

T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇEVRESEL ASBEST MARUZİYETİNE BAĞLI PLEVRAL
KALSİFİKASYONLARI OLAN HASTALARDA KARDİYAK
FONKSİYONLARIN NONİNVAZİV DEĞERLENDİRİLMESİ

747562

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasan Pekdemir

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. Ramazan Özdemir

141562

MALATYA-1999

TEŞEKKÜR

Tezimin danışmanlık görevini üstlenen, tez çalışmalarımıdaki hoşgörölü yaklaşımları ve yardımları nedeniyle hocam Yrd. Doç. Dr. Ramazan Özdemir'e, tez konusunun seçimimde ve çalışma süresince yardımlarını hiç esirgemeyen hocam Doç. Dr. Cemal Tuncer'e ve hocam Yrd. Doç. Dr. Feridun Koşar'a şükran duygularımı ifade etmeyi görev sayarım.

Asistanlığım süresince, güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım Kardiyoloji Ana Bilim Dalındaki asistan arkadaşlarıma ve bu çalışmaya katkılarından dolayı başta sayın Doç. Dr. Canan Hasanoğlu, Yrd. Doç. Dr. Zeki Yıldırım olmak üzere Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalındaki tüm öğretim üyesi ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan PEKDEMİR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablo listesi	III
Şekil ve resim listesi listesi	IV-V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	45
6. ÖZET	50
7. KAYNAKLAR	52

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Asbest türleri	3
Tablo 2. Asbeste bağlı hastalıklar	5
Tablo 3. Hasta ve kontrol gurubunda ölçülen FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC, FEF ₂₅₋₇₅ , PaO ₂ , PaCO ₂ , oksijen saturasyonu ve pH ortalamalarının karşılaştırılması.	32
Tablo 4. Hasta ve kontrol gurubunda sol ventrikül ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	33
Tablo 5. Hasta ve kontrol gurubunda sağ ventrikül ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.	34
Tablo 6. Hasta ve kontrol gurubunda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması.	35
Tablo 7. Hasta ve kontrol gurubunda holter EKG parametrelerinin karşılaştırılması.	36
Tablo 8. Hasta ve kontrol gurubunda holter EKG aritmi bulgularının karşılaştırılması.	36

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Türkiye’de asbest ve zeolit bölgeleri.	2
Şekil 2. Kor pulmonale gelişiminin evreleri.	20
Şekil 3. Ventriküler doluşun Doppler profili.	25
Şekil 4. Pulmoner akımın Doppler profili.	25
Şekil 5. EKG’deki standart, sağ ve standart+sağ taraf derivasyonlarının QT intervali, QT intervali dispersiyonunun ölçüm şekli.	26
Şekil 6. 24 Saatlik holter EKG kaydı ventriküler ve supraventriküler aritmi özeti.	27
Şekil 7. 24 Saatlik holter EKG kaydı QT intervali analizi.	28
Şekil 8. 24 Saatlik holter EKG kaydı QT intervali histogramı.	29
Şekil 9-10. Hasta ve kontrol grubunun EKG repolarizasyon parametrelerinin box plots grafiğinde karşılaştırılması.	39
Şekil 11. SgViÇs/SgViÇd ile STQT arasındaki korelasyon grafiği.	40
Şekil 12. SgViÇs/SgViÇd ile STQTCD arasındaki korelasyon grafiği.	41
Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunun holter EKG repolarizasyon parametrelerinin box plots grafiğinde karşılaştırılması.	41
Şekil 14. RVIVRT ile MAXQT arasındaki korelasyon grafiği.	42
Şekil 15. RVPEP ile MEANQT arasındaki korelasyon grafiği.	42
Şekil 16. FVC ile VA arasındaki korelasyon grafiği.	43
Şekil 17. RVAD ile VA arasındaki korelasyon grafiği	
Şekil 18. ACTRVET ile VA arasındaki korelasyon grafiği.	43
Şekil 19. Çevresel asbestoz maruziyetine bağlı plevral plakları olan hastanın 24 saatlik Holter EKG kaydında ventriküler aritmeye ait bir örnek	44

Resim 1. Çevresel asbest maruziyetine bağlı plevral plakları olan bir hastanın PA akciğer grafiği.

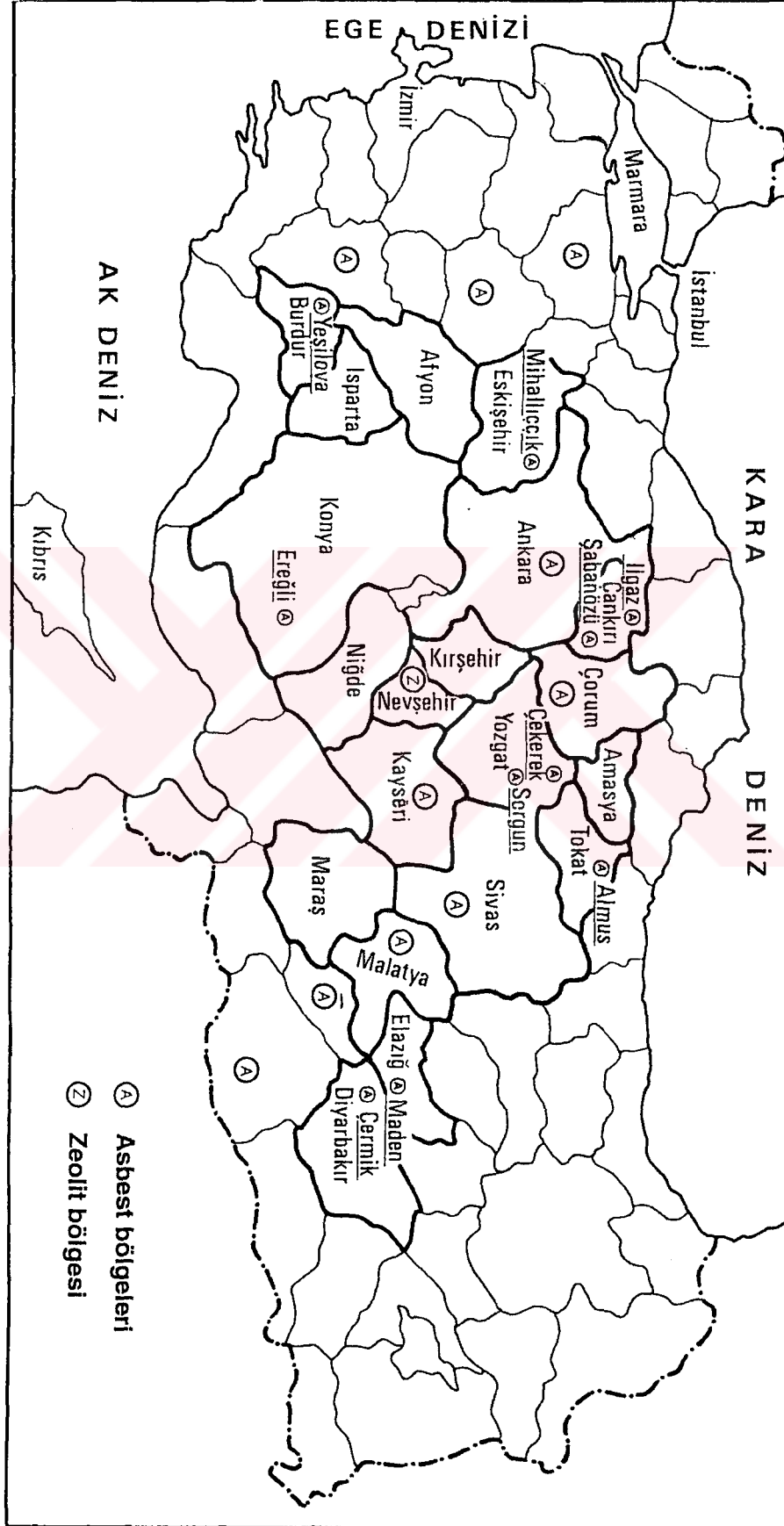
Resim 2-3. Çevresel asbest maruziyetine bağlı plevral plakları olan bir hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi.



1-GİRİŞ VE AMAÇ

Solunum yoluyla vücuda asbest girişi mesleki yada çevresel yolla olabilir. Dünyada, çevresel yolla asbestin hastalıklara sebep olduğu bölgeler; İsveç ve Finlandiya gibi kuzey ülkeleri, Korsika adası, Bulgaristan, Yunanistan, Pakistan, Kıbrıs ve Türkiye'dir. Türkiye'de Malatya, Elazığ, Diyarbakır, Ş.Urfa, Adıyaman, Sivas, Bursa, Kütahya, Konya, Kayseri, Burdur, Afyon, Kırıkkale, Denizli, Tokat, Amasya, Çankırı, Çorum, Yozgat, Eskişehir ve Ankara'nın kırsal yörelerinde, evlerin duvar ve taban izolasyonunda kullanılan toprakta bulunan başlıca tremolit olmak üzere asbest fibrillerinin hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Özellikle malign plevral mezotelyoma ve benign plevral lezyonlar (plevral plak ve kalınlaşma) yaygın olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda görülen plevral lezyonlar sıklıkla restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (1-4). Son yıllarda, restriktif akciğer hastalıklarında ventrikül fonksiyon bozukluğunu gösteren araştırmalar bildirilmektedir (5). Ayrıca, akciğerlere inhalasyon yoluyla ulaşan bu liflerin makrofajlar tarafından fagosite edilmesiyle kan ya da lenf yoluyla akciğer dışındaki diğer organlara da taşınabileceği iddia edilmektedir (6). Bazı çalışmalarda asbest liflerinin bu yolla peritonda ve kalpte fibrozise yol açabileceği bildirilmektedir (7,8). Bizim bilgilerimize göre endemik asbest maruziyetinin neden olduğu plevral plakların kardiyak fonksiyonlar ve EKG üzerine olan etkisi araştırılmamıştır. Çalışmamızda, Malatya ilinin Hekimhan ilçesi ve çevresinde hastanemize başvuran çevresel asbest maruziyetine bağlı plevral plak ve kalsifikasyonları olan hastalarda noninvaziv tekniklerle (EKG, Holter ve Ekokardiyografi) kardiyak fonksiyonlar değerlendirilerek, elde edilen bulguların solunum fonksiyon testleri ve kan gazı anormallikleri ile olan korelasyonu incelenmek istendi.

Şekil 1. Türkiye’de asbest ve zeolit bölgeleri.



2-GENEL BİLGİLER

Asbest ya da amyant (asbestos: amiantos), lifsel yapıda bir madde olup, Yunanca'daki asbestinon kökünden alınmış bir kelimedir ve "yanmaz" anlamındadır. Amiantos ise Latince'de "lekesiz" anlamına gelmektedir. Asbest lifleri, kıvrıntılı (serpentin) ve düz (amfibol) olarak iki türü vardır. Kıvrıntılı krositolit, sanayide kullanılan asbestin %90'nını oluşturur. Çok sayıdaki bu asbest türleri içinde krositolit ve amosit sanayide sık kullanılan asbest çeşitleridir. Bu asbest mineralin ana özellikleri, ısıya, sürtünmeye, kimyasal ajanlara dayanıklı ve örgü yapmaya elverişli olmasıdır. Bu nedenle, zemin döşemesi, taban ve çatı kaplamaları gibi inşaat sektörü, fren ve debriyaj balataları gibi taşıt yapımında, boru izolasyonu gibi su ve atıkların taşınmasında kullanılan boruların yapımında, ısı ve ses izolasyonunda yararlanılmaktadır. Asbest yukarıdaki özellikleri nedeniyle sanayide 3.000'den fazla iş kolunda kullanılmaktadır. Bu minerallerin türleri tablo 1'de gösterilmiştir (9).

Tablo 1. Asbest türleri

1- Serpentin türü asbest	Krositolit (beyaz asbest)
2- Amfibol türü asbest	Krositolit (mavi) asbest
	Amosit (kahverengi) asbest
	Tremolit asbest
	Aktinolit asbest
	Anthofillit asbest

Asbest gibi lifsel yapıdaki bir mineralin fibrojenik ve karsinojenik olabilmesi için çapının 0.5 ve boyunun 8 mikrondan büyük olması, akciğerde uzun süre bozulmadan kalabilmesi gerekir. Bu özellikler krositolit, amosit ve tremolit asbestte mevcut olduğundan insan sağlığı üzerinde en etkili türler bunlardır. Buna karşın, endüstride kullanılan asbestin

%90'ını oluşturan krisotil ya da beyaz asbest, akciğerde hacim ve ağırlık kaybederek, erimesi ve parçalanması nedeniyle en az zararlı asbest türü olarak kabul edilmektedir (9-11).

Asbest liflerine uzun süreli maruziyet, asbestozis ve diğer asbestle ilişkili hastalıklara neden olur. Asbestozis akciğer parankimini tutan fibröz interstisyel pnömokonyozistir, sıklıkla plevral fibrozis ve plaklarla birlikte. Asbest maruziyeti ile ortaya çıkan diğer asbestle ilgili hastalıklar ise, fibröz plevral plaklar, mesotelyoma, akciğer karsinomu, larinks karsinomu ve muhtemelen gastrointestinal karsinomlara neden olabilir (12). Asbeste bağlı hastalıklar, bu tozun solunmasından 20-40 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. Asbestozis yavaş geliştiği için yıllarca klinik olarak belirti vermeyebilir. Maruz kalmanın süresi ve dozu ile klinik hastalık gelişimi arasında belirgin bir ilişki vardır. Asbeste on yıldan az maruz kalan sanayi işçilerinde asbestozis seyrek olarak rastlanır. Ama 10-20 yıl maruz kalanların %10'unda, 40 yıldan fazla maruz kalanların %50'sinden fazla asbestozis görülür. Asbestozis ve asbest ile ilgili hastalıklar aşağıda Tablo 2'de gösterilmiştir (13,32).

Tablo 2: Asbeste bağlı hastalıklar

Akciğer hastalıkları	Asbestozis (Akciğer Parankim Fibrozisi)
	Apikal akciğer fibrozisi
	Bronşiolitis
	Rounded atelaktazi
	Akciğer Kanseri
Plevra hastalıkları	Kalsifiye Plaklar (Hasta resimleri)
	Diffüz Plevral kalınlaşma
	Benign Plevral Effüzyon
	Kronik Fibröz Plöritis
	Malign Plevral Mezotelyoma
Perikard Hastalıkları	Bening Perikardial Effüzyon
	Perikardial Fibrozis
Periton Hastalıkları	Malign Peritoneal Mezotelyoma
Diğer Hastalıklar	Larinks ve Gastrointestinal Karsinomlar (kolon Ca gibi) (10)

Asbestozis: Asbest liflerinin maruziyetine bağlı pulmoner intertstisyel pnomonitis ve diffüz pulmoner interstisyel fibrozistir. Parankimal asbestozis veya asbestle ilgili pnömokonyozis aynı durumu tarif eden terimlerdir. Hava yoluna giren lifsel mineraller, non-fibröz olanlar geriye dönemez, yani dışarıya atılmazlar. Asbest lifleri solunum yolu bifurkasyonları ve respiratuvar bronşiyollerde ve alveollerde birikir. Asbest lifleri, ince veya kalın olabilir. Kalın olanlar, bronşiyollerde takılı kalırlar ve orada etkilerini gösterirler. İnce ve uzun lifler alveollere kadar ulaşabilirler. Lifler interstisyuma geçer, bir kısmı da tip I alveolar epitel hücreleri tarafından tutulur. Respiratuvar bronşiyollerin duvarlarında ayrı ayrı alanlarda fibrozis, bronşiyollerde kalınlaşma ve peribronşiyoler fibrozis vardır. Bu peribronşiyoler

fibroziste yoğun hücre sel reaksiyon nedeni ile solunum yolları daralabilir ve tıkanabilir. Bu yoğun hücre sel reaksiyonun en belirgin özeliği alveollerde ve peribronşiyol interstisyumda makrofaj birikmesi ve makrofaj alveolitisi meydana gelmesidir. Makrofajlar inflamasyon ve fibrozisin patogene zinde en önemli rolü oynar (9,10,14-16). Alveolar makrofajlar asbest liflerini temizlemeye çalışırken inflamatuvar sitokinler, TNF-alfa, interlokin-1 beta, kemotaktik faktörler, fibronektin, PDGF, insülin benzeri growt faktör ve fibrojenik mediyatörleri salgılar. Fibronektin, fibroblastların migrasyonu ve proliferasyonunu stimüle eder (10,17-20). Tip II alveoler epiteliyal hücrelerin proliferasyonu artar. İntertisyumda lenfositler birikir ve düz kas hücre proliferasyonu belirgindir. Başlangıçta birinci bronşiyoller etkilenirken, hastalığın progresyonu ile ikinci, üçüncü bronşiyoller etkilenir ve nihayet diffüz fibrozis gelişir. Pulmoner arter ve arteriyoller daralır pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişir. Akciğer yapısı bozulur ve balpeteği görünümü ortaya çıkar (10,14).

Asbestozis, hafif, orta ve ağır şiddette olabilir. Bunda, solunan liflerin sayısı, maruziyetin süresinin etkisi vardır. Maruziyet kısa süreli olursa, fibrozis gelişmeden doku reaksiyonu olarak kalır. Maruziyet uzarsa ve solunan lif sayısı da fazla ise fibrozis ilerler, sonuçta kronik ve progresif akciğer hastalığı ortaya çıkar. Asbestoz restriktif tip pulmoner fonksiyon bozukluğu yapar. Akciğer volümlerinde azalma karakteristiktir. Özellikle FVC ve total akciğer kapasitesi azalır. Diffüzyon kapasitesi bozulur ve arteriyel hipoksemi ortaya çıkar. FEV₁/FVC oranı genellikle korunmuştur (14,21-24,33).

Hastalarda öksürükle birlikte fibrozisin derecesine göre dispne yakınmaları vardır. Öksürük balgamla birlikte ve spazmodik olabilir. Önemli fizik bulgular, parmaklarda çomaklaşma ve bazal kısımda duyulan inspirasyon sonu ralleridir. Bunlar, cellophan veya velcro ralleri olarak da anılırlar. Zamanla santral siyanoz ve sağ kalp yetmezliğinin belirtileri sahneye hakim olur (9,14,25). Dispne, plöretik göğüs ağrısı, halsizlik, kilo kaybı plevral effüzyon hikayesi veren asbestozis olgularında mutlaka mezoteliyomadan şüphelenilmelidir.

Ağır asbestozislilerde, ölüm nedenleri, akciğer kanseri, malign mezoteliyoma, tekrarlayan pulmoner infeksiyonlar ve kardiy-respiratuvar yetmezliktir (14,26).

