukça önemlidir.

Tablo 2.2. Butchart sistemi (31)

Evre	Tanım
1	Tümör paryetal plevra kapsülü içinde sınırlı, Örneğin; ipsilateral plevra, akciğer, perikard ve diyafragma tutulumu
2	Tümör göğüs duvarı veya mediastinal yapıları (özefagus, kalp, karşı plevra, lenf nodları) invaze etmiş
3	Tümör diyafragmaya penetre olmuş, peritonu ve karşı plevrayı tutmuş, göğüs dışı lenf nodu tutulumu
4	Uzak organ metastazları

Tablo 2.3. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (T: Tümör) (31)

T1a	Tümör ipsilateral pariyetal plevrayı ve/veya mediastinal, diyafragmatik plevrayı tutmuştur, visseral plevra tutulumu yoktur.
T1b	Tümör tüm ipsilateral pariyetal plevral yüzeylerin yanı sıra minimal de olsa visseral plevrayı tutmuştur.
T2	Tümör tüm ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Diyafragma kası -Visseral plevra altındaki akciğer parankimi
T3	Lokal olarak ilerlemiş ancak çıkarılabilen tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Endotorasik fasia -Mediastinal yağ tabakası -Göğüs duvarı yumuşak dokularına yayılmış, çıkarılabilir konumda tek bir tümör odağı -Perikardın nontransmural tutulumu
T4	Lokal olarak çok ilerlemiş, çıkarılamayan tümör evresidir. Tümör ipsilateral plevral yüzeylerle (pariyetal, mediastinal, diyafragmatik, visseral plevra) birlikte, aşağıdakilerden en az birini tutmuştur: -Göğüs duvarında multifokal tümör kitleleri vardır, beraberinde kot destüksiyonları olabilir -Tümör direkt diyafragmayı geçerek peritona ilerlemiştir -Karşı plevra tutulumu -Bir veya daha çok mediastinal organ tutulumu -Spinal kord invazyonu -Perikardın iç yüzeyi (efüzyonlu veya efüzyonsuz) ve beraberinde miyokard tutulumu

Tablo 2.4. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (N: Node) (31)

Nx	Bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor.
N0	Bölgesel lenf bezi tutulumu yok.
N1	Aynı taraf bronkopulmoner veya hiler lenf bezi metastazı.
N2	Subkarinal ya da aynı taraf mediastinal veya internal meme lenf bezlerine metastaz.
N3	Karşı taraf mediastinal, internal meme; aynı veya karşı taraf supraklavikular lenf bezlerine metastaz.

Tablo 2.5. Malign mezotelyomada IMIG, TNM sınıflaması (M: Metastaz) (31)

Mx	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

Tablo 2.6. Malign mezotelyomada evreleme (E: Evre)

Evre 1	Evre3
Ia: T1aN0M0	T3N0-2M0
Ib: T1bN0M0	T1-3N1M0
	T1-3N2M0
Evre 2	Evre4
T2N0M0	T4N0-3M0-1
	T1-4N3M0-1
	T1-4N0-3M 1

2.10. Çalışmada Kullanılan Biyobelirteçler

2.10.1. Periostin

Periostin 90 kDA ağırlığında, ekstraselüler olarak salınan, yapısal olarak adhezyon molekülüne benzeyen ve ilk olarak osteoblast hücrelerinde tespit edilen fakat diğer organların mezenkimal dokularında da bulunan bir moleküldür. Periostin sadece kemikle sınırlı olmayıp aynı zamanda kollajenden zengin fibröz dokuda, özellikle de mekanik strese maruz kalan periodantal ligamen, kalp kapakçıkları ve tendonlarda da bulunur (83, 84). İnsanda 13q13.3 kromozomunda lokalize olmuştur (85). Kemik immuno-histokimyasal incelemelerinde periostin, N-terminal parçasını tanıyan antikorla, kalvaria ve uzun kemiklerdeki periosteumun ekstrasellüler matriksinde tespit edilmiştir. Fakat periostin mRNA'sı sadece periosteum hücrelerinde tespit edilmiş olup, esas kemik hücreleri olan osteoblast ve osteositte gösterilememiştir (86). Sonuç olarak periostin yüksek olarak embriyogenez ve kemik büyümesinde oluşmaktadır. Erişkinlerde mekanik strese ve kırık iyileşmesindeki kemik oluşumunda, periostin salınımında artış olması da önemlidir.

Periostinin ilk defa biyobelirteç olarak kullanılabileceği ile ilgili çalışma Woodruff ve arkadaşları tarafından Th2'ye bağlı inflamasyonda yapılmış olup çalışmada periostinin gen ekspresyon mikrodizin analiziyle astımlı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde arttığı, kortikosteroid tedavisine yanıt verdiği ve tedavi sonrası azaldığı tespit edilmiştir. (87)

Jia ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise kontrol altında olmayan ciddi astımlı hastalardan serum, balgam örneği alınmış ve bronkoskopi uygulanmıştır. Serum periostin düzeyi; doku eozinofili, serum IgE, serum eozinofil düzeyi ve ekshalde havada fraksiyone nitrik oksite (FENO) göre daha iyi belirteç olduğu düşünülmüştür. Ayrıca serum periostin düzeyinin balgam ve serum nötrofil düzeyleriyle korele olmaması eozinofilik inflamasyonda periostinin biyobelirteç olarak anlamlılığını arttırmıştır. (88)

Farelerle yapılan bir çalışmada ise periostinden yoksun ve normal farelere aspergillus fumigatus antijeni uygulaması sonrasında bronkoalveoler lavajda eozinofil düzeyi incelenmiştir. Periostinden yoksun farelerde anlamlı derecede eozinofil düzeylerinde azalma görülmüştür ve akciğerde periostinin eozinofilik inflamasyonda rol oynadığını tespit etmişlerdir (89).

Yapılan bir diğer çalışmada periostin salınımının erişkin farelerde kalp, vasküler ve çizgili kas hasarı ile kemik kırıklarından sonra arttığı gözlenmiştir (90, 91). Ayrıca

periostinin; kolon, mesane, meme, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, baş/boyun, ağız ve pankreas kanseri gibi çeşitli tümörlerde arttığı gösterilmiştir. Periostindeki artışın, tümörlerin kötü seyirli ve mortalitenin yüksek olması ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (92).

Periostinin daha iyi anlaşılabilmesi, izoformlarının gösterilmesi ve tüm fonksiyonlarının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (93).

2.10.2. Ekstrasellüler Matriks Proteinler (ESM) ve Tenascin-C

Çok hücreli organizmaların özelleşmiş hücreleri ekstrasellüler matriksle (ESM) çevrelidir. Ekstrasellüler matriks elemanları tüm dokuların hem yapı hem de fonksiyonlarının sağlanmasında önemlidir (94). Ekstrasellüler matriks elemanları proteoglikanlar ile fibröz proteinlerden oluşur. Fibröz proteinler, kollajen ve elastin gibi yapısal proteinlerden ve fibronektin, laminin, tenaskinler, vitronektin gibi yapıştırıcı proteinlerden oluşmaktadır.

ESM hücre yüzey reseptör etkileşimleri, hücreSEL büyüme-farklılaşma, hücre göçü ve hayatta kalmayı sağlayan özelliklere de sahiptir. ESM glikoproteinlerden Tenascin ailesi (Tenascin-C, R, W, X ve Y); embriyoda özellikle nöral, iskelet ve vasküler gelişim sırasında etkilidirler. Tenere ve nasci (doğmak, büyümek, gelişmek) kelimelerinin birleşmesinden oluşmaktadır. Bu glikoproteinler ayrıca yetişkinde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi, vasküler hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazda artmaktadır. Tenascinlerin salınımı çok çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, vazoaktif peptidler, ESM proteinleri ve biyomekanik faktörler tarafından düzenlenir (95).

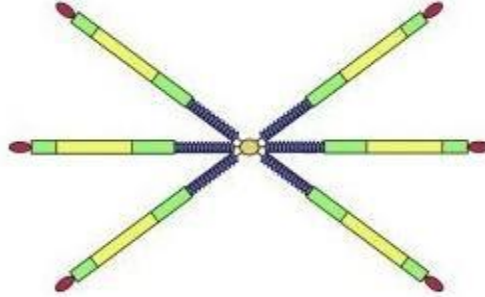
TN-Y bağ dokuda ve beyinde eksprese edilen kas gelişimini düzenleyen bir proteindir.

TN-X'i tanımlayan gen loküslerindeki değişimler sonucu immün yetmezlik, adrenal hiperplazi, romatid artrit, Ehlers-Danlos Sendromu, ekstremitte anomalileri, vasküler bozukluklar ve yara iyileşmesinde bozulma gözlenmektedir.

TN-W nöral krista yolunda eksprese edilir ve bazı gelişimsel durumlarda TNC ile birlikte salınım gösterir. TN-R; restriktin olarak bilinir. Gebeliğin geç döneminde ve doğum sonrası miyelinizasyon süre gelişimdeki miyelinizasyon sürecinde oligodendrisitlerce sentezlenir (95, 96).

Tenascin-C (Sitotaksin) (TN-C)

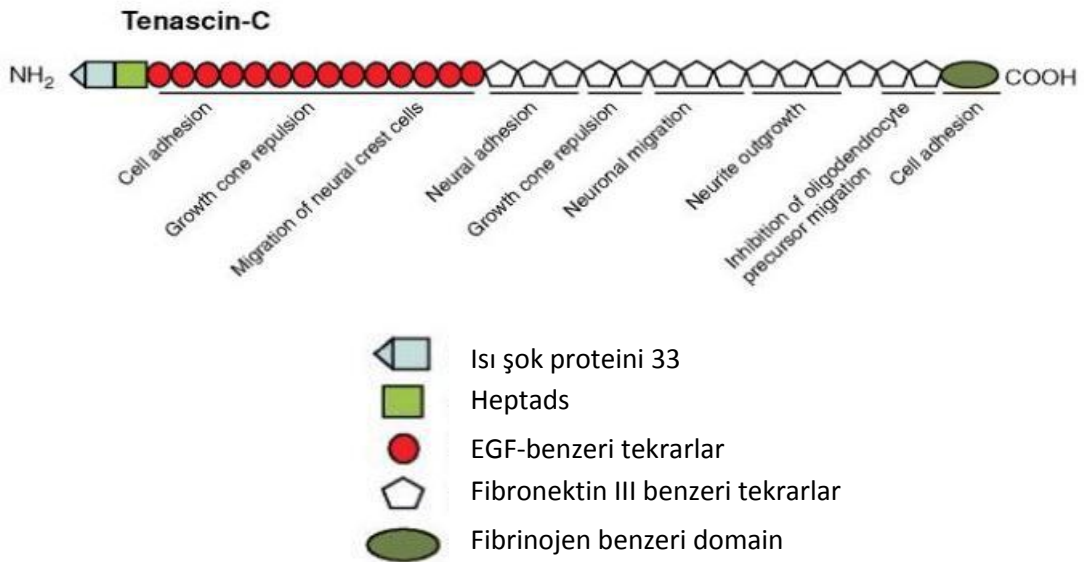
Tenascin-C sağlam bir monomer ve heksamer toplanmasıyla oluşan 300 kDa civarında büyük bir ekstrasellüler matriks molekülüdür (97, 98). (Şekil 3.1)



Şekil 2.8. Tenascin-C'nin heksamer yapısı (99)

İlk tanımlandığı dönemde miyotendinöz antijen, glial/mezenkimal ekstrasellüler matriks antijeni, sitostatin, J1220/200, nöronektin ve hexabrachion gibi farklı şekillerde isimlendirilmiştir (100). Tenascin-C polipeptit bir yapıdan oluşmaktadır;

- Amino terminal (TA) domain, diğer Tenascin-C'ler ile bağlantıyı sağlar.
- Epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri tekrarlayan domainleri.
- Fibronektin tip III domain.
- Distal globular fibrinojen homolog domain.(Şekil 3.2)



Şekil 2.9. Tenascin-C üzerindeki bölgeler (101).

Amino terminal domain N-terminal uçtur ve heksamerkarbon yapısının oluşumunu sağlar. Bu kısım içerisinde ısı şok proteini 33 (heat shock protein - hsp 33) yer alır ve TN-C'nin hücre içi toplanmadan sorumlu olabileceği düşünülmektedir (102).

Bir sonraki bölge EGF benzeri sürekli tekrarlar içerir. EGF benzeri tekrarlardan oluşan kısım hücre adezyonunu ve hareketini sağlar (103). Fibroblastlar, glialar ve nöronlarda adezyon görevi yaptığı düşünülmektedir (104).

Sonraki parça fibronektin-III benzeri tekrarlar içerir ve aminoasit zincirlerinden zengindir (105).

Son kısım C-terminal domain fibrinojen benzeri görev yapar ve aynı zamanda endojen bağlayıcı olarak, köprü benzeri reseptörü (TLR-4) bağlayan protein bölgesidir (106,107-111).

Fibronektin III tekrarlarında pre-mRNA üzerindeki farklı bağlanmalardan dolayı çeşitli boyut ve işlevde TNC formları oluşur. Bu farklı formlardaki TN-C'lerin ağırlıkları 171, 3-240,8 kDa arasında değişim gösterir (112). TN-C glikolize olarak boyut değiştirebilir (113). 9q 33'deki bir gen tarafından kodlanır. Yetişkinde farklı formları nadirdir (114). TN-C'nin çeşitli hücre türleri içinde büyüme faktör-b, tümör nekroz faktör-a (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve platelet-türevli büyüme faktör tarafından uyarıldığı tespit edilmiştir (115,116). TN-C fizyolojik olarak embriyogenez, yaraların iyileşmesi, hücre proliferasyonu, farklılaşması, hareketliliği, sinir rejenerasyonu ve doku onarımı ile ilişkili hücresel fonksiyonları düzenler (117).

Embriyolojik dönemde TN-C sinir uçları, merkezi sinir sistemi, kardiovasküler sistem ve akciğerlerde saptanmıştır. Kalp kapaklarında TN-C üretimi fizyolojik ve patolojik koşullar altında farklılık gösterir. Normal kapaklarda, TN-C ağırlıklı olarak endotel hücreleri altında bazal membran üzerinde dağılmıştır; oysa üretim olmamasına karşın stenotik kapaklarda kapakların derin tabakalarında immünreaktivite bulunmuştur (118, 119).

TN-C, beyin korteksi ve serebellumda nöronal göçü sağlamaktadır (120). Periferik sinir sisteminde TN-C, miyelinizasyon sırasında schwann hücreleri tarafından eksprese edilir. Sinir sisteminin dışında iskelet, bağ doku ve vasküler doku morfogenezi sağlar (121).

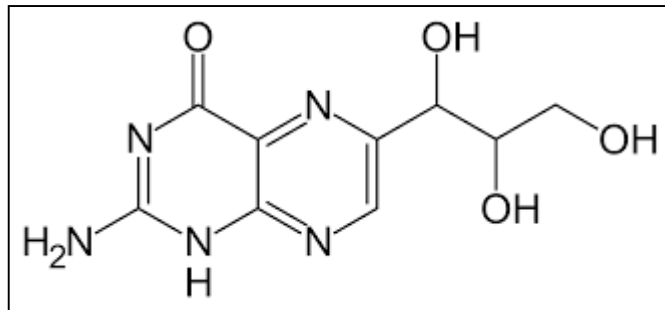
Normal yetişkin dokusunda çok düşük düzeylerde bulunmuştur. Yetişkinlerde yara iyileşmesi, sinir yenilenmesi, vasküler hastalıklar, tümör gelişimi ve metastazda artmaktadır (104).

Tenascin-C patolojik olarak kanser progresyonu, metastaz, tümör anjiogenezisi, kardiyak ve vasküler hastalıklar gibi pek çok patolojik durum da rol oynar (117).

TN-C doku hasarı durumunda hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçte kök hücrelerinin şekillenmesinde görev alır. TN-C doku mikroçerçevesindeki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler; dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) tarafından düzenlenir (122, 123). TN-C hücre hasarının erken evrelerini göstermede hassastır ve inflamasyonun derecesi ile orantılıdır. TN-C'nin epidermal büyüme faktörü benzeri görev yapan kısımları yaşamsal süreçlerini belirlerken distal globüler fibrinojen homolog parçaları sitokin üretim stimülasyonu ile ilişkili olarak düşünülmektedir (106, 124). Genel olarak in vitro çalışmalarda sitokinler, anjiotensin II ve hemodinamik mekanizmaları içeren kardiovasküler hastalıklardaki birçok faktörün TN-C üretiminde yeniden düzenlenmeye neden olduğunu göstermiştir (114). TN-C hücre göçü, proliferasyon ve diğer mekanizmalar arasında onkojenik sinyal molekülleri ve pro-enflamatuvar hücre sinyal indüksiyonunu düzenler. Kanser ilerlemesinde inflamasyonun etken rolü göz önüne alındığında, ortak mekanizmalar her iki olayda TN-C tarafından kontrol edilebilir. TN-C'nin kronik enflamasyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz ve kanser gibi yüksek TN-C üretimiyle ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (105).

