

**GALVANİZASYON İŞÇİLERİNDE
OLASI İMMÜN SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİNİN
NEOPTERİN DÜZEYLERİ İLE BELİRLENMESİ**

**EVALUATION OF POSSIBLE IMMUNE SYSTEM
ALTERATIONS BY NEOPTERIN LEVELS IN
GALVANIZATION WORKERS**

Elif Şeyda SARAÇ

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Nanoteknoloji ve Nanotıp Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2011

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma jürimiz tarafından **NANOTEKNOLOJİ VE NANOTIP ANABİLİM DALI**
'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Gönül ŞAHİN

Üye (Danışman)

Prof. Dr. Terken BAYDAR

Üye

Prof. Dr. Benay CAN EKE

Üye

Doç. Dr. Eylem GÜVEN

Üye

Doç. Dr. Aylin GÜRBAY

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından/...../..... tarihinde uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunca/...../..... tarihinde kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Adil DENİZLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Galvanizasyon İşçilerinde Olası İmmün Sistem Değişikliklerinin Neopterin Düzeyleri İle Belirlenmesi

Elif Şeyda SARAÇ

ÖZ

Endüstride yaygın olarak kullanılan sıcak daldırma galvanizasyon, metalik parçaları korozyondan korumak için koruyucu bir tabaka olan çinko ile kaplama işlemidir. Sıcak daldırma galvanizasyon işleminde en büyük risk, banyonun yüzeyinden kalkan nano boyuttaki (< 100 nm çap) çinko oksit aerosolü dumanıdır.

Sunulan bu çalışmada, çinko oksit nanoaerosollerinin solunmasına bağlı olarak immün sistem (hücrel immünite) biyomarkörü olan neopterin idrarla atılımının değişip değişmediği değerlendirildi. Bunun için, idrar neopterin düzeyleri galvanizasyon işinde çalışan 63 erkek işçi ile kontrol grubu olarak seçilen 23 erkek büro çalışanın yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile ölçüldü. Kontrol grubu ve işçi grubunun neopterin düzeyleri sırasıyla $141,3 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin ve $171,1 \pm 7,2$ $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin olarak saptandı. İşçilerde idrarla atılan neopterin konsantrasyonları kontrol grubunkinden 0,21 kat daha fazlaydı ve işçilerde saptanan neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p < 0,05$). İşçi grubunun çalışma süresi ile idrar neopterin konsantrasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Diğer taraftan, idrar neopterin atılımının yaşla değişmediği her iki çalışma grubunda saptandı (ikisi de, $p > 0,05$).

Sonuç olarak, galvanizasyon işlemine bağlı çinko nanopartiküllerine maruziyetin hücrel immün aktivasyonu artırdığı, idrar neopterin düzeylerinin artışı ile gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, neopterin mesleki çinko ve nano boyutlardaki partiküllere olası maruziyeti gösteren erken tanıda kullanılacak bir biyomarkör olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mesleki çinko maruziyeti, neopterin, galvanizasyon işçisi, nanopartikül, nanotoksikoloji.

Danışman: Prof.Dr. Terken BAYDAR, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji Anabilim Dalı

Evaluation of Possible Immune System Alterations by Neopterin Levels in Galvanization Workers

Elif Şeyda SARAÇ

ABSTRACT

Hot dip galvanization which is widely employed in industry, is the process of coating materials with zinc as a protective coat in order to protect the metal items from corrosion. The greatest risk in hot dip galvanization process is the zinc oxide aerosol fume rising from bath-tube surface in nano dimensions (< 100 nm diameter).

In the present study, it was evaluated whether urinary excretion of neopterin, an immune system (cellular immunity) biomarker, was altered by inhalation of zinc oxide nanoaerosols. For this purpose, urinary neopterin levels were measured in 63 males who worked in galvanization process and 23 male office personnel as a control group by high pressure liquid chromatography. It was found that neopterin levels in the control group and worker group were $141,3 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/mol}$ creatinine and $171,1 \pm 7,2$ $\mu\text{mol/mol}$ creatinine, respectively. Urinary neopterin excretion in the workers was 0.21 fold higher than the controls, and the measured neopterin levels in the worker group was statistically higher than the control group ($p < 0.05$). There was not any significant correlation between working period and urinary neopterin levels ($p < 0.05$). On the other hand, it was observed that urinary neopterin excretion did not change with age in the study groups (both, $p > 0.05$).

In conclusion, zinc nanoparticle exposure, due to galvanization process, caused cellular immune activation that was shown by elevated urinary neopterin levels. Additionally, it was estimated that neopterin may be used as a biomarker in early diagnosis of potential exposure to occupational zinc and nano-scale particles.

Key Words: Occupational zinc exposure, galvanization worker, neopterin, nanoparticle, nanotoxicology.

Supervisor: Prof. Dr. Terken BAYDAR, Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Toxicology.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan, bilim insanı duruşuyla yol göstericim, tez danışmanım, değerli hocam **Prof. Dr. Terken BAYDAR**'a,

Yüksek lisans eğitimimde biz öğrencilerine kazandırmaya çalıştığı bilimsel bakış açısı ile olaylara objektif bakmamızı sağlayan, tez çalışmamın tamamlanmasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımcı olan, kıymetli hocam **Prof. Dr. Gönül ŞAHİN**'e,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca her zaman önümü açan, hep anlayışlı olan hocam Nanoteknoloji ve Nanotıp A.B.D. Başkanı **Prof. Dr. Emir Baki DENKBAŞ**'a

Pratik bilgi ve becerisini, en önemlisi yoğun iş temposu içerisinde çok kıymetli zamanını hiçbir zaman benden esirgemeyen, çok değerli hocam **Dr. Gözde GİRGIN**'e,

Örnekleri toplama ve deneyler aşamasında yardımcı olan hocam **Uzm. Ecz. Sezin PALABIYIK**'a

Tez çalışmamı gerçekleştirdiğim firmanın işyeri hekimi **Dr. Hulki GÜNGÖR**'e ve görevli sağlık memurlarına,

Bilimsel çalışmalarını destekleyen kimliği ile tanıdığımız, ilgi ve alakasını benden esirgemeyen, çalışmamı yürüttüğüm işyeri ile bağlantıları kuran Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Teftiş Kurulu Başkan Yrd. Baş İş Müfettişi Kimya Mühendisi Sayın **Necdet ÇARIKÇI**' ya,

Yüksek lisans eğitimimi sürdürmemde beni destekleyen üstadlarım, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Baş İş Müfettişi Kimya Mühendisi **Hüseyin GÖK** ve Baş İş Müfettişi Makine Mühendisi **Abdüsselam ÖZET**'e,

Başta sevgili annem ve babam, Ziraat Yüksek Mühendisleri **M. Hilal SARAÇ** ve **Osman SARAÇ** olmak üzere benden destek ve sevgilerini esirgemeyen her zaman yanımda olan **SARAÇ** ailesine,

