

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI OLASI
OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
İNCELENMESİ**

Dr.Ecz.Dilek TOKAÇ

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI
OLASI OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİNDEKİ
DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ**

Dr.Ecz.Dilek TOKAÇ

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Nurşen BAŞARAN**

**İKİNCİ DANIŞMAN
Doç.Dr.Sevtap AYDIN**

ANKARA

2018

**KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI OLASI
OKSİDATİF STRES GÖSTERGELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLERİN
İNCELENMESİ**

Uzm.Ecz. Dilek TOKAÇ

Danışman: Prof.Dr.Nurşen BAŞARAN

İkinci Danışman: Doç. Dr. Sevtap AYDIN

Bu çalışma 05 Temmuz 2018 tarihinde, jürimiz tarafından "Farmasötik Toksikoloji Programı"nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Juri Başkanı: Prof.Dr.Ülkü ÜNDEĞER BUCURGAT
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr. Aylin GÜRBAY
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof.Dr.Ahmet AYDIN
(Yeditepe Üniversitesi)

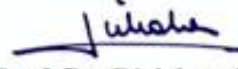
Üye: Prof. Dr. Yalçın DUYDU
(Ankara Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Gözde GİRGİN
(Hacettepe Üniversitesi)

ONAY

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

06 Temmuz 2018


Prof. Dr. Diclehan ORHAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

✓ **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

o **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

05 / 07 / 2018

Uzm. Ecz. Dilek TOKAÇ



ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Ecz. Dilek TOKAÇ



TEŞEKKÜR

Akademik çalışmalarımın her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile yolumu aydınlatan, heyecanıma ve sıkıntılarıma ortak olan, her konuda göstermiş olduğu sonsuz desteği ile beni yönlendiren ve yüreklendiren, her daim hayranlıkla örnek aldığım çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN'a,

Bilgisini, deneyimini her zaman içtenlikle paylaşan ve bana yol gösteren sevgili yardımcı danışman hocam Doç. Dr. Sevtap AYDIN'a,

Çalışmalarım boyunca bana yardımcı olan Dr. Ecz. Merve BACANLI ve Dr. Ecz. Hatice Gül ANLAR'a ve tüm bölüm çalışanlarına,

Lisans ve yüksek lisans eğitimimdeki değerli katkılarından dolayı Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki hocalarıma gönülden teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim sevgili aileme, eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Tokaç, D. Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Oksidatif Stres Göstergelerindeki Değişikliklerin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2018. Son yıllarda metallerin kesilmesi ve birleştirilmesi işlemlerinde mekanik yöntemlere oranla daha kolay ve hızlı bir teknik olan kaynak yöntemi, imalatçılar ve tamirciler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaynakçılıktaki temel olası tehlikeler, iş yeri ortam havasının kirliliği (gaz ve dumanlar), elektromanyetik radyasyon, elektrik, gürültü, yangın ve patlama olmakla birlikte kaynak gazına maruziyet, önemli bir sorundur. Kaynakçıların kaynak dumanı yoluyla, toksik metaller ve gazlara maruz kaldıkları gösterilmiştir. Kaynak işçilerinde görülen bronşit, hırıltılı solunum, bozulmuş pulmoner fonksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, metal duman ateşi, akciğer kanseri, nörotoksikite gibi sağlık sorunları ile kaynak işlemi sırasında açığa çıkan kaynak dumanı maruziyeti arasında ilişki olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kaynak işçilerindeki mesleki maruziyetin deri, göz, böbrek, üreme sistemi üzerine de olumsuz etkileri olabileceğine dair çalışma sonuçları bulunmaktadır. Metal bileşiklerinin ve gazların inhalasyonu serbest radikal oluşumuna ve kaynak işçilerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir. Sağlık üzerindeki olumsuz etkilerin bu oksidan hasardan kaynaklanabileceği iddia edilmektedir. Bu tez çalışmasında kaynak işçilerinde mesleki maruziyet sonucu oluşan oksidatif hasar biyogöstergelerinde oluşabilecek değişiklikler incelenmiş ve sonuçlar sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmıştır. Kaynak işçilerinde kontrollere kıyasla glutatyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz aktiviteleri ve glutatyon düzeyi istatistikel anlamlı düşük, oysa glutatyon redüktaz aktivitesi, malondialdehit ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin düzeyleri ise istatistikel anlamlı yüksek bulunmuştur. Kaynak işçilerinde görülen oksidatif stres göstergelerinin düzeltilmesi ileride gelişebilecek hastalıkların önlenmesi açısından yararlı olabilecektir.

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: THD-2015-7282.

Anahtar Kelimeler: kaynak işçisi, oksidatif stres, kaynak dumanı, mesleki toksikoloji, toksisite

ABSTRACT

Tokaç, D. Assessment of Changes in the Oxidative Stress Parameters Induced by Occupational Exposure in Welders. Hacettepe University Health Sciences Institute Doctorate Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2018. In

recent years, the welding, which is an easier and faster technique than the mechanical methods in cutting and joining metals, is widely used by the manufacturers and repairers. The main potential hazards in welding are; the pollution of the workplace air (gas and fumes), electromagnetic radiation, electricity, noise, fire and explosion, as well as the exposure of welding fumes, is a problem in the workplace environment. It has been shown that welders are exposed to mainly hazardous metals and gases during welding. In welders, a strong relation has been observed with exposure to gases released during welding process and health problems such as bronchitis, wheezing, impaired pulmonary function, chronic obstructive pulmonary disease, metal smoke fever, lung cancer, neurotoxicity. Also there are studies showing that occupational exposure may have adverse effects on the skin, eyes, kidney and reproductive system in welders. The inhalation of metal compounds and gases may produce free radicals in welders and cause oxidative damage. It is suggested that adverse effects of welding fume has been resulted from the oxidative damage. In this thesis, the biomarkers of oxidative damage due to occupational exposure in welders was investigated and the results were compared with their healthy controls. Glutathione peroxidase, catalase, superoxide dismutase activities and glutathione level in welders were found to be statistically significant lower, whereas glutathione reductase activity, malondialdehyde, and 8-hydroxi-2'-deoxyguanosine levels were found to be statistically significant higher than the controls. The amelioration of oxidative stress biomarkers seen in welders may be helpful in preventing the diseases to be occurred in the future.

This thesis was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project no: THD-2015-7282.

Key Words: welding worker, oxidative stress, welding fumes, occupational toxicology, toxicity

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvii
TABLolar	xviii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kaynak İşçiliği ve Tarihçesi	3
2.2. Kaynak ve Kullanılan Yöntemler	3
2.2.1. Gaz Kullanılarak Yapılan Kaynak Yöntemi	4
2.2.2. Elektrik Kullanılarak Yapılan Kaynak Yöntemi (Elektrik Ark Kaynakları)	4
2.2.3. Lazer Kaynağı	8
2.2.4. Robot Kaynakçılığı	9
2.3. Kaynak İşleminde Potansiyel Tehlikeler	9
2.3.1. Fiziksel Etkenler	11
2.3.2. Radyant Enerji (UV, Görünür ve Infrared Işınlr)	12
2.3.3. Kimyasal Etkenler	13
2.3.4. Kaynak İşlerinde Ortaya Çıkan Kaynak Dumanları	17
2.4. Kaynakçılık ve Sağlık Üzerine Zararlı Etkileri	44
2.4.1. Solunum Sistemi Üzerine Toksik Etkileri	45
2.4.2. Karsinogenisitesi	48
2.4.3. Göz Üzerine Toksik Etkileri	50
2.4.4. Deri ve Bağ Doku Üzerine Toksik Etkileri	50
2.4.5. Sinir Sistemi Üzerine Toksik Etkileri	51

2.4.6. Kas İskelet Sistemi ve Kemikler Üzerine Toksik Etkileri	52
2.4.7. Böbrekler Üzerine Toksik Etkileri	53
2.4.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Toksik Etkileri	53
2.4.9. Üreme Sistemi Üzerine Toksik Etkileri	54
2.5. Oksidatif Stres	55
2.5.1. Serbest Radikaller	56
2.5.2. Reaktif Oksijen Bileşiklerinin Kaynakları	59
2.5.3. Antioksidan Savunma Sistemi	63
2.6. Kaynak Dumanından Korunma Yöntemleri ve Yasal Düzenlemeler	65
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	70
3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	70
3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması	71
3.3.1. Glutasyon Peroksidaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	71
3.3.2. Glutasyon Redüktaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	72
3.3.3. Katalaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	73
3.3.4. Süperoksit Dismutaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	74
3.3.5. Glutasyon Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	75
3.3.6. Malondialdehit Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	76
3.3.7. Plazma 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler	77
3.4. Çalışma Grubunun Seçimi, Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması	78
3.4.1. Plazma Eldesi	80
3.4.2. Deproteinize Plazma Eldesi	80
3.5. Deneysel İşlemler ve Yöntemler	80
3.5.1. Glutasyon Peroksidaz Düzeylerinin Belirlenmesi	81
3.5.2. Glutasyon Redüktaz Düzeylerinin Belirlenmesi	82
3.5.3. Katalaz Düzeylerinin Belirlenmesi	83
3.5.4. Süperoksit Dismutaz Düzeylerinin Belirlenmesi	84
3.5.5. Glutasyon Düzeylerinin Ölçülmesi	85
3.5.6. Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi-TBARS Yöntemi	86

3.5.7. Plazmada 8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin Düzeylerinin Belirlenmesi	87
3.7. İstatistiksel Yöntemler	88
4. BULGULAR	89
4.1. Oksidatif Stres Göstergelerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	89
4.1.1. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	89
4.1.2. Glutasyon Redüktaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	91
4.1.3. Katalaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	93
4.1.4. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	95
4.1.5. Glutasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	97
4.1.6. Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	99
4.1.7. 8-OHdG Düzeyine İlişkin Bulgular	101
5. TARTIŞMA	103
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	110
7. KAYNAKLAR	112
8. EKLER	
EK-1: Tez Çalışması Etik Kurul Onayı	
EK-2: Bilgilendirilmiş Onam Formu	
Ek-3: Anket Formu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

8-OHdG	8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin
ACGIH	Amerika Devlet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı
ADP	Adenin difosfat
Al	Alüminyum
ALAD	Aminolevulinik asit dehidrataz
Al₂O₃	Alüminyum trioksit
AlPO₄	Alüminyum fosfat
Ar	Argon
ASAL	Aminolevulinik asit sentetaz
ATP	Adenozin trifosfat
Ba	Baryum
BaCl₂	Baryum klorit
BaCO₃	Baryum karbonat
Ba(OH)₂	Baryum hidroksit
BaSO₄	Baryum sülfat
Be	Berilyum
Bi	Bizmut
BS	Berilyum sensitizasyonu
BSA	Sığır serum albumin
CH₄	Metan
C₂H₂	Asetilen
C₃H₈	Propan
C₄H₁₀	Bütan
C₂H₅ Br	Etil bromür
Ca	Kalsiyum
CaCl₂	Kalsiyum klorür
CaCO₃	Kalsiyum karbonat
CaF₂	Kalsiyum florür (Kalsiyum florid)
CaO	Kalsiyum oksit

Ca(OH)₂	Kalsiyum hidroksit
Cd	Kadmiyum
CdO	Kadmiyum oksit
CdS	Kadmiyum sülfür
CdTe	Kadmiyum telür
Cl	Klor
CO	Karbonmonoksit
Co	Kobalt
CO₂	Karbondioksit
COCl₂	Fosgen
Cr	Krom
Cu	Bakır
DNA	Deoksi ribonükleik asit
DTNB	5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)
DTPA	Dietilen triamin pentaasetik asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit, disodyum tuzu
ELISA	Çift antikorlu enzimle işaretlenmiş immunosorbent yöntemi
EPA	Çevre Koruma Ajansı
F	Flor
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FeCr₂O₄	Kromit
FCS	Fötl sığır serumu
Fe₃O₄	Demir oksit
FEV	Zorlu ekspiratuvar volum
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FVC	Zorlu vital kapasite
GMAK	Gaz metal ark kaynak
GR	Glutasyon redüktaz
GSH	Glutasyon (Redükte glutasyon)
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GSSG	Glutasyon disülfid (Okside glutasyon)
H	Hidrojen

H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HCl	Hidroklorik asit
He	Helyum
HOO·	Hidroperoksil
HOCl	Hipokloröz asit
IARC	Uluslar Arası Kanser Birliği
IL	Interlökin
ILO	Uluslararası Çalışma Örgütü
IR	Kızıl ötesi ışın
KAT	Katalaz
K₂CrO₄	Potasyum kromat
K₂FeO₄	Potasyum ferrat
K₂MnO₄	Potasyum manganat
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LP	Lipid peroksidasyonu
LPG	Sıvılaştırılmış petrol gazı
MAG	Metal aktif gaz altı kaynağı
MDA	Malondialdehit
MES	2-(N-morfolin)etanosülfonik asit
MIG	Metal inert gaz altı kaynağı
MgO	Magnezyum oksit
MMT	Metilsiklopentadienil mangan trikarbonil
Mn	Manganez
MnFe₂O₄	Manganez demir oksit
MnO	Manganez trioksit
Mo	Molibden
MoO₃	Molibden trioksit

MS	Multiple skleroz
Na	Sodyum
NaCl	Sodyum klorür
Na₂CrO₄	Sodyum kromat
NADPH	Nikotin adenin dinükleotid fosfat
NaF	Sodyum florid
NaOH	Sodyum hidroksit
Ni	Nikel
NiO	Nikel oksit
NIOSH	Amerika Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
NO	Azot oksit
NO₂	Azot dioksit
O₂	Oksijen
O₂⁻	Süperoksit
¹O₂	Singlet oksijen
O₃	Ozon
·OH	Hidroksil radikali
ONOO⁻	Peroksinitrit
OSHA	Amerika İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi
P	Fosfor
Pb	Kurşun
PH₃	Fosfin
pO₂	Parsiyel oksijen basıncı
R[•]	Radikal
RNA	Ribonükleik asit
RNT	Reaktif nitrojen türleri
RO[•]	Alkoksil radikalleri
ROO[•]	Peroksil radikalleri
ROT	Reaktif oksijen türleri
RS[•]	Tiyol radikalleri
RSO[•]	Sülfenil radikalleri
RSO₂[•]	Tiyol peroksil radikalleri

rpm	Dakikadaki devir sayısı
SD	Ortalama Standart sapma
Se	Selenyum
Se-GPx	Selenyuma bağımlı glutatyon peroksidaz
SEM	Ortalama standart hata
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SiO₂	Silisyum oksit
Sn	Kalay
SOD	Süperoksit dismutaz
SSK	Sosyal Sigortalar Kurumu
TBA	Tiyobarbütirik ait
Ti	Titanyum
TIG	Tungsten inert gaz altı kaynağı
TNB	5-tiyo-2-nitrobenzoik asidi
TNF-α	Tümör nekroze edici faktör
Tris-HCl	Hidroksimetil aminometan hidroklorid
UV	Mor ötesi ışın
VC	Vitamin C
VE	Vitamin E
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YRBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
Zn	Çinko
ZnO	Çinko oksit
Zr	Zirkonyum

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Şaloma örneği	4
2.2. Elektrik ark kaynağı makinesi	5
2.3. Gaz altı ark kaynağı	6
2.4. Toz Altı Ark Kaynağı Makinesi	7
2.5. Toz Altı Ark Kaynağı Metodu	7
2.6. Punta Kaynağı Metodu	8
2.7. Oksidan-antioksidan denge	56
2.8. 8-OH-dG oluşumu	62
4.1. İşçi ve kontrol gruplarında GSH-Px enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	89
4.2. İşçi ve kontrol gruplarında GR enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	91
4.3. İşçi ve kontrol gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	93
4.4. İşçi ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	95
4.5. İşçi ve kontrol gruplarında GSH düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	97
4.6. İşçi ve kontrol gruplarında MDA düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	99
4.7. İşçi ve kontrol gruplarında MDA düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	101

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Kaynak işlemeine bağı olası tehlikeli etkenler	10
2.2. Oksijen ve nitrojen kaynaklı sebest radikaller	57
3.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	79
4.1. İşçi ve kontrol gruplarında GSH-Px enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	90
4.2. İşçi ve kontrol gruplarında GR enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	92
4.3. İşçi ve kontrol gruplarında KAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	94
4.4. İşçi ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	96
4.5. İşçi ve kontrol gruplarında GSH düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	98
4.6. İşçi ve kontrol gruplarında MDA düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	100
4.7. İşçi ve kontrol gruplarında 8-OHdG düzeyine ilişkin bulgular	102

1. GİRİŞ

Kaynak, 19. yüzyılın sonuna kadar, sadece demircilerin kullandığı ısıtma ve dövme yolu ile metallerin birleştirilmesi esasına dayanan bir işlem olarak bilinmektedir. Kaynakçılık I. ve II. Dünya Savaşı sonralarında artan talebi karşılayabilmek için hızla gelişmiştir. Elektrik ark kaynağı ve oksigaz kaynağı savaşların ardından gelişen ilk kaynak yöntemleridir. Gelişmeler, 20. yüzyılın ikinci yarısında da lazer ışın kaynağı ve elektron ışın kaynağının bulunması ile süre gelmiştir.

19. yüzyıldan itibaren çeşitli iş kollarında çalışanların üretim işlemlerinde sağlığa zararlı çeşitli kimyasal madde, toz, gürültü ve ışınlarla karşı karşıya kaldıkları ve sonuçta sağlıklarının etkilendiği gözlenmiştir. Kaynak çalışanlarında görülen solunum yolu hastalıkları, kanser, cilt ve sinir hastalıkları ile duyma kaybı meslek hastalıklarının en tehlikelilerini oluşturmaktadır. Kaynak işlemi sırasında çalışanlar; toksik gazlara, metal dumanına, metal partiküllerine, infrared ve ultraviyole ışınlarına, çok yüksek yoğunlukta görünür ışınlar ve aşırı sıcaklığa maruz kalmaktadır. Kaynakçılıktaki temel olası tehlikeler; iş yeri ortam havasının kirliliği (gaz ve dumanlar), elektromanyetik radyasyon, elektrik, gürültü, yangın ve patlama olmakla birlikte kaynak gazına maruziyet, işyeri ortamlarında en yaygın karşılaşılan durumdur. Kaynak gazında metal ve gazlar olmak üzere zararlı etkenlerin olduğu gösterilmiştir. Metal bileşiklerinin ve gazların solunmasının oksidatif hasara neden olduğu bilinmektedir. Kaynak dumanında nanopartiküler yapıda bulunabilen metallerin oksidatif stresi tetiklediği ve serbest radikal aktivitesini artırdığı belirtilmektedir. Bu metallerin hidroksil radikali ($\text{OH}^\bullet$), süperoksit ($\text{O}_2^{\bullet-}$), singlet oksijen ($^1\text{O}_2$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerinin oluşumuna neden olduğu, oksidatif aktivitenin partikül boyutuna bağlı olarak; ince-ultra ince (0,1-2,5 ve 0,1 mikron) aralıktaki partiküllerin, kalın (2,5-10 mikron) olanlara kıyasla daha fazla reaktif oksijen bileşiği oluşturduğu gösterilmiştir. Kaynak gazında bulunan krom, nikel gibi metallerin de karsinogenik olduğu bildirilmiştir. Kaynak gazı Uluslararası Kanseri Birliği (IARC) tarafından insana karsinogenik (Grup I) olarak sınıflandırılmıştır. Kaynak işçilerinde görülen sağlık sorunları ile kaynak işlemi sırasında açığa çıkan kaynak gazlarına maruziyet arasında ilişki olduğu iddia

edilmektedir. Ayrıca kaynak işçilerindeki mesleki maruziyetin deri, göz, üreme sistemi üzerine de olumsuz etkileri olabileceğine, krom ve nikel gibi ağır metallere maruziyet sonucu böbreklerde hasar oluşabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında kaynak işçilerinden alınan kan örneklerinde, kaynak dumanı maruziyeti sonucu oluşan oksidatif hasarın incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 48 kaynak işçisinde oksidatif hasar göstergeleri olan glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri, glutatyon (GSH), malondialdehit (MDA), ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri ölçülerek sonuçlar sağlıklı kontrollerle kıyaslanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kaynak İşçiliği ve Tarihçesi

Kaynak işlemi, malzemeleri birbiri ile birleştirmek için kullanılan bir imalat yöntemidir, kabaca iki tane aynı veya farklı metalin ısı-basınç ile birleştirilmesi işlemine denir (1, 2). Genellikle metal veya termo plastik malzemeler ile çalışılır. Bu yöntemde çalışılacak parçaların kaynak yapılacak kısmı eritilir ve bu kısma dolgu malzemesi eklenir, daha sonra ek yeri soğutulur sertleşmesi sağlanır, bazı hallerde ısı ile birleştirme işlemi basınç altında yapılır (1).

Kaynak için; gaz alevi, elektrik arkı, lazer, elektron ışını, sürtme, ultra ses dalgaları gibi farklı enerji kaynakları kullanılabilir. Endüstriyel işlemlerde kaynak, açık hava ve su altı gibi birçok farklı ortamda gerçekleştirilir (3).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan kaynak işlemine, tarihte ilk kez İ.Ö 4000 yıllarında Sümerler'de, iki altın parçasının birleştirilmesinde rastlanmıştır (4). 1800'lü yılların başında Amerika ve Rusya'da karbon elektrodlar kullanılarak ark oluşturulmuş ve bugün uygulanan kaynak teknolojisinin temelleri atılmıştır (5).

Savaşlar metal kaynaklarının gelişiminde en büyük etken olmuş, İkinci Dünya Savaşı döneminde metal kaynakları ciddi ilerlemeler kaydetmiş, hafif metallerin uçak, savaş gemileri yapımında kullanılmaya başlanmasıyla inert tungsten gazı ve inert metal gaz kullanılarak kaynak yapımı geliştirilmiştir (5).

2.2. Kaynak ve Kullanılan Yöntemler

Kaynak genel olarak imalat ve onarım işlerinde kullanılan bir yöntemdir. İmalat yöntemi olarak, dökümün veya dövmenin bir başka şeklidir. Kaynak işleminin esası, birleşmesi istenilen parçaların birbirlerine temas ettikleri noktaları erime derecelerine kadar ısıtıp, kendi aralarında birleşmelerini sağlamak veya aynı bileşimli malzemedan dolgu maddesi (sentetik ise özelliğine uygun sentetik madde, metal ise kaynak teli veya elektrot) kullanarak birbirine eklemektir (3). Amerika Kaynakçılık Derneği 80 farklı kaynak türünden bahsetmiş olup, günümüzde başlıca 20 kaynak teknolojisi ve 10 kadar metal kaynaçıklıkta uygulanmaktadır (6).

2.2.1. Gaz Kullanılarak Yapılan Kaynak Yöntemi

Gaz kullanılarak yapılan kaynak yönteminde parçaların birleşme yerlerini ergime sıcaklığına kadar ısıtmak için; asetilen (C_2H_2), hidrojen (H), metan (CH_4), propan (C_3H_8), bütan (C_4H_{10}) vb. gazlardan yararlanılmaktadır. Ancak, teminindeki kolaylık ve yüksek ısı vermesi (yaklaşık $3000^\circ C$) nedeniyle en çok C_2H_2 ile sıvılaştırılmış petrol gazı (LPG) tercih edilmekte, çabuk yanması ve yüksek ısı elde edilmesi için de ayrıca oksijen (O_2) kullanılmaktadır. Bu sıcaklık metalleri eriterek birbirine kaynatmaya yetecek kadar yüksek olduğundan otomobil, gemi ve uçak yapımındaki kaynak ve kesim işlerinde C_2H_2 ve O_2 karışımıyla yanan alev, hamlaç “şaloma – üfleç” denen ayarlı bir musluktan püskürtülerek kullanılır. Buna oksiasetilen kaynağı adı verilir (3).



Şekil 2.1. Şaloma örneği

Kaynak tipi kullanılan yanıcı gaz türlerine göre; oksiasetilen gaz kaynağı, oksihidrojen gaz kaynağı, oksilpg, oksidoğalgaz şeklinde isimlendirilir (3).

2.2.2. Elektrik Kullanılarak Yapılan Kaynak Yöntemi (Elektrik Ark Kaynakları)

Güçlü bir elektrik akımı devresinde kısa bir boşluk aralığında elektrik arkı oluşur. Bu arkın sıcaklığı $3500 - 4000^\circ C$ ’ye kadar ulaşır. Elektrik arkı, iki karbon çubuk arasında ya da kaynak yapılacak metal ile bir karbon veya metal çubuk arasında oluşturulur. Bu metal veya karbon çubuklara ‘kaynak elektrotu’ denir. Elektrot kaynak makinesine bağlanır ve elektrot üzerinden yüksek miktarda akım

(100-250 A) geçmesi sağlanır. Bu geçiş sırasında katottan yayılan elektronlar yüksek hızla anot kutbunu bombardıman etmeye başlar ve nötr moleküller iyonize olarak arkı oluşturur. Oluşan ark sonrasında çok yüksek bir sıcaklığa ulaşılır ve hem ana metal hem de dolgu metali erir. Eriyen metal, kaynak yapılan noktaya dolar. Karbon elektrot kullanıldığında, ayrıca metal bir dolgu çubuğunun bulunması gerekir. Bu dolgu çubuğu eriyerek kaynak noktasının sıvı metalle dolmasını sağlar.



Şekil 2.2. Elektrik ark kaynağı makinesi

Elektrik ark kaynağı makineleri (Şekil 2.2), genel olarak yüksek gerilim ve düşük akım şiddetindeki şebeke akımını, düşük gerilimli yüksek akım şiddetindeki kaynak akımına çeviren araçlardır (3).

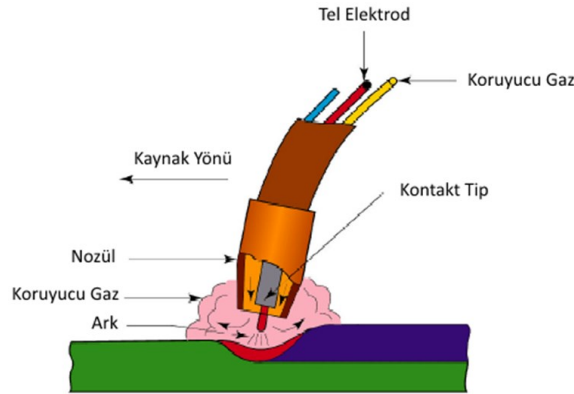
a) Örtülü Elektrik Ark Kaynakları

Kaynak işleminde kullanılan elektrot çubuklarının üzeri örtü maddeleriyle kaplanmış durumdadır. Örtülü elektrot denilen elektrotlar, çekirdek ve örtü olmak üzere iki kısımdan oluşur. Çekirdek, elektrotun elektrik akımını ana malzemeye ileten metal kısmıdır ve ısı etkisiyle eriyerek kaynak ağzını doldurur. Örtü maddesi ise kaynak sırasında oluşan ısı ile yanar, kaynak dikişi üzerinde kabuk oluşturur. Oluşan gaz örtüsü oksijen (O_2) moleküllerinin kaynak dikişi içinde kalarak iç oksitlenmeye neden olmasını önler. Elektrotlar kaynak yapılacak metalin cinsine ve kalınlığına göre çeşitli şekillerde üretilmişlerdir (4).

b) Gaz Altı Ark Kaynakları

Bu tip kaynakta çıplak elektrot ve örtü amaçlı inert ve aktif gazlar kullanılır. Inert ve aktif gazın kullanım amacı, örtülü elektrotlarda olduğu gibi kaynak dikişi içinde O_2 molekülünün kalmasını önlemek ve dolayısıyla hatasız kaynak yapmayı

sağlamaktır. Gaz altı kaynaklarında argon (Ar), helyum (He), karbondioksit (CO₂) ve bunların karışımlarından oluşan gazlar kullanılır.



Şekil 2.3. Gaz altı ark kaynağı

Gaz altı ark kaynağı elektrotun türüne göre alt gruplara ayrılır:

i. Eriyen elektrotla gaz altı kaynağı [metal inert gaz altı kaynağı (MIG), metal aktif gaz altı kaynağı (MAG)] : Gaz perdeli metal ark kaynağında, elektrot erir ve kaynak maddesini oluşturur. MIG'de He, MAG'da CO₂ kullanılır.

ii. Tungsten inert gaz altı kaynağı (TIG): Gaz perdeli tungsten ark kaynağında, tungsten elektrotu erimez ve dolgu metali olarak kullanılmaz. Kaynak için gerekli ısı, tükenmeyen tungsten elektrot ile iş parçası arasında oluşan ark aracılığı ile sağlanır ve iki metalin eriyerek birbirine karışması sonucu kaynak işlemi meydana gelir.

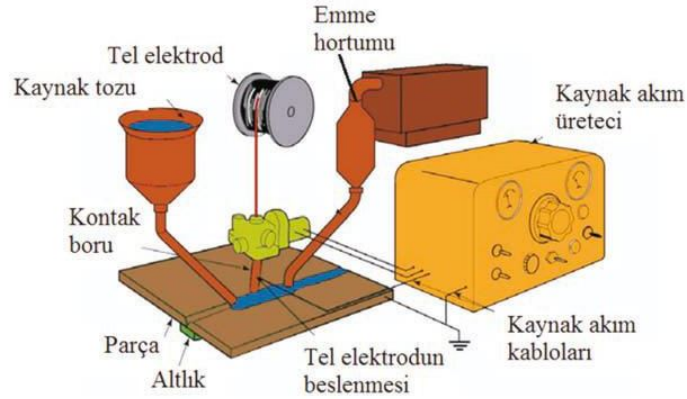
c) Toz Altı Ark Kaynakları

Yanmayan bir malzeme (örn. grafit), kaynak elektrotunun kaynak yapılacak bölge ile temas ettiği noktaya akıtılarak, kaynak yapılan nokta üzerinde bir örtü oluşturma esasına dayanır. Çevreye ışık ve ısı yayılması böylece önlenmiş olur. Aynı zamanda kaynak yapılan noktanın hava ile teması kesildiği için kaynak içi oksitlenme de önlenmiş olur. Toz altı kaynağı, otomatik bir kaynak yöntemidir.

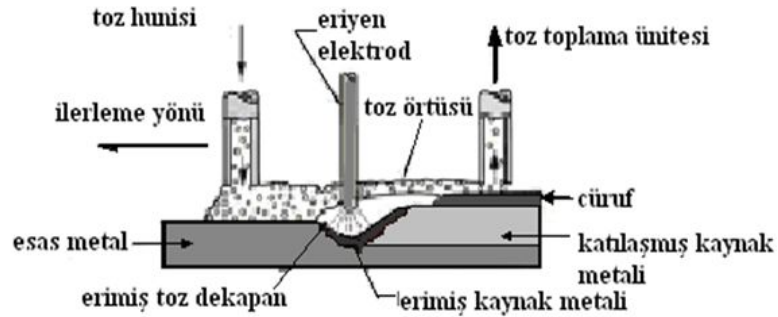
Tozaltı kaynağında, elektrik, metalin ergimesi için gerekli ısıyı sağlar. Böylelikle arkın ürettiği yüksek miktardaki ısı birleştirilecek parçaların kenarlarını ertirirken, sürekli olarak kaynak bölgesine itilen elektrot ergiyerek gerekli ilave metali sağlar. Arkın ve ergimiş metal ile cüruftan oluşan kaynak banyosundan geçer. Ark ısısı elektrotu, kaynak tozunu ve ana metali ertirerek kaynak ağzını

dolduran kaynak banyosunu oluşturur. Korozyon etkenlere ve aşınmaya karşı dayanıklı çeşitli tabakaların doldurulmasında çeşitli bileşimlere sahip bant elektrotlar kullanılır (Şekil 2.4 ve 2.5).

Bant elektrotlarıyla yapılan tozaltı doldurma kaynağındaki tozlar; SiO_2 , MnO , CaO , MgO , Al_2O_3 , CaF_2 gibi maddeleri içermektedir(3).



Şekil 2.4. Toz Altı Ark Kaynağı Makinesi

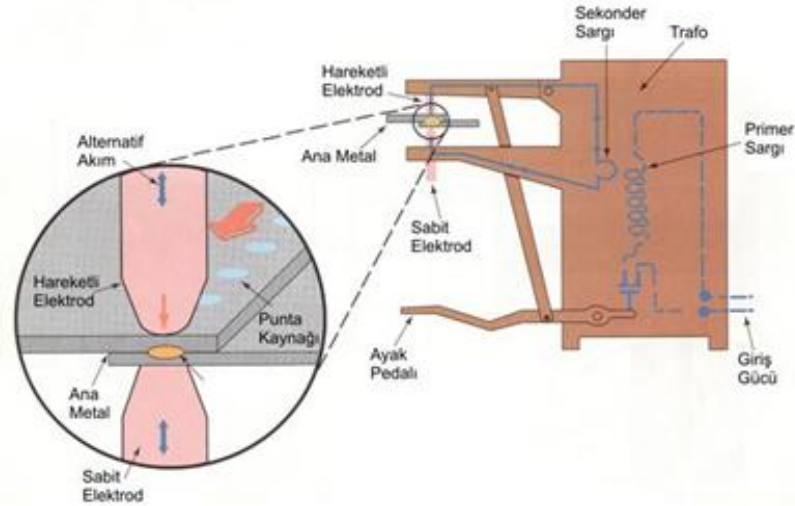


Şekil 2.5. Toz Altı Ark Kaynağı Metodu

d) Nokta veya Punta Kaynağı

Bu tür kaynak yöntemi, kaynak olacak parçaların elektrik akımı geçişine direncinden yararlanarak yapılan bir kaynak işlemidir. Elektrik kaynağına bağlı iki bakır elektrot arasından geçirilen güçlü bir elektrik akımının meydana getirdiği ısı yardımıyla iki metal levhanın kenarları üst üste binecek biçimde getirilir ve metal levhaların temas noktaları basınçla kaynaştırılır. Ağırıklı olarak otomotiv

endüstrisinde, özellikle ince ve aynı kalınlıkta yumuşak sac plakalarını birbirine eklemeye ilave metal olmadan uygulanan bir kaynak türüdür (3) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Punta Kaynağı Metodu

e) Elektron Işın Kaynağı

Elektron ışın kaynağı, elektron tabancasından çok yüksek hızla yönlendirilen yoğunlaştırılmış elektron ışınların kinetik enerjilerinden yararlanılan bir ergitme esaslı kaynak yöntemidir. Enerjinin tamamen lokalize olmasından dolayı, çok yüksek sıcaklıklarda kaynak yerini ergiterek kaynağın oluşmasını sağlar. Tüm dünyada özellikle nükleer endüstrisinde ve havacılık sanayinde tercih edilir. Bu yöntem sayesinde sağlamlık ve güvenilirlik artmış, üretim maliyetleri azaltılmıştır (7). İşlem sırasında X ışınları oluşur. X ışınlarından korunmak için diğer malzemelerin kurşun ile kaplanması, tüm kapı ve açıklıklarda uygun contaların olması, sızıntılara karşı periyodik olarak kontrollerin yapılması gerekmektedir. Uygulayıcılar radyasyon maruziyet düzeylerini belirlemek için radyasyon ölçerlerini üzerlerinde taşımalıdır (8).

2.2.3. Lazer Kaynağı

Lazer kaynağı, birleştirilecek parçaların, dönüştürülen lazer ışın enerjisini milisaniyelerle hesaplanabilecek seviyelerde, yüksek verimde odaklayıp ısıtılarak eritilmesi ve birleştirilmesi işlemidir (3, 9). Lazer ışını üretildikten sonra, enerji,

optikler sayesinde tam odak noktasına yüksek yoğunlukla bırakılır. İnce lazer ışını sayesinde küçük alanlarda ısı dağılmadan kaynak işlemi yapılmaktadır. Ülkemizde daha çok otomotiv sektöründe kullanılmakla birlikte, lazer kaynağının beyaz eşya, elektronik ve benzeri yüksek adetli üretimlerin yapıldığı sektörlerde yüksek kaynak hızı sayesinde kullanımı hızla yaygınlaşmaktadır (3, 10). Derin penetrasyon gerektiren uygulamalarda lazer kaynağı, yüksek verimliliği, düşük dalga boyu ve sürekliliği gibi önemli özelliklerinden dolayı tercih edilir (9). Kullanılan lazerler göze ve deri ile doğrudan ya da dolaylı olarak temas halinde bulunduğunda önemli sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Bu nedenle lazer ile çalışacak personel gerekli önlemleri almalı ve eğitilmelidir.

2.2.4. Robot Kaynakçılığı

Endüstride robot kullanımı, verimi ve kaliteyi arttırmak, teknik açıdan zor, fiziki hasara neden olabilen ve yorucu işlerde, sağlıksız ve tehlikeli (kimyasal madde, yüksek ısı, yüksek gürültü, titreşim, vs.) ortamlarda çalışmayı gerektiren durumlarda insan gücüne alternatif oluşturmak amacıyla ortaya çıkmıştır. Robot kullanımıyla kalitesi yüksek standart üretim sağlanmakta, öte yandan işçilik ve malzeme giderleri azaltılmaktadır. Robot kullanılarak kaynakçılık yapıldığında, kullanılan kaynak telinin 1.5 katı kadar tekrarlanabilir hassasiyette ve kaynak kalitesini arttıran parçalar kullanılmaktadır. Örneğin ark sensörü kaynak çizgisini sürekli takip etmeyi sağlar, böylelikle çalışılan parçada oluşabilecek hata, ısıl gerilim vb. bağlı olarak oluşabilecek sapmalar düzeltilebilir. Dokunma sensörü ile de başlangıç noktası uygun olarak saptanabilir (11). Sanayide bir çok alanda işçi yerine robot kaynakçılar kullanılmaya başlanmış, böylelikle mesleki tehlikelerin bir kısmının önüne geçilmiştir (12).

2.3. Kaynak İşleminde Potansiyel Tehlikeler

Dünya'da milyonlarca insan kaynak işleminde sağlıksız ve güvensiz şartlar altında çalışmaktadır. Amerika Kaynakçılık Derneği ve Edison Kaynakçılık Derneği, kaynakçılığın 2020 yılına kadar metalleri birleştirmede tercih edilecek yöntem

olacağını belirtmiştir (13). Kaynakçılık, sanayide çalışan nüfusun yaklaşık olarak % 2'sinin uğraştığı en yaygın mesleklerden biridir (14). Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kaynak dumanının yanında işçi nüfusu farklılığı, kaynak teknikleri, maruz kalma süresi ve diğer mesleki riskler nedeniyle karşılaştırmalarda zorluklar yaşanmaktadır (15).

Kaynak işlerinde çalışanların ve çevrenin maruz kaldığı tehlikeler başlıca; toz, kaynak gazı ve dumanı gibi hava kirleticileri, kaynak yapımı sırasında ortaya çıkan zararlı ışınlar (yoğun ark ışımasında oluşan kızılötesi-IR ve mor ötesi-UV ışınlar gibi), gürültü, elektrik kaynaklı tehlikeler, yangın patlama ve ergonomik kaynaklı stresler sayılabilir (Tablo 2.1) (1, 3, 5, 12, 15-18)

Tablo 2.1. Kaynak işlemine bağlı olası tehlikeli etkenler.

Kimyasal		Radyant Enerji	Fiziksel
Duman (Metal partikülleri)	Gazlar		
Aluminyum Bakır Baryum Berilyum Çinko Demir Florür Kadmiyum Kalsiyum oksit Krom Kurşun Magnezyum Manganez Molibden Nikel Silika Titanyum	Argon Asetilen Azotoksit Azotdioksit Etil bromür Fosfin Fosgen Helyum Hidrojen Karbondioksit Karbonmonoksit Ozon Propan	Görünür Infrared UV	Elektrik Isı Gürültü Titreşim

Kaynakçılıkta, özellikle üretim atölyelerinde, işlem boyunca işin niteliğine bağlı çeşitli riskler oluşmaktadır. Bu risklerin oluşmasında; uygulanmakta olan kaynak yönteminin yanı sıra;

- Kaynak yapılan ana malzemenin kimyasal yapısı,

- Yanma gazı, akım şiddeti, ark gerilimi, ark boyu, kaynak hızı ve süresi,
- Ana malzeme üzerindeki kaplama ve boyalar,
- Kaynak malzemelerinin niteliği,
- Kaynakta kullanılan elektrotun yapısı,

gibi etkenler etkili olmaktadır (3, 4).

Kaynakçılıkta 4000°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda baz metaller ve kullanılan elektrod birleştirilmek üzere ısıtılır. Bu esnada, çoğunluğu kullanılan elektrottan kaynaklanan, buharlaşan bir duman oluşur. Buharlaşan metaller hava ile reaksiyona girip solunabilir büyüklükte metal oksit partikülleri oluşturur (19-21). Kaynak endüstrisinden dünyaya her yıl 5000 ton kaynak dumanı salındığı tahmin edilmektedir (22). Oluşan dumanın fiziksel ve kimyasal özellikleri kullanılan metal ve kaynak yöntemine göre değişir (23).