Radyolojik bulgular: Akciğer filmlerinde s, t, u şeklinde irregüler küçük dansitelerle birlikte Kerley B çizgileri, buzlu cam (Ground glass appearance) ve bal peteği (Honey-Combing) görünümü vardır. Kalp kenarlarının belirsiz olması (Shaggy heart) da asbestoziste tarif edilmiştir. Bunlarla birlikte plevrada kalsifiye/hyalinize plaklar ve kalınlaşmalar olabilir. Bazen plevradaki plaklar parankimal lezyonları örter. Bu durumda yüksek rezolüsyonlu toraks bilgisayarlı tomografi (YRTBT) bize daha yardımcı olur (9,14). Ayrıca fizik muayene, SFT bulguları asbestozu desteklerken x-ray non-diyagnostik olan hastalarda YRTBT hem x-ray'dan hem de konvensiyonel toraks bilgisayarlı tomografiden (TBT) daha çok sensitiftir (%75) (27,28). Asbestoziste plevral plakları tesbitte konvensiyonel bilgisayarlı tomografi göğüs radyografisinden daha sensitiftir. YRTBT ise özellikle asbestozisde akciğer parankiminde ortaya çıkan erken fibrotik değişiklikleri tesbit eder. YRTBT'de subplevral lezyonlar, artmış intralobuler septalar, opasiteler, parankimal bantlar, interlobuler core structurlar ve balpeteği görünümü tesbit edilir (14,29-32).

Solunum fonksiyon testleri: Akciğer fonksiyon testlerinde, restriktif ve obstrüktif bozukluk örnekleri birlikte görülebilir (9). Özellikle FVC ve total akciğer kapasitesinde daha belirgin olan akciğer volümlerinde azalma ile birlikte restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu, azalmış diffüzyon kapasitesi DL_{CO} ve arteriyel hipoksemi bulguları tabloya hakimdir (14).

Bronkoalveolar lavaj: Bronkoalveolar lavajda asbest, varsa akciğer dokusunda asbest liflerinin sayıları ve alveolar makrofaj alveolitisinin gösterilmesi gerekir. Asbestozisli hastanın BAL'ında her mililitrede ortalama 120 asbest cisimciği, plevral hastalıkta her mililitrede 5 asbest cisimciği, malign mezotelyoma ve akciğer kanserinde ise her mililitrede 8

asbest cisimciği tesbit edilmelidir. BAL'daki her mililitredeki bir asbest cisimciği kuru akciğer dokusunun her bir gramında 1000-3000 asbest cisimciği ile koreledir (9).

Asbestozisli hastalarda ANA ve RH pozitifleşmesi ve T lenfositlerin fonksiyonlarında azalma olduğuda rapor edilmiştir (9).

Asbeste bağlı akciğer fibrozisinin kesin tanısı için, yaşadığı coğrafi bölge ve ayrıntılı iş yeri hikayesi, asbestoz maruziyetinin süresi ile birlikte, klinik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri ve bronkoalveoler lavaj incelenmesi yapılmalıdır. Gerekirse diğer intertisyel akciğer hastalığı yapan nedenlerden ayırt etmek için biyopsi yapılabilir (9,14,33).

Prognoz ve Tedavi: Asbestoz maruziyetinin süresi ve miktarına bağlı olarak hastalık ileri derecede restriktif akciğer hastalığı, malign mezotelyoma, akciğer kanseri, konjesif kalp yetmezliği ve kor pulmonaleye ilerler. Kolşisin ve kortikosteroidler fibrozisi önlemek için kullanılmışsa da bilinen bir etkin tedavi yoktur. Hastalar semptomatik tedavi edilirler (14).

Caplan Sendromu: Asbestozisli hastalarda romatoid artrit ile birlikte akciğerde nodüllerin bulunmasıdır (9,10).

Apikal Akciğer Fibrozisi: Çevresel veya mesleksel yolla asbeste maruz kalanların bazılarında, tüberküloz, ankilozan spondilit veya romatoid artrit'de olduğ gibi üst loblarda fibrozis vardır. Bunlarda fibrozis ile birlikte plevral kalınlaşma ve kalsifikasyon da görülebilmektedir. Kostal plevrada tipik asbest kalsifikasyonu olan hastalar takip edildiğinde, bunlarda yıllar sonra üst loblarda parankimal fibrozis oluşabilmektedir (9,34).

Bronşiolitis: Solunan asbest lifinin ilk biriktiği yer, terminal ve respiratuvar bronşiolerdir. İnflamasyonun da burada başladığı sanılmaktadır. Asbest işçilerinde yapılan fizyolojik çalışmalarda, obstrüktif solunum yolu hastalığını göstermektedir. Sigara içmeyenlerde, bu kusurun asbestten olduğunu söylemek çok kolay olmasına karşın içenlerde zordur. Nitekim, otopsilerde küçük hava yollarında inflamasyon ile birlikte bronşiolitis tütün kullanmayanlarda da gösterilmiştir (9).

Yuvarlak (Rounded) Atelaktazi: Asbestoz nedenli plevral hastalığın nadir bir komplikasyonudur. Komşu akciğer, visseral ve pariyetal plevradaki skar nedeniyledir. Yuvarlak atelektazi, daha çok asbest, tüberküloz, üremik plörezilerden sonra görülebilen görüntüdür. Bunda, akciğerlerin uç kısımları, sıvı basıncı ile kendi etrafında dönerek, visseral plevraya yapışır. PA akciğer grafisinde akciğer kanseri görünümünü ile karıştırılabilir. Bu psödötümör görünümlü lezyon en iyi TBT ile tesbit edilir. YRTBT’de bölgenin vasküler ve bronşial yapıları düzgün gidişlerini yitirip, bükülüp yaylandıklarından, Halley yıldızı veya büyük görünümü verir ve plevral kalınlaşmanın olduğu yerin komşuluğundaki akciğer de volum kaybı vardır. Bu yuvarlak atelaktazi akciğerin en sık alt posterior bölümünde lokalizedir ve hastaların üçte birinde birden çok lezyon vardır. Hastaların çoğunda yalnızca plevral plak ya da normal radyolojik bulgular varken aniden ortaya çıkar. Bu benign durumu maligniteden ayırtmak için fiberoptik bronskopi ile transbronşiyal biyopsi ya da transtorasik ince iğne aspirasyonu gerekebilir (9,14,15,35,36).

Akciğer kanseri: Günümüzde asbestin akciğer kanserine sebep olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar; asbestin kanser oluşturabilmesi için iki şarta gereksinimi vardır; sigara içilmesi ve asbestozis (14,37,38). Asbestozis olmayan, sigara içmeyen ve hatta plevral plakları olan asbest işçilerinde kansere yakalanma ihtimali, asbest işçisi olmayanlardan farklı bulunmamıştır (39,40).

Asbeste bağlı akciğer kanserlerinin oluşması için 20-40 yıllık bir süreye ihtiyaç vardır. Kanser riski, içilen sigara miktarı ve asbestozis oranı ile lineer ilişki gösterir. Çok sigara içen ve akciğer fibrozisi bulunan asbest işçilerindeki kanser riski; sigara içmeyen ve başka iş dallarında çalışanlardan 50-90 kat fazla olduğu hesaplanmıştır. Bu yüksek oranın nedenleri, sigara, asbest ve fibrozis gibi üç karsinojen etkenin sinerjistik bir şekilde çalışmasıdır (9,33,41-43).

Patoloji: asbestoz ile ilişkili akciğer kanserleri fibrozisin daha yoğun olduğu alt oblarda lokalizedir ama tip, lokalizasyon ve natürü açısından sigara gibi diğer nedenlerle ortaya çıkan akciğer kanserlerinden ayırt edilemez. Asbestozis ile akciğer kanserlerinin tüm histolojik tiplerinin (squamoz, adeno, büyük ve küçük hücreli karsinom) insidansı artmıştır. Ancak adenokarsinomanın insidansı daha fazla artmıştır (14,15,44).

Patogenezi: Asbestozisin maligniteyi indüksiyonunun patogenezi açık değildir. Hücre çekirdeği içindeki genetik materyeldeki onkojenleri aktive veya anti-onkojenleri inaktive ederek kanseri başlattığı sanılmaktadır. DNA hasarı ve nükleer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu önemli rol oynayabilir. Asbestoz trakeal epiteliyal hücrelerde DNA binding nükleer faktör (NF- κ B) meydana getirir. Bu NF- κ B sitokinler, büyüme faktör ve protoonkogenler için önemli transkriptör faktördür (9,14). Asbestozis nedenli akciğer kanserinde TNF-alfanın serum konsantrasyonları artar. TNF-alfa serum konsantrasyonu ile akciğer kanseri arasında korelasyon vardır. Ayrıca asbestozis nedenli akciğer kanserinin erken tanısında kullanılabilir (45).

Klinik belirtiler: Çoğu hasta tanı konuncaya kadar asemptomatiktir. Major bulgular; öksürük, göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi, tekrarlayan pnömoni ve lokalize wheezingdir. Ayrıca hastalar kosta invazyonu gibi omuz-kol ağrısı ve paraneoplastik sendromların bulguları ile gelebilir (14). Asbestozis ilişkili akciğer kanserlerinin çoğunda radyolojik ve histolojik asbestozis belirtileri varken az bir kısmında asbestozis belirtileri minimaldir ya da yoktur. Asbestozis ilişkili akciğer kanseri olan asbestozisin radyolojik bulguları olmayan hastalarda YRTBT ve biyopsi tanıda faydalıdır.

Radyolojik belirtiler: Asbestozis ilişkili akciğer kanserinin radyolojik bulguları diğer nedenlerle ortaya çıkan akciğer kanserlerinden farklı değildir. Kitle lezyon, atelaktazi, postobstruktif pnömoni ve plevral effüzyon tümünde görülür. Sıklıkla asbestozis ve asbestozis

nedenli plevral patolojiler akciğer kanserinin radyolojik bulgularını örtebilir. Bu durumda YRTBT çok faydalıdır (14,39).

Tanı: Asbestozis ilişkili akciğer kanserinin tanısı diğer nedenlerle ortaya çıkan akciğer kanserlerinden farklı değildir. Sitolojik ve histolojik inceleme gerekir. Bunun için bronkoskopi ile bronkoalveolar lavaj sıvısı ve biyopsi örneği alınır. Gerekirse transtorasik ince iğne biyopsisi, torokoskopik parankimal biyopsi veya açık biyopsi yapılabilir (9,14).

Tedavi ve prognoz: Asbestin neden olduğu akciğer kanserlerinin tedavisi zordur. Zira, akciğerdeki fibrozis akciğer fonksiyonlarını bozacağından, rezeksiyon güçleşebilir. Tütünle ilgili kronik obstrüktif akciğer hastalığı işi daha da güçleştirir. Bunların üzerine eklenen küçük hava yolu hastalığı, yani bronşiolitis üçüncü engel olarak karşımıza çıkar. 5 yıllık survi %8-10'dur (9,14,46).

Akciğer kanserinin asbest maruziyetine bağlı olduğuna karar verebilmek için, bronkoalveolar lavajdaki lif sayısı ve varsa tümörsüz akciğer dokusunda mineralojik çalışma ile normalin üstünde asbest lifinin gösterilmesi gerekir (9).

Plevral Plaklar: Plevral plaklar asbestoz maruziyetinin en sık belirtileridir. Bunlar akciğerde tipik asbestozis ile birlikte ya da asbestozis olmadan da görülebilir. Bu plaklar asbest cisimciği içermeyen, kalsifiye veya hyalinize, paryetal plevrada, nadir olarakta visseral plevrada lokalize, zeminden yüksek, kenarları keskin, belirli ve parlak beyaz renkte yapılardır. Plaklar küçük veya yaygın olabilir, daha çok plevranın anterior, postero-lateral, diafragmanın medial bölümünde veya perikartta lokalize olurlar. Çoğu kez bilateraldirler. Eğer birlikte plörezi yoksa, alttaki visseral plevra ile yapışıklık göstermezler. Nadir olarak visseral plevrada da diffüz fibrozis olabilir ve ilerlemiş vakalarda akciğerlerden torasik kaviteye kadar tutulum olabilir (14,15,47-49).

Plakların hangi mekanizma ile oluştukları tam olarak bilinmemektedir. İğne şeklindeki asbest liflerinin solunarak visseral plevraya kadar geldikten sonra, karşı taraftaki paryetal

plevrada mikroskopik yırtılmaları oluşturdukları sanılmaktadır. Bu plaklar submezotelyal lokalizasyonludur, patogeneğinde mezotelyal hücreler önemli rol oynarlar, makrofajlar yoktur. Plevral mezotelial hücreler tip I, III, IV kollojenler, elastin, laminin ve fibronektin sentezleyebilirler. Asbest liflerinin paryetal plevraya, kan ve lenfatik yol ile geldiğini iddia edenler vardır (8,9,14).

Kalsifiye plevral plak oluşması için asbestle temastan itibaren 10-20 yıl geçmesi gerekir. Yaş ilerledikçe kalsifiye plevral plak görünme oranı artar (9,50).

Kalsifiye plevral plaklar kaide olarak asemptomatiktirler(9,14). Ama hastaların yaklaşık yarısında en sık semptom göğüs ağrısıdır, üçte birinde plörezi ve plevral efüzyon hikayesi vardır. 15 yıl ve üzeri asbestoz maruziyeti olan hastaların %17'sinde FVC % 80'nin altındadır. FEV₁, FEF₂₅₋₇₅ ve FEF₇₅₋₈₅ azalmıştır(14,51). Tanınmaları için standart akciğer filmleri yeterli sayılır. YRTBT ile düz filmde gözden kaçan kalsifiye plevral plaklar özellikle de diafragmatik lokalizasyonlu olanlar görüntülenir. YRTBT tüm vakalarda PA akciğer radyografi ile ayırtılması zor olan plevra dışı kalsifiye yağ dokusu ve parankimal anormalliklerden ayırt edilmesini sağlar. Kalsifiye plevral plakların % 80'i bilateraldir. Unilateral olanlar genellikle travma, tüberküloz veya nadir olarakta kollojen vasküler hastalıklar gibi diğer sebeplerle oluşur. Kalsifiye plevral plaklar aylarca hacminde değişiklik olmadan kalır, bu durum bize plakların plevral malignitelerden ayırt etmemizde yardımcıdır. Histolojik doku incelenmesine çoğu zaman gerek yoktur (14).

Kalsifiye plevral plaklar spesifik tedavi gerektirmez. Parankimal asbestozisin yokluğunda akciğer kanseri için risk taşımazlar. Ancak asbestoz maruziyetinin bir belirtisi olduğundan, özellikle mezoteliyoma ve akciğer kanseri gibi asbestle ilişkili diğer hastalıklara risk taşıyan bu hastalar aralıklı olarak akciğer radyografisi ile takip edilmelidirler (14,40,53).

Diffüz Plevral Kalınlaşma (DPK): Asbeste bağlı plevral kalınlaşma daha ziyade visseral yaprakta kendisini gösterir. Bu nedenledir ki, diafragmanın ve kalbin kenarları net olarak seçilemez (Unsharp diaphragm ve shaggy heart) ve interlobar-interlobuler fissürler belirgin hale gelir. Hastaların çoğunda visseral plevradan parankimanın derinlerine kadar giden fibrotik oluşumlar vardır. Asbest cisimcikleri ve fibrilleri hem viseral plevrada ve hem de altındaki parankim dokusunda bulunur (9,14,15).

Diffüz plevral kalınlaşma üç mekanizma ile ortaya çıkar. 1-Geniş plevral plakların yayılması ile (confluence) (%20-30), 2-Subplevral fibrozisin viseral plevraya yayılmasıyla (%10-30), 3-Benign plevral effüzyonun fibrotik rezolüsyonu sonucu ortaya çıkar. Hastaların üçte biri veya daha fazlasından sorumlu olan en sık mekanizma budur (14,15,54).

Diffüz plevral fibrozis en sık kısa dönem ağır asbestoz maruziyetine kalanlarda ortaya çıkar. Diffüz pulmoner fibrozis hafifse hastalar asemptomatik olabilirler ama diffüz lezyonu olanların çoğunda pulmoner semptomlar vardır. Diffüz plevral fibrozis hafif, orta veya şiddetli derecede restriktif tip pulmoner fonksiyon bozukluğu ile birlikte dir. Efor dispnesi, kronik kuru öksürük ve göğüs ağrısı vardır. Nadir olarak da akciğer yetmezliği ve ölüm olabilir (14,15).

PA akciğer grafisinde; bir akciğerin plevral alanının %25'inden daha fazlası diffüz opasite şeklinde görülür ve sıklıkla kostofrenik açı kapalıdır. Bilateral ve unilateral olabilir. Beraberinde asbestozis ve rounded atelektazi olabilir ya da olmayabilir. Diğer plevral anomalliklerden ayırt etmek için en iyi yol yine YRTBT'dir. Lezyonun progresyonunu tesbit etmek için veya malignitelerden ayırt etmek için biyopsi gerekebilir (14,15).

Spesifik bir tedavisi yoktur, çok nadir şiddetli vakalara dekortikasyon yapılabilir (14).

Benign Asbest Plörezisi (BAP): Plevral asbestozis terimi, asbeste bağlı plörezi, plevral kalınlaşma, hyalinize/kalsifiye plevral plaklar ve yuvarlak atelektaziyi ifade eder. BAP, asbestle temastan birkaç ay sonra ortaya çıkabileceği gibi, 20, 30 bazen de 50 yıl sonra

bile görülebilmektedir. Genellikle 20 yıldan önce ortaya çıkmaktadır. Effüzyon oluşması için gerekli olan latent periyod; plevral plaklar, malign mezotelyoma veya akciğer kanserleri için gerekli olan süreden daha kısadır (14,55).

Vakaların yaklaşık %50'si asemptomatiktir. Göğüs ağrısı, göğüste sıkıntı, dispne, öksürük ve ateş en sık semptomlardır. Fizik muayenede, raller ve plevral frotman duyulabilir (14). Akciğer filmlerinde, hafiften massif dereceye varan sıvı birikimi vardır. Effüzyon, tek taraflı veya bilateral olabilir. Kendiliğinden kaybolabilir. Boşalıktan sonra, uzun bir süre birikim olmaz veya bazan nüks edebilir. Kronik fibröz plöritis dediğimiz plevral kalınlaşma olayının öncesinde asbest plörezisi olduğu söylenmektedir. Orta ve ileri yaştakilerde, plevra kalsifikasyonu veya parankim fibrozisi birlikte bulunabilir. Asbest plörezisindeki sıvı eksüda özelliğindedir, glukoz konsantrasyonu normaldir, %50'sinde mezotelyal hücreler, %25'inde eozinofilik hücreler ve nadir olarak ta asbestoz cisimcikleri bulunabilir (14,52). İğne, torakoskopi ve ameliyatla alınan plevral dokuda fibrozis dışında anormallik yoktur. Bu hastalığın bir başka özelliği, dekortikasyon denilen plevrayı akciğerden ayırma işleminin, diğer nedenli fibrozislerden çok daha kolay olmasıdır.

Bu hastalığın, eksüda yapan enfeksiyöz, tümoral, kollajen-vasküler ve diğer hastalıklardan ayırt edilmesi zordur. En önemli tanı kriterleri şunlardır:

1-Asbest ile temas hikayesi olması,

2-Torasentez, torakoskopi veya torakotomi ile fibrozisin sadece plevrada gösterilmesi ve dokuda ultrastrüktürel çalışmalarla, epitel hücrelerin içinde malign mezotelyomalara özgü uzun mikrovillilerin bulunmaması,

3-Eksüda yapan diğer nedenlerin (Tüberküloz, tümör vb) ekarte edilmesidir (9).