En içten dileklerle teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZ	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ-AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Galvanizasyon	4
2.1.1. Galvanizasyon endüstrisi	4
2.1.2. Galvanizasyon işlemi	5
2.1.2.1. Elektroliz yoluyla galvanizasyon	6
2.1.2.2. Sıcak daldırma çinko galvanizasyon	7
2.1.3. Galvanizasyonda iş sağlığı ve güvenliği	13
2.2. Çinko	15
2.2.1. Nanopartiküllerin toksitesi (Nanotoksikoloji)	25
2.2.1.1. Çinko nanopartiküllerin toksisitesi	28
2.3. Kurşun	30
2.4. Neopterin	38
2.4.1. Neopterin biyomarkör olarak kullanımı	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3. 1. Gereçler	46
3. 1. 1. Kullanılan kimyasal maddeler	46
3. 1. 2. Kullanılan araç ve gereçler	46
3. 1. 3. Kullanılan çözeltiler	47
3. 1. 3. 1. Neopterin ve kreatinin belirlenmesinde kullanılan çözeltiler	47
3. 2. Çalışma Grupları	47
3. 3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	49
3. 4. Yöntemler	49
3. 4. 1. İdrarda neopterin ve kreatinin düzeylerinin yüksek	

basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) tekniği ile saptanması	49
3. 4. 2. Örneklerin hazırlanması	50
3. 4. 3. Standart doğruların hazırlanması	50
3. 4. 4. Sonuçların hesaplanması	50
3. 4. 5. İstatistiksel değerlendirme	51
4. BULGULAR	52
4. 1. Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi	52
4. 2. Neopterin ve Kreatinin Standart Doğru Örnekleri	53
4. 3. Örneklerdeki Neopterin Düzeyleri	54
5. TARTIŞMA-SONUÇ	58
KAYNAKLAR	
ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALA-D	δ- aminolevulinik asit dehidrataz
ASTM	American Society for Testing Materials, Amerika Materyal Ölçme Derneği
BAL	Bronkoalveoler lavaj
BAT	Biological average of tolerance, Biyolojik tolerans değeri
BEI	Biological exposure index Biyolojik maruziyet indeksi
BH ₄	5,6,7,8-tetrahidrobiyopterin
BOS	Beyin–omurilik sıvısı
BUN	Blood urea nitrogen, Kan-üre azotu
DSÖ	World Human Organization, Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilendiamintetraasetikasit
FDA	Food and Drug Administration, Amerika İlaç Gıda Dairesi
GTP	Guanozintrifosfat
GTP-CH I	Guanozintrifosfat - siklohidrolaz I
HDL	Highy density lipoprotein, Yüksek dansiteli lipoprotein
IFN	İnterferon
Ig	İmmünglobulin
IL	İnterlökin
ILO	International Labour Organization, Uluslar arası İşçi Örgütü
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
LD ₅₀	Medyan letal doz
LDL	Low density lipoprotein, Düşük dansiteli lipoprotein

mRNA	Ulak RNA
NH ₂ TP	7,8-dihidroneopterin trifosfat
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health, Amerika Ulusal Meslek Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
NK	Natural killer, doğal ldrc
NOAEL	No-observed-adverse-effect level, Hiçbir ters etkinin görülmediği en yüksek düzey
OSHA	Occupational Safety and Health Administration, İş Sağlığı ve Güvenliği Birliği
PTPS	6-privoyiltetrahidropterin sentetaz
ROB	Reaktif oksijen türleri
SH	Standart hata
SLE	Sistemik lupus eritematoz
SR	Sepiapterin redüktaz
TD ₅₀	Medyan toksik doz
Th	Yardımcı T hcreti
TLV	Threshold limit value, Eşik sınır değer
TNF- α	Tümör nekroz edici faktör-alfa
TWA	Time weighted average, Zaman ağırlıklı ortalama
v.a.	Vücut ağırlığı
YBSK	Yüksek basınęlı sıvı kromatografisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Sıcak daldırma galvaniz kaplamanın mikroskop altında görüntü örneği	7
Şekil 2.2. Çinko dağılımı	19
Şekil 2.3. Nanopartiküllerin yararlı/zararlı etkileri	26
Şekil 2.4. Neopterin biyosentezi	40
Şekil 3.1. Galvanizasyon banyo ünitesinde koruma mekanizması	48
Şekil 4.1. Neopterin ve kreatinin standartlarına ait kromatogramlar	52
Şekil 4.2. İdrar örneğine ait kromatogramlar	52
Şekil 4.3. Neopterin kalibrasyon doğru örneği	53
Şekil 4.4. Kreatinin kalibrasyon doğru örneği	53
Şekil 4.5. Çalışma gruplarının neopterin düzeylerinin karşılaştırılması	54
Şekil 4.6. Kontrol ve işçi gruplarında neopterin düzeylerinin yaşa göre dağılımı	55
Şekil 4.7. Yaş alt gruplarına göre neopterin düzeylerinin işçi grubunda karşılaştırılması	55
Şekil 4.8. İşçi grubunda neopterin düzeylerinin çalışma süresine göre dağılımı	56
Şekil 4.9. İşçi grubunda neopterin düzeylerinin çalışma süresi alt gruplarına göre karşılaştırılması	56
Şekil 4.10. Sigara içme alışkanlığının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması	57
Şekil 4.11. Kronik hastalık varlığının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması	57
Şekil 4.12. İlaç kullanımının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması	58

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Galvanizasyon işleminde kullanılan çinko tuzları	6
Tablo 2.2. Sağlıklı yetişkinlerde çinko konsantrasyonları	18
Tablo 2.3. Ükelere göre, işyeri havasında bulunmasına izin verilen en yüksek çinko konsantrasyonları	24
Tablo 2.4. Genel olarak nanomateryallerin patofizyolojisi ve toksisitesi	28
Tablo 2.5. Yaş ve cinsiyete göre ortalama normal idrar neopterin düzeyleri	41
Tablo 3.1. Katılımcıların demografik özellikleri	49
Tablo 4.1. Katılımcıların idrar neopterin düzeyleri	54

1. GİRİŞ-AMAÇ

Galvanizasyon, metalik parçaların korozyonunu önlemek için metalin özellikli çinko ile kaplanması işlemidir. Elektrolitik galvanizasyon veya sıcak daldırma galvanizasyon olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Endüstride sıcak daldırma galvanizasyon en yaygın kullanılan yöntemdir. Sıcak daldırma galvanizasyon işleminde, kalitesiz basit çelik metal yüzey, bir takım arındırma ve temizleme işlemini takiben yaklaşık 450 °C'de tutulan eritilmiş çinko banyosuna daldırılarak metal parçanın yüzeyi çinko ile kaplanır (1, 2). Çinko kaplama işlemi mevcut malzemeyi kesme, kazıma, delme gibi korozyona neden olabilecek etkin kuvvetlerden korur (1). Sıcak daldırma galvanizasyon işleminde galvanizasyon banyo ünitelerinde çinkonun yanı sıra kurşun (% 1), demir (% 0,1-0,2), alüminyum (% 0,02-0,05) metalleri de bulunur (1-4). Pullanmayı engellemek, akıcılığı arttırmak ve banyodaki cürufu azaltmak için az miktarda kurşun banyoya ilave edilebilmektedir. Ortamdaki kadmiyum ve demir kirlilik olarak bulunurken alüminyum akıcılığı ve galvanize kaplamanın parlaklığını arttırmak için bulunur (4). Ayrıca kurşun cürufun geri dönüşümüne yardımcıdır ve banyo kazanının ısıtıcıdan gelen enerji nedeniyle zarar görmesine engel olur (2).

