

MEZOTELYOMA'NIN TÜRKİYE İÇİN EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

MESOTHELIOMA EPIDEMIOLOGY IN TURKEY

Prof. Dr. Muzaffer Metintaş

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-posta: muzaffermetintas@gmail.com

doi:10.5152/pb.2011.13

Malign mezotelyoma, mezotelyal örtü ile kaplı plevra, periton veya perikart'a yerleşebilen, mezotel hücrelerinden köken alan mezotelyal örtünün primer malign tümörüdür (1). Etiyolojik ilişki nedeniyle en sık plevra'dan köken alır.

Malign plevral mezotelyoma (MPM) tanılı hastaların yaklaşık %60-90 (ortalama %80)'inde asbest teması olduğuna dair bilgi alınabilmektedir (2-5). MPM, normal popülasyon için oldukça ender olarak beklenen bir tümördür; görülme sıklığı, bir yıl için, milyonda 1 ile 2.2 arasında bildirilmektedir. MPM'nın, tüm dünya için belirlenen ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı ise erkekler için 1.3/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 0.2/100,000 kişi-yıl olarak bildirilmiştir (6, 7). Erkeklerde yüksek olması mesleki ilişki nedeniyledir.

MPM'yi etyolojik ilişkileri dikkate alarak aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

- Asbest teması nedenli mezotelyoma,
- Erionite teması nedenli mezotelyoma,
- Kendiliğinden gelişen mezotelyoma,
- Etiyolojisi kanıtlanmamış diğer nedenlere bağlı gelişen mezotelyoma.

Bugün için MPM etiyojisinde iyi bilinen iki önemli neden, her ikisi de mineral lif olan, asbest veya erionite ile temastır. Serilere göre değişmekle birlikte, MPM'li olguların %70-90'ında asbest teması olduğu bildirilmektedir (2, 3).

Asbest temas şekli ülkelerin endüstriyel yetenekleri ile ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde temasın kaynağı esas olarak mesleki ilişkiler nedeniyledir. Gelişmekte olan

ülkelerde asbest teması, sanayinin gelişimine koşut olarak nispi bir mesleki oran taşıırken, çoğunlukla, doğal toprak örtüsünde yer alan kontaminasyon nedeniyle kırsal alanda gerçekleşir.

Yukarıdaki özellikleri dikkate alarak asbest nedenli MPM'yi epidemiyolojik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırabiliriz:

1. Mesleki temas (Endüstri nedenli temas)
 - Primer: Asbest madeni, doğrudan asbest kullanan iş yerleri.
 - Sekonder: Asbest içeren madde ile çalışan iş yerleri, örneğin eternit, tekstil sanayii.
 - Tersiyer: Meslek ortamından çevresel temas:
 - Domestik temas: İş yerlerinde çalışanların eve getirdikleri elbiseler nedeniyle temas.
 - Yerleşim-komşuluk yoluyla temas.
 - Çevresel temas: Yaşam ortamlarında kullanılan bazı malzemelerdeki asbest kontaminasyonu nedeniyle genel popülasyonun teması.
2. Kırsal alanda asbest teması: Kırsal alanda yaşayan köylülerde gerçekleşen temas.

Asbest doğal bir fibröz silikat olduğundan yeryüzünün birçok yerinde toprak örtüsünde birikimler halinde bulunur. Uzun yıllar boyu insanlığın sosyo-kültürel ilişkileri asbest karışımı toprağın yoğun bulunduğu yerlerdeki kırsal alan yaşayanlarının bu toprağın ısı ve su yalıtımı özelliklerini öğrenmelerine ve kullanmalarına fırsat vermiştir. Böylece, "ak toprak" veya ülkemizin bazı yerlerinde kullanılan adıyla "çorak toprak" olarak adlandırılan bu toprak, ısı ve su yalıtımı amacıyla evle-

rin çatısında örtü, duvarlarında sıva-badana amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır. Asbest ile kırsal alanda yaşanan bu temas şekli 1980'li yılların sonuna dek bazı bölgelerimizde yoğun biçimde devam etmiştir. Türkiye'de temasın en yoğun olduğu bilinen kırsal alanları kapsayan iller Eskişehir, Kütahya, Bilecik, Yozgat, Sivas, Diyarbakır'dır (8-10).