Bu hastalar en az 3 yıl süre ile takip edilmelidir. Benign plevral effüzyon ve bunun sekeli olan plevral fibrozis, mezotelyoma için ilave bir risk taşımaz (14). Benign plevral effüzyonların prognozu iyidir. Şimdiye kadar bilinen komplikasyonları şunlardır:

1-Yuvarlak Atelektazi (rounded atelectasis).

2-Hyalinosis Complicata denilen, sıvı ile birlikte plevrada diffüz kalınlaşma veya fibrozis.

3-Serçe Ayağı (Crow's Feet) şeklinde, visseral plevranın altındaki kısa fibrotik oluşumlardır. Bunlar, çoğu kez bilateral olup, tümünde kosto- diafragmatik açı kapalıdır (9).

Kronik asbestoz maruziyetine bağlı gelişen plöroperikardiyal efüzyonların tedavisinde steroidler kullanılabilir ve tedaviye iyi cevap verir (56). Solunumu engelleyen yaygın pleural fibrözislerde dekortikasyon gerekebilir. Bu girişim ile sıvının yeniden birikmesi ve belki de mezotelyoma gelişimi engellenmiş olur (9).

Malign Mezotelyoma: Asbest fibrillerine 20-30 yıl maruz kalmış erkeklerde daha sık görülen, mezotel hücrelerinden köken alan yayılım ve invazyon gösteren malign bir hastalıktır. Çoğu plevradan köken alırken daha az bir kısım peritondan ve diğer dokulardan köken alır. Çok az vakalar dışında daima asbestoz maruziyeti vardır. 20-50 yıl gibi uzun latent periyodu vardır. Asbestoz maruziyetinin sigara ile birlikteliği malign mezotelyoma gelişimi için ek risk oluşturmaz. Asbestozis olmadan da malign mezotelyoma gelişebilir. Malign mezotelyoma plevra boşluğunda bir alanda başlar, sıvı toplanmasına yol açar ve zamanla büyür ya da efüzyonlu plevra yolu ile ekim yaparak plevra yüzeylerine geniş şekilde yayılır. Malign mezotelyomada etkilenen akciğer; sarı-beyaz, sert, plevra boşluğunu dolduran jelatinöz tümör tabakasıyla kaplanmış olarak görülür. Tümör doğrudan toraks duvarına ya da plevra altı akciğer dokusuna invazyon gösterebilir; sıklıkla interlobar fissürlere ve nadir olarakta hilus nodüllerine yayılır. Arka mediastene ve boyuna yayılarak sempatik sinirleri tutabilir ve Claude-Bernard-Horner sendromuna yol açabilir. Mezotelyomaların histolojik olarak üç paterni vardır (15,57-59).

1-Epitelyal (%50)

2-Sarkomatöz (%20)

3-Mix veya bifazik (%30). Sarkomatöz ve epitelyal formdaki malign mezotelyomayı diğer tip sarkomlardan ve metastatik adenokarsinomalardan ayırt etmek güçtür. Malign mezotelyomanın diğer metastatik karsinomalardan ayırt edilmesinde yardımcı olan özellikler mezotelyomada hiyaluronidaz ile karşılaştırıldığında azalan asit mukopolisakkaritin hücrelerde saptanması, sitokreatin ile kuvvetle boyanma, uzun dar mikrovilluslar ve bol tonofilament varlığıdır (14).

Malign mezotelyoma toraksta sınırlı kalma eğiliminde olmakla birlikte seyrek olarak karaciğer ve diğer organlara uzak metastaz yapabilirler (14,60). Malign mezotelyomalı hastaların % 80'inde asbestoz maruziyeti hikayesi olduğundan dikkatli asbestoz maruziyeti hikayesi alınmalıdır. Bu hastalarda, göğüs ya da sırt ağrısı en sık yakınmalardır. Semptomların şiddeti biriken plevral sıvı miktarına ve tümör tarafından sıkıştırılmış akciğer alanı miktarına göre değişir. Hastalık ilerledikçe şikayetlerine öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı, parmaklarda çomaklaşma, seyrek olarak ta uygunsuz ADH sendromu, hipoglisemi ve pulmoner osteoartropati eklenir. Çok sık olarak hasta trombositoz sonucu oluşan venöz tıkanıklıklar ve nadir olarak ta sebebi bilinmeyen ateş ilk başvuru nedeni olabilir (9,14,15). Fizik muayenede, plevrada sıvı birikimi bulguları matite, vokal fremitus ve solunum seslerinde azalma en sık bulgulardır. Hastalık ilerledikçe kronik plevral hastalık sonucu, tümörün bulunduğu akciğer çöker ve omuzda düşme görülür, buna donmuş göğüs (frozen chest) denir. Eğer hastada ileri derecede serbest sıvı birikimi ile birlikte toraks duvarında yaygın tümöral tutulum varsa göğüs kafesi daha belirgin, omuz normal taraftan daha yüksek olabilir ve trakea karşı tarafa itilir. Eğer tümör paryetal plevrayı iyice sararak kostaları birbirine yaklaştırmış ve akciğeri iyice sarmışsa, mediasten lezyon tarafına doğru çekilir (9).

Malign mezotelyomada idrar ve kan bulguları non diagnostiktir. Sedimantasyon artışı, kronik hastalık anemisi, bazı hastalarda trombositoz, hipergamaglobinemi ve eozinofili görülebilir (14).

PA akciğer grafisinde plevral kalınlaşma, göğüs duvarından apekse kadar irregüler nodüller alanlar, birçok plevral nodüller ve kitleler, plak opasiteleri ve plevral effüzyon tesbit edilir. Akciğer parankimi tutulumu varsa hemitoraksın hacmi azalır ve mediasten veya hiler bölge tutulumu tesbit edilebilir. TBT'de en sık plevral kalınlaşma, irregüler plevral marjin, mediastinal plevral kalınlaşma, interlobar fissüral tutulum, volüm kaybı, plevral efüzyon, plevral nodüller, kosta erozyonu nadir olarak ta karaciğer metastazı, vertabral kemik erozyonu ve pnomotorakstır. YRTBT tümoral kaynaklı efüzyonu ve tümörün progresyonunu tesbitte çok faydalıdır (61-63).

Tanıda sitolojik ve histolojik değerlendirme gerekir. Sitolojik tanıda, reaktif mezotelyal hücreleri malign hücreslerden ayırt etmek zordur. Biyopsi gerekir (14,64).

Prognozu kötüdür. Çok az hasta tanıdan sonra iki yıl yaşar. Radyoterapi ve kemoterapiye dirençlidir. Ölüm sıklıkla solunum yetmezliği ya da kardiyak invazyon nedeniyledir (9,14).

Akciğer Dışı Organ Kanseri: Epidemiyolojik araştırmalar asbest işçilerinde larinks kanserlerinin daha sık olduğunu ortaya çıkarmıştır. Buna karşın , mezenkimal tümör, ağız boşluğu, böbrek, over ve gastrointestinal sistem kanserleri, lösemi ve lenfoma grubu malign hastalıkların asbestle ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır (14)

Asbest maruziyetine maruz kalanlarda birden çok primer kanserlerde görülebilmektedir. Örneğin, akciğer kanseri ile birlikte, kolon, mesane, mide veya baş-boyun kanserlerinden (özellikle larinks karsinomu daha sık) bir veya bir kaç aynı hastada gelişebilir (65,66).

Kor pulmonale: Restriktif ve obstriktif tipte birçok akciğer hastalığına bağlı ortaya çıkabilir. Ancak kor pulmonaleye yol açan tüm akciğer hastalıklarının hepsinde temel mekanizma pulmoner hipertansiyondur. Restriktif akciğer hastalığı doku fibrozisi ve pulmoner vasküler yatakta restriktif değişikliklerle birlikte. Bu durum şiddetli pulmoner

hipertansiyona yol açar. Ancak pulmoner hipertansiyon gelişmesine rağmen kor pulmonale gelişimi daha uzun zaman diliminde olur. Zamanla sağ kalpte aşırı iş yüklenmesine bağlı sağ kalp hipertrofisi ve yetmezliği gelişirerek kronik kor pulmonale gelişir (Şekil 2).

Asbestoz liflerinin maruziyeti sonucu diffüz pulmoner interstisyel fibrozis, plevral fibrozis ve kalsifikasyon gelişir. Solunum sistemindeki bu değişiklikler pulmoner arter basıncında artış yapar ve pulmoner hipertansiyon meydana gelir. Pulmoner arter direncini artıran mekanizmalar şunlardır:

1-Hipoksi ($PO_2 = 60$ mmHg ve altı); Alveolar hipoventilasyon sonucu ortaya çıkan hipoksi pulmoner arter ve arteriyollerde en güçlü vazokonstriktör uyarıdır. Ek olarak sistemik arteriyel hipokside sempatik stimülasyonla akciğer dolaşımına indirekt etki ederek bu vazokonstriksiyonu artırır.

2-Hiperkapni; PCO_2 artışı asidoz meydana getirerek pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon oluşturur. Asidoz ve hipoksi sinerjik etki göstererek vazokonstriksiyonu artırır.

3-Pulmoner arter ve dallarında ortaya çıkan restriktif değişiklikler.

4-Hipoksemiye sekonder gelişen sekonder polistemi. Sekonder polistemi kanın viskozitesini artırır. Bu durumda sağ ventrikül dolaşımını sağlayabilmek için daha güçlü kontraksiyon yapar ve iş yükü artar. Normalde pulmoner arter basıncı sistolde 18-25 mmHg, diyastolde ise 6-10 mmHg ve pulmoner vasküler rezistans ise 67 ± 23 dyn/sn/cm⁻⁵'dir. Pulmoner arter basıncı sistolde 30 mmHg'nın diyastolde ise 20 mmHg'nın üzerine çıkarsa pulmoner hipertansiyon denir. Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül diyastol sonu basıncını artırır ve sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gelişir. Alta yatan akciğer hastalığının derecesine ve progresyonuna bağlı zamanla sağ ventrikül yetmezliği gelişir. Sistolik pulmoner arter basıncı ortalama 60-80 mmHg ya ulaştığında kor pulmonalenin klinik bulguları ortaya çıkar.

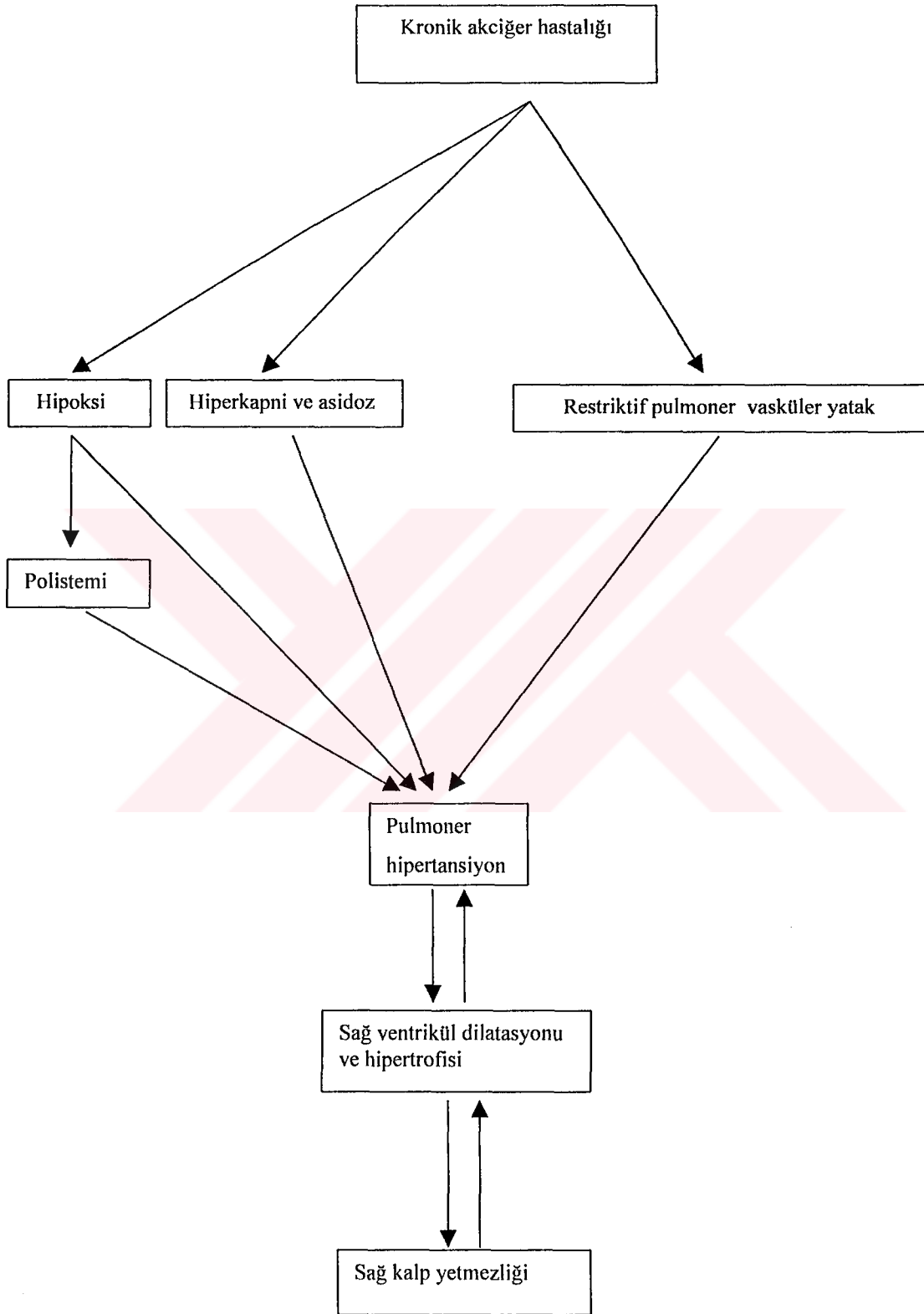
Klinik bulgular: Hastalarda en sık semptomlar dispne, takipne ve hırıltılı solunumdur. Fizik muayenede ise siyanoz, parmaklarda çomaklaşma, boyun venöz dolgunluğu, kalp seslerinde azalma, sağ ventrikül S₃ ve S₄'ü tiriküspit yetmezliği üfürümü, hepatomegali, asit ve periferik ödem sık bulgulardır. EKG'de; sağ aks, p pulmonale (D₂, D₃, AVF ve V₁'de 2.5 mm'den büyük p dalgası), V₆'da R/S oranı > 1, clockwise rotasyon, normal ya da düşük QRS voltajı, non-spesifik ST değişiklikleri, sağ dal bloku, özellikle multifokal atriyal taşikardi başta olmak üzere atriyal ve ventriküler aritmiler. PA akciğer grafisinde altta yatan akciğer hastalığının bulguları, pulmoner arterin genişlemesi ve sağ ventrikül genişlemesi görülür (67-69). Ekokardiyografi, pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül basıncı, sağ ventrikül genişlemesi ve hipertrofisini gösterebilir. Altta yatan akciğer hastalığına bağlı anormal kan gazları ve solunum fonksiyon testleri tesbit edilir (70-74).

Tedavi; Altta yatan akciğer hastalığının tedavisi, O₂ verilmesi, ve sağ kalp yetmezliği tedavisi şeklindedir (67,68).

Asbestozis, perikardit ve perikardiyal effüzyon yapabilir ve tedavisinde steroid ilk seçenektir (51,75)

Ayrıca asbest maruziyeti olan kişilerde asbest liflerinin miyokarda direkt etki ile non-iskemik miyokardiyal fibrozise neden olabilir. Asbest liflerinin peritonda irritasyon sonucunda fibrozis geliştirdiğini bildirmişlerdir (8,76). Aynı reaksiyonun kan ya da lenfatiklerle miyokarda gelen asbestoz liflerinin etkisiyle miyokarda da fokal fibrozis yapabilir (8).

Şekil 2. Kor pulmonale gelişiminin evreleri.



3-GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve kontrol

Çalışmaya yaşları 40 ile 78 arasında değişen (ortalama yaş: 62) asbest maruziyetine bağlı kalsifiye plevral plakları olan 35 hasta alındı. Hastaların 25'i erkek, 10'u kadındı. Tüm hastalarda tam fizik muayene, postero-anterior (PA) akciğer grafisi, Toraks Bilgisayarlı Tomografi (TBT) ve yüksek rezolusyonlu TBT (YRTBT) çekildi. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT), ve kan gazı analizi, tam idrar analizi, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, pıhtılaşma testleri, plazma proteinleri, rutin biyokimya ve ekokardiyografi yapıldı. Asbestle ilgili kalsifiye plevral plaklar dışında plevra tüberkülozu, hemotoraks ve ampiyem gibi plevral fibrozise yol açan hastalık hikayesi ve interstisyel fibrozisi olan hastaların yanı sıra; iskemik kalp hastalığı, valvüler kapak hastalığı, hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. EKG'si normal sinus ritminde olmayanlar, intraatrial ve/veya intraventriküler ileti gecikmesi olanlar, taşikardisi veya bradikardisi olanlar da çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu

Herhangi bir sistemik, akciğer ya da kalp hastalığı olmayan, hastalarla benzer yaş ve cinste olan sağlıklı gönüllülerden seçildi. Kontrol grubunda da TBT hariç hastalara yapılan tüm işlemler yapıldı.

Ekokardiyografi

Tüm hastalarda ve kontrol grubunda Hewlett Packard Sonos 1000 marka ekokardiyografi cihazı ile 3.5 MHz sektör transdüser kullanılarak M-mode, 2-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler hastalar sol lateral dekübitüs pozisyonunda ve ekspriyum sonunda yapıldı ve üç ölçümün ortalaması alındı.

M-mode ölçümlerde; (American Society of Echocardiography kriterlerine göre) parasternal uzun aks konumundan interventriküler septum kalınlığı (İVSK), posterior duvar

kalınlığı (PDK), sol ventrikül bazali iç çapı (SVİÇ) ve sağ ventrikül maksimum antero-posterior iç çapı, (SğVİÇ) diyastol (d) ve sistol (s) sonunda ölçüldü. Sol ventrikül için end-sistolik volüm (ESV), end-diyastolik volüm (EDV), ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FK) ve strok volüm (SV) ilgili formüllerden hesaplandı (77).

İki boyutlu ekokardiyografide; apikal dört boşluktan sağ ventrikülün maksimum alanı (SğVA) planimetrik yöntemle sistol ve diyastol sonunda ölçüldü.

Pulsed Doppler ekokardiyografik kayıtlar da apikal pencereden yapıldı. Renkli Doppler aracılığı ile kursor, sol ve sağ ventrikül inflow akımına paralel getirilmeye çalışıldı. Sample volüm mitral kapakçıkların ucu hizasına kondu. Maksimum ve en net kayıt elde edildikten sonra sağ ve sol ventrikül için şu ölçümler yapıldı; erken diyastolik pik velosite (E), geç diyastolik pik velosite (A), E/A oranı, izovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ) ve E'nin deselerasyon zamanı (EDZ). E/A oranı birden küçük olanlarda veya en az iki diyastolik fonksiyonu bozuk olanlarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (SVDD) olduğu kabul edildi. Ayrıca iki boyutlu ekokardiyografide pulmoner arter uzun aks konumunda iken, sample volüm pulmoner kapakçıkların seviyesine konularak, en maksimum ve en net pulmoner Doppler profili elde edildikten sonra şu ölçümler yapıldı: akselerasyon zamanı (AZ), ejeksiyon zamanı (EZ), pik pulmoner velosite (PPV), AZ/EZ oranı ve pre-ejeksiyon periyodu (PEP) (Şekil 3-4).