Galvanizasyon işlemi sırasında mesleki nedenle çinko ve olası kurşun maruziyeti işçi sağlığı açısından önem arz etmektedir. Çinko genelde demir ve çelik gibi metallerin kaplanması dışında boya, döküm ve yapı endüstrisinde kullanılır. Eser element olarak önemi büyük olan çinkoya, diğer ksenobiyotiklerde olduğu gibi yüksek miktarlarda maruz kalmak istenmeyen etkileri de beraberinde getirir. Örneğin, mesleki çinko maruziyeti işçilerde metal dumanı ateşi (metal fume fever) denilen ve ateş, titreme, nefes darlığı, bulantı ve yorgunlukla tanımlanan akut sağlık sorununa neden olur (5-7). Son 20 yıldır çevresel ve mesleki nedenlerle bazı metallere maruz kalmanın sistemik toksisiteye neden olduğu bilinmektedir (8-19). Arsenik, berilyum, kadmiyum, kobalt, nikel yanında kurşun ve çinkonun da epidemiyolojik olarak karsinojenik metal olduğu kanıtlanmıştır. Bunların içerisinde arsenik, kadmiyum ve nikel insan kanserojeni olarak sınıflandırılmışken, berilyum, kurşun ve çinko bileşenlerinin deney hayvanlarında kansere neden olduğu gösterilmiştir (3, 5). Bakır, kurşun, çinko ve altın rafinerilerinin kurulu bulunduğu alanlarda yaşayan bireyler arasında karaciğer kanserinden dolayı ölüm oranının

yüksek olduğu rapor edilmiştir. Hastalık etkeninin birincil sorumlusunun, bu bölgelerde solunabilir havadaki metal kirliliği olduğu bildirilmiştir (3).

Sıcak daldırma galvanizasyonu sürecinde en büyük risk, erimiş çinko banyosuna metal parçalar daldırılırken banyonun yüzeyinden kalkan emisyon dumanıdır. Bu emisyon akımının endişe verici olmasının nedeni, esasen dumanın içindeki çinko oksit ile amonyum klorürdür. Çinko oksit dumanının akut olarak solunması metal dumanı ateşine neden olurken, kronik maruziyet sonucunda kimyasal pnömoni olasıdır (1). Çinko oksit nanopartiküllerin alveollere ulaşabilecek kadar küçük olmasından dolayı istenmeyen etkilere neden olması son derecede önemlidir. Çinko oksit nanoaerosollerinin solunmasına bağlı gelişen metal dumanı ateşi 20. yy başında bildirilmiştir (20). Mesleki maruziyet standartlarına uygun bir maruziyet konsantrasyonunda (5 mg/m^3) hazırlanan çinko oksit aerosolleriyle (< 100 nm çap) yapılan bir çalışmada metal dumanı ateşi ile bu nanoaerosoller arasında ilişki olduğu klinik olarak gösterilmiştir (20). Kaynak işleri gibi nanopartiküllerin işlem sırasında oluştuğu ve bu nanopartiküllere mesleki maruziyet sonucu metal dumanı ateşinin gözlenme potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir (2, 6, 20, 21).

İşyeri çalışma havasındaki konsantrasyonları nedeni ile silika, alüminyum, kurşun, berilyum gibi inorganik maddelere maruziyet sonucunda gözlenen patolojilerin, maruz kalınan partiküller ile immün sistem arasındaki etkileşimlerden kaynaklandığı ve esas olarak makrofaj aktivasyonunun bunlara neden olduğu bildirilmiştir. İmmün sistemin aktivasyonuna bağlı olarak, maruz kalan işçilerin bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında, serum ve/veya idrar örneklerinde, günümüzde hücrel immün sistemin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, özgün ve güvenilir bir biyomarkör olarak kabul edilen neopterin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (13, 14).

Bu tez çalışmasının amacı; galvanizasyon işleminde çalışan işçilerde olası immün değişikliklerin neopterin düzeyleri ile belirlenmesidir. Bu amaçla; galvanizasyon sektörünün öncü bir kuruluşunda, haftada 45 saat çalışan, çalışmaları sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanan, 63 erkek işçi maruz kalan grup ve işyerindeki diğer bölümlerde çalışan, maruz kalmayan 23 erkek, kontrol

grubu olarak seçilmiştir. Sigara içme alışkanlıkları, çalışma süreleri, yaşları, geçirmiş oldukları/ mevcut hastalıkları ile kullandıkları ilaçlar hakkında sorgulanan tüm katılımcıların, idrar neopterin düzeyleri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Galvanizasyon

2.1.1. Galvanizasyon endüstrisi

Demir ve çelik bazlı metal üzerine, korozyona karşı koruyucu bir tabaka elde etmek amacıyla yapılan galvanize kaplama işlemi, 200 yıla yakın bir süredir uygulanmaktadır. 1843 yılında nikel ve amonyum sülfat kullanarak R. Boettper ilk nikel kaplamayı, A.C. Becquerel ise krom klorür ve krom sülfat kullanarak ilk krom kaplamayı uygulamıştır. 1849'da ilk olarak ticari anlamda nikel kaplamacılığı başlamış, zamanla yeni yöntemler geliştirilmiş ve karbonlu anotlar kullanılmaya başlanmıştır. 1912'de İngiltere'de ilk parlatici kullanılmış ve 1915'ten sonra gelişmeler hızla devam etmiştir. Watt's ve DeVerter, özellikle kaplamanın kalite kontrolü üzerinde durmuştur. Kromik asit çözeltisi ile ilk krom kaplamayı yapan (1856) Geuther'den sonra, 1919 – 1924 yıllarında Sargeut kromik asit çözeltisinin pratik ve uygun olduğunu çalışmalarıyla göstermiştir. 1935'de Thompson, pH kontrolünün önemini belirtmiş, modern parlak nikel banyolarının ticari anlamda değer kazanması ve kullanılması ise Schlötter tarafından başlatılmıştır. Günümüzde ise daha ayrıntılı yöntemler kullanılmaktadır (3).