2.3.1. Fiziksel Etkenler

i. Isı

Kaynak arkı, yöntemine göre değişen yüksek sıcaklıklara sahiptir. Örneğin örtülü elektrodlarla kaynakta, kaynak arkı 5500°C ye kadar yüksek sıcaklığa sahiptir (16). Kuvvetli ısı ve kıvılcımlar yanıklara neden olabilir. Sıcak curuf, metal parçacıkları, kıvılcım ve sıcak elektrot ile temas, göz yaralanmalarına neden olabilir. Ayrıca, ısıya aşırı maruziyet, ısı stresi veya ısı çarpmasına yol açabilir. Bu tip fiziksel etkenler sonucu kaynakçılarda yorgunluk, baş dönmesi, iştah kaybı, kusma, abdominal ağrı ve irritabilite gibi semptomlar gözlenebilir (18).

ii. Gürültü

Yüksek sese maruziyet kaynakçılarda işitme sorununa, strese ve kan basıncında artışa neden olup, kalp ve dolaşım bozukluklarını tetikleyebilir. Uzun süre gürültülü ortamda çalışmak kaynakçıları yorgun ve sinirli yapabilir (12).

Yapılan kaynağın türüne göre gürültünün düzeyi değişmektedir. Kaynak işlerinde ortalama olarak 85–105 dB (A) düzeyinde gürültü oluşmaktadır. Elektrik ark kaynağı ile plazma ark kaynağı en gürültülü kaynak yöntemleridir. Ayrıca MIG ve MAG kaynağında 120 dB (A)'ya ulaşan gürültü pikleri oluşmaktadır. Bu pikler

ani olduğu için kaynakçı tarafından algılanamaz ancak etkileri önemsenmelidir (24).

Gürültü düzeyi arttıkça, oluşan işitme kaybı ve iyileşme süresi artar. Gürültülü ortamda çalışan kaynak işçileri işitme kayıplarının iyileşebilmesi için gerekli dinlenme sürelerine sahip olamadıkları için işitme kayıplarının şiddeti ilerler ve kronik hale gelebilir. Sürekli işitme kayıpları genellikle 90 dB (A) üzerindeki gürültü düzeylerinde oluşur. İşitme kayıpları iki kulakta da aynı düzeydedir ve ilk işitme kaybı, kulakta 4000 Hz'lik frekansı işiten bölgede oluşur, daha sonra ise konuşma frekansları etkilenir. Oluşan işitme kayıpları sinirsel tipte bir kayıp olduğundan iyileşme gözlenmez ve kalıcı sağırılık oluşabilir. Bu nedenle çalışanların sağlığı açısından gürültüden korunmak son derece önemlidir (3).

iii. Titreşim

Kaynak işlemi sırasında çalışma pozisyonu ve titreşime bağlı olarak sırt ağrıları, omuz ağrısı, tendinit, kas güçsüzlüğü, karpal tünel sendromu, beyaz parmak ve diz rahatsızlıkları yaşanabilir (12).

iv. Elektrik

Kaynak makinesinin bir elektrik akımı üreticisi olmasından dolayı, kaynakçıyı elektrik çarpabilir. Kaynak işleminde elektrik çarpması, bir kaynak makinesinin verebileceği en büyük gerilim değeri olan boşta çalışma gerilimi nedeniyle olur (3, 16).

Kaynak ve kesme işlemlerinde çoğunlukla çalışanların dikkatsizliği ile oluşan elektrik çarpması ölümlere, çeşitli yanıklara ve elektrik şokundan dolayı kişinin düşmesi sonucu ciddi yaralanmalara neden olmaktadır (12, 16).

2.3.2. Radyant Enerji (UV, Görünür ve IR Işınlr)

Kaynak yaparken oluşan ark enerjisinin yaklaşık % 15'i ışın şeklinde çalışma ortamına yayılır. Bu ışınların yaklaşık % 60'ı kızılötesi ve % 10'u ise morötesi ışınlardır (3).

Kaynak ve kesme işlemlerinde ortaya çıkan ışınlardan çalışanların en çok etkilenen organı gözleridir. Ayrıca ışınlardan çalışanın cildi de etkilenir ve kaynak

işleminde oluşan radyasyon ışınları (ultraviyole ışını) ciltte radyasyon yanıklarına neden olarak cilt kanseri riskini arttırır (3, 12).

Kaynak işlerinde oluşan ışınlarının (radyasyonun) tip ve miktarı, yapılan işlem ve metalin ergime sıcaklığına bağlıdır. Işımlar, iyonize ya da iyonize olmayan türde olabilir. İyonize radyasyona örnek X-ışınlarıdır. Elektron ışın kaynağında oluşur. Tungsten inert gaz altı kaynağında kullanılan toryumlu tungsten elektrodta kopma ve parçalanma olması ile oluşur. İyonize olmayan radyasyona örnek de kızılötesi (infrared) ve morötesi (ultraviole) ışınlarıdır ve bunlar görünen ışınlarıdır. Kızılötesi radyasyon, sıcak bir metalden alev veya arktan yayılır ve yanan bir yakıtın ısısı gibi etki yapar. Morötesi radyasyon, cilt tarafından hissedilmez ve tıpkı güneş yanığı etkisi gösterir (3).

Radyasyonun etkileri ortaya çıkan ışının dalga boyuna, yoğunluğuna ve maruz kalınan süreye göre değişir. Radyasyon özellikle gözlerde ve vücudun açık bölgelerindeki derinin tahrişine neden olur (16).

Kaynak işleminde oluşan ışınların dalga boyu, çalışanların göz sağlığı açısından önem taşır. Bu ışınlardan morötesi ışınlar kısa dalga boyu ile görünen ışık bandının üst tarafında yer alır ve çalışanların gözlerinde en fazla hasara neden olur. Daha uzun dalga boyu aralığında yer alan ışınlar ise görünen ışın sınıfına girer (16).

Kaynak ışınlarından kızılötesi ışınlar; deride ısınma ve uzun süre maruz kalınması halinde kızarma ve yanıklara yol açmaktadır. Arkla oluşan ışının dalga boyuna bağlı olarak da gözde korneanın ve retinanın etkilenmesine ve giderek körlük ve katarakt hastalığı gibi kalıcı göz hasarlarına neden olabilmektedir (16).

2.3.3. Kimyasal Etkenler

Metaller ile yapılan kaynak işlemi esnasında oluşan, çalışanların sağlığı açısından zararlı olabilecek kimyasal tehlikeler arasında toz halinde partikül (Pb, Ni, FeO, Cu, Cd, F, Mn, Cr gibi metal partikülleri) ve gaz (CO, NO, O₃) içeren kaynak dumanı en önemlisidir (25-27).

Endüstride seksenden fazla kaynak yöntemi kullanılmaktadır. MAG ve MIG içeren metal ark kaynağı en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu iki teknik yumuşak çelik, paslanmaz çelik veya alüminyum gibi metallere uygulanır (19).

Kaynak işlemi esnasında ortamda, akım malzemesi, elektrot ve baz metallere; uçucu kimyasal parçacıklar, metal oksitleri ve metalleri içeren aerosoller ve gazlar meydana gelir (28). Metallerin birleşmesi sırasında elektrotlar erirken kaynak yüzeyini oksidasyona karşı koruyan gaz üretilir, ergimiş akışkanlar, kaynak için zararlı maddeleri uzaklaştırır (29). Oluşan dumanın çoğu elektrottan kaynaklanır ve kaynak işlemi esnasında buharlaşır. Buharlaşan metaller hava ile reaksiyona girer ve solunabilecek büyüklükte metal oksitleri oluşturur (19). Bu akışkanları ve koruyucu gazları içeren duman, solunum sistemini etkileyen başlıca etmendir. Metal tozları, havada yoğunlaşıp asılı olarak kalır ve solunabilir metal oksit partikülleri özelliğini kazanır. Metal oksit partikülleri kolaylıkla terminal bronşiyollere ulaşır ve çeşitli reaksiyonlar meydana getirir (29). Kaynak dumanında bulunan 1µm'den küçük metal oksitler, F ve Cl gibi okside olmamış bileşikler ve mikro ve nanopartiküller akciğerlere absorbe olduğundan çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilirler (30). Kaynak dumanının içerdiği gazlar ve metal oksitler ultra ince (ultrafine- 0,10 µm'den küçük) partiküller şeklindedir. Aerodinamik eş değer çapı 0,2-0,6 µm aralığında olan ince partiküller kaynak işleminin emisyon oranına bağlı olarak çökerler. Partiküllerin oluşumu; önce metal buharlarından yüksek sıcaklıkta çekirdek oluşumu, sonrasında bu gözle görülmeyen katı haldeki çekirdeklerin bir araya gelip kümeleşmesi ve hareketli küçük parçacıkların çarpışarak çökeltiler oluşturması şeklindedir (19, 31, 32). Bu çökeltiler birbirlerine elektrostatik ve Van der Waals kuvvetleri ile tutunur. Bu güçlerin büyüklüğü partikülün akciğer dokusuna bağlanmasını etkiler ve bu bağlar biyolojik sıvılarda kırılarak partiküllere ayrışabilir. Bu duruma bağlı olarak temas yüzey alanı artar. Çökeltileri oluşturan her bir partikülün ultra ince olması ve küçük partiküllerin çözünürlüğünün yüksek olması nedeniyle de toksisitenin artması beklenir (22).

Kaynak işleminde voltajda değişiklik gibi küçük basit değişiklikler ince partikül sayısını değiştirebilir (33). Bu ince partiküllerin yarısından fazlasının 0,3-0,6 µm aralığında olduğu ve bu boyutlardaki parçacıkların küçük hava yolları ve alveollerde birikerek akciğerlerde hasara neden olabileceği bildirilmektedir (26). Ayrıca akciğerlere ulaşan ve hasara neden olan bu partiküller hızla çözünür ve kan dolaşımına katılır (25).

Kaynak dumanında bulunan çözünmeyen partiküller trakeobronşiyel alanda

birikirler. Bu partiküller mukus salgısını gırtlığın yukarısına doğru taşıyan silium ile uzaklaştırılır, buna bağlı olarak solunum yollarında kısa yarı ömürlü olmaları beklenir. Yerleşimlerine bağlı olarak taşınmaları 0,5-5 saat sürebilir. Bu nedenle çözünmeseler de yutulabilirler ve gastro intestinal sistem aracılığı ile vücuttan atılırlar (22).

Partiküllerin çevre ile etkileşimini ve buna bağlı toksisitesini; partikül büyüklüğü, dağılımı, yüzey alanı, yüzey morfolojisi ve çözünürlük belirler. Bir partikülün toksisitesi tek bir özelliğine bağlı değildir, partikül yüzeyi bileşimi de biyolojik sistemle etkileşimde belirleyicidir. Çeşitli toksikolojik çalışmalarda dozun partikül ağırlığından ziyade yüzey alanına göre belirlendiği durumlarda, doz-cevap ilişkisinin daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Oberdörster ve ark. (34) yüzey alanı kavramının partikülün kimyası, yükü, yüzey kaplaması, kristal özelliği, porozitesi ve reaktivitesi ile birlikte belirtilmesi gerektiğini savunmuştur. Partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı total yüzey alanını belirlediğinden, bu parametreler partikül reaktivitesinde yüzey alanının etkisinin anlaşılmasını sağlar. Çeşitli çalışmalarda partikül boyutunu küçülterek yüzey reaktivitesinin artırıldığı bildirilmiştir (35-37)

Toz kavramı işyeri ortam havasına yayılan veya yayılma potansiyeli olan parçacıklar olarak tanımlanmaktadır. Solunabilir toz ise aerodinamik eşdeğer çapı 0,1–5,0 mikron büyüklüğünde, kristal veya amorf yapıda toz ile çapı üç mikrondan küçük, uzunluğu çapının en az üç katı olan lifsi tozlar olarak tanımlanır (38).

Kaynak işlemi esnasında, çapı 1 mikrondan büyük olan parçacıklar da oluşur. Ortam havasına karışan bu parçacıklar, yani tozlar, kaynak ağzı açılması, metal malzemelerin taşınması, kesilmesi, kaynak ağzının taşlanması gibi işlemler sonucu oluşur ve çökerek işyeri tabanında, kaynak aletlerinin üzerinde ve çeşitli yerlerde birikirler. Oluşan metal oksit dumanları uzun süre havada asılı kalırlar ve havanın hareket etmesine bağlı olarak işyeri ortamında dağılarak her yere ulaşabilirler (39).

Kaynak işlemi ve buna bağlı kesme, taşlama gibi işlemler esnasında oluşan toz, duman ve gazların nitelik ve niceliği; kaynakta kullanılan malzemeler ve malzemenin kimyasal yapısı, kaynak yöntemi, yanma veya koruyucu gaz, akım şiddeti, gerilim, dalga boyu ve işlemin süresi ile yakından ilişkilidir (39).

Havadaki tozun kütle miktarı, partikül sayısı ve çapı, partiküllerin kimyasal bileşimi ve şekli, yoğunluğu, aerodinamik özellikleri ve dağılımı maruziyeti etkiler.

Kaynakçılıkta gözlenebilen toksik etkiler; kullanılan yöntem, malzeme gibi teknik etkenler, havalandırma koşulları, koruyucu ekipmanın varlığı ve niteliği, çalışma şartları ve süre gibi çevresel etkenler, sigara ve alkol kullanımı gibi kişisel etkenler ile de yakından ilişkilidir.

Kaynak sonucu oluşan kimyasal maddelerin söz konusu tehlikeleri; havalandırma, çalışılan mekanın hacmi, kaynak yöntemi, elektrot malzemesi, dolgu metalleri, kaynak yapılan metallerin üzerindeki boya ve diğer kaplamalar gibi çalışılan yerin ve kullanılan malzemelerin özelliklerine bağlıdır. Örneğin dolgu metali olarak kullanılan paslanmaz çelik, Ni ve Cr içerirken, karbon çelik diğer bazı metallere göre daha fazla oranda Mn içerir. Aynı şekilde, kaynak yapılan metal üzerindeki boya ve kaplamalardan, galvanize metal ve boyalarda Zn bulunurken, bazı boyalarda Pb, bazılarında da Cd bulunur. Bu kimyasal etkenlerin ortam havasındaki miktarına bağlı olarak, görülebilecek olası tehlikeli etkiler de farklılık gösterir (12, 16).

Kronik kaynak dumanı maruziyetinde solunum alanındaki ortalama toz konsantrasyonu 4 mg/mm^3 'tür, ancak kısa süreli yoğun maruziyet sonrası 100 mg/mm^3 'e kadar çıkabilmektedir. Toz oluşturma açısından, kaynak teknikleri arasında da fark gözlenmiştir; gaz metal ark kaynakçılığında $0,5 \text{ g/dakika}$ toz olduğu, ark kaynakçılığında ise ortalama 4 g/dakika ile daha yüksek miktarda toz meydana gelebildiği kaydedilmiştir (26).

Kaynak yapım sırasında çeşitli risk faktörlerine de bağlı olarak oluşan kimyasal maddelerin, özellikle solunum yollarına zararı büyüktür. Örneğin; kaynak ve kesme işlemlerinde ark sıcaklığının etkisi ile kaynak sarf malzemesi, kaynak yapılan ana malzeme üzerindeki kesme sıvısı, yağ, gres gibi artıkların ve boya, galvaniz gibi kaplamaların yanması ya da buharlaşması sonucunda çeşitli gazlar ortaya çıkar. Ayrıca, gaz kaynağı işlemlerinde kullanılan C_2H_2 , C_3H_8 , C_4H_{10} , CH_4 gibi yanıcı gazların O_2 gazıyla yanması sonucu CO, CO_2 ve NO gibi gazların yanı sıra, kullanılan dolgu malzemesi ve üzerinde işlem yapılan ana malzemeye bağlı olarak Zn, Cu, Cd, Pb gibi metallerin partikül ve buharları ile F, Cl esaslı gazlar meydana gelmektedir (3). Tersanelerde ise özellikle asbest maruziyeti söz konusudur (40). Kaynakçılıkta çok çeşitli tehlikeler olmasına rağmen kaynak süresince oluşan metal dumanı ve zehirli gazlar diğer tehlikelere kıyasla en zararlı etkenlerdir (17).

2.3.4. Kaynak İşlerinde Ortaya Çıkan Kaynak Dumanları

Kaynak dumanı başlıca buharlaşan metalin çok küçük partiküllere yoğunlaşması ile oluşan havada suspande haldeki metalleri ve çok sayıda bileşeni içerir. Kaynak dumanının ana bileşeni Fe_3O_4 'tir. Kaynak dumanındaki metallerin ve bileşenlerinin varlığı metallerin buhar basıncı, kaynama noktası gibi fizikokimyasal özelliklerine ve ayrıca kaynak sıcaklığı, kaynak materyalinin tipi, kaynak materyalindeki metal konsantrasyonuna da bağlıdır. Dumanda bulunan elementlerin konsantrasyonları, kaynak malzemesindekinden çok farklı olabilir, çünkü Fe ve Mn gibi düşük kaynama noktasına sahip elementlerin duman içinde oranları artabilir. Buharlaşan metal, O_2 ile karşılaşınca oksitlenir, bu nedenle kaynak dumanının başlıca bileşenleri kullanılan elektrot çubuğun üretiminde kullanılan metallerin oksitleridir. Oksijen bu elementler ile çeşitli formlarda metal oksitler oluşturur. Örneğin Fe_3O_4 , FeCr_2O_4 , K_2CrO_4 , K_2FeO_4 , K_2MnO_4 , MnFe_2O_4 , Na_2CrO_4 , NiO , normalde çoklu iyonik bileşikler halinde bulunur ve kaynak dumanında da karışım halinde birlikte bulunurlar (16, 22).

Kaynak bileşenlerinin çoğu metal alaşım karışımlarıdır. Paslanmaz çelik elektrot kullanılarak yapılan kaynakta duman % 18 Cr, % 11 Ni içerir, yumuşak çelik kullanılarak yapılan kaynak en çok Fe (>%80), düşük ve değişen miktarlarda Mn içerir, Cr veya Ni içeriği değişkendir (16).

Genel olarak kaynak dumanı; kaynak yapılan esas metalden veya kullanılan dolgu metalinden, kaynak yapılan metalin üstündeki kaplama, boyalardan veya örtülü elektrodalarda elektrod üzerindeki örtüden, tüplerden sağlanan koruyucu gazlardan, arkta ultraviyole ışınların ve ısının etkisi ile oluşan kimyasal reaksiyonlardan, çalışma ortamındaki hava kirliliği, örneğin kaynak öncesi yapılan temizleme ve yağ sökme işlemleri sonucunda oluşan buhardan kaynaklanır (12, 15, 41).

A) Kaynak dumanında bulunan metaller

Alüminyum (Al)

Yer kabuğundaki en yaygın üçüncü elementtir ve çevresel maruziyet kaçınılmazdır. Alüminyum, feldspat, mikas, kriyolit ve boksit gibi çeşitli mineral kayalarla doğal olarak oluşur. Boksit Al üretimi için ana hammaddedir (15, 42). Isı

ve elektrik iletkenliğinin iyi olması nedeniyle kaynak yapımı kolaydır. Bu sebeple endüstride yaygın kullanılır (43). Hava ve suyla temas ettiğinde üzerinde korozyona karşı koruyucu Al_2O_3 tabakası oluşur. Kimyasallara karşı direnci, bu tabakadan kaynaklanır. Üç değerlikli Al, sitrat ve fosfat gibi oksijen verici ligandlara güçlü bir şekilde bağlanır (42-44).

Alüminyum ve Cu, Mg, Mn, silikon, Zn gibi diğer metallerle olan alaşımları taşıt araçlarında, elektrikli cihazlarda ve kablolamada, yapı malzemelerinde, ambalajlamada ve çeliğin korozyona karşı korunmasında kullanılır. Alüminyum tozu pigmentler, boyalar (otomotiv), roket yakıtları, patlayıcılar ve havai fişeklerde kullanılır. Alüminyum oksit aşındırıcılarda ve yangına dayanıklı liflerde kullanılır. Alüminyum hidroksit ve $AlPO_4$ yaygın olarak antiasit, tamponlu aspirinler ve aşı adjuvanlarında kullanılmaktadır. Bazı Al bileşikleri gıda katkı maddesi olarak kullanılır. Alüminyum klorohidrat gibi çeşitli Al tuzları, antiperspirant olarak kullanılır. Alüminyum sülfat, su arıtma için bir topaklaştırıcı olarak kullanılır (42, 45). Ayrıca kauçuk ve yağ üretiminde, kağıt ve baskı mürekkeplerinin yapımında, kumaş boyamasında, su geçirmez kumaşlarda, dezenfektan ve ahşap koruyucu malzemesi olarak, deri tabaklamada, lamba üretiminde ve benzer sanayi kollarında da kullanılmaktadır (45, 46). Alüminyum imlathanelerinde, Al tozlarını kullanan işyerlerinde, dökümhanelerde, oral yoldan alınabilir. Mesleki maruziyet için ana temas yolu solunum yoludur (46).

Alüminyumun ağızdan ve solunum yoluyla maruziyeti sonrası emilimi oldukça zayıftır, deri maruziyetinde emilimi yoktur. Alüminyum partiküllerinin solunması sonucu koku alma sistemi ile beyin dokusuna doğrudan taşınabileceği bildirilmektedir (44, 47). Mesleki solunum maruziyetinde Al'un biyoyararlanımının yaklaşık %2 olduğu bildirilmiştir (47). Diyetle Al'un yaklaşık %0,1'i emilir, ancak bu miktar Al bileşiğinin türüne bağlı olarak %1'e çıkabilir. Bağırsaktan emilim, büyük ölçüde pH, iyonik kuvvet ve emici olan kompleksleştirici ligandların, özellikle karboksilik asitlerin varlığına bağlıdır. Örneğin, sitrat varlığında bağırsak emilimi artar. Silikon, Al'un gastrointestinal emiliminin güçlü bir inhibitörüdür ve aynı zamanda idrar ile atılımını hızlandırabilir. Solunum yoluyla alınan Al partikülleri mukosilier sistem tarafından temizlenerek oral yolla yutulabilir (47). Absorbe olan Al plazmada vücudun pek çok dokusunda reseptörleri bulunan ve demir taşıyıcı

protein olan transferrine bağlanır, bu sayede vücuttan hızlıca atılmaz (44, 47). Kemik ve akciğer en yüksek Al konsantrasyonuna sahiptir. Normalde kanda büyük ölçüde birikmez. Alüminyum gövde yükünün yaklaşık %60, %25, %10, %3 ve %1'i sırasıyla kemik, akciğer, kas, karaciğer ve beyindedir (44). Alüminyum ve bileşikleri vücuttan en çok böbrekler (%95) ve az miktarda (%2) safra ile atılır. Maruziyetin tipi ve yoluna bağlı olarak Al klirensinde saatler, günler hatta yıllar süren çok çeşitli yarılanma ömrü söz konusu olabilir (44, 47). On yılı aşkın kaynak yapan işçilerde yarılanma ömrü 6 aydır, hatta daha uzun süre olabilir. Bu kişilerde idrarda Al varlığı tayin edilebilir (48).

Alüminyum bileşikleri, gastrointestinal sistemde diğer elementlerin emilimini etkileyebilir ve bağırsak fonksiyonunu değiştirebilir. Alüminyum, F emilimini engeller ve Ca, Fe bileşikleri ve salisilik asidin emilimini azaltabilir. Yağları sindirilmeyen bitkisel liflere bağlayan Al pektin kompleksi oluşturarak kolesterol emilimini inhibe edebilir. Fosforun bağırsak sisteminde bağlanması fosfat tükenmesi ve osteomalazi ile sonuçlanabilir (44).

Alüminyum toksisitesinde hedef organlar akciğerler, kemik ve santral sinir sistemidir (44). Alüminyum ve bileşiklerinin insan sağlığına zararlı etkileri; akciğerde pnömokonyoz, merkezi sinir sistemi toksisitesi, kemiklerde toksisite, hematopoez üzerine olumsuz etkiler ve Al yardımcı maddeleri içeren aşıların enjeksiyonundan sonra gelişebilecek lokal subkutan veya intramüsküler enflamasyondur. Bunlardan akciğerde pnömokonyoz, merkezi sinir sistemi toksisitesi, kemiklerde toksisite, hematopoez üzerine etkiler mesleki maruziyette olası olumsuz etkilerdir. Cildin Al nedeniyle duyarlanması söz konusu olabilir, ancak çok nadirdir ve cilt testi pozitif sonuç verirse bile, klinik açıdan anlamlı olmayabilir (42).

Alüminyum ve bileşiklerine mesleki maruziyetin pulmoner fibrozis (aluminosis), astım, alveolar protinoz, akciğer kanseri, granülomatozis, kronik bronşit, akut trakeobronşit ve pnömoni gibi pulmoner rahatsızlıklara neden olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (49). Fosfat bağlayıcı ilaçlar veya Al'la kontamine hemodiyaliz sularından dolayı yüksek miktarlarda Al birikimi olmuş böbrek yetmezliği hastalarında iskelet, beyin ve hematopoietik sistemde toksik etkiler ortaya çıkmıştır. Böbrek yetmezliğinde, Al idrar ile normal şekilde atılamaz,

bu da hastalarda Al birikmesine ve toksisitesine karşı hassaslaşmaya neden olur. Yüksek Al yükü olan renal hastalarda diyaliz osteomalazisi olarak bilinen kemik oluşumundaki azalmanın, kemiklerde kırılabilirliğe neden olabileceği bildirilmektedir (42, 50).

IARC Al üretimini kanserojen (Grup I) olarak sınıflandırmıştır (57). Amerika İş Güvenliği ve Sağlığı İdaresi (Occupational Health and Safety Administration - OSHA) tarafından Al ve tozları için izin verilen maruziyet sınırı ise (PEL) 15 mg/m³ TWA'dır (43).

Bakır (Cu)

Kayalarda, toprakta, suda, havada, doğal olarak bulunan Cu; metal çıkarılan madenler, Cu ve bileşiklerini kullanan fabrikalar, fosfat gübre üretimi gibi endüstriyel etkenlerle çevreye yayılır. Atık sular, yanan fosil yakıtlar da Cu'nın çevreye salınmasında rol alır (51).

Bakır yumuşaklık, esneklik, dayanıklılık ve iletkenlik gibi avantaj sağlayan fiziko-kimyasal özellikleri sayesinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Dünya genelinde yıllık Cu'nın %65'i elektrik telleri, kabloları ve diğer elektrik endüstrisinde kullanılmaktadır. Bakırın kullanım alanları arasında çatı kaplama, cephe giydirme gibi yapı endüstrisi, araç radyatörleri, musluklar, vanalar, su armatörleri, pestisit, makine parçaları, ahşap koruyucu ve boya üretimi yer almaktadır (52).

Mesleki maruziyet, Cu ve bileşenlerinin partiküllerini içeren Cu dumanlarına ve tozlarına maruziyet ile olur. Kaynak esnasında Cu kaplı elektrotlardan ve kullanılan dolgu malzemesinden ortama Cu yayılır. Eritme, lehim, kesme ve doğrama işlemlerinin yapıldığı iş yeri ortamlarında da bulunabilmektedir (52).

Bakır vücuda başlıca oral alınır, mide ve ince bağırsaklardan emilir. Solunum yolu maruziyeti de sanayide Cu içeren buhar, toz ve dumanların inhalasyonu şeklindedir. Plazmadaki Cu'nın çoğu seruloplazmine, %15'i albümine, %10'u transkuprein adı verilen taşıyıcı proteine ve az bir miktarı da peptitlere ve amino asitlere bağlı olarak taşınır ve tüm vücuda dağılır. Sırasıyla en çok karaciğer ve beyinde birikir. Bakırın %98'i safra, %2'si de idrar ile atılır (53).

Mitokondrial enerji üretimi (sitokrom-c-oksidad), demir homeostazı, serbest oksijenlerin detoksifikasyonu, bağ doku oluşumu, dopamin ve melanin biyosentezi

gibi bir çok fizyolojik olayın enzimatik reaksiyonlarında görev alması nedeniyle esansiyel bir elementtir (54).

Bakır kapların kullanımı ya da Cu içeren gıdaların tüketimi ile kusma, mavi-yeşil ishal, mavi-yeşil tükürük, dispepsi gibi akut gastrointestinal toksik etkiler ortaya çıkabilir. Yüksek miktarda Cu alınması, mukozalarda irritasyona ve korozyona, kapiler hasara, akut hemolize, karaciğer ve böbrek hasarına, böbrek fonksiyon bozukluklarına, santral sinir sisteminde irritasyonu takiben depresyona neden olur. Solunum yoluyla mesleki maruziyette gribal belirtiler, ateş, kas ağrısı, aşırı terlemeyle seyreden metal dumanı ateşi, solunum yollarında tahrişler, uzun süreli maruziyette burun mukozasında atrofi, amfizem, akciğerlerde fibrosiz, göğüs ağrısı, nefes darlığı görülebilir. Ciddi zehirlenmelerde karaciğer ve böbrek hasarı, akut intravasküler hemoliz, mide ve bağırsak kanaması gözlenir (53, 55, 56).

Bakır 8-hidroksikinolin IARC tarafından yapılan sınıflandırmada kanserojen olarak sınıflandırılmayan (Grup III) grupta yer almaktadır (57). OSHA tarafından Cu tozları için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 1 mg/m^3 TWA, Cu dumanı için izin verilen sınır değeri (PEL) $0,1 \text{ mg/m}^3$ TWA'dır (56).

Baryum (Ba)

Baryum yüksek reaksiyon potansiyeline bağlı olarak toz halinde iken hava ile şiddetle reaksiyon veren, doğada elemental formda bulunmayan, sıklıkla baryum BaSO_4 (barit) ve BaCO_3 (viterit) olarak bulunan bir metaldir (58).

Baryum ve Ba bileşikleri en yaygın petrol ve gaz endüstrisinde kullanılır. Baryum sülfat boya, tuğla, kiremit, cam, kauçuk; BaCO_3 , BaCl_2 , ve Ba(OH)_2 gibi bazı Ba bileşikleri de seramik, böcek ilacı, yağ ve yakıtlarda katkı maddesi olarak bulunmaktadır (58).

Çözünür Ba'a kıyasla, Ba içeren elektrotların kullanıldığı ark kaynağında mesleksi maruziyet sık görülebilmektedir. Maruz kalan, çözünür Ba bileşiklerini solunum yoluyla alınmayı takiben ya akciğerlerden ya da doğrudan burun mukozasından emilir ve kana karışır. Çözünmeyen formdaki Ba bileşikleri ise akciğerlerde birikir ve silier aktiviteyle uzaklaştırılır. Baryum vücuda giriş yoluna bağlı olarak idrar ve dışkıyla vücuttan atılır. Baryumun çoğunluğu hızlı bir şekilde kemiklerde toplanır, kalan Ba ise yumuşak dokular, kısmen beyin, kalp, böbrekler,

dalak, pankreas ve akciğerlerde bulunur (58).

Baryum oksit içeren dumanın solunması sonucu solunum yollarında tahriş, baş dönmesi, solunum zorluğu, kusma, ishal, karın ağrısı, kalp rahatsızlıkları ile yüz ve boyun kaslarında kasılma görülebilir. Ölüm genellikle solunum ve dolaşım yetmezliğinden meydana gelmektedir (11, 41, 59). Baryumun oral veya solunum yolu ile vücuda alınması ve kanda aşırı artması hipokalemiye neden olabilir. Hipokalemiye bağlı olarak kas-iskelet ve kardiyovasküler sistemde bozukluklar, hipotansiyon-hipertansiyon, kas güçsüzlüğü, felç gibi belirtiler gözlenebilir. Oral yoldan maruz kalınan çözünür Ba bileşikler ise bulantı, kusma, karın ağrısı, sulu ishal gibi gastrointestinal belirtilere neden olmaktadır. Şiddetli zehirlenmelerde, nöbet, tremor midriyazis gibi nörolojik belirtiler de saptanmıştır. Baryum ve çözünür Ba bileşiklerine kronik maruziyetin renal sistemde yan etkilere neden olduğu bildirilmektedir (58).

Çeşitli kaynak işlemlerinde kullanılan tellerin %20-40 çözünebilir Ba bileşiği, işlem esnasında oluşan dumanın %25 Ba içerdiği gösterilmiştir. Kaynakçıların hava ile 2,2-6,2 mg/m³ çözünebilir Ba'a maruz kaldığı iddia edilmektedir (58).

Kaynak işçilerinde multiple skleroz (MS) gelişme riskinin yüksek olduğu iddia edilmektedir. Baryum, serbest süfat ile konjugasyon yaparak endojen sülfatlı proteoglikan moleküllerini engelleyebilir ve böylece miyelin kılıfının büyümesini ve yapısal bütünlüğünü korumak için gerekli olan s-proteoglikan sentezini, bu s-proteoglikanların oligodendrosit öncülerini indükleyen fibroblast büyüme faktörünün (FGF) sinyalizasyonundaki rollerini bozabilir. S-proteoglikanın kaybı, trombositlerin bir araya toplanması ve süperoksitin ürettiği oksidatif stresin artması da MS patogeneze katkıda bulunabilir (58).

Baryum IARC'ın listesinde yer almamaktadır (57). OSHA tarafından çözünebilir Ba tuzları için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 0,5 mg / m³ TWA'dır (60).

Berilyum (Be)

Aluminyuma kimyasal olarak benzeyen Be, en çok Be⁰ ve Be⁺² şeklinde yükseltgenmiş formda bulunur ve yüksek reaksiyon potansiyeline sahip olması nedeniyle doğada serbest olarak bulunmaz (61).

Berilyum endüstride elektronik, otomotiv, seramik, uzay, havacılık,

petrokimya, bilgisayar, metalürji gibi birçok alanda, füzyon reaksiyonlarında nötron moderatörü olarak ve nükleer çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Ni, Cu, Al, Mg alaşımlarının, seramik, metal tuzları ve ark yapmayan kesicilerin üretiminde, röntgen-fluoresan-lazer tüplerinin yapımında, vakum elektrotları ve ısıtıcı katotlarında kullanılmaktadır. Düşük yoğunluk, elastikiyet, korozyona ve gerileme dayanıklılık, yüksek derecede erime noktasına sahip olma gibi yarar sağlayan fiziko-kimyasal özellikleri Be'un endüstride geniş bir kullanım bulmasını sağlamıştır (62, 63).

Genel popülasyonda maruziyet düzeyi düşüktür ancak Be madeninin çıkartılmasında, metallerin, alaşımların işlenmesi, uzay, nükleer enerji, elektronik endüstrisi ve otomotiv sanayiinde çalışanlarda Be maruziyetinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (63, 64).

Berilyum ve Be bileşiklerine maruziyet, solunum, ağız ve deri yoluyla olmaktadır. Vücuda ana giriş yolu ise solunum sistemidir. Ağız yoluyla vücuda giren Be'un absorpsiyonu çok azdır. Sağlam ciltten emilimi yoktur. Vücuda giren Be proteinlere bağlanır ve karaciğer, dalak, kemikte depolanır. Solunum yoluyla giren Be'un bir kısmı akciğerleri geçemez ve burada kalır. Vücut sıvılarında çözünmeyen Be bileşiklerinin akciğerlerde kalma oranı çözünenlerden fazladır. Berilyum idrarla atılır, ancak atılım yavaş olduğundan uzun süre vücutta kalabilir (65, 66).

Cildin bariyer özellikleri, Be ve alaşımlarının düşük çözünürlüğü nedeniyle, deri yolu ile maruziyet tehlikeli olarak nitelendirilmemiştir. Ancak duyarlılık reaksiyonları gözlenir. Berilyum sensitizasyonu belirti göstermeyebilir ve Be sensitizasyonu (BS) gelişenlerin tüm maruz kalanlara oranı %0,8-12 arasındadır. Berilyumun sağlam deriden absorpsiyonu olmasa da çözünebilir tuzlarının geri dönüşlü, ödemli deri reaksiyonları, eritem ve papüloveziküler dermatite neden olabildiği bildirilmiştir. Çözünmeyen Be tuzlarının deriden geçişi granümatöz nekrotik değişiklikler ve ülserlere de neden olabilmektedir (63, 65, 67).

25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'ün üzerindeki konsantrasyonlarda cilt, göz, burun ve boğaz mukozasında tahriş, üst ve alt solunum yollarında inflamasyon, pulmoner ödem, 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 'ün üzerindeki dozlarda kimyasal pnömoni gibi akut toksite belirtilerine rastlanır (52).

Berilyum maruziyetine bağlı trakeobronşit, yüksek maruziyette toksik

pnömoni ve akciğer kanseri riskinde artışlar bildirilmiştir. Berilyuma duyarlanan kişilerde kronik berilyum hastalığı (kronik akciğer granülomatozü, berilyosiz) adı verilen granuloma olarak da adlandırılan, yangısal hasarlı, ilerleyici tipte solunum sistemi hastalığı gelişebilmektedir. Kronik berilyum hastalığı olanların tüm maruz kalan işçilere oranı %0,4-8'dir. Bu oran duyarlılık gelişenlere göre daha düşük olup, duyarlılık gelişiminin hastalığın oluşumu için gerektiği, fakat duyarlı bireylerin hepsinde kronik berilyum hastalığının oluşmadığı ileri sürülmektedir. Kronik berilyum hastalığı maruziyetin en yaygın yan etkilerindendir. Sarkoidoza benzer, akciğerlerde granülatöz değişikliklerle seyreder. Subklinik dönemde semptom gözlenmez; ilerlemiş dönemde zorlu dispne, balgamsız öksürük, bitkinlik ile göğüs ve eklem ağrısına rastlanır. Akciğer tutulan primer organ olup, bunun dışında iskelet kası, deri, karaciğer, dalak, myokard, böbrekler, tükürük bezleri ve kemikler de etkilenmektedir. Mesleksi Be maruziyeti olanlarda akciğer kanseri oranının yüksek olduğu rapor edilmektedir (52, 65).

Berilyum ve bileşikleri IARC tarafından kanserojen (GrupI) olarak sınıflandırılmıştır (57). OSHA tarafından berilyum ve bileşikleri için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) $0,5 \text{ mg} / \text{m}^3 \text{ TWA}$ 'dır (68).

Çinko (Zn)

Çinko içme suyu, istiridye, yılan balığı ve yengeç gibi bazı deniz ürünlerinde, kepek, buğday unu, ekmekte, ciğer, böbrek, dana eti ve kaz etinde, lahanada bulunur (69). Kuru havada dayanıklıdır, ancak nemli havada daha fazla oksitlenmesini önlemek için üzerinde koruyucu bazik bir karbonat tabaka oluşur. Havada ısıtıldığında yeşil – mavi renkte alev şeklinde yanar ve çinko oksidi meydana gelir (70).

Çinko genellikle madencilik, Pb ve Cd cevherinin arıtma işlemleri, çelik üretimi, kömür ve atıkların yakılması gibi işlemler esnasında çevreye yayılır (71). Çinko başta demir ve çelik gibi metallerin galvanizlenmesi ve pirinç üretimi olmak üzere, döküm ve dövme işlemleri, elektroliz, altın çıkarma işlemi, otomotiv, azotlu gübre, cam, çimento, metal, petrol, plastik-sentetik madde, termik enerji, ahşap koruyucu, katalizör, antiseptik, dental malzemeler, kozmetik sektörü, ilaçlar gibi birçok alanda kullanım bulmaktadır (69, 72-74). Mesleki maruziyet açısından

madencilik, kaynakçılık, eritme, Zn ve bileşiklerini kullanan iş kolları risk altındadır (66). Çinko koruyucu tabakalarla kaplanmış çeliklerin aktif gaz kaynağı esnasında oluşan dumanın inhalasyonu yoluyla Zn maruziyeti görülür (75).

Çinko, hücresel metabolizmada önemli bir mineraldir. Proteinlerin katlanma ve aktivitelerinde kofaktör görevi görür. Prokaryotlarda ve ökaryotlarda transkripsiyondan sorumlu enzimler ve RNA polimeraz fonksiyonu için esansiyeldir. Yaklaşık olarak üçyüzden fazla enzim ve protein için gerekli bir metaldir. Çinkonun hücre fizyolojisindeki pleiotropik etkileri, Zn eksikliği veya hücre konsantrasyonundaki aşırı artmaya bağlı kötü sonuçlar gelişebilir (74).

