

Malign Mezoteliomların Etiolojisinde Asbest ve Diğer Fibrillerin Rolü (Ön Çalışma)

Uz.. Dr. Hüseyin Baloğlu, * Prof. Dr. İbrahim Öztekin (F. A. C. A.), * Uzm. Dr. Zülal Mısırlı **

*GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Patoloji ABD, İstanbul

**TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Malzeme Araştırma Bölümü, Gebze

Bugün malign mezoteliomların etyolojisinde asbetin oynadığı rol, değişik yöntemlerin uygulandığı sayısız araştırmalarla ortaya konmuştur. Bu çalışmada otuz malign mezotelioma olgusunda ışık mikroskobu ile incelendiğimiz kesitlerde asbest benzeri cisimciklerin görülüp görülemeyeceği araştırıldı. Nitekim olgulardan 13'ünde fibriller cisimciklere rastlandı. Tam olarak bunların natürünü ortaya koyabilmek amacıyla, saklanmış doku örnekleri uygun yöntemlerle yakılarak kül haline getirildi. Bu materyalin Scanning Electron Microscope-Energy dispenser Spectrometre (SEM-EDS) ile kalitatif analizi sonucunda, 3 olguda asbest gibi malign mezotelioma etyolojisinde rol oynayabilecekleri düşünüldü.

GKD Cer. Derg. 1994;2: 128-131

The Role of The Asbestos and Other Fibres in The Aetiology of Malignant Mesothelioma

Nowadays, the role of asbestos in the aetiology of malignant mesothelioma has been proven by various studies. In this study, 30 malignant mesothelioma cases were examined for asbestos-like bodies. Fibrillary bodies were seen in 13 cases. Preserved tissue samples were burned to ash by appropriate techniques to understand the nature of these completely. Appropriate combined spectrum of silisium, magnesium, sodium, calcium and ferrum that are known to be present in different kinds of absestos, were observed in 3 cases by qualitative analysing with Scanning Electron Microscopy – Energy Dispenser Spectrometry (SEM – EDS). We supposed that other non-asbestos fibres that can be seen by light microscope in routine histologic sections, might have an important role in the aetiopathogenesis of malignant mesothelioma, as asbestos.

Plevra, periton, perikard ve tunika vaginalis testisin seröz zarlarından doğan, plevra ve perikardda daha sık rastlanan mezoteliomalar, benign veya malign davranışlı nadir tümörlerdir^(1,2).

Malign mezotelioma etyolojisinde spesifik geometri ve kimyasal natürleri ile mikroliflerin önemli rolü vardır. Ayrıca radyasyon, poliüretan, etilenoksid, nitrozüre, nitrozamid yanısıra virüsler, tüber-

küloz, kronik iltihaplar ve skarın da mezotelioma etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir^(2, 3,4,5,6,7).

Lifsel karsinogenezde, suçlanan lifler Tablo 1'de görülmektedir⁽³⁾. Bu liflerin inhalasyon malign transformasyon aksı, Tablo 2'de özetlenmiştir^(3,8,9,10).

Lifler bronşiyal sistem epitelini direk etkileyerek malign transformasyona neden olabilir. Yine,

Tablo 1. Mikrolif Sınıflaması

I. NATÜREL MİKROLİFLER

A. Asbestoz

1. Amfibol Türleri

- Krozidolit (Mn, Fe, Silikat)
- Amozit (Fe, Mg, Silikat)
- Antofilit (Mg, Silikat)
- Tremolit (Ca, Mg, Silikat)
- Aktinolit (Ca, Mg, Fe, Silikat)

2. Serpentin Türleri

- Krizotil (Hidrat Mg-Silikat)