Güç üretim tesisleri, petrokimya tesisleri, ısı değıştirciler, soğutma bobinleri, elektrik dağıtım kuleleri ve direklerin yapı çelikleri, elektrik kablo boruları, kıvrımlı çelik borular ve dirsekler, soğutma kuleleri için takviye çelikleri, mimari amaçlı beton üstü kaplamalar, klora maruz kalan köprü yüzeyleri, direk hattı donanımları ve demiryolu elektrik tesisatı, otoyol kenarlarındaki koruyucu bariyerler, yüksek aydınlatma tesisatları, işaret köprüsü yapıları, liman kazıkları ve rayları, ızgara, merdiven ve güvenlik kafesleri gibi galvanize kaplamanın çeşitli önemli uygulama alanları vardır. Galvanizasyon, kuleler ile uzun ömürlü, dayanıklı civata imalatında çok yaygın kullanılır. Çeliğin havada, toprakta ve suda aşınmaya maruz kaldığı durumlarda, sıcak daldırma galvanize çinko kaplama standart, etkili ve ekonomik bir koruma yöntemidir. Galvanize kaplama sayesinde,

- Demir ile karşılaştırıldığında çinkonun korozyona uğrama hızı oldukça yavaşlar,

- Elektrolitik koruma sağlar,
- ınko kaplama ve alttaki demir-ınko alaşım tabakaları, dayanıklılık ve sağamlık sağlar,
- Gerekli olduğu durumlarda, ınko kaplamanın boyanması daha ucuza mal olur ve daha dayanıklıdır, arazi koşulları ve hafif endüstriyel koşullarda genellikle 15-25 yıl bakım gerektirmez (1-4).

ınko kaplamalar, sülfür dioksit dahil tüm endüstriyel ve çevresel kirleticilerin, düşük konsantrasyonda oldukları ortamlarda, uzun süre dayanıklılıklarını korurlar. Bu kaplamalar, denizcilikle ilgili alanlarda da çok kullanışlıdır. Daha zor koşullarda kullanılacak ürünlerin kaplanmasında bazı standartlar belirlenmiştir. Örneğin, Amerika Test ve Materyal Ölme Derneği'nin (ASTM, American Society for Testing and Materials) ilgili standardında (A123), galvanize kaplamanın üzerinin boyanarak koruyuculuk özelliğinin artırılması için 610 g/m²'den daha kalın uygulamaların yapılması gerektiği bildirilmiştir. Koruyuculuğunu daha da artırmak veya dekoratif nedenlerle galvanize kaplamanın boyanması gerekiyorsa, üste kaplanacak tabakalara hazırlık için, en alttaki tabakanın yüzeye iyice yapıştıırılması gereklidir. Sıcak daldırma galvanize malzemelerin üzerine çok çeşitli kaplamalar uygulanabilir (4).

2.1.2. Galvanizasyon işlemleri

Galvanizasyon, elik ve dökme demir parçalarının ınko ile kaplanarak parçaların aşınmaya karşı dayanıklı hale getirildiği bir işlemdir (1, 3, 4). Bu işlem tam ürün ile çubuk, tel, boru ve levha gibi yarı ürünlere tatbik edilebilir. Bitmiş tüm parçalarda kaynak, perçin vs. üzeri tamamen kaplanır. Metalik parçaları aşınmadan korumak için Tablo 2.1.'de gösterilen ınko tuzları kullanılarak, ilgili materyalin koruyucu bir tabaka olan ınko ile kaplama işleminde başlıca iki yöntem kullanılır (1, 3):

- Elektrolitik yöntem : Ergimiş ınko tuzları ile yapılan elektrolitik kaplama.
- Sıcak ergimiş çinkoya daldırmak suretiyle yapılan (elektrolitik olmayan) kaplama. Kaplanacak parçanın temizlenmesinden sonra ergimiş (sıvı) ınko

içerisine daldırılmasıyla yapılır. Kaplama kalınlığı 25-35 µm olan yüzeyde, çinko kristal yapılar görülebilir (3).

Tablo 2.1. Galvanizasyon işleminde kullanılan çinko tuzları

Çinko Tuzu	Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	% Çinko İçeriği (k/k)
Çinko oksit	ZnO	81,38	80,3
Çinko siyanür	Zn(CN) ₂	117,42	55,7
Çinko karbonat	ZnCO ₃	125,39	52,1
Çinko sülfat	ZnSO ₄ .7H ₂ O	287,56	22,7
Çinko klorür	ZnCl ₂	136,29	48
Çinko potasyum siyanür	K ₂ Zn(CN) ₄	247,66	26,4
Çinko sodyum siyanür	Na ₂ Zn(CN) ₄ .3H ₂ O	269,49	30,4

Ergimiş çinko ile galvanizlemede kabul edilen kalite standardı, ülkemizde ISO 9000-9003'tür (22). Türkiye'de de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi, standartlara uygun üretim yaptığını belgeleyen işletmeler üstünlük elde ederek kapasitelerini artırmışlardır (3).

2.1.2.1. Elektroliz yoluyla galvanizasyon

Elektrolitik olarak metal bir eşyanın başka bir metal tabakasıyla kaplanması,

- Dayanıklı ürün üretimi,
- Aşınma ve yıpranmaya karşı dayanıklılığının artırılması,
- Dekoratif amaçlarla daha iyi bir görünüm,
- Kalıpların ve piston yataklarının darbelere karşı dayanıklılığının artırılması amacıyla yapılır (3).

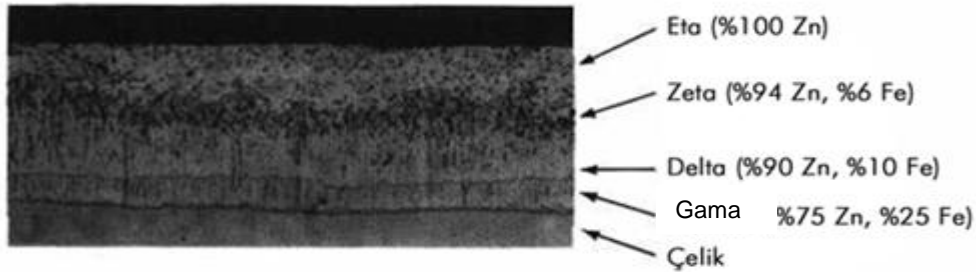
Elektrolitik yolla çinko kaplama işlemi asidik elektrolitlerle, siyanür içeren alkalik elektrolitlerle ve siyanür içermeyen alkalik elektrolitlerle olmak üzere üç şekilde uygulanmaktadır. Elektrolitik çinko kaplamada hangi yöntem kullanılırsa

kullanılsın, parçaların mükemmel bir şekilde temizlenmesi gerekir. Bunun için sıcak alkalik yağ alma, elektrikli yağ alma işlemi yeterlidir. Kaplanacak parçalar kaynak yerleri ve tufal içeriyorsa mutlaka asidik yağ alma işlemine tabi tutulmalıdır (3).

Elektrolitik çinko kaplamacılığında % 99,99 saflıkta çinko anot kullanılmalıdır. Alkalik siyanürlü banyolarda, aşınmaya dayanıklı ve çok kaliteli kaplama yapılabilir. Askı veya dolap kaplamalarda yüksek saflıkta, uygun malzemeler kullanılmak suretiyle, kısa sürede ve yüksek parlaklık veren kaplamalar elde edilmektedir. Askı ve dolap olarak potasyum ihtiva eden, akım verimi yüksek asidik çinko banyoları da kullanılabilir. Asidik çinko banyolarında, zorunlu olarak elektrolite hava hareketi sağlanmalı ve devamlı filtrasyon uygulanmalıdır. Kullanılacak parlatici ve taşıyıcı miktarlarında tedarikçi firmanın önerilerine uyulur (3).