2.10.3. Neopterin (NT)

Neopterin, hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN- γ stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen bir pteridin türevidir (125, 126)



Şekil 2.10. Neopterin kimyasal yapısı

NT, 2-amino-4-okso-6-(1',2',3'-trihidroksipropil) pteridin yapısındadır. Pteridin, pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuştur. Kapalı formülü $C_9H_{11}N_5O_4$ 'tür. (Şekil 3.3) Molekül ağırlığı düşük olup 253,22 daltondur. NT'nin D-eritro, L-eritro, D-treo, L-treo izomerleri bulunmaktadır (127). İnsan metabolizması için D-izomeri önemlidir. Vücudumuzda dihidro ve tetrahidroneopterin olarak bulunur ve monosit ve makrofajlarda GTP (Guanozin tri fosfat) Siklohidrolaz-1 enzimi aracılığıyla GTP'den sentezlenmektedir (125, 128).

Neopterin (NT) Sentezi ve Metabolizması

Guanozin trifosfat, siklohidrolaz-1 enzimi ile 7,8-dihidroneopterin trifosfata (NH₂TP) dönüştürülür ve bu dönüşüm pterin biyosentezinde hız kısıtlayıcı bir aşamadır. NH₂TP'den 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH₄) ve NT oluşturulmaktadır. Vücudumuzda monosit/makrofaj haricinde tüm hücrelerde GTP'tan BH₄ sentezlenebildiği halde, monosit/makrofaj enzim eksikliği olması durumunda NH₂TP, BH₄'e dönüşemeyerek NT'ye dönüştürülür (125, 126, 129, 130).

Bütün insan hücreleri, GTP'den BH₄ oluşturmaktadır. Ancak, 6 piruvoiltetrahidropterin sentetaza (PTPS) sahip olmayan monosit ve makrofaj hücrelerinde, 7,8-dihidroneopterin trifosfatın hidrolizi ve oksidasyonu sonucu NT oluşmaktadır (131). IFN- γ makrofajlarda GTP siklohidrolaz I aktivitesinin en güçlü indükleyicisi olup, T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler tarafından oluşturulmaktadır. Hücrel immün yanıt sırasında aktive T lenfositler tarafından IFN- γ salınımı ve NT üretimi uyarılmaktadır. NT konsantrasyonu IFN- γ aktivitesini yansıttığı için sistemik immün aktivasyonun göstergesi olduğu, dolayısıyla da IFN- γ 'yı oluşturan T lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerinin de aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. 7,8-dihidroneopterin ve NT oranı sabittir. Bu nedenle NT konsantrasyonu in vivo GTP siklohidrolaz I aktivitesinin, dolayısıyla da makrofaj aktivasyonunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Endotel hücreler, B-lenfositler veya böbrek hücreleri gibi hücre tiplerinde de NT oluşumu gösterilmiştir; ancak monosit ve makrofajlara oranla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (132).

Neopterinin Klinik Önemi

Monosit/makrofaj aktivitesinin çok olduğu hastalıklarda NT yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Hücrel immün yanıt düzeyi ve hastalık ilerlemesini erkenden belirlemek için vücut sıvılarında NT ölçümü yardımcı olmaktadır

(125). Genellikle NT salınımı T lenfositlerin proliferasyonu maksimuma ulaşmadan 3 gün önce başlar ve spesifik antikorlar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin üretiminde yükselme gözlenir. Bu yüzden NT erken dönem inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilir (125, 128, 133).

NT ölçümleri organ nakillerinin takibinde immünolojik komplikasyonların tespiti için önemlidir (128). NT birçok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidiş, prognoz ve tedaviye yanıt açısından vücut sıvılarında değerlendirilmiş ve neredeyse tümünde kan ve idrarda yüksek olarak tespit edilmiştir (125, 130, 134).

2.10.4. YKL – 40

YKL-40, akut ve kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen yeni bir inflamatuvar belirteçtir. İsmi, N- terminal aminoasitleri, tirozin (Y), lizin (K), lösin (L), ve molekül ağırlığı 40 kDa'dan alan, kitin bağlayıcı bir proteindir (135, 136). Aynı zamanda insan kıkırdak glikoprotein-39 (HCgp39) ya da kitinaz-3 benzeri protein 1 (CHI3L1) isimleri ile de bilinmektedir (137, 138). İnsan YKL-40 proteinin geni kromozom 1q31-q32' de bulunmaktadır (139). YKL-40, tek polipeptid zincirden oluşur ve bu zincirde 383 aminoasit bulunmaktadır (137). Kitinaz benzeri bir protein olan YKL-40 kitin bağlama bölgelerine sahip olmasına rağmen, kitinaz aktivitesi göstermemektedir. Kitinazlarda katalitik aktivite için gerekli temel aminoasitler aspartik asit ve glutamik asittir. İnsan YKL-40 proteininin katalitik bölgesindeki glutamik asidin lösine mutasyonu, kitinaz aktivitesini önlemektedir (139). Ayrıca Dupont ve ark.'nın yaptığı çalışmada YKL-40'ın herhangi bir enzim aktivitesi veya fonksiyonuna sahip olduğu belirlenmemiştir (140).

Damar düz kas hücrelerinden yüksek miktarda salgılanmakta olup, sinoviyal hücrelerden, artiküler kondrositlerden, aktive nötrofillerden, kanser hücrelerinden de salındığı gösterilmiştir. Diferansiasyonun son aşamasındaki makrofajlar, YKL-40 için majör kaynaktır (135, 141-143). Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken safhasındaki aktive makrofajlardan yüksek oranda YKL-40 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (144). Yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalığı olanlarda, sağlıklı kontrollere göre YKL-40 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında yapılan bir diğer çalışmada ise kontrol grubuna göre daha yüksek serum YKL-40 düzeyleri tespit edilmiştir (145).

Fizyolojik etkileri ve hangi mekanizma ile etki gösterdiği tam açıklanamamış olmasına rağmen çeşitli immünohistokimyasal çalışmalarda artmış metabolik aktivite

gösteren ve proliferen olan dokularda YKL-40 salınımının arttığı bildirilmiştir (146, 147). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda YKL-40 serum düzeyinin, sarkoidoz, romatoid artrit, osteoartrit, gibi inflamatuvar hastalıklarda ve çeşitli kanserlerde arttığı bildirilmiştir (148). Yine YKL-40 serum düzeyinin ciddi astımlı ve KOAH'lı hastalarda anlamlı derecede yükselmiş olduğu gösterilmiştir (149, 150).

2.10.5. İndolamin 2,3- dioksijenaz (IDO)

Triptofan (Trp) IUPAC (Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği) sistemine göre; 2-amino-3-(1H-indol- 3-il) propanoik asit olarak adlandırılan indol halkası içeren esansiyel bir aminoasittir. İnsan vücudunda protein sentezine katılmanın yanı sıra kinürenin bileşiklerinin veya serotoninin sentezlendiği iki önemli yolağın öncül bileşiği olarakta görev yapmaktadır. Diyetel alınan triptofanın yaklaşık %3'ü vücutta serotonin sentezi için kullanılmakta, beyinde ise, %1'i serotoninin sentezlendiği hidroksilasyon yolağına katılmaktadır (151). Kinürenin yolağı olarakta adlandırılan triptofanın oksidasyon yolağı ise triptofan metabolizmasının %90'undan sorumludur (152). Triptofanın kinürenine dönüşümünde ilk enzimatik ve hız kısıtlayıcı basamak triptofanın N-formilkinürenine oksidasyonu olup bu basamağın karaciğerde bulunan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO, EC.1.13.11.11) tarafından katalizlendiği 1936 yılında keşfedilmiştir. Memelilerde keşfedilen ilk indüklenebilen enzim sistemi olan TDO, triptofan ve glukokortikoidlerin yanı sıra histidin, kinürenin ve çok az oranda da tirozin ve fenilalaninle indüklenmektedir. Çeşitli hastaların idrarında farklı triptofan metabolitlerinin bulunmasına karşın bu hastaların karaciğerinde TDO aktivitesinin yükselmemesi, triptofan katabolizmasında ikinci bir enzimin varlığını düşündürmüştü, karaciğer dışı dokularda triptofanı kinürenine çeviren ikinci bir enzim izole edilmiştir. D-triptofan, L-triptofan, triptamin, 5-hidroksitriptofan ve serotonin gibi indolamin türevlerini substrat olarak kullandığından bu enzim indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO, EC.1.13.11.17)olarak adlandırılmıştır (153).İndolamin 2,3-dioksijenaz enzimi, 45 kDa'luk, kofaktör olarak Hem *b* grubu içeren sitozolik, monomerik bir proteindir. IDO enzimi, 8. kromozomun kısa kolunda (8p12-p11) lokalize INDO geni tarafından kodlanmaktadır (154). IDO enzim aktivitesi için esansiyel olan hem grubundaki demirin, ferrik formdan ferröz forma redüklenmesi için bir elektron transferi süperoksit radikalinden sağlanmakta, böylece enzimin aktif bölgesine triptofan bağlanmaktadır. IDO, gen ekspresyonu ve enzimatik aktivite düzeyinde sıkı bir şekilde regüle olmaktadır. IDO aktivitesinin sağlık için vazgeçilmez veya zararlı olması arasındaki

denge, *in vivo*IDO aktivitesinde regülatuvar etkisi olan spesifik moleküllere bağlıdır. Plasenta, akciğer, bağırsak, kolon, dalak, böbrek, mide ve karaciğer hücrelerinde bulunan IDO, dendritik hücreler monosit, makrofaj, epitelyal hücreler, fibroblast, endotelial hücreler ve bazı tümör hücre kültürlerinde IFN- γ ile indüklenmektedir. IDO, IFN- γ dışında TNF- α , IFN- α / β , IL-10 gibi sitokinlerle de indüklenmektedir (155, 156).

Ayrıca IDO, immün hücrelerde üretilen indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi (iNOS) ile meydana gelen nitrik oksit (NO) tarafından indüklenmekte, NO etkisiyle IDO protein düzeyi ve aktivitesi azalmaktadır (157).

IDO enziminin immün sistemdeki rolü için iki hipotez öne sürülmüştür. Birincisi; mikroçevredeki triptofan tüketiminin hücre proliferasyonunu baskılayabildiği ve böylece immünomodülatör veya antimikrobiyal etkiler oluşturabileceğidir. Patolojik koşullarda hızla bölünen hücreler, parazit, bakteri ve virüs gibi patojenlere karşı immün cevap olarak IDO'nun aşırı düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir (158, 159).

İkinci olarak; IDO'nun kazanılmış immün toleransta rol oynadığı, T-hücrelerini baskılayarak, triptofan düzeylerini tüketerek özellikle tümör hücrelerinin T hücre cevabından kaçmasını sağladığıdır. IDO enzimi immün tolerans ve atak arasındaki dengeyi etkileyerek uygun immün cevabın oluşmasını sağlamaktadır (155, 156, 160).

IDO aktivitesinin, proliferasyonu inhibe edici etkisi iki mekanizmayla açıklanmıştır:

1) Triptofanın tüketilmesi; yani IDO aktivitesinin fizyolojik bir sonucu olarak triptofanın azalması.

2) Triptofanın kullanılması; sitotoksik ve sinyal molekülü olan kinürenin metabolitlerinin oluşumu için triptofanın kullanılması (155, 161, 162).

IDO aktivitesi genel antiproliferatif etki oluşturduğundan, IDO eksprese eden hücrelerin kendi proliferasyonlarını da baskılayabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle IDO eksprese eden hücrelerin hem kendilerini IDO aktivitesinin etkilerinden koruyup, hem de triptofan tüketim ve kullanım mekanizmalarını devam ettirmelerinde sıkı bir IDO regülasyonu söz konusudur (158, 163).

Normal şartlarda hepatic kinürenin yolağı aktiftir ve sağlıklı dokularda IDO ekspresyonu oldukça düşüktür, ancak immün aktivasyona, enfeksiyona ve inflamasyona bağlı olarak IDO ekspresyonu yükselerek ekstrahepatik kinürenin yolağının baskın hale gelmesine ve triptofan parçalanma ürünlerinin birikmesine neden olmaktadır (164-167).

Fizyolojik homeostaz yabancı antijenlere cevap veren immün sisteme ihtiyaç duymaktadır. IDO'nun immün hücre proliferasyonunu kontrol etmesi gebelikte olduğu

gibi tölerans indüksiyonunun kritik bir bileşenidir. İmmün sistem stimlasyonunun yüksek olduğu otoimmün hastalıklarla yetersizIDO aktivite ve ekspresyonunun ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar gittikçe artmaktadır (168).



3. MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi 2018/145 nolu etik kurul onayı ve TDK - 2019 - 1512 nolu İ.Ü. BAP projesi desteği ile bu prospektif çalışma gerçekleştirildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra Kasım 2018 ve Nisan 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi poliklinik ve kliniklerinde tetkik veya tedavi edilen 11 kadın, 19 erkek toplam 30 MM hastası ve kontrol grubu olarakta 4 kadın, 21 erkek toplam 25 kronik hastalığı olmayan olgu dahil edildi. Tüm hastaların yaş (≤ 60 veya ≥ 60 yıl), cinsiyet, asbest teması ve maruziyet süresi (≤ 20 veya > 20 yıl), histopatolojik tip, evre ve sağkalım durumu standart formlara kaydedildi. Radyolojik olarak toraks ultrasonografi ve/veya bilgisayarlı tomografi bulgularına göre tutulan taraf (sağ/sol), plevral sıvı varlığı ve sitoloji sonucu, tanı yöntemleri (cerrahi olmayan işlemler olarak plevral/peritoneal biyopsi veya video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), torakotomi, laparotomi gibi cerrahi yöntemler), 1999 WHO/IASLC sınıflandırmasına göre mezotelyomanın histopatolojik olarak alt tipleri epiteloid, sarkomatoid ve bifazik (mikst) şeklinde değerlendirildi. Kesin tanı konan mezotelyoma hastalarında evreleme sistemi olarak International Mesothelioma Interest Group (IMIG) sınıflandırması kullanıldı. Tüm hasta ve kontrol grubuna bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak 2 adet jelli biyokimya tüpüne toplam 4-5 ml venöz kan örneği alındı. Örnekler kısa süre içinde laboratuvara ulaştırılarak 3000 revolution per minute (rpm)' de 15 dakika santrifüjlenerek serumlarına ayrıldı ve ependorflara alınarak -80°C 'de analiz gününe kadar muhafaza edildi. Çalışma günü çözdürülen serumlar tez kapsamında değerlendirilmesi planlanan biyobelirteçlerin düzeyi ticari olarak temin edilen enzime bağlı immunoassay (ELISA) yöntemiyle periostin, TNC, NT, YKL-40, ve IDO düzeyleri analiz edildi. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma gruplarında ölçülen parametreler arasındaki ilişki Pearson/Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Kalibrasyon doğrularının hazırlanmasında ve hesaplarda regresyon analizi, gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında ise parametrik olmayan Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya dahil edilen bütün olguların demografik özellikleri

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun demografik özellikleri

	Mean±SD,(min-max)	N%
Yaş	38.6±5.2 (30-49)	-
Cinsiyet		
Kadın	6	24
Erkek	19	76
Öğrenim Durumu		
İlköğretim	-	-
Lise	8	32
Üniversite	17	68
Medeni Durumu		
Evli	25	100
Bekar	-	-
Dul		
Asbest Temas Öyküsü		
Pozitif	-	-
Negatif	25	100
Sigara Kullanımı		
Pozitif	8	32
Negatif	17	68
Alkol Kullanımı		
Pozitif	-	-
Negatif	25	100

Tablo4.2. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun demografik özellikleri

	Mean±SD(min- max),	N%
Yaş	59.5±10.6 (35-76)	-
Asbeste Temas Süresi	Doğuştan beri	-
Cinsiyet		
Kadın	9	30
Erkek	21	70
Öğrenim Durumu		
İlköğretim	29	96.7
Lise	-	-
Üniversite	1	3.3
Medeni Durumu		
Evli	30	100
Bekar	-	-
Dul	-	-
Asbest Temas Öyküsü		
Pozitif	30	100
Negatif	-	-
Sigara Kullanımı		
Pozitif	22	73.3
Negatif	8	26.7
Alkol Kullanımı		
Pozitif	1	3.3
Negatif	29	96.7
Yaşanılan Coğrafya Özelliği	Hepsi Asbestli bir ortam	

4.2. Mezotelyoma olguları ve kontrol grubunun karşılaştırılması

4.2.1. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışmaya MM grubu ve kontrol grubu olmak üzere toplam 55 olgu dahil edildi. Her iki grubun Periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve İDO düzeyleri karşılaştırıldı. MM grubunun Periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve İDO düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu arasında biyobelirteçlerin karşılaştırılması

	Hasta (n=30) Ortalama \pmSD	Kontrol (n=25) Ortalama \pmSD	P
Periostin (ng/mL)	30.7 \pm 31.4	3.9 \pm 3.4	<0.001
Tenascin-C (ng/L)	1.00 \pm 1.12	0.19 \pm 0.13	0.017
Neopterin (nM)	7.6 \pm 8.5	1.8 \pm 5.0	0.004
YKL-40 (nM)	50.5 \pm 51.4	23.9 \pm 59.4	<0.001
IDO (ng/mL)	37.4 \pm 42.1	5.54 \pm 5.33	<0.001

4.2.2. Mezotelyoma olgularının cinsiyete göre karşılaştırması

Çalışmaya alınan 30 MM'li hastanın 9'u (%30) kadın, 21'i (%70) erkekti. Periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve İDO düzeylerinin cinsiyete göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p > 0.05$)

Tablo 4.4. Biyobelirteçlerin hasta grubunda cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Erkek (n=21) Ortalama ±SD	Kadın (n=9) Ortalama ±SD	P
Periostin (nM)	27.0±31.4	39.3±31.3	0.483
TN-C(ng/mL)	0.9±1.1	1.3±1.2	0.684
Neopterin (ng/L)	6.5±7.9	10.2±9.7	0.268
YKL-40 (nM)	47.8± 54.1	56.9 ±46.9	0.667
IDO (ng/mL)	36.1 ± 45.5	40.6 ± 34.9	0.734

4.2.3. Mezotelyomalı hastaların yaşa bağlı olarak karşılaştırılması

Periostin, TN- C, NT, YKL-40 ve IDO enzim düzeyleri $60 \leq$ ile $60 \geq$ hastalarda istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Biyobelirteçlerin hasta grubunda yaşa göre karşılaştırılması.