Elektrokardiyografi

Fukuda Denshi marka FCP-220 IU model EKG cihazı ile 50 mm/sn hızında 2 mV amplitüdünde standart 12 kanal ve sağ prekordiyal (V₃₋₆) derivasyonları içeren bir EKG, tüm hastalarda ve kontrol grubunda kaydedildi. Derivasyonlara göre 3 grup oluşturuldu. Standart derivasyonlar Grup A, sağ prekordiyal derivasyonlar Grup B ve tüm derivasyonlar Grup C olarak planlandı. QT intervali QRS dalgasının başlangıcından, T dalgasının sonuna kadar olan

mesafe olarak milisaniye cinsinden ölçüldü. T dalgasının terminal kısmı U dalgası ile karışan vakalarda T dalgasının uzantısının izoelektrik hattı kestiği nokta T dalgasının sonu olarak belirlendi. Bazett formülünden (QT/\sqrt{RR}) hıza göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı (78). Her bireyde, maksimum QT ve maksimum QTc' den sırasıyla minimum QT ve minimum QTc çıkartılarak QT dispersiyon (d)'u (QT-d) ve QTc dispersiyonu (QTc-d) hesaplandı. Tüm ölçümler manual olarak yapıldı ve üç ölçümün ortalaması alındı (Şekil 5).

Holter EKG

Diagnostic Monitoring marka Holter EKG kullanılarak hasta ve kontrol gurubunda 24 saatlik Holter EKG kaydı yapıldı. Her hasta ve kontrol gurubundaki birey için 24 saatlik kayıttaki QT intervallerinin ortalaması, 24 saatlik süre içinde QTc intervalinin 450 ms'den daha uzun olduğu kalp vurularının toplam sayısı ve 24 saatlik süre içindeki maksimum QT intervali parametreleri, supraventriküler ve ventriküler aritmiler değerlendirildi. Ventriküler aritmiler Lown kriterlerine göre sınıflandırıldı (79) (Şekil 6-8).

Solunum Fonksiyon Testleri

SFT Microspiro HI-601 marka, kuru spirometre cihazı ile Amerikan Toraks Derneği'nin kurallarına uygun olarak ölçüldü (79). SFT parametrelerinden FEV₁ (Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm), FVC (Zorlu vital kapasite), FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ (Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı) çalışmada değerlendirmeye alındı. Sonuçlar hasta için beklenen değerin yüzdesi olarak ifade edildi.

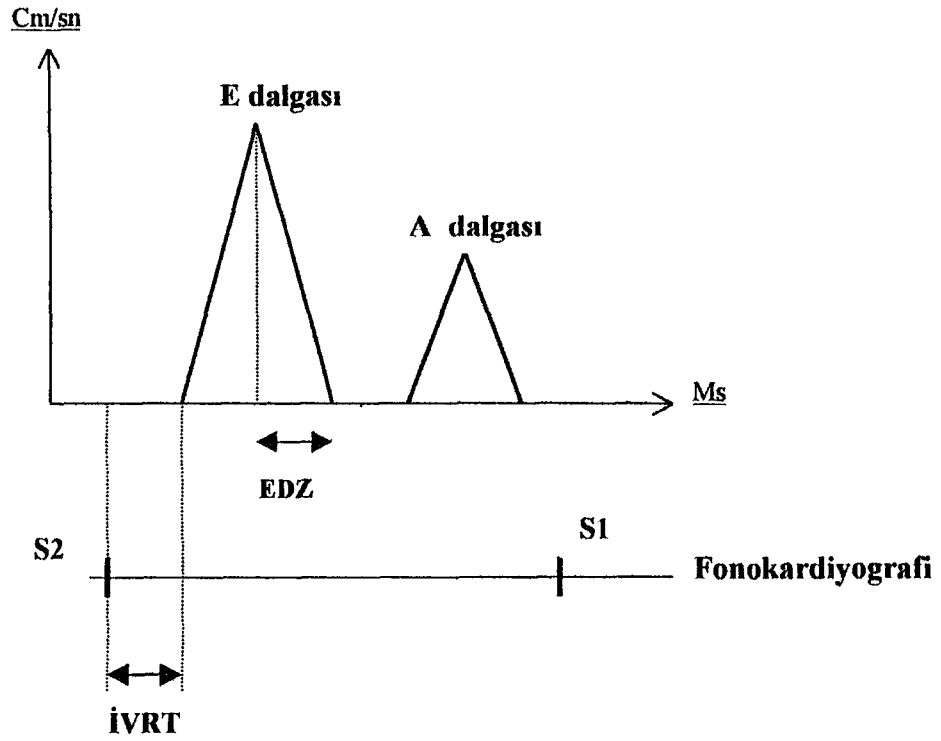
Kan Gazı analizi

Arteriyel kan İngiliz Toraks Derneği'nin kriterlerine göre, radial arterden heparinle ıslatılmış enjektöre alındı ve havayla temas etmemesi için hemen enjektörün ucu kapatıldı (81). İki dakika karıştırıldıktan sonra acilen laboratuvara gönderildi ve bekletilmeden çalışıldı. Kan gazı analizinde Nova State Profile Ultra-C (USA) marka ko-oximetre cihazı kullanıldı.

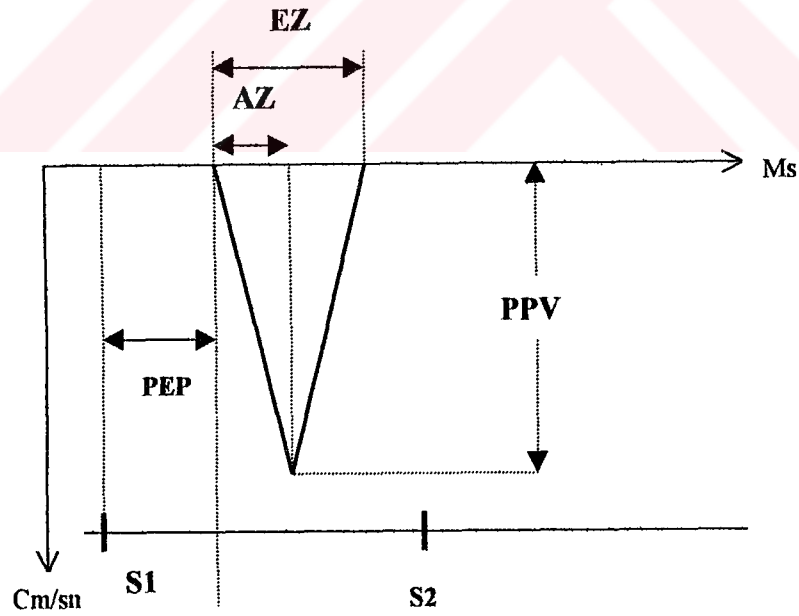
İstatistik

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. İlişkili değerler arasındaki farklar SPSS 7.5 istatistik programı paketinde unpaired student-t testi kullanılarak değerlendirildi. Ekokardiyografi, 24 saatlik holter EKG ve EKG parametreleri ile SFT ve kan gazı analizi sonuçlarının ilişkisi Bivaryant Korelasyon analizi ile test edildi. Karşılaştırmalarda P değeri 0.05'ten daha küçükse sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



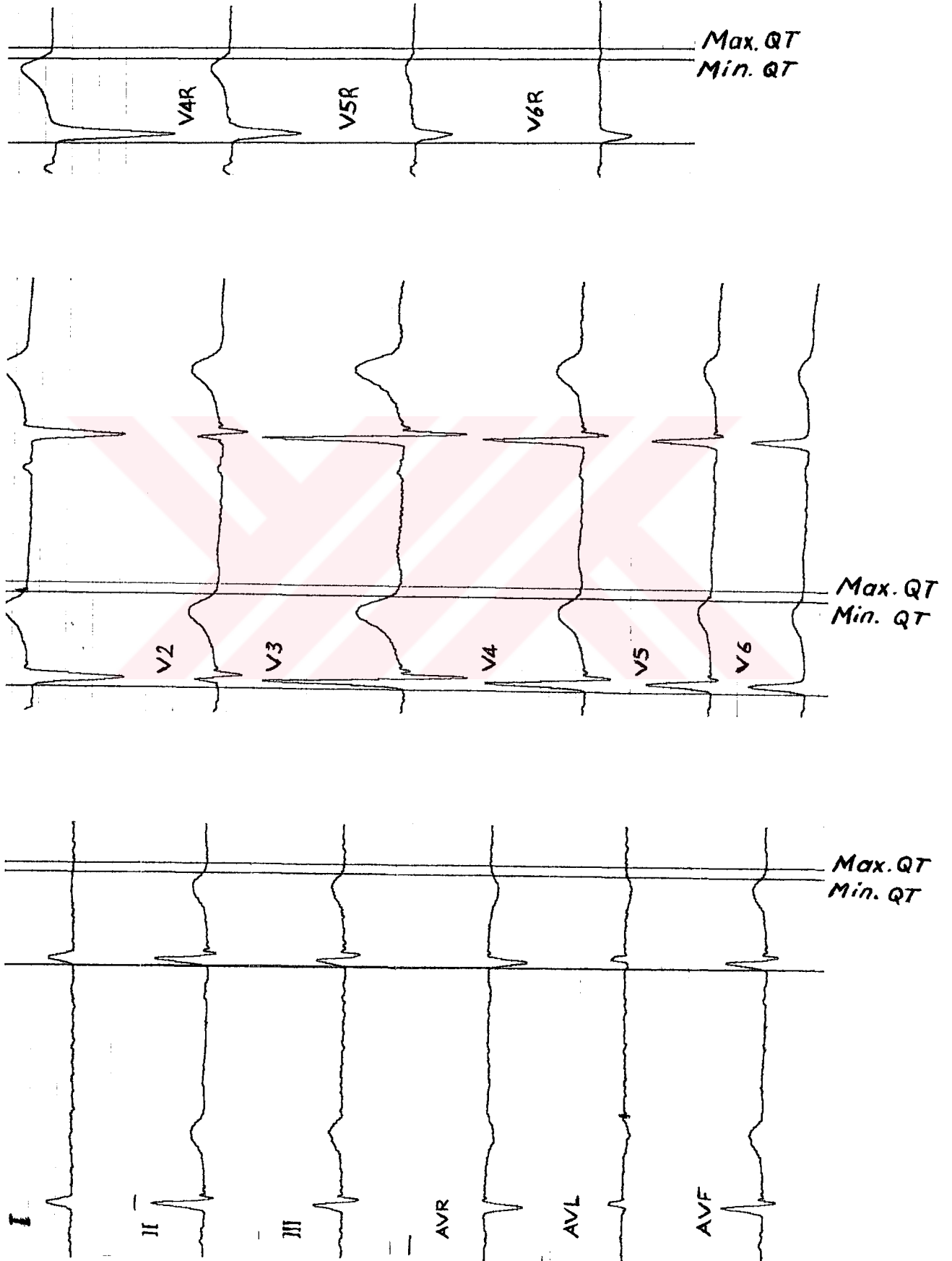


Şekil 3. Ventriküler doluşun Dopler profili. **EDZ:** Edalgasının desalarasyon zamanı, **İVRT:** İzovolümik relaksasyon zamanı.



Şekil 4. Pulmoner akımın dopler profili. **PPV:** Pik pulmoner velosite, **AZ:** Akselerasyon zamanı, **EZ:** Ejeksiyon zamanı ve **PEP:** Pre-ejeksiyon peryod.

Şekil 5. EKG'deki standart, sağ ve standart+sağ taraf derivasyonlarının QT intervali, QT intervali dispersiyonunun ölçüm şekli.



Şekil 6. 24 Saatlik holter EKG kaydı ventriküler ve supra ventriküler aritmi özeti.

Number: 000480

MEHMET OKTAY

PAGE 3

VENTRICULAR ECTOPY SUMMARY

ME NG	LO	HEART MEAN	RATE HI	VE TOTAL	VE SINGLE	VE PAIRED	VT BEATS	VT EVENTS	VE IVR	VE R/T	VE BIGEMINY	VE TRIGEMINY
:00	57	69	167	65	63	2	0	0	0	0	0	0
:00	55	65	119	70	60	10	0	0	0	0	0	0
:00	57	71	138	188	124	54	0	0	0	0	0	10
:00	64	74	98	78	63	12	3	1	0	0	0	0
:00	63	73	87	133	111	22	0	0	0	0	0	0
:00	55	69	116	324	272	22	6	2	0	0	0	24
:00	60	69	83	46	46	0	0	0	0	0	0	0
:00	63	71	103	483	458	14	0	0	0	0	11	0
:00	61	68	79	45	42	0	0	0	0	0	3	0
:00	59	68	90	85	69	16	0	0	0	0	0	0
:00	56	68	88	82	74	2	0	0	0	0	0	6
:00	54	67	82	18	18	0	0	0	0	0	0	0
:00	58	70	89	53	48	2	0	0	0	0	3	0
:00	60	68	82	87	73	14	0	0	0	0	0	0
:00	53	63	86	137	131	4	0	0	0	0	0	2
:00	56	64	79	61	61	0	0	0	0	0	0	0
:00	53	70	90	194	159	32	0	0	0	0	3	0
:00	64	76	92	533	426	84	6	2	0	0	3	14
:00	65	78	95	81	73	6	0	0	0	0	0	2
:00	60	69	86	2	2	0	0	0	0	0	0	0
:00	59	68	89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
:00	64	74	104	1	1	0	0	0	0	0	0	0
:00	62	70	82	3	3	0	0	0	0	0	0	0
:43	1	70	89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
mary:	1	69	167	2769	2377	296	15	5	0	0	23	58

Number: 000480

MEHMET OKTAY

PAGE 2

SUPRAVENTRICULAR ECTOPY SUMMARY

ME NG	LO	HEART MEAN	RATE HI	SVE TOTAL	SVE SINGLE	SVE PAIRED	SVT BEATS	SVT EVENTS	% AFIB
:00	55	76	99	4	4	0	0	0	0.00
:00	55	65	95	8	2	6	0	0	0.00
:00	52	61	89	23	23	0	0	0	0.00
:00	53	65	80	36	32	4	0	0	0.00
:00	58	70	106	4	2	2	0	0	0.00
:00	61	75	101	3	0	0	3	1	0.00
:00	67	84	110	15	3	12	0	0	0.00
:00	59	77	106	13	7	6	0	0	0.00
:00	55	66	93	7	3	4	0	0	0.00
:00	54	63	92	8	8	0	0	0	0.00
:00	52	61	82	15	15	0	0	0	0.00
:00	56	63	90	1	1	0	0	0	0.00
:00	55	63	96	1	1	0	0	0	0.00
:00	56	71	106	30	15	12	3	1	0.00
:00	49	61	89	2	2	0	0	0	0.00
:00	54	58	90	31	26	2	3	1	0.00
:00	52	62	86	150	145	2	3	1	0.00
:00	52	67	88	31	27	4	0	0	0.00
:00	58	74	96	57	51	6	0	0	0.00
:00	61	75	103	0	0	0	0	0	0.00
:00	53	75	99	7	7	0	0	0	0.00
:00	51	69	106	38	36	2	0	0	0.00
:00	51	67	92	53	49	4	0	0	0.00
:00	53	69	96	16	12	4	0	0	0.00
:01				0	0	0	0	0	0.00
mary:	49	68	110	553	471	70	12	4	0.00

QT-Time Analysis

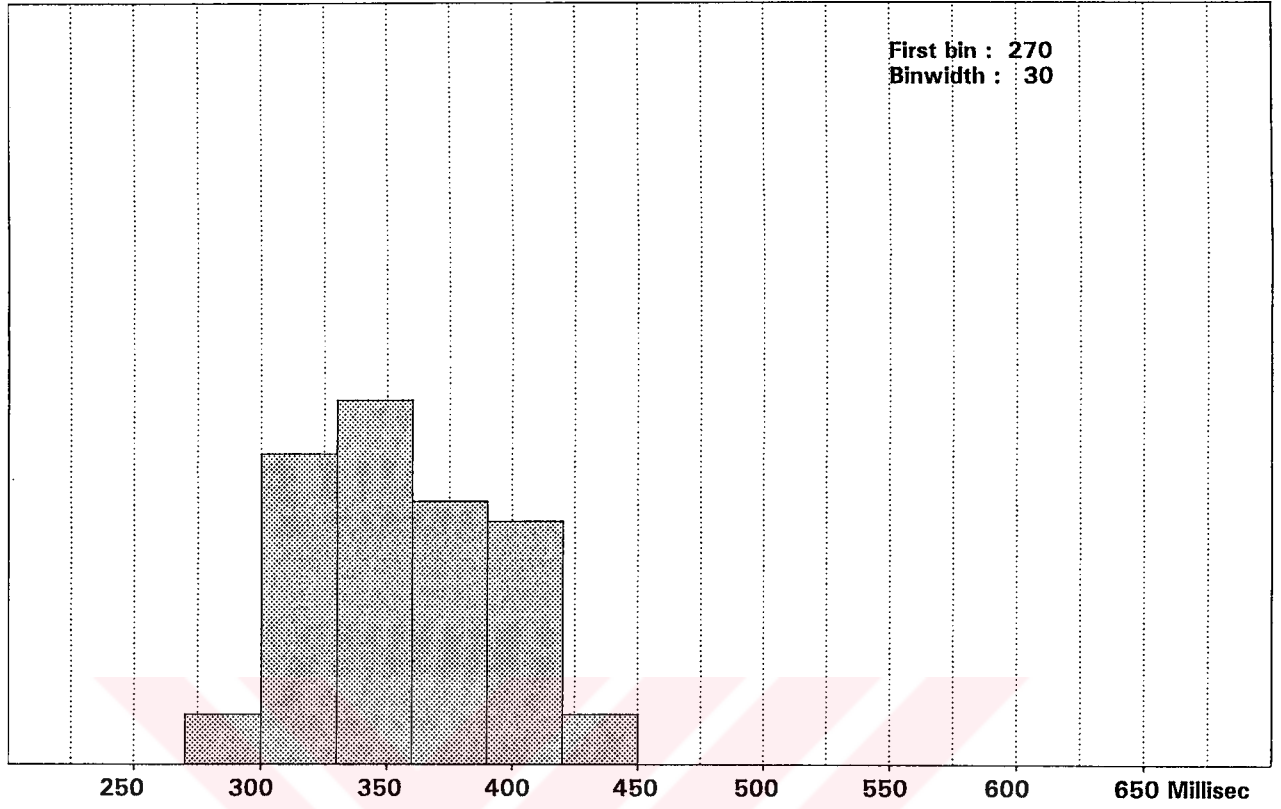
IE IG	TOTAL Beats	HR Mean	QT Mean	QT Slope	QT 60BPM	#QT 270	#QT 300	#QT 330	#QT 360	#QT 390	#QT 420	#QT 450	#QT 480	#QT 510	#QT 540
JO	495	79	335	-1.40	363	34	181	209	59	10	2	0	0	0	0
JO	1252	87	335	2.58	262	143	629	173	168	71	68	0	0	0	0
JO	822	81	335	-2.35	389	42	308	258	212	1	1	0	0	0	0
JO	1046	81	332	-1.76	367	75	444	337	188	1	1	0	0	0	0
JO	1148	87	377	0.65	358	33	170	268	127	205	345	0	0	0	0
JO	1976	88	378	-4.91	521	56	385	336	148	469	582	0	0	0	0
JO	4478	104	369	-0.52	392	30	627	1278	623	1792	128	0	0	0	0
JO	3791	93	380	0.45	367	213	303	642	135	2495	3	0	0	0	0
JO	2932	91	359	0.26	354	175	666	758	285	952	96	0	0	0	0
JO	539	75	360	-0.62	369	0	22	193	324	0	0	0	0	0	0
JO	2055	67	363	0.31	360	0	131	513	1411	0	0	0	0	0	0
JO	2215	69	342	-1.91	357	68	669	723	754	1	0	0	0	0	0
JO	1793	70	360	0.84	351	0	119	446	1227	1	0	0	0	0	0
JO	331	71	345	0.23	342	0	105	69	157	0	0	0	0	0	0
JO	515	75	327	-1.45	350	63	213	135	104	0	0	0	0	0	0
JO	1345	81	335	-2.57	393	108	319	890	27	1	0	0	0	0	0
JO	732	77	350	-0.16	354	0	56	519	157	0	0	0	0	0	0
JO	1782	76	332	-1.21	351	116	694	773	198	0	1	0	0	0	0
JO	1113	75	321	-0.75	331	38	779	267	26	2	1	0	0	0	0
JO	1033	74	324	0.37	318	13	688	162	170	0	0	0	0	0	0
JO	206	76	314	-0.63	324	21	160	24	0	0	1	0	0	0	0
Σ	31599	84	355	0.58	341	1228	7668	8973	6500	6001	1229	0	0	0	0

