

MESLEKİ TOKSİKOLOJİDE TEMEL KAVRAMLAR

**Prof.Dr.Belma Koçer-Gümüşel
Hacettepe Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
F.Toksikoloji Anabilim Dalı
belmagumusel@yahoo.com**

Mesleki Toksikoloji

İşyeri ortamında karşılaşılan/maruz kalınan kimyasal, biyolojik ve fiziksel etkenlere bağlı olarak gelişen istenmeyen etkileri inceleyen toksikoloji alt dalıdır

Ana amaç: İş yeri ortamından kaynaklanan istenmeyen sağlık etkilerini önlemek
İşçi sağlığını korumak

‘Mesleki’ ifadesi ‘Endüstriyel’ yerine tercih edilir

Endüstriyel → Fabrika ortamında kimyasal madde temasını akla getirir

Diğer mesleki maruziyetler

Çalışma ofislerinde maruziyet,

Tarımsal alan/çiftçi (pestisit vb)

.....

- Kimyasal maddelerin üretim miktarları ↑
- Yeni kimyasal maddeler ↑
- Biyolojik ve fiziksel risk etmenleri ↑
- Tam bir tehlike değerlendirmesi yapılabilen kimyasal madde oranı ↓



- İşyeri ile ilişkili olduğu bildirilen hastalık sayısı ↑
- Mesleki hastalıklardan (kanser, KV, kronik solunum, renal, nörolojik) ölüm oranı ↑

İş yerinde kullanılan/maruz kalınan kimyasal maddelerin izlenmesinin önemi



Bazı istatistikî bilgiler

- ✓ Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) → Bir yıl içerisinde dünyada iş kazası veya meslek hastalıkları nedeniyle hayatını kaybeden kişi sayısı → 2.2 milyon
- ✓ Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tahminleri → dünyada her yıl 11.000.000 yeni meslek hastalığı vakası meydana gelmekte ve bunların 700.000'i hayatını kaybetmektedir

Bazı istatistiki bilgiler

ILO tahminleri → Zararlı etkenler nedeniyle her yıl 438.489 ölüm

- Asbestoz → tek başına 100.000 yaşamın sonlanmasına neden olmaktadır
- Silikoz → Latin Amerika'da maden çalışanlarının %37'sini etkilemektedir
- Dünya iş gücünün %50'sinin istihdam edildiği tarım sektöründe → yılda 70.000 adet akut veya kronik zehirlenme vakası

Bazı istatistikî bilgiler

- ✓ Dünyada iş kazası ve meslek hastalıklarına bağlı ölümlerin dağılımı
 - ✓ mesleki kanserler %32 ile ilk sırada
 - ✓ kardiyο-vasküler hastalıklar % 23
 - ✓ Hastalıkların maliyeti incelendiğinde → %40 ile kas iskelet sistemi hastalıkları en çok harcama yapılan hastalık grubu
- ✓ **KONUNUN ÖNEMİ- İZLEME-RİSK DEĞERLENDİRME-ÖNLEM**

- İşçinin sağlığı- iş arasında sebepsel ilişkinin kurulması zor
- Mesleki olarak indüklenen hastalığın klinik yansımalarının, mesleki kaynaklı olmayan hastalıklardan ayırdedilmesi güç
- Maruziyet ile hastalığın yansıması arasında zaman uzun olabilir



- Mesleki kaynaklı hastalıklar, hastalık sürecini etkileyen kişisel ve çevresel etmenler ile birlikte çok etmenli olabilir
- Birden fazla etkene maruziyet



- **Toksikoloji** → Kimyasal maddelerin uygunluğu konusunda verilen kararda → **anahtar bir rol**
 - *Risk Değerlendirmesi*
 - *Tehlikeli kimyasal maddelerin elimine edilmesi*
 - *Daha az toksik olan bir madde ile yer değiştirmesi*
 - *İş yeri ortamında temasın kontrolü*
 - *Kullanımda olan kimyasal maddeler için kabul edilebilir temas düzeylerinin belirlenmesi*