	60 yaş ve altı hastalar (n=15) Ortalama ±SD	61 yaş ve üstü hastalar (n=15) Ortalama ±SD	P
Periostin (ng/mL)	30.5 ± 32.6	30.9 ± 31.2	0.983
Tenascin-C (ng/L)	1.0±1.1	1.0±1.2	0.561
Neopterin (nM)	7.4±8.6	7.8±8.7	0.633
YKL-40 (nM)	62.2± 61.4	38.9 ±37.6	0.290
IDO (ng/mL)	33.3± 42.4	41.5± 42.9	0.604

4.2.4. Malign mezotelyoma alt tiplerinin karşılaştırılması

Malign mezotelyoma olgularından 4'ü bifazik, 26'sı ise epitelyal tipteydi. Periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve IDO düzeyleri MM' nin alt tiplerinde istatistiksel olarak anlamlı değildir. (p> 0.05)

Tablo 4.6. Biyobelirteçlerin hasta grubunda histopatolojik açıdan karşılaştırılması

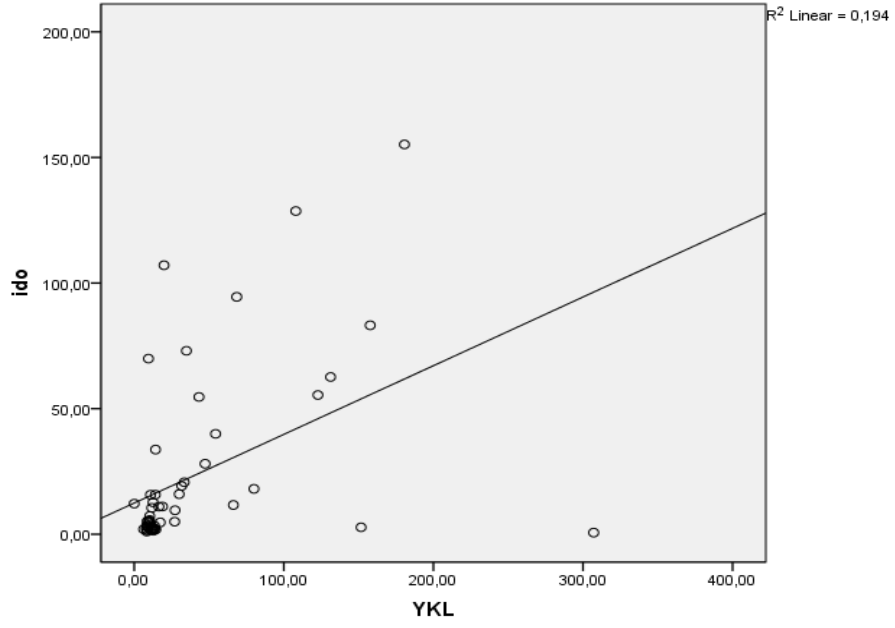
	Epitelyal tip MM Ortalama ±SD	Bifazik tip MM Ortalama ±SD	P
Periostin (ng/mL)	30.2±31.4	33.9±35.5	0.855
Tenascin C (ng/L)	1.05±1.1	0.7±1.2	0.286
Neopterin (nM)	7.5± 8.6	8.3± 9.1	0.951
YKL-40 (nM)	46.6± 47.5	75.8 ±75.9	0.831
IDO (ng/mL)	37.7 ± 43.1	36.0 ± 40.1	0.807

4.3. Biyobelirteçlerin birbirleriyle, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak korelasyonları

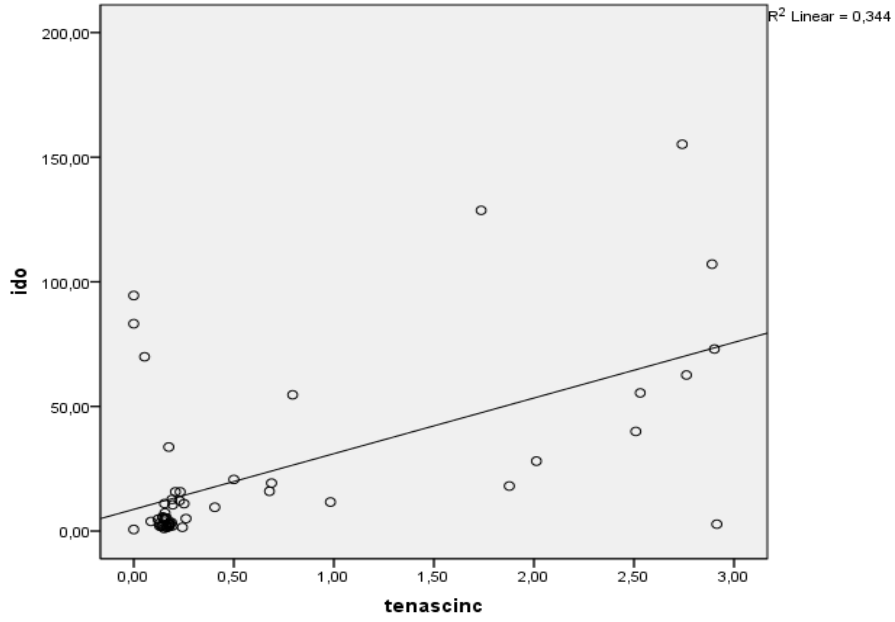
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar.

		Neopterin (nM)	Periostin (ng/mL)	Tenascin- C (ng/L)	YKL-40 (nM)	IDO (ng/mL)
Neopterin (nM)	r_s	1	0.772	0.602	0.724	0.571
	p	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Periostin (ng/mL)	r_s	0.772	1	0.637	0.813	0.538
	p	<0.001	-	<0.001	<0.001	<0.001
Tenascin-C (ng/L)	r_s	0.602	0.637	1	0.461	0.471
	p	<0.001	<0.001	-	<0.001	<0.001
YKL-40 (nM)	r_s	0.724	0.813	0.461	1	0.528
	p	<0.001	<0.001	<0.001	-	<0.001
IDO (ng/mL)	r_s	0.571	0.538	0.471	0.528	1
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
Yaş	r_s	.544**	.531**	.426**	.490**	.526**
	p	.000	.000	.001	.000	.000

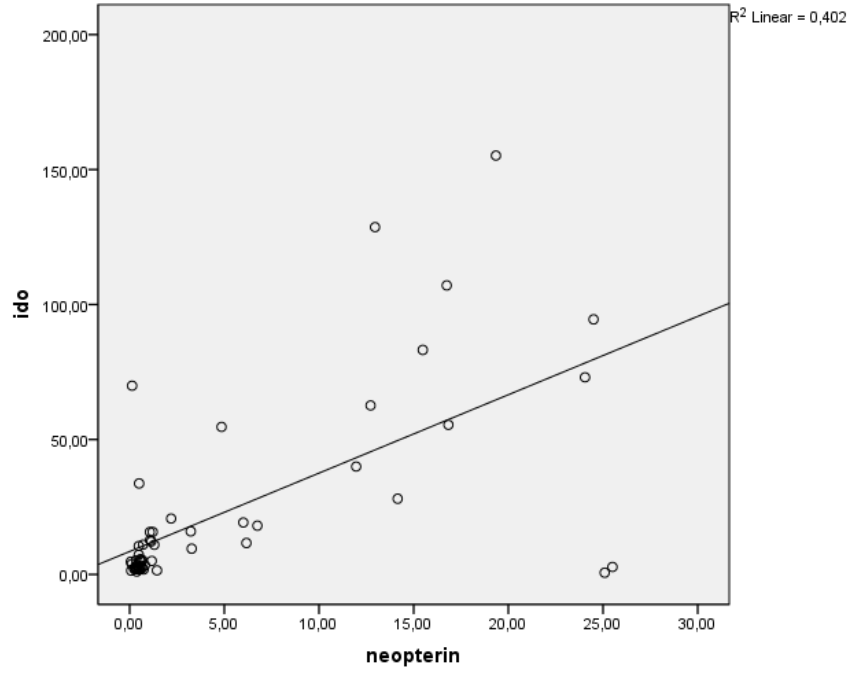
rs: Spearman's rho value



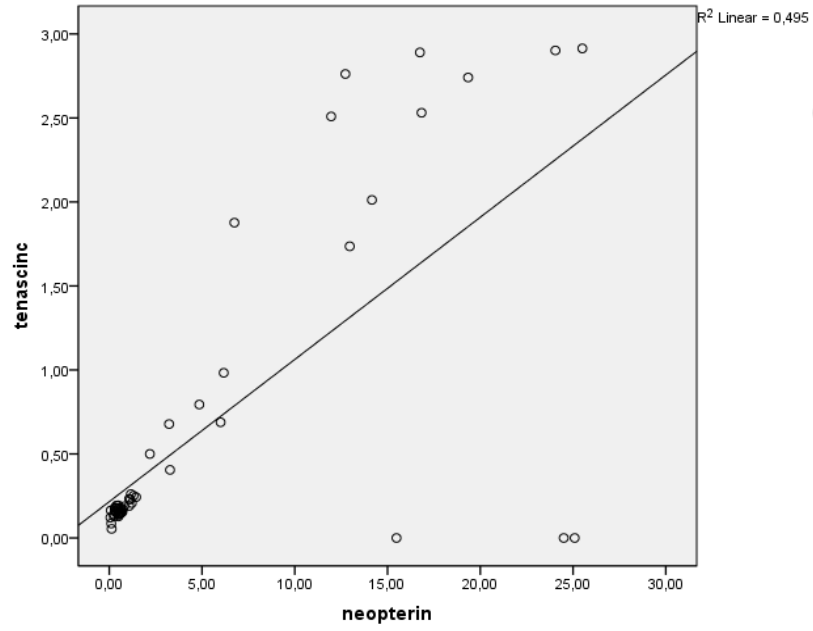
IDO ile YKL-40 arasında pozitif yönde korelasyon bulundu ($r=0.528$, $p<0.001$).



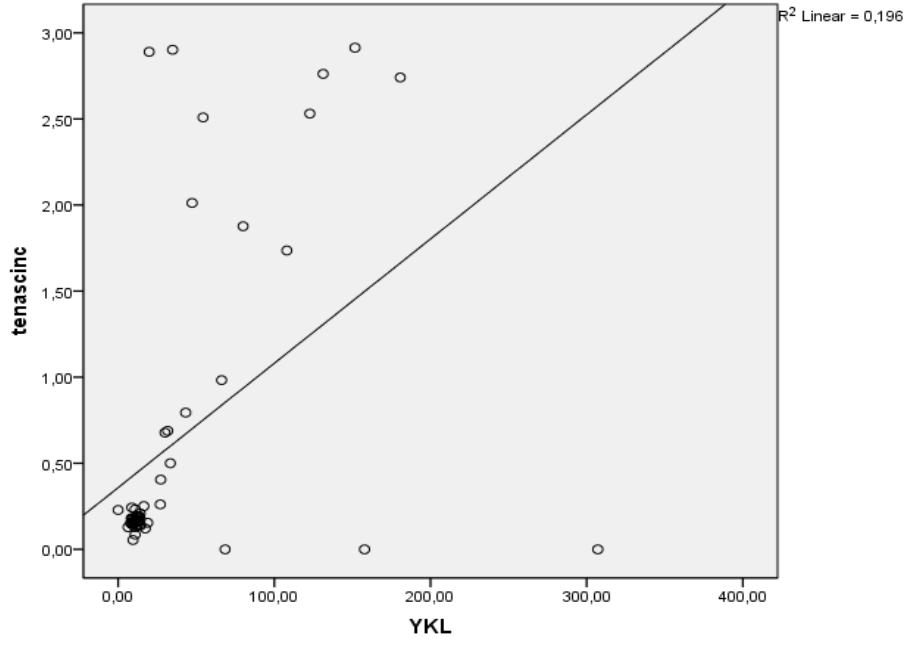
IDO ile TN-C arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.471$, $p<0.001$).



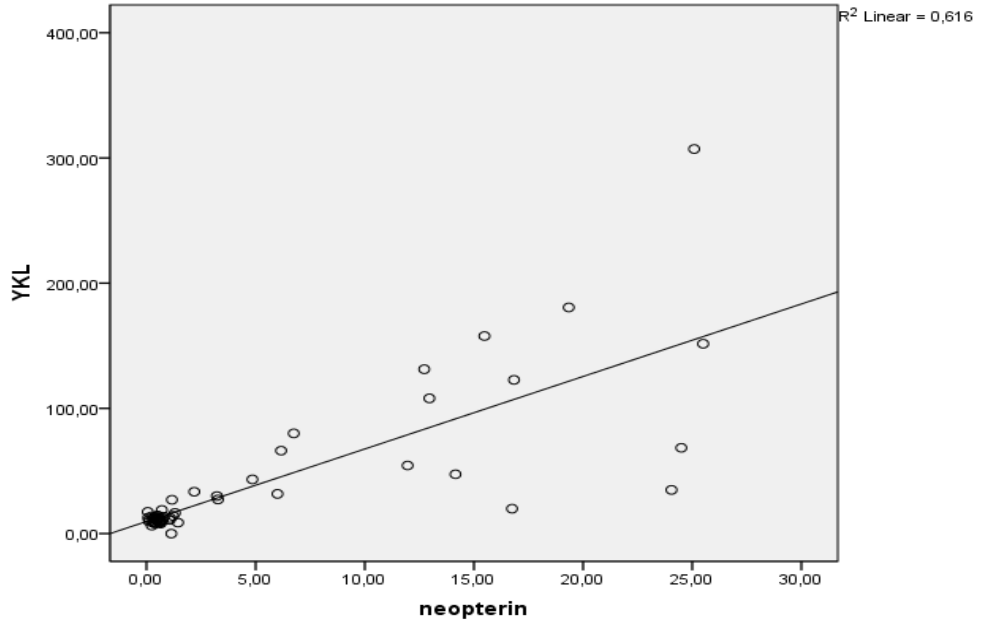
IDO ile NT arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.571$, $p<0.001$).



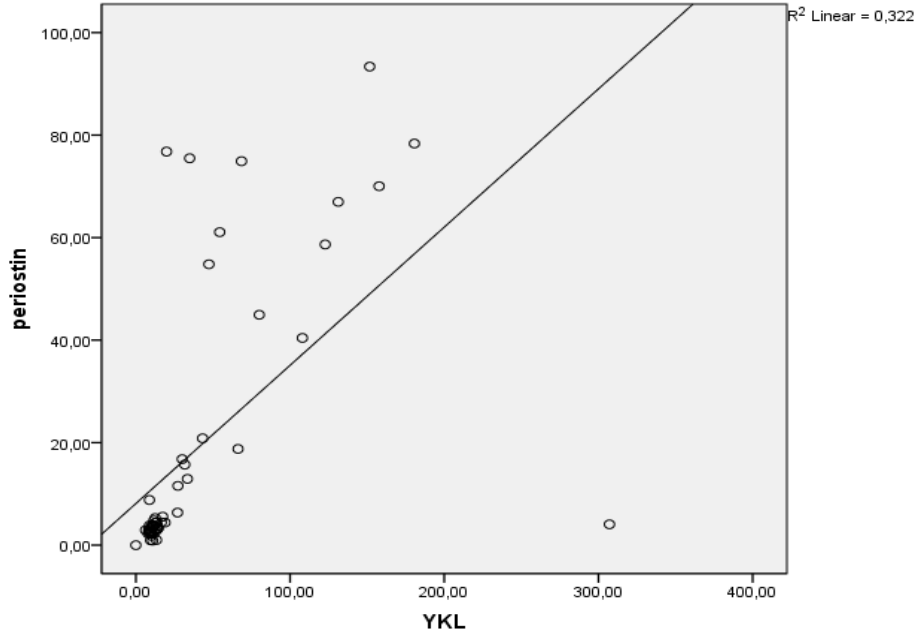
NT ile TN-C arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon bulundu ($r=0.602$, $p<0.001$).