Aktoprak, doğal ortamından kazma ve kürek ile çıkarılarak, kova içinde kullanılacak yere taşınır. Burada su ile karıştırılarak sıvaya hazır hale getirilir. Eski yıllarda aktoprak su ile kısmi karıştırılıp, 20-30 cm büyüklüğünde aktoprak tuğlaları yapılır, bunlar da aktoprak olmayan köylerde araba ile satılır, hatta köy bakkallarında ticaret amacıyla bulunurdu. Söz konusu bölgelerde aktoprağın 1960 öncesi yıllarda kullanımı çok yaygındı; kasaba evlerinde, hatta bazı illerin kenar mahallelerinde dahi bu tip toprağın köylerden getirilerek kullanıldığı bilinir (3, 9, 10).

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan aktoprağın mineral analizinde esas olarak asbest liflerinin tremolite tip olduğu, sıklıkla chrysotile tip liflerle kontamine halde bulunduğu, nadiren de tremolite benzeri actinolite veya anthophyllite kontaminasyonu saptandığı bildirilmiştir (3, 9, 10).

Kırsal alanda yaşayanlar, aktoprağın bu tür kullanımını nedeniyle doğuşlarından itibaren, köyde yaşadıkları sürece asbest ile temas halindedirler, bu sayede de mesleki ve çevresel temasın bütün özelliklerini taşımaktadırlar. O nedenle kırsal alanda asbest temasını, önerdiğimiz şekilde, epidemiyolojik sınıflandırmaya ek bir madde olarak katmak doğru olmaktadır. Bu özgün ilişkiler nedeniyle, kırsal alanda asbest teması sonucu ortaya çıkabilecek mezotelyoma sorunu için risk-insidens, temas dozu, doz-cevap ilişkisi, cinsiyet, patogenezi unsurları mesleki temas serilerinde belirlenen özelliklerden kısmen farklı olacaktır ve özellikle mezotelyoma ve genetik yatkınlık tartışmalarında da bu bölge olguları önemli bilgi verebilecek potansiyel taşımaktadır.

Risk

Ülkemiz geneli için gerçek insidensi bilmiyoruz. Ancak Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul gören KIDEM (İzmir Kanseri Kayıt Merkezi)'nin belirlemelerine göre Ege Bölgemiz'de ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı erkekler için 0.7/100,000 kadınlar için 0.3/100,000 kişi-yıl'dır (11). KIDEM rakamları, Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha endüstrileşmiş bir yöreye aittir.

Yukarıda tarif edilen şekilde çevresel teması kesin olan köylülerden oluşan bir kohortta, ortalama yıllık

mezotelyoma insidens hızını erkekler için 114.8/100,000, kişi-yıl kadınlar için 159.8/100,000 kişi-yıl olarak belirlenmiştir. Bu rakamlar asbest temaslı olmayan bir popülasyon kıyas alındığında erkekler için 88.3 kez, kadınlar için de 799 kez daha fazladır (12). Yine saptanan değerler asbest ile doğrudan temaslı işçilerden oluşan kohortlarda saptanan değerler civarında, hatta birçoğundan daha yüksektir. Diyarbakır'da genel popülasyon esas alındığında MPM insidensi 22.8/100,000/kişi-yıl olarak saptanmıştır (9). Genel olarak mesleki serilerde insidens 19-122.4/100,000 kişi-yıl olarak belirtilmektedir. Yine asbest ile doğrudan temaslı kişilerde MPM'dan orantılı ölüm hızı %3.9-6 arasında bildirilmiştir (6, 13, 14). Öte yandan, gelişmiş ülkelerdeki maden etrafında yaşayanlarda gerçekleşen çevresel temas ile ilgili detaylı bir çalışmada insidens Diyarbakır popülasyonuna benzer şekilde 26/100,000/ kişi-yıl olarak bulunmuştur (15). Endüstrileşmiş ülkelerdeki genel popülasyonda insidens hızları kadınlarda 1-2/1,000,000 kişi-yıl, erkeklerde 10-30/1,000,000 kişi-yıl olarak belirtilmiştir (6, 14).

Sonuç olarak, kırsal alanda tanımladığımız şekildeki asbest teması yüksek mezotelyoma riskine neden olmaktadır.

Temas dozu

Kırsal alanda oluşturulan kohortlarda yapılan anlık ölçümlerde havadaki asbest lif miktarı ev içi ortamda 0.009-0.28 f/mL arasında, ev dışı ortamda 0.009-0.04 f/mL arasında bulunmuştur. Ortalama temas süresi 51 yıl olan bir kırsal alan yaşayanında ortalama kümülatif temas dozu 5.7 f/mL, yaşam boyu temas dozu ise 0.19-14.80 fiber-yıl/ml olarak hesaplanmıştır (16).