RİSK

Bir maddenin belirli koşullarda veya belirli ortamlarda hasar yapma olasılığı

TEHLİKE (Hazard)

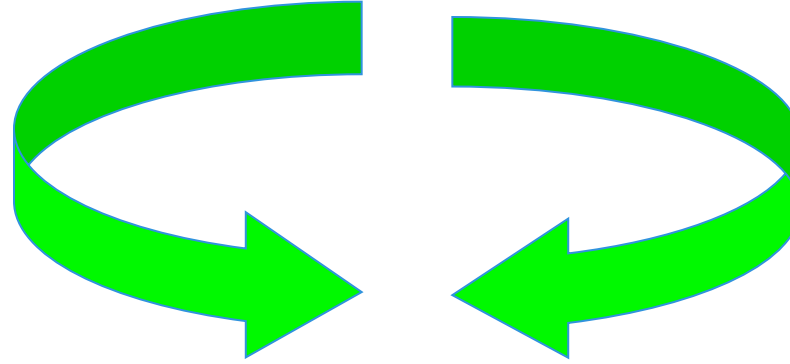
Canlıya önemli ölçüde zarar verebilecek bir tehdit veya zarar potansiyeli

RİSK DEĞERLENDİRMESİ

“Mevcut toksisite verilerinden hareketle, bir maddenin öngörülen miktarda ve şekilde kullanımı ile kişilerde, toplumda ve çevrede ortaya çıkabilecek muhtemel zararlı etkilerinin değerlendirilmesi - öngörülmesi ”