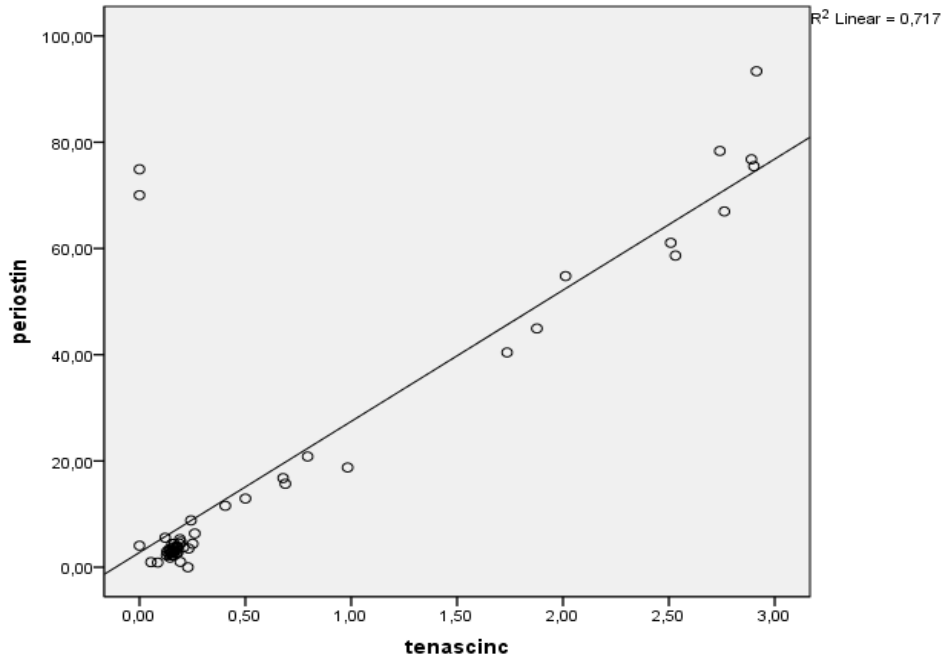
TN-C ile YKL-40 arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.461$, $p < 0.001$).



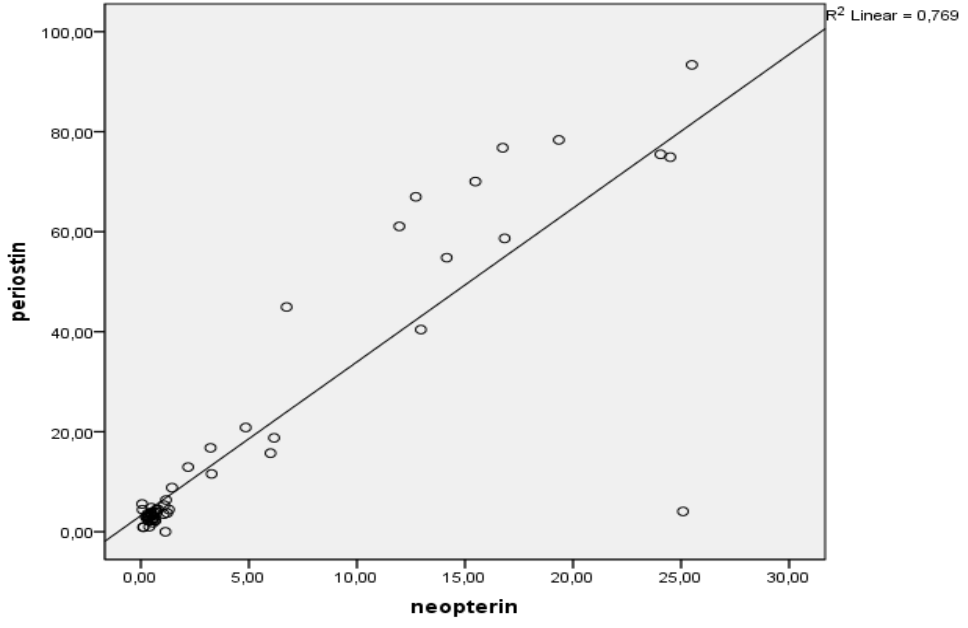
NT ile YKL-40 arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.724$, $p < 0.001$).



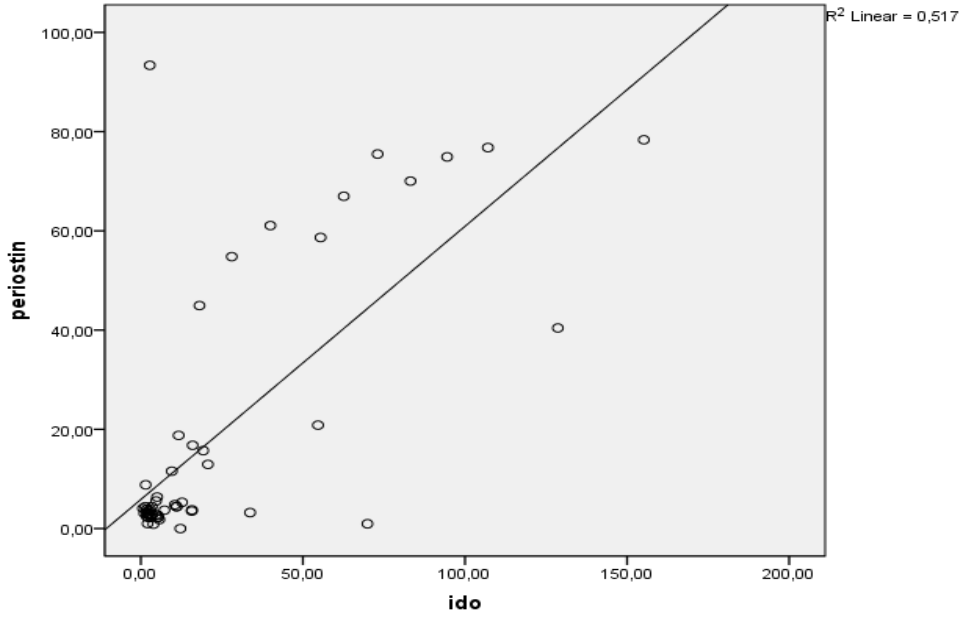
Periostin ile YKL-40 arasında pozitif yönde çok kuvvetli bir korelasyon bulundu
($r=0.813$, $p<0.001$).



Periostin ile TN-C arasında korelasyon vardı ($r=0.637$, $p<0.001$).

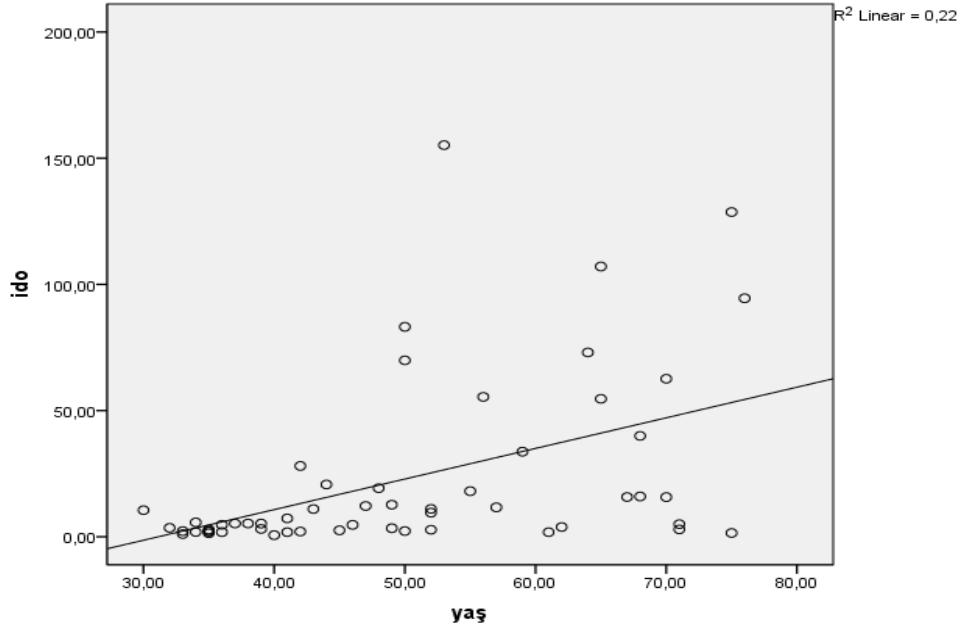


Periostin ile NT arasında pozitif yönde kuvvetli bir korelasyon bulundu. ($r=0.772$, $p<0.001$)

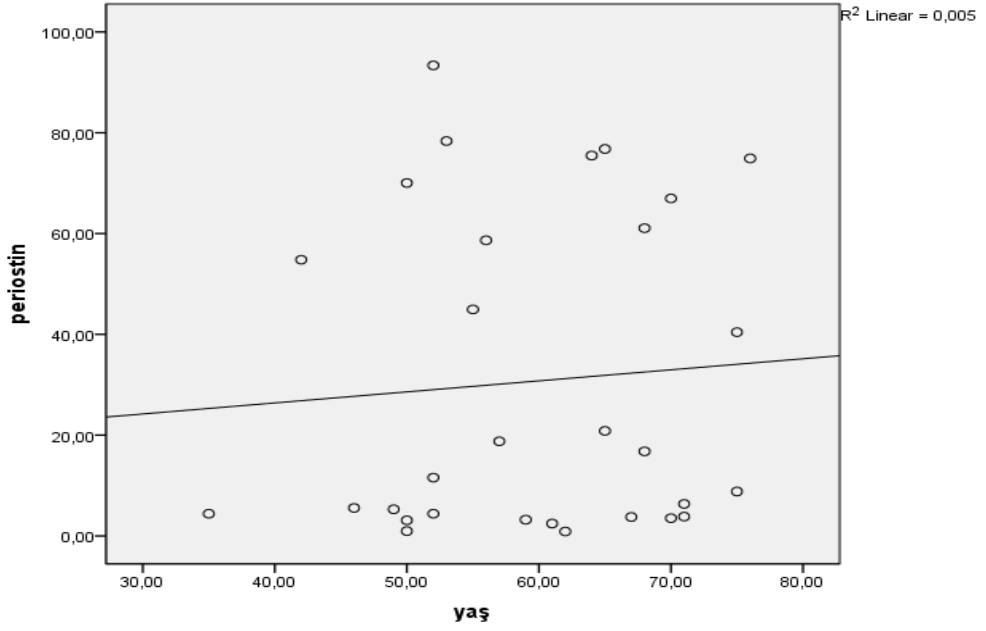


Periostin ile IDO arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.538$, $p<0.001$).

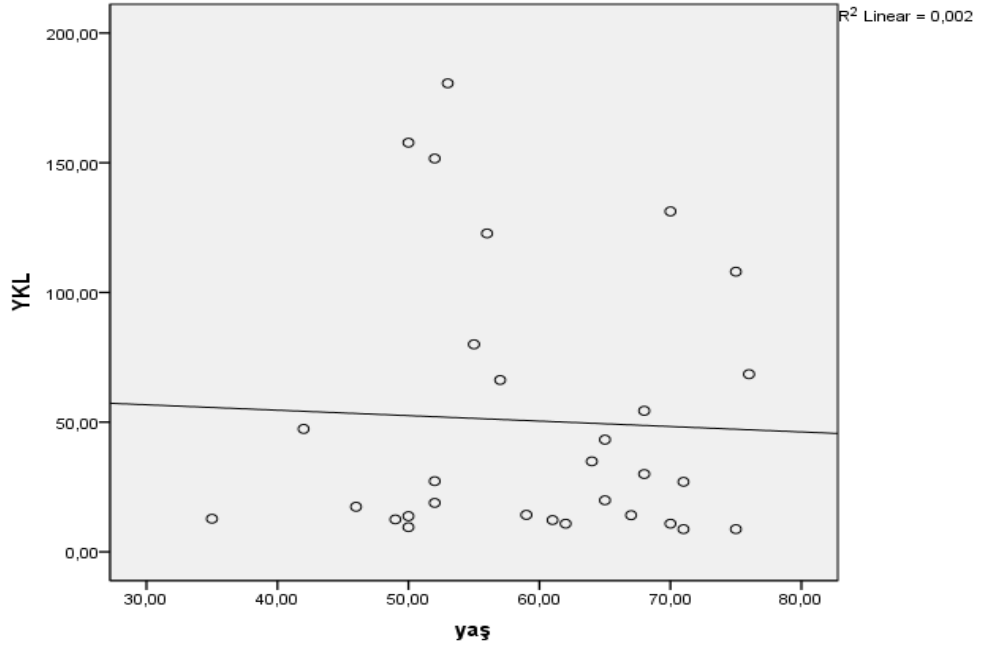
Şekil 4.1. Biyobelirteçlerin birbirleriyle korelasyon grafikleri



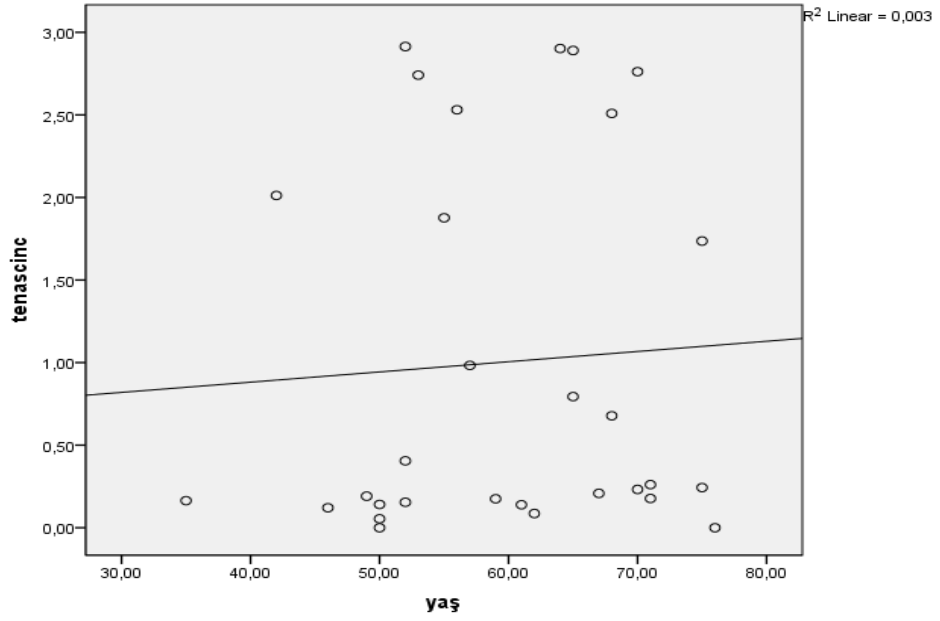
IDO ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.526$, $p<0.001$).



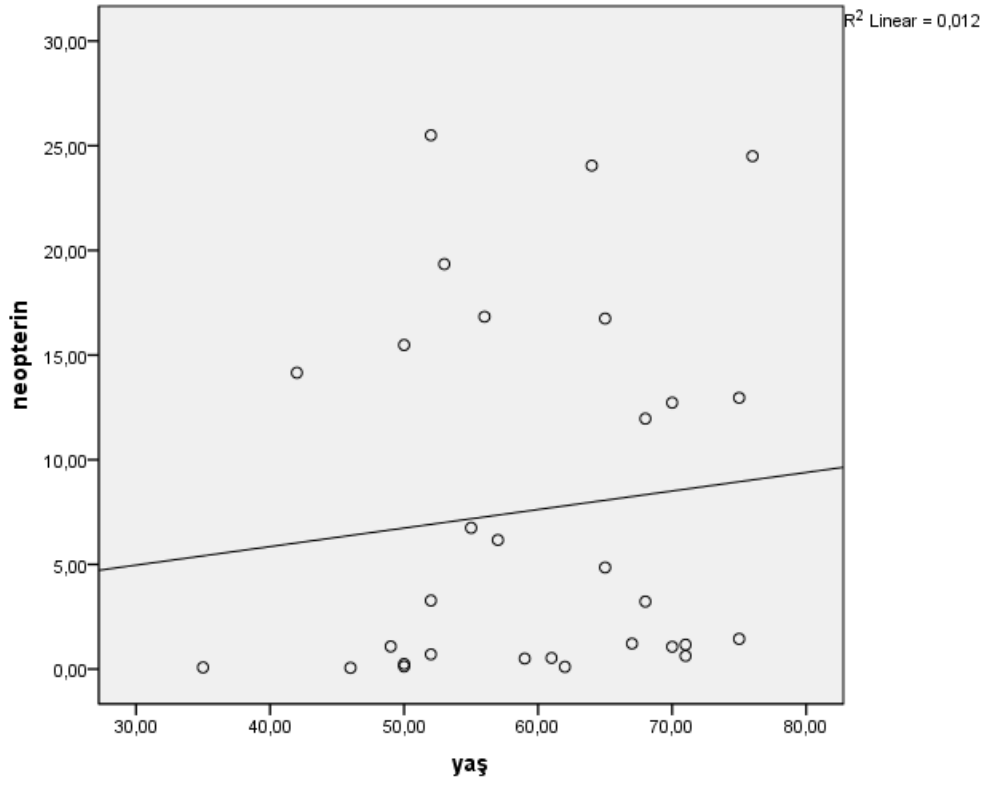
Periostin ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.531$, $p<0.001$).



YKL-40 ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.490$, $p<0.001$).



TN-C ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.426$, $p<0.001$).



NT ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon bulundu ($r=0.544$, $p<0.001$).