2.1.2.2. Sıcak daldırma çinko galvanizasyon

Elektrolitik olmayan bu galvanizlemede, erimiş çinko banyosuna daldırılan demir ve çelik malzemelerin yüzeyine çinko ve çinko bileşiklerini içeren koruyucu bir kaplama yapılmaktadır (1, 4). Koruyucu kaplama genellikle birkaç tabakadan meydana gelir (Şekil 2.1). Bunlardan temel metale yakın olan tabakalar, demir-çinko bileşiklerinden oluşur. Üst üste yer alan bu tabakaların en dışında, tamamen çinkodan meydana gelen bir tabaka yer alır (4).



Şekil 2.1. Sıcak daldırma galvaniz kaplamanın mikroskop altında görüntü örneği (X250).

Erimiş çinko, çinko-demir tabakaları, metalurjik bağ oluşturan bir alaşım reaksiyonu sonucunda çeliğe yapışır.

Galvaniz kaplamayı oluşturan tabakaların bu karmaşık yapısı, kimyasal kompozisyonu, fiziksel ve mekanik özelliklerin büyük ölçüde değişmesi, kimyasal aktivite, difüzyon ve sonradan soğuma gibi özellikleri etkiler. Bu nedenle kaplama kompozisyonu, banyo sıcaklığı, daldırma süresi, soğutma veya sonradan ısıtmada yapılacak ufak değişiklikler ise kaplamanın görünümü başta olmak üzere diğer özelliklerinin de değişmesine yol açar (4).

Sıcak daldırma galvanizasyon işlemi öncesi temizleme basamağı:

Üretimden sonra sıcak daldırma galvaniz işlemi uygulanacak demir ve çelik parçalar, erimiş çinkoya daldırılmadan önce yağ, çapak ve diğer yüzey kirlerinden temizlenmelidir. Sıcak daldırma galvaniz işlemine tabi tutulacak malzemenin önce yağı alınır, sonra sülfürik veya hidroklorik asit ile dağlanır. Malzeme yüzeyinde demir tuzları veya parçaları kalır ise, galvaniz kazanında cüruf meydana gelir. Yağ alma ve asitle dağlama adımlarının her birinden sonra suda durulama yapılmalıdır. Yetersiz ve yanlış yapılan yüzey hazırlığı, galvaniz kaplama tabakalarında hataya ve yer yer soyulmaya neden olur (4).

-Yağı Uzaklaştırma: Malzeme yüzeyindeki organik kirleticiler çeşitli yöntemlerle giderilebilir. Sıcak daldırma galvaniz işleminde bunlardan en yaygın olanı, ısıtılmış alkali temizleme banyosu kullanmaktır. Alkali temizleme işleminin beş temel işlevi vardır:

- Parça yüzeyindeki kirlerin yıkanarak temizlenmesi,
- Kirlerin parçalanarak emülsiyon haline getirilmesi ve çözüldükten ayrıştırılması,
- Yağ filmi tabakasının yağ damlaları haline getirilerek giderilmesi,
- Hayvansal ve bitkisel yağların suda çözünebilen sabunlara dönüştürülmesi (sabunlaştırılması),
- Kir parçalarının çözüldükten kolayca atılabilecekleri şekilde bir araya getirilerek malzemeden uzaklaştırılması (4).

Alkali temizleme çözeltileri 65-82 °C arasındaki bir sıcaklığa getirilmiş olmalıdır. Organik kirlenmenin temizlenmesi işleminde önemli bir etken olan çözeltiyi karıştırma işleminin daha verimli yapılabilmesi için taze buharla ısıtma kullanılabilir (4).

Etkili bir yağ alma işlemi için, ısıtılmış alkali çözeltinin etkinliğinin kontrolü gereklidir. Bu çözeltilerin etkinliği kimyasal temizleme işlemi nedeniyle, ısıtma için taze buhar kullanımı ile ve süzüntü kaybının telafisi için su eklemeleriyle seyreltik hale geldiğinden zamanla azalır. Deneyim sahibi olmak, temizleme çözeltisinin aktifliğinin değişip değişmediğini anlamak için yeterli değildir. Bu nedenle alkali çözeltinin etkinliğinin periyodik olarak test edilmesi ve çözelti konsantrasyonunun istenen düzeyde kalması için ihtiyaç duyulan ilavelerin yapılması gereklidir (4).

-Asitle Dağlama: Galvaniz işleminden önce çelik parçaların çapak ve paslardan temizlenmesi için genellikle sülfürik asit veya hidroklorik asidin sulu çözeltileri kullanılır. Bu dağlama çözeltileri ağırlıkça % 3-10'luk sülfürik asit veya ağırlıkça % 5-15'lik hidroklorik asit ile hazırlanır. Etkisini arttırmak için sülfürik asit çözeltileri daima 60-79 °C arasında kullanılırken, hidroklorik asit çözeltileri fazla miktarda toksik gaz çıkışını önlemek için oda sıcaklığında kullanılır (4).

-Aşındırıcı Temizleme: Hem döküm hem de mamul malzemeler ile bazı montajlar yapılması durumunda; işlemden önce ilave yüzey hazırlıkları yapılmalıdır. Dökme demir, dökme çelik ve yumuşak demir ile mamul çelik montajları, montajdan sonra ve dağlamadan önce aşındırma yöntemi ile temizlenmelidir. Karıncalanmayı azaltmak veya yok etmek için diğer bazı parçalara da aşındırıcı temizleme uygulanabilir (4).

Galvaniz Banyosu: Erimiş çinko banyosu genellikle 445-465 °C arasındaki sıcaklıklarda çalıştırılır. 480°C ve üzerinde, çinko içerisindeki demir ve çeliğin çözünme hızı çok fazla artar ve bu sıcaklıkların işlem gören parça ve galvaniz tankı üzerinde genellikle zararlı etkileri olur; erimiş çinkonun akışkanlığı artar, banyo yüzeyinde oksit oluşumu hızlanır, işlem gören parçanın sıcaklığı artar, bu nedenle parça banyodan çıkarıldığında çinkonun katılaşması için gereken süre uzar, daldırma süresi kısalmış, böylece kazandan faydalanma faktörü yükselir (4).

Banyo sıcaklığındaki artış, parçanın yüzey şekline bağlı olarak, yüzeyin ortalarına doğru gidildikçe sıcaklığın keskin biçimde artmasına neden olur. Banyo alüminyum içermiyorsa veya banyo yüzeyi köpük tabakası ile iyi biçimde korunmuyorsa, banyo sıcaklığındaki artış banyo yüzeyinde bir oksit filmi (kül) oluşumunu hızlandırır. Bu oksit filmlerinden bazıları işlem gören parça banyodan çıkarılırken yüzeyine yapışarak süzölmeye etki eder ve pek de tercih edilmeyen, estetik olmayan görünümde bir kaplama oluşmasına neden olur. Bu oksitlerin etkileri ince kesit alanına ve geniş yüzey alanına sahip parçalarda daha çok göze çarpar (4).