B. Non-Asbestoz

1. Eritronit

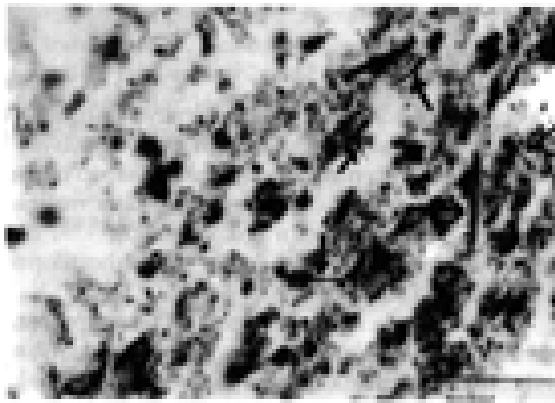
2. Anfibolite

II. NON-NATÜREL MİKROLİFLER

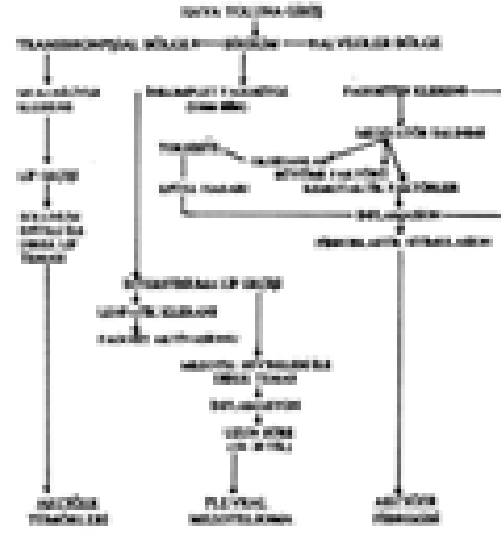
A. İnsan Yapısı Mineral Lifler

(Man Made Mineral Fibres: MMMF)

1. Mineral Yünü
2. Cam Yünü
3. Seramikler
4. Diğcr



Resim 1.



Tablo 2. Lifel Karsinojenite Özetleri



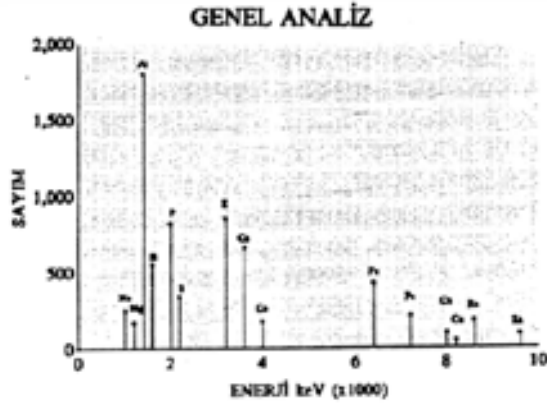
Resim 2.

lifler bronşiyal sistemin herhangi bir alınından interstisyum ve/veya plevra gibi diğcr hedef dokulara geçebilir. Bu geçiş 15µm'ye varan liflerin fagositlerle taşınması veya 3-5 µm boyundaki liflerin penetrasyonu ile olur. Bu aşamada lif boyutları yanısıra lif stabilitesi de önemlidir. Lif kimyasal yapısı ise bu noktadan sonra başlayacak olan malign transformasyon aksiyonu için belirleyicidir^(3,8,9,10).

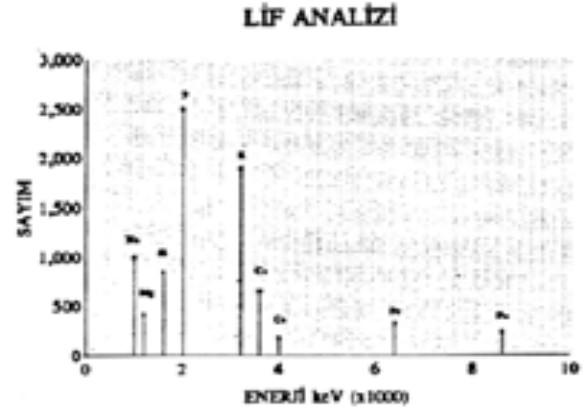
Demir içeren lifler, yüksek reaktiviteye sahip hidroksil radikalleri oluşturur. Bunlar akut toksisite, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına yol açar. Özellikle geometrilerinin de hücresele seviyede değışik komponentleri etkileyerek malign transformasyona yol açtıkları bilinir^(3,11,12).