Şekil 4.2. Biyobelirteçlerin yaşa bağlı korelasyon grafikleri.

Tablo 4.8. Biyobelirteçlerin cinsiyete bağlı korelasyonu.

Cinsiyet		ido	Periostin	YKL	tenascinc	neopterin	Yaş
Erkek	ido	PearsonCorrelation	1				
		Sig. (2-tailed)					
		N					
	Periostin	PearsonCorrelation	.655**				
		Sig. (2-tailed)	.000				
		N	40				
	YKL	PearsonCorrelation	.657**	.832**			
		Sig. (2-tailed)	.000	.000			
		N	40	40			
	tenascinc	PearsonCorrelation	.598**	.887**	.635**		
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000		
		N	40	40	40		
	neopterin	PearsonCorrelation	.648**	.985**	.859**	.891**	
		Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	
		N	40	40	40	40	
	Yaş	PearsonCorrelation	.421**	.333*	.284	.383*	.336*
		Sig. (2-tailed)	.007	.036	.075	.015	.034
		N	40	40	40	40	40
Kadın	ido	PearsonCorrelation	1				
		Sig. (2-tailed)					
		N	15				
	Periostin	PearsonCorrelation	.913**				
		Sig. (2-tailed)	.000				
		N	15				
	YKL	PearsonCorrelation	.150	.237			
		Sig. (2-tailed)	.595	.395			
		N	15	15			
	tenascinc	PearsonCorrelation	.584*	.772**	.214		
		Sig. (2-tailed)	.022	.001	.445		
		N	15	15	15		
	neopterin	PearsonCorrelation	.692**	.733**	.697**	.447	
		Sig. (2-tailed)	.004	.002	.004	.095	
		N	15	15	15	15	
	Yaş	PearsonCorrelation	.602*	.594*	.011	.358	.355
		Sig. (2-tailed)	.018	.020	.968	.190	.194
		N	15	15	15	15	15

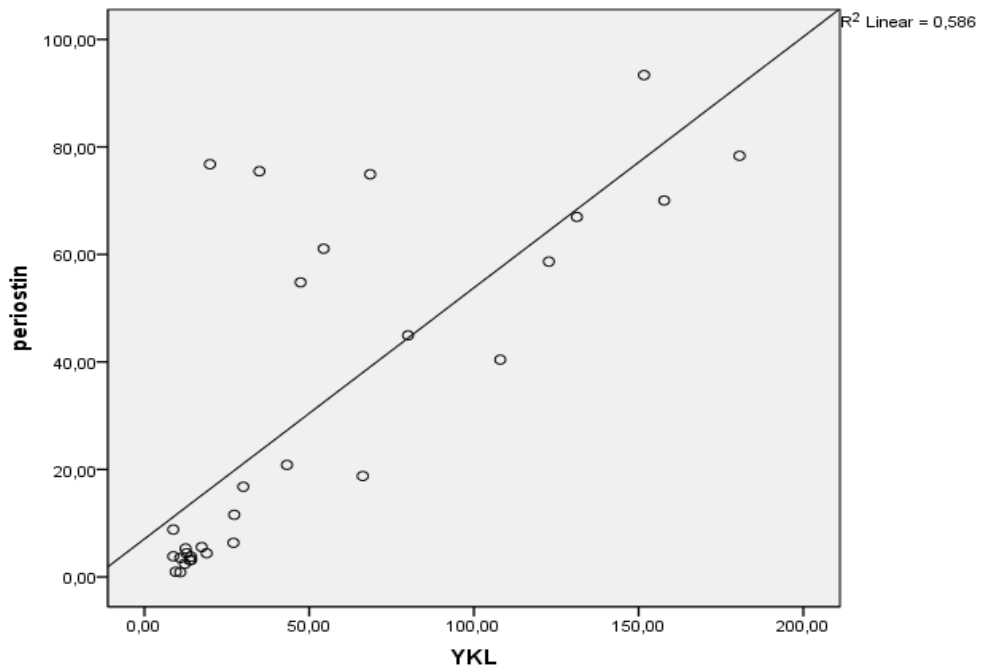
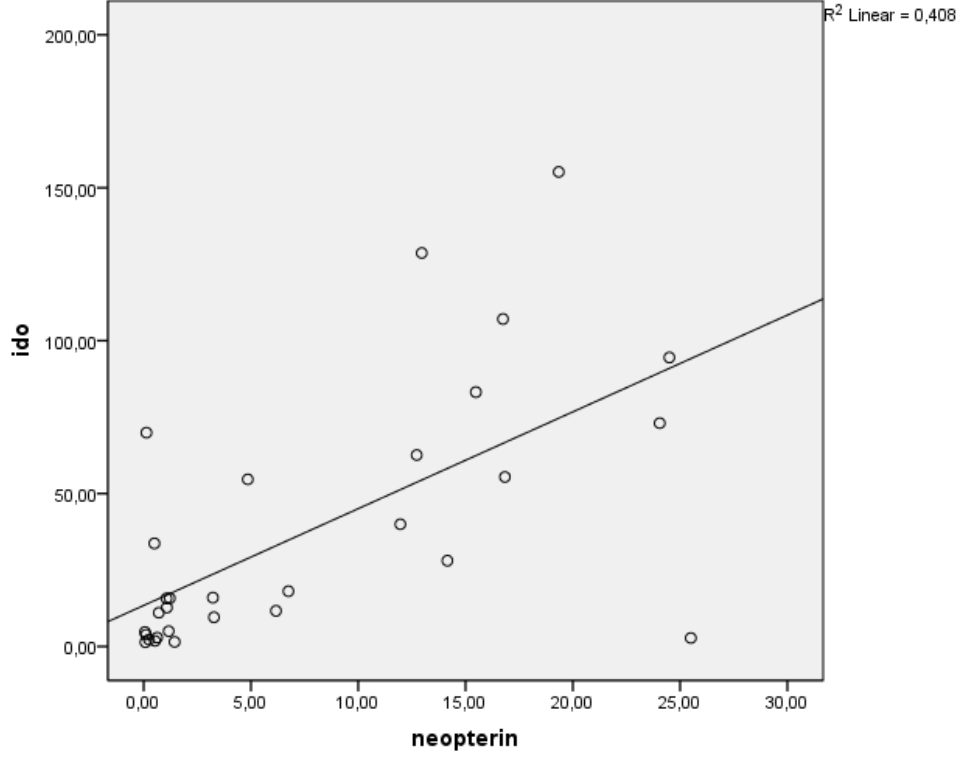
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

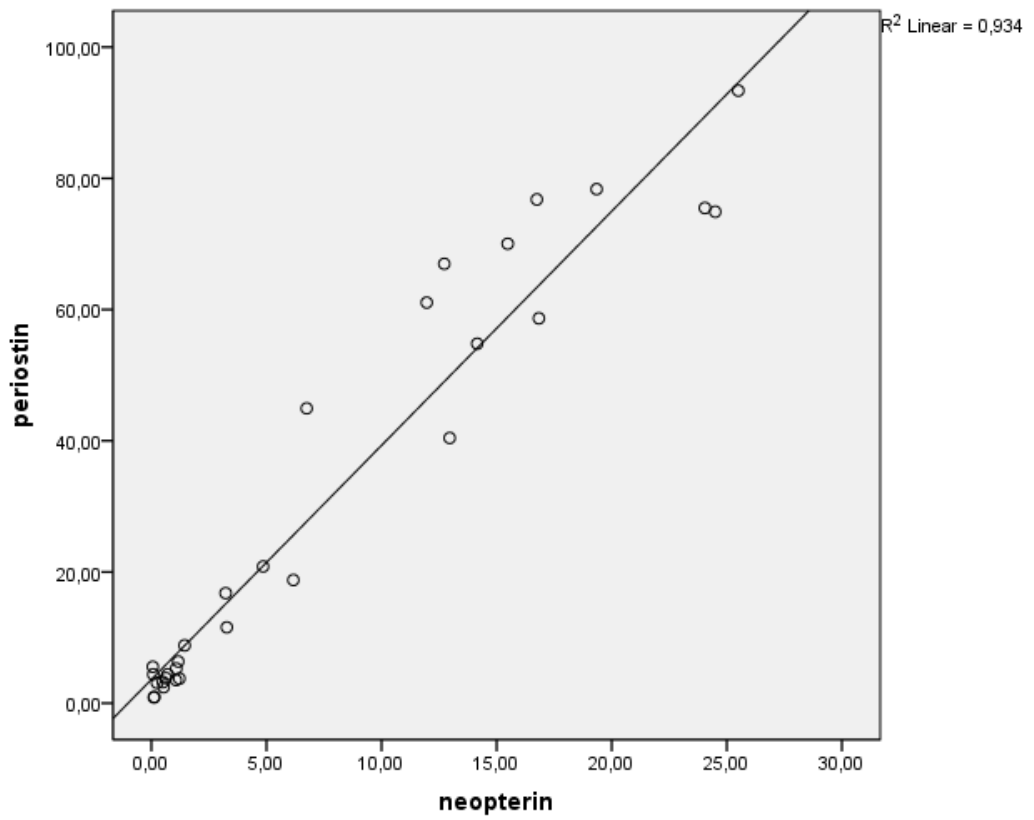
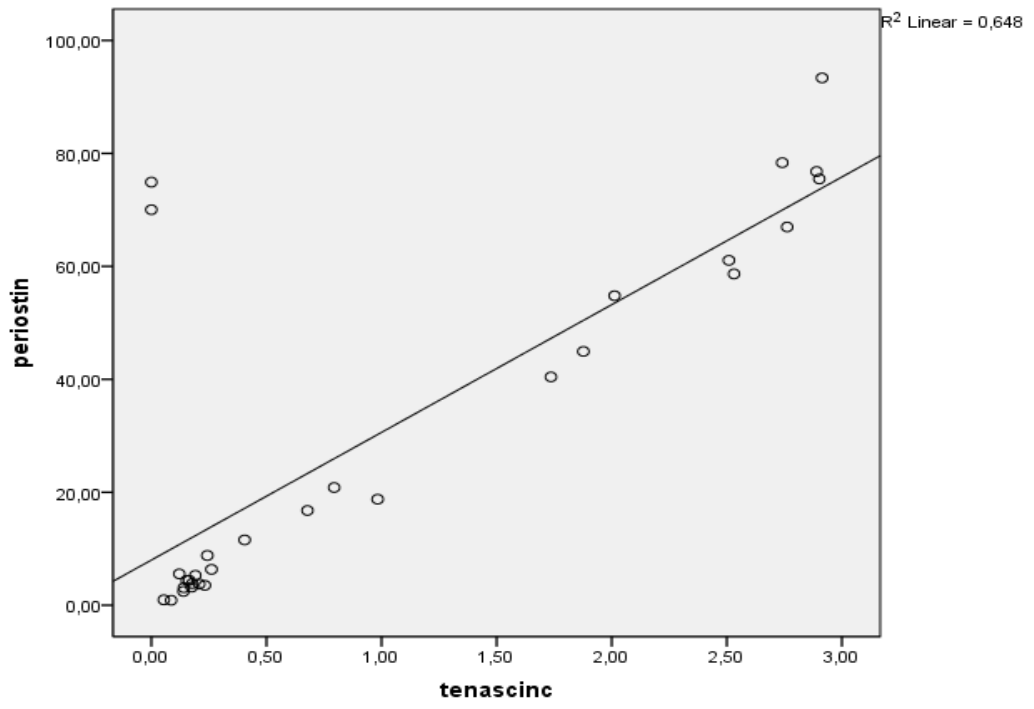
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

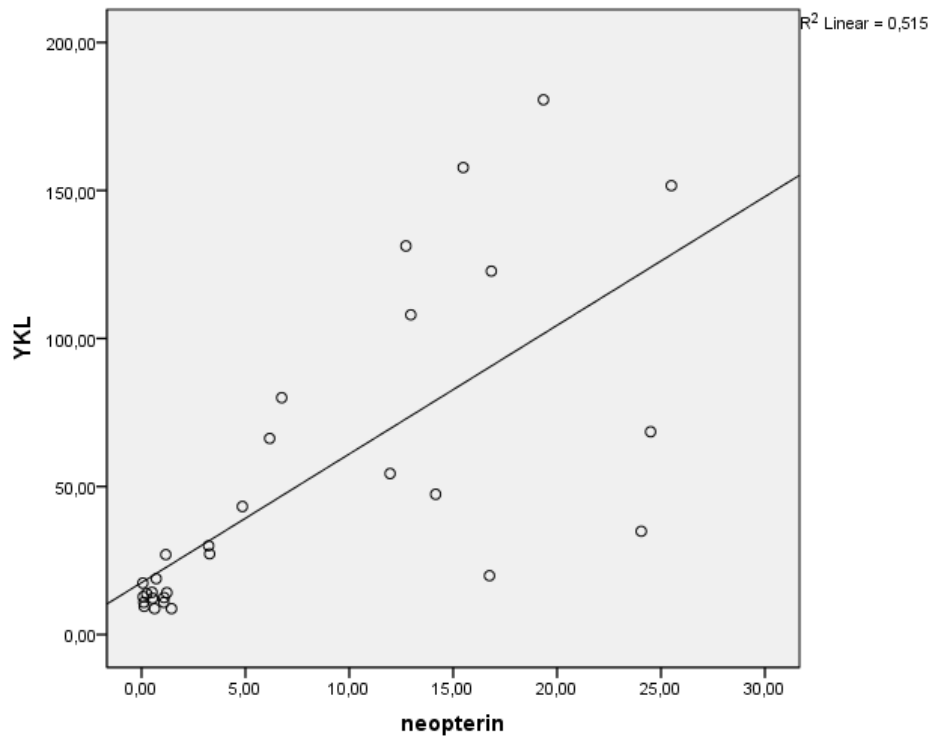
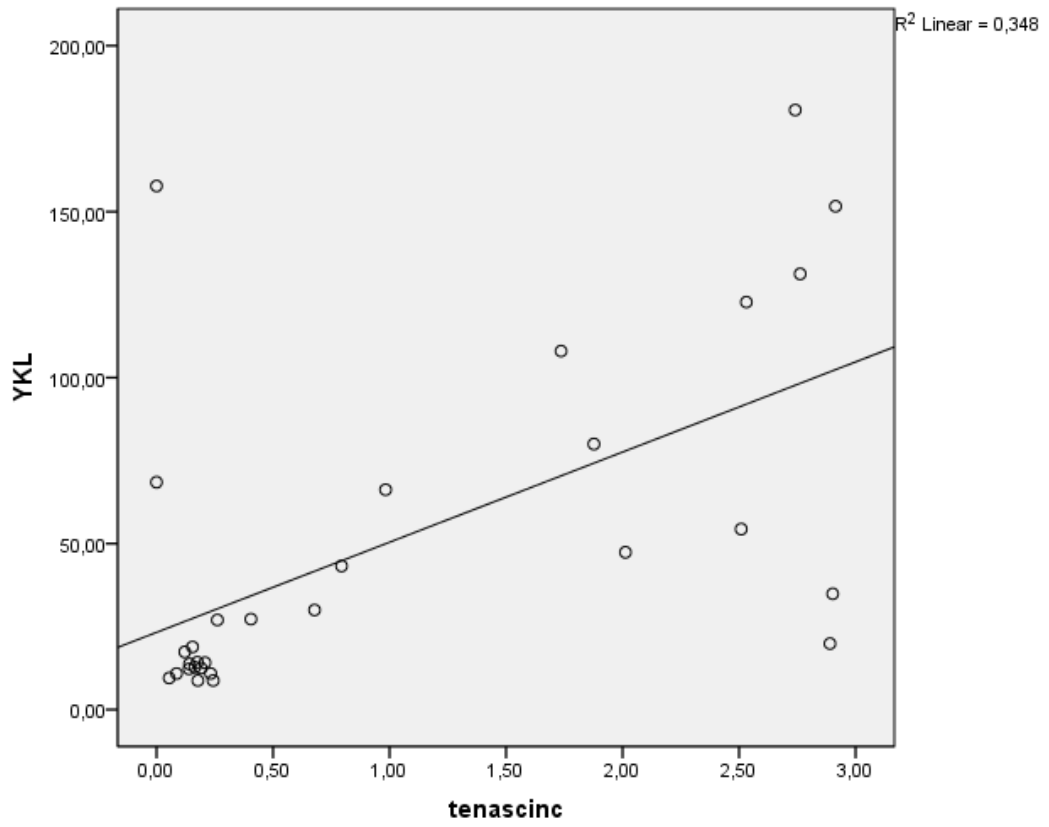
Cinsiyete bağlı korelasyonda; erkek cinsiyette, tüm biyobelirteçler arasında pozitif yönde korelasyon bulundu. Sadece YKL-40 ile yaş arasında korelasyon bulunmadı.