Çinko redoks-inaktiftir ve etkin homeostatik kontrolün bir sonucu olarak fazla miktarda birikmez. Bununla birlikte, Zn dumanlarının solunması veya Zn'nun olağan dışı büyük miktarlarda kazara yutulması durumunda insanlarda istenmeyen etkiler gözlenebilir. Yüksek konsantrasyonlarda Zn'nun bakterileri, virüsleri ve kültür hücrelerini öldürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Akut etkileri kısa süreli yüksek doz maruziyette, kronik etkileri uzun süreli düşük doz maruziyette görülür (73). Hem akut hem de kronik Zn toksisitesine bağlı olarak kusma, diyare, iştahsızlık, uyuşukluk ve soluk dış eti sararması gibi etkiler gözlenebilir. Çinko maruziyetinin yüksek seviyeleri de akut renal tübüler nekroz ve interstisyel nefrit ile akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Solunum yolu ile alınan Zn'nun böbrekler üzerindeki patolojik etkilere katkısı kısmidir. Çinko zehirlenmesi ile ilişkili belirli patolojik değişiklikler; soluk mukoza zarları, sarılık, sayısız Heinz cisiminin varlığı ve belirgin anemidir. Çinko tuzları koroziftir ve yutulması sonucu ağızda, boğazda ve midede ciddi hasar oluşturur. Ağızda ve farenskte yanma, kusma, erozif farenjit, özofajit ve gastrit gibi etkiler gözlenebilir. Mide ve bağırsaklarda tahriş ve korozyona bağlı kanama, akut pankreatit de görülebilen diğer komplikasyonlardır (73). Kronik maruziyette potansiyel olarak ölümcül olabilen bir kan bozukluğu yaşanabilir. Çinko, kırmızı kan hücrelerinin üretiminde bakır ve demir kullanımını engeller. Aşırı Zn alımı; Fe, Ca, Se, Ni, P, Cu ve A, B1 ve C Vitamini gibi önemli besin maddelerinin dengesini bozar. Bu durum hemolitik anemiye yol açabilir. Oluşan anormal kırmızı kan hücrelerinin vücut tarafından tahrip edilmesi sonucu nötropeni de gelişebilmektedir. Çinkonun aşırı alımı sonucu kolesterol metabolizması bozulabilir, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri azalabilir. Uzun süreli aşırı dozda

alınması ayrıca libido, iktidarsızlık, prostatit, yumurtalık kistleri, adet sorunları, depresif bağışıklık fonksiyonları ve kas spazmlarına, karaciğer hasarına neden olabilir (73). Çinko oksit dumanının solunması sonucu metal dumanı ateşi görülebilir, nadiren de pnömonit bildirilmektedir. Metal dumanı ateşinde boğaz kuruluşu ve metalik tat gibi erken belirtiler ile grip benzeri semptomlar, titreme, ateş, aşırı terleme, baş ağrısı ve halsizlik eşlik edebilmektedir (73, 75).

OSHA tarafından ZnO için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 5 mg/m³ TWA'dır (75).

Demir (Fe)

Demir (Fe) yer yüzünde en çok bulunan elementtir (76). İçinde %1,5'den fazla karbon bulunduran Fe'e ham demir, daha az bulunduran Fe'e ise çelik denir. Demir ve çelik başta inşaat, makine ve ulaştırma sanayii olmak üzere, otomotiv, boru, profil, dayanıklı tüketim eşyaları, yakıt, tarım araçları imalatı, gemi inşaat sektöründe üretim amaçlı, tıbbi araç ve gereçlerin yapımı, makine ve metal eşya üretimi gibi bir çok alanda geniş kullanıma sahiptir (77).

Demir kofaktör rolü nedeniyle normal hücre fonksiyonları açısından kritik öneme sahip, esansiyel bir elementtir. ATP, DNA ve beyindeki çoklu monoamin nörotransmitterlerin sentezleri, O₂ taşınması, elektron transferi dahil pek çok hayati yolakta rol alır (78-80).

Fe⁺² elektron vericisi, Fe⁺³ de elektron alıcısı olarak davranır. Demir sahip olduğu bu redoks potansiyeli nedeniyle yaşamsal fizyolojik olaylar için yararlı olmasına rağmen, bu özelliğinden dolayı vücut için olası bir tehlike de arz eder. Toksikitesi O₂ varlığında kolaylıkla tehlikeli serbest radikaller oluşturabilmesi; katalitik rol oynadığı ve O₂⁻, H₂O₂ gibi moleküllerden 'OH radikallerinin oluşumuna neden olan Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonlarına dayanır (78).

Aşırı doz Fe alımı ya da herediter hemokromatozis gibi genetik bozukluklara bağlı olarak Fe emiliminin bozulması sonucu, Fe yüklenmesi görülebilir. Aşırı Fe karaciğer, pankreas, hipofiz, kalp, eklemler ve ciltte birikebilir, sonuçta ciltte hiperpigmentasyon, artrit, diabetes mellitus, karaciğer fibrozu, siroz, hepatoselüler kanser ve / veya kalp yetmezliği gibi klinik komplikasyonlar gözlenebilir (78).

Demir homeostazisi gastrointestinal sistem ve akciğerler aracılığı ile sağlanır.

Gastrointestinal sistem ile hayati fonksiyonlara yeterli miktarda Fe alınır ve sistemik Fe ihtiyacı karşılanır. Akciğer ise Fe'i daha az bir reaktif forma dönüştürerek detoksifikasyona yardımcı olur. Vücutta Fe çoğunlukla hemoglobin, ferritin veya miyoglobuline bağlı olarak bulunur. Vücutta transferrine bağlı Fe^{+3} olarak dolaşır. Akciğer epitel hücreleri Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'ye redükler, fazla olanı ferritin olarak depolar (80).

Demir kaynak dumanında en yoğun bulunan metaldir. Normal sıcaklıkta nem ve CO_2 'in etkisiyle yüzeyden kolayca oksitlenir ve üzeri kırmızı Fe (III) oksitle kaplanır, bu olaya paslanma denir (80). Kaynak işlemi esnasında oluşan FeO ve Fe tozlarının solunması sonucu kaynak işçilerinde siderozis denilen akciğer hastalığı görülebilir. Kaynakçı siderozisi ilk 1936 yılında tanımlanmıştır ve kaynakçıların %7'sinde ortaya çıkar. Mesleki maruziyetin süresine bağlı olarak radyolojik tetkiklerde opasiteler mevcuttur (81). Radyolojik bulgular silikosiz ile benzerlik gösterir fakat hayati bir sağlık sorunu oluşturmaz (15).

IARC; Fe ve çeliğin dökülmesinde mesleki maruziyeti kanserojen (Grup I), demir-dekstran bileşiklerini olasılıklı kanserojen (Grup IIB), demir-dekstrin bileşiklerini kanserojen olarak sınıflandırılmayan (Grup III) grupta sınıflandırmıştır (57). OSHA tarafından demir oksit için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 10 mg/m^3 TWA'dır (82).

Flor (F)

Flor yüksek elektronegatif özelliğe sahip olduğundan, doğada diğer elementlerle birleşerek tuz formunda bulunur. Flor elementinin başka bir elementle yaptığı tuz, "florid" olarak tanımlanır. Bu tuzlar sodyum florid (NaF) ve kalsiyum florid (CaF_2) gibi katı maddelerdir. Vücut için gerekli temel elementlerden biri olan F başlıca kemik ve dişlerde depolanır. Temel olarak kaynak elektrotlarında örtü maddesi olarak bulunan F bileşiklerinin kaynak işlemi sırasında açığa çıkması ve ortam havasına yayılması sonucu solunum yollarında tahrişler ile akut ve kronik etkilenmeler olabilir. Havalandırmanın iyi yapılmadığı kapalı ortam havasında bulunan F konsantrasyonu izin verilen eşik değerinin üzerine çıkabilir. Normal şartlar altında insanlar günlük zararlı olmayacak miktarlarda F'lu bileşiklerini alabilirler ve bu durum daha az diş çürüğü ve daha kuvvetli kemiklerin oluşmasına

sebepler olur. Ancak uzun süre günlük olarak alınan F miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa "florozis" olarak bilinen kronik F zehirlenmesi ortaya çıkar. Florozis sonucu dişlerde, iskelet sisteminde, karaciğer, böbrek, kalp, gastrointestinal sistem ve endokrin sistemde patolojik değişiklikler oluşabilir (83).

Kadmiyum (Cd)

Kadmiyum, bileşikleri ve alaşımları; Ni-Cd pillerin inaktif elektrot malzemelerinin yapımı başta olmak üzere; plastik, seramik ve camlarda kullanılan boyaların yapımında; ısı ve ışığa karşı polivinilklorür stabilizatörü olarak; kaplama sanayiinde ve çeşitli özel alaşımların bileşeni olarak endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır. Güneş pilleri ve yarı iletken elektronik cihazların üretimi kadmiyum sülfür (CdS) ve kadmiyum tellürün (CdTe) başlıca kullanım alanlarıdır (84). Doğal bir element olan Cd madencilik, arıtım ve üretim tesisleri, fosfatlı gübre uygulamaları, fosil yakıtların yakılması, atık yakma tesisleri aracılığıyla da çevreye salınmaktadır (85).

Mesleki maruziyette en fazla risk Cd'un ısıtıldığı eritme ve galvanik işlemler esnasında oluşur. Oluşan toz ve dumanın solunması, kirli eller ile yiyeceklerin tüketilmesi ve sigara kullanımı sonucu Cd vücuda alınır (85, 86). Ciltten emilimi ihmal edilecek kadar azdır. Daha çok vücuda giriş ağız ve solunum yoluyla olur. Solunum havasında 0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Cd bulunması akciğerler için önemli bir tehlikeydir. Günde 20 sigara içen bir insanın 2-4 μg Cd aldığı, buna besin ve hava yolu eklenince, günde yaklaşık 18-200 μg 'a kadar Cd'a maruz kaldığı hesaplanmıştır (69). Kadmiyum dumanı inhalasyonu takiben hızla emilir, alınan Cd'un %10-50'si akciğerlerde, alveollerde ve trakeobronşiyal mukoza üzerinde partikül çapıyla ters orantılı bir şekilde birikir. Biriken bu çözünmeyen partiküller, siliyar aktivite ile temizlenip ardından farenkse, oradan da gastrointestinal sisteme geçerler. Yiyecek ve içeceklerle oral yoldan alınan Cd %5-10 oranında emilir. Plazmada metalotiyoneine bağlanarak dokulara taşınır. 10 ila 30 yıl gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahip olan Cd kas, böbrek ve karaciğer dokusu gibi dokularda birikir. Başlıca idrar ve feçesle atılır (66). Kadmiyumun hedef organı ana olarak böbrek ve kemiktir. Sistemik etki gösterir ve bu sistemik etkiler en çok solunum sistemi ve böbrekler üzerinde gözlenmektedir (87).

Yüksek düzeyde Cd maruziyeti akciğer irritasyonu, pulmoner ödem ve hatta bazı vakalarda ölüme neden olabilir. Kadmiyumun lehim ve kaynak esnasında akut olarak inhalasyonu kimyasal pnömoni ile sonuçlanabilirken, uzun süreli ve düşük düzeyde kronik Cd maruziyeti ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), anfizem ve akciğer kanseri riskini artırır (88). Kadmiyum inhalasyonuna bağlı akut akciğer hasarının mekanizması tam aydınlatılamamış olmakla beraber, yapılan postmortem çalışmalarda trakeobronşit, akciğerlerde konsolidasyon, solunum epitelinde dökülme, alveoler hemoraji ve makrofaj birikimi olduğu gözlenmiştir. Kadmiyum içeren malzemenin ısıtılma işlem görmesi sonucu açığa çıkan Cd buharı ve CdO dumanı erken fazda metal dumanı ateşi bulgularına neden olur. Birkaç saatlik maruziyeti sonrası asemptomatik dönem ve takiben ateş, kırgınlık, miyalji gelişir. Sonrasında ise öksürük, göğüste sıkışma ve nefes darlığıyla birlikte solunum sıkıntısı gelişir (89).

Yüksek dozda kronik Cd maruziyetinin renal tubuler hasara neden olduğu da bildirilmektedir. Ding ve ark. (90) bir demiryolu şirketinin kaynak işçileri ile yaptığı çalışmada işçilerde yüksek idrar Cd düzeylerine paralel renal tubuler disfonksiyon bulguları olduğunu ortaya koymuşlardır. Böbrek hasarının ilk belirtisi ise düşük molekül ağırlıklı proteinüridir.

Kadmiyumun kemikler üzerinde osteoklastları doğrudan etkileyerek, matriks dokusunun yıkımına neden olduğu, böbrek üzerindeki hiperkalsiüri gibi dolaylı etkileri ile kemik minerilizasyonunu etkilediği bilinmektedir. “İtai-İtai” hastalığı, kronik Cd maruziyetinin en ağır sonucudur (91).

Kadmiyumun reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumu ve DNA hasarının indüksiyonu gibi çeşitli mekanizmalarla genotoksik etkisi olduğu bildirilmektedir. Ongjanovic ve ark. (93) Cd’un serbest oksijen radikallerini artırarak oksidatif hasara neden olduğunu göstermişlerdir. Waisberg ve ark. (92) çalışmalarında kaynak dumanındaki Cd’un DNA hasarını indüklediği belirtilmiştir.

IARC Cd ve Cd bileşiklerini insanlar için kanserojen (Grup I) olarak sınıflandırmıştır (57). Aynı şekilde OSHA, Amerika Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (The National Institute for Occupational Safety and Health - NIOSH) ve Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency- EPA) da Cd’u potansiyel insan karsinojeni olarak sınıflandırmıştır. OSHA tarafından Cd için izin verilen

maruziyet sınırı (PEL) 5 µg/m³ TWA'dır (86, 88).

Kalay (Sn)

Kalay, gümüşümsü gri renktedir. Havada kolaylıkla okside olmaz, korozyona karşı dirençlidir. Bu özelliğinden ötürü korozyondan korumak amacıyla diğer metallerin kaplanmasında kullanılır (94).

Alkil kalay bileşikleri aril kalay bileşiklerinden daha toksiktir. Alkil bileşiklerinin toksisitesi alkil zinciri ve uzunluğu ile ilişkilidir (94). Organik Sn bileşiklerinin potent sinir sistemi toksini ve deri iritanı olduğu bilinmektedir (95). Dibutil veya tributil kalay kullanan işçilerde sıklıkla deri lezyonları ve göz irritasyonu kaydedilmiştir (96). Butil kalay bileşiklerinin dumanına maruz kalan işçilerde maruziyetten bir kaç saat sonra boğaz ağrısı ve öksürük kaydedilmiştir (97).

Kalay, Amerika Devlet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı (American Conference of Governmental Industrial Hygienist-ACGIH) sınıflandırmasına göre insanlarda kanserojen olarak sınıflanamayan (Grup A4) maddeler grubundadır (98).

Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum dünyada en fazla bulunan beşinci elementtir; kalsiyum asetilsalisilat, CaCO₃, CaCl₂, Ca(OH)₂, CaO bileşikleri halinde bulunur. Metal olarak Al alaşımlarında, Pb'dan B'un ayrılmasında ve dökme demirde grafit haldeki karbonun denetlenmesinde kullanılır. Bundan başka birçok çelik türünün oksitlenmesini önler. Saf haliyle şekil verilebilir, kesilebilir, preslenebilir, tel ve levha haline getirilebilir. Asitlerde çözünür, suda hidrojen vererek bozunur. Uygun koruyucu eritici maddeler eklendiğinde kolayca döküm yapılabilir. Havada kendini daha büyük bir aşınmadan koruyacak ince bir oksit tabakasıyla kaplıdır (99).

Kaynak işlemi sırasında oluşan CaO yüksek konsantrasyonlarda mukozada tahrişlere neden olabilir. Kalsiyum oksit alkali bir maddedir. Gazın suda eriyerek alkali oluşturması ve doku ile reaksiyonu sonucu üst solunum yollarında, yoğun maruziyette alt solunum yollarında tahrişlere neden olabilir. Ancak kaynak işlemine bağlı olarak doğrudan bir sağlık etkisi yoktur (53).

Krom (Cr)

Krom doğal olarak oluşur, sert ve aşınmaya dayanıklı kaya, toprak, volkanik toz ve gazlarda bulunur (100). En yaygını Cr^0 , Cr^{+3} (kromik), Cr^{+6} (kromat) olmakla birlikte çeşitli değerliklerde bulunabilir. Krom içeren minerallerin endüstriyel oksidasyonu ve fosil yakıtların, ağaç ve kağıt ürünlerin yanması sonucu Cr^{+6} oluşur. Ekosistemdeki organik yapılarda, toprakta ve suda üç değerliğe geri redüklenir. Esansiyel olan Cr^{+3} ; glukoz, yağ ve protein metabolizmasında rol alır (101, 102).

Krom ve bileşikleri başlıca maden ve kimya endüstrisinde kullanılır. Endüstride Cr paslanmaz çeliklerin üretimi ve kaynakçılığı, alaşımlı dökme demirlerin, demir dışı alaşımların ve diğer çeşitli materyallerin üretiminde kullanılırken, kimya endüstrisinde Cr^{+3} ve Cr^{+6} boya olarak kullanılmaktadır. Ahşap koruma, metal kaplamacılığı, katalizör, deri tabaklama, manyetik bantlar, fotokopi tonerlerinin yapımı, Cr ve bileşiklerinin diğer kullanım alanlarıdır (103).

Krom ve bileşikleri endüstriyel kullanım sonucu, doğalgaz, petrol ve kömürün yanması sonucu çevreye yayılırlar, toprak ve suda birikerek, solunum yolu ve oral yoldan vücuda alınırlar (104). Solunum yolu ile alınan bazı Cr bileşikleri yıllarca akciğerlerde kalabilmektedir. Oral yoldan alım kısıtlıdır; deri yoluyla alım ise ihmal edilecek kadar azdır. Krom başlıca idrar ve feçes ile atılır (105). Kromun canlı organizmadaki davranışı oksidasyon kademesine ve oksidasyon kademesindeki kimyasal özelliklerine ve bulunduğu ortamdaki fiziksel yapısına bağlıdır (102).

Metallerde aşınmayı önleyici olarak kullanılan kalın ve sert Cr kaplamaların, kaynak veya kesme işlemleri ile muamelesi sonucu ortaya çıkan dumanda Cr yüksek miktarda bulunur. Paslanmaz çelik gibi Cr alaşımlı malzemenin kaynak işlemi sonucunda da +3 ve +6 değerli Cr oluşur. Hekzavalent krom (Cr^{6+}) trivalent kroma (Cr^{3+}) göre daha toksiktir, bununla birlikte her iki değerlikli Cr atomu da mukoza, solunum yolları ve akciğer üzerinde tahrişlere, vücut sıcaklığında yükselmeye neden olur. Kromun genotoksik etkileri olduğu ve Cr maruziyetinin kromozom aberasyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda özellikle +6 değerlikli Cr'un mutajenik etkileri olduğu ve akciğer kanserlerinde ölüm oranını arttırdığı gözlenmiştir. Cr^{6+} hücre zarından kolaylıkla geçerek Cr^{3+} e indirgenir ve hekzavalan Cr'un biyolojik etkisi bu indirgenme reaksiyonundan kaynaklanır. Cr^{6+} 'nın hücre içindeki öğelere Cr^{3+} gibi bağlanarak bu öğelerin fonksiyonlarına zarar verdiği bu

redüksiyonun toksik etkiden sorumlu olduğu varsayılmaktadır (27, 106).

Krom ve bileşiklerine, özellikle Cr^{+6} , ya solunum yoluyla maruziyette burun akıntısı, burun mukozasında tahrişler ve buna bağlı kanamalar, kaşıntı, astım, öksürük, nefes darlığı, hırıltılı solunum, gibi belirtiler, deri ile temasta cilt döküntüleri görülebilmektedir. Cr^{3+} ’ün inhalasyon ile solunum yollarında neden olduğu olumsuz etkiler Cr^{6+} ’nın etkilerinden daha azdır (102).

Kromik asit deride iritan reaksiyonlara neden olur. Kroma maruz kalan işçilerin el, kol ve parmaklarında “kuş gözü” olarak bilinen, ağrısız küçük Cr ülserleri gözlenmektedir. Bu ülseratif lezyonlar zaman içinde skar bırakarak kendiliğinden iyileşir. Kromun inhalasyon yoluyla maruziyetinin nazal septumda perforasyona yol açtığı bildirilmektedir (107).

IARC’ a göre Cr^{+6} Grup I kanserojendir, özellikle burun boşluğu ve akciğer kanserlerine yol açmaktadır. Kimyasal ve biyolojik olarak stabil olan Cr^{3+} ’ün kanserojen özelliği kesinlik kazanmamıştır (57, 102). OSHA tarafından Cr ve çözünmeyen tuzları için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 1 mg/m^3 TWA’dır (108).

Kurşun (Pb)

Kurşunun yumuşaklık, yüksek dövülebilirlik özelliği, esneklik, düşük erime noktası, korozyona dirençli olması gibi avantaj sağlayan fizikokimyasal özellikleri otomobil, boya, seramik ve plastik sanayiinde geniş kullanım alanı bulmasına olanak sağlamıştır (109). Araba aküleri, rulmanlar, çeşitli lehim alaşımları, nükleer ve X-ray koruyucu levhalar, kablo döşemeleri, ses yalıtımı malzemeleri, askeri silah yapımı, cam, sırlama ve plastik yapımı, boyalarda kullanılmaktadır (110). Endüstrideki çok yaygın kullanım ve çevresel ögelerde de yaygın bulunması nedeniyle, hem mesleki hem de çevresel Pb maruziyeti yüksek düzeydedir. İşçiler üretim, kullanım, bakım, geri dönüşüm, Pb’lu malzeme ve ürünlerin atılması işlemleri sırasında Pb’a maruz kalabilir (111). Çevresel maruziyet; Pb madenlerinden; Pb alaşımları ve bileşenlerini üreten ya da kullanan fabrikalardan, kömür, petrol ve atıkların yakılması sonucu çevreye yayılan Pb’un hava, su ve gıdalar yoluyla alınması şeklinde olur.

Oral olarak alınan Pb’un gastrointestinal sistemden emilim oranı yaşa göre farklılık gösterir. Bu oran yetişkinlerde %10 iken çocuklarda bunun dört katıdır. Solunum yoluyla alınan Pb’un ise %90’ı emilir. Vücuda alınan Pb’un %85-90’ı kana

geçip eritrosit zarına bağlanarak, %1'i serbest, geri kalan ise albümine bağlanarak taşınır ve tüm vücuda yayılır. Kronik maruziyette vücutta depolanan Pb'un dağılım yeri yumuşak dokular ve parankimal organlardır. Esas yerleşim yeri kemikler ve dişlerdir (%94). Kurşunun vücuttan atılımı idrar ve feçes yoluyla ve yavaş bir şekilde olur. Kandan 30 günde atılan Pb kemiklerden ise 27 yılda atılır (112, 113).

Kurşun diğer tüm metaller gibi oksidan hasar yapar. Kurşun ROT üretir ve antioksidan depolarının tükenmesine neden olur. Böylece oksidan/antioksidan dengesini bozabilir. Kurşunun patogenezinin sorumlu mekanizmaların çoğu Pb'un dokular ve hücrel bileşenler üzerindeki oksidan etkisinin sonucudur (114).

Toksisitesinde ana hedef sinir sistemidir. Hem santral sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi etkilenir. Akut ve kronik maruziyetlerde sinir sistemindeki toksik etkilere bağlı olarak; IQ değerlerinde azalma, zeka geriliği, hafıza bozuklukları, saldırganlık gibi davranış ve öğrenme bozuklukları, sinir iletim hızında yavaşlamalar, Pb ensefalopatisi letarji, deliryum, konvülsiyon ve koma gibi belirtiler gözlenebilir (110, 114).

Kurşunun bir diğer hedef sistemi hematopoietik sistemdir. Eritrosit sayısının düşmesi sonucu Pb anemisi ortaya çıkar. Pb; hem biyosentezinde görev alan aminolevulinik asit oluşumunu katalizleyen aminolevulinik asit sentetaz (ASAL), "ALA → porfobilinojen" aşamasını katalizleyen δ -aminolevulinik asit dehidrataz (ALAD) ve "protoporfirin IX → hem" aşamasını katalizleyen ferroşelataz enzimlerini inhibe eder, Na⁺/K⁺-ATPaz pompasını ve eritrositlerin zar yapısını bozarak, eritrositlerin yaşam sürelerini kısaltır (109, 112).

Kurşunun böbrekte en sık gözlenen toksik etkisi akut nefropati veya kronik nefropati olarak görülebilen renal bozukluklardır. Akut nefropatide, tubuler taşıma mekanizmasında ve tubuler epitel hücrelerin görüntüsünde dejeneratif morfolojik değişiklikler vardır. Kronik nefropatide ise Fanconi Sendromuna benzer şekilde idrarda glukoz, fosfatlar ve amino asitler bulunur ve fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler geri dönüşsüz olabilir. Yaklaşık olarak yetişkinlerde 100 µg/ml çocuklarda ise 80 µg/ml kan Pb değerlerinde ciddi böbrek hasarlarının olduğu belirlenmiştir (109).

Hem akut hem kronik Pb toksisitesinin kardiyak ve vasküler hasara neden olduğu, ve hipertansiyon, iskemik koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar,

periferal vasküler rahatsızlık gibi ölümcül sonuçları olabilen hastalıkları tetikleyebildiği bildirilmektedir (109).

Akut Pb zehirlenmesi 100-120 µg/dl dozlarda görülür ve klinik bulgular; kas ağrısı, abdominal ağrı, baş ağrısı, kusma, yorgunluk, halsizlik ve komadır. Kronik zehirlenme 40-60 µg/dl'de oluşur ve inatçı kusma, dış etlerinde mavi çizgilenmeler ensefalopati, letarji, deliryum, konvülsiyon ve koma gibi bulgular gözlenir (109).

IARC tarafından muhtemel karsinojen olarak (Grup II B) sınıflandırılmıştır. OSHA tarafından inorganik Pb için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 0,05 mg/m³ TWA'dır (113).

Magnezyum (Mg)

Magnezyum esansiyel bir eser element olup enerji üretimi, glikoliz, nükleik asit sentezi protein sentezi dahil, sinir ve kas işlevi, kan şekeri ve kan basıncının regülasyonunda bir çok biyokimyasal ve metabolik reaksiyonda kofaktör olarak görev alır. İmmün ve nöromuskuler işlevlerde, kemik gelişiminde ve antioksidan savunmada önemli bir elementtir. Elektrolit dengesinin ve Ca, Na ve K homeostazının korunmasında rolü vardır (115).

Hafif olması nedeniyle yapı malzemelerinde alaşımlarıyla birlikte fotoğraf makinesi, işaret fişekleri ve yangın bombaları, uçak ve füze sanayii, ilaç sanayii, itici özellikteki bileşiklerin yapımı, döküm demir yapımı, uranyum başta olmak üzere çeşitli metallerin tuzlarından saflaştırılması işlemi, şömine tuğlalarının, aydınlatma ampullerinin, renk maddelerinin ve filtrelerin yapımı gibi çok çeşitli yaygın kullanım alanı vardır (116).

Magnezyum çelik alaşımlarında ve elektrotlarda bulunur, kaynak dumanında fazla miktarda toksik etkilerden sorumlu MgO şeklinde bulunmaktadır. Serum Mg düzeyleri 1 mmol/L üzerinde olduğunda hipermagnezemiden bahsedilebilir. Magnezyum ve MgO'in başlıca zehirlenme belirtileri mukoza tahrişleri, bulantı, kusma, letarji, baş ağrısı, ciltte kızarma, baş dönmesi, kas krampları, bayılma ve unutkanlıktır. Magnezyum oksit, metal dumanı ateşine de neden olur, sinir sistemi ve solunum yollarına da etkilidir (117).

OSHA tarafından MgO için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 15 mg/m³ TWA'dır (118).

Manganez (Mn)

Manganez organizmada proteinlere bağılı olarak bulunan esansiyel bir elementtir. Fosforilasyon, kolesterol ve yağ asitleri sentezinde rol oynayan bazı enzimatik reaksiyonlar için kofaktör rolü vardır (44).

Manganez ve bileşikleri endüstride sertlik sağlamak, sertliği ve dayanıklılığı arttırmak amacıyla çelik, pil, kibrit, havai fişek üretiminde, cam ve seramik endüstrisinde, hayvan yemleri, gübre ve pestisit üretiminde kullanılır (119). Ayrıca kurşunlu petrol yakıtlarına alternatif olan metilsiklopentadienil mangan trikarbonil (MMT) yakıtının katkı maddesi olarak ve kaynak alaşımların bileşeni olarak da kullanımı vardır (44).

Manganez vücuda solunum yolu ve oral yoldan alınır. Organik Mn bileşikleri cilt bariyerini geçebilirken inorganik bileşikleri geçemez. Mukosiliyer aktiviteyle uzaklaştırılan Mn partiküllerinin bir kısmı yutularak gastrointestinal sisteme geçer (120). Solunum yolu ile maruziyette, Mn, partikül büyüklüğü ve sudaki çözünürlüğüne bağılı olarak alveolar-kapilar membrandan %40-70 oranda emilir. Manganez diyetle başlıca tahıllar, meyveler, sebzeler, çaylar ile alınır ve yutulduğunda ince bağırsaktan yaklaşık %3-4 oranında emilir. Gastrointestinal absorpsiyonu oldukça düşüktür ve demir metabolizmasından etkilenir (121). Absorbe edilen manganez plazmada beta-1-globulin ve transferrine bağılı olarak taşınarak tüm vücuda dağılır. Mitokondriden zengin organlarda birikir, kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilir. Başlıca karaciğer, pankreas ve böbreklerde ve daha az oranda kemik ve yağ dokusunda birikir. Ana atılımı, giriş yolundan bağımsız olarak dışkı ile olur. İdrar ile atılan kısım toplamın yaklaşık %6'sı gibi bir oranla daha düşüktür. Bu oran yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alımına bağılı olarak önemli bireysel değişkenlikler gösterir (121).

Manganezin oral alımına bağılı gelişen zehirlenme vakaları az sayıdadır. Mesleki maruziyet açısından maden işçileri, Mn cevherini işleyen iş kollarında çalışanlar, alaşımlarını kullanan endüstri çalışanları, pil endüstrisi ve kaynakçılık işçileri risk altındadır (121). Mesleki ortamlarda solunum yolu ile akut maruziyet sonucu öncelikle Mn pnömonisi gelişir. Yüksek dozda Mn tozu bulunan bitkilerle çalışan erkek işçilerde, epitelyal nekroz ve bunu takiben mononükleer proliferasyon gibi patolojik değişikliklerin ortaya çıktığı ve solunum yolu hastalık sıklığının

normalden 30 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ortaya çıkan ikinci ve daha ciddi etki ise MnO_2 iki yıldan fazla bir süre kronik inhalasyon maruziyeti sonucu MSS üzerine olmaktadır. Kronik Mn zehirlenmesinde (manganizm) irritabilite, yürümede zorluk, konuşma bozukluğu, kompulsif davranış gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıklar ortaya çıkar. Zehirlenme devam ederse, maske yüz, Parkinson benzeri bir sendrom gelişebilir, Mn ensefalopatisi ve siroz ortaya çıkabilir. Kronik manganez zehirlenmesinde maruziyet kesildikten sonra iyileşme yavaş seyreder (121, 122).

OSHA tarafından Mn bileşikleri ve dumanı için izin verilen maruziyet sınırı (PEL) 5 mg/m^3 TWA olarak bildirilmiştir (123).

Molibden (Mo)

Molibden ksantin oksidoredüktaz, aldehit oksidaz, mitokondriyal amidoksim redüktaz ve nitrat redüktaz gibi metalloenzimlerin aktif bölgelerinde önemli bir rol oynar. Elektron taşınmasında ve biyolojik süreçlerde kofaktör olarak görev almaktadır (124).

Üretilen MoO_3 'in büyük bir kısmı, çelik üretiminde, biyositlerde ve artan oranda fotovoltaiik (Güneş'ten elektrik elde etme) teknolojiye kullanılmaktadır. Demir, çelik ve korozyona dayanıklı alaşımlarda katkı maddesi olarak; Mo ürünleri için kimyasal ara madde olarak; katalizör; pigment; bitki besini; cam, seramik ve emayelerin bileşenleri; polyester ve polivinil klorür reçineleri için alev geciktirici ve kimyasal analizlerde reaktif olarak da kullanılır. Madencilik ve metalürji, çelik dökümhaneleri, kaynak ve diğer yüksek sıcaklıkta çelik işlenen ortamlarda MoO_3 'e mesleki maruziyet söz konusudur (125, 126).

Suda çözünebilen Mo bileşikleri, solunum yolu ve oral yoldan vücuda alınır. Akciğerlerden ve gastrointestinal sistemden emilen Mo başlıca karaciğer, böbrek, dalak, kemik olmak üzere vücutta dağılır (127). Gastrointestinal sistemden emilen Mo'nin %70'i feçesle, %30'u da idrarla vücuttan atılır (128).

Erkek ve dişi sıçanların inhalasyon yoluyla MoO_3 'e maruz kalması sonucu kronik alveolar inflamasyon, solunum epitelinde hiyalin dejenerasyonu, dişi farelerde olfaktör epitelin hiyalin dejenerasyonu ve epiglottis skuamoz metaplazisi, alveolar epitelyum metaplazisi, erkek farelerde histiyosit hücreli infiltrasyonu, larinks hiperplazisi sıklığında artış gözlenmiştir. Molibden trioksit IARC tarafından, deney

hayvanlarındaki yeterli kanıt ile insanlar için olası kanserojen (Grup 2B) olarak sınıflandırılmıştır (125, 126).

Bir çok in vivo çalışmada MoO_3 'ün gözler, burun ve boğazda tahrişe neden olduğu ve metal dumanına maruziyet sonucu Mo'nun böbrek ve karaciğer hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca suda çözünür olmayan Mo bileşiklerine maruziyetinin, obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda tahriş edici etkisinden ötürü hastalık seyrinde kötüleşmeye neden olduğu bildirilmiştir (129).

Kronik olarak Mo'e maruz kalan maden ve metalurji işçilerinde yapılan bir çalışmada işçilerde yorgunluk, baş ağrısı, iştahsızlık, eklem ve kas ağrısı gibi şikayetlerin arttığı belirtilmiştir (57). Yüksek Mo içereğine sahip toprakların bulunduğu bölgede yaşayan yetişkin bireylerin kanında ve idrarında, ürik asit konsantrasyonlarının yüksek olduğu belirlenmiştir ve atralji, eklem deformitesi, eritem ve ödem gibi gut benzeri şikayetler bildirilmiştir (130).

OSHA tarafından Mo ve çözünmeyen bileşikleri için PEL düzeyi 15 mg/m^3 TWA olarak rapor edilmiştir (131).

Nikel (Ni)

Nikel esas olarak doğada silika, sülfür ve arsenit cevherlerinin bir bileşeni şeklinde toprakta bulunan ve işlenebilir özellikli, korozyona karşı oldukça dayanıklı bir metaldir (69, 132). Sanayide yaygın olarak kullanılan Ni'nin kullanım alanları; tren yolu ve ulaşım gereçleri, tüketim ürünleri, elektrik üretimi, elektronikler, üretim ekipmanları, petrol endüstrisi, yapı inşaa malzemeleri, kimyasal endüstri, havacılık malzemeleri, otomotiv üretimi, denizcilik gereçleri, galvanizasyon, alaşımlı üretim, paslanmaz çelik ve üretimi gibi metalurjik prosesler, elektro kaplama, seramik yapımı, Ni-Cd ve NiMH (nikel-metal hidrür) pillerin yapımıdır. Bakır-nikel alaşımları sıhhi tesisat, denizcilik ve petrokimya gereçleri, ısı değiştirici, pompa, kaynak elektrotları yapımında; Ni-Cr alaşımları rezistans yapımında; Ni-Fe-Cr alaşımları ise aşınmaya karşı direnç sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Nikel kömür kullanan santraller ve atık yakım tesislerinden de atmosfere, su ve dolayısıyla toprağa geçer (133-135).

İnhalasyon, dermal temas ve gastrointestinal sistem Ni'nin başlıca vücuda giriş yollarıdır ve nikel maruziyet, hava, içme suyu, yiyecekler veya nikel içeren tütün

ürünlerinin tüketilmesi, nikel içeren mücevher, paslanmaz çelik ve madeni paralar gibi ürünlerin cilt ile teması şeklinde olur (135).

Nikel partiküllerinin solunum yolunun nazofarengeal, pulmoner veya bronşiyal bölgelerine yerleşimi partikül büyüklüğüne bağlıdır (135). Emilen Ni kanda albümine bağlı olarak taşınır. İdrar, safra, ter, gözyaşı, süt, ve mukosiliyer sıvı dahil tüm vücut salgıları ile vücuttan atılır (136). Kaynakçılık, taşlama, madencilik, nikel rafineleri ve çelik sanayiinde çalışan işçiler Ni toz-dumanına solunum yoluyla maruz kalabilir. Pil üretimi, Ni-katalizör yapımı, seramik üretimi, boyacılık, elektronik işçilerinde ise cilt maruziyeti görülebilir (137).

İnsanlarda akut toksisite, solunum yolu veya oral maruziyete bağlı gözlenir. Nikel toksisitesi için birincil mekanizma glutatyon seviyelerinin tükenmesi ve proteinlerin sülfhidril gruplarına bağlanmasıdır. Nikel maruziyetinin renal tübüler nekroz, anemi, eozinofiliye ve solunum sisteminde çeşitli toksik etkilere neden olduğu bildirilmektedir. Nikel maruziyetini takiben azot retansiyonu, glukozüri, fosfatüri, kalsiyum ve çinko iyonlarının idrarla atılımında azalma olduğu rapor edilmiştir. ATPaz aktivitesinin inhibisyonunun nörolojik bozukluklara, konvülsiyonlara ve komaya yol açabileceği, kronik maruziyetin ise, oksidatif fosforilasyonu bozabileceği belirtilmiştir (135).

Solunum yolu ile maruziyette akciğerlerde ve solunum sisteminde dispne, öksürük, pnömoni, akut respiratuvar distres sendromu trakea tahrişi, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünoşüpresif yanıtta azalma, hipertrofik rinit, sinüzit, nazal polip, nazal septum perforasyonu, epitelyal displazi gibi sağlık sorunları; dermal temasa bağlı olarak allerjik deri hastalıkları, kontakt dermatit, ürtiker, egzama, eritem ve kaşıntı gibi deri reaksiyonları görülebilir. Nikele bağlı kontakt dermatit toplumun %30'unda görülebilmektedir (52, 137). Mesleki ortamlarda Ni'e maruziyetin, cilt alerjileri, akciğer fibrozisi ve solunum yolu kanseri gibi çeşitli patolojik etkilerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (138).

IARC, Ni bileşiklerini Grup I, Ni metali de Grup IIB olarak sınıflandırmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda Ni bileşiklerinin toksisitesi ve kanserojenitesi kesin olarak kanıtlanmıştır (139). Nikele maruz kalan işçilerde nazal sinüs ve solunum yolu kanserleri rapor edilmiştir. Kanserogen etkiden nikel bileşiklerinde bulunan sülfidler ve oksitlerin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir

(52).

Nikel bileşiklerinin proapoptotik olduğu ve bu özelliklerinin ROT üretimine bağlı olduğuna dair çeşitli raporlar vardır. ROT'un neden olduğu oksidatif stres mitokondriyal iç membran geçirgenliğinde hızlı depolarizasyonuna neden olur ve ardından oksidatif fosforilasyonun bozulmasını indükleyebilir. Bu durum, kaspaz bağımlı veya bağımsız apoptozu tetikler. ROT üretimi, hücre proliferasyonu ve apoptozun önemli biyogöstergelerinden biridir. Nikelin, ROT üretimini arttırmasına bağlı olarak oksidatif hasara neden olabileceği ve apoptozda rol oynayabileceği düşünülmektedir (139).

OSHA tarafından Ni ve çözünmeyen bileşikleri için PEL düzeyi 1 mg/m^3 TWA olarak rapor edilmiştir (140).

B) Kaynak işlerinde ortaya çıkan gazlar

Kaynak işlemi süresince CO, O₃, NO, NO₂ gibi çeşitli toksik gazlar oluşabilmektedir (16).

Uygulanan Gaz Metal Ark Kaynak (GMAK) yönteminde oluşabilecek oksidasyonu azaltmak üzere koruyucu gazlar uygulanmaktadır. Kaynak üzerinden geçen Ar, He veya CO₂ gibi inert gazların karışımı ile eriyen metal, havadaki oksijen ve azota karşı korunur (141). Bu koruyucu gazlar arkta üretilen ultraviyole radyasyonunu şiddetlendirebilir ve bu da O₃ ve NO, NO₂ fotokimyasal oluşumuna yol açar. Koruyucu gaz içinde bulunan CO₂ redüklenerek daha dayanıklı ve daha toksik olan CO'ye dönüşür. Kaynak işleminde bazik özellikli metalleri temizlemek üzere kullanılan yağ giderici madde (örn. trikloretilen) buharlarının oksidasyonu, pulmoner iritan bir gaz olan fosgenin oluşmasına neden olur (20).

Tungsten inert gaz altı kaynağı ve MIG kaynaklarında, O₃, NO, NO₂, diğer kaynak türlerinden daha büyük ölçüde üretilir. Argon gibi inert gazlar kaynak noktasını kontrol etmek, stabilize etmek ve güçlendirmek için kullanılır (142).

Argon (Ar)

Sıvı metallerde çözünmeyen ve havadan ağır bir asal gaz olan argon, gazaltı kaynağında koruyucu gaz olarak kullanılmaktadır. Argon ark gazı; argon, karbondioksit ve oksijen gazlarının karışımlarından oluşur. Buharları baş dönmesine

veya boğulmaya neden olabilir. Sıvılaştırılmış gazdan gelen buharlar başlangıçta havadan daha ağırdır ve zeminde yayılır. Gaz veya sıvılaştırılmış gaz ile temas yanıklara, ciddi yaralanmalara ve / veya soğuk yanıklarına neden olabilir (3, 143).

Asetilen (C_2H_2)

Asetilen, oksijen-yakıt gaz kaynağında ve alevle kesme işlemlerinde en çok kullanılan yanıcı ve boğucu bir gazdır. Asetilen alevinin ısısı, kullanılan O_2 miktarına bağlı olarak değişir. Asetilen kaçağının havadaki O_2 seviyesini %19.5'in altına düşürebileceği ve buna bağlı bilinç kaybı ve hatta ölüme kadar gidebilen sonuçlara neden olabileceği bildirilmektedir (59).