Demir veya çeliğin kimyasal özelliğine bağlı olarak, banyo sıcaklığının galvanize kaplamalar üzerinde önemli metalurjik etkileri olabilir. Demir-çinko alaşım tabakalarının meydana geldiği sıcaklık, her oluşan demir-çinko fazının oranına ve alaşım tabakasının derinlik veya toplam kalınlığına etki eder (3, 4).

Sıcak daldırma galvanizasyon uygulanacak ürünlerin kaplama kalınlığı daldırma süresi ile kontrol edilir. Bununla birlikte, 1-5 dk olan zamanlama parçanın taşınma kolaylığına bağlıdır; kaplanan değişik parçalar için denemeler yapılarak daldırma süresi saptır. Daldırma hızı, kaplamanın eşit olup olmamasına etki eder. Özellikle uzun parçalar için banyoya ilk ve son giren kısımların daldırılma zamanları arasındaki fark göz önünde tutulmalıdır (2-4).

Temiz, düşük silisyumlu çelik ile erimiş çinko arasındaki reaksiyon, malzeme daldırıldıktan ilk 1-2 dk içerisinde sonra hızla alaşım tabakası oluşması ile meydana gelir. Parçanın banyoda kalma süresi uzadıkça, alaşım oluşma hızı da gittikçe yavaşlar. Bununla birlikte, % 0,05'ten daha fazla silisyum içeren çelikler için, genellikle ağır kaplamalarda kaplama ağırlığı daldırma süresi ile doğru orantılı olarak artar. Bu nedenle silisyum içeren çelikler işlem görürken, alaşımın ve kaplama ağırlığının çok fazla artmaması için daldırma süresinin en azda tutulması önemlidir (4).

En az kalınlıkta homojen kaplamayı sağlamak için, parça banyodan çıkarıldıktan sonra santrifüjlenmeden, yavaş ve kontrollü olarak en üst düzey

süzülme sağlanmalıdır. Bu amaçla genellikle parçanın banyodan yavaş veya hızlı çıkarılabilmesini sağlayacak iki hızlı kaldırma asansörleri kullanılır. Banyodan çıkarılma hızı, yapılan galvaniz işleminin tipine göre değişir ve çıkarılan parçanın üzerindeki alaşımsız çinko tabakasının kalınlığını belirler. Çoğu parçalar için banyodan en uygun çıkarılma hızı yaklaşık 1,5 m/dk'dır (4).

Uzun parçaların banyodan çıkarılması toplam işlem süresinin büyük bölümünü aldığından, makul bir üretim değerinde çalışabilmek için daha yüksek hızlar gerekebilir. Bu zorluğun üstesinden gelmek için mümkünse bir parti mal daldırmalı ve banyodan çıkarmak için kolaylık sağlayacak özel askı ve taşıyıcılar kullanılmalıdır. Malzemenin banyodan çıkarılma hızının çinko süzüntüsünün yüzeyden serbestçe akabileceği hızdan daha hızlı olmamasına dikkat edilerek, alaşımsız çinko tabakasının homojen dağılması sağlanır. Daha hızlı çıkarma hızlarında ise malzemenin üzerinde kalan fazla miktarda çinko aşağıya doğru akarken soğuyarak katılaşıyor ve pürüzlü bir kaplama yüzeyi ortaya çıkar (3, 4).

Genellikle küçük parçalarla çalışılırken olduğu gibi, galvanizasyon banyosundan çıkarılma hızının kontrolü uygulanabilir ve ekonomik değildir. Bu durumlarda çıkarma hızı artırılabilir veya kapalı bir sepete konmuş parçaların üzerindeki süzüntünün sepeti döndürmek suretiyle akması sağlanabilir. Santrifüj kuvvetiyle parçaların üzerinden akan fazla çinko süzüntüsü bir taşıyıcıda veya kapakta toplanabilir. Parçaların üzerindeki fazla çinkoyu bu iş için tasarlanmış gereçlerle mekanik olarak silmek de bir diğer yöntemdir (2, 4).

Yüksek sıcaklıkta galvanizlenen kaplamalarda bazen yapışma yetersizlikleri görülür. Bu durumun banyodaki kurşun eksikliğinden kaynaklandığı düşünüldüğünden banyodaki kurşun içeriğinin % 1 düzeyinde kalması sağlanmalıdır. Banyo içeriğinde ~% 1 kurşun, % 0,1 demir ve % 0,05 alüminyum olmasının ideal olduğu bildirilmektedir (2).

Parçalar banyo sıcaklığına yakın sıcaklıkta kaldığı sürece, banyodan çıkartılsalar dahi galvanize edilmiş kaplamanın oluşumunu sağlayan kimyasal reaksiyonlar devam eder. Galvanizasyondan sonra yüzey parlak yada mat gri olabilir. Çinko ve çelik (katodik üretim) arasındaki elektrokimyasal potansiyel farkı

nedeniyle, çinko kaplama çeliği kesme, kazıma, delme gibi korozyona neden olabilecek etkin kuvvetlerden korur (4).

Galvanize edilmiş çelik oluşturmak üzere çinko ile çelikteki demir molekülleri reaksiyona girer. En dışta çinko, altında çinko ve demir karışımı ve en içte ise saf çelik vardır. Bu çoklu hatlar, nem ve tuzlu su gibi aşındırıcı etkenler ile karşılaştığında metalin dayanıklılığını artırmakla sorumludurlar (1).

- **Çinko Banyosunun Kalitesi:** Standartlara göre herhangi bir saflıktaki uygun çinko galvanizlemede kullanılabilir. Kirleticiler içeren (örneğin; kurşun, demir ve kadmiyum karışımı). Yüksek kirlilik, yüksek saflık ve özel yüksek saflıkta çinko kullanılan sıcak daldırma galvanizde, çelik malzemenin yüzeyi yeteri derecede çözünür ve tankın iç yüzeyi ile banyodaki demir içeriği birbirine denk hale gelir. Bu nedenle yüksek saflıkta çinkonun imalatta kullanılması matalurjik açıdan daha avantajlıdır (4).

Soğutma: Uygulanan ısıdan dolayı, çinko yüzey tabakası donmuş olsa bile demir ve çinko arasındaki reaksiyonlar devam edebilir. Bu tip bir daldırma sonrası reaksiyon, parçaların birbirlerine yakın şekilde istif edilmesi nedeniyle soğumanın engellenmesi durumunda ve parçaların sıcaklığına bağlı olarak meydana gelebilir. Saf çinko tabakası kısmen veya tümüyle demir-çinko alaşımı şekline dönüşebilir, bu yüzden yüzeyin rengi ve özellikleri bozulur. Soğumanın gecikmesinin önüne geçmek için, daldırılıp çıkarılmış parçaların arasında yeterli mesafe bırakılmalı ve hava sirkülasyonuna imkan verilmelidir. Geniş kesit alanına sahip parçalar veya silisyum içermeyen çelik mamulleri hava veya su ile soğutma gerektirebilir (4).