Asbestoz, özellikle bunların Krozi dolit ve Amozit gibi demir içeren tipleri serbest radikal oluşturması ve lif yüzeyi elektrik şarjının özelliğı nedeni ile daha risklidir. Demir içermeyen, hidrate magnezyum silikatlardan olan Krizotil, daha az risk taşır. Diğcr bir gruptan (Non-asbestiform) olan erionite ise, mezotelioma ve akciğcr kanseri açısından kimyasal özelliğı ile en potent karsinojen olarak bilinir.

Deneysele çalışmalar, mezotel hücrelerinin akciğcr epitel hücrelerine göre malign transformasyona daha duyarlı olduğunu göstermiştir. 8 mikrondan uzun ve 0.25 mikrondan ince, düz ve stabil lifler ise karsinojen olarak en yüksek potansiyele sahiptir⁽³⁾.



Şekil 1. Genel Kül Analizi. SEM-EDS



Şekil 2. Tek Lif Analizi. SEM-EDS

IM seviyeli incelemelerimizde akciğer ve özellikle de mezotelial neoplazmlarda saptadığımız, lifsel yapı ve polarize ışık kırınımı gösteren cisimlerin natürünü ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı başlattık. Çalışma kapsamına sadece IM seviyesinde gıfisel yapı ve polarize ışık kırınımı gösteren cisimler içeren malign mezotelioma olguları alınmıştır.

Gereç ve Yöntem

Otuz malign mezotelioma olgusunda AM seviyesinde rutin H. E kesitlerde asbest ve benzeri lifler araştırıldı. Olgulardan 13'ünde değişik yapıda, aynı zamanda polarize ışık kırınımı da gösteren lifler saptandı. Bu olgulara ait saklanmış dokulardan alınan örnekler, aleminyum penset yardımıyla direk açık alevde yakılarak kül haline getirildi. Küllerden üzeri karbon kaplı olarak hazırlanan özel replikalar JSM 840-SEM'de incelemeye alındı. Saptanan lifler sisteme integre EDS ile kimyasal içerik açısından incelendi. Bu incelemeler, her olguda önce genel kül analize, sonra da lif yoğun bölge analizleri ve tek tek lif analizleri şeklinde gerçekleştirildi. Tüm sonuçlar kalitatif bazda değerlendirildi.

Bulgular

IM seviyesinde 13 olguda lifsel geometri ve polarize ışık kırınımı gösteren cisimcikler saptandı (Resim 1). Bunların uzunlukları 3-17 µm ve çapları 1-5 µm arasında değimekle birlikte, çoğunluğunun 8 µm'den uzun lifler olduğu görüldü. Liflerin kimyasal natürüne yönelik SEM-EDS incelemelerinde (Resim 2), üç olguda asbestozun değişik formlarında yer aldığı bilinen silisyum, magnezyum,

sodyum, kalsiyum ve demirin uygun bileşenli spektrumu saptandı (Şekil 1,2). On olguda saptanan liflerinin ise asbestoz dışı kimyasal yapıda oldukları görüldü.

Tartışma ve Sonuç

Çeşitli tiplerde mikroliflerin, deneysel koşullarda mezotelial hücrelerde malign transformasyon oluşturduğu gösterilmiştir⁽³⁾. Bunların sahip olduğu fizik ve kimyasal özellikler taşıdıkları malign potansiyel riski açısından çok önemlidir^(3,10). Bu noktada asbestiform lifler kadar non-asbestiform liflerin de göz önüne alınması gerekir.

Çalışmamızda mikrolif yapısı IM'nda saptanan cisimlerin boyut olarak malign potansiyel taşıyan mikrolifler grubunda olduğu saptandı (3-17 µm). İncelenen örneklerin tamamen tümörlü dokudan alınmış olması ve tüm preparasyon işlemlerinde aleminyum malzeme kullanılması ile, muhtemel kontaminasyon riski ortadan kaldırılmıştır.