Asetilenin önemli toksik etkileri inhalasyona bağlı ortaya çıkar. İnsanlarda veya hayvanlarda, C_2H_2 'nin farmakokinetiği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Havadaki O_2 seyrelterek ve narkotik benzeri anesteziye yol açarak basit bir boğucu etki gösterir. Deri ve mukus membranları için tahriş edici özelliğe sahip değildir. Asetilen zehirlenmesinde baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, kusma, taşikardi ve taşipne gibi belirtiler rapor edilmektedir (144).

Azot oksitleri (NO ve NO_2)

Azot oksitler motorlu araçlardan, kömür ve petrolün yanmasından havaya salınan; sigara dumanında da bulunan, kimya endüstrisinde de önemli bir ara ürün olan renksiz hareketsiz bir gazdır. Kaynakçılık, madencilik ve patlayıcı üretimi gibi sanayii kollarında NO, NO_2 maruziyeti yüksektir (89). Kaynak anında oluşan partiküllerin çoğu $0,5 \mu$ 'dan küçüktür, bu nedenle bu partiküller akciğerlere kadar ulaşabilmekte ve bazı kronik solunum yolu hastalıklarına yol açabilmektedir. Çalışma ortamı havasında NO_2 konsantrasyonunun 15 ppm üzerine çıkması, gözlerde sulanma ve tahrişe neden olurken, yüksek konsantrasyonlarında akut bronşit ve akciğerlerde ödeme yol açabilir. Akut toksisitede gözde ve solunum yollarında tahriş, pnömoni, akciğer ödemi, kusma, ishal ve siyanoz; kronik toksisitesinde ise konjonktivit, amfizem, diş ve ciltte sarı renk görülür.

Azot oksit havadaki O_2 'ne maruz kaldığında NO_2 'e dönüşür (145). Azot dioksit güçlü oksidan özellikli bir maddedir. Hücre zarını geçemese de, membran lipidlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu sonunda hücre zarının

oksidatif bozulmasına neden olur ve malondialdehit seviyesini (MDA) yükseltir.

Azot dioksit, kaynak esnasında ve yüksek sıcaklığın atmosferik azotu oksitleyebileceği çoğu yanma işleminde üretilmektedir. Dizel egzoz dumanı maruziyeti sonucu NO_2 'e bağlı akciğer fonksiyon bozuklukları ve kaynak dumanı maruziyetinde ekspiratuvar akış hızının azaldığı rapor edilmiştir (144).

Amerika Meslek ve Çevre Sağlığı Geliştirme Derneği (Association Advancing Occupational and Environmental Health) tarafından belirlenen TLV 3ppm olarak rapor edilmiştir. MAK değeri 5 mg/m^3 , TLC değeri 3 mg/m^3 'tür (145).

Etil bromür ($\text{C}_2\text{H}_5 \text{ Br}$)

Etil bromür (bromoetan) havadan daha ağır uçucu bir maddedir. Kimyasal sentezlerde etilleyici (alkilleyici) ajan olarak kullanılır. Hava ile belli bir oranda karışımı patlayıcıdır. Oksi-asetilen kaynağı ve oksi-asetilen ile kesme işlemleri esnasında oluşur. Etil bromürün üretildiği veya kullanıldığı işyerlerinde inhalasyon ve dermal yolla mesleki maruziyet söz konusudur. MAK değeri 200 mg/m^3 olarak rapor edilmiştir. Maruziyet sonrası gelişebilecek istenmeyen etkileri arasında nörotoksisite, solunum yolu tahrişi, DNA hasarı, hematotoksisite ve hepatotoksisite belirtileri yer almaktadır (146).

Fosfin (PH_3)

Asetil selüloz ve bronz alaşım üreticileri, askeri mühimmat işçileri, duman veya yangın çıkarıcı bomba üretim işçileri, pestisit işçileri, gübre üreticilerinde solunum yoluyla mesleki maruziyeti söz konusudur (147). Solunum yolu ile maruziyette fosfin gazı akciğerlerden hızlı emilir (148). İlk belirtiler öksürük, boğaz ağrısı, göğüste sıkışma, retrosternal ağrı, nefes darlığıdır. Takiben sürekli öksürme, pulmoner ödem ve mortaliteyi tetikleyen solunum sıkıntısı gelişir. Elli dokuz fosfin zehirlenme vakasında yapılan incelemelerde 26'sında solunum rahatsızlıklarına bağlı ölüm meydana geldiği rapor edilmiştir (148). Ayrıca burun, gözler ve deride tahrişlere, baygınlık, ishal, yorgunluk ve baş ağrısı gibi etkilere de neden olabilir. 100 ppm üzerindeki konsantrasyonlarda kan basıncı düşüklüğü, kusma, felç ve koma ile kısa bir sürede ölüme neden olabileceği bildirilmektedir. Kronik zehirlenmede ise, kansızlık ve psikolojik belirtiler bildirilmiştir (148).

MAK değeri 0,3 mg/m³, TLC değeri 0,3 mg/ m³'tür . OSHA tarafından PEL 0,3 ppm TWA olarak rapor edilmiştir (149).

Fosgen (COCl₂)

Dünya Savaş'ında kimyasal savaş gazı olarak kullanılan COCl₂. kimya sanayiinde önemli bir yere sahiptir; plastikler, poliüretanlar, boyalar ve pestisitler de dahil olmak üzere çok sayıda ürün sentezinde kullanılmaktadır. Elektrik ark kaynağı yakınında bulunan klorlu çözücülerin buharları arkta COCl₂'ye dönüşmektedir. Çok uçucu ve kolayca sıvılaşabilen benzol veya toluende çözünen zehirli bir gazdır (59).

Fosgen solunum yolu dokularına dağılır ve belirli bir düzeye kadar akciğerler tarafından emilir. Fosgenin hidrolizi sonucu oluşan HCl ve CO₂ böbrek ve akciğer tarafından atılır (150). Fosgen toksisitesinde proteinlerin açılasyonu ve HCl oluşumu sorumludur (151). Proteinlerin amino, hidroksil ve sülfhidril gruplarını hızla asetile ederek, proteinlerin denatüre olmasına neden olur ve hücre membran hasarı yapar (89). Ana hedef organı akciğerlerdir. Düşük konsantrasyonlarda terminal bronşiyoller ve alveollerdeki patolojik değişikliklere, daha yüksek maruziyetlerde pulmoner ödeme yol açabilmektedir. Fosgen maruziyeti ayrıca göz ve cilt tahrişlerine neden olabilmektedir (149). MAK değeri 0,1mg/m³, TLC değeri 0,1 mg/m³'dir (89).

Helyum (He)

Gazaltı kaynağında koruyucu gaz olarak kullanılan ısıyı çok iyi ileten renksiz bir gazdır. Kimyasal olarak herhangi bir tepkimeye girmez, ancak çalışma ortamındaki O₂ seviyesini azaltmasına bağlı olarak solunum güçlüğüne neden olabileceği belirtilmektedir (3).

Karbondiyoksit (CO₂)

Gaz kaynağında oksitleyici gaz olarak kullanılır. Kötü havalandırma şartlarında ve kapalı ortamlarda yapılan kaynak işleminde CO₂ oranı %10'a ulaşırsa, hemoglobin ile birleşerek kanın oksijen taşımamasını engeller. Buna bağlı solunum güçlüğü, baygınlık ve daha yüksek konsantrasyonlarında ölüm gözlemlenebilir.

Magnezyum, Zr, Ti, Al, Cr ve Mn gibi çeşitli metallerin tozları, havadaki CO₂ ile süspansiyonda olduğunda alev alabilir ve patlayıcı etki ortaya çıkabilir (149).

Düşük konsantrasyonlarda ve gaz halindeki CO_2 'in toksisitesi düşüktür. Daha yüksek konsantrasyonlarda; solunum hızında artış, taşikardi, kalp aritmileri ve bilinç bozukluğu gibi toksik belirtilere neden olur (152). CO_2 'in oksidatif hücresel lezyonları arttırarak ROT bağımlı toksisiteyi artırdığı ileri sürülmüştür (168). MAK değeri 5000 mg/m^3 , TLC değeri 25 mg/m^3 'dir (3).

Karbonmonoksit (CO)

Havalandırma koşullarının iyi olmadığı veya kapalı yerlerde yapılan kaynak işlemlerinde CO miktarı yüksek düzeylere ulaşabilir (30).

Karbonmonoksitin hemoglobin ile birleşmesi sonucu meydana gelen karboksihemoglobin kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır (30). Hemoglobinin CO'ye olan afinitesi, oksijene olan afinitesinden 210 ila 300 kat daha fazladır. Ayrıca, karboksihemoglobin varlığında oksihemoglobinin ayrışması da zorlaşır (153). CO maruziyeti sonucunda yorgunluk, çarpıntı, baş ağrısı ve bayılma gibi belirtiler görülebilir. Karboksihemoglobin oranı %50'ye ulaşırsa bilinç kaybına neden olabilir. MAK değeri 500 mg/m^3 , TLC değeri 25 mg/m^3 'dir (3, 30).

Ozon (O_3)

Ozon gazı O_2 'nin allotropik şeklidir. UV yayan elektrik ark kaynağı sırasında fotokimyasal reaksiyon sonucu oluşur (30). En çok O_3 , Al ve alaşımlarının koruyucu gaz kaynağı işlemleri esnasında ortaya çıkar (43). Kumaş ağartma, su ve yüzeylerin dezenfeksiyonu, plastik üretimi gibi işlemler sırasında toksik düzeylere ulaşılabilir (89).

Ozon gazı son derece reaktiftir. Hücre zarını geçemez, fakat reaktif azot ürünleri oluşturarak membran lipidlerinin oksidasyonuna neden olur. Lipid peroksidasyonu sonunda hücre zarının oksidatif bozulmasına yol açabilir ve MDA düzeyini yükseltir (89, 142). Akciğerlerde oluşturduğu bu oksidatif hasar, epitel nekroza ve hava yolu inflamasyonuna neden olur. Ozon düşük konsantrasyonlarda pulmoner iritan olarak etki eder ve nefes darlığı, hırıltı ve göğüste sıkışmaya neden olabilir ve daha şiddetli maruziyetler, pulmoner ödeme neden olabilir (89, 145). Ayrıca baş ağrısı, göğüs ağrısı, üst solunum yollarında kuruluk, solunum yolu mukozalarında tahriş, solunum yolu inflamasyonları, solunum yollarının aşırı

duyarlılığı, astım ve viral enfeksiyonlara duyarlılık gibi belirtiler de oluşabilir (142).

Meslek ve Çevre Sağlığı Geliştirme Derneği (Association Advancing Occupational and Environmental Health) tarafından belirlenen TLV değeri 0,08 ppm'dir (142). MAK değeri 0,1 mg/m³, TLC değeri 1 mg/m³'tür (3).

Propan (C₃H₈)

Propan evlerde ve endüstride ısı kaynağı olarak yaygın kullanılır. Yanan C₃H₈, iklim değişikliğine katkıda bulunabilecek sera gazlarının salınımına da neden olur. Gaz-kaynağında bütan ile karışık şekilde yanıcı olarak kullanılır (59).

Propan asfiksiye neden olur. Çok yüksek düzeylerde boğucu gaz etkisiyle ölüme yol açabilir. Propana yüksek düzeylerde maruziyet, kalp durması, baş dönmesi, bilinç kaybı veya nöbetlere neden olabilir. Sıvı C₃H₈ ile doğrudan cilt teması, soğuk yanığına neden olabilir. Propanın daha düşük dozlarına maruz kalınması, merkezi sinir sisteminde hasara, akciğer tıkanıklığına, akciğerlerde sıvı birikimine, hiperventilasyona, hızlı kalp atışına, yorgunluğa, halüsinasyonlara, bulantı, kusma iştahsızlık,, baş ağrısı, baş dönmesi, öfori, kol ve bacaklarda uyuşma ve karıncalanma, konfüzyon, hafıza kaybına neden olabilir.

2.4. Kaynakçılık ve Sağlık Üzerine Zararlı Etkileri

Kaynak dumanı maruziyeti, kaynakçıların sağlığını, çeşitli mekanizmalarla etkileyebilir; kaynak dumanlarına maruz kalmak akciğerlerde immün reaksiyonlara neden olabilir ve pulmoner kaynaklı sitokinler, kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve üreme sistemi gibi vücuttaki diğer sistemlerdeki dokuları etkileyebilir. Çözünür metaller ve kaynak partikülleri akciğer dokularından kan veya lenfatik sisteme geçerek diğer dokuların işleyişini etkileyebilir (154).

Kaynak dumanı; gözleri, burnu, göğsü ve solunum sistemi organlarını tahriş ederek; görme bozukluğu, koku alma yetisinde azalma ,öksürük, hırıltılı soluk, nefes darlığı, bronşit, akciğerde su toplanması ve pnömoni gibi sağlık problemlerine neden olur. Mide bulantısı, iştahsızlık, kusma, kramplar ve sindirim zorlukları gibi sorunlar da kaynak dumanının neden olduğu diğer problemler arasında sayılır (3).

2.4.1. Solunum Sistemi Üzerine Toksik Etkileri

Kaynak dumanının solunum yollarındaki akut etkileri; hava yolu irritasyonu, akut bronşit, metal dumanı ateşi, akut kimyasal pnömoni, hipersensivite pnömonisi, mesleksi astma; kronik etkileri ise; kronik bronşit, kronik pulmoner fonksiyon bozuklukları, pnömokonyoz, akciğer kanseri ve mesleksi astmadır (26).

Kaynak dumanının, solunum yolları irritasyonu, akut bronşit, akciğerlerin savunma mekanizmalarını kırarak kendini temizleme yeteneğinin azaltılması ile buna bağlı enfeksiyonlara yatkınlık ve allerjenlere duyarlılık gibi patolojik durumlardan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Sigara içen ve havalandırma koşulları kötü olan ortamlarda çalışan ve koruyucu önlemlere dikkat etmeyen kaynak işçilerinde solunum fonksiyonlarının daha çok bozulduğu bildirilmektedir. Mesleki astım, nedenleri içinde kaynak dumanı beşinci sırada yer alır, KOAH gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmektedir (14).

Kaynak işçileri üzerinde yapılan kapsamlı bir çalışmada, kaynağın akciğer fonksiyonlarında küçük, geçici azalmalara, siderosis, interstisyel fibrozis, şiddeti ve süresi artmış üst solunum yolu enfeksiyonu, immünoşüpresyon, ve metal dumanı ateşine neden olduğu, pnömoni kaynaklı mortalitede artışa yol açtığı bildirilmiştir. 20 yıldan fazla yumuşak çelik kaynağı yapan işçilerde akciğer kanserine bağlı ölüm oranındaki artış kaynak ile ilişkilendirilmiştir (145).

Çeşitli ark kaynak dumanlarının yer aldığı kesit ve kohort tasarımlı çalışmalarda akciğer ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinin, epidemiyolojik çalışmalarda da pnömoni riskinin arttığı bildirilmiştir (126).

Kaynak dumanında bulunan O_3 'ün akciğerlerde serbest radikal oluşumuna neden olduğu, düşük konsantrasyonlarda pulmoner irritan etkisine bağlı olarak kısa ve hırıltılı solunum, göğüste sıkışma, pulmoner ödem gibi toksik etkilere neden olabileceği bildirilmektedir. Diğer bir akciğer toksitesine neden olan kaynak dumanı gazı da NO_2 'tir. Nitrojen dioksitin kaynak dumanı ile maruziyetinde pik ekspiratuar akış oranında azalmalara yol açabildiği bildirilmiştir (145).

Miran Brwar (2014) tarafından bildirilen bir vaka raporunda 44 yaşında ve daha önce benzer şikayetleri bulunmayan erkek işçide, 2 saat boyunca, havalandırması olmayan 7 m³ kapasiteli bir tankta C_2H_5 , Ar gazları ve Al elektrod

çubukları ile yaptığı kaynak sonrası, şiddetli solunum sıkıntısı ve gecikmiş interstisiyel pnömoni gözleendiği bildirilmiştir (144).

1999-2001 yılları arasında Kuzey Avrupa’da 15909 kişinin dahil olduğu retrospektif bir çalışmada kronik bronşit prevalansı %5,4 olarak bildirilmiş ve durumun sigara kullanımı ve kaynakçılık ile ilişkili olduğu ve bu etkenlerin riski artırdığı belirtilmiştir (155).

2012 yılının Ocak ve Haziran ayları arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi’nin göğüs hastalıkları bölümüne normal periyodik muayene için başvuran 44 kaynak işçisinin 19’una mesleki anamnez ve fizik muayene bulgularına göre akciğer grafisi, spirometre ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YRBT) yapılmış; spirometre sonucunda 19 işçiden beş tanesinde FEV1/FVC değeri %80’in altında ölçülmüş, sekiz tanesinin akciğer grafisinde pnömokonyoz ile uyumlu görüntüler tespit edilmiş, YRBT’lerde saptanan mikronodüler tutulumlar da pnömokonyoz olarak değerlendirilmiştir (14).

Kaynak dumanına uzun süreli maruz kalan kişilerde ortaya çıkan, hem hava yolları hem de akciğer dokusunu tutan solunum yolu maruziyeti hastalığına kaynakçı akciğeri denmektedir. Diğer pnömokonyozların aksine kaynakçı akciğerinde tozdan korunma tedbirlerine dikkat edilmesi sonucu klinik tablo gerileyebilir (14).

a) Metal Duman Ateşi

Kaynakçılarda en sık gözlenen akut solunum yolu hastalığı, kaynak sırasında ve sonrasında meydana gelebilecek ve kısa süreli metal dumanı ateşi diye bilinen gribe benzer bir hastalıktır. Hastalığın sebebi genellikle ZnO dumanlarının solunmasıdır. Bununla birlikte aynı klinik belirtiler Cu, Mg, Cd ve Al gibi metallerin dumanının solunmasıyla da görülmektedir. En sık galvanizli Zn kaplı çelik veya diğer Zn alaşımları birleştiren veya kesen kaynakçılar arasında görüldüğü bildirilmektedir (14, 41).

Maruziyetten yaklaşık 4 saat sonra ateş, titreme, susama, kuru öksürük, ağızda tatlı veya metalik bir tat, nefes darlığı, halsizlik, kırgınlık, kas ağrıları, baş ağrısı, mide bulantısı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Genellikle başlangıçtan 24 ila 48 saat sonra belirtiler kendiliğinden düzelir (41, 156).

Metal duman ateşi yeni kaynakçılarda maruziyetin ilk gününde, uzun

yıllardır kaynak yapanlarda ise bir veya bir kaç gün sonra ortaya çıkabilmektedir. Metal dumanlarına tekrarlayan maruziyet ile kısa süreli bir tolerans gelişebileceği ve metal duman ateşi vakalarının genellikle hafta sonları işe ara verilmesini takiben pazartesi günleri ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (15).

Metal duman ateşinde inflamatuvar hücrelerin pulmoner yanıtlarının rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler gibi proinflamatuvar mediyatörlerin metal duman ateşi belirtilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Galvanizli çelik kaynağı yapan işçilerden alınan bronkoalveolar lavaj sıvısında, kontrollere kıyasla $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarının yüksek olduğu; IL-8 seviyelerinin 8 saatte doruğa ulaştığı; IL-6 değerlerinin maruziyetten sonra sürekli arttığı ve 22 saatte maksimum konsantrasyona ulaştığı; $TNF-\alpha$ 'nın da maruziyetten 3 saat sonra yükseldiği bildirilmiştir. Makrofajların ZnO dumanı solunmasından sonra aktive olarak metal dumanı ateşinin gelişmesinden sorumlu farklı proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu iddia edilmektedir (15).

b) Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, morbidite ve mortalite oranı yüksek olan bir hastalıktır. 2011 yılında KOAH'ın gelişmekte olan ülkelerde ölüm nedenleri arasında altıncı sırada yer aldığı ve ölümlerin yaklaşık %5'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Geri dönüşümlü olmayan KOAH ilerleyici bir hastalıktır; ancak önlenabilir ve tedavi edilebilir. Hastalığın patogenezinin zararlı gaz ve ince partiküllere, özellikle de sigara dumanına karşı vücudun verdiği anormal inflamatuvar yanıt sorumludur (157). Bu inflamatuvar yanıt akciğerlerle sınırlı değildir, sistemik özellikler de gösterir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının nedenleri arasında sigara, genetik faktörler, iç ve dış ortam hava kirliliği, çevresel ve mesleki maruziyetlerin katkısı büyüktür (14, 157, 158). Kaynak dumanı en önemli KOAH nedenleri arasında gösterilmektedir. Kaynak dumanına maruz kalma şiddeti ve süresi, sigara içme alışkanlığı hastalık riskini etkilemektedir (14, 157).

Mesleki maruziyete bağlı olarak gelişen KOAH araştırmalarda genellikle sigara kullanımı ile birlikte değerlendirilmiştir. Kaynaklarda sigara kullanan işçiler ile kullanmayanlar kıyaslanmış, kullananlarda kronik bronşit oranının yüksek olması sigaranın solunum sistemi üzerindeki irritan etkisi ile ilişkilendirilmiş; ancak kaynak

dumanı maruziyetinin de tek başına solunum sistemi etkilenmelerine yol açabileceği ileri sürülmüştür (26, 159). Cotes ve ark. (160) sigara kullanımının kronik bronşit riskinde 3.2 oranında artışa neden olduğunu ve kaynak dumanının da bu oranı 2.8 kat arttırdığını iddia etmiştir. Kaynak dumanı maruziyetinin solunum sistemi problemlerine neden olduğu ve prognozu kötüleştirdiği, kronik bronşit gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir (63).

c) Astım

Astım hava yollarında meydana gelen kronik inflamasyon sonucu gelişen, bronşlardaki aşırı duyarlılık, nefes darlığı, göğüste sıkışıklık ve öksürük nöbetleri gibi klinik tabloyla seyreden bir hastalıktır. Ataklar halinde görülen bu tabloda havayolu obstrüksiyonu değişkendir, sıklıkla tedaviyle veya kendiliğinden düzelebilmektedir (158).

Kaynak dumanına maruziyette mesleki astım gelişebilir, ayrıca astım hastalarında da alevlenmeler gözlenebilir. 100 astım hastasından yaklaşık 15 tanesinin hastalığının nedeni, kişinin yapmış olduğu işe bağlanmıştır. Kaynak dumanı, mesleki astımın en sık beşinci nedeni olarak gösterilmektedir (14). Kobaltın alveollerde neden olduğu aşırı duyarlılık astım ile ilişkilendirilmektedir (25).

Wang ve ark. (161) yaptığı bir çalışmada paslanmaz çelik ve yumuşak çelik kullanarak kaynak yapan işçiler ile montaj işçileri karşılaştırıldığında; kaynak işçilerinde nefes darlığında ve balgam miktarında önemli bir artış gözlenmiştir. Araştırmacılar kaynakçılarda astım sıklığının oldukça yüksek olduğu bildirmişlerdir..

2.4.2. Karsinojenisitesi

1989 yılında IARC tarafından kaynak dumanı insanda sınırlı ve hayvanlarda yetersiz kanıtlara dayalı olarak insanda muhtemel karsinojen (Grup IIB) olarak sınıflandırılmıştır. Sonradan yapılan gözlemsel ve deneysel çalışmalardan elde edilen yeni kanıtlar ışığında kaynak dumanı ve UV radyasyonu insanlara karsinojenik (Grup I) olarak sınıflandırılmıştır (126).

Kaynak dumanı tarafından üretilen UVA ışınlarının malignant melanomada önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (162). Yıllar süren ark kaynağından sonra

ortaya çıkan bazal hücreli karsinoma ve skuamöz hücreli karsinoma ile ilgili çeşitli vaka raporları yayınlanmıştır. Currie ve ark. (162) yaş ortalaması 52 olan beş kaynakçada melanom dışı deri kanseri raporlamışlardır. Dixon (2007) ise, oğluna kaynak işlerinde yardımcı olan bir kadının ellerinde ve ön kolunda çok sayıda skuamöz hücreli karsinoma geliştiğini rapor etmiştir.

Turaka ve ark. (163) hazırladığı vaka raporunda da 57 yaşında erkek kaynak işçisinde sol gözde ridoseliyer kitle olduğu ve ince iğne aspirasyon biyopsisi ile B-hücreli melanoma olduğu, sağ gözde ise koroidal nevus gözlendiği rapor edilmiştir. Yapay UV ışığına maruz kalan işçilerin, UV kaynaklı melanoma geliştirme olasılığının daha yüksek olduğu, suni UV ışınlarına maruz kalan tüm meslekler arasında, kaynakçılar ve saç-metal işçilerinin en yüksek ilişkiye sahip olduğu, çalışma süresi arttıkça riskin de arttığı bildirilmektedir. Kaynaktaki UV radyasyonunun karsinojenisitesine yönelik, sekiz vaka-kontrol çalışması ve oküler melanoma rapor edilen iki nüfus tabanlı kohort çalışma bildirilmektedir (126).

Aragones ve ark. (164) yapmış olduğu bir çalışmada kaynakçıların tozlu ortama bağlı olarak mide kanseri riski taşıdığı bildirilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda, kaynak dumanlarındaki Cr^{+6} ve Ni inhalasyonuna bağlı olarak akciğer kanseri rapor edilmiştir. Barkhordari ve ark. (165) kaynakçılardaki metallere bağlı kanser riskini ölçmek amacıyla yaptığı çalışmada riskin oldukça yüksek ve kabul edilemez sınırlar içinde olduğunu bildirmişlerdir.

Yirmiden fazla vaka kontrol çalışması ve yaklaşık 30 mesleki veya popülasyon bazlı kohort çalışması dahil olmak üzere çoğu çalışmada, kaynak dumanı veya kaynak dumanlarına maruz kalan çalışanlarda akciğer kanseri risklerinin artmış olduğu bildirilmiştir (126).

MacLeod ve ark. (166) yaptığı popülasyon bazlı kohort bir araştırmada 1,1 milyon erkek işçiden 12845 kaynakçılık çalışanı tespit edilmiş, bu kişilerde akciğer, mezotelyoma, burun, beyin, mide, böbrek, mesane ve oküler kanser gelişme riski değerlendirilmiştir. Çalışmada kaynakçılar arasında akciğer kanseri, mezotelyoma, mesane ve böbrek kanseri riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir .

2.4.3. Göz Üzerine Toksik Etkileri

Ark kaynağı oküler melanom için risk faktörü kabul edilen UV ışık üretmektedir. Hem kaynakçılarda hem de kaynak ortamında çalışan diğer işçilerde katarakt veya keratokonjonktivit gibi çeşitli görme bozuklukları oluşur (126). Alakija ve ark. (167) Nijerya'nın Benin şehrindeki 400 kaynak işçisinin %2,3'ünde katarakt olduğunu tespit etmişlerdir . Ajayi ark. (168) kaynakçılar ile yaptığı çalışmada katarakt oranının %11,6 olduğu ve bunların %5,2'sinin görme kaybı yaşadığı bildirilmiştir.

Kaynak esansında oluşan UV ışınlarının göz yorgunluğu, yırtılma, fotofobi, bulanık görme ve gözlerde kum hissi, katarakt ve keratokonjonktivit gibi etkilere neden olduğu bildirilmiştir (169). Davies ve ark. (170) yaptığı bir çalışmada da , kaynakçılarda katarakt ve keratokonjonktivit oranının kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir . Xu ve ark. (171) yaptığı çalışmada da kaynakçıların %50,2'sinde bulanık görme, %61,4'ünde yırtılma ve fotofobi kaydedilmiştir .

2.4.4. Deri ve Bağ Doku Üzerine Toksik Etkileri

Kaynak işlemi sırasında oluşan UV ışınlar cilt tarafından kolayca absorbe edilebilir. Bu ışınların yarattığı hasarın şiddeti; kaynak işlemi, maruz kalma süresi ve uzaklığı, ışın kaynağı, dalga boyu, koruyucu giysiler, vücut hassasiyeti, hassaslaştırıcı ajanların varlığı gibi faktörlere bağlıdır (6).

Kanakçılarda sıklıkla metal ve UV ışınlarla bağlı yanıklar ile bunlardan kaynaklı yara izleri ve deride eritemler gözlenmektedir (162).

Ark kaynağı, UVA (400–315 nm), UVB (315–280 nm) ve UVC (280 100 nm) dahil olmak üzere UVR'nin tüm spektrumunu üretir. UVA cilde UVB veya UVC'den daha derin nüfuz eder, ancak DNA hasarı daha azdır. Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler, UVA'nın malignant melanoma gelişimi için önemli bir faktör olabileceğini göstermektedir. UVB ise deri hücrelerinde eritem, DNA hasarı ve buna bağlı olarak cilt kanserlerine neden olabilir. UVC'ye maruziyet, güneşten kaynaklanan UVC ışınlarının dünya yüzeyine ulaşmadan atmosferde emilmesi nedeniyle nadir görülür. Ancak, kaynakçılar UVC ışınlarına maruz kalabilirler. UVC

ışınlarının neden olabileceği toksik etkiler hakkında veriler sınırlı olmakla birlikte UVB ışınları gibi ciltte kanserojen etkisinin mümkün olabileceği ileri sürülmektedir (162).

Zamanian ve ark. (172) 200 kaynak işçisi ve 200 kontrol işçi ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında aktinik keratinoz prevalansında anlamlı bir farklılık olduğunu bildirmişlerdir. Çeşitli çalışmalarda kaşıntı ve aktinik keratozlarla birlikte görülen dermatitler bildirilmiş, dermatit belirtilerinin genellikle 290- 400 nm arasındaki UV spektrumunda görüldüğü belirtilmiştir (15, 172).

Kaynak yapımı esnasında meydana gelen Cr, Ni, Zn, Co, Cd ve Mo bileşikleri ciltte duyarlılığa ve tahrişlere neden olurlar. Korunma tedbirlerini uygulamayan kaynakçılarda Ni maruziyeti sonucu egzama vakaları bildirilmiştir (15). Krom dumanının, kromatlara duyarlı hale gelmiş kişilerde alerjik dermatite neden olduğu gözlenmiş, Cr^{+6} 'nın gözlenen bu yanıtın nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Kaynakçıların ön kollarında çil benzeri dağınık kahverengi lekeler bildirilmiştir. Lekelerin kaynak maruziyetinin kesilmesinden 3 ila 8 yıl sonra yok olduğu gözlenmiştir (15).

2.4.5. Sinir Sistemi Üzerine Toksik Etkileri

Belirli mesleklerde çalışan işçilerde gözlenen psikiyatrik belirtilerin Pb, Al ve Mn gibi kaynak dumanı bileşenlerine bağlı olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (15).

Kaynak dumanında bulunan Mn manganizm adı verilen klinik nörolojik sendroma neden olmaktadır. Fazla miktarda kaynak dumanına maruz kalan işçilerde, manganizm, Parkinson hastalığı ve diğer önlenebilir nörolojik rahatsızlıkların görülme riski olduğu bildirilmiştir (15, 173).

Park ve ark. (174) köprü iskelelerinin yapımında çalışan kaynakçılarda nörodavranışsal sonuçları incelemişler ve işçilerin nörodavranışsal testlerinde eksiklikler, %63'ünde klinik depresyon, %80'inde anksiyetede artış tespit etmişlerdir.

Cury ve ark. (175) sunduğu bir olgu raporunda önceden sağlık problemi olmayan 5 yaşındaki erkek çocuğunun son 15 gün içinde ilerleyici anoreksi,

sinirlilik, kusma, zihinsel karışıklık, uykusuzluk ve anormal hareketler ile hastaneye başvurduğu bildirilmiştir. Hastanın öyküsünden üç ay önce kaynak garajına bitişik bir eve taşındığı anlaşılmıştır. Nörolojik muayenede konfüzyonel durum, yutma bozukluğu, kavrama refleksi, sağ hemiparezi ve jeneralize miyoklonus saptandığı, kan kurşun düzeyinin normal sınırların yaklaşık 5 kat üstünde olduğu belirtilmiştir (175).

Racette ve ark. (176) çalışmalarında 811 tersane ve fabrika kaynakçısında Parkinsonizm yaygınlığını araştırmış, sonuçları 59 kaynakçı olmayan birey (kontrol-1) ve 118 yeni idiyopatik parkinsonizm hastalığı tanısı konmuş hastadan (kontrol-2) oluşan iki kontrol grup ile karşılaştırmıştır. Kişiler Uluslararası Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği motor alt bölüm 3 (UPDRS3) ile test edilmiştir. Çalışmada kaynağa maruz kalan işçilerde Parkinsonizmin prevalansı %15,6, kontrol-1 grubunda ise %0 bulunmuştur. Kaynakçılarda kaynak maruziyet yılı ve Parkinsonizm arasında U şeklinde bir doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Kaynakçılar ile kontrol-2 grubunun UPDRS3 skorları benzer bulunmuştur (176). Aynı araştırmacıların 2016'da yaptığı başka bir çalışmada, kaynakçılarda yaygın olan Parkinson fenotipinin ilerleyici tipte olup olmadığı, ilerlemenin Mn içeren kaynak dumanına maruziyet derecesi ile ilişkisi araştırılmış ve Mn içeren kaynak dumanına maruziyetin doz bağımlı olarak Parkinsonizm, üst ekstremitte bradikinezi, ekstremitte sertliği, konuşma ve yüz ifadesinde bozulma gibi etkilere neden olduğu iddia edilmiştir (177).

Park ve Berg (2017) 5 yılı aşkın süreyle $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ manganez dumanı ve $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ büyük partiküle tozlara karşılık gelen kaynak dumanına maruziyetin, nörolojik bozukluklarda %1 artışa neden olduğunu ortaya koymuşlardır (174).

İnce çözünür Al parçacıklarına maruziyet ile bilişsel bozukluklar, subjektif bellek ve konsantrasyon güçlükleri, ruh hali değişiklikleri ve beynin elektriksel aktivitesinde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. Kaynakçılarda yapılan bir çok çalışmada da santral sinir sistemindeki olumsuz etkilerin bulguları gösterilmiştir (42).

2.4.6. Kas İskelet Sistemi ve Kemikler Üzerine Toksik Etkileri

Kaynak işçilerinde, sabit bir metal parçası üzerinde kaynak yapmak için parça

etrafında hareket etmek, daha iyi kaynak yapabilmek için yanlış ergonomik duruşlarda kalmak gibi fizyolojik risk faktörleri ve ek olarak, kaynak makinesindeki aşırı titreşim sırt ağrılarına neden olabilmektedir (178).

2.4.7. Böbrekler Üzerine Toksik Etkileri

Kaynak dumanı yüksek konsantrasyonlarda Cd içermektedir. Kaynak dumanına maruziyette Cd böbrek başta olmak üzere çeşitli organlarda hızla konsantre olur. Harisa ve ark. (179) yaptığı çalışmada; kaynakçılar, sigara içen kaynakçılar, diyabetik kaynakçılar, sigara içen diyabetik kaynakçılar ve kontrol şeklinde 10'ar kişilik 5 grup oluşturulmuştur. Toplam 50 kişinin dahil olduğu çalışmada, sistein C, kreatinin, üre ve ürik asit gibi böbrek hasar göstergelerinin plazma düzeylerinin kontrol bireylerine göre kaynakçılarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca kaynak dumanlarına maruz kalmanın yanı sıra sigara ve hiperglisemi varlığında da ölçülen parametrelerin değişimi artmıştır (179). Hambach ve ark. (180) metal dumanlarının işçilerde renal intestinal alkalın fosfataz sentezini ve oksidatif stresi artırdığını göstermişlerdir. 103 Çinli kaynak işçisinde yapılan bir çalışmada solunum havasında bulunan $5-86\mu\text{g}/\text{m}^3$ metal dumanının üriner renal tubuler biyomarker olan β_2 -mikroglobulini önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir (181). Ancak İran'da elektrik ark kaynağı işçilerinde kaynak dumanının böbreklere olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, çalışma grubunda kontrol grubuna kıyasla üriner β_2 -mikroglobulin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir (182).

Güney Tayvan'da bir tersanede çalışan 66 kaynak işçisi ve 12 ofis çalışanı ile yapılan bir çalışmada PM 2,5'e maruziyetin kaynak işçileri için $50,3\ \mu\text{g}$, ofis çalışanları için $27,4\ \mu\text{g}$ olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada böbrek hasarı ile ilişkili KIM-1 (Böbrek hasar molekülü-1) ve nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ile ilişkili yanıt incelenmiş ve üriner Al, Cr, Mn, Fe, Co , Ni seviyeleri ölçülmüştür. Kaynak işçilerinde böbrek hasar parametrelerinin yükseldiği ve Al, Cr, Fe ve Ni seviyeleri anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (181).

2.4.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Toksik Etkileri

Kaynakçılar da dahil olmak üzere inşaat işçileri ile yapılan bir araştırmada, kaynak dumanına maruziyetin gece boyunca kalp hızında değişkenliğe neden olduğu, çalışırken solunan metal parçacıklarının başta aritmiler olmak üzere çeşitli etkilere neden olduğu bildirilmiştir (178).

Kaynakçılar metal oksitlerden oluşan ince parçacıklara yüksek miktarlarda maruz kalmaktadır. Bu partiküle materyallerin kalp hastalığı riskini artırdığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Danimarka'da yapılan prospektif bir çalışmada kaynak işçileri 2006 yılına kadar takip edilmiş ve miyokard enfarktüs gözlenme sıklığı oranı %95 olarak rapor edilmiştir (183). İsveç'te yapılan başka bir çalışmada iskemik kalp hastalığı için standardize mortalite oranı da %95 olarak rapor edilmiştir (184).

Güney İsveç'te 101 kaynakçı ve 127 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada kan basıncı ve endotel fonksiyonu periferik arteriyel tonometri kullanılarak ölçülmüş, C-reaktif protein, LDL, homosistein, serum amiloid A ve sitokinlerin ölçümü için periferik kandan plazma ve serum örnekleri toplanmıştır. Kontrol grubuna göre on kat daha fazla partiküle maruz kalan kaynak işçilerinde sistolik ve diyastolik kan basıncının ortalama 5 mmHg daha yüksek olduğu, IL-8 düzeyinin kaynakçılarda daha yüksek olduğu gözlenmiş ve çalışma yılı ile kan basıncındaki artış arasında anlamlı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla görülen kan basıncındaki bu artışın, kaynak dumanına düşük-orta derecede maruziyetin kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceğini desteklediği bildirilmiştir (185).

2.4.9. Üreme Sistemi Üzerine Toksik Etkileri

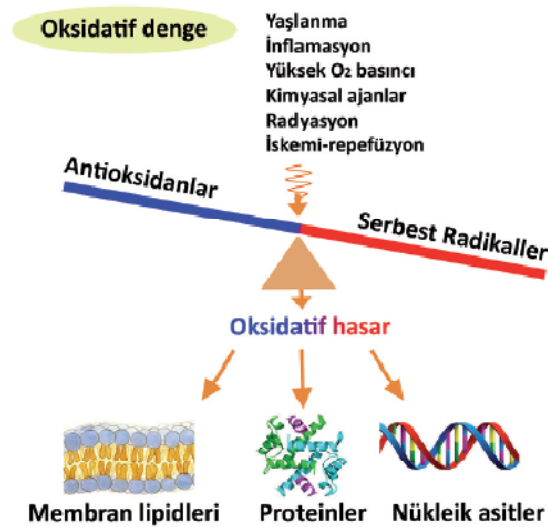
Yapılan araştırmalarda ağır metallere maruz kalan kaynak işçilerinde üreme sistemi bozuklukları kaydedilmiştir. Özellikle Cr dumanına maruz kalan kaynak işçilerinde, solunum yoluyla alınan Cr partiküllerinin, azalmış libido ve sperm sayısı gibi etkileri gözlenmiştir. Sperm kalitesi ve hacmi ile , idrar Cr konsantrasyonu arasında ters ilişki olduğu tespit edilmiştir. Çeşitli epidemiyolojik ve hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, kaynak dumanında bulunan Pb'nun değişen konsantrasyonlarda erkek üreme sisteminde spermatogenezis, sperm işlev

parametreleri ve üreme hormonları gibi parametrelerinde yaygın bir toksisiteye sahip olduğunu göstermektedir (186, 187).

Kaynak işçilerinde yapılan çalışmalarda özellikle paslanmaz çelik ile çalışanlarda sperm miktarının azaldığı ve üreme problemlerinin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Buna bağlı olarak kaynakçı eşlerinin geç gebelik veya çocuk düşürme olaylarında da artış saptanmıştır. Bu tür sağlık sorunları, aynı zamanda Al, Cr, Ni, Cd, Fe, Mn ve Cu gibi metallere, azotlu gazlar ve O₃ gibi gazlara, ısıya ve iyonlaştırıcı radyasyona korunmasız kalındığı durumlarda görülebilmektedir (3).