Poligalvanizasyon İşlemi Poligalva, esas olarak kontrollü miktarlarda alüminyum, magnezyum, kalay ve kurşun içeren bir çinko alaşımıdır. Alüminyumun metaller arası tabaka oluşumunu yavaşlatmak için diğer elementler ise galvanize kaplamanın devamlılığını sağlama amaçlı kullanılır (4).

2.1.3. Galvanizasyonda iş sağlığı ve güvenliği

Ülkemizde çinkoya ilişkin yasal bir düzenleme mevcut değildir. Hali hazırdaki yasa ve yönetmeliklerde, işçi sağlığını korumak adına kurşuna ilişkin hükümler yer almaktadır.

Amerika Ulusal Meslek Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health) ile İş Sağlığı ve Güvenliği Birliği (OSHA, Occupational Safety and Health Administration) tarafından kurşun için iş ortamında bulunmasına izin verilen maksimum düzey, 1978 yılında çalışanların tam kan kurşun düzeyini 40 µg/100 g'ın altında tutabilmek için 0,05 mg/m³ olarak düzenlenmiştir (23). Ülkemizde ise İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü'nün 61. maddesi 7. bendine göre "İşyeri havasından, periyodik olarak numuneler alınarak kurşun miktarı tayin edilmeli ve bu miktarın 0,15 mg/m³'ü geçmemesi sağlanmalıdır." (24). Ayrıca, İş Kanunu madde 78'e dayanarak çıkartılan "Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik", işyerinde bulunan, kullanılan veya herhangi bir şekilde işlem gören kimyasal maddelerin tehlikelerinden ve zararlı etkilerinden işçilerin sağlığını korumak ve güvenli bir çalışma ortamı sağlamak için asgari şartları belirlemektedir (25). Bu amaçla kimyasal maddeler sınıflandırılmış ve mesleki maruziyet sınır değeri belirlenmiştir. Bu yönetmeliğin Ek-1 düzenlemesine göre inorganik kurşun ve bileşikleri için zaman ağırlıklı ortalama değeri (Time weighted average, TWA) 0,15 mg/m³ tür. Aynı yönetmeliğin Ek-2 bölümünde kurşun ve iyonik kurşun bileşikleri için bağlayıcı biyolojik sınır değerleri 70 mg Pb/100 ml kan'dır. Ayrıca havadaki kurşunun, haftada 40 saat çalışma süresine göre hesaplanmış, zaman ağırlıklı ortalama konsantrasyonu 0,075 mg/m³'ten fazla ise veya işçilerden herhangi birinin kanındaki kurşun seviyesi 40/100 ml kandan fazla ise tıbbi gözetim yapılacaktır. Kanun koyucu bu yönetmelikle kimyasal madde kullanan, kimyasal madde depolayan veya kimyasal madde üreten işyerlerinde işçi sağlığını ve iş güvenliğini korumak için risk değerlendirmesi yapılmasına hükmetmiştir (26).

İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü'nün 195. maddesinde "Paslandırıcı, aşındırıcı, kemirici, zararlı ve zehirli gazlar, dumanlar veya sisler çıkaran daldırma, elektroliz, eloksal veya diğer kaplama işlerinin yapıldığı tekneler, kaplar, havuzlar

veya tanklar üzerinde yapılacak çekme ağızları; kabın veya teknenin iç ve üst tarafına yakın ve yatay, boydan boya yarık olacak, bir uzun kenar boyunca, eni 50-120 cm'ye kadar olan teknelerde, her iki kenar boyunca ve daha büyük teknelerde ise, dört kenar boyunca devam edecek şekilde yapılacaktır (24). “Davlumbaz ağızları ise; işe engel olmayacak şekilde tekneye veya kaba yakın ve bunları kaplayacak büyüklükte olacaktır.” hükmü ile zarar etkenini kaynağında önlemeye çalışılmaktadır. Madde 194'de ise zararlı maddeleri çekip çalışma ortamından uzaklaştıracak aspirasyon sisteminin özelliği tarif edilmiş ve “Mevzii çekme tesisatında kullanılacak davlumbazlar, zararlı kaynağa yakın olacak ve davlumbazın çekme niteliğini bozacak hava akımlarına engel olunacaktır.” denilmiştir (24).

Sadece duman ve buharı ortamdaki uzaklaştırmak yetersizdir. Bu etkeni uygun şekilde bertaraf etmek gerekir. Bu nedenle İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü'nün 59. maddesine göre “ Zehirli toz, duman, gaz, buhar, sis veya sıvılarla çalışmalar, teknik imkanlara göre kapalı sistemde yapılacak, bu gibi işyerlerinde, etkili ve yeterli havalandırma sağlanacak, atıklar, zararsız hale getirilmeden atmosfere ve dış çevreye verilmeyecektir.” ve madde 10'da belirtildiği üzere “İçinde aşındırıcı, yakıcı veya sıcak sıvılar bulunan büyük kap, sarnıç, kuyu, havuz ve depoların ağızları, döşeme ile aynı seviyede bulunuyorsa, bunların kenarları, sağlam bir korkulukla çevrilecek veya ağızları kapakla örtülecektir.” denilmektedir. Ayrıca aynı tüzüğün 61. maddesi açıkça “Kurşunlu çalışmalar sonucu meydana gelecek toz, duman ve buharın kaynaklarında zararsız hale getirilmeleri için, etkili aspirasyon sistemleri kurulacak ve sürekli olarak bakımı yapılacaktır.” hükmü ile kurşun ve kurşunlu bileşiklerin ana kaynağında henüz hiçbir çalışana zarar vermeden etkisiz hale getirilmesi ve bertaraf edilmesi ile bunu sağlayacak aspirasyon sisteminin bakımının devamlılığı amaçlanmıştır. Eğer kurşun ile temas etmiş, kurşun içermesi muhtemel hava işletmenin herhangi bir bölgesinden geçecek ve çalışanlar bu havaya maruz kalabileceklerse Tüzüğün 199. maddesinde belirtildiği üzere “... içinde kurşun tozu veya kurşun buharı veya silis tozu ve benzerleri bulunmayan pis hava, uygun süzgeçlerden geçirilip tamamen temizlendikten sonra işyerine verilebilecektir.” (24).

İşyerinde özellikle inhalasyon nedeniyle oluşan toksik madde maruziyetinden işçileri korumak için, 4857 sayılı İş Kanunu, Kişisel Koruyucu Donanım Yönetmeliği, Kişisel Koruyucu Donanımların İşyerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik'lerle işyerlerinde işçilerin eldiven, gözlük, çizme, iş elbisesi, baret gibi kişisel koruyucu ekipmanlar kullanması ve bu kullanımın işverenlerce takip edilmesi yasal bir zorunluluktur (25, 27). Bunların yanı sıra işçilerin periyodik sağlık muayenelerinin yapılması, kan tahlillerinin düzenli takibi, baca gazı emisyon ölçümleri ile işyeri ortamı hava ölçümü yapılarak alınan önlemlerin ne derecede etkin olduğu takip edilmektedir (24, 27).