İş yeri serilerine göre, kırsal alanda temaslı hastaların temas süreleri de oldukça dikkati çekici biçimde farklılık göstermektedir. Örneğin iş yeri serilerinde, asbest ile temas işe başlama ile başlamakta, işçi günde 8 saat, haftada 5 gün, yılda 46-48 hafta temas etmektedir. Böylece 20 yaşında işe başlayıp 30 yıl çalışan birisinin asbest ile temas süresi yaklaşık 60,000 saat olurken, 50 yaşındaki bir kırsal alan çalışanında asbest temas süresi yaklaşık 260,000 saat olmaktadır. Çünkü köy ortamında doğumla başlayan temas, değişen toz konsantrasyonlarında olsa da günün en az 16 saati ve köydeki bir yaşam boyu aralıksız devam etmektedir (3, 9, 12, 16). Ayrıca yapılan ölçümler anlık ölçümlerdir, halbuiki yağışlı hava sonrası toprak kurduğunda, rüzgarda, hayvan sürüsü geçerken, temizlik sırasında, aktoprak çıkarılırken, uygulanırken lif seviyeleri anlık ölçümlere göre çok yüksek olabilmektedir. Sonuç olarak, toplam temas ve akciğerdeki lif miktarı, kırsal alanda doğup 50 yıl yaşayan birinde, 20 yaşında

işe başlayıp 30 yıl çalışan birine göre neredeyse eşit, belki de daha fazla miktardadır. Nitekim detaylı çalışmalar bu yargıyı doğrulayan akciğer asbest lif miktarları vermiştir (17).

Temas süresi-temas dozu-eşik değer

Asbest temasının süre ve dozu ile mezotelyoma gelişme riskinin orantılı olduğuna dair kanaatler vardır (18, 19), ancak bunun aksine, bir eşik değer olduğu, eşik değer aşıldığında artık daha fazla temasın riski daha fazla arttırmadığı yönünde de görüşler vardır (20). Kırsal alandan temaslı kohortta yapılan çalışmamızda, temasın erkeklerde 40-49, kadınlarda 30-39 yıl sonrası riski daha fazla arttırmadığı saptandı (12). Grafikte de görüldüğü şekilde erionite teması nedeniyle yüksek mezotelyoma riski taşıyan kohortta yaptığımız çalışmada da benzer bir bulgu saptandı (21). Sonuç olarak kırsal alanda asbest temasının bir eşik değere sahip olduğunu, bu değer sonrası artan temasın riski daha fazla arttırmadığını belirtebiliriz.

Grafik

Latent süre

Mesleksel asbest teması nedenli MPM olgularında hastalık ilk asbest temasından 35-40 yıl sonra ortaya çıkar (latent süre), bu süre olguların %96'sında 20 yıldan uzun olup, 10 yıldan kısa süreli hasta oranı %1'in altındadır (22). Yine mesleksel serilerde hastalığın ortaya çıktığı ortalama yaş serilerinde 60-65 yıl aralığındadır (23-25). Öte yandan, asbest veya erionite teması kırsal alanda doğumla başlar. Bu durumda 'latent süre' hastalığın saptandığı yaş olmaktadır; bu süre ülkemiz serilerinde 50-55 yaş civarındadır. Bu rakam latent süre olarak iş yeri serilerine göre daha uzun, ama hastalığın saptandığı yaş olarak dikkat çekecek şekilde daha kısadır (3, 10, 21, 26). Latent sürenin temas dozuyula ilgili olduğu düşünülmektedir. Örneğin izolasyon işçilerinde bu süre ortalama 29.6 yıl iken, eşi nedeniyle temaslı kadınlarda 51.7 yıl olarak belirlenmiştir (6, 27). Kırsal alanda latent sürenin uzun olması da muhtemelen temas dozunun düşük olması ile ilgilidir. Bu durum da ayrıca risk için bir eşik-değer olduğuna işaret etmektedir. Çünkü kırsal alanda 26 yaşından küçük hasta tanımlanmamış olup, latent süre 50-55 yıldır (9, 10, 12). Maden etrafında yaşaması nedeniyle çevresel temaslı grupta en kısa latent süre 20 yıl olarak belirlenmişken, doğrudan temaslı işçilerde bu süre 13 yıl ve en genç yaş 26 olarak gözlenmiştir (28, 29).