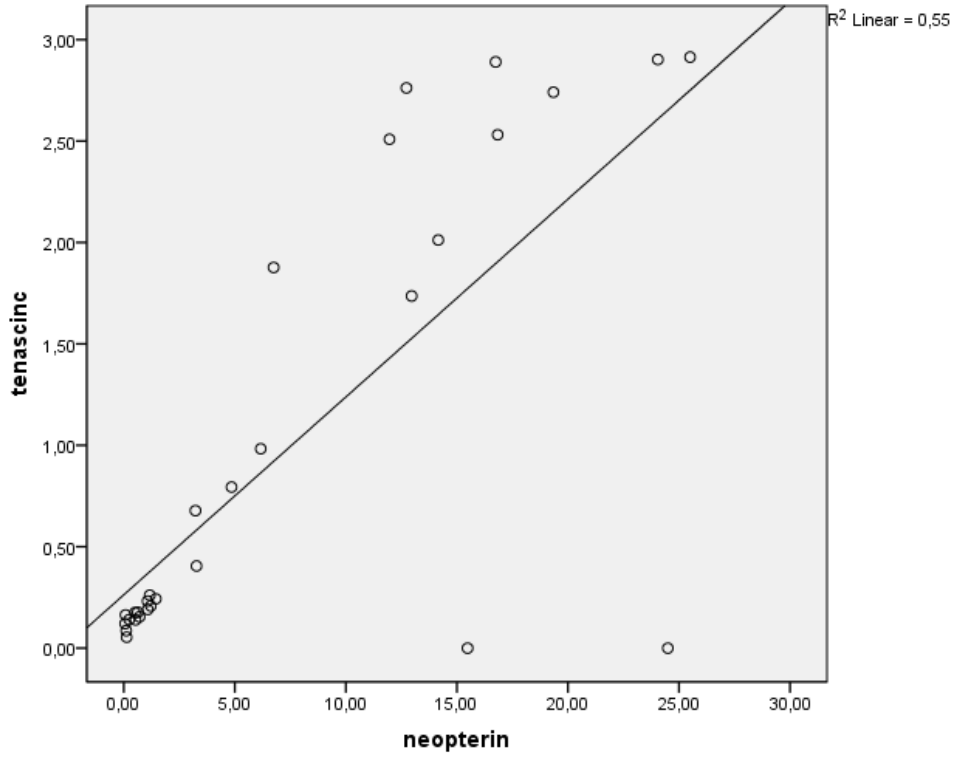
Kadınlarda ise, Periostin ile IDO arasında ($r=0.913$, $p<0.001$), Periostin ve TN-C arasında ($r=0.772$, $p <0.001$), Periostin ile NTarasında ($r=0.733$, $p<0.002$), Periostin ile

yaş arasında ($r=0.594$, $p<0.001$), IDO ve yaş arasında ($r=0.602$, $p<0.001$), IDO ile NT arasında ($r=0.692$, $p=0.004$), IDO ile TN-C arasında ($r=0.584$, $p=0.022$), NT ile YKL-40 arasında ($r=0.697$, $p=0.004$) pozitif yönde korelasyon bulundu. Diğer biyobelirteçler arasında ise korelasyon bulunmadı.









Şekil 4.3. Biyobelirteçlerin cinsiyete bağlı korelasyon grafikleri.

5. TARTIŞMA

Malign mezotelyoma günümüzde henüz tedavisi olmayan, malign karakterli güçlü bir tümördür ve görülme sıklığı gün geçtikçe artmaktadır (169-173). Hastalığın erken döneminde klinik bulgular hastalığa özgü değildir ve bu nedenle hastaların önemli bir kısmı tanı aldıklarında artık hastalık ileri evrededir. Çoğu olguda kemoterapi tedavi için tek seçenek olmaktadır (174, 175). Dolayısıyla MM'li hastalarda erken tanı çok önemlidir. Ancak erken tanı, MM için halen kısıtlı sayıda hastada mümkün olabilmektedir (173, 176, 177). Bu nedenle MM'nin erken tanısı için biyolojik örneklerde tümör belirteçlerikonusunda çalışmalar yapılmaktadır (178).

Tüm bunlara dayanarak MM için araştırılan biyobelirteçlerin kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olması, doku örneklerinden çalışılabilir olması, hızlı sonuç vermesi, duyarlılık ve seçiciliğinin yüksek olması gerekmektedir. Ayrıca bu biyobelirteçlerin MM'yi akciğer ve plevranın diğer malign hastalıklarından, metastaz yapan diğer hastalıklardan ve asbest ile ilişkili veya ilişkisiz diğer plevral benign hastalıklardan ayırt edilmesinde kullanılabilirliği de önemlidir. Bu amaçla plevral sıvı ve serumun kullanıldığı biyobelirteçlerle ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (179).

Bu biyobelirteçlere mezotelin, fibulin-3, osteopontin örnek verilebilir. Mezotelin özgüllüğü yüksek ve en çok araştırma konusu olan biyobelirteçtir. Fakat özellikle epitelloid olmayan MM için düşük duyarlılığa sahiptir. Diğer protein belirteçleri ise üstün teşhis performansı gösteren fibulin-3 ve osteopontindir. Son zamanlarda, HMGB1 proteini ile ilgili ilginç sonuçlar bildirilmiştir. Aquaporinler gibi su kanal proteinlerindeki artış, MM'de pozitif prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Ancak bugün mevcut olan belirteçlerin hiçbiri, asbest maruziyetine bağlı MM'nin erken tespitinde kullanılmak için yeterince duyarlı değildir (68).

Bu tez çalışması kapsamında asbeste bağlı MM olgularında serum periostin, TN-C, NT, YKL- 40 ve IDO düzeylerini değerlendirdik.

Periostin, hücre ve hücre dışı matris arasında sinyal veren çok fonksiyonlu bir moleküldür. Periostin ile ilgili yapılan çalışmalarda periostin'in çeşitli insan kanser türlerinde sıklıkla aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir.

Periostinin küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), meme, kolon, baş ve boyun, yumurtalık ve pankreatik duktal adenokarsinom gibi çeşitli kanserlerde arttığı bildirilmiştir (180, 181).

Periostinin oral kanserlerdeki etkisi üzerine yapılan bir çalışmada invazyon, anjiyogenez ve metastazı değerlendirmek için 31 vakada RT-PCR metodu ve 74 hastada ise immunohistokimyasal yöntemler kullanılmıştır. Oral kanserli vakalarda periostinin aşırı eksprese olduğu bildirilmiştir (182).

Kudo ve ark.'nın baş ve boyun kanserleri ile ilgili çalışmasında periostin ekspresyonunun arttığını (183), Fluge ve ark.'nın tiroid kanserli hastalarla ilgili yaptığı çalışmada ise periostin düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (184).

Yapılan bir çalışmada 533 KHDAK'li hasta incelenmiş ve tümör epitelinde periostin ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Yüksek periostin ekspresyonun, erkeklerde, ilerleyen evrede ve daha büyük tümör boyutu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (185).

Bizim çalışmamızda da benzer olarak MM'li hastalarda serum periostin düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$). Hastaların yaş, cinsiyet ve mezotelyoma alt tiplerinde periostin düzeyi ise anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Tenascin-C, karsinogeneze proliferasyon, invazyon ve anjiyogenez aşamasında önemli bir moleküldür ve immün sistem üzerinde inhibe edici etkisi bulunmaktadır. Karsinogeneze TN-C ekspresyonunun metastazı artırmakla birlikte tümör hücrelerinin apoptoza direnç kazanmasını sağladığı bildirilmiştir (186-188).

TN-C'nin klinik önemini araştıran ilk çalışma, ekstrahepatik safra yolları tümörlerinde yapılmıştır ve TN-C ile ki-67, c-erbB-2 ekspresyonları analiz edilmiş, bu belirteçlerin ekspresyonundaki artış ile kötü prognoz arasında ilişki bulunmuştur (189).

Juuti ve ark. tarafından pankreas kanseri üzerine yapılan çalışmada, 146 hastanın cerrahi yöntemle alınan doku örnekleri immunohistokimyasal teknikle incelenmiştir. Pankreas kanserinde TN-C ekspresyonunun yüksek olduğu ilk olarak bu çalışmada gösterilmiştir. Yüksek TN-C ekspresyonunun yaş, kötü ve farklılaşmış tümör hücresi ile ilişkisi gösterilmiştir. Tümör veya inflamasyon varlığında, normal pankreas dokusuna göre, TN-C'nin yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir (190).

Karabulut ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise pankreas kanseri olan 33 hastanın serum TN-C düzeyi incelenmiş ve TN-C ekspresyonunun hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (191).

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli 63 hastada yapılan çalışmada serum TN-C düzeyleri değerlendirilmiştir. Hasta grubunun TN-C düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna ek

olarak düşük TN-C seviyelerine sahip hastaların genel sağkalımı, yüksek TN-C seviyesine sahip olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (192).

Bizim çalışmamızda MM'li hastaların serum TN-C düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.017$). Hastaların yaş, cinsiyet ve mezotelyomanın alt tipindeki farklılıkların TN-C düzeyi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı bulunmuştur ($p > 0.05$).

Neopterin, proinflatuvar sitokinlerin uyarımı ile aktive olan makrofajlar tarafından üretilen bir pteridin türevidir. NT, kanserde dahil olmak üzere immün aktivasyonla ilişkili birçok hastalıkta biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (193).

El Akawi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 KHDAK ve 50 prostat kanserli hastanın ve 100 sağlıklı gönüllünün serum NT düzeyleri ölçülmüştür. Neopterin düzeyinin hem KHDAK (7.9 ± 4.2 ng/mL) hem de prostat kanserli (8.1 ± 3.1 ng/mL) hastalarda kontrol grubuna (1.7 ± 0.4 ng/mL) göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kanserin ilerleyen evre ile korele olarak arttığı da bildirmiştir (194).

Tiroid kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada idrar NT düzeyi değerlendirilmiştir. 66 malign tiroid kanserli hasta ve 76 benign tiroid kanserli hastayla yapılan çalışma sonucunda; malign grubundaki hastaların idrar NT düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir (195).

Endometrial kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada idrar ve serum NT düzeyleri ölçülmüştür. Endometriyal kanserli hastalarda idrar NT düzeylerinde artış gözlenmiş ve endometriyal kanserin düşük ve yüksek evreleri arasındaki idrar NT düzeylerindeki fark anlamlı bulunmuştur. Serum NT düzeylerinin ise her grupta anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir (196).

Hacisevki ve ark.'nın gastrointestinal kanserli hastalarda yaptığı çalışmaya 40 kolorektal kanserli ve 28 pankreas, karaciğer ya da özofagus kanserli toplam 108 hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Serum neopterin düzeyi gastrointestinal kanserli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (193).

Akciğer kanseri ve pnömonili hastaların serum NT düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada 24 pnömonili hasta, 20 akciğer kanseri ve 16 sağlıklı arasındaki serum NT düzeyleri karşılaştırılmıştır. Akciğer kanserinde NT düzeyi (22.21 ± 8.60 nmol/L), pnömoni de (21.18 ± 8.76 nmol/L) ve kontrol grubunda ise (9.03 ± 4.15 nmol/L) olarak bulunmuştur. Serum NT düzeyleri akciğer kanseri ve pnömoni hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (197).

Bizim çalışmamızda da MM'li hastalarda serum NT düzeyinin anlamlı yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.004$). Hastaların yaş, cinsiyet ve mezotelyomanın alt tiplerinde NT düzeyi anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

YKL-40 insan kıkırdak glikoprotein-39 olarak bilinen ekstraselüler matriks proteindir (198). Kanser üzerindeki biyolojik etkileri bilinmemekle birlikte kanser hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca YKL-40'ın apoptoza maruz kalan kanser hücrelerinin korunması, anjiyogenezin uyarılması, hücre dışı dokunun yenilenmesi üzerine etkiye sahip olduğu iddia edilmiştir (199).

Yapılan çalışmalar sonucunda YKL-40 düzeyi kanser hastalarında prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Yüksek serum YKL-40 düzeyinin kolorektal kanser, metastatik melanoma, prostat kanseri, glioblastom ve yumurtalık kanseri gibi pek çok kanserde sık tekrarlama oranı ve kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (200).

Melanomalı 110 hasta ve 245 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan bir çalışma da serum YKL-40 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (201).

Prostat kanserli hastalarla ilgili yapılan bir diğer çalışmada serum YKL-40 düzeyinin hasta grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (202).

KHDAK hastalarında serum YKL-40 düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada 55 hastanın TNM evrelemesi yapılmış olup, KHDAK hastaları erken evre ve ileri evre olarak ikiye ayrılmıştır. İleri evre hastalarda YKL-40 düzeyi erken evreye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (200).

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalara benzer olarak MM'li olgularda serum YKL-40 düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Hastaların yaş, cinsiyet ve mezotelyomanın alt tiplerinde YKL-40 düzeyi anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Triptofan, protein sentezi için temel bir aminoasittir ve başlıca kinürenin yolağı ile metabolize olmaktadır. Kinürenin yolağına giren triptofan, doku ve hücre lokalizasyonları, substrat spesifiteleri bakımından farklılık gösteren karaciğer kaynaklı TDO ve ekstrahepatik dokularda bulunan IDO tarafından yıkılmaktadır (152). IDO, TDO'nun aksine konstitütif indüklenebilir formda bir enzim olup, dentritik hücreler, monosit ve makrofajlar, eozinofiller, fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve bazı tümör hücreleri gibi spesifik hücrelerde IFN- γ , inflamatuvar sitokinler, lipopolisakkaritler ve TNF tarafından stimülasyona bağlı olarak aktivite göstermektedir (203, 204).

Normalde IDO düşük düzeyde eksprese edilmektedir. IDO aktivitesi hemtranskripsiyonel hem de posttranslasyonel düzeyde regüle olmakta ve transkripsiyon, spesifik inflamatuvar medyatörlere cevap veren sıkı bir immünolojik kontrol altındadır. Sitokinler, hormonlar ve bazı ilaçlar IFN- γ bağımlı mekanizmalar aracılığı ile doğrudan veya dolaylı olarak IDO gen ekspresyonunu indüklemekte veya inhibe edebilmektedir. Yapılan araştırmalar IDO promotör bölgelerinin IFN yanıt elemanı taşıdığı ve lokal bölgede üretilen IFN'lerin birçok hücre hattında IDO ekspresyonunu güçlü bir şekilde indüklediğini göstermektedir (154, 204).

İlk defa 2003 yılında Uyttenhove ve ark., melanoma, pankreatik karsinoma, küçük hücreli akciğer kanseri hücre hatlarını kullanarak, immünohistokimyasal olarak birçok insan meme kanseri hücresinin IDO eksprese ettiğini göstermişlerdir. Fare model sistemi kullanarak yüksek düzeyde IDO eksprese eden hücrelerin lokal triptofanı yıkarak immün sistemden kaçtığını, yine bu çalışmada IDO'yu çok az eksprese eden veya hiç etmeyen dokuların konakçı hayvanın immün sistemi tarafından kolaylıkla tanındığını ve reddedildiğini göstermişlerdir (205).

Takip eden yıllarda mide, akciğer, pankreas ve kolorektal kanser gibi çeşitli kanserlerde IDO ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (206-210). Mide kanserlerinde immünohistokimyasal olarak IDO ekspresyonlarının değerlendirildiği çalışmada, IDO ekspresyonundaki artış derin invazyon ve daha yüksek oranda lenf nod metastazı ile ilişkili bulunmuştur (210).

Lyon ve ark., tarafından yapılan çalışmada meme kanseri şüphesiyle gelen hastalardan alınan biyopsi örneklerinin sonuçlarına göre oluşturulan meme kanserli grup ve benign meme hastalığı olan grupta yapılmış, kemoterapi öncesi ve sonrası kan örneklerinde triptofan, kinürenin, tirozin düzeylerine bakılarak IDO'nun kanser ile ve IDO'ya bağlı olarak kanserlerde gelişen nöropsikiyatrik semptomların ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular Kyn/Trp oranının meme kanserli hastalarda yüksek olduğunu, bu yüksekliğin tedavi sonrasında da devam ettiğini göstermektedir (211).

Çalışmamız kapsamında MM'li hastalarda serum IDO düzeyinin anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0.001$). Hastaların yaş, cinsiyet ve mezotelyomanın alt tiplerinde IDO düzeyi anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında, asbeste bağlı MM gelişmiş hastalarda serum periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve IDO düzeylerinin yaş, cinsiyet, histopatolojik alt tip ile ilişkilerini ve hastalığın erken döneminde ölçümlerinin klinik açıdan önemini değerlendirmeyi amaçladık.

MM hastalarında sağlıklılara kıyasla serum periostin, TN-C, NT, YKL-40 ve IDO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

Tümör belirteçleri hastalığın erken ve hızlı tayininde ve prognozun belirlenmesinde çok önemli kullanım alanına sahiptir. Asbeste bağlı MM olgularını taramada değerlendirdiğimiz tümör belirteçleri klinikte yararlı olabilir.