2.5. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde hücresel metabolizma sırasında oluşan oksidan serbest radikallerdeki artışa karşılık, onları detoksifiye eden antioksidanların yetersiz kalması sonucu redoks sinyalinin ve kontrolünün bozulması veya moleküler hasara neden olacak şekilde oksidatif dengenin bozulmasıdır (188, 189). Yüksek reaktiviteye sahip ROT'leri başta mitokondri olmak üzere hücre organellerinde gerçekleşen normal metabolizmanın veya iskemi-reperfüzyon, yaşlanma, radyasyon, yüksek oksijen basıncı, inflamasyon ve kimyasal ajanlara maruz kalma gibi etkenlerin sonucu olarak üretilebilirler. Oksidatif stres, başta kanser olmak üzere diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, ateroskleroz ve inflamatuvar bozukluklar gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur (188).



Şekil 2.7. Oksidan-antioksidan denge

2.5.1. Serbest Radikaller

Dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, reaktif ve kısa ömürlü molekül, atom veya atom grupları serbest radikal olarak tanımlanmaktadır (190). Serbest radikalın yapısında bulunan bu eşleşmemiş elektronlar, radikale diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girme özelliği kazandırmaktadır (191).

Sebest radikaller oksijen ve azot kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROT) olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri, normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)'dir. Reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak isimlendirilen azot kaynaklılara örnekler ise nitrik oksit ($NO^{\cdot}$), nitrojen dioksittir ($NO_2^{\cdot}$) (191).

Serbest radikaller pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya elektriksel olarak nötral olabilirler. Yörüngelerinde ortaklanmamış elektron bulunan Fe^{+3} , Cu^{+2} , Mn^{+2} ve Mo^{+5} gibi geçiş metalleri serbest radikal olarak kabul edilmemektedir, bununla birlikte serbest radikal oluşumunda önemli rol oyandıkları bilinmektedir. Biyolojik sistemlerde geçiş metallerini (Fe^{+2} ve Cu^{+} gibi metaller) içeren enzimler aracılığı ile moleküler oksijene tek elektronların transferi sonucu oksidasyon reaksiyonları oluşur (192).

Tablo 2.2. Oksijen ve nitrojen kaynaklı sebest radikaller.

Reaktif Oksijen Türleri (ROT)		Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)	
Radikal	Nonradikal	Radikal	Non radikal
Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$)	Nitrik asit (HNO_2)
Hidroksil ($OH^{\cdot}$)	Hipokloröz asit ($HOCl$)	Nitrojen dioksit ($NO_2^{\cdot}$)	Dinitrojen tetroksit (N_2O_4)
Peroksil ($ROO^{\cdot}$)	Hipobromöz asit ($HOBr$)		Dinitrojen trioksit (N_2O_3)
Alkoksil ($RO^{\cdot}$)	Singlet oksijen (1O_2)		Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)

Hidroperoksil ($\text{HO}_2^\bullet$)	Ozon (O_3)		Peroksinitrik asit (ONOOH)
Lipid peroksil ($\text{LOO}^\bullet$)			Nitril klorid (NO_2Cl)
			Alkil peroksinitrit (ROONO)
			Nitrosil katyonu (NO^+)
			Nitroksil anyonu (NO^-)
			Nitronyum katyonu (NO_2^+)

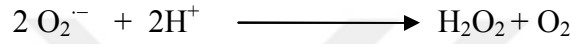
Reaktif oksijen türlerinin oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit ($\text{NO}_2^\bullet$), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar ve çeşitli serbest radikallerin olduğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilir. Hücrede karbon merkezli organik radikaller ($\text{R}^\bullet$), peroksil radikalleri ($\text{ROO}^\bullet$), alkoksil radikalleri ($\text{RO}^\bullet$), tiyol radikalleri ($\text{RS}^\bullet$), sülfenil radikalleri ($\text{RSO}^\bullet$), tiyol peroksil radikalleri ($\text{RSO}_2^\bullet$) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar (192, 193).

Süperoksit anyonu ($\text{O}_2^{\bullet -}$) aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur (188). Oksijenin metabolik süreçler veya UV radyasyon ile aktivasyonu sonucu sonra ortaya çıkan ve çok reaktif olmayan süperoksit anyonu ($\text{O}_2^{\bullet -}$) primer ROT olarak kabul edilir, enzim ve metaller ile doğrudan veya dolaylı olarak "ikincil" ROT oluşturmak için diğer moleküller ile etkileşime girebilir(190). Süperoksit anyonu moleküler oksijenin NAD(P)H oksidazlar ve ksantin oksidazın aracılığı ile indirgenmesi veya mitokondriyal elektron taşıma zincirinin yarı-ubikinon bileşiği gibi redoks-reaktif bileşikler tarafından enzimatik olmayan süreçler ile oluşturulur (190, 194). Süperoksit anyonu hem aktif bir indirgeyici hem de oksidan olarak davranabilir ve sulu ortamda hidroperoksil ($\text{HOO}^\bullet$) radikalini oluşturur. Hidroperoksil radikali düşük reaktivitesine karşın Fe^{2+} 'nın demir-kükürt proteinleri ve ferritinden serbest kalmasına neden olur. H_2O_2 'yi spontan veya enzimatik kataliz ile oluşturmak için dismutasyona uğrar ve metal katalizli OH formasyonu için bir öncüdür (78).

Hidrojen peroksit (H_2O_2), O_2 'den iki elektron veya $\text{O}_2^{\bullet -}$ 'den bir elektron

alması sonucu oluşan peroksitin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucu oluşmaktadır (188). Hücresel kompartımanlarda bulunan ürat oksidaz, glikoz oksidaz ve D-aminoasit oksidaz gibi birçok enzim iki elektronun oksijene transferi ile direkt olarak hidrojen peroksit oluşturur (188).

Biyolojik sistemlerde genellikle $O_2^{\cdot-}$ 'in iki molekülü iki proton alır ve H_2O_2 ile moleküler oksijeni oluşturur. Oluşan ürünler radikal değildir ve bu reaksiyon dismutasyon reaksiyonu olarak bilinir. Dismutasyon reaksiyonu pH 4.8'de hızlı bir şekilde spontan olarak gerçekleşir, öte yandan nötral ya da alkali pH'da nispeten daha yavaş bir şekilde süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir (195).



Hidrojen peroksit serbest radikal olmadığı halde Fe^{+2} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, $O_2^{\cdot-}$ 'nin varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu $OH^\bullet$ radikalini oluşturması nedeniyle ROT kapsamına dahil edilir (195).

Hidroksil radikali hidroksit iyonunun nötral formudur ve en reaktif ROT'dür. (190, 196). Kısa yarı ömrü ve sınırlı difüzyonu nedeniyle etkisi olduğu alana yakın yeredir. Vücuttaki demir regülasyonunun vücutta serbest demir bulunmasına engel olduğu, bununla birlikte oksidatif stres durumunda, süperoksit serbest demir salınmasına neden olur ve bu serbest kalan demir, hidroksil radikali üreten Fenton reaksiyonuna katılabilir (190). Oluştugu yerde tiyoller ve yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikaller oluşturur ve sonuçta hücrede hasara neden olur (188).

Lipidler ve nükleobazlar gibi hücresel bileşenlerin radikaller ile reaksiyonu sonucu organik hihperoksitler ($ROOH$), karbon merkezli organik radikaller ($R^\bullet$), alkoksil radikaller ($RO^\bullet$) tiyol radikalleri ($RS^\bullet$) sülfonil radikalleri ($RSO^\bullet$), tiyoperoksil radikalleri ($RSO_2^\bullet$) oluşur. H_2O_2 'den de miyeloperoksidazlar aracılığı ile tiyo, amino ve metiyonin içeren protein içeriklerini kolayca okside edebilen hipokloröz asit ($HOCl$) ve $O_2^{\cdot-}$ 'in nitrik oksit ile hızlı bir reaksiyon sonucu da peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur (196, 197).

2.5.2. Reaktif Oksijen Bileşiklerinin Kaynakları

Serbest radikaller ve ROT, insan vücudundaki normal temel metabolik süreçler ya da X-ışınları, ozon, sigara, hava kirleticileri ve endüstriyel kimyasallara maruz kalma gibi dış kaynaklar sonucu oluşabilmektedir. Serbest radikaller hem enzimatik hem de enzimatik olmayan reaksiyonların bir sonucu olarak hücrelerde sürekli olarak meydana gelir. Serbest radikallerin kaynağı enzimatik reaksiyonlar; solunum zincirinde, fagositozda, prostaglandin sentezinde ve sitokrom P-450 sisteminde yer alan reaksiyonlardır. Serbest radikaller, oksijenin, iyonizasyon reaksiyonları tarafından başlatılan enzimatik olmayan reaksiyonlarında da oluşabilir (196, 198).

Mitokondriyal elektron taşıma sisteminde toplam mitokondriyal O_2 'nin tüketiminin %2'sinin ROT üretiminde kullanıldığı bildirilmektedir. Mitokondri tarafından üretilen spesifik ROT; $O_2^{\cdot-}$ ve onun dismutasyonu sonucu oluşan H_2O_2 dir. Mitokondri ile ROT üretimi NADH: ubikinon (kompleks I), süksinat: ubikinon (kompleks II) ve ubikinol: sitokrom c oksidoredüktazları (kompleks III) içerebilir (196).

Endojen ve eksojen substratları oksitleyebilen çok sayıda çözünebilir enzim vardır. Bu enzimlerin en bilineni, moleküler oksijeni, doğrudan $O_2^{\cdot-}$ ve H_2O_2 'ye indirgeyebilen ve pürinleri okside eden Mo ve FAD bağımlı oksidoredüktaz olan ksantin oksidazdır (196). Ksantin oksidaz hasarsız dokularda pürinlerin yıkım yolunda hipoksantinden ksantin ve ksantinden ürik asit oluşumu basamaklarında, elektron akseptörü olarak O_2 'den ziyade NAD^+ kullanır. Oksijensizliğe bağlı olarak ADP'nin ATP'ye fosforilasyonunun azaldığı iskemi durumunda ADP yıkılır ve pürin bazı, ksantin oksidazın oksidaz olarak görev yapması ile hipoksantine dönüşür. Hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşürken, O_2 kullanılmakta, böylece O_2 H_2O_2 'e indirgenmektedir. İskemi durumlarında O_2 miktarının az olması nedeniyle önemli bir hasar oluşmaz ancak O_2 seviyesi reperfüzyon sırasında normale döner ve iskemi yerinde ksantin oksidaz etkisiyle fazla miktarda H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ oluşur. Bu durumda ortaya çıkan hasara iskemi/reperfüzyon hasarı denir (199). D-amino asit oksidaz, urat oksidaz, L-hidroksil asit oksidaz ve yağ asidi açıl-CoA oksidaz gibi peroksizomal enzimler de çok önemli hücre içi H_2O_2 üreticileridir (196,211, 213).

Oluşan H_2O_2 yüksek aktiviteye sahip katalaz enzimi ile suya ayrıştığından dolayı peroksizomlardan sitozole geçebilen miktar bilinmemektedir (200) .

Fagositik hücreler, NADPH oksidazın aracılık ettiği oksidatif patlama sonucunda yüksek miktarlarda ROT üretebilir (196). Fagositik hücrelerin uyarılması sonucu fosfolipaz ve protein kinaz aktive olurken, plazma membranından araşidonik asit salınır. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli ara serbest radikal ürünler meydana gelir (201). Oluşan serbest radikaller, fosfolipaz aktivasyonu yoluyla prostaglandin E_2 , prostaglandin F_2 , 6-keto prostaglandin $F_{1\alpha}$ ve tromboksan B_2 sentezine neden olur. Prostaglandin E_2 ve I_2 (prostasiklin) de adenilat siklazı aktive ederek cAMP sentezini artırır. Özellikle Fe ve Cu olmak üzere geçiş metalleri, fizyolojik şartlarda elektron alış veriş yaparak oksidoredüksiyon reaksiyonlarında görev alırlar. Geçiş metalleri bu özellikleri nedeniyle serbest radikal reaksiyonlarını hızlandıran katalizör vazifesi görürler. Demir ve bakır, tiyollerden tiyol sentezini H_2O_2 ve $O_2^{\cdot-}$ den $OH^{\cdot}$ sentezini katalizlerler (201).

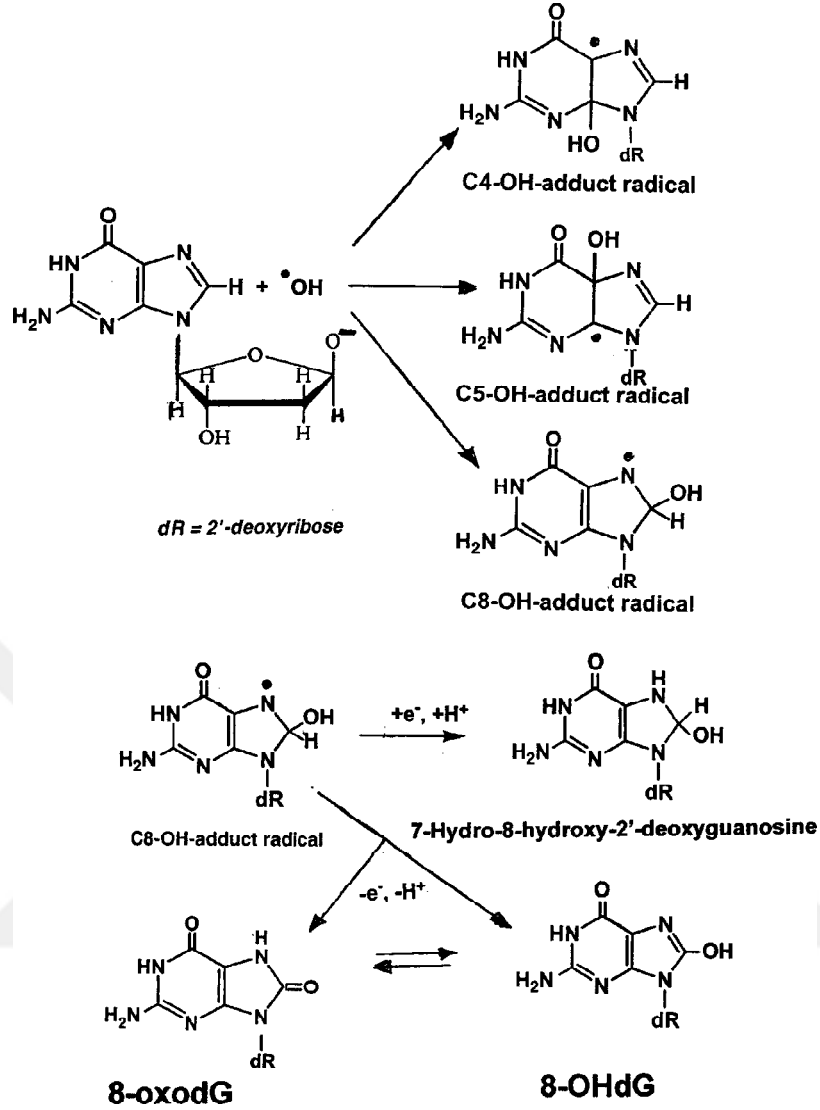
Hücre ve organellerin membranlarında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif hasara maruz kalması sonucu lipid peroksidasyonu (LP) gelişir. Yüksek reaktiviteye sahip bir serbest radikal çoklu doymamış yağ asitleri yapısındaki metilen grubundan bir hidrojen atomu koparır, böylece karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron kalır ve karbon merkezli bir lipid radikali oluşur. Bu ürünün daha sonra O_2 ile birleşmesi sonucu peroksil ve alkoksil radikalleri meydana gelir. Oluşan bu radikaller çoklu doymamış yağ asitleri yapısından hidrojen atomu koparıp zincir reaksiyonu başlatabilirler. Peroksidasyon olayında oluşan ara ve son ürünler lipid peroksitleri, MDA, 4-hidroksinonenal gibi aldehit yapıları bileşikler, alkoksil ve peroksil radikalleridir (197). Malondialdehit ROT'lerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu esnasında doğal olarak oluşan bir aldehittir. Bakteri hücreleri ve memeli hücrelerinde mutajenik etkisi ve sıçanlarda karsinojenik etkisi vardır (197, 202). Doymamış yağ asitlerinden türeyen lipid peroksitleri karasızdırlar ve MDA de dahil bir dizi karmaşık reaktif karbonil bileşiklerine parçalanırlar (203).

Serbest radikallerin hücre içi hedefleri lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi biyolojik önemi büyük olan moleküllerdir . Proteinlerin tüm amino asit yan zincirleri, özellikle sistein ve metionin, ROT / RNT'nin etkisiyle oksidasyona duyarlıdır (190). Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) ve $OH^{\cdot}$ sitoplazma, mitokondri, çekirdek

ve endoplazmik retikulum membranlarında LP'nu başlatır. Membranlarda LP meydana gelmesi sonucu membran geçirgenliği artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer amino asitler okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur (192, 197, 200). Organizmada yer alan protein ve enzim yapılarını bozarak, DNA ile etkileşerek, DNA sarmal kırıklarına ve DNA katım ürünlerinin oluşumuna neden olarak, membran lipidlerini parçalayarak, hücre büyüklüğünü bozar ve hücre ölümüne kadar gidebilen hasara neden olurlar (200).

Serbest radikallere bağlı hücre hasarının birçok patolojik olayda ve hastalıkta payı olduğu iddia edilmektedir. İskemi/reperfüzyon hasarı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, akut renal yetmezlik, diyabet, anfiyem/bronşit, kanser, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı gösterilmiştir (205, 206, 210).

Hidroksil radikali hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz dizisi gibi DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girerek zarar verebilir (190). Reaktif oksijen türleri genetik materyalde yirmiden fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açabilmektedir. 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OH-dG) ROT'nin DNA'da yapmış olduğu bu 20 oksidatif baz hasarından biridir. Guanin DNA'daki en düşük iyonizasyon potansiyeline sahiptir ve oksidasyona en yatkın bazdır. Bu özelliğinden dolayı oldukça reaktif olan hidroksil radikali guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile kolayca reaksiyona girer. Hidroksil radikalının 8. karbon atomuna katılması ile oluşan ürün, bir elektronunu ve bir protonunu kaybederek 8-OH-guanozine veya onun nükleosid formu olan 8-OH-2-deguanozine okside olur (204, 205) (Şekil-2.8).



Şekil 2.8. 8-OH-dG oluşumu (205)

DNA'nın diğer nükleobazları da benzer şekilde hidroksil radikali ile reaksiyona girer, ancak 8-OH-dG lezyonu en sık rastlanan DNA lezyonudur. Bunun nedeni nispeten kolaylıkla oluşmasıdır. Mutajenik olması nedeniyle de karsinogenезin potansiyel bir biyo belirteçidir. 8-OH-dG DNA'nın replikasyonu esnasında $GC \rightarrow TA$ transformasyon mutasyonlarına neden olur (206).

2.5.3. Antioksidan Savunma Sistemi

Reaktif oksijen türleri oluşumunu önlemek ve olası oksidatif hasarı engellemek ya da geciktirmek üzere organizmada etkili olan savunma sistemlerine veya bileşiklere antioksidan denilmektedir (207). Antioksidanların oksidatif strese karşı koruyuculukları, ROT'ne karşı reaktivitelerine bağlıdır (208). Antioksidanlar; serbest radikalleri süpürerek , antioksidan savunma enzimlerinin aktivitesini arttırarak ya da redoks hemostazındaki biyokimyasal olayları etkileyerek etki gösterir. Bir çok rahatsızlığa karşı koruyucu olduğu varsayılan antioksidanlar ile ilgili çalışmalar in vitro yapılmış olup, in vivo çalışmalardan elde edilen bilgiler sınırlıdır (208).

Antioksidanlar, endojen ve eksojen olmak üzere iki grup altında toplanabilirler. Endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki çeşittir (209-211). Enzimatik antioksidanlar; glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz (KAT), süperoksit dismutaz (SOD)'dır. Enzimatik olmayanlara glutatyon, melatonin, transferrin örnek verilebilir (210) .

i. Glutatyon

Glutatyon (γ -glutamilsisteinilglisin) (GSH, redükte glutatyon) bitkiler ve hayvanlarda yaygın bulunan bir tripeptittir (212). Glutatyonun %99'undan fazlası indirgenmiş haldedir (213). Hücre içi proteinlerin, sistein, dihidrolipoat ve koenzim A gibi moleküllerin tiyol gruplarının, askorbat, α -tokoferol gibi antioksidan moleküllerin korunmasında, ayrıca DNA'da ribonükleotidlerin indirgenmesinde kullanılır (214, 215). Ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda glutatyon transferaz için nükleofilik ko- substrat görevi görür (216). Hücrelerin oksidatif hasara, toksik bileşiklere, radyasyona karşı korunmasında, bazı ilaçların inaktivasyonunda, östrojen, prostaglandin ve lökotrienler gibi bazı endojen bileşiklerin metabolik işlemlerinde ve amino asit transferi ve protein sülfhidril redüksiyonunun idamesinde görev alır (217).

ii. Glutasyon peroksidaz

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), hücre sitoplazmasında yer alan H_2O_2 dahil hidroperoksitlerin redüksiyonunu katalizleyen antioksidan bir enzimdir. Bu reaksiyonda redükte glutasyonu kullanır ve hücreyi oksidatif hasara karşı korur. Glutasyon peroksidaz, dört protein alt biriminden oluşur. Her bir alt birim bir selenyum atomu içerir (218). Glutasyon peroksidaz, elektron kaynağı olarak GSH'nu kullanarak peroksit substratlarını metabolize eden bir enzimdir. Glutasyon peroksidazın; aktif bölgesinde selenyum içeren selenyuma bağımlı glutasyon peroksidaz (Se-GPx) ve selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz olmak üzere iki ana tipi bulunmaktadır. Se-GPx, H_2O_2 ve organik hidroperoksitlere karşı etkilidir. Selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz ise daha çok organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde faaliyet gösterir (219, 220).

Glutasyon peroksidazın aracılık ettiği oksidoredüksiyon reaksiyonunda redükte GSH, hidrojenini verir ve peroksit substratını indirger. Sonuçta kendisi okside olur ve glutasyon disülfid (GSSG) meydana gelir (221).



iii. Glutasyon redüktaz

Glutasyon redüktaz (GR) enzimi, flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren bir flavoproteindir. Okside glutasyonun (GSSG) disülfid bağlarına NADPH'nin bir elektronunu aktararak redükte GSH'a dönüştürür. NADPH serbest radikal hasarını engellemek için gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat (pentoz fosfat) yoludur (209). Organizmada GSH/GSSG oranının yüksek olması antioksidan kapasite açısından önemlidir.

iv. Katalaz

Katalaz (KAT) normal aerobik metabolizma veya patojenik ROT oluşumu sonucu meydana gelen serbest radikallerin ve H_2O_2 'in detoksifikasyonunda görev alan antioksidan bir enzimdir. Dört protein alt birimden meydana gelir. Her bir alt birim, bir hem grubu ve bir NADPH molekülü içerir (222). Katalaz, çoğunlukla peroksizomlarda, daha az olarak da mitokondri ve endoplazmik retikulumda bulunur.

Hidrojen peroksitin, H_2O ve O_2 'ne dönüşümünü katalize eder (223).

v. Superoksit dismutaz

Üç tipi bulunan SOD ROT'a karşı ilk savunma elemanı olan metaloenzimdir (240). Süperoksit anyonunun O_2 ve H_2O_2 'e dismutasyonunu katalizler. Süperoksit dismutazın üç tipi metal içeriğinden kaynaklanmıştır. Bunlar; bakır/çinko içeren SOD, manganez içeren SOD ve demir içeren SOD'dır. Cu/ZN SOD sitozolde, Mn SOD mitokondri ve hücre dışı sıvıda bulunur (218).

2.6. Kaynak Dumanından Korunma Yöntemleri ve Yasal Düzenlemeler

Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre iş sağlığı; bütün mesleklerde çalışanların; bedensel, ruhsal ve sosyal iyilik hallerinin korunması, geliştirilmesi, en üst düzeyde sürdürülmesi, işin kişiye, işçinin de işine uyumunun sağlanması ve bu amaca ulaşmak için iş ortamının, sağlık ve güvenliği geliştirecek şekilde düzenlenmesidir. İş güvenliği kapsamında iş kazalarını önlemek ve güvenli çalışma ortamını sağlamak için alınacak önlemler yer almaktadır (224). Türkiye'de iş güvenliği ve sağlığı ile ilgili uygulamaların yasal dayanağı 6331 sayılı 30.06.2012 tarihli Resmi Gazete'de yayınlanan İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'dur.

İş sağlığı kapsamında, meslek hastalıkları ve işle ilgili hastalıklar olmak üzere iki tanımdan söz edilmektedir. Meslek hastalığı işin yürütümü esnasında işyeri ortamından kaynaklı maruziyetler sonucu ortaya çıkan nedensel bir ilişkinin olduğu hastalıktır. İş ile ilgili hastalıklar ise sadece bilinen ve kabul edilen meslek hastalıkları değil, aynı zamanda oluşumunda ve gelişiminde çalışma ortam ve biçiminin diğer sebepler arasında önemli bir etmen olduğu hastalıklardır. 16.06.2006 tarihli 5510 sayılı Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nda da meslek hastalığı; sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal engellilik halleri olarak tanımlanmıştır (225).

Meslek hastalıkları için yetkilendirilmiş sağlık hizmet sunucuları; meslek hastalıkları hastaneleri, kamu üniversite hastaneleri ve Sağlık Bakanlığı eğitim ve araştırma hastaneleridir. Yetkili hastaneye sevk edilen hastanın tanı alması

durumunda iş veren, bildirim yapar ve teftiş dosyası hazırlanır. Dosya Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Meslek Hastalıkları Tanı Kurulu'na gider. Onaylanan dosyada iş göremezlik oranı belirlenir. Oranın %10'u geçmesi durumunda iş göremezlik ödeneği bağlanır ve meslek hastalığı kesinleşir.

Türkiye'de meslek hastalıkları listesi Sosyal Sigortalar Kanunu Sağlık İşlemleri Tüzüğü'nde yer alır. Bu listeye göre beş grup meslek hastalığı tanımlanmıştır;

- A- Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları,
- B- Mesleki cilt hastalıkları,
- C- Pnömonyozlar ve diğer solunum sistemi hastalıkları,
- D- Mesleki bulaşıcı hastalıklar,
- E- Fiziki etkenlerle gelişen meslek hastalıkları.

Bu tüzükte meslek hastalığı tanısı konabilmesi için gereken kriterler belirlenmiştir. Bunlar; hastalık ile işin veya çalışma ortamının arasında zorunlu nedensellik ilişkisi olması, kişinin SGK sigortası olması, hastalığın meslek hastalıkları listesinde yer alması, kişinin ilgili hastalık için maruziyet değerinin üstünde maruziyetinin olması, hastalığın yükümlülük süresi içinde ortaya çıkması ve hastalığın yetkili hastanelerde hekim raporu ile belirlenerek sağlık kurulu tarafından onaylanmasıdır (225). 506 sayılı kanuna göre, tespit edilmiş olan hastalıklar listesi dışında herhangi bir durumun meslek hastalığı sayılıp sayılmaması üzerinde çıkabilecek uyuşmazlıklar Sosyal Sigortalar Kurumu Yüksek Sağlık Kurulunca karara bağlanır.

Kaynak işçiliği kapsamında yer alan faaliyetler, endüstrideki geniş kullanıma bağlı olarak her geçen yıl artmaktadır. Bu artışa bağlı olarak kaynak işleminde yaşanan sağlık ve güvenlik sorunlarının da artması beklenmektedir. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun istatistiklerine göre 2014 yılı'nda 221366 iş kazası gerçekleşmiş ve 494 meslek hastalığı kaydedilmiştir. Yaşanan iş kazalarında 1626 kişi hayatını kaybetmiştir (226, 227).

Ülkemizde kaynaklı imalat yapan bir çok işletme olduğu ve bunların büyük çoğunluğunun küçük ve orta boyllu işletmeler olduğu bildirilmektedir. SSK yıllık istatistikleri incelendiğinde iş kazası ve meslek hastalıklarının küçük işletmelerde

daha yüksek oranda gerçekleştiği gözlenmektedir (228). Kaynak işlerinde bir çok tehlike mevcuttur. Bunlar elektrik, elektromanyetik alan, ışınlar, yangın ve patlamalar, kaynak dumanı, sıcak yüzey, kullanılan gazlara bağlı tehlikeler, taşlama işlemlerine bağlı tehlikeler, çekiçleme ve darbeleme işlemine bağlı tehlikeler, ergonomik zorlanmalar, gürültü, kapalı ortamda çalışma ve yüksek platformlarda çalışmaya bağlı tehlikelerdir (228, 229).

Elektrik çarpması kaynak esnasında en çok makine boşta iken yaşanmaktadır. Ayrıca topraklama hattının olmaması, bağlantının yapılmaması veya şebeke geriliminin yanlışlıkla iş parçasına bağlanması durumlarında, kaynak aletlerindeki izolasyon bozukluklarında ve çalışılan ortamın ıslak rutubetli olması durumlarında da elektrik çarpmaları yaşanabilmektedir. Elektrik çarpmasına karşı alınabilecek önlemler; kabloların fiziksel hasara uğramayacak ve ıslak alanlardan uzak yerlerden geçirilmesi, elektrot kutusunun hasarsız olmasını garanti altına almak için periyodik olarak kontrol edilmesi, kaynak penslerinin akımı geçirmeyecek şekilde izole edilmesi, topraklamanın yapılması, nemli alanlarda metale teması önlemek için lastik veya tahta altlıkların kullanılması, kaçak akım rölesinin kullanılması ve kullanılmadığı durumlarda elektriğin kesilmesidir (227). Elektrik kabloları ya da yüzeyler arasında, akımın geçtiği iletken çevrede, elektromanyetik alan oluşmaktadır. Çalışma sırasında bu alandan uzakta olmaya özen göstermelidir (227).

Kaynak esnasında ark enerjisinden kaynaklı kızıl ötesi ve mor ötesi ışınlar oluşmaktadır ve bu ışınların gözde, deride zararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Işınlardan korunmak için kişisel korunma önlemleri alınmalıdır. Çevredekilerin zarar görmemesi için, işin yapıldığı alan paravanla çevrilmeli veya uygun uzaklık mesafesinde çalışılmalıdır (229).

Kaynak işlemi sıcak bir işlem olup, işlem esnasına oluşan kıvılcımlar ve oluşan sıcak yüzey, yakınlardaki başka yanıcı maddeleri tutuşturabilir. Etraftaki yanıcı toz, gaz ya da sıvıların ortamdaki oksijen miktarına bağlı olarak oluşan kıvılcımların etkisiyle patlamalar yaşanabilir. Yangın ve patlamalar için alınabilecek önlemler; sigara içiminin kısıtlanması, açık alevin yasaklanması, kıvılcım sıçramalarına karşı önleyici fiziksel önlemler alınması, yanmaz malzeme ve mekanlar kullanılması, tüplerin basınç patlamaları ve gaz patlamalarına karşı zincirlenmesi, oksijen kaçaklarının önlenmesi, aletlerde kaçak olmadığının kontrol

edilmesi, yangın alarmı, yangın söndürme cihazı, yangın battaniyesi gibi malzemelerin hazır bulundurulmasıdır (227, 229).

Kaynak işlemleri esnasında temel tehlike, ortam havasını kirleten toz ve gazların meydana getirdiği kirliliktir. 6331 sayılı kanun kapsamında çalışanların yaptıkları iş nedeniyle toz maruziyeti yaşayabilecekleri iş yerlerinde, maruziyetin önlenmesi ve çalışanların tozdan kaynaklanan tehlikelerden korunması için gerekli tüm tedbirlerin alınması amacıyla 05.11.2013 tarihinde Tozla Mücadele Yönetmeliği yürürlüğe girmiştir. Bu yönetmelik ile uygun iş organizasyonunun yapılması, toplu koruma yöntemlerinin uygulanması, toz çıkışı önleyecek uygun mühendislik yöntemlerinin kullanılması, iş yerinin çalışma şekli ve yapılan işe göre ihtiyaç duyulan yeterli temiz havanın bulunması, alınan önlemler yetersiz kaldığında çalışanlara uygun kişisel koruyucu donanımın verilmesi ve kullanılmasını sağlamak zorunlu kılınmıştır. Alınan önlemlerin etkililiği ve sürekliliği için yeterli kontrol ve denetimler ile birlikte risk değerlendirmesi de yapılmalıdır (38). Kaynak işlemi esnasında ortaya çıkan hava kirleticiler ortamda bulunanları doğrudan etkilerken, uzakta bulunanları da dolaylı yoldan etkiler. Bu kirleticilerin uzaklaştırılabilmesi ve izin verilen sınırlara düşürülebilmesi için uyulması gereken kurallar vardır. Bunlar; kaynakçı başına 284 m³ hava sağlanması, tavan yüksekliğinin 5 m'den fazla olması, mümkün olduğunca kapalı ortamda çalışılmaması, çalışılan ortamda hava akımını engelleyecek fiziksel yapılanmanın olmaması, genel havalandırma ile beraber lokal havalandırmanın da kullanılması, kullanılan lokal havalandırmanın kaynağa 60 cm uzaklıkta ve 30m/dk hızda olması, kaynak işinin ayrı bir bölümde yapılmasıdır (228).

Bu önlemlere ek olarak basınçlı tüplerden kaynaklanabilecek tehlikeler için tüp, manometre ve hortumların düzenli kontrolü, kurulan platformlardaki risklere karşı platformların eğitimli kişiler tarafından ve standartlara uygun malzemeler ile kurulması gibi önlemler de sayılabilir (229).

Kaynak işlemleri esnasında oluşan bireysel maruziyetten korunmak için çalışanların; çalışılan ampere uygun maske, başlık, koruyucu elbise, güvenlik ayakkabısı, deri önlük, koruyucu tozluk, alçak gerileme dayanıklı eldiven, koruyucu gözlük, gürültüye karşı kulak koruyucu tıkaçlar gibi koruyucu ekipmanları kullanmaya özen göstermesi gerekmektedir (227, 229).

Karşılaşılan bu tehlikeler ve buna bağlı yaşanacak sağlık sorunlarını

kısıtlamak için çeşitli yasal düzenlemeler ile bazı sınırlamalar getirilmeye çalışılmıştır. 16.06.2004 tarih ve 25494 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Ağır ve Tehlikeli İşler Yönetmeliği eki olan cetvelde kaynak işlerinde kadınlar ve 18 yaş altı çocukların çalıştırılmayacağı bildirilmiştir. 15.04.2004 tarih ve 25434 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Sağlık Kuralları Bakımından Günde Ancak Yedibuçuk Saat veya Daha Az Çalıştırılması Gereken İşler Hakkında Yönetmelik" gereğince, her çeşit koruyucu gaz altında yapılan kaynak işleri ile toz altı kaynak işlerinde çalışan işçilerin günde yedibuçuk saat çalışabileceği belirtilmiştir (227).

İş güvenliğini sağlamak her ne kadar yasal bir sorumluluk olsa da aynı zamanda insani bir görevdir. Hem çalışanlar hem de iş verenler riski en aza indirebilmek için korucu önlemlere gereken özeni göstermelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

2-(N-morfolino)etan Sulfonik Asit	Sigma - Aldrich
4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol-purpural	Sigma - Aldrich
5-5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit (DTNB))	Sigma - Aldrich
Asetik Asit	Sigma - Aldrich
Katalaz Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Fötal Sığır Serum (FCS)	Biological Industries
Formaldehit	Sigma - Aldrich
Glutasyon Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Glutasyon Peroksidaz Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Glutasyon Redüktaz Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Hidrojen Peroksit	Sigma - Aldrich
8-OHdG Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Kuman Hidroperoksil	Sigma - Aldrich
Malondialdehit Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Metafosforikasit	Sigma - Aldrich
Polisorbat 20	Sigma - Aldrich
Süperoksit Dismutaz Ölçüm Kiti	Cayman Chemical
Sodyum Dodesil Sülfat	Sigma - Aldrich
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma - Aldrich
Sodyum Klorür (NaCl)	Merck
Tiyobarbitürik Asit	Sigma - Aldrich

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Buz Kırma Makinesi	Scotsman
Buzdolabı	Beko
Deiyonize Su Cihazı	Barnstead
Derin Dondurucu (-20°C)	Ariston

Derin Dondurucu (-80°C)	Revco
Distile Su Cihazı	Mes
Etüv	Dedeoğlu
Hassas Terazı	Toledo Mettler
Mikropipetler (1-10 µl, 0,5-40 µl, 40-200 µl, 200-1000 µl, 1-5 ml)	Gilson, Biohit, Eppendorf
Mikrosantrifüj	Hettich
Santrifüj	TD3 Centrifuge, Janetzki T30
Sekiz kanallı mikropipet (50-300 µl)	Eppendorf
Spektrofotometre/Spektrofluorometre	Molecular Devices SpectraMax M2
Steril enjektör (2 ve 10 ml'lik)	Set inject
Su Banyosu	Termal Lab. Aletleri
Terazi	Schimadzu Libror EB330D
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H
Vorteks	Heidolph Reax 2000
Yatay Çalkalayıcı	Edmund Bühler

3.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1. Glutasyon Peroksidaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Deney Tamponu (10X) :

GSH-Px ölçüm kiti içerisinde bulunan, 3 ml deney tamponu içeren küçük şişeler 27 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1 X çözelti, 5mM EDTA içeren 50 mM Tris-HCl (pH:7,6) tamponudur. 4°C'de 6 ay dayanıklıdır.

Örnek Tamponu (10X):

2 ml örnek tamponu 18 ml su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1X çözelti, 5 mM EDTA ve 1 mg/ml BSA içeren 50 mM Tris-HCl (pH 7,6) tamponudur.

4°C’de 6 ay dayanıklıdır.

Glutasyon Peroksidaz (Kontrol):

Glutasyon Peroksidaz ölçüm kiti içerisinde 50 µl sığır eritrosit GSH-Px içermektedir. 10 µl sığır eritrosit GSH-Px başka bir küçük şişeye alınır ve 490 µl 1X örnek tamponu ile seyreltilir, buz üzerinde (-20 °C) tutulur. Seyreltilmiş enzim buz üzerinde 4 saat dayanıklıdır.

Ko-Substrat Karışımı:

Kit içerisinde liyofilize NADPH, GSH ve GR içeren küçük şişeler bulunmaktadır. Her bir küçük şişeye 6 ml distile su eklenerek çözülür. Deney esnasında oluşturulan reaktif 25°C’de bekletilir. 4°C’de 2 gün dayanıklıdır.

Kümen-Hidroperoksit (C₉H₁₂O₂):

Kit içerisinde 2,5 ml kümen hidroperoksit kullanıma hazır halde sunulmuştur. -20°C’de saklanmalıdır

3.3.2. Glutasyon Redüktaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Deney Tamponu:

Kit içerisinde bulunan 2 ml deney tamponu 18 ml distile su ile seyreltilir.

Örnek Tamponu:

Kit içerisinde bulunan 2 ml örnek tamponu 18 ml distile su ile seyreltilir.

Glutasyon Redüktaz (Kontrol):

10 µl GR enzimi küçük şişeye alınır ve 990 µl örnek tamponu ile seyreltilir ve buz üzerinde tutulur.

GSSG:

Kullanıma hazır olarak sunulmuştur.

NADPH :

Liyofilize NADPH içeren küçük şişeler 2 ml distile su eklenerek çözülür ve vorteksle karıştırılır. Elde edilen çözelti deney boyunca 25°C'de tutulmalı daha sonra 4°C'de saklanmalıdır. 40 kuyucuğa yetecek kadar çözelti hazırlanır.

3.3.3. Katalaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

Deney Tamponu (10X):

2 ml deney tamponu 18 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1X çözelti, 100 mM potasyum fosfat (pH 7,0) tamponudur. 4°C'de 2 ay dayanıklıdır.

Örnek Tamponu (10X):

5 ml örnek tamponu 45 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1X çözelti, %0,1 sığır serum albümin ve 1mM EDTA içeren 25 mM potasyum fosfat (pH:7,5) tamponudur. 4°C'de 2 ay stabildir.

Formaldehit Standartı:

Kit içerisinde 4,25 M formaldehit stok çözeltisi bulunmaktadır. Bu stok çözeltinin 10 µl'si 9,99 ml 1X örnek tamponu ile seyreltilir ve 4,25 mM ara stok çözeltisi elde edilir. Ara stok çözeltisinden 7 adet tüpe (A-G) 0 µl, 10 µl, 30 µl, 60 µl, 90 µl, 120 µl, 150 µl alınır ve 1X örnek tamponundan sırasıyla 1000 µl, 990 µl, 970 µl, 940 µl, 910 µl, 880 µl ve 850 µl alınarak seyreltilir. 0, 5, 15, 30, 45, 60, 75 µM konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlanır.

Katalaz (Kontrol):

Liyofilize sığır karaciğer katalazı içeren küçük şişelere 2 ml örnek tamponu eklenir ve vorteksle karıştırılır. Çözölmüş enzimden 100 µl alınır ve 1,9 ml örnek tamponu ile seyreltilir.

Potasyum Hidroksit:

Kit içerisinde 4 ml 10 M potasyum hidroksit kullanıma hazır olarak sunulmuştur. 4°C'de 3 ay dayanıklıdır.

Hidrojen Peroksit:

Kit içerisinde bulunan 8,82 M hidrojen peroksit çözeltisinden 40 µl alınır ve 9,96 ml distile su ile seyreltilir. Çözelti 2 saat dayanıklıdır.