Cinsiyet

Endüstrileşmiş ülkelerden gelen MPM olgu serilerinde erkek/kadın oranının 10/1-3/1 arasında olduğu bildirilmektedir (23, 25, 27, 30). Buna karşın, kırsal alanda kadın ve erkek için yaşam şekli aynı olduğundan riskin paylaşımı da eşit gibi görünmektedir. Yani ilgili olgu serilerinde erkek/kadın oranı 1 civarındadır (3, 9, 10). İnsidens olarak, mezotelyoma'nın kadınlarda erkeklere göre daha yüksek, kendi normal popülasyonlarına göre erkeklerde 88.9, kadınlarda ise 799 kez yüksek olması kadınların mezotelyoma gelişimine daha duyarlı olacağını düşündürtebilir (12). Erionite temaslı köylülerde erkekler için insidens 639/100,000/yıl, kadınlar için 1.267/100,000/yıl olarak belirlenmiştir (31). Ancak, kırsal alandaki yaşam tarzı nedeniyle kadınlardaki toplam asbest temas yükü, erkeklere göre anlamlı şekilde yüksektir; ortalama kümülatif temas dozu kadınlarda 52 yıllık bir temas süresine göre 4.0 f/mL, erkeklerde 55 yıllık bir temas süresine göre 2.7 f/mL olarak belirlenmiş, aradaki fark anlamlı bulunmuştur (yayın için değerlendirme aşamasındaki çalışma). Erionite temaslı grupta da benzer bir durum vardır; bu grupta da kadınlar için ortalama 44 yıllık bir temasın toplam lif yükü 8.7 f/mL, erkeklerde 47 yıllık bir temas için 6.9 f/mL olup, arada anlamlı fark vardır (31). Aynı grupta yapılan ve risk faktörü olarak "cinsiyet", "doğumdan itibaren temasın başlaması" veya "köyde yaşama süresi" nin irdelendiğinde değerlendirmede de "yalnızca köyde yaşama süresi" etkili risk faktörü olarak bulunmuştu (31).

Mezotelyoma'ya genetik yatkınlık

Bu konuda oldukça iyi bilgiler verebilecek kohort, Ürgüp bölgesindeki erionite temaslı kırsal alan yaşayanlardır. Çünkü bu bölgelerde mezotelyoma nedenli ölümler tüm ölümlerin neredeyse yarısıdır. Hem bu nedenle hem de erionite kendi başına mezotelyoma için yüksek risk nedeni olduğundan mezotelyoma ve erionite teması ayrıca özel olarak incelenmelidir.

Erionite nedenli mezotelyoma

Erionite, asbest gibi bir fibröz silikattir; volkanik üründür, Ürgüp civarında bazı köylerin yakınında taşkaya tabakalarında doğal olarak bulunur. Taşlar sahip oldukları gözenekli yapı sayesinde hem yalıtım, hem ısı kontrolü özelliğine sahipken, kolay kesilir ve hafiftirler. Bu nedenlerle bölgede yaşayan köylüler, yıllar önce bu kaya tabakalarından kestikleri taşları evlerinin duvarlarında kullanmıştır. Sonuçta doğumdan itibaren erionite teması ortaya çıkmıştır (31). Erionite'nin yüksek riskte kanserojen olduğu ve yüksek mezotelyoma riski yaptı-

ğı Prof. Dr. İzzettin Barış'ın öncü ve detaylı çalışmaları ile dünya literatürüne önemli bir bilgi olarak kazandırılmıştır (32). Söz konusu köylerde havada da oransal olarak yüksek erionite lifleri saptanmış, asbest teması ise gösterilememiştir (32).

Söz konusu köylerde yaşayanlarda mezotelyoma oranı çok yüksektir. Yöreyle ilgili en çok tanınan köyde doğup büyüyen kişilerden oluşan bir kohortta ortalama yıllık mezotelyoma insidens hızı erkeklerde 298.1/100,000 kişi-yıl kadınlarda 400.9/100,000 kişi-yıl olarak bulunmuştur (21); bu değerlerin, kohortun halen yaşadığı İsveç popülasyonuna göre erkeklerde 135,5 kat, kadınlarda 1336,3 kat yüksek olduğu, dünya ile kıyaslandığında da erkekler için 229,3 kat, kadınlar için 2004,5 kat yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada MPM nedeni orantılı ölüm hızı %78 olarak tespit edilmiştir. Yukarıda değinilen ve doğrudan bu köyde yapılan çalışmada erkekler için insidens 639/100,000 kişi-yıl, kadınlar için 1,267/100,000 kişi-yıl, olarak belirlenmiştir (31). Verilen bu değerler dünyada belirlenen en yüksek MPM insidens rakamlarıdır.