Malign mezotelyomanın altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi, tanı, tedavi ve prognozunu değerlendirmede daha başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wagner JC, Sleegs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Med* 1960, 17: 260.
2. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002, 1: 350- 5.
3. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, Uçgun I, Metintaş S, Baykul C, Elbek O, Mutlu S, Kolsuz M. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999, 93: 349-55.
4. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA (Eds). *General principles and diagnostic approach*, 3rd ed. Philadelphia, Textbook of Respiratory Medicine, W.B. Saunders Company, 2000, 2: 1995-2012.
5. Köktürk O. Transüda eksüda ayırımı ve plevral efüzyonlu hastaya yaklaşım. İçinde: Çavdar T, Ekim N (Editörler). *Plevra Hastalıkları*, Toraks kitapları, İstanbul, Turgut yayıncılık, 2003, 4: 105-21.
6. Carbone M, Albelda SM, Broaddus VC, Flores RM, Hillerdal G, Jaurand M-C, Kjaerheim K, Pass HI, Robinson B and Tsao A. Eighth International Mesothelioma Interest Group. *Oncogens* 2007, 26: 6959-67
7. Light RW. *Pleural Diseases* 3rd ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995: 1-35.
8. Atabey E. Türkiye asbest haritası (Çevresel asbest maruziyeti akciğer kanseri-mezotelyoma). *Tuberk Toraks*, 2014, 63(3): 199-219.
9. Chun S, Coombs BD, Lin EC. Asbestosis Imaging. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/352900-overview>. 21 Mayıs 2020.
10. *Oxford Dictionary of English* 2nded. Oxford University Press, 2003.
11. Barış Yİ, Akay H, Emri S. Türkiye'de asbest ve erionit ile ilgili hastalıklar. *Toraks Dergisi*, 2007, 8: 1-114.
12. Tezcan E. Asbest Nedir. *Mühendis ve makine* 2007, 567(48): 9-12
13. Arseven F, Yavuzarslan GZ, Kocabeyoğlu M, Üzel Z, Çetinceli S, İnam HM. Asbest ve Asbestli Malzeme İle Üretim Yapılan İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Proje Denetimi. *İş Teftiş Kurulu*, 2005, 1:12-39.
14. Craighead JE, Gibbs AR. *Asbestos and Its Diseases*. Oxford University Press, 2008: 388-90.

15. Webster P. *White Dust Black Death: The Tragedy of Asbestos Mining at Baryulgil*. Victoria, Trafford Publishing, 2005: 21.
16. Sporn TA. Malignant Mesothelioma, Recent Results in Cancer Research In: Tannapfel A(ed). *Mineralogy of Asbestos*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2011: 1-11.
17. Akkurt İ. *Mesleki solunum hastalıkları*, Ankara, Türk Tabipler Birliği Yayınları, 2007:118-34.
18. İstanbul Asbest Raporu, TMMOB İstanbul asbest Çalışma Grubu.<http://www.tmmob.org.tr/icerik/tmmob-istanbul-asbest-raporu>. 21 Mayıs 2020.
19. Van Horssen J. *A Town Called Asbestos, Environmental Contamination, Health, and Resilience in a Resource Community*, Vancouver, Toronto, UBC Press, 2016:18.
20. Virta RL. *Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003*. U.S. Geological Survey Circular 1298. <https://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/> 18 Mayıs 2020.
21. Frank AL, Joshi TK. The Global Spread of Asbestos. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. *Annals of Global Health*. 2014, 80: 257-62.
22. McCulloch J, Tweedale G. *Defending the Indefensible. The Global Asbestos Industry and its Fight for Survival*, USA, Oxford University Press, 2008: 49-83.
23. Doğan M, Emri S. Environmental health problems related to mineral dust in Ankara and Eskişehir, Turkey. *Yerbilimleri*, 2000, 22: 149-61.
24. Dongel I, Bayram M, Bakan ND, Yalcin H, Gulturk S. Is living close to ophiolites related to asbestos related diseases? Cross-sectional study. *Respir Med* 2013, 107(6):870-4.
25. Wang X, Yano E, Lin S, Yu IT, Lan Y, Tse AL, Qiu H, Christiani DC. Cancer mortality in Chinese chrysotile asbestos miners: exposure-response relationships. *PloS one* 2013, 8(8):71899.
26. Wang X, Courtice MN, Lin S. Mortality in chrysotile asbestos workers in China. *Curr Opin Pulm Med* 2013, 19(2): 169-73.
27. Skinner HCW. *Mineralogy of asbestos minerals*. Uluslararası katılımlı beslenme, çevre ve kanser Sempozyumu Bildiri Özleri. 2002, 30-3.
28. Bilgiç HK. Hatay İli Yayladağı İlçesi ve Çevresinde Asbest Maruziyetinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Hatay: Mustafa Kemal Üniversitesi, 2014.

29. MTA. Türkiye Asbest Envanteri, 1975: 157.
30. Erkan Y. *Kayaç Oluşturan Önemli Minerallerin Mikroskopta İncelenmeleri*, 5. Baskı. Ankara, TMMOB Jeoloji Müh. Odası Yayınları, 2011.
31. Kumbasar I. *Silikat Mineralleri*. İstanbul, Teknik Üniversite Matbaası, 1977.
32. Atabey E. Türkiye asbest haritası (çevresel asbest maruziyeti- akciğer kanseri-mezotelyoma). *Tuberk Toraks* 2015, 63(3): 199-219
33. Smith, DD. *The Health Effects of Asbestos. An Evidence-based Approach*. New York, CRC Press, 2016: 36-9.
34. O'Reilly KM, Mclaughlin AM, Beckett WS, Sime PJ. Asbestos-Related Lung Disease. *Am Fam Physician* 2007, 75(5): 683-8.
35. Miyamoto, K, Morinaga, K, Mori, H. *Asbestos Disaster*. New York, Springer, 2011: 5
36. Churg A, Wright JL, Hobson J, Stevens B. Effects of cigarette smoke on the clearance of short asbestos fibres from the lung and a comparison with the clearance of long asbestos fibres. *Int J Exp Pathol* 1992, 73(3): 287-97.
37. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Report on the Expert Panel on Health Effects of Asbestos and Synthetic Vitreous Fibers: The Influence of Fiber Length. 2003.
38. Donaldson K, Poland CA, Murphy FA, MacFarlane M, Chernova T, Schinwald A. Pulmonary Toxicity of Carbon Nanotubes and Asbestos-Similarities and Differences. *Adv Drug Deliv Rev* 2013, 65(15): 2078-86
39. Metintaş M. *Kırsal alanlarda mineral analizi için asbest karışumlu toprakları tanıma ve örnek alma rehberi*. Eskişehir, Osmangazi Üniversitesi Akciğer ve Plevra Kanseri Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2013: 2-36.
40. Kaya B. Güneş M, Güneş A ve İlbeyli N. Asbest Maruziyeti ve Etkileri, *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi* 2017, 10(1):1-5.
41. Barış İ. *Asbestos and Erionite Related Chest Diseases*. Ankara, Semih Ofset Mat, 1988: 1-67.
42. Miller WT, Gefter WB. Asbestos Related Chest Diseases: Plain Radyographic Findings. *Seminars in Roentgenology* 1992, 27(2): 102-20.
43. Smythe WR, Hwang HC, Elshami AA, Amin KM, Eck SL, Davidson BL, Wilson JM, Kaiser LR, Albelda SM. Treatment of Eksperimental Human Mesothelioma Using Adenovirus Transfer of the Herpes Simplex Thymidine Kinase Gene. *Ann of Surg* 1995, 222(1): 78-86.

44. Yazıcıoğlu S, İlcayto R, Balcı K, Ozdemir N, Yorulmaz B, Celik T, Ozercan Y. Guneydoğu Anadolu'da Çevresel Asbestosis'e Bağlı Endemik Olarak Görülen Plevra Kalsifikasyonu ve Mezotelioma Vakaları. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1980, 11: 354-61.
45. Light RW. Anatomy of the Pleura in: *Pleural Diseases*. Lipincott, Williams and Wilkins, 2001: 1-8.
46. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. looking to the future. *J Clin Oncol* 2005, 23: 3175-85.
47. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Haris CC. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon (France), *IARC Press*, 2004: 125-144.
48. Percinel S, Sak SD. Malign plevral mezotelyomada histopatoloji. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2008, 1: 27-52.
49. Burdorf A, Jarvholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005, 113: 298.
50. Hillerdal G. Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999, 56: 505-13.
51. Akarsu M. Malign Plevral Mezotelyomanın Patogenezinde Ailesel Yatkınlığın Genetik Analizi. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, 2016.
52. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 2012, 1: 491-6.
53. Delgermaa V, Takahashi K, Parkı EK, Le VG, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011, 89: 716-24.
54. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, Metintaş S, Jasani B, Öner U, Harmancı D, Demircan S, Isıksoy S. 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: 588-93.
55. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, Topçu F, Coşkunsel M, Işık R, Ertem M. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000, 67: 610-14.

56. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–2002. *Lung Cancer* 2004, 45: 17-20.
57. Christensen BC, Godleski JJ, Marsit CJ, Houseman EA, Lopez-Fagundo CY, Longacker JL, Bueno R, Sugarbaker DJ, Nelson HH, Kelsey KT. Asbestos exposure predicts cell cycle control gene promoter methylation in pleural mesothelioma. *Carcinogenesis* 2008, 29: 1555–9.
58. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos related diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 408.
59. Antmann KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. *Chest* 1993, 103: 373-6.
60. Emri S, Demir AU. Malignant pleural mesothelioma in Turkey, 2000–2002. *Lung Cancer* 2004; 45: 17-20.
61. Dikensoy O. Mesothelioma due to environmental exposure to erionite in Turkey. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 322-5.
62. Klerk NH, Musk AW, Williams V, Filion PR, Whitaker D, Shilkin KB. Comparison of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge, W. Australia. *Am J Ind Med* 1996, 30: 579-87.
63. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995, 107: 332-44.
64. Dağlı AF. Diffüz plevral malign mezotelyomada patolojik tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2011, 4(1): 50-7.
65. Tomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, Fraire AE. *Dail and Hammar's pulmonary pathology*. Volume II: Neoplastic lung disease. 3rd ed. USA, Springer, 2008: 558-639.
66. Allen TC. Recognition of histopathologic patterns of diffuse malignant mesothelioma in differential diagnosis of pleural biopsies. *Arch Pathol Lab Med* 2005, 129: 1415-20.
67. Pass HI, Vogelzang NT, Carbone M. *Malignant Mesothelioma*. Springer, 2005: 369-79
68. Önder E. Malign Mezotelyoma Hastalarının Tanı ve Prognozunda Yeni Kan Biyomarkırlarının Yeri ve Önemi. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2014.

69. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA (eds) *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1994, 2222-35.
70. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Metintaş S, Kolsuz M, Harmancı E, Alatas F, Hillerdal G, Ozkan R, Kaya T. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur J Radiol* 2002, 41: 1-9.
71. Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clin Chest Med* 1991, 12: 115-31.
72. McCloud TC. CT and MR in pleural disease. *Clin Chest Med* 1998, 19: 261-76.
73. Bènard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Prognostic value of FDG PET imaging in malignant pleural mesothelioma. *J Nucl Med* 1999, 1241: 40.
74. 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: 105-19.
75. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988, 63: 1234-44.
76. Manzini VDP, Brollo A, Franceshi S, Matthaeis MD, Talamini sc.DR, Bianchi C. Prognostic Factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993, 72: 410-7.
77. Baris YI. *Asbestos and erionite related chest diseases*. Ankara, Semih Ofset Mat, 1987: 8-139.
78. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007, 13: 339-443.
79. Hollevoet K, Nackaerts K, Thimpont J, Germonpre P, Bosquee L, Vuyst PD, Legrand C, Kellen E, Kishi Y, Delanghe RJ, Meerbeeck VPJ. Diagnostic performance of soluble mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 181: 620-5.
80. Gelden TV, Hoogsteden HC, Vandenbroucke JP, Kwast HT, Planteydt TH. The influence of the diagnostic technique on the histopathological diagnosis in malignant mesothelioma. *Virchows Archiv A Pathol Anat* 1991, 418: 315-7.
81. Düzköprü Y. Malign Mezotelyomaya Bağlı Plevral Efüzyon Ayırıcı Tanısında Sıvı/Serum Vasküler Endotelyal Growth Faktör (VEGF) Oranının Yeri. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık tezi, Diyarbakır: Dicle Üniversitesi, 2015.

82. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995, 108(4): 1122-8.
83. Rios H, Koushik SV, Wang H, Wang J, Zhou HM, Lindsley A, Rogers R, Chen Z, Maeda M, Kruzynska-Frejtag A, Feng JQ, Conway S. Periostin null mice exhibit dwarfism, incisor enamel defects, and an early-onset periodontal disease-like phenotype. *Mol Cell Biol* 2005, 25(24): 11131-44.
84. Kruzynska-Frejtag A, Wang J, Maeda M, Rogers R, Krug E, Hoffman S, R.Markwald R, J.conway S. Periostin is expressed within the developing teeth at the sites of epithelial-mesenchymal interaction. *Dev Dyn* 2004, 229(4): 857-68.
85. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J* 1993, 294(1): 271-8.
86. Kashima TG, Nishiyama T, Shimazu K, Shimazaki M, Kii I, Grigoriadis AE, Fukayama M, Kudo A. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos-overexpressing bone lesions. *Hum Pathol* 2009, 40(2): 226-37.
87. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, Ellwanger A, Sidhu SS, Dao-Pick TP, Pantoja C, Erle DJ, Yamamoto KR, Fahy JV. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *PNAS* 2007, 140(40): 15858-63.
88. Jia G, Erickson WR, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, Shikotra A, Carter R, Audusseau S, Hamid Q, Bradding P, Fahy VJ, Woodruff PG, Harris JM, Arron JR. Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group[†] Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130(3): 647-54.
89. Dikener AH, Astımlı Çocuklarda Serum Periostin ve Soluk Havasında Nitrik Oksit Düzeyinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2015.
90. Nakazawa T, Nakajima A, Seki N, Okawa A, Kato M, Moriya H, Amizuka N, A.Einhorn T, Yamazaki M. Gene expression of periostin in the early stage of fracture healing detected by cDNA microarray analysis. *J Orthop Res* 2004, 22(3): 520-5.

91. Wang D, Oparil S, Feng JA, Li P, Perry G, Chen LB, Dai M, WM John S, Chen YF. Effects of pressure overload on extracellular matrix expression in the heart of the atrial natriuretic peptide-null mouse. *Hypertension* 2003, 42(1): 88-95.
92. Ruan K, Song G, Ouyang G. Role of hypoxia in the hallmarks of human cancer. *J Cell Biochem* 2009, 107(6): 1053-62.
93. Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K, Saito M, Amizuka N, Kudo AI. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. *J Biol Chem* 2010, 285(3): 2028-39.
94. Haisong J, Dixon IM. Extracellular matrix and cardiovascular diseases. *The CJC* 1996, 12(12): 1259-67.
95. Jones FS, Peter LJ. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn* 2000, 218(2): 235-59.
96. Wang CS. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *Jama* 2005,(15)294: 1944-56.
97. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 2009, 1793: 888-92.
98. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011, 68: 3175-99.
99. Tucker RP, Ruth CE. Tenascin-C: its functions as an integrin ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2015, 65: 165-8
100. Ruth CE. Tenascins. *Int J Biochem Cell Biol* 2004, 36(6): 986-90.
101. Loers G, Melitta S. Recognition molecules and neural repair. *J Neurochem* 2007,101(4):865-82.
102. Jiang L. Synergistic effects of cyclic strain and Th1-like cytokines on tenascin-C production by rheumatic aortic valve interstitial cells. *Clin Exp Immunol* 2009, 155(2): 216-23.
103. Pas J, Wyszko E, Rolle K, Rychlewski L, Nowak S, Zukiel R, Barciszewski J. Analysis of structure and function of tenascin-C. *Int J Biochem Cell Biol* 2006, 38(9): 1594-602.
104. Jones PL, Frederick SJ. Tenascin-C in development and disease: gene regulation and cell function. *Matrix Biol* 2000, 19(7): 581-96.
105. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 2009, 3: 287-310.

106. Midwood K. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009, 15(7): 774-80.
107. Hahn AW, Kern F, Jonas U, John M, Bühler FR, Resink TJ. Functional aspects of vascular tenascin-C expression. *J Vasc Res* 1995, 32(3): 162-74.
108. Hauzenberger D. Tenascin-C inhibits 1 integrin-dependent T lymphocyte adhesion to fibronectin through the binding of its fnIII 1-5 repeats to fibronectin. *Eur J Immunol* 1999, 29: 1435-47.
109. Clark RA, Harold P.E, Timothy A.S. Tenascin supports lymphocyte rolling. *J Cell Biol* 1997, 137(3):755-65.
110. Chung CY, Murphy-Ullrich JE, Erickson HP. Mitogenesis, cell migration, and loss of focal adhesions induced by tenascin-C interacting with its cell surface receptor, annexin II. *Molecular Biology of the Cell* 1996, 7: 883-92.
111. Hook M. Focal adhesion integrity is downregulated by the alternatively spliced domain of human tenascin. *J Cell Biol* 1991, 115.
112. Borsi L. The alternative splicing pattern of the tenascin-C pre-mRNA is controlled by the extracellular pH. *J Biol Chem* 1995,270(11): 6243-45.
113. Vaughan L. A major, six-armed glycoprotein from embryonic cartilage. *The EMBO Journal* 1987, 6(2): 349.
114. Golledge J. The role of tenascin C in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2011, 92(1): 19-28.
115. Liu Z, Lu X,Wang H, Gao Q, Cui Y. The up-regulated expression of tenascin C in human nasal polyp tissues is related to eosinophilderived transforming growth factor beta1. *Am J Rhinol* 2006, 20: 629–33.
116. Nakoshi Y, Hasegawa M, Sudo A, Yoshida T, Uchida A. Regulation of tenascin-C expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human osteoarthritis chondrocytes. *J Rheumatol* 2008, 35: 147–52.
117. Niebroj-Dobosz I. Tenascin-C in human cardiac pathology. *Clin Chim Acta* 2012, 413(19): 1516-18.
118. Chevillard G, Derjuga A, Devost D, Zingg HH, Blank V. Identification of interleukin-1beta regulated genes in uterine smooth muscle cells. *Reproduction* 2007, 134: 811-22.