TEHLİKE

KULLANIM
KOŞULLARINA



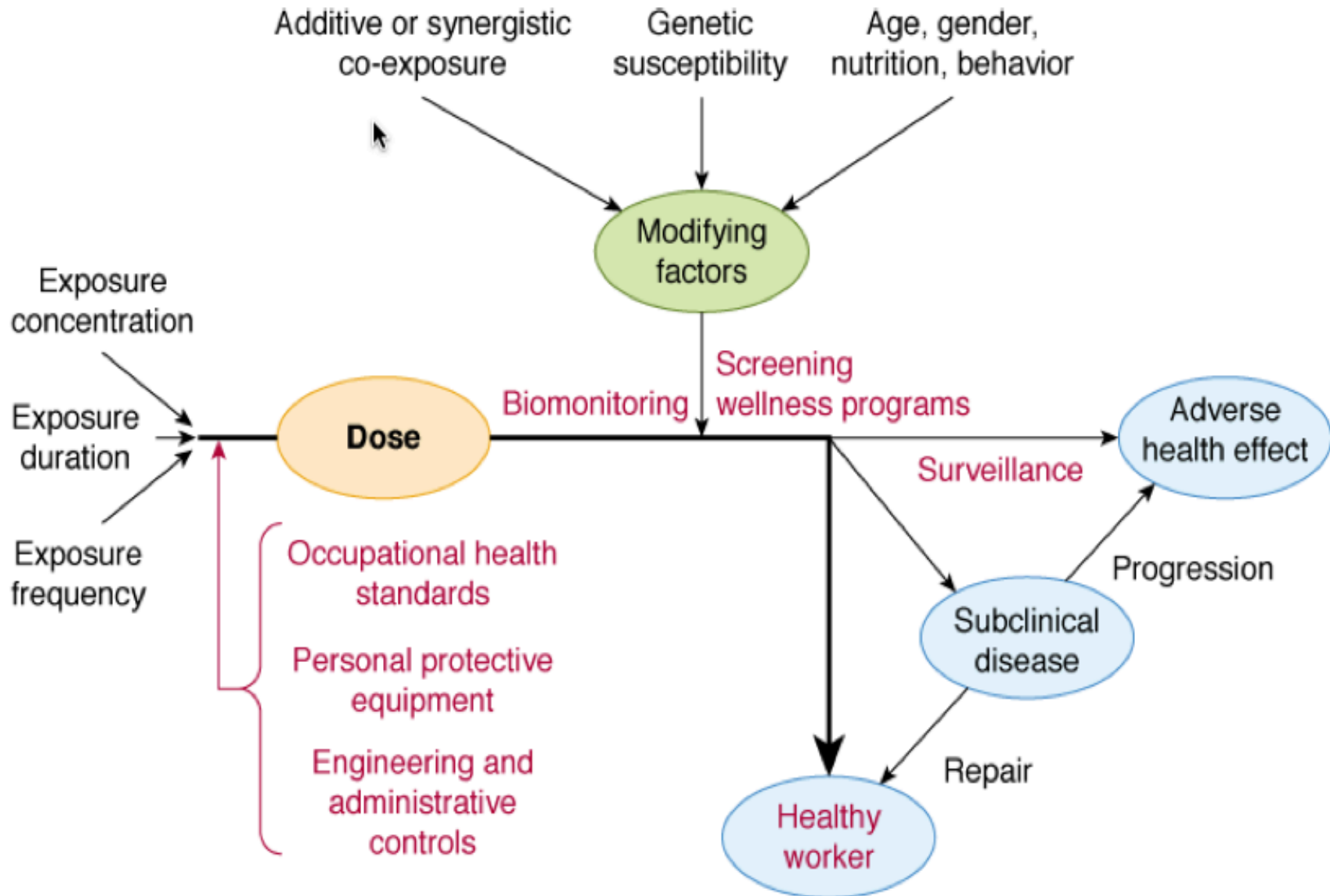
TEMAS
DERECESİNE

bağlı olarak

“az toksik” bir madde
“çok toksik” bir maddeden daha
TEHLİKELİ
olabilir

- **DOZ:** Tanımlanan zaman aralığında hedef dokuya ulaşan toksik madde miktarı
 - temas edilen konsantrasyon,
 - temas süresi ve
 - temas sıklığının fonksiyonudur

- Mesleki maruziyet sonucu subklinik hastalık ve istenmeyen sağlık etkilerinin görülmesini etkileyen pek çok etmen söz konusu
 - Doz, temas süresi, temas sıklığı
 - Çevresel ve bireysel etmenler
- Bu etmenler, işçinin sağlıklı kalması; tedavi edilebilen subklinik hastalık gelişimi veya hastalığın gelişimini etkileyebilir



Mesleki Toksikoloji

- İş yeri ortamında maruz kalınan toksik maddelere belirli bir süre için **izin verilen düzeyleri belirlemek**
- İşçileri korumak için, işyeri ortamındaki toksik madde konsantrasyonları bu düzeylerde veya altında olmalıdır
- İşçi, birden fazla kimyasal maddeye maruz kalabilir:
Kombine etki

Mesleki Toksikoloji

Yaş, cinsiyet, beslenmenin etkileri yanında DİKKAT

➤ **Sigara ve alkol kullanan işçiler**, içmeyenlere göre maruz kalınan aynı kimyasal maddeye daha duyarlı olabilir

Mesleki Riskin Değerlendirilmesi

- Endüstriyel bir kimyasal maddeye kabul edilebilir temas düzeyini önermek için,
 - temas eden en duyarlı popülasyonda istenmeyen etkileri ile ilişkili risklerin tanımlanması gereklidir

Mesleki Maruziyet Limitleri

- Kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlar için var olan işyeri temas limitleri işçi sağlığı ve güvenliğini sağlamak amacıyla belirlenir
- İzin verilen düzeyler pek çok ülkede mevcut
- **USA: Eşik limit değer (TLV);** American Conference of Governmental Industrial Hygienist tarafından 1946'dan bu yana yıllık olarak yayınlanmaktadır

TLV

(Threshold Limit Value)

Eşik Limit Değer

Günde 7-8 saat, haftada 40 saat çalışma saatleri dikkate alınarak hesaplanan, bir kimyasal maddenin havada bulunmasına izin verilen ve zararlı bir etkisi olmayan günlük ortalama konsantrasyon

(ppm, mg/m³)

TWA (Time Weighted Average) (TLV veya TLV-TWA)

**Günde 7-8 saat, haftada 40 saat
çalışma saatleri üzerinden
hesaplanan, havada bulunmasına
izin verilen, zararlı etkisi olmayan
günlük konsantrasyon**