QT-Time STATISTICS

IE IG	TOTAL Beats	HR Mean	QT Min	QT Mean	QT Max	QT SD	QT Slope	QT60 regress.	QT60 hazett	QT60 sagle
JO	495	79	215	335	431	27.0	-1.40	363	386	335
JO	1252	87	215	335	431	38.2	2.58	262	404	335
JO	822	81	288	335	421	24.3	-2.35	389	391	335
JO	1046	81	283	332	426	25.4	-1.76	367	386	332
JO	1148	87	288	377	428	43.5	0.65	358	455	377
JO	1976	88	293	378	428	46.9	-4.91	521	459	378
JO	4478	104	253	369	428	32.8	-0.52	392	487	369
JO	3791	93	265	380	423	39.7	0.45	367	473	380
JO	2932	91	265	359	438	40.3	0.26	354	442	359
JO	539	75	303	360	380	15.3	-0.62	369	403	360
JO	2055	67	318	363	385	17.7	0.31	360	386	363
JO	2215	69	293	342	398	24.8	-1.91	357	367	342
JO	1793	70	315	360	393	18.0	0.84	351	390	360
JO	331	71	310	345	373	22.0	0.23	342	377	345
JO	515	75	288	327	370	24.3	-1.45	350	366	327
JO	1345	81	283	335	408	22.2	-2.57	393	391	335
JO	732	77	300	350	378	11.6	-0.16	354	397	350
JO	1782	76	280	332	426	21.2	-1.21	351	375	332
JO	1113	75	293	321	428	13.9	-0.75	331	359	321
JO	1033	74	265	324	375	22.4	0.37	318	361	324
JO	206	76	258	314	423	13.5	-0.63	324	354	314
Σ	31599	84	215	355	438	36.7	0.58	341	420	355

Şekil 7. 24 Saatlik holter EKG kaydı QT intervali analizi.

21 HR QT Histogram



stic Monitoring

Holter Win P-V ver 5.40

Irvine, CA USA

Şekil 7. 24 Saatlik holter EKG kaydı QT intervali histogramı.

4-BULGULAR

Tüm hastaların PA akciğer grafileri incelendiğinde kosta-frenik sinüsleri açık ve plevral yüzeylerde yaygın kalsifiye plevral plaklar izleniyordu (Resim 1). Kalsifiye plevral plaklar hastaların % 90'ında her iki akciğerde ve alt zonlarda yerleşmişti. Vakaların %70'inde diyafragmatik plevrada tutulum vardı. TBT ve YRTBT'de kalsifiye plevral plaklar dışında restriktif bozukluğa yol açabilecek diğer plevral patolojiler ve interstisyel infiltrasyon alanları yoktu (Resim 2). Klinik olarak hastaların hiç birinde hipertansiyon ve kor pulmonale bulguları yoktu.

Tablo 3'de görüldüğü gibi kontrol grubunun kan gazı analizi ve SFT sonuçları normaldi. Hasta grubunda; FEV₁/FVC oranı normaldi. FVC ortalaması (67 ± 19) ise hafif restriktif tipte SFT bozukluğu ile uyumluydu. FVC oranını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,004). Hastalarda FVC oranları normal (Beklenenin % 80'i veya daha fazlası), hafif (Beklenenin % 65-80'i), orta (Beklenenin % 64-51'i) ve ağır (beklenenin %50'sinden az) derecede bozukluk olarak sınıflandırıldığında; FVC değerleri 5 hastada (%14) hafif, 9 hastada (% 26) orta, 9 hastada (%26) ağır derecede restriktif bozukluk ile uyumluydu. Kan gazı analizinde de hafif derecede hipoksemi olduğu görüldü (PaO₂ = 70±10 mmHg). PaCO₂ ve pH normal olarak bulundu (Tablo 3). EKG parametreleri ile kan gazı ve SFT değerleri arasında korelasyon izlenmedi (r = 0.18, p = 0.5).

Sol ventrikül performansını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografi parametreleri hasta ve kontrol grubu arasında mukayese edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 4). Sağ ventrikülü performansını değerlendirmede kullanılan ekokardiyografi parametrelerinden, E dalgası, EDZ ve PPV parametreleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05) (Tablo 4). Diğer sağ ventrikül ekokardiyografi parametrelerinden İVRT, A dalgası, E/A oranı, PEP,

SgVİÇd, SgVİÇs, SgVAd ve SgVAs değerlerinin hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ($P<0.05$) (Tablo 5); AZ, EZ ve AZ/EZ oranının ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur ($P<0.05$) (Tablo 5).

RR mesafesi kontrol grubu (0.84 ± 0.11) ve hasta grubunda (0.83 ± 0.15) istatistiksel olarak farklı değildi ($p> 0.05$). Hastalarda standart EKG'deki QT intervali, QT-d, QTc intervali ve QTc-d kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla idi. Sağ taraf derivasyonlardaki ve sağ taraf + sol taraf derivasyonlardaki QT intervali, QT-d, QTc intervali ve QTc-d da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla idi ($p<0.05$) (Tablo 6, Şekil 9-10). SQTd ve STQTCD ile SgVİÇs/SgVİÇd ile korelasyon mevcuttu ($r=0.47, p<0.004, r=0.58, p<0.001$) (Şekil 11-12).

Holter parametreleri (24 saatlik ortalama QT intervali, 24 saatlik ortalama QTc, QTc intervalinin 450 ms'den daha uzun olduğu kalp vurularının toplam sayısı ve 24 saat içindeki maximum QT intervali hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi. QT intervali 450 ms'den uzun kalp vuru sayısı olan hasta sayısı 22 iken kontrol grubunda sadece 4 kişide mevcuttu ($p < 0.05$) (Tablo 7) (Şekil 13). Sağ ventrikül IVRZ ile MAXQT arasında ters korelasyon mevcuttu ($r=-0.33, p<0.04$) (Şekil 14). Sağ ventrikül PEP ile MEANQT arasında ters korelasyon mevcuttu ($r=-0.46, p<0.005$) (Şekil 15).

24 saatlik holter kaydında hasta grubunun tümünde (%100) atriyal erken atım ve kısa süreli supraventriküler taşikardi gibi supraventriküler aritmi, kontrol grubunda ise 16 vakada (%64) nadir atriyal erken atım vardı ($p< 0.001$) (Tablo 7). Hasta grubunda 11 hastada (%31) nadir unifokal VPS varken 10 hastada (%29) multifokal, bigemine ve tirigemine VPS, 6 hastada (%17) da kısa süreli VT atakları vardı. Kontrol grubunda 10 vakada (%40) çok nadir uniform VPS, 1 vakada (%4) vardı kısa süreli VT atakları vardı ($p< 0.001$) (Tablo 7) (Şekil 18). Ventriküler aritmi ile FVC arasında ters korelasyon vardı

($r=-0.44$, $p<0.007$) (Şekil 16). Ancak diğer solunum fonksiyon testleri parametreleri ve kan gazı parametreleri arasında korelasyon yoktu. Ayrıca Ventriküler aritmi ile sağ ventrikül diyastol sonu alanı arasında korelasyon mevcutken AZ/SğVEZ arasında ters korelasyon vardı ($r=0.35$, $P<0.03$, $r=-0.37$, $p<0.02$) (Şekil 17-18).

Tablo-3. Hasta ve kontrol grubunda ölçülen FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, PaO₂, PaCO₂, Oksijen satürasyonu ve pH ortalamalarının karşılaştırılması.

	Hastalar	Kontrol grubu	P
FVC (beklenen %)	69±25	92±24	<0.001
FEV1 (beklenen %)	68±17	87±21	<0.01
FEV1/FVC	87±17	84±14	AD(<0.54)
FEF25-75 (beklenen %)	75±30	81±26	AD (<0.4)
PaO2 (mmHg)	66±14	83±6	<0.000
PCO2 (mmHg)	41±14	35±4	<0.002
SatO2 (%)	88±9	97±1.9	<0.000
PH	7.42±0.03	7.45±0.04	<0.01

FVC: Zorlu vital kapasite, **FEV₁:** Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm, **FEF₂₅₋₇₅:** Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı, **PaO₂:** Arteriyel oksijen basıncı, **PaCO₂:** Arteriyel karbondioksit parsiyel basıncı, **SatO₂:** Arteriyel oksijen satürasyonu, **AD:** Anlamlı değil.

Tablo-4. Hasta ve kontrol grubunda sol ventrikül ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	Hastalar	Kontrol grubu	P
İVRZ (ms)	104±23	98±16	AD
E dalgası (cm/s)	51±16	52±17	AD
A dalgası (cm/s)	63±19	62±18	AD
E/A oranı	0.90±0.42	0.94±0.46	AD
EDZ (ms)	170±49	176±52	AD
EDV (ml)	104±14	96±12	AD
ESV (ml)	62±11	58±9	AD
İVSKd (mm)	1.07±0.24	1.04±0.23	AD
İVSKs (mm)	1.41±0.33	1.40±0.36	AD
PDKd (mm)	1.16±0.22	1.02±0.19	AD
PDKs (mm)	1.29±0.25	1.34±0.20	AD
SVİÇd (cm)	4.5±0.6	4.4±1	AD
SVİÇs (mm)	2.9±0.6	2.9±0.7	AD
EF (%)	61±7	65±8	AD
FK	32±7	29±6	AD
SV (ml)	54±11	56±9	AD

İVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı, **E:** Erken diyastolik pik velosite, **A:** Geç diyastolik pik velosite, **EDZ:** E'nin deselerasyon zamanı, **ESV:** End-sistolik volüm, **EDV:** End-diyastolik volüm, **İVSKd:** İnterventriküler septum kalınlığı diyastol, **İVSKs:** İnterventriküler septum kalınlığı sistol, **PDKd:** Posterior duvar kalınlığı diyastol, **PDKs:** Posterior duvar kalınlığı sistol, **SVİÇd:** Sol ventrikül bazali iç çapı diyastol, **SVİÇs:** Sol ventrikül bazali iç çapı sistol, **EF:** Ejeksiyon fraksiyonu, **FK:** Fraksiyonel kısalma, **SV:** Strok volüm ve **AD:** Anlamlı değil.

Tablo-5. Hasta ve kontrol grubunda Sağ ventrikül ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.

	Hastalar	Kontrol grubu	P
İVRZ (ms)	115±28	98±17	<0.01
E dalgası (cm/s)	42±6	43±11	AD(0.479)
A dalgası (cm/s)	49±14	40±13	<0.02
E/A oranı	0.92±0.32	1.1±0.5	<0.02
EDZ (ms)	182±55	170±40	AD (0.33)
AZ (ms)	98±28	142±26	<0.001
EZ (ms)	277±52	317±30	<0.001
AZ/EZ oranı	0.35±0.07	0.44±0.07	<0.001
PPV (cm/s)	79±23	76±15	AD(0.48)
PEP (ms)	106±20	92±10	<0.03
SğVİÇd (mm)	3.6±0.6	2.9±0.4	<0.001
SğVİÇs (mm)	2.6±0.6	2±0.4	<0.001
SğVAd (cm ²)	16.7±5.3	11.4±2.4	<0.001
SğVAs (cm ²)	10.2±3.3	7±1.6	<0.001

İVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı, E: Erken diyastolik pik velosite, A: Geç diyastolik pik velosite, EDZ: E'nin deselerasyon zamanı, SğVİÇd: Sağ ventrikül maksimum antero-posterior iç çapı diyastol, SğVİÇs: Sağ ventrikül maksimum antero-posterior iç çapı sistol, SğVAd: Sağ ventrikülün maksimum alanı diyastol, SğVAs: Sağ ventrikülün maksimum alanı sistol, AZ: Akselerasyon zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, PPV: Pik pulmoner velosite, PEP: Pre-ejeksiyon peryodu, AD: Anlamlı değil.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin karşılaştırılması. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

	Hastalar	Kontrol grubu	P
RR	0.83 \pm 0.15	0.84 \pm 0.11	AD
SQT	0.35 \pm 0.03	0.33 \pm 0.02	<0.002
SQTd	0.054 \pm 0.016	0.039 \pm 0.015	<0.001
SQTc	0.39 \pm 0.02	0.37 \pm 0.03	<0.002
SQTc-d	0.059 \pm 0.02	0.042 \pm 0.017	<0.001
SğQT	0.36 \pm 0.02	0.34 \pm 0.02	<0.008
SğQTd	0.026 \pm 0.01	0.013 \pm 0.005	<0.001
SğQTc	0.39 \pm 0.02	0.37 \pm 0.03	<0.002
SğQTc-d	0.028 \pm 0.016	0.013 \pm 0.005	<0.001
SQT + SğQT	0.36 \pm 0.02	0.35 \pm 0.02	<0.009
SQTd + SğQTd	0.058 \pm 0.002	0.042 \pm 0.01	<0.001
SQTc + SğQTc	0.38 \pm 0.02	0.36 \pm 0.02	<0.009
SQTc-d + SğQTc-d	0.064 \pm 0.02	0.042 \pm 0.01	<0.001

RR: Kalp hızı, **SQT:** Standart QT aralığı, **SQTd:** Standart QT dispersiyonu, **SQTc:** Standart düzeltilmiş QT aralığı, **SQTc-d:** Standart düzeltilmiş QT dispersiyonu, **SğQT:** Sağ QT aralığı, **SğQTd:** Sağ QT dispersiyonu, **SğQTc-d:** Sağ düzeltilmiş QT dispersiyonu, **SQT + SğQT:** Standart + sağ QT aralığı, **SQTd + SğQTd:** Standart + sağ QT dispersiyonu, **SQTc + SğQTc:** Standart + sağ taraf düzeltilmiş QT aralığı, **SQTc-d + SğQTc-d:** Standart + sağ taraf düzeltilmiş QT dispersiyonu.

Tablo 7. Hastalar ve kontrol grubunda Holter EKG parametrelerinin karşılaştırılması.

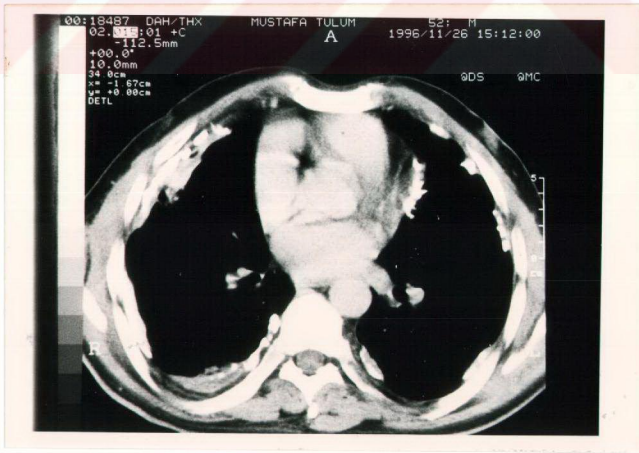
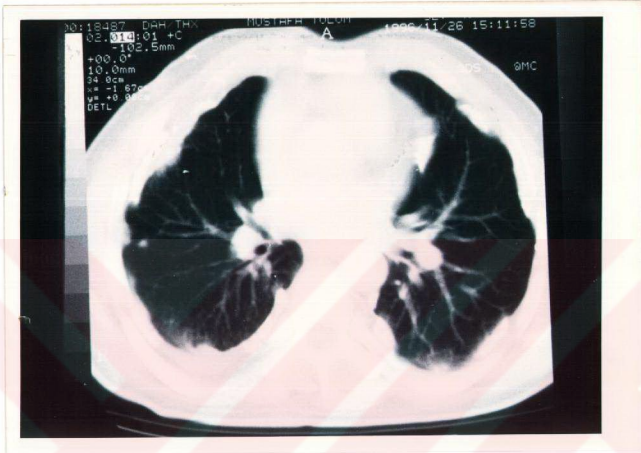
Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

	Hastalar	Kontrol grubu	P
Ortalama QT	383 \pm 42	328 \pm 24	<0.001
24 saatlik ortalama QT	381 \pm 38	339 \pm 26	<0.001
QTc intervalinin 450ms'den uzun olduğu kalp atım sayısı	2017 \pm 46	60 \pm 30	<0.0000
24 saat içinde maksimum QT intervali	458 \pm 49	422 \pm 20	<0.001
Ventriküler aritmi	1.18 \pm 1.5	0.6 \pm 0.9	< 0.001
Supraventriküler aritmi	1	0.64 \pm 0.5	< 0.001

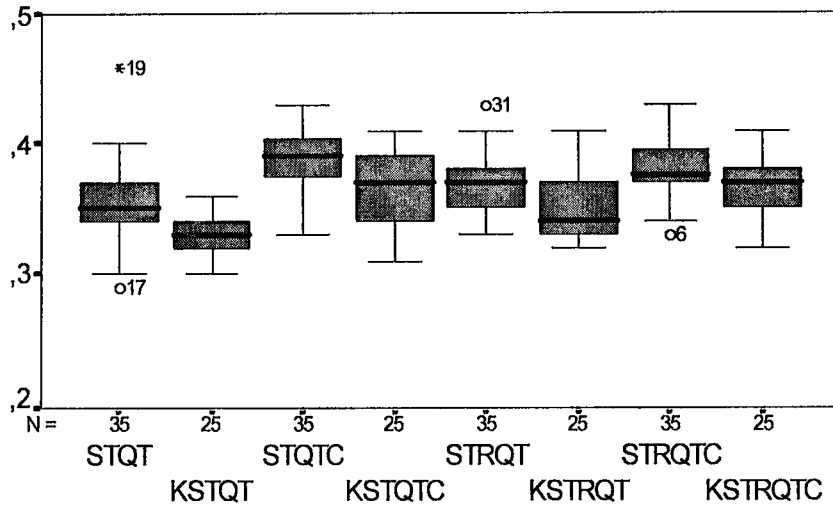
Resim 1. Çevresel asbest maruziyetine bağlı plevral plakları olan bir hastanın PA akciğer grafiği.