119. Chiquet M, Sarasa-Renedo A, Tunç-Civelek V. Induction of tenascin-C by cyclic tensile strain versus growth factors: distinct contributions by Rho/ROCK and MAPK signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2004, 1693:193-204.
120. Crossin Kathryn L. Site-restricted expression of cytotoxin during development of the chicken embryo. *J Cell Biol* 1986, 102(5): 1917-30.
121. Chiquet M, Douglas MF. Chick myotendinous antigen. II. A novel extracellular glycoprotein complex consisting of large disulfide-linked subunits. *J Cell Biol* 1984, 98(6): 1937-46.
122. Hiroe M, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histol Histopathol* 2004, 19: 517-25.
123. Tucker RP, Ruth CE. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta (BBA)- Molecular Cell Research* 2009, 1793(5): 888-92
124. Wallner K. EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2004, 24(8): 1416-21.
125. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 2001, 26: 319-29.
126. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immun system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003, 52: 313-21.
127. Keskin D. Kan Bağışı Yapan Bireylerin Serum Neopterin (np) Seviyesinin Enfeksiyon Hastalıklarıyla İlişkinin İncelenmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek lisans tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2007.
128. Fuchs D, Weiss G, Wachter H. Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. *Int Arch All Immunol* 1993, 101: 1-6.
129. Blau N, Schoedon G, Curtius H. Biosynthesis and significance of neopterin in the immun system. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, 24: 1391-96.
130. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER. Neopterin as a marker for activation of cellular immunity: immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989, 27: 81-141.
131. Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J* 2000, 347(1): 1-16.

132. Melichar B, Solichova D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. *Int J Gynecological Cancer* 2006, 16(1): 240-52.
133. Dhont JL, Walter MP, Bauters F, Jouet JP. Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1988, 1: 509-11.
134. Frick J, Aulitzky W, Fuchs D, Hausen A, Joos H, Reibnegger G, Wachter H. The value of urinary neopterin as an immunological parameter in patients with malignant tumor of the genitourinary tract. *Urol int* 1985, 40: 155-9.
135. Vos K, Steenbakkens P, Miltenburg AMM, Bos E, Van Den Heuvel MW, Van Hogezaand RA, De Vries RRP, Breedveld FC, Boots AMH. Raised human cartilage glycoprotein-39 plasma levels in patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* 2000, 59(7): 544-8.
136. Millis AJ, Hoyle M, Reich E, Mann DM. Isolation and characterization of a Mr = 38,000 protein from differentiating smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1985, 260(6): 3754-61.
137. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem* 1993, 268(34): 25803-10.
138. Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. *Genomics* 1997, 43(2): 221-5.
139. Johansen JS, Jensen VB, Roslind A, Nielsen D, Price PA. Serum YKL-40, A New Prognostic Biomarker in Cancer Patients? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006, 15: 194-202
140. Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT, Fleisher M, Kauff N, Hensley ML, Sabbatini P, Anderson S, Aghajanian C, Holland EC, Spriggs DR. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40. *J Clin Oncol* 2004, 22: 3330-9
141. Volck B, Price PA, Johansen JS, Sorensen O, Benfield TL, Nielsen HJ. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians* 1998, 110(4): 351-60.
142. Johansen JS, Bojesen SE, Mylin AK, Frikke-Schmidt R, Price PA, Nordestgaard BG. Elevated plasma YKL-40 predicts increased risk of gastrointestinal cancer and decreased survival after any cancer diagnosis in the general population. *J Clin Oncol* 2009, 27(4): 572-8.

143. Rehli M, Niller HH, Ammon C, Langmann S, Schwarzfischer L, Andreesen R. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. *J Biol Chem* 2003, 278(45): 44058-67.
144. Boot RG, Van Achterberg TA, Van Aken BE, Renkema GH, Jacobs MJ, Aerts JM. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999, 19(3): 687-94.
145. Yıldırım GS, Kronik Böbrek Hastalığında Serum YKL-40 ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2013.
146. Johansen JS, Hoyer PE, Larsen LA, Price PA, Mollgard K. YKL-40 protein expression in the early developing human musculoskeletal system. *J Histochem Cytochem* 2007, 55: 1213-28.
147. Ringsholt M, Hogdall EV, Johansen JS, Price PA, Christensen LH. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues-an immunohistochemical study. *J Mol Histol* 2007, 38: 33-43.
148. Elias JA, Homer RJ, Hamid Q, Lee CG. Chitinases and chitinase-like proteins in T(H)2 inflammation and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116:497-500
149. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, D.Dziura J, Reed J, J.Coyle A. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007, 357: 2016-27.
150. Letuve S, Kozhich A, Arouche N, Grandsaigne M, Reed J, Dombret M-C, A.Kiener P, Aubier M, J.Coyle A, Pretolani M. Ykl-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. *J Immunol* 2008, 181(7): 5167-73.
151. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill- Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res* 2009, 2: 45-60.
152. Chen Y, Guillemin G.J. Kynurenine pathway in humans: disease and health states. *Int J Tryptophan Res* 2009, 2: 1-19.
153. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *Faseb J*. 1991, 5: 2516-22.
154. Munn D, Mellor AL. Indolamine 2,3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Invest* 2007, 117: 1147-54.

155. Moffett JR, Namboodiri MA. Tryptophan and the immune response. *Immunol Cell Biol* 2003, 81: 247-65.
156. King NJ, Thomas SR. Molecules in focus: indoleamine 2,3- dioxygenase. *Int J Biochem Cell Biol* 2007, 39: 2167-72.
157. Alberati-Giani D, Malherbe P. Differential regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression by nitric oxide and inflammatory mediators in IFN-gamma-activated murine macrophages and microglial cells. *J Immunol* 1997, 159: 419-26.
158. Takikawa O. Biochemical and medical aspects of indoleamine 2,3- dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 338: 12-9.
159. Mellor A. Indoleamine 2,3-dioxygenase and regulation of T-cell immunity. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 338: 20-4.
160. Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, Austin CJD, Astelbauer F, Miu J, Mcquillan JA, Stocker R, Jermini LS, Avila NH. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene* 2007, 396: 203–13.
161. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. *J Immunol* 2003, 170: 5809-13.
162. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 2003, 24: 242-8.
163. Takikawa O, Littlejohn TK, Roger J, Truscott W. Indoleamine 2,3- dioxygenase in the human lens, the first enzyme in the synthesis of UV filters. *Exp Eye Res.* 2001, 72: 271-7.
164. Taylor MW, Feng GS. Relationship between interferon gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. *Faseb J.* 1991, 5: 2516-22
165. Hargadon KM, Brinkman CC, Sheasley-O'Neill SL, Nichols LA, Bullock TN, Engelhard VH. Incomplete differentiation of antigen-specific CD8 T cells in tumor draining lymph nodes. *J Immunol* 2006, 177: 6081- 90.
166. Badawy AA-B, Morga CJ, Turner JA, Dougherty DM, Marshd DM, Mathias CW, Addicott MA, Jagare AA. Assessment of the kynurenine pathway in humans: I. Normal plasma values, ethnic differences and their clinical implications. *International Congress Series* 2007, 1304: 335-43.
167. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin Chim Acta* 2006, 364: 82-90.

168. Gurtner GJ, Newberyy RD, Schloemann R, McDonald G, Stenson W. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase augments trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Gastroenterology* 2003, 125: 1762-73.
169. Peto J, Decarli A, Vecchia CL, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999, 79: 666-72.
170. Britton M. The epidemiology of mesothelioma. *Seminars in Oncology* 2002, 29: 18-25.
171. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Fiyatı MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005, 92: 587-93.
172. Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004, 14: 469-77.
173. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005, 353:1591-603.
174. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003, 21: 2636-44.
175. Metintas M, Ak G, Erginel S, Alatas F, Yıldırım H, Kurt E, Metintaş S. A retrospective analysis of malignant pleural mesothelioma patients treated either with chemotherapy or best supportive care between 1990 and 2005 A single institution experience. *Lung Cancer* 2007, 55: 379-87
176. Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, Colson Y, Linden P, Chang M, Capalbo L, Oldread E, Neragi- Miandoap S, Swanson SJ, Zellos LS. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 128: 138-46.
177. Jett J. Screening for lung cancer: who should be screened? *Arch Pathol Lab Med* 2012, 136: 1511-14.
178. Scherpereel A, Lee YC. Biomarkers for mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med* 2007, 13: 339-443.
179. Akkoyunlu ME. Malign mezotelyomada biyolojik belirteçler. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2015, 3 (3): 278-82

180. Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci.* 2009, 66: 2219-30.
181. Takanami I, Abiko T, Koizumi S. Expression of periostin in patients with non-small cell lung cancer: correlation with angiogenesis and lymphangiogenesis. *Int J Biol Markers* 2008, 23(3): 182-6.
182. Siriwardena BSMS, Kudo Y, Ogawa I, Kitagawa M, Kitajima S, Hatano H, Tilakaratne WM, Miyauchi M, Takata T. Periostin is frequently overexpressed and enhances invasion and angiogenesis in oral cancer. *Br J Cancer* 2006, 95(10): 1396-403
183. Kudo Y, Ogawa I, Kitajima S, Kitagawa M, Kawai H, Gaffney P.M, Miyauchi M. and Takata T. Periostin promotes invasion and anchorage-independent growth in the metastatic process of head and neck cancer. *Cancer Res* 2006, 66: 6928-35.
184. Fluge O, Bruland O, Akslen L.A, Lillehaug J.R, Varhaug J.E. Gene expression in poorly differentiated papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 2006, 16(2): 161-75.
185. Soltermann A, Tischler V, Arbogast S, Braun J, Probst-Hensch N, Weder W, Moch H, Kristiansen GL. Prognostic Significance of Epithelial-Mesenchymal and Mesenchymal-Epithelial Transition Protein Expression in Non -Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2008, 14(22): 7430-7.
186. Lowy CM, Oskarsson T. Tenascin C in metastasis: A view from the invasive front. *Cell Adh Migr* 2015, 9(1-2): 112-24.
187. Shi M, He X, Wei W, Wang J, Zhang T, Shen X. Tenascin-C induces resistance to apoptosis in pancreatic cancer cell through activation of ERK/NF- κ B pathway. *Apoptosis* 2015, 20: 843-57.
188. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006, 244: 143-63.
189. Vaidya P, Yosida T, Sakakura T, Yatani R, Noguchi T, Kawarada Y. Combined analysis of expression of c-erbB-2, Ki-67 antigen, and tenascin provides a better prognostic indicator of carcinoma of the papilla of Vater. *Pancreas* 1996, 12: 196-201.
190. Juuti A, Nordling S, Louhimo J, Lundin J, Haglund C. Tenascin C expression is upregulated in pancreatic cancer and correlates with differentiation. *J Clin Pathol* 2004, 57: 1151-5.

191. Karabulut S, Karabulut M, Alish H, Tambaş M, Kapan S, Köneş O, Karaman Ş, Serilmez M, Taş F. Pankreas Adenokarsinomunda Serum Tenascin-C Düzeyi Potansiyel Bir Biyobelirteç Midir? *Bakırköy Tıp Dergisi* 2016, 12(2):76-82.
192. Ishiwata T, Takahashi K, Shimanuki Y, Ohashi R, Cui R, Takahashi F, Shimizu K, Miura K, Fukuchi Y. Serum Tenascin-C as a Potential Predictive Marker of Angiogenesis in Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2005, 25: 489-96.
193. Hacisevki A, Baba B, Aslan S, Ozkan Y. Neopterin: A Possible Biomarker in Gastrointestinal Cancer. *J. Fac. Pharm.* 2018, 42(2): 32-41.
194. El-Akawi ZJ, Abu-awad AM, Sharara AM, Khader YS. The importance of alpha-1 antitrypsin (α 1-AT) and neopterin serum levels in the evaluation of non-small cell lung and prostate cancer patients. *Neuroendocrinol Lett* 2010, 31(1): 113-6.
195. Inancli SS, Caner S, Balkan F, Tam AA, Guler G, Ersoy R, Cakir B. Urinary neopterin levels in patients with thyroid cancer. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery* 2014, 66(3): 302-28.
196. Isci Bostanci E, Ugras Dikmen A, Girgin G, Gungor T, Baydar T, Danisman AN. A new diagnostic and prognostic marker in endometrial cancer: Neopterin. *International Journal of Gynecological Cancer* 2017, 27(4): 754-8.
197. Birengel S, Cesur S, Hoca NT, Çimen F, Çifci A, Elhan AH, Tarhan G. Akciğer kanseri ve pnömoni olgularında serum neopterin düzeyleri. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2013, 5(3): 122-6.
198. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. *J Bone Miner Res* 1992, 7: 501-12.
199. De Ceuninck F, Gauffillier S, Bonnaud A, Sabatini M, Lesur C, Pastoureau P. YKL-40 (cartilage gp-39) induces proliferative events in cultured chondrocytes and synoviocytes and increases glycosaminoglycan synthesis in chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2001, 285: 926-31.
200. Güneş Kırankaya A, Gül Ş, Tutar N, Özgül MA, Çetinkaya E, Zengi O, Onaran H. The place of YKL-40 in non-small cell lung cancer. *Tuberk Toraks* 2014, 62(4): 273-8.
201. Schmidt H, Johansen JS, Gehl J, Geertsen PF, Fode K, Maase H. Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006, 106: 1130-9.

202. Brasso K, Christensen IJ, Johansen JS, Teisner B, Garnero P, Fiyat PA, Iversen P. Prognostic value of PINP, bone alkaline phosphatase, CTX-I, and YKL-40 in patients with metastatic prostate carcinoma. *Prostate* 2006, 66(5): 503-13.
203. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends in Immunology* 2004, 24: 242-8.
204. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004, 4: 762-74.
205. Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, Stroobant V, Colau D, Parmentier N, Boon T, Van den Eynde BJ. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3- dioxygenase. *Nat. Med.* 2003, 10: 1269-74.
206. Zhang R, Li H, Yu J, Zhao J, Wang X, Wang G, Yao Z, Wei F, Xue Q, Ren X. Immunoactivative role of indoleamine 2,3-dioxygenase in gastric cancer cells in vitro. *Molecular Medicine Reports* 2011, 4: 169-73.
207. Astigiano S, Morandi B, Costa R, Mastracci L, D'Agostino A, Ratto GB, Melioli G, Frumento G. Eosinophil granulocytes account for indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated immune escape in human non-small cell lung cancer. *Neoplasia* 2005, 7: 390-6.
208. Feder-Mengus C, Wyler S, Hudolin T, Ruzsat R, Bubendorf L, Chiarugi A, Pittelli M, Weber WP, Bachmann A, Gasser TC, Sulser T, Heberer M, Spagnoli GC, Provenzano M. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008, 44(15): 2266-75.
209. Brandacher G, Perathoner A, Ladurner R, Schneeberger S, Obrist P, Winkler C, Werner ER, Werner-Felmayer G, Weiss HG, Göbel G, Margreiter R, Königsrainer A, Fuchs D, Amberger A. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells. *Clin Cancer Res* 2006, 12: 1144-51.
210. Zhang R, Liu H, Li F, Li H, Yu J, Ren X. The correlation between the subsets of tumor infiltrating memory T cells and the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in gastric cancer. *Dig Dis and Sci* 2013, 58(12): 3494-502.
211. Lyon DE, Walter JM, Starkweather AR, Schubert CM, McCain NL. Tryptophan degradation in women with breast cancer: a pilot study. *BMC Research Notes* 2011, 4: 156-63.

EKLER

EK -1.Özgeçmiş

Adı Soyadı	: Zübeyde TANRIVERDİ
Doğum Yeri	: Gölbaşı
Doğum Tarihi	: 1985
Lisans	: Fırat Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (2003-2007)
Tezsiz Yüksek Lisans	: Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliği (2008-2009)
Yüksek Lisans	: İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji AD. (2013-2015)
Doktora	: İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji AD. (2015-)

EK-2.Etik Kurul Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Asbeste bağlı Malign Mezotelyomada Serum Periostin, Tenascin-C, Neopterin, YKL-40 ve İndolamin 2,3-dioksijenaz Düzeylerinin Değerlendirilmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/145			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil
	ARAŞTIRMA PROTOKÖLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DIĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/145	Tarih: 12.12.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerçekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında ycr alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	H <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÖL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	H <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

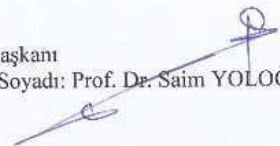
Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Asbeste bağlı Malign Mezotelyomada Serum Periostin, Tenascin-C, Neopterin, YKL-40 ve İndolamin 2,3-dioksijenaz Düzeylerinin Değerlendirilmesi								
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/145								
Prof. Dr. Yılmaz TABEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Necda DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	KATILMADI
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.