STEL (Short term exposure limit) (TLV-STEL)

**Kısa bir zaman süresince
müsaade edilen düzey
Bu süre genellikle 15 dakika**

TLV-C (Ceiling)

Kısa süreyle de olsa aşılmaması gereken düzey

MAC

(Maximum Allowed Concentration)

Maksimum Müsaade Edilir

Konsantrasyon

Çevresel veya endüstriyel havada bir kimyasal maddenin bulunmasına izin verilen ve zararlı bir etki meydana getirmeyen maksimum konsantrasyon (ppm veya mg/m³)

Occupational Safety and Health Administration (OSHA)

- **Permissible exposure limits (PELs)**
 - TLV'ye benzer
- **TLV**, geniş bir şekilde kabul görmektedir
 - USA dışında da kullanılmaktadır

İzin verilen temas düzeyleri

- Deney hayvanları,
 - klinik gözlemler,
 - epidemiyolojik çalışmalardan
- elde edilen sonuçlar esas alınarak belirlenir

İnsan Çalışmaları

- İnsan verisi elde edebilmek için çeşitli çalışmalar kullanılabilir:
- **Vaka kontrol çalışmaları**, genellikle özgül bir istenmeyen etkinin ortaya çıkmasında kullanılır
- Örn., kauçuk ve deri sanayiinde çalışanlarda idrar yolu kanser vakalarının gözlenmesi
- **Epidemiyolojik çalışmalar**
 - *Prospektif çalışmalar*, şüphelenilen sebep-etki ilişkisini doğrulamak için
 - *Retrospektif çalışmalar*, temas eden işçilerden elde edilen klinik datanın analizi

Mesleki toksik maddelere ana temas yolları

- ***Solunum yolu ve deri***
- Solunum sonrası, gaz ve uçucular lokal etki gösterebilir ve absorbe olabilir
- Büyük partiküle materyal ve sıvılar ($>10\ \mu\text{m}$) solunum sisteminden giremez
- Çok küçük partiküllerin ($<0.01\ \mu\text{m}$) ekshale edilmesi olasıdır
- $0.01-10\ \mu\text{m}$ aralığındakiler solunum sisteminden absorbe olabilir ve sistemik etkiler gösterebilir

Deri

- Pek çok kimyasal maddeye göreceli olarak geçirgen değildir
- Bazı maddeler sistemik etkiler oluşturmak üzere yeterli miktarda absorbe olabilir
- Bazı toksik maddeler **lokal irritasyon ve hipersensitizasyona** sebep olabilir

- Absorpsiyondan sonra, toksik madde vücudun değişik kısımlarına dağılabilir
- Yapısına bağlı olarak, küçük ya da büyük oranlarda depolanabilir
- Doğrudan veya biyotransformasyona uğrayarak atılır
- Bazı maddeler biyoaktivasyona uğrayarak **daha toksik hale** dönüşebilir

- Mesleki toksik maddelerden bütün organ ve sistemler etkilenebilir
- **En çok etkilenen organlar:**
 - Solunum sistemi
 - Deri
 - Sinir sistemi
 - Karaciğer
 - Böbrek
 - İmmün sistem
 - Üreme sistemi
 - Fetal gelişim

Kimyasal Temas için Biyolojik İzleme

Biyolojik İzleme

- Madde veya metabolitlerinin vücut sıvılarındaki ve ekshale edilen havadaki miktarlarının ölçümü veya
- Etkilerinin değerlendirilmesi
- Bir kimyasal maddenin metabolitinin idrarda tayini
- Örn.; Kolinesteraz enzim inhibisyonunun ölçümü
- DNA katım ürünlerinin oluşumunun ölçümü
- Hem sentez yolağındaki enzimlerin inhibisyonu
(ferroşelataz, levülinat dehidrataz gibi)
- İdrardaki Protoporfirin düzeyleri



Meslek Hastalıklarına Neden Olan Etmenler

1. Kimyasal kaynaklı meslek hastalıkları

Ağır metaller

Çözücüler

Gazlar

Pestisitler.....