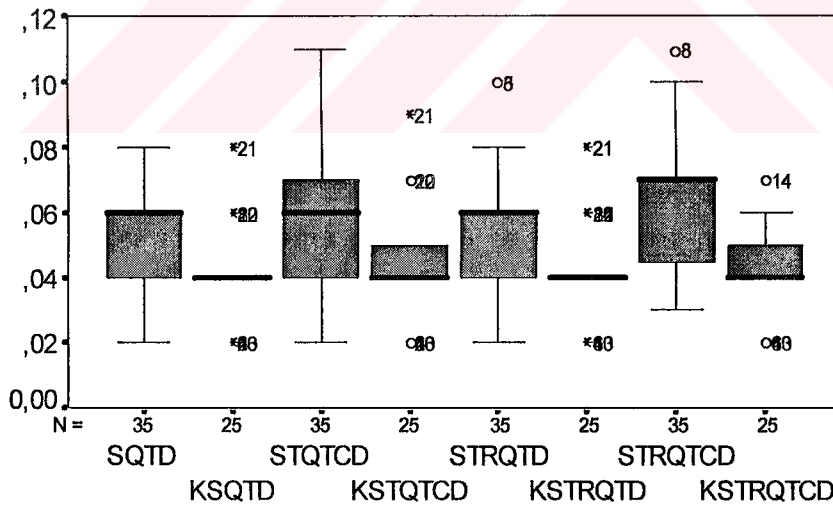
Resim 2-3. Çevresel asbest maruziyetine bağlı plevral plakları olan bir hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi.



Şekil 9-10. Hasta ve kontrol grubunun EKG repolarizasyon parametrelerinin box plots grafiğinde karşılaştırılması.

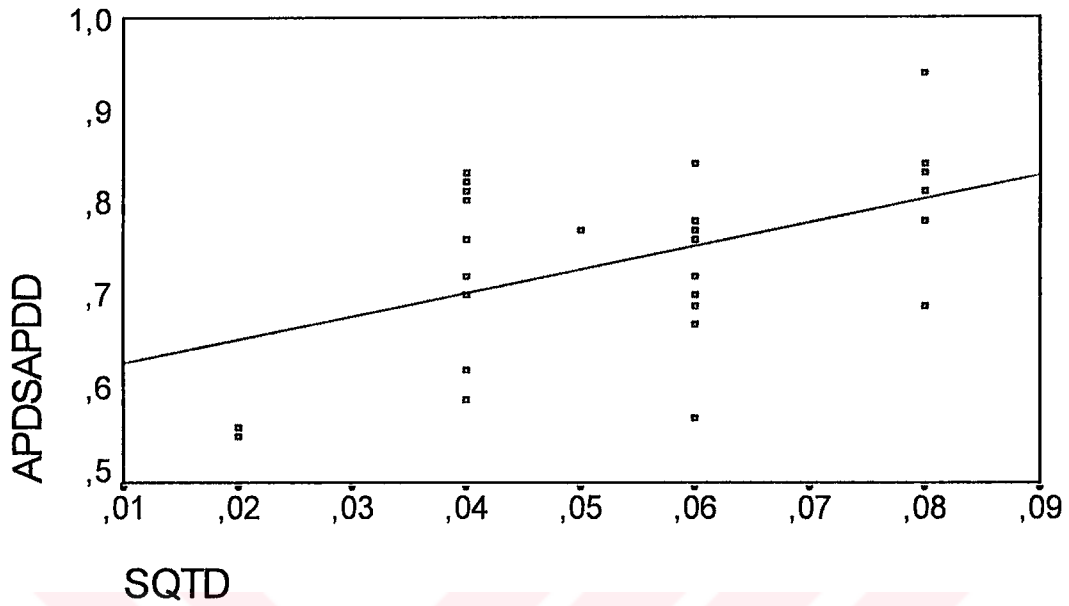


STQT: Hastaların standart QT intervali, **KSTQT:** Kontrol grubunun standart QT intervali, **STQTC:** Hastaların standart QTc intervali, **KSQTC:** Kontrol grubunun standart QTc intervali, **STRQT:** Hastaların sağ taraf QT intervali, **KSTRQT:** Kontrol grubunun sağ taraf QT intervali, **STRQTC:** Hastaların standart ve sağ taraf QTc intervali, **KSTRQTC:** Kontrol grubunun standart ve sağ taraf QTc intervali.



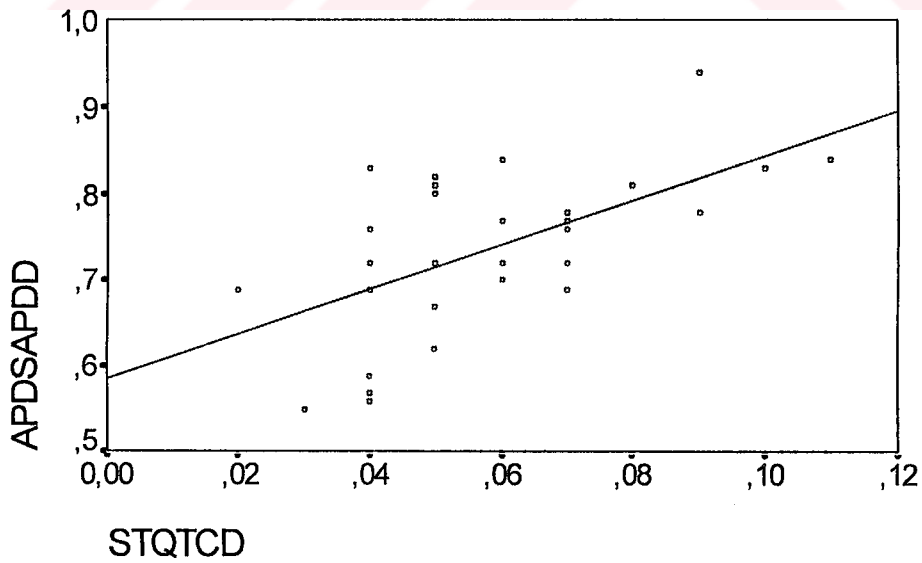
SQTD: Hastaların standart QT intervali dispersiyonu, **KSQTD:** Kontrol grubunun standart QT intervali dispersiyonu, **STQTCd:** Hastaların standart QTc intervali dispersiyonu, **KSQTCd:** Kontrol grubunun standart QTc intervali dispersiyonu, **STRQTD:** Hastaların sağ taraf QT intervali dispersiyonu, **KSTRQTD:** Kontrol grubunun sağ taraf QT intervali dispersiyonu, **STRQTCd:** Hastaların standart ve sağ taraf QTc intervali dispersiyonu, **KSTRQTCd:** Kontrol grubunun standart ve sağ taraf QTc intervali dispersiyonu.

Şekil 11. SgViÇs/SgViÇd ile STQT arasındaki korelasyon grafiği ($r=0.47$, $p<0.004$).



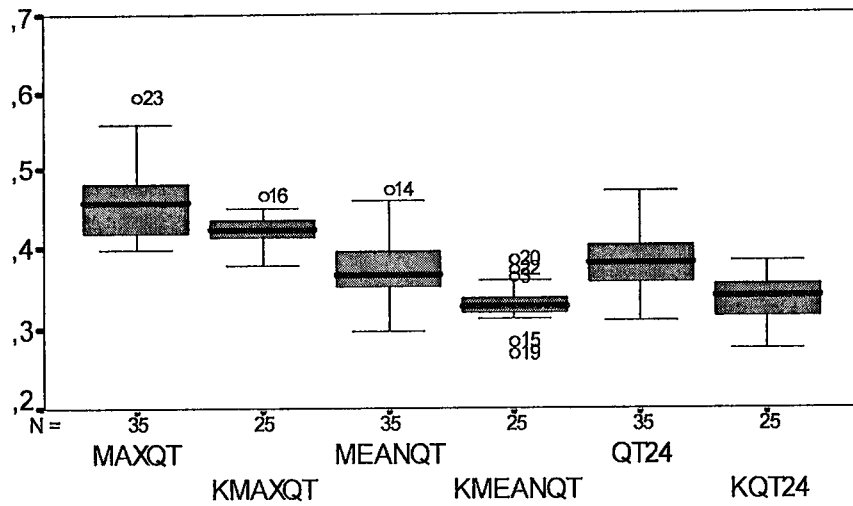
APDSAPDD: Sağ ventrikül maksimum antero-posteriyor iç çapı sistol/Sağ ventrikül maksimum antero-posteriyor iç çapı diyastol, **SQTd:** Hastaların standart QT intervali dispersiyonu.

Şekil 12. SgViÇs/SgViÇd ile STQTCD arasındaki korelasyon grafiği ($r=0.58$, $p<0.001$).



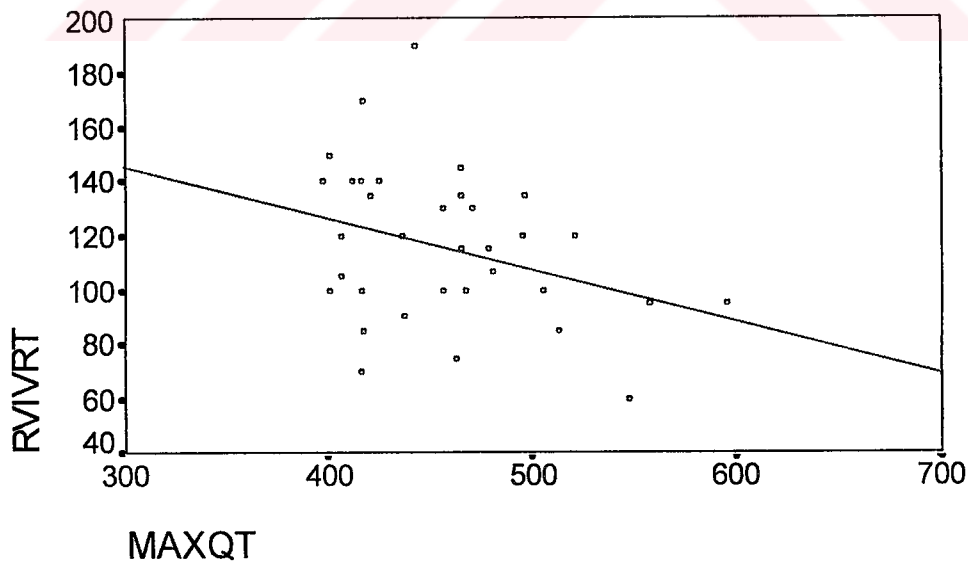
APDSAPDD: Sağ ventrikül maksimum antero-posteriyor iç çapı sistol/Sağ ventrikül maksimum antero-posteriyor iç çapı diyastol, **STQTCD:** Hastaların standart QTc intervali dispersiyonu.

Şekil 13. Hasta ve kontrol grubunun holter EKG repolarizasyon parametrelerinin box plots grafiğinde karşılaştırılması.



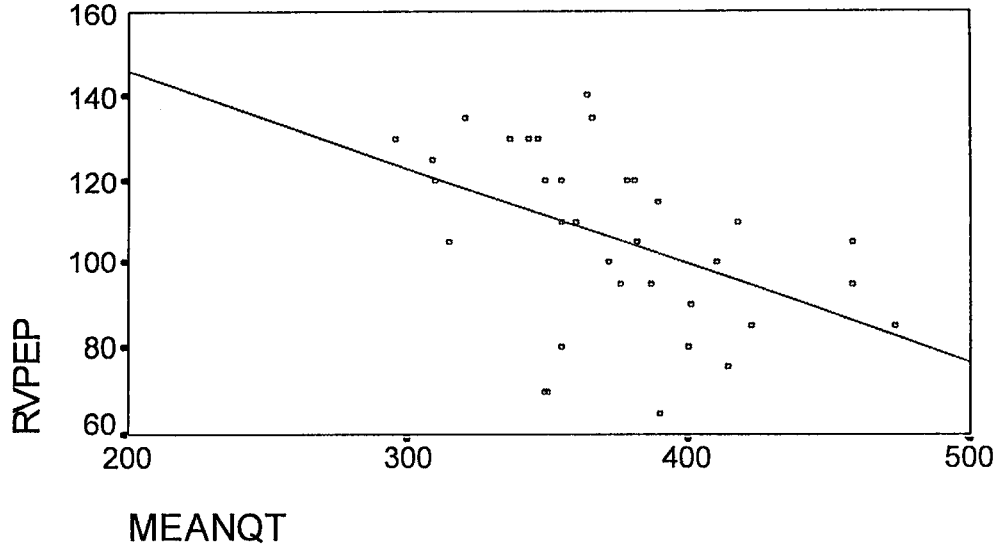
MAXQT: Hasta grubunda 24 saat içinde maksimum QT intervali, **KMAXQT:** Kontrol grubunda 24 saat içinde maksimum QT intervali, **MEANQT:** Hasta grubunda ortalama QT intervali, **KMEANQT:** Kontrol grubunda ortalama QT intervali, **QT24:** Hasta grubunda 24 saatlik ortalama QT intervali, **KQT24:** Kontrol grubunda 24 saatlik ortalama QT intervali.

Şekil 14. RVIVRT ile MAXQT arasındaki korelasyon grafiği ($r=-0.33$, $p<0.04$).



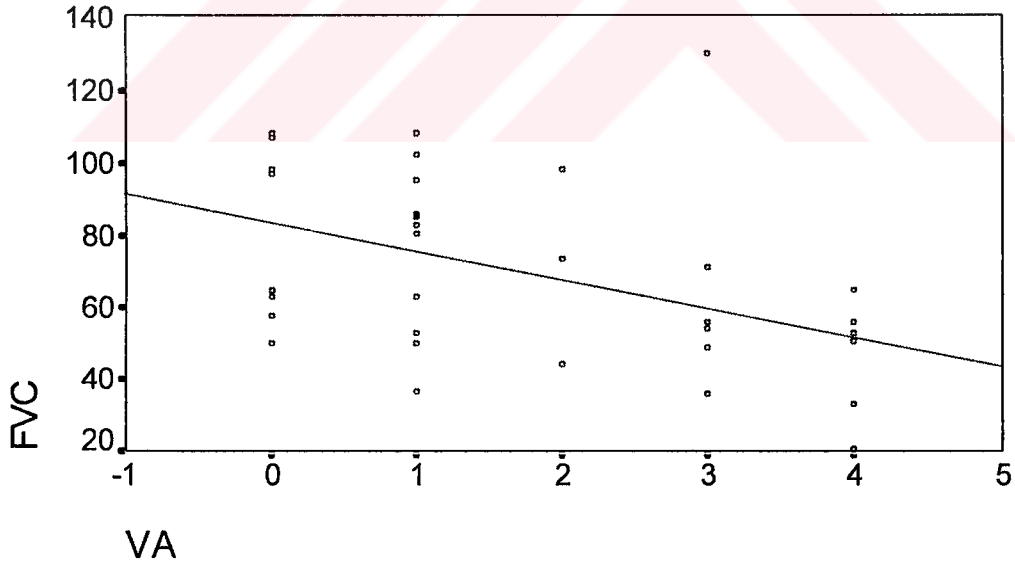
RVIVRT: İzovolümik relaksasyon zamanı **MAXQT:** Holter EKG'de 24 saat içinde maksimum QT intervali.

Şekil 15. RVPEP ile MEANQT arasındaki korelasyon grafiği ($r=-0.46$, $p<0.005$).



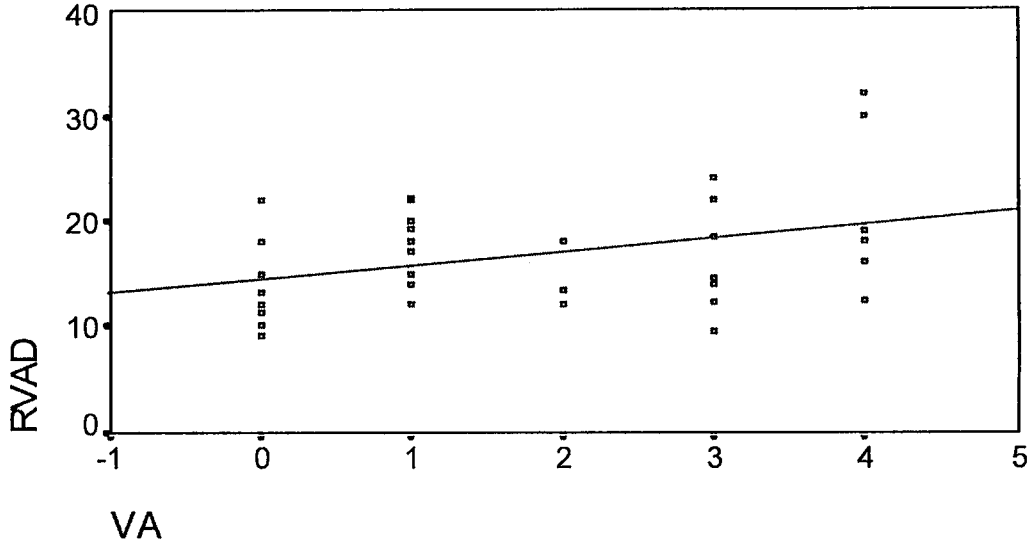
RVPEP: Sağ ventrikül pre-ejeksiyon periyodu **MEANQT:** Holter EKG’de 24 saat içinde ortalama QT intervali.

Şekil 16. FVC ile VA arasındaki korelasyon grafiği ($r=-0.44$, $p<0.007$).