Yukarıda belirtilen hesaplamaların yapıldığı kohortu oluşturan erionite temaslı köyler, daha önce de değinildiği gibi mezotelyoma'da genetik yatkınlık tartışmaları için iyi değerlendirmeler yapmaya uygun bir zemin oluşturmaktadır. Çünkü bu köylerde, köyde doğup büyüyenlerin yanı sıra köye gelen kişiler vardır. Gelinler dışarıdan geldikleri için köylülerle soy-akrabalık ilişkileri olmayacaktır. Eğer erionite veya asbest teması olmadıkları da gösterilirse iyi fikir verecek bir çalışma grubunu oluşturabilirler. Bu düşünceyle söz konusu kohortta yaptığımız çalışmada, son 50 yılda köye 64 gelin geldiği, bunların 41'inin 20 yıldan fazla köyde yaşadığı, 41 gelinden 12 tanesinin MPM'dan öldüğü belirlendi (31). Bu sonuç, MPM'nin genetik yatkınlıkla ortaya çıkabileceği tezine uymamaktadır.

Kaanatimize göre mezotelyoma etyolojisiinde asbest veya erionite ile temas esas belirleyici olup, genetik yatkınlık hastalığın gelişiminde belki kolaylaştırıcı bir rol oynayabilir. Bu düşünceyi güçlendiren bir başka bulgu da erionite liflerinin köyün eski evlerinde kullanılan ve "akkuşak taşı" adı verilen taşta olmasıdır. Son yirmi yıldır, köyde yapılan evlerde akkuşak taşı kullanılmamaktadır. Bu evlerde ve akkuşak taşı kullanılmayan daha eski evlerde gelişmiş mezotelyoma olgusu henüz yoktur (31).

Türkiye için gelecekte mezotelyoma riski

Asbest'in 1980'lere kadar yaygın kullanımı dikkate alındığında, endüstrileşmiş ülkelerde MPM insidensinin

2020 yıllarında en üst değere ulaşmış, sonra yavaş yavaş azalması beklenmektedir. Halen yılda yaklaşık 1,000 yeni mezotelyoma olgusu gelişen İngiltere'de, söz konusu yıllar için 2,000'in üstünde yeni olgu tahmin edilmektedir. Avrupa'da yıllık görülen olgu sayısı 5,000 civarında olup, 2020 yıllarında bu sayının 9,000'i bulması beklenmektedir. ABD'de ise insidensin yıllık 2,200 olgu ile en üst rakama çıkacağı tahmin edilmektedir. Hem asbest kullanımının yasaklanması hem de latent sürenin 30-40 yıl olması nedeniyle yaklaşık 20-30 yıl sonrasında MPM görülme oranının azalması ve gelişmiş ülkeler için MPM görülme sıklığının 2050'den sonra genel insidense yaklaşarak, önemli bir sorun olmaktan çıkması beklenmektedir (14, 33-35).

Bizim ülkemizde ise halen yıllık olarak 700-800 civarında MPM olgusu geliştiği tahmin edilebilir. Kırsal alanda asbest karışımı aktoprak kullanımı 1980'lere kadar yaygın olarak devam etmiş, 1990'larda azalmış, ancak kısmen devam etmektedir (3, 9, 10). Bugün için bütün Türkiye'de iki milyona yakın kişinin asbest teması olduğu, halen en az 30.000 kişinin de temasa devam ettiğini öngörebiliriz. Bu durumda, ülkemizde, yöresel olarak MPM insidensinin 2020'li yıllara kadar mevcut seviyede sürmesi ve sonrasında yavaş bir düşme seyri göstermesi, 2040'lı yıllarda da genel popülasyon düzeyine inmesi beklenebilir. Yine bu dönemde 16-20,000 arası olgu ile karşılaşmayı da beklemeliyiz.