2. Fiziksel kaynaklı meslek hastalıkları

Gürültü ve titreşim

Yüksek ve alçak basınçta çalışma

Soğuk ve sıcakta çalışma

Radyasyon

3. Biyolojik kaynaklı meslek hastalıkları

Bakteri, virüs kaynaklı

Karsinojen Maddelere Mesleki Temas

İnsanlarda kesin karsinojen ya da olası karsinojenik etkili kimyasal madde ya da biyolojik etkenin (yaklaşık 150 adet) çoğuna işyeri ortamında maruziyet söz konusu

Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü

ILO- Mesleki Kanser Etkenleri

- Asbest
- Benzidin ve tuzları
- Bis-klorometil ether (BCME)
- Krom VI bileşikleri
- Kömür katranı, zift ve isi
- Beta naftilamin
- Vinil klorit
- Benzen
- Benzen veya eşdeğerlerinin zehirli nitro ve amino türevleri
- İyonize radyasyon

ILO- Mesleki Kanser Etkenleri

- Zifir, katran, zift, madeni yağ, antrasen veya bu maddelerin bileşikleri, ürünleri veya artıkları
- Kok fırını emisyonları
- Nikel bileşikleri
- Odun tozu
- Arsenik ve bileşikleri
- Berilyum ve bileşikleri
- Kadmiyum ve bileşikleri
- Eriyonit
- Etilen oksit
- Hepatit B ve C virüsleri

Mesleki Olarak Maruz Kalınabilen Toksik Maddelere Örnekler

- **Organik Solvanlar**

- Aromatik hidrokarbonlar (kloroform, karbontetraklorür)
- Alkoller, glikol ve eterleri.....
 - *Boyalar, incelticiler, yapıştırıcılar, ilaçlar, kozmetikler vb*
 - *Kuru temizleme*
- Üretimleri ve endüstride kullanımları → işçilerde sağlık sorunları
- Evde kullanılan ürünlerin bileşenleri → tüketici sağlığı üzerinde olası istenmeyen etkiler

Organik Solvan	Toksik etkiler	TWA, ppm
Benzen	Lösemi	0.5
Karbon tetraklorür	Karaciğer	5
Kloroform	Kardiyovasküler, karaciğer, böbrek	10
Metanol	Nöropati, görme sorunları	200
Toluen	SSS, deri	50
Trikloroetilen	SSS, karaciğer	50

Organik Solvanlar

- **Genel etkiler**
 - **İrritasyon**
 - Temas bölgesinde
 - Deri iritasyonu
 - Uçucu → inhalasyon → solunum yolu iritasyonu
 - Göz iritasyonu
 - **SSS Depresyonu**
 - Dezoryantasyon, baş dönmesi, öfori ile başlar
 - Bağımlılık
 - Paraliz, konvülsiyonlar, ölüm

Organik Solvanlar

- **Spesifik etkiler**

- Oluşan farklı reaktif metabolitlerin sonucu olarak farklı etkiler gözlenir

- Karaciğer:

- **Etanol**, yağlı karaciğer ve sirozun genel bir sebebidir. Doğrudan toksisitesi ile alkolikler arasında görülen besinsel eksikliklerden kaynaklanır

Organik Solvanlar

- Spesifik etkiler

- Karaciğer:

- **Klorluhidrokarbonlar:** Yağlı karaciğer, karaciğer nekrozu, siroz ve kanser dahil çeşitli karaciğer hasarlarına sebep olabilir
- Karaciğer lezyonları, solvanların **reaktif metabolitleri** ile indüklenir
- Örn. $\text{CCl}_4 \rightarrow$ Triklorometil radikali; Kloroform $\rightarrow$ Fosgen; halojenli aromatik hidrokarbonlar $\rightarrow$ Epoksit