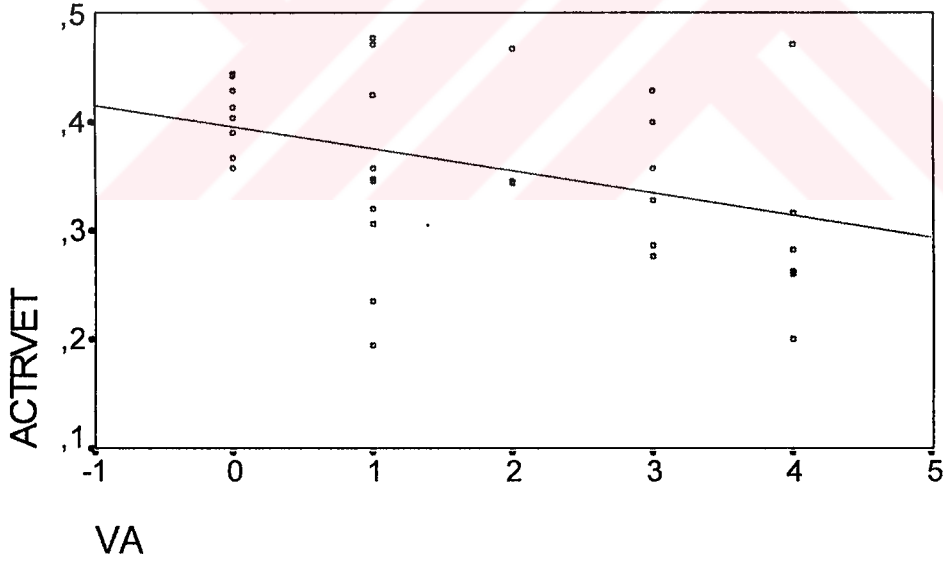
FVC: Zorlu vital kapasite, **VA:** Ventriküler aritmi

Şekil 17. RVAD ile VA arasındaki korelasyon grafiği ($r=-0.35$, $p<0.03$).



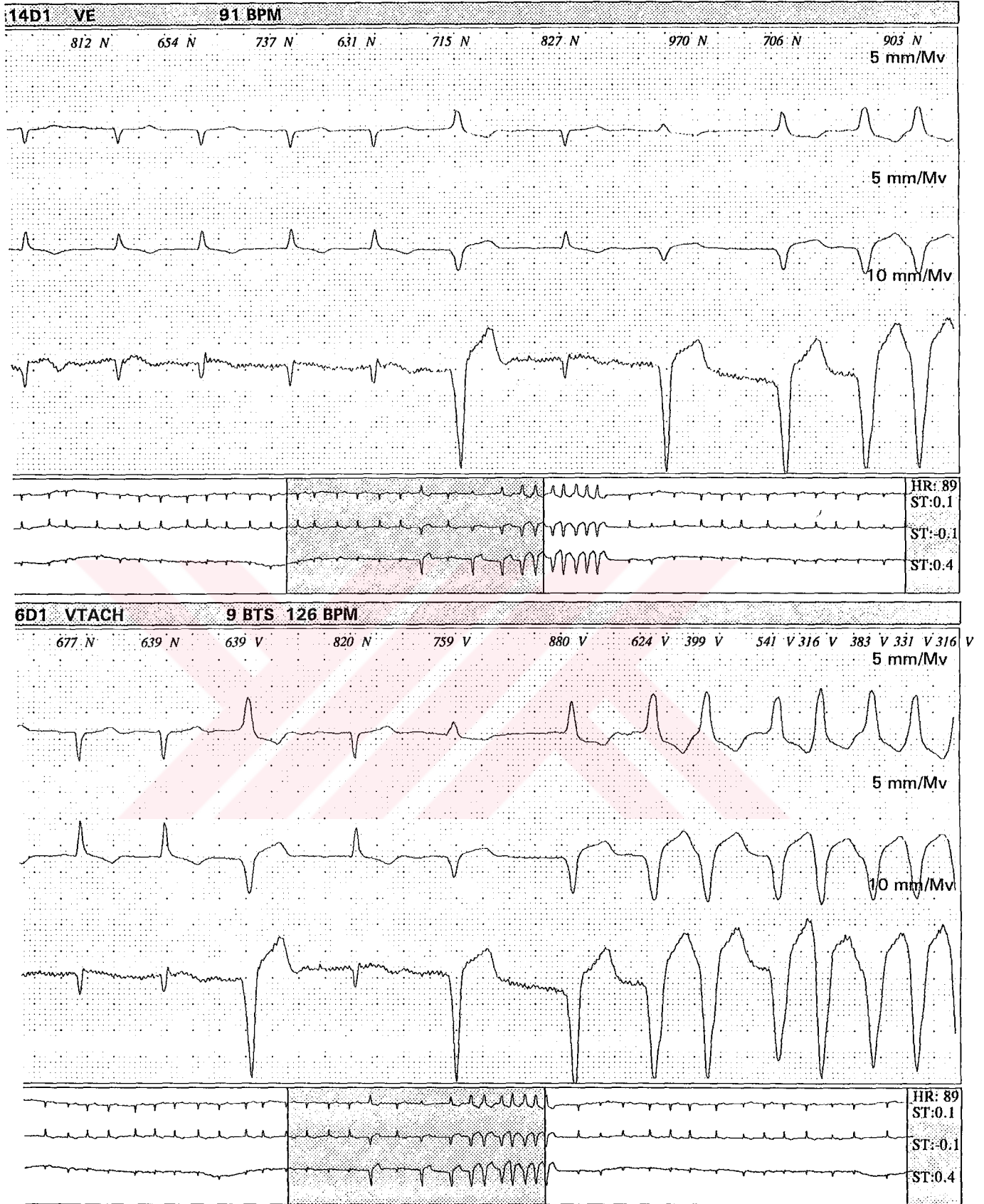
RVAD: Sağ ventrikül diyastol sonu alanı, VA: Ventriküler aritmi.

Şekil 18. ACTRVET ile VA arasındaki korelasyon grafiği ($r=-0.37$, $p<0.02$).



ACTRVET: Akselerasyon zamanı/Ejeksiyon zamanı, VA: Ventriküler aritmi.

DIAGNOSTIC STRIPS



Şekil 18. Çevresel asbestoz maruziyetine bağlı plevral plakları olan hastanın 24 saatlik hólter

EKG kaydında ventriküler aritmiye ait bir örnek.

5-TARTIŞMA

Kalbin çalışması esnasında sistolik ve diyastolik faz olmak üzere iki komponent vardır. Her iki fazı ayrı ayrı yönleriyle değerlendirebilen birçok parametre vardır. Son yıllara kadar kalbin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi sistolik fonksiyonların değerlendirilmesine göre geri planda kalırken, kalbin diyastolik fonksiyonunun öneminin belirlenmesi ile dikkatler diyastolik disfonksiyon üzerine de yönelmiştir (82,83). Diyastolik fonksiyon kompleks bir fenomen olduğu için, diyastolik fonksiyonu tek başına yansıtabilecek ideal bir indeks yoktur. Halen kullanılan parametrelerin ise birbirleriyle olan kesin ilişkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır (84). Günümüzde diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık olarak doppler ekokardiyografi tekniği kullanılmaktadır (86).

Ventrikül diyastolik doluşunun iki patolojik tipi vardır. Birincisi; EDZ uzaması, E/A oranının azalması ve İVRT'nin uzaması ile karakterize anormal relaksasyon tipidir. İkincisi; E/A oranının artması, E dalgasının amplitüdünün artması ve EDZ'nin kısalması ile karakterize olan anormal kompliyans tipidir (83).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akciğer hastalıklarında kardiyak tutulumun değerlendirilmesinde invaziv bir teknik olmayan ekokardiyografi daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (85,87,88). Kronik akciğer hastalığı olanlarda sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonun erken dönemde yakalanmasının prognostik önemi büyüktür. Literatürde kronik obsrükatif ve/veya hipoksik akciğer hastalıklarında pulmoner hemodinamiyi ve sağ ventrikül performansını ekokardiyografi ile değerlendiren bir çok çalışma mevcuttur (89-91). Fakat çevresel asbest maruziyetine bağlı kalsifiye plevral plakları olan hastalarda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını bir arada veya tek başına ekokardiyografi ile değerlendirilen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Marangoni ve arkadaşları kronik obstrükatif akciğer hastalığı olanlarda sistolik ve diyastolik fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirmişler ve özellikle diyastolik bozuklukların erken dönemde tesbit edilebilmesinde ekokardiyografinin

önemine değinmişlerdir. Fakat bu çalışmada sol ventrikül fonksiyonları, sağ ventrikül fonksiyonları ile birlikte çalışılmamıştır (89).

Bazı Doppler ekokardiyografi çalışmalarında, pulmoner arter Doppler profilindeki AZ 100 ms'den daha küçük olduğunda ortalama pulmoner arter basıncının 20 mmHg'dan daha yüksek olduğunun %71 sensitivite ve %94 spesifite ile tesbit edilebileceği bildirilmiştir (92,93). Ayrıca Torbicki ve arkadaşları, kronik obstrüktif akciğer hastalarında AZ'nın 80 ms'nin altında olmasının 3 yıllık mortalite oranını tahmin etmede mükemmel bir gösterge olduğunu tesbit etmişlerdir (94). Pulmoner hipertansiyon kriteri olarak AZ ele alındığında, 19 hastamızda (%54) AZ 100 ms altında, 6 hastamızda (%17) ise 80 ms altında olmak üzere %81 hastamızda pulmoner hipertansiyon mevcuttur. Kronik akciğer hastalığı olan hastalarda miyokard fonksiyon bozukluğunun nedeni; hipoksemi, asidoz ve hiperkapninin birlikte neden olduğu pulmoner arterlerdeki vazokonstriksiyonun yanı sıra interstisyel fibrozis ve amfizemde görülen parankim kaybı sonucunda gelişen pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir. Bu hastalarda aşırı epinefrin salgısının da miyokard fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunduğu bildirilmektedir (95,96).

Sunulan çalışmada iki hastada EF %50'den ve FK %30'dan az olmakla birlikte, sol ventrikül için sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Sağ ventrikül açısından değerlendirildiğinde ise, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon parametrelerinin hasta grubunda daha bozuk olduğu tesbit edilmiştir. Yedi hastada en az iki tane diyastolik parametrede relaksasyon tipi bozukluk bulunmuştur. Hiçbir hastamızda restriktif tipte diyastolik disfonksiyon yoktu. Sağ ventrikül ve pulmoner arter sistolik performans parametreleri global olarak kontrol grubundan daha kötü idi

Ventrikül performansı ve survi ile ilişkili bir diğer husus, ventriküler repolarizasyondur. QT intervali ventriküler repolarizasyonu temsil eden çok önemli bir parametredir. EKG'deki QT intervali miyokardiyal depolarizasyon (QRS) ve miyokardiyal

repolarizasyonun (JT) toplam süresine eşittir. Bu komponentlerden birisinin veya ikisinin uzaması QT intervalinin uzamasına sebep olur. QT intervali kalp hızı, otonomik tonus, katekolamin seviyesi, yaş, cinsiyet, serum elektrolitleri ve bazı ilaçlarla etkilenebilmektedir (97-100). Deneysel ve klinik çalışmalarda heterojenöz ventriküler repolarizasyonun ventriküler aritmileri tetikleyebileceği gösterilmiştir (101-104). Ventriküler repolarizasyonla ilişkili önemli bir diğer parametre ise QT dispersiyonudur ve standart 12 derivasyon EKG'deki maximum QT intervali ve minimum QT intervali arasındaki farka eşit olup, ventriküler repolarizasyonun homojenliğinin ve dolayısıyla kardiyak elektriksel stabilitenin bir göstergesidir (23). QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyonun homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla kardiyak elektriksel instabilite o kadar fazla demektir. Son yayınlanan makalelerde kardiyak ölümler ve QT dispersiyonu arasında ilişki olduğu sık olarak bildirilmektedir (105-108).

Son yıllarda asbest maruziyeti olan kişilerde asbest liflerinin miyokarda direkt etki ile non-iskemik miyokardiyal fibrozise neden olabileceği tartışılmaktadır. İlk defa 1996 yılında Kohama ve arkadaşları tarafından yapılan otopsi çalışmasında, uzun süreli asbest maruziyetinde asbestoz liflerinin, aynen antrasiklinler veya alkol gibi iskemik olmayan miyokardiyal fibrozis yapan hastalıklarda olduğu gibi miyokardı infiltre ederek sekonder miyokardiyal hastalık yapabileceğini, konjestif kalp yetmezliğinden ölen bir olguda göstermişlerdir (8).

Auerbach ve arkadaşları otopsi çalışmalarında akciğer dışında bazı organlarda da asbestoz cisimciklerinin görülebileceğini bildirmektedir (109). Winkler ve arkadaşları ise asbest liflerinin peritonda irritasyon sonucunda fibrozis geliştirebileceğini bildirmişlerdir (7). Aynı reaksiyonun kan yada lenfatiklerle miyokarda gelen asbestoz liflerinin etkisiyle miyokarda da olabileceği hipotezi ile, Kohama ve arkadaşları uzun süre asbest maruziyeti olan hastalarda yaptıkları otopsi çalışmasında 18 KOAH'lı hastanın 3'ünde miyokardiyal fokal

fibrozis saptarken, 17 asbestozisli hastanın 9'unda fokal fibrozis saptamış ($p < 0.05$) ve bunlardan birinde miyokarda asbest lifleri göstermişlerdir (8). Ancak bu çalışmada asbest lifleri ışık mikroskopu ile değerlendirildiği için bazı hastalarda miyokarda asbest lifleri olduğu halde yöntemle bağlı olarak tespit edilemeyebileceği ve elektron mikroskopu ya da scanning elektron mikroskopu ile benzer çalışma yapıldığında, muhtemelen daha fazla sayıda hastada asbest lifleri gösterilebileceği de düşünülmüştür.

Kokkala ve arkadaşlarının çalışmasında, SFT parametreleri ile ventriküler EKG parametreleri arasında korelasyon bildirilmezken, D₂, D₃, AVF deki atriyal EKG parametrelerinin FEV₁ ile korele olduğu bildirilmiştir (110).

Bizim çalışmamızda, çevresel asbest maruziyetine bağlı restriktif tipte solunum fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ventriküler repolarizasyon parametrelerinin benzer yaş ve cinsteki kontrol gurubuna göre belirgin derecede bozuk olduğu gösterilmiştir. Standart, sağ taraf ve sağ + standart derivasyon grupları ayrı ayrı incelendiğinde tüm ventriküler repolarizasyon parametrelerinin hastalarda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak bozulduğu gözlemlenirken, EKG parametreleri ile parsiyel oksijen basıncı ve SFT arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Ventriküler ve supraventriküler aritmiler hastalarda kontrol gurubuna göre daha fazla gözlemlendi. Ancak ventriküler aritmi ile FVC arasında ters korelasyon varken diğer solunum fonksiyon testleri parametreleri ve kan gazı parametreleri arasında korelasyon bulunamadı ($r = -0.44$, $p < 0.007$). Ayrıca ventriküler aritmi ile sağ ventrikül diyastol sonu alanı arasında korelasyon mevcutken AZ/SğVEZ arasında ters korelasyon vardı ($r = 0.35$, $P < 0.03$, $r = -0.37$, $p < 0.02$).

SONUÇ: Çevresel asbest maruziyetine bağlı kalsifiye plevral plakları olan hastalarda subklinik sağ ventrikül bozukluğunun, aritminin ve miyokardiyal elektriksel aktivite parametrelerinde tespit edilen anormalliklerin miyokarda asbest liflerinin infiltrasyonu ve/veya hipoksemiye sekonder olarak gelişmiş olabileceği kanısına varılmıştır. Sol ventrikül

sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri hasta ve kontrol grubunda normal olmasına rağmen, EKG ve holter EKG'de hem sağ hem de sol ventriküler repolarizasyon parametrelerinin bozuk olduğu tesbit edildi. Erken dönemde asbestoz maruziyetine bağlı miyokarda oluşan bu değişikliklerin özellikle ekokardiyografik sol ventrikül fonksiyon parametrelerini etkilememesine karşın, ventriküler repolarizasyon parametrelerinin etkilediğinin göstergesidir. Bu durum bize erken dönemde miyokard tutulumunu tesbit etmede EKG ve 24 saatlik holter EKG ventriküler repolarizasyon parametrelerinin, ekokardiyografik parametrelerinden daha üstün olduğu gösterdi. Kalsifiye plevral plakları olan hastaların plevral lezyonlarla açıklanmayan, nefes darlığı ve efor kapasitesinde düşme gibi semptomların, fizik muayene ile tesbit edilemeyen kardiyak bozukluklara bağlı olabileceği akla getirilmelidir. Bu hastalarda subklinik kardiyak tutulumun erken teşhisi için ekokardiyografi yanında mutlaka EKG ve 24 saatlik holter EKG kaydı gibi non-invazif testlerle değerlendirme düşünülmelidir.

6-ÖZET

Özellikle doğu anadoluda olmak üzere ülkemizin bazı bölgelerinde çevresel olarak asbest maruziyetine bağlı mezotelyoma, diffüz plevral kalınlaşma ve kalsifiye plevral plaklar gibi akciğer ve plevra hastalıkları yaygın olarak görülmektedir. Son zamanlarda asbest liflerinin sadece akciğer ve plevrayı değil, direkt ve/veya kan ve lenf yoluyla yayılarak diğer organları da etkileyebileceği iddia edilmektedir. Çalışmamızda çevresel asbest maruziyetinin etkin olduğu bir yöre olan Hekimhan ilçesinde yaşayan ve asbest maruziyetine bağlı plevral plak ve kalsifikasyon olan hastalarda miyokardiyal elektiriksel aktivite standart ve sağ taraflı EKG, 24 saatlik holter EKG ve kalbin sağ ve sol ventrikül fonksiyonları ekokardiyografi ile değerlendirildi. Bu bulguların SFT ve kan gazı sonuçlarıyla ilişkileri incelendi. Kontrol grubunun kan gazı analizi ve SFT sonuçları normaldi. Hasta grubunda; FEV₁/FVC oranı normal, FVC ortalaması (67 ± 19) ise hafif restriktif tipte SFT bozukluğu ile uyumluydu. FVC oranını kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,004). Hastalarda FVC oranları normal (Beklenenin % 80'i veya daha fazlası), hafif (Beklenenin % 65-80'i), orta (Beklenenin % 64-51'i) ve ağır (beklenenin %50'sinden az) derecede bozukluk olarak sınıflandırıldığında; FVC değerleri 13 hastada (% 37) normal, 6 hastada (%17) hafif, 8 hastada (% 23) orta, 8 hastada (%23) ağır derecede restriktif bozukluk ile uyumluydu. Kan gazı analizinde de hafif derecede hipoksemi olduğu görüldü (PaO₂ = 70±10 mmHg). PaCO₂ ve pH normal olarak bulundu. Sol ventrikül ekokardiyografi parametrelerinde hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken, bir çok sağ ventrikül ekokardiyografi parametreleri, hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak bozuk bulundu (p<0.05). EKG parametreleri ile SFT ve arteriyel oksijen basıncı arasında korelasyon yoktu. EKG parametrelerinden hastalarda ve kontrol gurubunda RR mesafesi farklı değildi. Standart, sağ taraf (RV₃₋₆) ve sağ+standart derivasyonlardaki QT intervali, QTc intervali ve bu intervallerinin dispersiyonları (d) (QT-d, QTc-d) hastalarda

kontrol gurubuna göre daha uzundu ($P<0.001$). Holter EKG parametrelerinden 24 saatteki ortalama QT ve QTc uzunluğu, QTc intervalerinin 450 ms'den daha uzun olduğu kalp vuru sayısı ve maksimum QT intervali hasta gurubunda kontrol gurubuna göre daha uzundu. Sağ ventrikül IVRZ ile MAXQT arasında ($r=-0.33$, $p<0.04$) ve sağ ventrikül PEP ile MEANQT arasında ters korelasyon mevcuttu ($r=-0.46$, $p<0.005$). 24 saatlik holter kaydında hasta gurubunun tümünde (%100) atriyal erken atım ve kısa süreli supra ventriküler taşikardi gibi supra ventriküler aritmi, kontrol gurubunda ise 16 vakada (%64) nadir atriyal erken atım vardı ($p<0.001$). Hasta gurubunda 11 hastada (%31) nadir unifokal VPS varken 10 hastada (%29) multifokal, bigemine ve tirigemine VPS, 6 hastada (%17) da kısa süreli VT atakları vardı. Kontrol gurubunda 10 vakada (%40) çok nadir uniform VPS, 1 vakada (%4) vardı. Kısa süreli VT atakları vardı ($p<0.001$). Ventriküler aritmi ile FVC arasında ters korelasyon vardı ($r=-0.44$, $p<0.007$). Ancak diğer solunum fonksiyon testleri parametreleri ve kan gazı parametreleri arasında korelasyon yoktu. Ayrıca ventriküler aritmi ile sağ ventrikül diyastol sonu alanı arasında korelasyon mevcuttuken AZ/SğVEZ arasında ters korelasyon vardı ($r=0.35$, $P<0.03$, $r=-0.37$, $p<0.02$). Sonuç olarak asbest maruziyetine bağlı gelişen restriktif bozukluk nedeniyle oluşan pulmoner patolojilere sekonder oluşan hipoksemi ve muhtemelen miyokardiyal fibrozis gibi mekanizmalarla sağ ventrikül fonksiyonunu bozdukları ve miyokardiyal elektiriksel heterojeniteyi olumsuz yönde etkiledikleri kanaatine varılmıştır. Çevresel asbestoz maruziyetine bağlı plevral plakları olan hastalarda erken kardiyak tutulumu değerlendirmede ve tesbit etmede EKG ve 24 saatlik holter kaydının, ekokardiyografiden daha üstün olabileceği düşünüldü.