Kaynaklar

1. Robinson BWS, Musk AW, Lake RA. Malignant mesothelioma. *Lancet* 2005; 366: 397-8. [\[Crossref\]](#)
2. Powers A, Carbone M. The role of environmental carcinogens, viruses, and genetic predisposition in the pathogenesis of mesothelioma. *Cancer Biol Ther* 2002; 1: 350-5. [\[Crossref\]](#)
3. Metintaş M, Özdemir N, Hillerdal G, et al. Environmental asbestos exposure and malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 1999; 93: 349-55. [\[Crossref\]](#)
4. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-81. [\[Crossref\]](#)
5. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
6. Hillerdal G. Mesothelioma: cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999; 56: 505-13. [\[Crossref\]](#)
7. Light RW. Tumors of the pleura. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*, vol 2. Philadelphia: Saunders, 1994; 2222-30.
8. Işık R, Metintaş M, Gibbs AR, et al. p53, p21 and metallothionein immunoreactivities in patients with malignant pleural mesothelioma: correlations with the epidemiological features and prognosis of mesotheliomas with envi-

- ronmentalk asbestos exposure. *Respir Med* 2001; 95: 588-93. [\[Crossref\]](#)
9. Şenyiğit A, Babayiğit C, Gökırmak M, et al. Incidence of malignant pleural mesothelioma due to environmental asbestos exposure in the southeast of Turkey. *Respiration* 2000; 67: 610-4. [\[Crossref\]](#)
 10. Selçuk ZT, Cöplü L, Emri S, Kalyoncu AF, Sahin AA, Barış YI. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102: 790-6. [\[Crossref\]](#)
 11. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994. First results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2001; 37: 83-92. [\[Crossref\]](#)
 12. Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Onder U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Chest* 2002; 122: 2224-9. [\[Crossref\]](#)
 13. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *Cancer* 1993; 43: 7-26.
 14. Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995; 345: 535-9. [\[Crossref\]](#)
 15. Hansen J, de Klerk NH, Musk AW, Hobbs MS. Environmental exposure to crocidolite and mesothelioma: exposure-response relationships. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 69-75.
 16. Metintas M, Metintas S, Hillerdal G, Ucgun İ, Erginel S, Alataş F, Yıldırım H. Non-malignant pleural lesions due to environmental exposure to asbestos. *Eur Respir J* 2005; 26: 875-80. [\[Crossref\]](#)
 17. Dumortier P, Çöplü L, Maertelaer V de, et al. Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by broncho-alveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1815-24.
 18. Roggli VL. Environmental asbestos contamination: What are the risks? *Chest* 2007; 131: 336-8. [\[Crossref\]](#)
 19. Reid A, Heyworth J, de Klerk NH, Musk B. Cancer incidence among women and girls environmentally and occupationally exposed to blue asbestos at Wittenoom, Western Australia. *Int J Cancer* 2008; 15; 122: 2337-44.
 20. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17. [\[Crossref\]](#)
 21. Metintaş M, Hillerdal G, Metintaş S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. *Eur Respir J* 1999; 13: 523-6. [\[Crossref\]](#)
 22. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992; 34: 718-21.
 23. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998; 12: 972-81. [\[Crossref\]](#)
 24. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
 25. Nishimura SL, Broaddus VC. Asbestos-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 311-29. [\[Crossref\]](#)
 26. Selçuk ZT, Emri S, Şahin A, et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J* 1999; 14: 480-1.
 27. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Bianchi T, Giarelli L. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleura: a survey of 557 cases. *Ind Health* 2001; 39: 161-7. [\[Crossref\]](#)
 28. Berry G, de Klerk NH, Reid A, et al. Malignant pleural and peritoneal mesotheliomas in former miners and millers of crocidolite at Wittenoom, Western Australia. *Occup Environ Med* 2004; 61: 14-9. [\[Crossref\]](#)
 29. Reid A, Berry G, de Klerk N, et al. Age and sex differences in malignant mesothelioma after residential exposure to blue asbestos (crocidolite). *Chest* 2007; 131: 376-82. [\[Crossref\]](#)
 30. Tammilehto L, Maasilta P, Kostianen S, et al. Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992; 59: 129-35. [\[Crossref\]](#)
 31. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S, Dumortier P. Endemic malignant mesothelioma: exposure to erionite is more important than genetic factors. *Arch Environ Occup Health* 2010; 65: 86-93. [\[Crossref\]](#)
 32. Baris I, Simonato L, Artvinli M, et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987; 39: 10-7. [\[Crossref\]](#)
 33. Cancer Research UK. Statistics. www.cancerresearchuk.org/statistics (accessed Feb 25, 2005).
 34. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 1996; 9: 1932-42. [\[Crossref\]](#)
 35. Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States: an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 107-12. [\[Crossref\]](#)