Organik Solvanlar

- **Spesifik etkiler**

- **Böbrek:**

- Bazı klorluhidrokarbonlar hepatotoksik olmalarının yanında nefrotoksik
- **Daha düşük dozlarda:** renal etkiler tübüler fonksiyonlarla ilişkili: glukozüri, aminoasitüri, asitüri, poliüri gibi
- **Daha yüksek dozlarda:** Artmış BUN düzeyleri ve anüri ile birlikte hücre ölümü
- **Alım yolu önemli**
 - Örn.CCl₄ oral alımda karaciğer ana hedef organ; inhalasyon ile alımda böbrek

Organik Solvanlar

- **Spesifik etkiler**
 - **Sinir Sistemi**
 - Santral ve periferel sinir sistemi
 - Parestezi, el ve ayaklarda güçsüzlük
 - Reaktif metabolitlerin oluşumu önemli
 - **Hematopoetik sistem**
 - Benzen → Lösemi
 - Hem metabolizması
 - Eritrosit, lökosit ve trombosit sayılarında değişim
 - **Karsinojenez**

Organik Solvanlar

- **Diğer etkiler**
 - Etilen glikol monoetil eter
 - Testiküler dejenerasyon
 - Kardiyovasküler etkiler
 - Metanol
 - Retina hasarı
 - Metilen klorür
 - Karboksihemoglobinemi (biyotransformasyonu ile CO oluşur)
 - Kloroform
 - Kardiyak aritmi

Metaller

- **Mesleki Arsenik maruziyeti**
- • Pestisit üretim ve kullanımı (ağaç korumada, dericilikte, tarımda); **Yarı iletken üretimi**; Makine bakım onarımı; **Alaşım (bakır ve kurşunlu) ve cam üretimi** ; Arsenik cevher eritme; **Öğütme, eleme, taşıma, fırın, baca ve filtre bakımı**; Pigment yapımı ve kullanımı; Arsenik atığı temizleme
- **Civa maruziyeti**
- Madencilikte altın ve gümüşün amalgamize edilmesi; elektrolitik klor üretiminde sıvı elektrot olarak kullanımı; altın, bronz, gümüş, platin kaplamacılığında, ayrıca fungusid, zehirli boyalar, laboratuvar gereçleri, ayna, termometre, akkor lambaları, röntgen tüpleri, kağıt ve kağıt hamuru, şifreli anahtar, diş amalgamı, galvanik pil, cephane ve patlayıcı fitili yapımında

Metaller

Kurşun maruziyeti

cevherden kurşun elde etme; akü, hurda kurşundan yeniden kazanma; pil, boya, lastik, cam, seramik, kurşun bileşikleri üretimi; Bronz dökümü; Kurşunlu boya, kaplama uygulamaları.....

Kadmiyum maruziyeti

Diğer metallerin elektro kaplaması; pigment ve plastik sertleştirici; Cd-Ni pillerinde, düşük erime ısıyla alaşımlarda ve Ag lehiminde; kaplama endüstrisi, alkalin pil fabrikaları, Cd pigment yapımı, kadmiyum alaşımları, kullanıcıları ve kaynakçılar

Metaller

Metal	Toksik etkiler	TWA, mg/m ³
Arsenik	Kanser (AC, deri)	0.01
Kadmiyum	Ac kanseri, böbrek lezyonları	0.01
Kurşun	SSS, GI, kan, böbrek	0.05
Civa		
Alkil	SSS	0.01
İnorganik	Böbrek	0.025
Elementel	SSS	0.025
Berilyum	AC kanseri	0.002

Pestisitler

- Tarımsal alanda ve halk sağlığı programlarında yaygın kullanım
- İnsektisit, herbisit, fungusit, rodendisit..
- **Toksisitede farklı hedef organlar:**
 - SSS, karaciğer lezyonları, deri ve göz irritasyonu, AC ödemi...

İşyeri güvenliliği ve işçi sağlığının iyileştirilmesi

- İş yeri ortamında tehlike kaynaklarının belirlenmesi
- Sürekli izleme ve kimyasal madde güvenliliği değerlendirilmesi
- Epidemiyolojik çalışmaların ↑
- Birden fazla kimyasal madde maruziyetinin etkilerini değerlendiren çalışmaların ↑
- Denetim

• **ÖNEMLİDİR**

TEŞEKKÜR EDERİM