Purpald (Kromojen):

Kit içerisinde 0,5 M hidroklorik asit içinde hazırlanmış 4 ml *4-amino-3-hidrazino-5-merkapt-1,2,4-triazol-purpald* kullanıma hazır olarak sunulmuştur.

Potasyum Periyodat:

0,5 M potasyum hidroksit içerisinde 1,5 ml potasyum periyodat kullanıma hazır olarak sunulmuştur.

3.3.4. Süperoksit Dismutaz Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler**Deney Tamponu (10X):**

3 ml deney tamponu 27 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1X çözelti; 0,1 mM dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA) ve 0,1 mM hipoksantin içeren 50 mM Tris-HCl (pH 8,0) tamponudur. 4°C'de 2 ay dayanıklıdır.

Örnek Tamponu:

2 ml örnek tamponu (50 mM Tris-HCl (pH 8,0) tamponu) 18 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. 1X örnek tamponu SOD standartlarını hazırlama, ksantin oksidaz ve SOD örneklerini seyreltme işlemlerinde kullanılır. 4°C'de 6 ay dayanıklıdır.

Radikal Detektör:

Kit içinde hazır haldeki 250 µl tetrazolyum tuz çözeltisinden 50 µl başka bir küçük şişeye alınır ve 19,95 ml 1X deney tamponu ile seyreltilir. Kalay folyo ile

kapatılır. 2 saat dayanıklıdır.

SOD Standartı:

20 µl SOD stok çözeltisi 1.98 ml 1X örnek tamponu ile seyreltilir ve SOD stok çözeltisi elde edilir. Seyreltilmiş SOD stok çözeltisinden sırayla 7 tüp (A-G) olacak şekilde 0 µl, 20 µl, 40 µl, 80 µl, 120 µl, 160 µl, 200 µl alınır ve 1000 µl, 980 µl, 960 µl, 920 µl, 880 µl, 840 µl ve 800 µl örnek tamponu ile seyreltilir. 0; 0,005, 0,010; 0,020; 0,030; 0,040; 0,050 U/ml SOD aktivitesine sahip bir dizi standart çözelti hazırlanır. Standart çözeltiler taze hazırlanmalıdır.

Ksantin Oksidaz:

Kit içinde bulunan 150 µl ksantin oksidaz enziminden 50 µl alınır ve başka bir küçük şişeye konulur, üzerine 1,95 ml 1X örnek tamponu konularak seyreltilir. Seyreltilmiş enzim buz üzerinde muhafaza edilir ve 1 saat dayanıklıdır.

3.3.5. Glutasyon Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

2-(N-morfolin)etanosülfonik Asit (MES) Tamponu (2X):

Kullanımdan önce 60 ml tampon (0.4 M 2-(N-morfolino)etansülfonik asit ve 2mM EDTA içeren tampon) 60 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir.

GSSG Standartı:

Kit içinde MES tamponu içinde 2 ml GSSG (25 µM) kullanıma hazır halde sunulmuştur. 0-4°C'de 2 1 yıl dayanıklıdır. GSSG stok çözeltisinden 8 tüpe (A-H) sırasıyla 0 µl, 5 µl, 10 µl, 20 µl, 40 µl, 80 µl, 120 µl, 160 µl alınır ve sırasıyla 500 µl, 495 µl, 490 µl, 480 µl, 460 µl, 420 µl, 380 µl, 340 µl 1X MES tamponu ile seyreltilir. 0; 0,25; 0,50; 1,0; 2,0; 4,0; 6,0; 8,0 µM konsantrasyonlarda GSSG standartları hazırlanır. 0-4°C'de 2 hafta dayanıklıdır.

Ko-Faktör Karışımı:

Liyofilize NADP⁺ ve glukoz-6-fosfat içeren küçük şişeler 0,5 ml su ile çözülür ve iyice karıştırılır. 0-4°C'de 2 hafta dayanıklıdır.

Enzim Karışımı:

Kit içerisinde 0,2 ml tampon içinde GR ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz içeren küçük şişe bulunmaktadır. 1X MES tampon çözeltisinden 2 ml eklenerek seyreltilir. 0-4°C'de 2 hafta dayanıklıdır.

5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB):

Kit içinde bulunan liyofilize halde 5,5'-ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB, Ellman's reaktifi) içeren küçük şişeye 0,5 ml su eklenir ve toz çözülür. Elde edilen çözelti 10 dakika içinde kullanılmalıdır.

3.3.6. Malondialdehit Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler**Tiyobarbitürik Asit:**

Renk reaktifi hazırlamakta kullanılmak üzere 2 g tiyobarbitürik asit (TBA) hazır şekilde kit içinde sunulmuştur.

Asetik asit:

Renk reaktifi hazırlamakta kullanılmak üzere 40 ml asetik asit 160 ml distile su ile seyreltilir. Oda sıcaklığında 3 ay dayanıklıdır.

Sodyum Hidroksit (10X):

20 ml NaOH 180 ml distile su ile seyreltilir ve 1X çözelti elde edilir. Renk reaktifi hazırlamak için kullanılır. Oda sıcaklığında 3 ay dayanıklıdır.

Malondialdehit Standartı:

500 µM sulu MDA çözeltisi standart eğriyi hazırlamak için kit içinde hazır şekilde sunulmuştur. 250 µl MDA stok çözeltisi, 750 µl distile su ile seyreltilmiş ve 125 µM ve 125 µM ara stok çözeltisi elde edilmiştir. Ara stok çözeltisi sırasıyla 8 tüpe (A-H) 0 µl, 5 µl, 10 µl, 20 µl, 40 µl, 80 µl, 200 µl ve 400 µl ve sırasıyla 1000 µl, 995 µl, 990 µl, 980 µl, 960 µl, 920 µl, 800 µl ve 600 µl distile su ile karıştırılır ve 0; 0,625; 1,25; 2,5; 5; 10; 25; 50 µM konsantrasyonlarında MDA standartları hazırlanır.

Sodyum Dodesil Sülfat Çözeltisi:

Sodyum dodesil sülfat çözeltisini içeren küçük şişeler kullanıma hazır olarak sunulmuştur.

Renk Reaktifi:

24 adet örnek için; 530 mg TBA tartılır ve 50 ml seyreltilmiş asetik asit çözeltisi içeren behere eklenir. Üzerine 50 ml seyreltilmiş sodyum hidroksit eklenir ve TBA tamamen çözünene kadar karıştırılır. Çözelti 24 saat dayanıklıdır

3.3.7. Plazma 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

ELISA Tamponu:

Kit içerisinde hazır olarak bulunan konsantre ELISA tamponu (10X), 90 ml ultra saf su ile seyreltilerek hazırlanır.

Yıkama Tamponu:

Konsantre yıkama tamponu (400X), 2 litre ultra saf su ile seyreltildikten sonra 1 ml Polisorbat 20 eklenerek hazırlanır.

8-OHdG Standart Çözeltileri:

100 µl konsantre standart çözeltisi, 900 µl ultra saf su ile karıştırılarak 30 ng/ml'lik stok çözelti elde edilir. Daha sonra ELISA tamponu ile seyreltme yapılarak, 3000 pg/ml, 1333 pg/ml, 592,6 pg/ml, 263,4 pg/ml, 117,1 pg/ml, 52,0 pg/ml, 23,1 pg/ml ve 10,3 pg/ml'lik 8 adet standart çözelti hazırlanır.

Asetilkolinesteraz İzleyici Çözeltisi:

6 ml ELISA tamponunda çözülerek hazırlanır.

ELISA Monoklonal Antikor Çözeltisi:

6 ml ELISA tamponunda çözülerek hazırlanır.

Ellman's Reaktifi:

20 ml ultra saf su ile çözülerek hazırlanır.

3.4. Çalışma Grubunun Seçimi, Biyolojik Örneklerin Alınması ve Hazırlanması

Planlanan bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (18.02.2015-GO 15/86-05)

Bu çalışma kapsamında yer alacak bireyler, kaynak işinde çalışan ve Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne başvuruda bulunmuş 48 erkek işçiden seçilmiştir. Çalışmada yer alacak işçilerde en az 1 yıl süreyle kaynak işinde çalışmış olma şartı aranmıştır. 1 yıldan daha kısa süre çalışan işçiler, 18 yaşından küçük, kronik hastalığı bulunan, kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış, viral enfeksiyon geçirmiş ve kaynak dumanına maruz kalmamış bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Kontrol grubu; yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanım alışkanlıkları ve yaşam koşulları yönünden benzer, toz ve kimyasal madde maruziyeti bulunmayan, ofis çalışanı 48 eşleştirilmiş bireyden oluşturulmuştur. İşçi ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri Tablo 3.1'de özetlenmiştir (Tablo 3.1.).

İşçi grubunun yaş ortalaması $36,47 \pm 8,94$ olup, yaş sınırları 20-55 yıl arası değişmektedir. İşçi grubunda ortalama çalışma süresi 1-32 yıl arası değişmektedir; 1-16 yıl çalışanların yüzdesi % 62,5 olup, 17-32 yıl çalışanların yüzdesi % 37,5'tur. Sigara tüketen 18 işçinin (% 37,5), ortalama 14 yıl ve günde ortalama $14,7 \pm 6,90$ adet sigara içtiği belirlenmiştir. İşçi grubunda alkol tüketimi düşük olup sadece 8 işçinin (% 16,7) ayda 1-2 kez alkol tükettiği belirlenmiştir. Çalışanların %100'ü eldiven, %93,75'i maske ve %97,92'si koruyucu gözlük kullandıklarını belirtmişlerdir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,83 \pm 9,17$ olup, yaş sınırları 25-53 yıl arası değişmektedir. Kontrol grubunda sigara tüketen 14 kişinin (%29,2) ortalama 12 yıl ve günde ortalama $13,21 \pm 5,46$ adet sigara içtiği belirlenmiştir. Kontrol grubunda alkol tüketimi bulunmamaktadır.

Tüm bireylere gönüllü onam formları imzalatıldıktan sonra, bireylerden yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, sigara-alkol, ilaç kullanımları, geçirilen hastalıklar, iş geçmişi, koruyucu ekipman (gözlük, maske, eldiven, özel elbise) kullanımı, toz ve

kimyasal madde maruziyeti ve kendileri ve ailelerindeki solunum yollarıyla ilişkili hastalık geçmişi ile ilgili soruları içeren anket formlarını yüz yüze görüşme ile doldurmaları istenmiştir.

Tablo 3.1. Çalışma gruplarının demografik özellikleri.

Özellikler	İşçi grubu (n=48)	Kontrol grubu (n=48)
Yaş (yıl)*	36,47 ± 8,94	39,83 ± 9,17
20-34	28,05 ± 4,25 (%43,8)	29,58 ± 2,52 (%39,58)
35-50	35,62 ± 5,35 (%56,2)	46,55 ± 4,32 (%60,42)
Sigara tüketimi		
Evet	18 (%37,5)	14 (%29,2)
Hayır	30 (%62,5)	34 (%70,8)
Alkol tüketimi		
Evet	8 (%16,7)	0 (%0)
Hayır	40 (%83,3)	48 (%100)
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	8,82± 4,74 (%62,5)	
17-32 yıl	15,37± 11,38 (%37,5)	
Koruyucu ekipman kullanımı		
Eldiven		
Evet	48 (%100,0)	
Hayır	0 (%0)	
Maske		
Evet	45 (%93,75)	
Hayır	3 (%6,25)	
Koruyucu gözlük		
Evet	47 (%97,92)	
Hayır	1 (%2,08)	

* Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmada biyolojik örnek olarak kan örneği kullanılmıştır. Kan örnekleri EDTA içeren vakumlu tüplere alınmıştır. Tüm örneklerin alım işlemleri uzman hekim gözetiminde Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmıştır. Toplanan kan örnekleri, gerekli işlemlerin yapılabilmesi için en kısa zamanda soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır.

3.4.1. Plazma Eldesi

EDTA içeren tüplere yaklaşık 5-6 ml kan alındı ve kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Üstteki sarı plazma kısmı beyaz bulutsu tabakaya zarar verilmeden eppendorf tüplere alındı.

3.4.2. Deproteinize Plazma Eldesi

Metafosforik asit 5 gr tartıldı ve 50 ml suda çözöldü. Plazma örneklerine eşit hacimde metafosforik asit çözöltisi eklenip vorteksle karıştırıldı. Örnekler oda sıcaklığında 5 dk bekletildi. 2000 rpm'de 2 dk süreyle santrifüj edildi. Çökeltiye dikkat edilerek üstte kalan süpernatant kısmı alındı. 6 aya kadar dayanıklı bu deproteinize plazma örnekleri analiz edilinceye kadar -80°C'de saklandı.

3.5. Deneysel İşlemler ve Yöntemler

Çalışmamızda oksidatif stres biyogöstergeleri olan Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon Redüktaz (GR), Katalaz (KAT), Süperoksit Dismutaz (SOD) enzim aktiviteleri ile Glutasyon (GSH) ve Malondialdehit (MDA) düzeyleri ve DNA hasarının göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), bölüm 3.1'de Kullanılan Kimyasallar bölümünde belirtilen kit üreticisinin talimatları doğrultusunda ölçölmüştür.

3.5.1. Glutatyon Peroksidaz Düzeylerinin Belirlenmesi

Yöntemin esası

Okside glutatyon (GSSG) hidroperoksin, GSH-Px tarafından indirgenmesiyle oluşmaktadır. GSH-Px aktivitesi; nikotinamid adenin dinükleotit hidrojen fosfat (NADPH)'ın NADP⁺'ye oksidasyonu sonucu absorbansta meydana gelen azalmanın 340 nm'de ölçümüyle belirlenir.

Yöntemin uygulanışı

- Enzimatik olmayan kuyucuklar: 3 kuyucuğa 120 µl deney tamponu ve 50 µl ko-substrat karışımı eklendi.
- Pozitif kontrol kuyucukları: 3 kuyucuğa 100 µl deney tamponu 50 µl ko-substrat karışımı ve 20 µl seyreltilmiş GSH-Px (kontrol) çözeltisi eklendi.
- Örnek kuyucukları: 3 kuyucuğa 100 µl deney tamponu 50 µl ko-substrat karışımı ve 20 µl örnek eklendi.
- Tüm kuyucuklara 20 µl kümen-hidroperoksit eklenerek reaksiyon başlatıldı.
- Örneklerin verdiği absorbanslar 340 nm'de 1 dakika arayla 5 kez ölçüldü. Sonuçlar nmol/dk/ml olarak verilmiştir.

GSH-Px aktivitesinin hesaplanması

Dakika başına absorbans değişiklikleri (ΔA_{340}) hesaplanarak, absorbans değerleri, zamanın bir fonksiyonu olacak şekilde grafik çizdirilmiştir. Enzimatik olmayan örneklerin dakika başına absorbans değerleri ile örneklerin absorbans değerleri arasındaki fark bulunmuştur. Aşağıdaki formülden GSH-Px aktivitesi hesaplanmıştır.

Aktivite (nmol/dk/ml) = $((\Delta A_{340} / 0,00373 * \mu M^{-1}) \times \text{Seyreltme Faktörü})$

*NADPH ekstinksiyon katsayısı

Seyreltme faktörü = $V_{\text{final}} / V_{\text{örnek}} \times d_{\text{örnek}}$

V_{final} : Kuyucuğun nihai hacmi (0,19 ml)

$V_{\text{örnek}}$: Kuyucuğa eklenen örnek hacmi (0,02 ml)

$d_{\text{örnek}}$: örnek dilüsyonu (1)

3.5.2. Glutatyon Redüktaz Düzeylerinin Belirlenmesi

Yöntemin esası

Kit NADPH oksidasyon oranını ölçerek GR aktivitesini göstermektedir. GR aktivitesi, NADPH'nin NADP^{+} 'ye oksidasyonu sonucu 340 nm'de absorbansta meydana gelen azalmanın ölçümüyle belirlenir.

Yöntemin uygulanışı

- Enzimatik olmayan 3 kuyucuğa 120 μl deney tamponu ve 20 μl GSSG eklendi.
- Pozitif kontrol olarak kullanılan 3 kuyucuğa 100 μl deney tamponu, 20 μl GSSG ve 20 μl seyreltilmiş GR (kontrol) çözeltisi eklendi.
- Örnek kuyucukları olarak kullanılan 3 kuyucuğa 100 μl deney tamponu, 20 μl GSSG ve 20 μl örnek eklendi.
- Tüm kuyucuklara 50 μl NADPH eklenerek reaksiyon başlatıldı.
- Örneklerin verdiği absorbanslar 340 nm'de 1 dakika arayla 5 kez ölçüldü. Sonuçlar nmol/dk/ml olarak verilmiştir.

GR aktivitesinin hesaplanması

Dakika başına absorbans değişiklikleri (ΔA_{340}) hesaplanarak, absorbans değerleri zamanın bir fonksiyonu olacak şekilde grafik çizdirilmiştir. Enzimatik olmayan örneklerin dakika başına absorbans değerleri ile örneklerin absorbans değerleri arasındaki fark bulunmuştur. Aşağıdaki formülden GR aktivitesi hesaplanmıştır.

$$\text{Aktivite (nmol/dk/ml)} = (\Delta A_{340}/0,00373 * \mu\text{M}^{-1}) \times \text{Seyreltme Faktörü}$$

*NADPH ekstinksiyon katsayısı

$$\text{Seyreltme faktörü} = V_{\text{final}} / V_{\text{örnek}} \times d_{\text{örnek}}$$

V_{final} : Kuyucuğun nihai hacmi (0.19 ml)

$V_{\text{örnek}}$: Kuyucuğa eklenen örnek hacmi (0.02 ml)

$d_{\text{örnek}}$: örnek dilüsyonu (1)

3.5.3. Katalaz Düzeylerinin Belirlenmesi

Yöntemin esası

Hidrojen peroksit substratı KAT ile enzimatik olarak tepkimeye girmesi sonucu oluşan formaldehit, kromojen ile renkli bir bileşik oluşturur ve oluşan mor renk şiddeti kolorimetrik olarak 540 nm’de ölçülür.

Yöntemin uygulanışı

- Formaldehit kuyucukları: Plaktaki her kuyucuğa kit prosedüründe gösterildiği şekilde, 100 µl seyreltilmiş deney tamponu, 30 µl metanol, 20 µl form aldehit standartı eklendi.
- Pozitif kontrol kuyucukları: İki kuyucuğa 100 µl seyreltilmiş deney tamponu, 30 µl metanol, 20 µl seyreltilmiş katalaz eklendi.
- Örnek kuyucukları: İki kuyucuğa 100 µl seyreltilmiş deney tamponu, 30 µl metanol, 20 µl örnek eklendi.
- Tüm kuyucuklara 20 µl seyreltilmiş hidrojen peroksit eklenerek reaksiyon başlatıldı.
- Plağın kapağı kapatıldı ve çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
- Reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 30 µl potasyum hidroksit eklendi ve sonra 30 µl purpald eklendi.
- Plağın kapağı tekrar kapatıldı ve çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi.
- Her bir kuyucuğa 10 µl potasyum periyodat eklendi. Plak kapatıldı ve çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edildi.
- Örneklerin oluşturduğu mor renkli bileşiklerin verdiği absorbanslar 540 nm’de ölçüldü. Sonuçlar nmol/dk/ml olarak verilmiştir.

KAT aktivitesinin hesaplanması

Formaldehit standartlarının konsantrasyonları ve deney sonucunda elde edilen absorbans değerleri ile oluşturulan standart eğrisinden formaldehit konsantrasyonları hesaplanmıştır. Katalaz aktivitesi hesaplanırken formaldehit konsantrasyonu,

tepkimenin izlenme süresi ve seyreltme faktörü kullanılmış ve aktivite belirlenmiştir.

3.5.4. Süperoksit Dismutaz Düzeylerinin Belirlenmesi

Yöntemin esası

Bu kit, ksantin oksidaz ve hipoksantin tarafından oluşturulan tetrazolyum tuzlarının miktarını ölçerek SOD enzim aktivitesinin belirlenmesine olanak vermektedir. Toplam SOD aktivitesi ölçüm yöntemi, ksantin oksidazın ksantini ürik aside dönüştürürken oluşturduğu O_2^- iyonunun SOD ile dismutasyonu sırasında ortama eklenen WST-1 formazan (2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulföfenil)-2H-tetrazolyum,monosodyum tuzu) maddesinin WST1'e dönüşmesinin ölçülmesinde ortaya çıkan renk değişiminin 450 nm'de ölçülmesi esasına dayanır.

Yöntemin uygulanışı

- SOD standart kuyucukları: 200 µl seyreltilmiş radikal detektor ve 10 µl SOD standardı plak üzerindeki her bir kuyucuğa kit prosedüründe belirtildiği şekilde eklendi.
- 200 µl seyreltilmiş radikal detektor ve 10 µl örnek, örnek kuyucuğuna eklendi.
- 20 µl seyreltilmiş ksantin oksidaz kuyucuklara eklendi ve reaksiyon başlatıldı.
- Kuyucuklar bir kaç dakika dikkatlice çalkalanarak karıştırıldı ve plak kapatıldı.
- Plak oda sıcaklığında, çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübe edildi
- Örneklerin verdiği absorbanslar 450 nm'de ölçüldü. Sonuçlar ünite (U)/ml olarak verilmiştir. 1 ünite, süperoksit radikalının %50'sini inhibe etmek için gereken enzim miktarını ifade etmektedir.

SOD aktivitesinin hesaplanması

Kör, standart ve tüm örneklerle ait ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. Köre ait absorbans değerinin kendisine ve standartların absorbans değerlerine bölünmesi ile elde edilen oran, standartların SOD aktivitesine karşı

grafiğe geçirilerek standart eğri elde edilmiştir. Standart eğriden hareketle, örneklerin SOD aktiviteleri belirlenmiştir. Seyreltme faktörü kullanılarak spesifik aktivite hesaplanmıştır.

3.5.5. Glutasyon Düzeylerinin Ölçülmesi

Yöntemin esası

GSH'ın sülfhidril grupları 5,5'-ditiyo-bis-2-(nitrobenzoik asit) (DTNB; Ellman reaktifi) ile etkileşmekte ve sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoik asidi (TNB) oluşturmaktadır. Bununla birlikte glutasyon redüktaz tarafından redüklenerek daha fazla TNB oluşumunu sağlayan GSH ve TNB arasında (GSTNB) bir disülfid karışımı meydana gelmektedir. TNB üretim düzeyleri örnekteki GSH düzeyleriyle orantılı artış göstermektedir. TNB absorbansının 405-414 nm'de ölçümü örnekteki GSH düzeyleri hakkında fikir vermektedir. Kullanılan kit bu reaksiyondan yararlanılarak hazırlanmıştır.

Yöntemin uygulanışı

- Plak üzerinde kit prosedüründe gösterildiği şekilde kuyucuk başına 50 µl standart eklendi.
- Her bir örnek kuyucuğuna 50 µl örnek eklendi.
- Plagın kapağı kapatıldı.
- 20 ml küçük şişe içine 11,25 MES tamponu, 0,45 ml çözölmüş kofaktör karışımı, 2,1 ml enzim karışımı, 2,3 ml su ve 0,45 ml çözölmüş DTNB eklenerek deney kokteyli hazırlandı.
- Plagın kapağı açıldı. Çok kanallı pipet ile her bir örnek ve standart kuyucuğuna 150 µl bu hazırlanan kokteyl çözeltisinden eklendi. Kapak tekrar kapatıldı ve karanlık bir yerde inkübasyona bırakıldı.
- Kuyucukların 420 nm'deki absorbansları ölçöldü. Sonuçlar µM olarak verilmiştir.

GSH düzeylerinin hesaplanması

GSSG standartlarının konsantrasyonlarına karşı, standartlara ait absorbans

değerleri ile oluşturulan standart eğrisinden örneklerdeki GSH konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.5.6. Malondialdehit Düzeylerinin Belirlenmesi-TBARS Yöntemi

Yöntemin esası

Malondialdehit lipidperoksidasyonu esnasında doğal olarak oluşur. Yöntem yüksek sıcaklıkta (90-100°C) ve asidik ortamda MDA ve tiyobarbitürik asit (TBA) reaksiyonu ile oluşan MDA-TBA katım ürünlerinin verdiği absorbansın 530-540 nm’de ölçülmesi esasına dayanır.

Yöntemin uygulanışı

- 5 ml'lik küçük şişelere 100 µl örnek veya standart konuldu.
- Bir tane küçük şişeye 100 µl SDS çözeltisi konuldu ve döndürülerek hızlıca karıştırıldı.
- Her bir küçük şişeye 4 ml renk çözeltisi eklendi.
- Şişeler kapatıldı ve dik bir şekilde durması için bir tutucuya yerleştirildi.
- Tutucu kaynayan suyun içine yerleştirildi ve 1 saat şişeler kaynatıldı.
- Bir saat sonra şişeler hızla kaynayan sudan alındı ve reaksiyonun durması için buz banyosuna konuldu. 10 dakika buz üzerinde bekletildi.
- 10 dakika sonra şişeler 4°C'de 3500 devir/dak 10 dakika santrifüjlendi.
- Her şişeden 150 µl alınarak absorbans ölçümü yapılacak plağa konuldu.
- Örneklerin verdiği absorbanslar 535 nm’de ölçüldü. Sonuçlar µM olarak verilmiştir.

MDA düzeylerinin hesaplanması

Her standart ve örneğin ortalama absorbans değerleri hesaplanmıştır. 0 µM standartı kendi absorbans değerinden ve diğer absorbans değerlerinden (standartlar) çıkarılarak doğru absorbans değerleri elde edilmiştir. Bu değerler MDA konsantrasyonunun bir fonksiyonu olarak çizdirilmiş ve standart eğri elde edilmiş ve MDA düzeyleri µM cinsinden hesaplanmıştır.

3.5.7. Plazmada 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin Düzeylerinin Belirlenmesi

Yöntemin esası

DNA'nın oksidatif hasarına bağlı meydana gelen 8-OHdG oluşumunun çift antikorlu enzimle işaretlenmiş immunosorbent yöntemi (ELISA) ile ölçülmesi esasına dayanır.

Yöntemin uygulanışı

- Spesifik olmayan bağlanmanın ölçüleceği kuyucuklara 100 µl, maksimum bağlanmanın ölçüleceği kuyucuklara 50 µl seyreltilmiş ELISA tamponu eklenir.
- Belirlenen kuyucuklara, 3000, 1333, 592,6, 263,4, 117,1, 52, 23,1 ve 10,3 pg/ml konsantrasyonlarda hazırlanmış olan 8 adet standart çözelti 50 µl konulur.
- Örnekler 1:25-1:100 aralığında 3 farklı konsantrasyonda dilüe edilir.
- Örneklerin çalışılacağı kuyucuklara 50 µl örnek, kör ve total aktivite kuyucukları hariç diğer tüm kuyucuklara 50 µl AChE izleyici çözeltisi eklenir.
- Kör, spesifik olmayan bağlanmanın ölçüleceği ve total aktivite kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µl ELISA monoklonal antikor çözeltisi konulur.
- Plakanın üzeri kapatılarak 18 saat 4 °C'de inkübe edilir.

8-OHdG düzeylerinin hesaplanması

8-OHdG standartlarının konsantrasyonlarına karşı, standartlara ait absorbans değerleri ile oluşturulan standart eğrisinden örneklerdeki 8-OHdG konsantrasyonları hesaplanmıştır. 8-OHdG düzeyleri pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi, SPSS for Windows 23.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kesikli sayı değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testiyle, varyansların homojenliğiyle Levene testiyle araştırılmıştır. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde, parametrik-olmayan veriler ortalama $\pm$ standart hata (error of the mean (SEM) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterilmiştir. Normal dağılım gösteren gruplar arasındaki farkın önemliliği Student's t testi, çoklu karşılaştırmalar ise post-hoc LSD testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasında farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

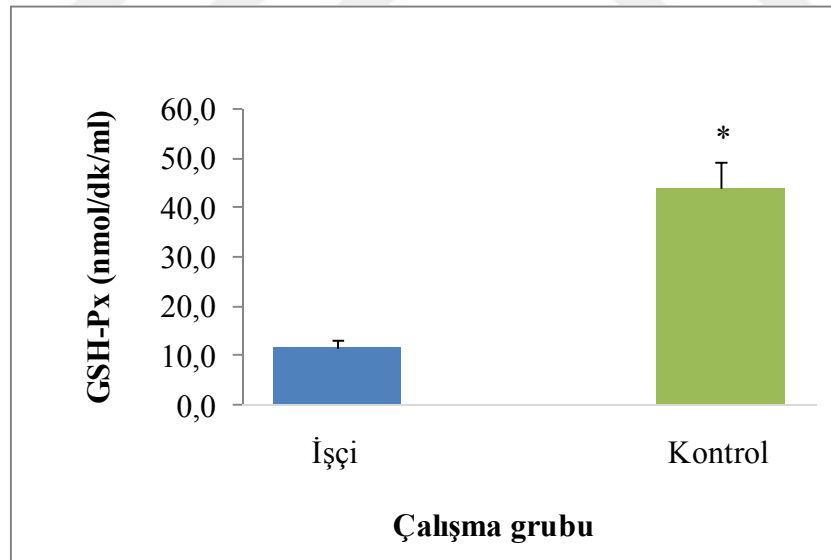
4. BULGULAR

4.1. Oksidatif Stres Göstergelerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

4.1.1. Glutasyon Peroksidaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun GSH-Px enzim aktiviteleri Şekil 4.1. ve Tablo 4.1.'de verilmiştir. İşçilerin GSH-Px enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylerin GSH-Px enzim aktivitelerine göre istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4.1) (Tablo 4.1.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının GSH-Px enzim aktivitelerine olan etkisi değerlendirildiğinde, bu koşulların GSH-Px enzim aktivitelerinde alkol dışında diğer parametrelerin anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.).



Şekil 4.1. İşçi ve kontrol gruplarında GSH-Px enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.1. İşçi ve kontrol gruplarında GSH-Px enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

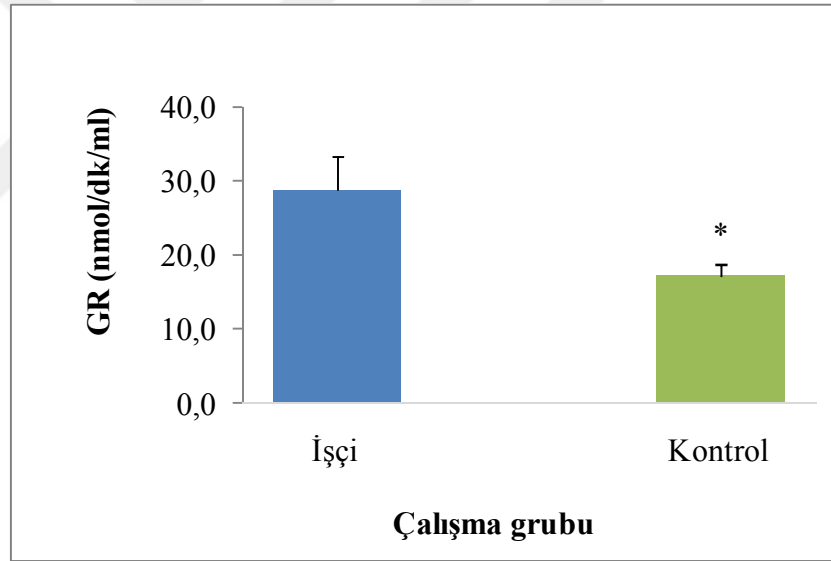
Değişkenler	GSH-Px (nmol/dk/ml)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	11,33 ± 1,82 (0,06-66,73)	44,03± 5,04 (2,05-112,71) *
Yaş Grupları		
18-34	11,69 ± 2,59 (0,19-50,00)	28,60 ± 6,31 (2,05-91,38)
≥ 35	11,05 ± 2,58 (0,06-66,73)	52,54 ± 6,70 (4,40-112,71) ^φ
Sigara tüketimi		
Evet	11,22 ± 2,64 (0,22-37,36)	42,91 ± 8,72 (2,05-109,53)
Hayır	11,52 ± 2,16 (0,06-66,73)	44,53 ± 6,25 (2,85-112,71)
Alkol tüketimi		
Evet	14,21 ± 7,63 (0,51-66,73)	
Hayır	10,75 ± 1,63 (0,06-50,00) [#]	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	10,65 ± 1,89 (0,06-50,00)	
17-32 yıl	12,47 ± 3,76 (1,77-66,73)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	11,02 ± 1,92 (0,06-66,73)	
Hayır	16,05 ± 3,62 (11,82-23,25) [#]	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

4.1.2. Glutasyon Redüktaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun GR enzim aktiviteleri Şekil 4.2. ve Tablo 4.2.'de verilmiştir. İşçilerin GR enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylerin GR enzim aktivitelerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 4.2) (Tablo 4.2.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının GR enzim aktivitesine olan etkisi değerlendirildiğinde, yaşı yüksek olan grupta enzim aktivitesinin genç gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde sigara içmeyen grupta enzim aktivitesi içenlere göre daha yüksek bulunmuştur ve fark anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 4.2.).



Şekil 4.2. İşçi ve kontrol gruplarında GR enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.2. İşçi ve kontrol gruplarında GR enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

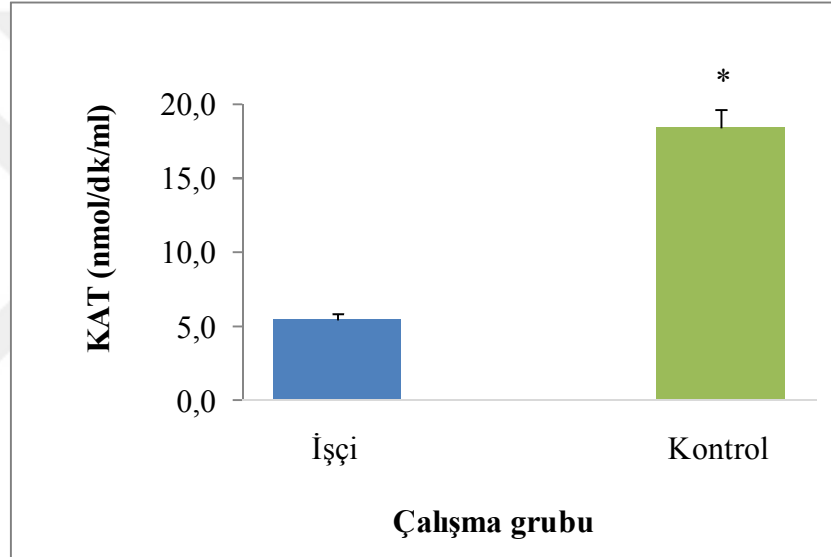
Değişkenler	GR (nmol/dk/ml)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	28,61 ± 4,76 (2,45-152,9)	17,04± 1,57 (0,31-61,37)*
Yaş Grupları		
18-34	17,72 ± 1,52 (7,69-32,09)	17,46 ± 2,58 (4,44-54,27)
≥ 35	37,40 ± 8,12 (2,45-152,9) #	16,75 ± 2,01 (0,31-41,00)
Sigara tüketimi		
Evet	20,14 ± 3,85 (2,45-124,6)	14,05 ± 2,10 (2,07-28,55)
Hayır	42,26 ± 10,25 (6, 75-152,9) #	18,25 ± 2,02 (0,31-54,27) ^φ
Alkol tüketimi		
Evet	29,29 ± 8,73 (12,48-83,59)	
Hayır	28,49 ± 5,45 (2,45-152,9)	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	24,19 ± 4,75 (6,57-138,86)	
17-32 yıl	36,41 ± 9,98 (2,45-152,9)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	27,65 ± 4,92 (2,45-152,9)	
Hayır	42,71 ± 20,50 (22,16-83,72)	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

4.1.3. Katalaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun KAT enzim aktiviteleri Şekil 4.3. ve Tablo 4.3.'de verilmiştir. İşçilerin KAT enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylerin KAT enzim aktivitelerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.3.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının KAT enzim aktivitesinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.3.).



Şekil 4.3. İşçi ve kontrol gruplarında KAT enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.3. İşçi ve kontrol gruplarında KAT enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

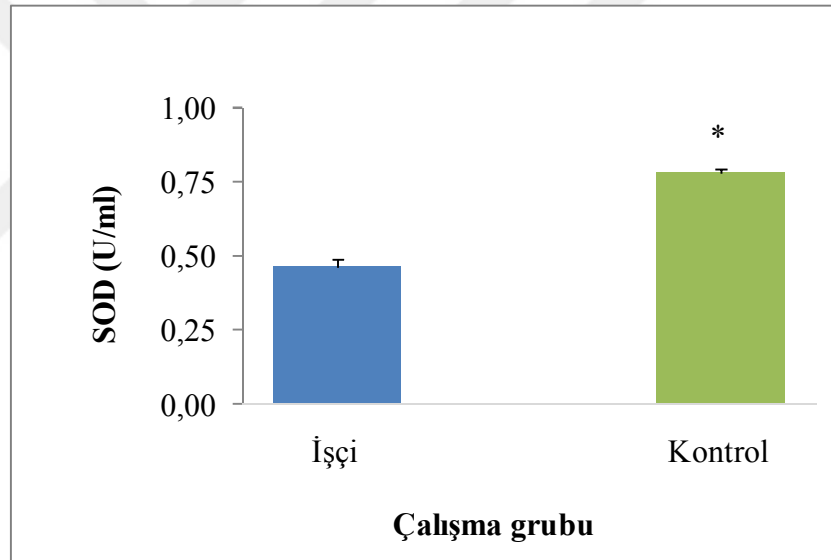
Değişkenler	KAT (nmol/dk/ml)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	5,51± 0,33 (3,12-12,50)	18,43± 1,15 (0,01-28,51) *
Yaş Grupları		
18-34	5,28 ± 0,56 (3,12-12,50)	16,93 ± 2,23 (0,41-28,22)
≥ 35	5,70 ± 0,39 (3,16-9,84)	19,31 ± 1,27 (0,01-28,51)
Sigara tüketimi		
Evet	5,37 ± 0,42 (3,12-12,50)	18,39 ± 2,33 (0,01-28,51)
Hayır	5,75 ± 0,53 (3,16-10,28)	18,45 ± 1,34 (0,40-28,22)
Alkol tüketimi		
Evet	4,74 ± 0,50 (3,16-6,76)	
Hayır	5,67 ± 0,38 (3,12-12,50)	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	5,17 ± 0,42 (3,12-12,50)	
17-32 yıl	6,09 ± 0,50 (3,16-9,84)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	5,57 ± 0,35 (3,12-12,50)	
Hayır	4,62 ± 0,24 (4,21-5,02)	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.1.4. Süperoksit Dismutaz Enzim Aktivitesinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun SOD enzim aktiviteleri Şekil 4.4. ve Tablo 4.4.'de verilmiştir. İşçilerin SOD enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylerin SOD enzim aktivitelerine göre istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.4.) (Şekil 4.4.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının SOD enzim aktivitelerinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.4.).



Şekil 4.4. İşçi ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitelerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.[§]

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.4. İşçi ve kontrol gruplarında SOD enzim aktivitesinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

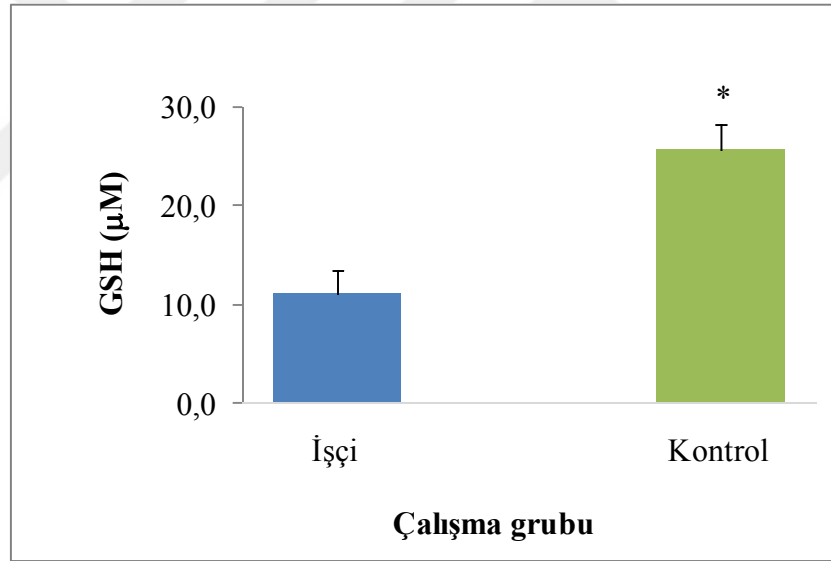
Değişkenler	SOD (U/ml)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	0,46 ± 0,03 (0,02-1,15)	0,78 ± 0,012 (0,56-0,99) *
Yaş Grupları		
18-34	0,54 ± 0,05 (0,12-1,15)	0,80 ± 0,02 (0,56-0,95)
≥ 35	0,41 ± 0,04 (0,02-0,72)	0,77 ± 0,01 (0,65-0,99)
Sigara tüketimi		
Evet	0,49 ± 0,04 (0,12-1,15)	0,79 ± 0,01 (0,70-0,88)
Hayır	0,43 ± 0,05 (0,02-0,86)	0,78 ± 0,02 (0,56-0,99)
Alkol tüketimi		
Evet	0,47 ± 0,07 (0,21-0,72)	
Hayır	0,46 ± 0,04 (0,02-1,15)	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	0,49 ± 0,04 (0,09-1,15)	
17-32 yıl	0,42 ± 0,04 (0,02-0,67)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	0,48 ± 0,03 (0,09-1,15)	
Hayır	0,29 ± 0,16 (0,02-0,56)	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

4.1.5. Glutasyon Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun GSH düzeyleri Şekil 4.5. ve Tablo 4.5.'de verilmiştir. İşçilerin GSH düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin GSH düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5.) (Şekil 4.5).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının GSH düzeylerine olan etkisi değerlendirildiğinde, yaş, alkol tüketimi ve maske kullanımı gruplarında GSH düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5.).