Lifler kimyasal yapı açısından incelediğinde (EDS), 13 olgudan 3'ünde lifi yapısının sodyum, magnezyum, silisyum, kalsiyum ve demir içerdiği saptanmıştır. Natürel mikroliflerden asbestozun anfibol ve Serpentin türlerin tümünü yapısında yer alan bu elementlerin lif yapısında saptanması ve SEM görüntü verileri birleştirilerek, bu liflerin demir içeren ve içermeyen tipte asbestoz olduklarına karar verildi. Kantitatif elementer inceleme yapılamadığından, liflerin özel tiplmesi mümkün olmamıştır.

Bu 3 olgu dışında IM'nda lifsel yapı satanan on olguda lif boyutlarının nisbeten daha uzun olduğu (< 10 µm) dikkat çekmiştir (IM ve SEM). Bu liflerin kimyasal yapısında ise fosfor, potasyum,

kalsiyum, sodyum, bakır ve çinko elementleri saptanmıştır. Bu liflerin SEM görüntüleri değerlendirildiğinde sıklıkla düzensiz bir dış kontur (Çok noktada kırınım gösteren mikrolif yapısı) ve asbestoz liflerine göre daha büyük bir dış çap (< 3µm) ve farklı bir lifsel geometri gösterdikleri dikkat çekmiştir.

Yapılan bir araştırmaya rağmen mikroliflerin malign transformasyondan kesin olarak sorumlu tutulabilmesi için etkilerinin in vivo olarak da ortaya konması gerekir. Ancak in vivo ortam insan olamayacağından, mevcut verilerle kesin bir değerlendirme yapmakhatalı olacaktır. İşte bu noktada epidemiyolojik çalışma verilerinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Ölkemizde etyolojisinde primer olarak mikroliflerin suçlandığı malign akciğer ve mezotel neoplazmalarının sık olduğu endemik bölgeler tanımlıdır⁽¹³⁾. Ancak, günümüzde asbest yada non-asbest mikroliflerin günlük yaşamda yağın olarak kullanımda olması nedeniyle, sporadik malign mezotelioma olgularında da ,bu mikroliflerin etken malign transformatör olabileceği unutulmamalıdır.

Burada ön verilerini sunduğumuz çalışmalarımız ayrıntılı olarak mezotelioma ve akciğerin primer malign neoplazmalarını halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Archer VE, Rom WN: Trend in mortality of diffuse malignant mesothelioma of leura. *Lancet* 2(9341): 112-113, 1983.

2. Enzinger FM, Weiss SW: *Soft Tissue Tumors*. 2nd. ed. The CV Mosby Company. St. Louis, Washington DC Toronto, 1988.
3. Brown RC, Hoskins JA, Johnson NF: *Mechanism in Fibre Carcinogenesis*. Plenum Press. Published in cooperation with NATO Scientific Affairs Division, NI London, 1992.
4. Croighcald JE: Current pathologic concepts of diffuse malignant mesothelioma. *Human Pathol*, 18:544-577, 1987.
5. Hillendo G, Berg J: Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars. *Cancer*, 55:1968-1972, 1985.
6. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA: Nonasbestos related malignant mesothelioma. *Cancer* 54:951-960, 1984.
7. Stock RJ, Fu IS, Carter JR: Malignant peritoneal mesothelioma following radiotherapy for seminoma of the testis. *Cancer*, 44:914-919, 1979.
8. Chung A, Wiggs II: Fiber size and number in asbestos induced mesothelioma. *Human Pathol*, 115:437-442, 1984.
9. Pott F, Zeim U, Reiffen FJ, Huth F, et al: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds and some others duts in rats. *Exp. Pathol*. 32:129-152, 1987.
10. Stanton MF, Layard M, Tegarıs A, Miller E, et al: Carcinogenicity of fibrous glass. *J Natl Cancer Inst*, 58:587-603, 1977.
11. Ghio AJ, Kennedy TP, Schapera RM, Crumbliss AL, et al: The lung disease after silicate inhalation caused by oxidant generation. *Cancer* 336:967-969, 1990.
12. Mossman BT, Bignon J, Corn M, Seaton A, et al: Asbestos: Scientific developments and implication for public policy. *Science*, 247:294-301, 1990.
13. Banđ I, Simonato L, Artvinli M, Pooloy F, et al: Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: A four-year study in the Cappadocian regions of Turkey. *Int J Cancer*, 39:10-17, 1987.