7-KAYNAKLAR

1. Selcuk ZT, Eryılmaz M, Emri S. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. Chest 1992;102:790-6
2. Yazıcıoğlu S. Pleural calcification associated with exposure to chrysotile asbestos in southeast Turkey. Chest 1976;70:43-7
3. Yazıcıoğlu S, Öktem K, Ilcayto R ve ark. Association between malignant tumors of the lungs and pleurae and asbestosis. A retrospective study. Chest 1978;73:52-6
4. Yazıcıoğlu S, Ilcayto R, Balcı K ve ark. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolit dust. Thorax 1980 ;35:564-9
5. Shivkumar K, Ravi K, Henry JW et al. Right ventricular dilatation, right ventricular wall thickening, and doppler evidence of pulmonary hypertension in patients with a pure restrictive ventilatory impairment. Chest 1994;106:1649-53
6. Auerbach O, Conston AS, Garfinkel L, Parks VR, Kaslow HD, Hammond EC. Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. Chest 1980;77:133-7
7. Winkler GC, Ruttner JR. Early fibrogenicity of asbestos fibers in visceral peritoneum. Exp Cell Biol 1983;51:1-8
8. Kohama A, Masuyama T, Hori M et al. Non-ischemic myocardial fibrosis after long time asbestos exposure. Internal Medicin 1996;35:605-10
9. Barış Yİ, Karakoca Y, Demir AU. Çevresel ve mesleki akciğer hastalıkları. Barış Yİ. Solunum hastalıkları 3.Baskı Atlas kitapçılık, Ankara, 1988:251-280
10. Kobzik L, Schoen FJ. The Lung. Schoen FJ. Robbins pathologic basis of disease.5th Edition W.B.Saunders company. Philadelphia, 1994:673- 731
11. Churg A, Wright JL, Vedal S. Fiber burden and patterns of asbestos-related disease in chrysotile miners and millers. Am Rev Respir Dis 1993;148(1):25-31

12. Toews GB. Interstitial lung disease. Bennett JC. Plum F. Cecil textbook of medicine 20th Edition W.B.Saunders company, Philadelphia, 1996:390-403
13. Westerfield BT. Asbestos-related lung disease. South Med J 1992;85(6):616-20
14. Rom WN. Asbestos-related lung disease. Fishman AP. Fishman's pulmonary disease and disorders. 3th Edition McGraw Hill Philadelphia 1996:877-891
15. Consensus report . Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health 1997;23:311-316
16. Hammar SP. Controversies and uncertainties concerning the pathologic features and pathologic diagnosis of asbestosis. Semin Diagn Pathol 1992;9(2):102-9
17. Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. J Toxicol Environ Health 1995;46(2):155-169
18. Zhang Y, Lee TC, Guillemin B, YuMC, Rom WN. Enhanced IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha release and messenger RNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure. J Immunol 1993;150(9):4188-4196
19. Oberdorster G. Macrophage-associated responses to chrysotile. Ann Occup Hyg Aug 1994;38(4):601-15
20. Schwartz DA, Galvin JR, Frees KL, Dayton CS, Burmeister LF, Merchant JA, Hunninghake GW. Clinical relevance of cellular mediators of inflammation in workers exposed to asbestos. Am Rev Respir Dis 1993;148(1) p68-74
21. Miller A, Lillis R, Godbold J, Chan E, Wu X, Selikoff IJ. Spirometric impairments in long-term insulators. Relationships to duration of exposure, smoking, and radiographic abnormalities. Chest 1994;105(1):175-82.
22. Kilburn KH, Warshaw RH. Airways obstruction from asbestos exposure. Effects of asbestosis and smoking. Chest Oct 1994;106(4):1061-70

23. Shih JF, Wilson JS, Broderick A, Watt JL, Galvin JR, Merchant JA, Schwartz DA. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired exercise physiology *Chest* 1994;105(5):1370-1376
24. Rom WN. Accelerated loss of lung function and alveolitis in a longitudinal study of non-smoking individuals with occupational exposure to asbestos. *Am J Ind Med* 1992;21(6):835-44
25. Brodtkin CA, Barnhart S, Anderson G, Checkoway H, Omenn GS, Rosenstock L. Correlation between respiratory symptoms and pulmonary function in asbestos-exposed workers. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(1):32-7
26. Klerk NH, Musk AW, Cookson WO, Glancy JJ, Hobbs MS. Radiographic abnormalities and mortality in subjects with exposure to crocidolite. *Br J Ind Med* 1993; 50(10):902-906
27. Staples CA. Computed tomography in the evaluation of benign asbestos-related disorders. *Radiol Clin North Am* 1992;30(6):1191-207
28. Klaas VE. A diagnostic approach to asbestosis, utilizing clinical criteria, high resolution computed tomography, and gallium scanning. *Am J Ind Med.* 1993;23(5):801-809
29. Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Toxicol Environ Health* 1995;46(2):155-169
30. Majurin ML, Varpula M, Kurki T, Pakkala L. High-resolution CT of the lung in asbestos-exposed subjects. Comparison of low-dose and high-dose HRCT. *Acta Radiol Sep* 1994;35(5):473-7
31. Bergin CJ, Castellino RA, Blank N, Moses L. Specificity of high-resolution CT findings in pulmonary asbestosis: do patients scanned for other indications have similar findings? *AJR Am J Roentgenol Sep* 1994;163(3):551-5

32. Spillane RM, Shepard JA, DeLuca SA. High-resolution CT of the lungs. *Am Fam Physician* 1993;48(3):493-8
33. Lordi GM, Reichman LB. Pulmonary complications of asbestos exposure. *Am Fam Physician* 1993;48(8):1471-7
34. Al-Jarad N, Strickland B, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. High resolution computed tomographic assessment of asbestosis and cryptogenic fibrosing alveolitis: a comparative study. *Thorax* 1992;47(8):645-50
35. Doyle TC, Lawler GA. CT features of rounded atelectasis of the lung. *AJR* 1984;143:225-228
36. Papiris SA, Maniati MA, Sakellariou K, Gosios C, Kontogiannis D, Constantopoulos SH. Round atelectasis and Metsovo lung. *Chest* 1993;103(6):1759-62
37. De vuyst P, Dumortier P, Jacobvitz D, Emri S, Coplu L, Barış Y.İ. Environmental asbestosis complicated by lung cancer. *Chest* 1994;105(5):1593-5
38. Cagle PT, Wessels R, Greenberg SD. Concurrent mesothelioma and adenocarcinoma of the lung in a patient with asbestosis. *Mod Pathol* 1993;6(4):438-41
39. Nurminen M, Tossavainen A. Is there an association between pleural plaques and lung cancer without asbestosis? *Scand J Work Environ Health* 1994;20(1):62-64
40. Weiss W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest* 1993;103(6):1854-1859
41. Zhu H, Wang Z. Study of occupational lung cancer in asbestos factories in China. *JN- Br J Ind Med* 1993;50(11):1039-42
42. Dement JM, Brown DP. Lung cancer mortality among asbestos textile workers: a review and update. *Ann Occup Hyg* Aug 1994;38(4):525-532

43. Quinlan TR, Marsh JP, Janssen YM, Leslie KO, Hemenway D, Vacek P, Mossman BT. Dose-responsive increases in pulmonary fibrosis after inhalation of asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(1):200-206
44. Karjalainen A, Anttila S, Heikkila L, Kyyronen P, Vainio H. Lobe of origin of lung cancer among asbestos-exposed patients with or without diffuse interstitial fibrosis. *Scand J Work Environ Health* 1993;19(2):102-107
45. Partanen R, Koskinen H, Hemminki K. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in patients who have asbestosis and develop cancer. *Occup Environ Med* 1995; 52(5):316-319
46. Gruber UF. Asbestos-related benign disease and cancer: symptoms and treatment. *Anticancer Drugs* 1990;1(2):187-97
47. Ehrlich R, Lillis R, Chan E, Nicholson WJ, Selikoff IJ. Long term radiological effects of short term exposure to amosite asbestos among factory workers. *Br J Ind Med* 1992;49(4):268-75
48. Rey F, Boutin C, Steinbauer J, Viallat JR, Alessandroni P, Jutisz P, Di Giambattista D, Billon-Galland MA, Hereng P, Dumortier P. Environmental pleural plaques in an asbestos exposed population of northeast Corsica. *Eur Respir J* 1993;6(7):978-82
49. Broderick A, Fuortes LJ, Merchant JA, Galvin JR, Schwartz DA. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest* 1992; 101(3):684-91
50. Hillerdal G. The human evidence: parenchymal and pleural changes. *Ann Occup Hyg* Aug 1994;38(4):561-567
51. Yates DH, Bruwne K, Sitdolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(1):301-306

52. Hillerdal G, Özesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987;71:113-121
53. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest* 1994;105(1):144-50
54. Miller A, Miller JA. Diffuse thickening superimposed on circumscribed pleural thickening related to asbestos exposure. *Am J Ind Med* 1993;23(6):859-71
55. Lordi GM, Reichman LB. Pulmonary complications of asbestos exposure. *Am Fam Physician* 1993;48(8):1471-7
56. Cordioli E, Tondini C, Pizzi C, Bugiardini R. Exudative pericarditis with pleural plaques caused by exposure to asbestos, resolved with steroidal treatment. *Minerva Med* 1994;85(10):555-559
57. Cagle PT, Wessels R, Greenberg SD. Concurrent mesothelioma and adenocarcinoma of the lung in a patient with asbestosis. *Mod Pathol* 1993;6(4):438-41
58. Murai Y, Kitagawa M. Asbestos fiber analysis in 27 malignant mesothelioma cases. *Am J Ind Med* 1992;22(2):193-207
59. Sanden A, Jarvholm B, Larsson S, Thiringer G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J* 1992;5(3):281-50
60. Şahin AA, Çöplü L, Selçuk ZT, Eryılmaz M, Emri S, Akhan O, Barış Yİ. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in Rual Turkey: CT Findings in 84 patients. *AJR* 1993;161:533-537
61. Ren H, Lee DR, Hruban RH, Kuhlman JE, Fishman EK, Wheeler PS, Hutchins GM. Pleural plaques do not predict asbestosis: high-resolution computed tomography and pathology study. *JN-Mod Pathol* 1991;4(2):201-9

62. Hillerdal G, Barış Yİ. Radiological study of pleural changes in relation to mesothelioma in Turkey. *Thorax* 1983;38:443-448
63. Erzen C, Eryılmaz M, Kalyoncu F, Bilir N, Şahin A, Barış Yİ. CT findings in malignant pleural mesothelioma related to nonoccupational exposure to asbestos and fibrous zeolite (erionite). *Journal of Computer Assisted Tomography* 1991;15:256-260
64. Barış Yİ, Şahin AA, Özesmi M, Kerse , Özen E, Kolaçan B, Altınörs M, Göktepe A. An outbreak of pleural mesothelioma and chronic fibrosing pleurisy in the village of Karain/Ürgüp in Anatolia. *Thorax* 1978;33:181-192
65. Sturm W, Menze B, Krause J, Thriene B. Asbestos-related diseases and asbestos types used in the former GDR. *Exp Toxicol Pathol* 1995;47(2-3):173-178
66. Imbernon E, Goldberg M, Bonenfant S, Chevalier A, Guenel P, Vatre R, Dehaye J. Occupational respiratory cancer and exposure to asbestos: a case-control study in a cohort of workers in the electricity and gas industry. *Am J Ind Med* 1995; 28(3):339-52
67. Wiedemann PH, Matthay RA. Cor pulmonale. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Fifth edition. WB Saunders, Philadelphia, 1997:1604-1620
68. Newman JH, Ross JC. Chronic cor pulmonale. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. *Hurst's the heart* 9th Edition McGraw Hill, New York, 1998:1739-1749
69. Rowlands DJ. *Clinical Electrocardiography* Mosby-Wolfe London 1994:240
70. Henk CB, Gabriel H, Fleischmann D, Schoder M, Mostbeck GH. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. *Radiologe* 1997;37(5):388-401
71. Shivkumar K, Ravi K, Henry JW, Eichenhorn M, Stein PD Right ventricular dilatation, right ventricular wall thickening, and Doppler evidence of pulmonary hypertension in patients with a pure restrictive ventilatory impairment. *Chest* 1994 Dec;106(6):1649-53
72. Morpurgo M, Saviotti M, Dickele MC, Casazza F, Torbicki J, Weitzenblum E,

- Zielinski J. Echocardiographic aspects of pulmonary arterial hypertension in chronic lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984 May-Jun;20(3):251-5
73. Weyman, Arthur E.(ed) Right ventricular outflow tract. Lea and Febiger. Pennsylvania. Second edition,1994; P:868-919
74. Feigenbaum H. Hemodynamic information derived from echocardiography. *Echocardiography*. Fifth edition Lea & Febiger Philadelphia 1994:181-236
75. Lorell BH. Pericardial diseases. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Fifth edition. WB Saunders, Philadelphia, 1997:1478-1523
76. Kohyama N, Suzuki Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann N Y Acad Sci* 1991;643:27-52
77. Shan DJ, De Mario, Kislo et al. The committee on M-mode standardisation of American society of Echocardiography. *Circulation* 1978;58:1072-9.
78. Bazett HC (1920) An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 7:353-359
79. Oto A. Kardiyovasküler sistem. İliçin G. Temel Tedavi. 1.Baskı Güneş kitabevi. Ankara 1991:159-247
80. American Thoracic Society Statement. Standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1030-50
- 81-Recommendations of the British Thoracic Society and Association of Respiratory Technicians and Physiologists. Guidelines for the measurement of respiratory function. *Respiratory Medicine* 1994;88:165-94.
82. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Eng J Med* 1985;312:277-82

83. Soufer R, Wohlgeleerter D, Vita NA et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1032-6
83. Weyman, Arthur E.(ed) Principles and practice of echocardiography. Lea and Febiger. Pennsylvania. Second edition,1994; P:721-776
85. Shub C. Heart failure and abnormal ventricular function. Pathophysiology and clinical correlation (Part 2). *Chest* 1989;96:906-14
86. Feigenbaum H. Echocardiographic evaluation of cardiac chambers. *Echocardiography*. Fifth edition Lea & Febiger Philadelphia 1994:134-172
87. Ng KS, Gibson DG. Impairment of diastolic function by shortened filling period in severe left ventricular disease. *Br Heart J* 1989;62:246-52
88. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA et al. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 1976;38:645-53
89. Marangoni S, Scalvivi S, Schena M et al. Right ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease. *Eur Respir J* 1992;5:438-43
90. Marchandise B, De Bruyne B, Delaunois L et al. Noninvasive prediction of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease by doppler echocardiography. *Chest* 1987;91;361-365
91. Burghuber O C. Doppler assessment of pulmonary haemodynamics in chronic hypoxic lung disease. *Thorax* 1996;51:9-12
92. Kitabatake A, Inoue M, Asao M et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed doppler technique. *Circulation* 1983;68:302-9
93. Kosturakis D, Goldberg SJ, Allen HD et al. Doppler echocardiographic prediction of pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1984;53:1110-5

94. Torbicki A, Hawrylkiewicz I, Zieliński J. Value of M-mode echocardiography in assessing pulmonary arterial pressure in patients with chronic lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23:233-39
95. Henriksen JH, Christensen NJ, Kok-Jensen A et al. Increased plasma noradrenaline concentration in patients with chronic obstructive lung disease: relation to haemodynamics and blood gases. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:419-27
96. Watanabe E, Ogawa K, Ban M, et al. Sympathetic nervous systems in chronic cor pulmonale. *Jpn Circ J* 1981;4:646-53
97. Simonson E, Cady LD, Woodbury M. The normal QT interval. *Am Heart J* 1962;63:747-751
98. Ahnve E. Correction of the QT interval for heart rate: Review of different formulas and use of Bazett's formula in myocardial infarction. *Am Heart J* 1985;109:568-72
99. Vhtatsalo M, Karjalainen J. QT interval at heart rate from 50 to 120 beats per minute during 24 hours electrocardiographic recordings in 100 healthy men: effect of atenolol. *Circulation* 1992;86:1439-45
100. Rautaharju PM, Zhou SH, Wong M, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992;8:690-96
101. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res* 1964;14:44-60
102. Gaugh WB, Mehra Z, Restivo M, et al. Reentrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period in the dog. Correlation of activation and refractory maps. *Circ Res* 1985;57:432-42
103. Abildskov JA, Lux RL. Distribution of rest deflection areas in relation to repolarization and arrhythmias. *J Electrocardiol* 1991;24:197-203

104. Surawicz B, Kuo CS, Varro A. Dispersion of refractoriness in experimental and clinical arrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. Fisch C, Surawicz B (eds). New York, Elsevier Science Publishing, 1991:108-120.
105. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990 ;63:342-4
106. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9
107. Darbar D, Luck J, Davidson N, Pringle T, Main G, McNeill G, Struthers AD. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *BMJ* 1996;312:874-8
108. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998;316:745-6
109. Auerbach O, Conston AS, Garfinkel L, Parks VR, Kaslow HD, Hammond EC. Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. *Chest* 1980;77:133-7
- 110-Kokkola K, Huuskonen MS. Electrocardiographic signs of cor pulmonale in asbestosis. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;43:167-75