Şekil 4.5. İşçi ve kontrol gruplarında GSH düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.5. İşçi ve kontrol gruplarında GSH düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular.[§]

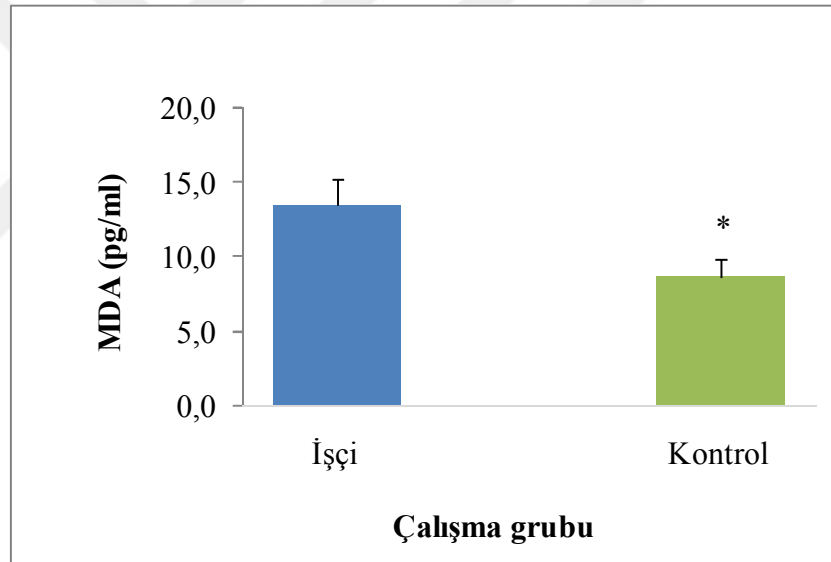
Değişkenler	GSH (µM)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	10,94 ± 2,51 (0,30-65,61)	25,60± 2,52 (0,48-61,37) [#]
Yaş Grupları		
18-34	4,60 ± 1,27 (0,85-28,89)	29,65 ± 4,37 (0,48-61,37)
≥ 35	15,87 ± 4,15 (0,30-65,61) #	23,09 ± 3,01 (0,89-60,17)
Sigara tüketimi		
Evet	12,08 ± 3,24 (0,85-57,87)	22,89 ± 4,52 (0,89-60,17)
Hayır	9,04 ± 4,04 (0,30-65,61)	26,75 ± 3,06 (0,48-61,37)
Alkol tüketimi		
Evet	3,17 ± 0,73 (0,30-7,21)	
Hayır	12,50 ± 2,96 (0,71-65,61) #	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	8,50 ± 2,67 (0,85-65,61)	
17-32 yıl	15,01 ± 4,97 (0,30-57,87)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	11,45 ± 2,66 (0,30-65,61)	
Hayır	3,36 ± 0,77 (1,83-4,31) #	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

4.1.6. Malondialdehit Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun MDA düzeyleri Şekil 4.6. ve Tablo 4.6.'de verilmiştir. İşçilerin MDA düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin MDA düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.6.) (Şekil 4.6.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının MDA düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.6.).



Şekil 4.6. İşçi ve kontrol gruplarında MDA düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.6. İşçi ve kontrol gruplarında MDA düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

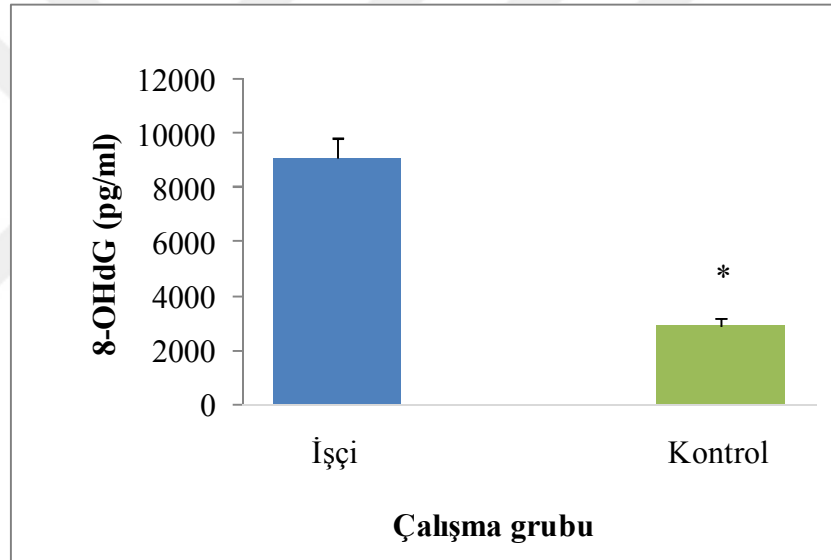
Değişkenler	MDA (µM)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	13,43± 1,78 (1,45-56,95)	8,65± 1,22 (2,78-37,52) *
Yaş Grupları		
18-34	14,57 ± 2,66 (1,72-50,12)	7,09 ± 1,75 (2,78-37,52)
≥ 35	12,55 ± 2,43 (1,45-56,95)	9,67 ± 1,65 (3,96-36,98)
Sigara tüketimi		
Evet	12,35 ± 1,76 (1,45-35,95)	8,48 ± 2,23 (4,39-36,98)
Hayır	15,25 ± 3,79 (2,62-56,95)	8,72 ± 1,48 (2,78-37,52)
Alkol tüketimi		
Evet	10,10 ± 2,83 (2,62-22,62)	
Hayır	14,13 ± 2,06 (1,45-56,95)	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	14,48 ± 2,10 (1,72-50,12)	
17-32 yıl	11,78 ± 3,23 (1,45-56,95)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	13,20 ± 1,84 (1,45-56,95)	
Hayır	12,73 ± 8,72 (2,00-23.45)	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).

4.1.7. 8-OHdG Düzeyine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeyleri Şekil 4.7. ve Tablo 4.7.'de verilmiştir. İşçi ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeyleri Şekil 4.7. ve Tablo 4.7.'de verilmiştir. İşçilerin 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin 8-OHdG düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.6.) (Şekil 4.6.).

İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının 8-OHdG düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.6.).



Şekil 4.7. İşçi ve kontrol gruplarında 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular. §

§ Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 4.7. İşçi ve kontrol gruplarında 8-OHdG düzeyine ilişkin bulgular. §

Değişkenler	8-OHdG (pg/ml)	
	İşçi Grubu (n=48)	Kontrol Grubu (n=48)
	9111 ± 745 (381-19187)	2905 ± 322 (118-8560)*
Yaş Grupları		
18-34	9191 ± 1134 (679-19187)	3032 ± 562 (204-7959)
≥ 35	9048 ± 1006 (381-17724)	2818 ± 393 (118-8560)
Sigara tüketimi		
Evet	9491 ± 909 (679-17724)	3357 ± 613 (118-7722)
Hayır	8478 ± 1304 (381-19187)	2732 ± 381 (204-8560)
Alkol tüketimi		
Evet	9039 ± 1551 (2381-13769)	
Hayır	9125 ± 846 (381-19187)	
Maruziyet süresi		
1-16 yıl	8878 ± 990 (381-19187)	
17-32 yıl	9499 ± 1134 (1396-17724)	
Koruyucu maske kullanımı		
Evet	9128 ± 777 (381-19187)	
Hayır	8853 ± 3059 (2738-12067)	

§ Sonuçlar ortalama ± standart hata (min-maks) olarak verilmiştir. * İşçi grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.05$). # İşçi grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.05$). φ Kontrol grubunda aynı değişken içindeki gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Ondokuzuncu yüzyılda sanayileşmenin ve buna bağlı üretim faaliyetlerinin artması ile birlikte işçilerde zararlı kimyasal maddelere, toz, gürültü, ve ışınlara maruziyet sonucu çeşitli mesleki hastalıklarda artış gözlenmiştir. Yirminci yüzyıldan bu yana özellikle üretim faaliyetlerinde kaynakçılığın yaygın kullanılması ve birçok alanda kaynak teknolojisinden yararlanılmasından dolayı önemli bir meslek grubu haline gelen kaynak işinde çalışan işçi sayısı giderek artmaktadır. Bazı metallerin çok yüksek sıcaklıklara ısıtılarak birleştirilmesi esasına dayanan kaynak ile imalat yöntemi esnasında, kullanılan metal ve elektrota bağlı olarak bir duman oluşmaktadır. Kaynak dumanı olarak bilinen bu duman; ısıyla buharlaşan metallerin, havayla reaksiyonu sonucu oluşan metal oksitleri ve kullanılan kaynak yöntemine bağlı olarak çeşitli toksik gazları içerebilmektedir.

Kaynak dumanı maruziyetine bağlı astım, bronşit, metal duman ateşi gibi başta solunum yolu olmak üzere, göz, deri ve bağ doku, böbrekler, sinir sistemi, kardiyovasküler ve üreme sistemi üzerine toksik etkileri olabileceği bildirilmektedir (230).

Birçok çalışmada kaynak dumanının karsinogenik etki gösterdiği bildirilmiştir ve son çalışmalar ışığında araştırmacılar kaynak dumanı maruziyetinin kanser riskini arttırabileceğini ileri sürmektedir (164-166). IARC tarafından kaynak dumanı Grup I (insan karsinojeni) olarak sınıflandırılmakla birlikte kaynak dumanı içinde bulunan bazı metaller (Cr^{+6} , Be, Cd, Ni ve Co oksitler) de Grup I olarak sınıflandırılmıştır (22).

Yapılan çalışmalarda kaynak işlemi sırasında oluşan metal oksitlere ve toksik gazlara maruz kalan işçilerde oksidatif strese artış olduğu ve kontrollere kıyasla antioksidan düzeylerinde ve antioksidan kapasitelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir (231-233).

Sitozolik bir enzim olan GSH-Px, glutasyonu oksitlerken H_2O_2 ile hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar. Bu enzim aktivitesindeki azalma sonucu hidrojen peroksit birikimi oluşur ve buna bağlı hücre hasarı meydana gelir. GR, NADPH yardımıyla okside glutatyonun, redükte glutatyona indirgenmesini katalize eder. GSH'nın indirgenmiş halde kalması birçok antioksidan enzim aktivitesi için

önemlidir ve özellikle GSH-Px ve KAT için büyük önem taşımaktadır. GR eksikliği eritrositlerin H_2O_2 'ye daha duyarlı hale gelmesine neden olur. KAT peroksizomlarda ve sitozolde bulunan ve yapısında hem içeren bir protein olup H_2O_2 'in moleküler oksijen ve suya çevrilmesini katalizler. Aerobik tüm hücrelerde bulunan hem sitozol, hem de mitokondride bulunan SOD ise süperoksit radikallerini etkisizleştirerek, hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerinden korur (222).

Glutatyon, hücre, doku ve organ sistemlerinin bütünlüğünün korunmasında büyük önem taşır. Aşırı oksidatif stres veya antioksidan sistemdeki yetersizlik GSH düzeyinin azalmasına ve oksidatif hasara neden olur (234). Serbest radikallerdeki artışın antioksidan mekanizmalar ile bertaraf edilememesi sonucu, çoklu doymamış yağlardaki karbon çift bağları H_2O_2 ile reaksiyona girebilir, karsinojenik ve mutajenik etkili lipid peroksidasyonu ürünü olan MDA oluşabilir. Oksidatif stres, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları, abazik bölgeler, DNA-protein çapraz bağlanması gibi çeşitli hasarlara yol açar. Oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesi olan 8-OHdG ise mutajenitesi en iyi bilinen ve ROT'nin DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılanıdır (235).

Taylor ve ark. (236) erkek Sprague-Dawley sıçanlarında farklı kimyasal kompozisyonda ve çözünürlükteki kaynak dumanlarının oksidatif etkisini incelemek amacıyla; sıçanlara, yumuşak çelik veya paslanmaz çelik elektrot kullanılan GMAK ve paslanmaz çelik elektrot kullanılan manuel metal ark kaynağı dumanlarını süspande halde sıçanlara 2 mg/kg dozda intratekal olarak uygulamışlardır. 3. saat, 1., 3. ve 6. günlerde MDA düzeylerini ölçmüşler ve sadece manuel metal ark kaynak dumanı uygulanan sıçanlarda 3. günde lipid peroksidasyonunda artış olduğunu belirtmişlerdir.

Stepniewski ve ark. (232) kaynak dumanında bulunan nitrik oksit ve ozon gibi gazların solunum sisteminde sıkıntılara neden olduğunu ve alt solunum sistemin oksidan hasara karşı koruyan GSH-Px, SOD ve KAT gibi eritrosit antioksidan enzim sistemlerinin bozulabildiğini ileri sürmüşlerdir.

Zhu ve ark. (237) 70 elektrik ark kaynağı işçisi ve 70 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, işçilerde plazmada vitamin C (VC) , vitamin E (VE) seviyeleri ile eritrositlerde SOD, KAT, GSH-Px aktiviteleri ve lipid peroksit düzeylerine

bakılmıştır. İşçilerde VC, VE düzeyleri ile eritrosit SOD, KAT, GSH-Px aktivitelerinin kontroller ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı azaldığı, eritrositlerdeki lipid peroksidlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı arttığı belirtilmiştir.

Li ve ark. (238) 34 kaynak işçisi ile yaptıkları çalışmada maruziyet grubunda serum Mn, serum Fe ve kan Pb düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğu, serum Zn seviyesinin ise düşük olduğu; oksidatif stres biyo-göstergelerinden eritrosit SOD aktivitesinin kontrollere kıyasla %24 az olduğu, serum MDA düzeylerinin ise %78 fazla olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak kaynak dumanının kaynakçılarda eser elementlerin homeostazisini ve sistemik dolaşımını bozduğu aynı zamanda oksidatif stresi indüklediği belirtilmiştir (238).

Mirzaee ve ark. (239) 3 aylık Yeni Zellanda tavşanlarında, kaynak dumanı ve kaynak esnasında oluşan dumanın antioksidan sistemlerdeki etkisini araştırmak üzere MDA, GSH düzeylerini ve plazma total antioksidan kapasiteni araştırmışlardır. Maruziyet grubunda TAC'nin anlamlı arttığını, GSH düzeylerinin anlamlı azaldığını göstermişlerdir (239).

Chuang ve ark. (240) Sprague-Dawley sıçaları ile yaptıkları çalışmada; sıçanları 1., 3., 7., 15., 30. ve 40. günlerde 1540.76 mg/m^3 günde 6 defa 10 dk/gün kaynak dumanına maruz bırakmışlardır. Sıçanlarda maruziyeti takiben akciğer, karaciğer ve böbrek hasarı ölçülmüştür. Maruz kalan sıçanlarda MDA seviyelerinin 7 gün sonra yavaş yavaş yükseldiği ve ilk maruziyetten 7 gün sonra maksimum düzeylere ulaştığı, ilk maruziyetten 40 gün sonra akciğer, karaciğer ve böbreklerde MDA düzeylerinde önemli farklılıklar olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda sıçanların kaynak dumanlarına akut maruziyetinin fark edilebilir oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna neden olduğu iddia edilmiştir (240).

İmamoğlu ve ark. (241) 37 kaynak işçisi ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada kişilerdeki Cr, Mn ve Cu düzeylerini atomik absorpsiyon ile belirlemiş ve eritrosit antioksidan sistemlerini (SOD, KAT) ve lipid peroksidasyonunu (MDA) araştırmışlardır. Kaynak işçilerinde Cr, Mn ve Cu plazma konsantrasyonlarının; eritrosit SOD ve KAT enzim aktivitelerinin kaynak işçilerinde anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında anlamlı fark olduğunu bildirmişlerdir. Ancak eritrosit membranında lipid

peroksidasyonunu yansıtacak önemli bir MDA düzey değişikliği gösterilememiştir (241).

Luo ve ark. (242) bir otomobil fabrikasında 114 kaynak işi ile uğraşan, 134 de kaynak işi ile ilişkisi olmayan çalışan ile yaptıkları çalışmada GSH ve MDA düzeyleri ile idrarda Zn, Cu ve Ni düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Kaynak işçilerinde GSH düzeyinin ofis çalışanlarına kıyasla daha düşük olduğunu, buna karşılık MDA düzeyleri açısından işçi grubunda ve ofis çalışanları arasında anlamlı bir fark bulunmadığını göstermişlerdir. Ayrıca idrar Zn ve Cu düzeyleri ile GSH düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu, idrar Ni düzeyi ile GSH düzeyi arasında da ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (242). Luo ve ark.'nın (242) GSH düzeyi ile ilgili bu bulguları, Ni'in GSH tüketimine neden olduğunu ve Cu ile Zn'nun bu tüketimi engellediğini gösteren çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir (242).

Azari ve ark. (142) 43 kaynakçı ile yaptıkları çalışmada TIG ve MIG kaynak yapımına bağlı ortamda meydana gelen ozon ve nitrojen oksitlerin ortamdaki miktarı ve bu toksik gazların pulmoner sistem üzerindeki potansiyel etkileri incelemek üzere oksidatif stresin göstergelerinden MDA serum düzeyini ölçmüşlerdir. İşçi grubunda MDA düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu, ancak TIG ve MIG kaynak işçileri arasında önemli bir fark olmadığını göstermişlerdir (142).

El-Maksoud ve ark. (243) 20 kontrol, 20 sigara içen kaynak işçisi ve 20 sigara içmeyen kaynak işçisi ile yaptıkları çalışmada; GSH-Px, GR, SOD ve GSH düzeyleri işçi grubunda kontrole kıyasla düşük, buna karşılık KAT ve MDA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuştur. Katalaz aktivitesindeki yükselmenin, yüksek miktardaki H_2O_2 'e yanıt olarak kan, kemik iliği, mukus zarları, böbrek ve karaciğerde bulunan katalaz enziminin adaptasyonu ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (243).

Liu ve ark. (244) Tayvan'da endüstride çalışan 57 işçi ile 42 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; 20 yaşından büyük işçilerin en az 3 ay boyunca tam zamanlı olarak çalıştığı ve bu kaynakçıların belirli bir alanda çalışmayıp; kaynakla ilgili çeşitli işlemlerde yer aldığı ve değişken duman düzeylerine maruz kaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada kontrol katılımcıları aynı şirkette çalışan ve kaynak dumanına maruz kalmayan ofis çalışanlarından seçilmiştir. İki grupta da; okside

LDL, MDA, GSH ve TAC düzeyleri, eritrosit GSH-Px ve GST, SOD aktiviteleri ve idrar 8-OHdG konsantrasyonu tayin edilmiştir. Kaynakçılarda, kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek okside LDL seviyeleri ve düşük eritrosit GSH konsantrasyonları ve eritrosit SOD aktivitesi gözlenmiştir. Buna karşılık İki grup arasında MDA ve TAC düzeyleri, eritrosit GSH-Px ve GST aktiviteleri ve idrar 8-OHdG konsantrasyonunda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kaynakçılar ve kontroller arasındaki idrar 8-OHdG konsantrasyonunda anlamlı bir fark bulunmadığı ve bunun nedenini her bir denekten sadece iş öncesi idrar numunesi alınmasından kaynaklanabileceği iddia edilmiştir (244).

Gobba ve ark. (245) 40 sigara içen ve 40 sigara içmeyen demir ve kaynak işçisi ve 40 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; sigara içen ve sigara içmeyen işçi gruplarında GSH-Px, GR, SOD ve KAT düzeylerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (245).

Kaynak dumanına maruziyetin dokularda serbest radikal aktivitesini artırdığı bilinmektedir (244, 246). Kaynak dumanı maruziyetine bağlı oluşan bu serbest radikaller kanser gelişiminde olası bir mekanizma olan DNA hasarına neden olabilmektedir (240).

Ko ve ark. (247) 117 işçi ile yaptıkları bir diğer çalışmada, kan metal konsantrasyonları, MDA düzeyleri ve alkalın Comet deneyi ile oksidatif hasar değerlendirilmiştir. Kaynak işçilerinde kandaki Mn ve Cr düzeyleri diğer işçilere kıyasla daha yüksek bulunmuş ve MDA düzeyleri ile Cr ve Mn konsantrasyonları arasında pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kaynak işçilerinin diğer işçilere kıyasla önemli derecede kısa telomer uzunluğuna sahip olduğu bildirilmiştir (247).

Nuernberg ve ark. (248) kaynakçılardan iş öncesi ve iş sonrası aldıkları idrar örneklerini kıyasladıklarında, 6 saatlik bir maruziyet sonrasında idrar 8-oxodG düzeylerinde önemli bir artış olduğunu belirlemişlerdir.

Li ve ark. (249) ise 101 kaynak işçisi ve 127 kontrol grubu ile gerçekleştirdiği çalışmada, gruplardan 8 saatlik mesainin son 4 saatinde idrar örnekleri almış ve 8-OHdG konsantrasyonunu analiz etmişlerdir. Kontrol grubu ile işçi grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Graczyk ve ark. (250) sigara içmeyen 20 kişilik TIG genç kaynak işçisi ile yaptıkları çalışmada, işçileri havalanmanın iyi yapıldığı kontrollü bir ortamda 60 dakika boyunca TIG kaynak dumanına maruz bırakmışlardır. İşçilerden maruziyet öncesi, maruziyetten hemen sonra, maruziyetten 1 saat ve 3 saat sonra olacak şekilde 4 farklı zamanda alınan kan ve idrar örneklerinde MDA ve 8-OHdG seviyelerini ölçmüşlerdir; maruziyetten 3 saat sonra yapılan ölçümlerde plazma 8-OHdG konsantrasyonunda %14 artış, idrar 8-OHdG konsantrasyonunda %45 artış olduğunu, MDA için dört farklı zaman noktasında önemli bir fark olmadığını belirtmişlerdir (250).

Bizim çalışmamızda ise kaynak işçilerinde antioksidan enzimlerden GSH-Px, KAT ve SOD enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte işçilerin GR enzim aktivitelerinin kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İşçilerin yaşları, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının enzim aktivitelerine olan etkisi değerlendirildiğinde, bu parametrelerin KAT ve SOD enzimlerinin aktivitelerinde anlamlı bir farka yol açmadığı, GSH-Px enzim aktivitesinde de alkol dışında diğer parametrelerin anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır. GR enzim aktivitesine olan etkileri değerlendirildiğinde, yaşı yüksek olan grupta enzim aktivitesinin genç gruba göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu, aynı şekilde sigara içmeyen grupta enzim aktivitesinin içenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

İşçilerin GSH düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin GSH düzeylerine göre istatistiksel anlamlı daha düşük olduğu bulunmuştur. Yaş, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımının GSH düzeylerine olan etkisi değerlendirildiğinde, maruziyet süresinin ve sigara tüketiminin anlamlı bir farka yol açmadığı gözlenmiştir. İşçilerin MDA düzeylerinin kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş, sigara ve alkol kullanımları, çalışma süreleri ve koruyucu maske kullanımlarının MDA düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen işçi ve kontrol grubunun demografik verileri incelendiğinde özellikle sigara ve alkol tüketimi, koruyucu ekipman kullanımı parametreleri açısından homojen bir dağılım

olmadığı görülmekte, bu durumun parametreler arası varyasyonu etkilediği düşünülmektedir.

GSH-Px, KAT ve SOD enzim aktivitelerindeki ve GSH düzeylerindeki azalmanın, kaynak dumanına maruziyetin kaynak işçilerinde oksidatif strese yol açtığını ve buna bağlı olarak oksidatif stresin biyo-göstergelerinin bozulduğunu gösteren diğer birçok literatür ile uyumludur. Antioksidan enzimlerdeki ve GSH düzeyindeki bu azalma oksidatif stresin varlığına işaret etmektedir. Aynı şekilde MDA düzeyinin de yüksek bulunması da diğer çalışmalarla uyumludur ve kaynak işçilerinde lipid peroksidasyonunun varlığından söz edilebilir.

Antioksidan kapasitenin belirlenmesinde GSH/GSSG oranı önemlidir. Ayrıca NADPH/NADP⁺ ve redükte tiyoredoksin/okside tiyoredoksin oranları da antioksidan kapasitenin değerini etkiler. GR hücre içinde GSSG'nin GSH'a indirgenmesini katalizler ve kofaktör olarak eşdeğer miktarda NADPH'ye ihtiyacı vardır. Hücrede NADPH üretimini sınırlayan faktörler GR'ın görevini yerine getirmesine engel olur. Hücresel NADPH stoklarının azalmasının nedeni glukoz metabolizmasındaki düzensizlikler ve oksidatif strestir. Oksidatif stres durumunda NADPH hızla okside olmaktadır (251). GR düzeyindeki yükseklik, oluşan oksidatif stres nedeniyle azalmış NADPH/NADP⁺ oranı ile ilişkili olabilir.

Oksidatif stresin genetik materyalde hasara neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda işçilerin plazma 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yaş, sigara ve alkol kullanımı, çalışma süresi ve koruyucu maske kullanımının 8-OHdG düzeylerinde anlamlı bir farka yol açmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar, kaynak dumanı maruziyetinin DNA hasarına neden olabileceğini bildiren diğer verileri desteklemektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kaynak yapımı esnasında çeşitli ağır metaller, ozon, karbonmonoksit, karbondioksit, azot oksitler gibi bir çok toksik madde oluşmakta ve solunum havasına karışmaktadır. Kaynak dumanındaki bu metallerin ve toksik gazların serbest radikal oluşumuna ve oluşan sebest radikallerin de lipid peroksidasyonu ve DNA hasarına neden olduğu bilinmektedir. Oksidatif stresin ve lipid peroksidasyonunun çeşitli hastalıkların patogenezindeki rolünü araştıran çalışmalarda oksidatif stresin kanser, kalp hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları gibi birçok patolojik duruma katkısı olabileceği iddia edilmektedir. Kaynak dumanına maruziyetin oksidatif strese bağlı etkilerini ortaya çıkarmak, alınabilecek tedbirler ve kaynak işçilerinde gelişebilecek olumsuz sağlık problemlerini öngörebilmek adına faydalı olacaktır.

Çalışmamızda, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne başvuran kaynak işçilerinde kaynak dumanına maruziyetin işçilerde serbest radikal oluşumuna bağlı oluşabilen oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve oksidatif DNA hasarı araştırılmıştır. İşçilerden alınan kan örneklerinden elde edilen plazmalarda temel antioksidan enzimlerden GSH-Px, GR, KAT ve SOD enzimlerinin aktiviteleri; GSH-Px için substrat görevi gören endojen antioksidan olan GSH düzeyi; lipid peroksidasyonunun varlığına işaret eden MDA düzeyi ve bir DNA baz hasarı olan 8-OHdG düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma bulguları GSH-Px, KAT ve SOD enzim aktiviteleri ile GSH düzeyinin işçi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük, GR aktivitesinin ise işçi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. MDA ve 8-OHdG düzeyleri ise işçi grubunda kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. İşçi grubundaki antioksidan enzim aktivitelerindeki ve GSH düzeyindeki bu değişiklikler oksidatif stresin varlığını göstermektedir. MDA düzeylerindeki artış ve 8-OHdG düzeylerindeki yükselme olası bir oksidan hasarın varlığını düşündürmektedir.

Oksidatif stresin organizmada meydana getireceği değişiklikler; maruz kalan kişi, çevredeki ikincil faktörler ve oksidan strese neden olan birincil faktörlerle yakından ilişkilidir. Kaynak dumanının içeriğinde serbest radikal oluşumundan sorumlu olan ağır metaller ve toksik gazlar; kullanılan materyal, akım şiddeti ve

yönteme göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle de bu değişkenlerin oksidatif stres göstergelerinde ve sağlık üzerindeki etkilerinin farklı olması beklenmektedir. TIG ve MIG kaynak yönteminde diğer kaynak yöntemlerine kıyasla daha fazla miktarda ozon ve azot oksitler oluşmakta, kullanılan elektrotun hammaddesi veya kaplamasına göre duman içinde Cr, Ni, Mn, Fe, Cd, Co, Ni, Pb, Al gibi çeşitli toksik metaller farklı kombinasyon ve konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Kaynak dumanının oksidatif strese etkisi ile birlikte, kaynak yapılan ortam havasındaki bu toksik gaz ve metallerin cinsini ve konsantrasyonunu tayin etmek; maruz kalan kişilerin maruziyet düzeylerini belirlemek için kan, idrar veya solunum havasında tayinlerini yapmak; gerek olası zararlı etkileri öngörebilmek ve gerek uygun yöntem ve materyalleri seçmek için önemli faydalar sağlayacaktır.

Sağlıklı hücreler homeostatik olarak, organizmanın GSH-Px, GR, KAT, SOD gibi enzimatik sistemleri, GSH, transferrin, seruloplazmin, redükte nikotinamid adenin dinükleotit-NADH, redükte nikotinamid adenin dinükleotit fosfat-NADPH gibi enzimatik olmayan endojen antioksidanları ile serbest radikalleri ortadan kaldırır. Bu antioksidanlar ROT'ların zararlı etkilerine karşı savunma mekanizmasıdır. Oksidatif dengenin kaynak dumanı gibi etkenler nedeniyle bozulması ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Bu kişilerde vitamin E, vitamin C, folik asit, β -karoten, fenolik bileşikler, likopen, kurkumin gibi ekzojen antioksidanların kullanılmasının oksidatif dengenin korunmasında katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak kaynak dumanına maruziyet oksidatif stresi arttırabilir ve buna bağlı hastalıklara neden olabilir. Kaynak işçilerinde mesleki maruziyete bağlı olası zararlı etkilerin ön görülmesi önemlidir. Kaynak atölyelerinde sağlık ve güvenlik sorunlarını azaltmak için öncelikle risk analizleri yapılmalı, ikinci aşamada önem derecesine göre tehlike kaynakları tesbit edilmeli ve sağlık riskleri ortaya konmalıdır; bu veriler ışığında bu riskleri en aza indirmek üzere gerekli limit-eşik değerlere uygunluğu sağlayacak yasal düzenlemelerin yapılması gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Anık S. Kaynak Teknolojisi Eğitim Araştırma ve Muayene Enstitüsü Kaynak Tekniği El Kitabı. İstanbul:Gedik Eğitim Vakfı;1991.
2. Ay İ. İmalat Yöntemleri I [Internet]. 2016 [Erişim Tarihi 17.01.2017]. Erişim adresi: <http://www.kocaelimakine.com/wp-content/uploads/2016/04/kaynak-yontemleri-irfan-ay.pdf>
3. Tan O. Kaynak İşlerinde Tehlike [Bildiri]. İş Sağlığı ve İş Güvenliği Kongresi; 1-12 Mayıs 2001; Adana, Türkiye.
4. Oğur A, Karakaya Ç. Üniversite Düzeyindeki Kaynak Teknolojisi Eğitiminin dünyadaki ve ülkemizdeki durumu. Mühendis ve Makine. 2009; 50(599):1-7.
5. Komaç E. Teknik Eğitim El Kitabı. İstanbul: Askaynak; 2009.
6. Villaume JE WK, Liss-Suter D, Hsiao S. Effects of Welding on Health. American Welding Society. 1979;1:1-13.
7. Çalik A. Elektron Işın Kaynağı ve Uygulamaları. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi. 2006;2:51-61.
8. Lamet AB, Alley RL, Apblett WR, Baeslack WA, Bampton CC. Asm Handbook Welding Brazing and Soldering. USA: ASM International;1997.
9. E T. Vision-Based Monitoring and Control of Fiber Laser Welding: İzmir Teknoloji Enstitüsü; 2014.
10. Püskülcü G, Koçulular F. Lazer Kaynak Yöntemi ve Uygulamaları. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi. 2009;50(599): 8-17.
11. Kaynak Uygulamalarında Robot Teknolojisi [Internet]. [Erişim tarihi: 01.02.2018]. Erişim adresi: <http://arsiv.mmo.org.tr/pdf/11330.pdf>.
12. AFSCME Health and Safety Fact Sheet, Weldin Hazards [Internet]. [Erişim tarihi: 01.02.2018]. Erişim adresi: <https://www.afscme.org/news/publications/workplace-health-and-safety/fact-sheets/pdf/Welding-Hazards-AFSCME-fact-sheet.pdf>.
13. Hariri A, Paiman NA, Leman A. M. Yusof M. Development of Welding Fumes Health Index (WFHI) for Welding Workplace's Safety and Health Assessment. Iranian Journal of Public health. 2014;43(8):1045.
14. Cömert M, Yılmaz H, Gebeşoğlu B, Tutkun E, Keskinçilic B, Soydal T. Kaynak İşçilerinde Pnömonyoz Gelişimi Yönünden Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal. 2014;14(1):11-14.
15. Antonini JM. Health effects of welding. Critical Reviews in Toxicology. 2003;33(1):61-103.
16. Kahraman F SK, Karadeniz S. Kaynaklı. Kaynaklı İmalatta İnsan Sağlığı. 2 İş Sağlığı Ve Güvenliği Kongresi; Adana. Mayıs, 2003.

17. Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, Whaley DA. Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;43(4):350-60.
18. OSHA, Controlling Hazardous Fume and Gases during Welding [Internet]. [Erişim tarihi: 19.06.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/Publications/OSHA_FS-3647_Welding.pdf.
19. Zeidler-Erdely PC, Erdely A, Antonini JM. Immunotoxicology of arc welding fume: worker and experimental animal studies. *Journal of Immunotoxicology*. 2012;9(4):411-25.
20. Erdely A, Antonini JM, Young S-H, Kashon ML, Gu JK, Hulderman T, et al. Oxidative stress and reduced responsiveness of challenged circulating leukocytes following pulmonary instillation of metal-rich particulate matter in rats. *Particle and Fibre Toxicology*. 2014;11(1):34.
21. Shueb M, Kodali V, Farris B, LM, Meighan T, Salmen R, et al. Evaluation of the molecular mechanisms associated with cytotoxicity and inflammation after pulmonary exposure to different metal-rich welding particles. *Nanotoxicology*. 2017;11(6):725-36.
22. Taube F. Manganese in occupational arc welding fumes—Aspects on physiochemical properties, with focus on solubility. *Annals of Occupational Hygiene*. 2012;57(1):6-25.
23. Antonini JM, Roberts JR, Chapman RS, Soukup JM, Ghio AJ, Sriram K. Pulmonary toxicity and extrapulmonary tissue distribution of metals after repeated exposure to different welding fumes. *Inhalation Toxicology*. 2010;22(10):805-16.
24. Damongeot A, Andre G. Noise from ultrasonic welding machines: risks and prevention. *Applied Acoustics*. 1988;25(1):49-66.
25. Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *European Respiratory Journal*. 1990;3(2):202-19.
26. Tunç ÖK, Aygün R, Köktürk N, Ekim N, Tunç İ. Şeker Fabrikası Kaynakçılarında Solunum Sistemine Ait Klinik Bulgular ve Akciğer Fonksiyon Testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2003;51(3):271-6.
27. Yu IJ, Song KS, Maeng SH, Kim SJ, Sung JH, Han JH, et al. Inflammatory and genotoxic responses during 30-day welding-fume exposure period. *Toxicology Letters*. 2004;154(1-2):105-15.
28. Zimmer AT, Biswas P. Characterization of the aerosols resulting from arc welding processes. *Journal of Aerosol Science*. 2001;32(8):993-1008.
29. Sferlazza SJ, Beckett WS. The respiratory health of welders. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(5):1134-48.
30. Konarski P, Iwanejko I, Ćwil M. Core-shell morphology of welding fume micro-and nanoparticles. *Vacuum*. 2003;70(2-3):385-9.
31. Brand P, Gube M, Gerards K, Bertram J, Kaminski H, John AC, et al. Internal exposure, effect monitoring, and lung function in welders after acute short-

- term exposure to welding fumes from different welding processes. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2010;52(9):887-92.
32. Sowards JW RA, Dickinson DW, Lippold JC. Characterization of welding fume from SMAW electrodes. *Welding J*. 2010;(89):89-90.
 33. Antonini JM, Keane M, Chen BT, Stone S, Roberts JR, Schwegler-Berry D, et al. Alterations in welding process voltage affect the generation of ultrafine particles, fume composition, and pulmonary toxicity. *Nanotoxicology*. 2011;5(4):700-10.
 34. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Concepts of nanoparticle dose metric and response metric. *Environmental Health Perspectives*. 2007;115(6):A290.
 35. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*. 2005;113(7):823.
 36. Roduner E. Size matters: why nanomaterials are different. *Chemical Society Reviews*. 2006;35(7):583-92.
 37. Chang C, Demokritou P, Shafer M, Christiani D. Physicochemical and toxicological characteristics of welding fume derived particles generated from real time welding processes. *Environmental Science: Processes & Impacts*. 2013;15(1):214-24.
 38. Tozla Mücadele Yönetmeliği. Resmi Gazete. 2013.
 39. Yılmaz G. Kaynak Atölyelerinde Çalışanların Etkilendiği Riskler. *Çalışma Ortamı*. 2000;52:5-7.
 40. Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2008;3:20.
 41. Anık S. Örülü elektrod ile elektrik kaynağı. İstanbul: Gegik Eğitim Vakfı; 1991.
 42. Riihimäki V, Aitio A. Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective. *Crit Rev Toxicol*. 2012;42(10):827-53.
 43. OSHA Occupational Safety&Health Administration Aluminum (as Al), Metal (Total Dust) [Internet]. 2014 [Erişim tarihi: 02.06.2017]. Erişim adresi: [https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling /data/CH_217980.html](https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_217980.html).
 44. Goyer, R.A. and Clarkson, T.W. (2001) Toxic Effects of Metals. Casarett and Doull's Toxicology. New York: McGraw-Hill;2001.
 45. O'Neil MJ SA, Heckelman PE. Aluminum and aluminum compounds. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Whitehouse Station: Merck & Co.,Inc.; 2001. p. 59-65.
 46. Rossbach B, Buchta M, Csanady GA, Filser JG, Hilla W, Windorfer K, et al. Biological monitoring of welders exposed to aluminium. *Toxicol Lett*. 2006;162(2-3):239-45.

47. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B, Critical Reviews*. 2007;10 Suppl 1:1-269.
48. Namieśnik J, & Rabajczyk, A. Aluminum” (Environmental Health Criteria; 194). Geneva: World Health Organization; 1997. Report No.: 194.
49. Smolkova P, Nakladalova M. The etiology of occupational pulmonary aluminosis--the past and the present. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2014;158(4):535-8.
50. Elinder CG, Ahrengart L, Lidums V, Pettersson E, Sjogren B. Evidence of aluminium accumulation in aluminium welders. *British Journal of Industrial Medicine*. 1991;48(11):735-8.
51. Division of Toxicology and Human Health Sciences, Copper [Internet]. 54. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2004 [Erişim tarihi: 02.04.2018]. Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp132-c1-b.pdf>
52. Nordberg G., Fowler B.A., Nordberg M., Friberg L.T. *Handbook on The Toxicology of Metals*, U.S.A.: Academic Press; 2014.
53. Robert P. Dickson DA. *Acute and Chronic Responses to Toxic Inhalations, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Education; 2008.
54. Göral V., Wilson Hastalığı: 2010 Güncel Gastroenteroloji 2010;14(2):66-74.
55. Sharma RK, Agrawal M. Biological effects of heavy metals: an overview. *Journal of Environmental Biology*. 2005;26(2):301-13.
56. OSHA Occupational Safety & Health Administration, Copper Dusts and mists (as Cu) [Internet]. 2004 [Erişim tarihi: 02.04.2016]. Erişim adresi: <https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH229300.html>.
57. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Human [Internet]. [Erişim tarihi: 19.06.2018]. Erişim adresi: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>.
58. Purdey M. Chronic barium intoxication disrupts sulphated proteoglycan synthesis: a hypothesis for the origins of multiple sclerosis. *Med Hypotheses*. 2004;62(5):746-54.
59. Kahraman F, Karadeniz S. Kaynaklı İmalatta İnsan Sağlığı. 2. İş Sağlığı ve Güvenliği Kongresi; 02-03 Mayıs 2013; Adana.
60. OSHA Occupational Safety & Health Administration, Baryum, soluble compounds [Internet]. 2014. [Erişim tarihi: 21.11.2017] Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_219900.html.
61. Ingberman L. AR. Toxicological profile for beryllium. Georgia: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2002; Atlanta.

62. Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi: ÇSGB. [Erişim tarihi: 22.04.2018]. Erişim adresi: <http://www.isgip.gov.tr/meslek-hastaliklari-ve-is-ile-ilgili-hastaliklar-tani-rehberi>
63. Çaylak E, Aytekin, M. Endüstriyel bir risk: Berilyum. Journal of Clinical and Experimental Investigation. 2012;(3):1.
64. Division of Toxicology ToxFAQsTM Beryllium [Internet]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2002 [Erişim tarihi: 22.04.2018]. Erişim adresi: : <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts4.pdf>
65. Aydın Ç.Y. Electronical Waste And Environmental Health. The Journal of Health Sciences Faculty.2017;1(1):39-52.
66. Nordberg G.,Fowler B.A., Nordberg M.,Friberg L.T. Handbook on The Toxicology of Metals., U.S.A.:Academic Press; 2014.
67. Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, et al. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. Environ Health Perspect. 2003;111(9):1202-8.
68. OSHA Occupational Safety&Health Administration, Beryllium and beryllium compounds [Internet]. 2014 [Erişim tarihi: 02.04.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_220600.html.
69. Boğa A. Ağır Metallerin Özellikleri ve Etki Yolları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2007;16(3):218.
70. Hettich S. W, A., Wagner, D. Zinc (Environmental Health Criteria; 221). Genevra: World Health Organization; 2001. Report No.: 221.
71. Division of Toxicolog, Zinc [Internet]. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2005 [Erişim tarihi: 01.003.2018]. Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp60-c1-b.pdf>.
72. Roney N. SCV. Toxicological Profile for Zinc Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2005. 10-137 p.
73. El Safty A, El Mahgoub K, Helal S, Abdel Maksoud N. Zinc toxicity among galvanization workers in the iron and steel industry. Ann N Y Acad Sci. 2008;1140:256-62.
74. Cooper RG. Zinc toxicology following particulate inhalation. Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2008;12(1):10-3.
75. OSHA Occupational Safety&Health Administration, Zinc Oxide Fume [Internet]. [Erişim tarihi: 01.05.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_277000.html
76. Nunez MT, Urrutia P, Mena N, Aguirre P, Tapia V, Salazar J. Iron toxicity in neurodegeneration. Biometals. 2012;25(4):761-76.
77. Ersöz T, Düğenci, M., Ünver, M., Eyiöl, B. Demir Çelik Sektörüne Genel Bir Bakış Ve Beş Milyon Ton Üstü Demir Çelik İhracatı Yapan Ülkelerin Kümeleme Analizi İle İncelenmesi. Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2015;4(2):75-90.

78. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;202(2):199-211.
79. Gaasch JA, Lockman PR, Geldenhuys WJ, Allen DD, Van der Schyf CJ. Brain iron toxicity: differential responses of astrocytes, neurons, and endothelial cells. *Neurochem Res.* 2007;32(7):1196-208.
80. Casjens S, Henry J, Rihs HP, Lehnert M, Raulf-Heimsoth M, Welge P, et al. Influence of welding fume on systemic iron status. *Ann Occup Hyg.* 2014;58(9):1143-54.
81. Doherty MJ, Healy M, Richardson SG, Fisher NC. Total body iron overload in welder's siderosis. *Occup Environ Med.* 2004;61(1):82-5.
82. OSHA Occupational Safety&Health Administration, Iron Oxide Fum [Internet]. [Erişim tarihi: 05.04.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_247400.html.
83. Varol S, Varol E. Fluorosis as an environmental disease and its effect on human health. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2010;9(3):233-8.
84. Faroon O, Ashizawa A, Wright S, Tucker P, Jenkins K, Ingerman L, et al. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles. Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
85. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Human Health Sciences Cadmium [Internet]. [Erişim tarihi: 03.05.2018]. Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5-c1-b.pdf>
86. OSHA Occupational Safety&Health Administration, Cadmium [Internet]. [Erişim tarihi: 06.05.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_223897.html.
87. Botta C, Iarmarcovai G, Chaspoul F, Sari-Minodier I, Pompili J, Orsière T, et al. Assessment of occupational exposure to welding fumes by inductively coupled plasma-mass spectroscopy and by the alkaline Comet assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2006;47(4):284-95.
88. Ashby HS. Welding fume in the workplace. *Professional Safety.* 2002;47(4):55.
89. şimşek C. Toksik inhalasyonlara bağlı akciğer hastalıkları. *Klinik Gelişim, Meslek Hastalıkları Özel Sayısı.* 2011;23(4):71-8.
90. Ding X, Zhang Q, Wei H, Zhang Z. Cadmium-induced renal tubular dysfunction in a group of welders. *Occupational Medicine.* 2011;61(4):277-9.
91. Yıldızgören MT, Ekiz T, Baki AE, Tutkun E. Kadmiyum maruziyetine bağlı osteoporoz. *Turk Osteoporoz Dergisi.* 2014;20:34-5.
92. Waisberg M, Joseph P, Hale B, Beyersmann D. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology.* 2003;192(2-3):95-117.
93. Ognjanović BI, Marković SD, Đorđević NZ, Trbojević IS, řtajn Ař, Saičić ZS. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense

- system in the rat testes: Protective role of coenzyme Q10 and Vitamin E. *Reproductive Toxicology*. 2010;29(2):191-7.
94. Seiler HG, Sigel H. and Sigel A. *Handbook on the Toxicity of Inorganic Compounds*. New York:Basel;1988.
 95. Ellenhorn MJ, D.G. Barceloux. *Medical Toxicology - Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. U.S.A.: Elsevier Science Publishing Co; 1988.
 96. Friberg L, Nordberg, G.F., Kessler, E. , Vouk, V.B. *Handbook of the Toxicology of Metals*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1986.
 97. Mackison FW, R. S. Stricoff, and L. J. Partridge, Jr. . *NIOSH/OSHA - Occupational Health Guidelines for Chemical Hazards*. DHHS(NIOSH) Washington; 1981.
 98. *Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices*. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Cincinnati;2008. p. 57.
 99. Kalsiyum Nedir? Kalsiyum Elementinin Özellikleri [Internet]. [Erişim tarihi: 06.05.2018]. 2008 Erişim adresi: 109. <http://www.nkfu.com/kalsiyum-nedir-kalsiyum-elementinin-ozellikleri>,<http://www.teknolojikarastirmalar.com/eegitim/periyodik/periodic/periodc/Ca.html>.
 100. Bilir N. *İş Sağlığı ve Güvenliği*.Ankara: Hacettepe Yayınları; 2013. p. 2.
 101. M R. *NIOSH Health Hazard Evaluation Reports*: Pasadena, Texas; 2003.
 102. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*. 2003;136:47-53.
 103. Wilbur S. AH. *Toxicological Profile for Chromium*. U.S. Department Of Health And Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, Georgia; 2012
 104. *Chromium Compounds*. Hazardous Substances Data Bank: National Library of Medicine; [Internet]. [Erişim tarihi: 06.05.2018]. [Erişim adresi: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>
 105. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Division of Toxicology and Human Health Sciences:Chromium [Internet]. [Erişim tarihi: 06.05.2018]. 2012 Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp7-c1-b.pdf>
 106. Bilir N. Çalışma Hayatı ve Üreme Sağlığı. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 202;11(3):86-90.
 107. Arda F, Özşahin A. Kimyasal Maddelerle Oluşan Mesleki Deri Hastalıkları Ve Korunma Yolları. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi (MSG)*. 2015;6(21).
 108. OSHA Occupational Safety&Health Administration, Chromium, Metal and Insoluble Salts [Internet]. [Erişim tarihi: 02.05.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_228700.html

109. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdisciplinary Toxicology*. 2012;5(2):47-58.
110. Abidin H. AA. Toxicological Profile for Lead. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, Georgia; 2007.
111. OSHA, Occupational Safety&Health Administration, Safety and Health Topics [Internet]. [Erişim tarihi: 09.05.2018] [Erişim adresi: <https://www.osha.gov/SLTC/lead/>].
112. Özbolat G, Tuli A. Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016;25(4):502-21.
113. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, [Internet]. Division of Toxicology and Human Health Sciences 2007 [Erişim tarihi: 09.05.2018] Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13-c1-b.pdf>.
114. Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Alternative Medicine Review*. 2006;11(2):114.
115. Costello R, Wallace TC, Rosanoff A. Magnesium. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md)*. 2016;7(1):199-201.
116. Magnezyum Kullanım Alanları: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK). [Internet]. [Erişim tarihi: 09.05.2018] [Erişim adresi: <http://www.biltek.tubitak.gov.tr/bilgipaket/periodydik/kullanim1.html#Mg>]
117. Turhan M. Gaz Metal Ark Kaynağında Çalışma Ortamına Metal Oksit Dumanları (Mod) ve Gaz Yayılması. *Mühendis ve Makine*. 2000; 37(432):3943.
118. Occupational Safety&Health Administration Magnesium Oxide Fume M. T. Gaz Metal Ark Kaynağında Çalışma Ortamına Metal Oksit Dumanları (Mod) ve Gaz Yayılması. [Internet]. [Erişim tarihi: 09.05.2018] Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_249900.html.
119. Williams M. TGD. Toxicological Profile for Manganese. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Reg; Atlanta, Georgia: 2012.
120. Cikt M. VEGJ. Manganese. *Environmental Health Criteria*: Geneva; 1981. Report No.: 17.
121. Lucchini R, Placidi D, Cagna G, Fedrigi C, Oppini M, Peli M, et al. Manganese and Developmental Neurotoxicity. *Neurotoxicity of Metals: U.S.A., Springer*; 2017. p. 13-34.
122. Nordberg G., Fowler B.A., Nordberg M., Friberg L.T. *Handbook on The Toxicology of Metals*, U.S.A.: Academic Press; 2014.
123. OSHA Occupational Safety&Health Administration Manganese Fume, Manganese Compounds. [Internet]. [Erişim tarihi: 11.11.2017] Erişim adresi: <https://www.osha.gov/dts/chemical>

sampling/data/CH_250200.html, https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_250190.html

124. Terpilowska S, Siwicki AK. Interactions between chromium (III) and iron (III), molybdenum (III) or nickel (II): Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity studies. *Chemosphere*. 2018;201:780-9.
125. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service National Institutes of Health NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Molybdenum Trioxide (CAS No. 1313-27-5) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). National Toxicology Program Technical Report Series.:U.S.A. 1997;462:1.
126. Guha N, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of welding, molybdenum trioxide, and indium tin oxide. *The Lancet Oncology*. 2017;18(5):581-2.
127. Molybdenum, Compounds .[Internet]. [Erişim tarihi: 11.11.2017] Erişim adresi: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7540>.
128. Schaller, K.H. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Molybdenum and its compounds, except Molybdenum trioxide: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA;2010:110-3 pp.
129. Occupational Health Guideline for Molybdenum and Insoluble Molybdenum. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control; 1978.
130. Formal Toxicity Summary for Molybdenum Risk Assessment Information System, Toxicity Profiles.[Internet]. 1993 [Erişim tarihi: 05.05.2018] Erişim adresi: https://rais.ornl.gov/tox/profiles/molybdenum_c_V1.html
131. OSHA Occupational Safety&Health Administration Molybdenum (as Mo), Insoluble Compounds (Total Dust) [Internet]. [Erişim tarihi: 05.05.2018]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_255100.html
132. Health Assessment Document for Nickel. Washington, DC: Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development; 1986.
133. Fay M. WS. Toxicological Profile for Nickel. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry: Atlanta, Georgia;2005.
134. Division of Toxicology ToxFAQsTM, Nickel: Agency for Toxic Substances and Disease Registry; .[Internet]. 2005 [Erişim tarihi: 05.06.2017] Erişim adresi: <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts15.pdf>
135. Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Reviews on Environmental Health*. 2011;26(2):81-92.

136. Nickel Compounds [Internet]. [Erişim tarihi: 05.03.2018] TOXNET Toxicology Data Network. Erişim adresi: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+6933>.
137. Hertel R.F. MT. Nickel (Environmental Health Criteria; 108). . Geneva: World Health Organization; 1991. Report No.: 108.
138. Latvala S, Hedberg J, Di Bucchianico S, Möller L, Wallinder IO, Elihn K, et al. Nickel release, ROS generation and toxicity of Ni and NiO Micro-and nanoparticles. PloS one. 2016;11(7):e0159684.
139. Wang Y, Wang S-Y, Jia L, Zhang L, Ba J-C, Han D, et al. Nickel-refining fumes induced DNA Damage and apoptosis of NIH/3T3 cells via oxidative Stress. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2016;13(7):629.
140. OSHA Occupational Safety&Health Administration Nickel, Metal and Insoluble Compounds(as Ni), [Internet]. [Erişim tarihi: 10.12.2017]. Erişim adresi: [https://www.osha.gov/dts/chemical sampling/data/CH_256200.html](https://www.osha.gov/dts/chemical%20sampling/data/CH_256200.html).
141. Şimşek C. Kaynakçı Akciğeri. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri. 1992(12):212-8.
142. Azari MR, Esmaeilzadeh M, Mehrabi Y, Salehpour S. Monitoring of occupational exposure of mild steel welders to ozone and nitrogen oxides. Tanaffos. 2011;10(4):54.
143. Burke R. Emergency Response Guidebook.U.S. Department of Transportation: Washington, D.C.; 2008.
144. Brvar M. Interstitial pneumonitis after acetylene welding: a case report. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2014;27(1):132-6.
145. Schoonover T, Conroy L, Lacey S, Plavka J. Personal exposure to metal fume, NO₂, and O₃ among production welders and non-welders. Industrial Health. 2011;49(1):63-72.
146. International Programme on Chemical Safety; Concise International Chemical Assessment Bromoethane: World Health Organization; 2002. Report No.: 42.
147. Weast RC, Astle MJ, Beyer WH. CRC Handbook of Chemistry and Physics: Boca Raton FL,CRC press; 1989.
148. IPCS; Poisons Information Monograph 865: Phosphine. (October 1997), 2006.
149. NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards. Government Printing Office Washington, D.C.; 1997. Report No.: 97-140.
150. Thienes C, and T.J. Haley. Clinical Toxicology. Philadelphia;1972.
151. Environmental Health Criteria 193: Phosgene:International Programme on Chemical Safety (IPCS) under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization;1997. PP. 1-5.

152. Langford NJ. Carbon dioxide poisoning. *Toxicological Reviews*. 2005;24(4):229-35.
153. Hayes WJ, Laws ER. Handbook of pesticide toxicology. *Handbook of Pesticide Toxicology*:San Diego,Academic Press; 1991. p. 172.
154. Krajnak K, Sriram K, Johnson C, Roberts J, Mercer R, Miller G, et al. Effects of pulmonary exposure to chemically-distinct welding fumes on neuroendocrine markers of toxicity. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2017;80(5):301-14.
155. Holm M, Kim J, Lillienberg L, Storaas T, Jögi R, Svanes C, et al. Incidence and prevalence of chronic bronchitis: impact of smoking and welding. The RHINE study. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012;16(4):553-7.
156. Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010;7(4):1342-65.
157. Kraïm-Leleu M, Lesage F-X, Drame M, Lebargy F, Deschamps F. Occupational risk factors for COPD: a case-control study. *Plos One*. 2016;11(8):e0158719.
158. Umut S SS. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Dergisi*;2010(11):5-18.
159. Hunting KL, Welch LS. Occupational exposure to dust and lung disease among sheet metal workers. *Occupational and Environmental Medicine*. 1993;50(5):432-42.
160. Cotes J, Feinmann E, Male V, Rennie F, Wickham C. Respiratory symptoms and impairment in shipyard welders and caulker/burners. *Occupational and Environmental Medicine*. 1989;46(5):292-301.
161. Wang ZP, Larsson K, Malmberg P, Sjogren B, Hallberg BO, Wrangskog K. Asthma, lung function, and bronchial responsiveness in welders. *Am J Ind Med*. 1994;26(6):741-54.
162. Heltoft K, Slagor R, Agner T, Bonde J. Metal arc welding and the risk of skin cancer. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2017;90(8):873-81.
163. Turaka K, Shields CL, Shah CP, Say EAT, Shields JA. Bilateral uveal melanoma in an arc welder. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(1):141-4.
164. Aragonés N, Pollán M, Gustavsson P. Stomach cancer and occupation in Sweden: 1971–89. *Occupational and Environmental Medicine*. 2002;59(5):329-37.
165. Barkhordari A, Sakhvidi MJZ, Sakhvidi FZ, Halvani G, Firoozichahak A, Shirali G. Cancer risk assessment in welder's under different exposure scenarios. *Iranian Journal of Public Health*. 2014;43(5):666.

166. MacLeod JS, Harris MA, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer Risks among Welders and Occasional Welders in a National Population-Based Cohort Study: Canadian Census Health and Environmental Cohort. *Safety and Health at Work*. 2017;8(3):258-66.
167. Alakija W. Eye morbidity among welders in Benin City, Nigeria. *Public Health*. 1988;102(4):381-4.
168. Ajayi Iyiade A, Omotoye Olusola J. Pattern of eye diseases among welders in a Nigeria community. *African Health Sciences*. 2012;12(2):210-6.
169. Megbele Y, Lam K, Sadhra S. Risks of cataract in Nigerian metal arc welders. *Occupational Medicine*. 2012;62(5):331-6.
170. Davies KG, Asanga U, Nku CO, Osim EE. Effect of chronic exposure to welding light on Calabar welders. *Nigerian Journal of Physiological Sciences : official publication of the Physiological Society of Nigeria*. 2007;22(1-2):55-8.
171. Xu Y, Gong MM, Wang J, He LH, Wang S, Du WW, et al. Investigation of occupational hazards of ultraviolet radiation and protective measures for workers in electric welding. *Journal of Peking University Health Sciences*. 2012;44(3):448-53.
172. Zamanian Z, Mortazavi SMJ, Asmand E, Nikeghbal K. Assessment of health consequences of steel industry welders' occupational exposure to ultraviolet radiation. *International Journal of Preventive Medicine*. 2015;6(1):123.
173. Flynn MR, Susi P. Neurological risks associated with manganese exposure from welding operations—a literature review. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009;212(5):459-69.
174. Park RM, Berg SL. Manganese and neurobehavioral impairment. A preliminary risk assessment. *Neurotoxicology*. 2018;64:159-65.
175. Cury RG, Marin JH, Lopez WOC. Lead Poisoning: Myoclonus Following Welding Exposure. *Acta Médica Portuguesa*. 2017;30(12):889-.
176. Racette BA, Criswell SR, Lundin JI, Hobson A, Seixas N, Kotzbauer PT, et al. Increased risk of parkinsonism associated with welding exposure. *Neurotoxicology*. 2012;33(5):1356-61.
177. Racette BA, Nielsen SS, Criswell SR, Sheppard L, Seixas N, Warden MN, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. *Neurology*. 2017;88(4):344-51.
178. Bonow CA, Cezar-Vaz MR, Silva LRWd, Rocha LP, Turik C. Health disorders related to learning the welding trade: assessment of approaches to risk communication. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2014;22(1):43-50.
179. Harisa GI, Attia SM, Ashour AE, Abdallah GM, Omran GA, Touliabah HE. Cigarette smoking and hyperglycemia increase renal response to low levels of cadmium in welders: cystatin C as a sensitive marker. *Biological Trace Element Research*. 2014;158(3):289-96.

180. Hambach R, Lison D, D'haese P, Weyler J, François G, De Schryver A, et al. Adverse effects of low occupational cadmium exposure on renal and oxidative stress biomarkers in solderers. *Occup Environ Med*. 2013;70(2):108-13.
181. Chuang K-J, Pan C-H, Su C-L, Lai C-H, Lin W-Y, Ma C-M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with heavy metal exposure in welding workers. *Scientific Reports*. 2015;5:18048.
182. Aminian O, Eftekhari S, Mazaheri M, Sharifian SA, Sadeghniiat-Haghighi K. Urinary [Beta] 2 Microglobulin in Workers Exposed to Arc Welding Fumes. *Acta Medica Iranica*. 2011;49(11):748.
183. Ibfelt E, Bonde JP, Hansen J. Exposure to metal welding fume particles and risk for cardiovascular disease in Denmark: a prospective cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2010;67(11):772-7.
184. Sjögren B, Fossum T, Lindh T, Weiner J. Welding and ischemic heart disease. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2002;8(4):309-11.
185. Li H, Hedmer M, Kåredal M, Björk J, Stockfelt L, Tinnerberg H, et al. A cross-sectional study of the cardiovascular effects of welding fumes. *Plos One*. 2015;10(7):e0131648.
186. Uzun H, Fındık F, Yılmaz R. Kaynakçı Sağlığını Etkileyen Gereken Faktörler ve Alınması Önlemler. *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2001;5(2):123-30.
187. Yılmaz O, Hikmet D. Ağır Metallerin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2014;24(2):91-4.
188. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):331-36.
189. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*. 2015;4:180-3.
190. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007;39(1):44-84.
191. Karabulut H, Gülay MŞ. Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;4(1):65-76.
192. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *The FASEB Journal*. 1987;1(5):358-64.
193. Cohen MV. Free radicals in ischemic and reperfusion myocardial injury: is this the time for clinical trials? *Annals of Internal Medicine*. 1989;111(11):918-31.
194. Halliwell B. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990;186:1-85.

195. Şener G YBÇ. İskemi Reperfüzyon Hasarı. Klinik Gelişim Dergisi; 2009(22):5-13.
196. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine: Oxford, Oxford University Press; 1999.
197. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacognosy Reviews. 2010;4(8):118.
198. Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: the biomarker concept. Nutrition Reviews. 1999;57(4):104-13.
199. Kehrer JP, Klotz L-O. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. Critical Reviews in Toxicology. 2015;45(9):765-98.
200. Capdevila J, Parkhill L, Chacos N, Okita R, Masters BSS, Estabrook RW. The oxidative metabolism of arachidonic acid by purified cytochromes P-450. Biochemical and Biophysical Research Communications. 1981;101(4):1357-63.
201. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Laboratory Investigation; 1982;47(5):412-26.
202. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. Free radical and antioxidant protocols: Springer; 1998. p. 101-6.
203. Armstrong D, Browne R. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. Free radicals in diagnostic medicine: Springer; 1994. p. 43-58.
204. Wang L-H, Tsai A-L, Hsu P-Y. Substrate binding is the rate-limiting step in thromboxane synthase catalysis. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(18):14737-43.
205. De Martinis BS, BIANCHI MDLP. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. Pharmacological Research. 2002;46(2):129-31.
206. McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in Long-Evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. Chemico-Biological Interactions. 2005;152(2-3):107-17.
207. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. Journal of Environmental Science and Health Part C. 2009;27(2):120-39.
208. Breinholt VM, Mølck A-M, Svendsen GW, Daneshvar B, Vinggaard AM, Poulsen M, et al. Effects of dietary antioxidants and 2-amino-3-methylimidazo [4, 5-f]-quinoline (IQ) on preneoplastic lesions and on oxidative damage, hormonal status, and detoxification capacity in the rat. Food and Chemical Toxicology. 2003;41(10):1315-23.

209. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy Y, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;3(1):91-100.
210. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*. 2008;4(2):89.
211. Aydemir B, Sari Ek. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veterinary Journal*. 2014;2(2):56-60.
212. Foyer CH, Lelandais M, Kunert KJ. Photooxidative stress in plants. *Physiologia Plantarum*. 1994;92(4):696-717.
213. Meister A. [1] Glutathione metabolism. *Methods in Enzymology*. 1995;251:3-7.
214. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 1991;51(2):155-94.
215. Meister A. Glutathione metabolism and its selective modification. *Journal of Biological Chemistry*. 1988;263(33):17205-8.
216. Baillie TA, Slatter JG. Glutathione: a vehicle for the transport of chemically reactive metabolites in vivo. *Accounts of Chemical Research*. 1991;24(9):264-70.
217. Inoue M, Saito Y, Hirata E, Morino Y, Nagase S. Regulation of redox states of plasma proteins by metabolism and transport of glutathione and related compounds. *Journal of Protein Chemistry*. 1987;6(3):207-25.
218. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. *Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy: ACS Publications*; 2011. p. 1-37.
219. Cnubben NH, Rietjens IM, Wortelboer H, van Zanden J, van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2001;10(4):141-52.
220. Deaton CM, Marlin DJ. Exercise-associated oxidative stress. *Clinical Techniques in Equine Practice*. 2003;2(3):278-91.
221. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L, Chuang J, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of Pineal Research*. 1995;18(1):1-11.
222. Young I, Woodside J. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2001;54(3):176-86.
223. Limón-Pacheco J, Gonsbatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2009;674(1):137-47.
224. Tanır F. İş Sağlığı & Güvenliği Kurulları Eğitim Rehberi, ÇİSAM:Çukurova Üniversitesi;2014.
225. Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Resmi Gazete; 16.06.2006

226. Bilir. N. Sağlığı ve Güvenliği Profili-Türkiye,ÇSGB Genel Yayın: Uluslararası Çalışma Örgütü Ankara; 2016.
227. Turan. A. Kaynak İşlerinde İş Güvenliği. Mühendis ve Makina. 2015;57(673):24-8.
228. Yılmaz G. Kaynaklı imalat atölyelerinde sağlık ve güvenlik önlemleri. Mühendis ve Makina. 2014;50(599):68-73.
229. Anar A. Endüstriyel tesislerin inşa sürecinde kaynak işlerinde işçi sağlığı ve güvenliği. Kaynak Kongresi IX Ulusal Kongre Ve Sergisi Bildiriler Kitabı;2015: p. 385-404.
230. Rahmani A, Golbabaie F, Dehghan SF, Mazlomi A, Akbarzadeh A. Assessment of the effect of welding fumes on welders' cognitive failure and health-related quality of life. International Journal of Occupational Safety and Ergonomics. 2016;22(3):426-32.
231. Stepniewski M, Kolarzyk E, Zagrodzki P, Solarska K, Pietrzycka A, Kitlinski M, et al. Pattern recognition methods in evaluation of the structure of the laboratory data biominerals, antioxidant enzymes, selected biochemical parameters, and pulmonary function of welders. Biological Trace Element Research. 2003;93(1-3):39-46.
232. Stepniewski M, Kolarzyk E, Pietrzycka A, Kitlinski M, Helbin J, Brzyszcza K. Antioxidant enzymes and pulmonary function in steel mill welders. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. 2003;16(1):41-7.
233. Yerer M, Aydoğan S, Yapislar H, Yalcin O, Kuru O, Baskurt O. Melatonin increases glutathione peroxidase activity and deformability of erythrocytes in septic rats. Journal of Pineal Research. 2003;35(2):138-9.
234. Aksoy Y. Antioksidan mekanizmada glutatyonun rolü. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences. 2002;22(4):442-8.
235. Atmaca E. Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi,. 2009;20(2):79-83.
236. Taylor MD, Roberts JR, Leonard SS, Shi X, Antonini JM. Effects of welding fumes of differing composition and solubility on free radical production and acute lung injury and inflammation in rats. Toxicological Sciences. 2003;75(1):181-91.
237. Zhu Y, Zhou J, Shan W, Zhou P, Tong G. Potential oxidative stress in the bodies of electric arc welding operators: effect of photochemical smog. Biomed Environ Sci. 2004;17(4):381-9.
238. Li GJ, Zhang L-L, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. Journal of Occupational and Environmental Medicine/American College of Occupational and Environmental Medicine. 2004;46(3):241.
239. Mirzaee R, Allameh A, Mortazavi SB, Khavanin A, Kazemnejad A, Akbary M. Assessment of outer hair cell function and blood antioxidant status of

- rabbits exposed to noise and metal welding fumes. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(2):147-54.
240. Chuang CH, Huang CE, Chen HL. DNA strand breakage and lipid peroxidation after exposure to welding fumes in vivo. *Mutagenesis*. 2010;25(1):71-6.
 241. Imamoglu N, Yerer M-B, Donmez-Altuntas H, Saraymen R. Erythrocyte antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of stainless-steel welders exposed to welding fumes and gases. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2008;211(1-2):63-8.
 242. Luo J-CJ, Hsu K-H, Shen W-S. Inflammatory responses and oxidative stress from metal fume exposure in automobile welders. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2009;51(1):95-103.
 243. El-Maksouda HAA, Salemb LM, El-Harrifa MG. Biochemical alterations on occupational stress between smoking and non-smoking iron & steel workers in Egypt. *The Journal of Toxicology and Health Photon*. 2013;103:202-10.
 244. Liu H-H, Shih T-S, Huang H-R, Huang S-C, Lee L-H, Huang Y-C. Plasma homocysteine is associated with increased oxidative stress and antioxidant enzyme activity in welders. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
 245. Gobba NAEK, Hussein Ali A, El Sharawy DE, Hussein MA. The potential hazardous effect of exposure to iron dust in Egyptian smoking and nonsmoking welders. *Archives of Environmental & Occupational Health*. 2018;73(3):189-202.
 246. Leonard SS, Chen BT, Stone SG, Schwegler-Berry D, Kenyon AJ, Frazer D, et al. Comparison of stainless and mild steel welding fumes in generation of reactive oxygen species. *Particle and Fibre Toxicology*. 2010;7(1):32.
 247. Ko JL, Cheng YJ, Liu GC, Hsin IL, Chen HL. The association of occupational metals exposure and oxidative damage, telomere shortening in fitness equipments manufacturing workers. *Ind Health*. 2017;55(4):345-353.
 248. Nuernberg AM, Boyce PD, Cavallari JM, Fang SC, Eisen EA, Christiani DC. Urinary 8-isoprostane and 8-OHdG concentrations in boilermakers with welding exposure. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2008;50(2):182-9.
 249. Li H, Hedmer M, Wojdacz T, Hossain MB, Lindh CH, Tinnerberg H, et al. Oxidative stress, telomere shortening, and DNA methylation in relation to low-to-moderate occupational exposure to welding fumes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2015;56(8):684-93.
 250. Graczyk H, Lewinski N, Zhao J, Sauvain J-J, Suarez G, Wild P, et al. Increase in oxidative stress levels following welding fume inhalation: a controlled human exposure study. *Particle and Fibre Toxicology*. 2015;13(1):31.
 251. Kasap Y. Glutatyon Düzeyinin Plesentada Araştırılması. Ankara: Ankara Üniversitesi;2010.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - ~~10246~~ **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

Konu :

Toplantı Tarihi : 21 HAZİRAN 2018 PERŞEMBE
Toplantı No : 2018/16
Proje No : GO 15/86 (Onay Tarihi: 18.02.2015)
Karar No : GO 15/86 – 02

Kurulumuzun 18.02.2015 tarihli toplantısında GO 15/86 kayıt numarası ile onaylanmış olan, Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Uzm. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ, Dr. Ceylan BAL, Dr. Engin TUTKUN, Doç. Dr. Ömer Hüseyin YILMAZ, Uzm. Ecz. Dilek Derin TOKAÇ ve Ecz. Hatice Gül GÖKTAŞ ile birlikte çalışacakları genotoksik etkilerin incelendiği alt iş paketinin ilideniz AKSU'nun tezi olan "*Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olması Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi*" başlıklı proje için vermiş olduğunuz dilekçeniz incelenmiş ve oksidatif stres ve immün göstergeler alt iş paketinin Uzm. Ecz. Dilek TOKAÇ'ın "*Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olması Oksidatif Stres ve İmmün Göstergelerindeki Değişikliklerin İncelenmesi*" başlıklı doktora tezinin tamamlanmasında kullanılabilirliği araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Bu çalışmadan üretilecek yayınlarda her iki tez çalışmasına atıf yapılması gereklidir.

- | | | | |
|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------|
| 1. Prof. Dr. Nürten AKARSU | (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN | (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU | (Üye) | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR | (Üye) |
| İZİMLİ | | İZİMLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA | (Üye) | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT | (Üye) |
| 4. Prof. Dr. N. Nedret KAYALAN | (Üye) | 13. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL | (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZUGLU | (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özyay GÖKÖZ | (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL | (Üye) | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR | (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN | (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELİN | (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL | (Üye) | 17. Av. Meltem ONURLU | (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU | (Üye) | | |

Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

(KAYNAK İŞÇİLERİ GRUBU İÇİN)

Kaynak işlemi, metalleri, oksiasetilen, elektrik arkı, gaz alevi ile çeşitli şekillerde kesme ve aynı yöntemle birleştirme işlemidir.

Endüstride; oto sanayi, gemi sanayi, kazan imalathanelerinde, kapı, pencere, mobilya imalathanelerinde, kamu ve özel kesime ait her türlü fabrikanın bakım ve onarım atölyelerinde gerçekleştirilen kaynakçılık işlemi, işlem sırasında oluşan kaynak gazının içeriği nedeni ile mesleki hastalıklara neden olabilme açısından iyi irdelenmelidir.

Son yıllarda kaynak gazına maruziyetin söz konusu olduğu meslek gruplarıyla yapılan çalışmalarda, immün ve genetik parametre değişiklikleri ile başta krom ve nikel olmak üzere bazı metallere maruziyete bağlı olarak gelişen hastalıklardaki risk artışı arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin DNA hasarında artışa neden olarak genetik parametrelerde bozulmalara neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak mesleki maruziyet ile genetik bozukluklar ve diğer çevresel etkenler arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler yeterli değildir.

“Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi” başlıklı araştırmamızın amacı, lenfositlerde ve ağız içi epitel hücrelerinde genetik hasar, serum immün biyogösterge düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirerek kaynak gazına maruz kalan işçilerdeki olası immünolojik ve genetik değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla kaynak gazına maruz kalan işçilerden ve eşleştirilmiş herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı kontrollerinden kan ve ağız içi epitel doku örnekleri alınacaktır.

Sizin de kaynak işçileri grubunda yer alacak şekilde bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, kaynak işlerinde çalışan bireylerin maruz kaldıkları kaynak gazı ve metallerin neden olduğu olası toksik etkilerin değerlendirilmesidir. Özellikle DNA hasarında artış ve genotoksisite nedeniyle oluşan istenmeyen etkileri göz önüne alındığında, kaynak işlerinde çalışan bireylerdeki risklerin değerlendirilmesi ve bu bireylerin ileri yaşamlarını iyi bir şekilde geçirmesi için koruyucu önlemlerin belirlenmesidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan ve yanak içi bölgesinden kazımak şeklinde bukkal epitel hücre örnekleri almamız gerekmektedir. Alınan

kanda DNA hasarı, oksidatif stres ve immün biyogöstergeleri gibi değerler ölçülecek ve bukkal epitel hücrelerinde olası genotoksik hasar değerlendirilecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bukkal epitel hücre örneği alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) Tahta spatül sürülmesine bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz 2-) Az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence size sunulmaktadır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Ecz. İl Deniz AKSU'yu (0312) 287 18 89 (iş) veya 0505 406 93 66 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

OLUR ALMA FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. “*Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi*” konulu araştırma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.) sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

Gönüllü

Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama Yapan

Adı Soyadı:

İmza:

Tanık

Adı Soyadı:

İmza:

Ek 3: Anket Formu**Anket Formu**

Tarih:

Adres (İl olarak belirtiniz):

Adı-Soyadı:

Doğum tarihi:

Boy: m

Ağırlık: kg

Alkol kullanımı:

hayır:

evet:

☐

Sigara kullanımı:

hayır:

evet:

☐

İlaç kullanımı:

hayır:

evet:

☐

Kullanılan ilaçların adı:

.....

.....

.....

Geçirilen Hastalıklar

Appendektomi:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Tonsillektomi:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Diyabet:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Tüberküloz:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Diğer:

1. İş geçmişi:

6 aydan fazla çalıştığınız işleri belirtiniz. Mesleğinizi (işinizi) tam olarak belirtiniz. Örneğin ‘işçi’ yerine ‘boyama ürünleri üretiminde çalışan kimyasal işçisi’, ‘gemi yapımında çalışan boyacı’, ‘yolları katranlamada çalışan yol yapımı işçisi’, ‘boyama/renglendirme alanında çalışan tekstil işçisi’ vb. gibi belirtiniz. Yaptığınız işle ilgili bazı önemli ipuçlarını belirtiniz.

İşe Başlama (yıl)	İşten Ayrılma (yıl)	Meslek (İş)

2. Çalışma Şartlarınız

Eldiven kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Maske kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Gözlük kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Özel elbise kullanıyor musunuz?

evet: ☐

hayır: ☐

3. Kimyasal maddelere maruz kaldınız mı?

evet: ☐

hayır: ☐

Cevabınız evetse, bazılarının adlarını söyleyebilir misiniz? Hangi yolla kullanıldılar?

(..... zamandan..... zamana dek)

Ne sıklıkla maruz kaldınız

sürekli: ☐

sıklıkla: ☐

nadiren: ☐

.....yılından yılına kadar

4. **Toz maddelere maruz kaldınız mı?** evet: ☐ hayır: ☐

Cevabınız evetse, bazılarının adlarını söyleyebilir misiniz? Hangi yolla kullanıldılar?
(..... yılından yılına kadar)

Ne sıklıkla maruz kaldınız

sürekli: ☐

sıklıkla: ☐

nadiren: ☐

.....yılından yılına kadar

5. **Ağrı kesici kullanıyor musunuz? Geçmişte ağrı kesici kullandınız mı?**

evet: ☐

hayır: ☐

Cevabınız evetse, hangileri

.....

Hangi sıklıkla.....ne zamandır.....kullanıyorsunuz?

6. **Tütün alışkanlığı**

Tütün kullanıyor musunuz?

evet: ☐

hayır: ☐

Hiç tütün kullandınız mı?

evet:

☐

hayır:

☐

Cevabınız evetse, ne içtiniz ve kaç adet içtiniz?

Günde içilen sigara adeti

☐

.....yılından yılına kadar

Tütün tüketimiyle ilgili ek bilgiler

Hiç

☐

7. 10 yıl ya da daha fazla bir zaman önce ilaçla tedavi edilmiş olan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiniz mi?

Yılda en fazla 1 kez

☐

Yılda pekçok kez

☐

8. Ailenizde akciğer hastalığı olan var mı?

evet:

☐

hayır:

☐

Cevabınız evetse, hangileri?

Akrabalık derecenizi belirtiniz (örneğin büyükbaba, büyükanne, ebeveynler, kardeşler, çocuklar) -----

9. ÖZGEÇMİŞ

BİREYSEL BİLGİLER

Adı : Dilek
 Soyadı : TOKAÇ
 Doğum Yeri ve Tarihi : Çubuk/ANKARA-23/05/1981
 Uyuğu : T.C.
 Medeni Durumu : Evli
 Çocuk : 2

EĞİTİM DURUMU

2012 - Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilimdalı Doktora Programı
 2003 - 2007 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilimdalı Yüksek Lisans Eğitimi
 1999 - 2003 Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Lisans Eğitimi
 1995-1999 Çubuk Süper Lisesi
Lise
 Yabancı Diller :İngilizce (*İyi Seviye*)

MESLEKİ DENEYİMLER

2018 - Mertu Sağlık ve Danışmanlık San. ve Tic. Lit. Şti.
 2016 - 2017 Vefa İlaç San. ve Tic. Lit. Şti.
 Ruhsatlandırma Departmanı
 2015 - 2016 Sağlık Bakanlığı Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Hastane Eczanesi

2012 - 2015	Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Bilimsel ve Teknik Değerlendirme Daire Başkanlığı Teknoloji Birimi
2010-2012	Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Jenerik Ruhsatsız Ürünler Şubesi
2006-2010	T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Kavaklıdere Merkez Müdürlüğü Reçete Kontrol Birimi
2004 – 2006	T.C. Emekli sandığı Genel Müdürlüğü Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı Reçete Kontrol
2003– 2004	Ankara Eczacı Odası Reçete Dağıtım Birimi

Yayınlar

1. Aydın, S., **Tokaç, D.**, Başaran, N., Başaran, A.A. Effect of epigallocatechin gallate on oxidative DNA damage in human lymphocytes. Turkish Journal of Faculty of Pharmaceutical Sciences. 12(1), 19-28, 2015.
2. **Tokaç, D.**, Aydın, S., Başaran, N., Başaran, A.A. The Effect of Tannic Acid on DNA Damage in Human Lymphocytes. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 34(2), 133-146, 2014.
3. **Tokaç, D.**, Aydın, S., Başaran, N., Başaran, A.A. The Effect of Lycopene on Oxidative DNA Damage in Human Lymphocytes. Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy, 33 (2), 1-24, 2013.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler:

1. Aydın S., Tokaç D., Başaran A.A., Başaran N.: Determination of Antioxidant Capacity of Epigallocatechin Gallate. 6th International Congress of Turkish Society of Toxicology, November 2-5, 2006, Antalya-Turkey
2. Tokaç D., Aydın S., Basaran A.A., Basaran N.: The Effects of Epigallocatechin Gallate on Oxidative DNA Damage. 5th International Conference on Environmental Mutagen in Human Population (5th ICEMHP), May 20-24, 2007, Antalya-Turkey.

3. Aydin S., Tokaç D., Basaran A.A., Basaran N.: The Effects of Lycopene on Oxidative DNA Damage. First German-French Meeting, DNA Repair, Damage Signaling, and Carcinogenesis, September 15-19, 2007, Toulouse, France.
4. Basaran, A.A., Tokaç, D.: The effects of epigallocatechin gallate and tannic acid on oxidative DNA damage. The 9th International Conference on Mechanisms of Antimutagenesis and Anticarcinogenesis, ICMAA, December 1-5, 2007, Jeju Island-South Korea
5. Basaran, A.A., Tokaç, D., Aydin, S., Basaran, N.: Antioxidant and prooxidant effects of epigallocatechin gallate and tannic acid on DNA damage in human lymphocytes. World Conference on Medicinal and Aromatic Plants (WOCMAP IV). Using Plants for the Benefit of People. November 9-14, 2008, Cape Town-South Africa.