İş Kanunu madde 77'ye göre "İşverenler işyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması için gerekli her türlü önlemi almak, araç ve gereçleri noksansız bulundurmak, işçiler de iş sağlığı ve güvenliği konusunda alınan her türlü önleme uymakla yükümlüdürler." (25). İşverenlerin Kanun, Tüzük ve Yönetmelikler'de belirtilen yükümlülükleri yerine getirip getirmediği, işçilerin ise işverenlerce kendilerinin kullanımına sundukları ekipmanları kullanıp kullanmadıkları, işyerinde iş sağlığı ve güvenliği usul ve esaslarına uyulup uyulmadığı 1947 yılında kabul edilen uluslararası 81. ILO (International Labour Organization, Uluslararası işçi örgütü) Sözleşmesi'ne dayanarak Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Teftiş Kurulu Başkanlığı bünyesindeki Bakanlık İş Müfettişleri'nce Bakan (Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Bakanı) adına düzenli olarak denetlenmektedir.

2.2. Çinko

Çinko periyodik cetvelin 2B geçiş grubunda yer alan, atom numarası 30 ve atom ağırlığı 65 olan bir elementtir (28-31). Yoğunluğu $7,13 \text{ g/cm}^3$ olan çinko ağır metal olarak sınıflandırılır (5, 29, 31). Çinko yeryüzü kabuğunda en çok bulunan 24. elementtir. Saf halde yumuşak mavi - beyaz renktedir. Doğada 5 dayanıklı izotopu bulunur: Zn^{64} (% 48,89), Zn^{66} (% 27,81), Zn^{67} (% 4,11), Zn^{68} (% 18,57) ve Zn^{70} (% 0,62). Bunun yanı sıra, altı radyoizotopu aydınlatılmıştır (5). Çinko toprakta hümik ve fulvik asit gibi doğal olarak meydana gelen organik asitler ile şelasyon halinde de bulunabilir. Topraktaki çinko içeriği 54 ppm civarında olup bu oran coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir. Genellikle endüstriyel alanlarda ve

egzoz nedeniyle yol kenarlarında toprak çinko içeriği daha yüksektir. Deniz suyu çinko konsantrasyonu ortalama 8 µg/L'dir. İçme ve kullanma sularındaki çinko miktarı çok değişken olmakla beraber genelde 64 µg/L olarak bildirilmektedir. Endüstriyel atıkların karışması gibi bazı durumlarda, sular başta olmak üzere çevredeki oranları artabilir (28).

Doğal çinko kararlı halde +2 değerlidir ve bu nedenle çoğu diğer toksik ağır metallerle redoks değişimine zor girer. Bunun yanında çinko katyonu sülfür ve oksijen reaksiyonlarına yüksek afinite gösterir (29). Günümüzde metalik çinkonun % 90'ı çinko sülfid madeninden oluşan marmatitden ve çinko harmanlarından elde edilir (31). Çinko formları inorganik tuzlar veya organik bileşikler şeklinde bulunmaktadır (28, 31). Fizikokimyasal özelliklerinden dolayı makine, bina ve otomotiv sektörlerinde yaygın kullanım alanına sahiptir. Plastik üretiminde (çinko sülfat), batarya yapımında (çinko klorür), katot tüplerinde (çinko silikat ve çinko sülfid), ahşap koruma malzemelerinde (çinko kromat), besicilikte (çinko karbonat) ve yangın önleyici aparatlarda (çinko borat) bulunur. Antiseptik (çinko asetat, çinko permanganat, çinko peroksit), ilaç (çinko siyanit) ve rodentisit (çinko fosfit) olarak da kullanılır. Diğer bazı organoçinko bileşiklerinin fungusit, antibiyotik ve gres yağı olarak kullanımı vardır (6, 28). Alaşım oluşturmak üzere diğer metallerle birleşebildiği için ve yüksek elektrokimyasal aktivitesinden dolayı çinkonun en yaygın kullanım şekli çeliğin galvanizlenmesidir (6, 28, 31). Bu nedenle, demir ve çeliğin yapısal bozunmasını önlemek için endüstride sıklıkla kullanılır (31). Endüstriyel öneme sahip olan çinko bileşiği, çinko oksittir. Galvanizasyon haricinde çinko oksit, diğer çinko bileşikleri gibi, plastik sektöründe, boya ve kimya endüstrisinde, seramik malzeme üretiminde ve fotokopi teknolojisinde kullanılmaktadır (28, 31).

Canlı organizmaların yaşam döngüsü yeterli çinko ile sağlanır. Biyolojik sıvılardaki çinko konsantrasyonu homeostatik kontroller ile vücut depo havuzlarından çinko salınımı ya da salgılanması suretiyle sağlanır (29). Vücutta çinko konsantrasyonu 5 temel homeostatik mekanizma ile düzenlenir: sindirim sisteminden absorpsiyon, sindirim sistemine itrah, idrarla salgılanma, eritrositler ve karaciğer arasında geçiş ve kas, kalp ve deriden atılım. Birincil çinko homeostaz mekanizması sindirim sistemine salgı yoluyla çinkonun salınması ve feçesle

atılması ile ayarlanan, alınan çinkonun gastrointestinal absorpsiyonudur. Pankreas ve safra atılımı, gastrik ve duadenol boşalma, mukoz hücrelerin yapısı çinko kayıplarının potansiyel kaynağıdır. Ter, sperm, saç, tırnak, epitel hücreler ve deri yoluyla da itrah edilir. Demir ve bakırdan farklı olarak, vücutta çinko için özel bir depolama sistemi yoktur. Bu nedenle, çinko dengesi; alımın düzenlenmesi, dağılımı ve itrahi ile sağlanır (30).

Çinkoya temas, ağız ya da solunum yoluyla gerçekleşir. Havadaki çinko solunabilir ya da bu partiküllerin yağmurlarla suya ve toprağa karışarak bitkiler ve hayvanlar aracılığı ile veya doğrudan insanların bu suları kullanması yolu ile organizmaya girer (18). Çinko tüm organlarda, dokularda, sıvılarda ve salgılarda bulunur (Şekil 2.2). Vücut çinkosunun yaklaşık % 85-90'ı iskelet kasları, kemikler ve dişlerde, geri kalanı ise büyük oranda karaciğer ve deride bulunur. Saç ve kıl, derideki çinkonun büyük bir kısmını içerir (30). Toplam vücut çinko içeriğinin % 95'inden fazlası hücre içi protein ve hücre membranında bağlı halde bulunur. Hücrede toplam çinkonun yaklaşık % 30-45'i nükleusta, % 50'si sitoplazma ve organellerinde, kalanı ise hücre membranında bulunur. Çinkonun tümü sabit makromoleküller, enzimler, gen düzenleyici proteinler, ısı şok proteinleri, sitrat gibi düşük molekül ağırlıklı ligandlar ile peptit ve proteinlere bağlı bulunur. Serbest çinko içeriği olarak ele alındığında tüm hücresel çinko yükü 0,2 nM gibi yüksek değerdedir, bu nedenle de sitozoldeki pikomolar konsantrasyonları göz ardı edilebilir (30).

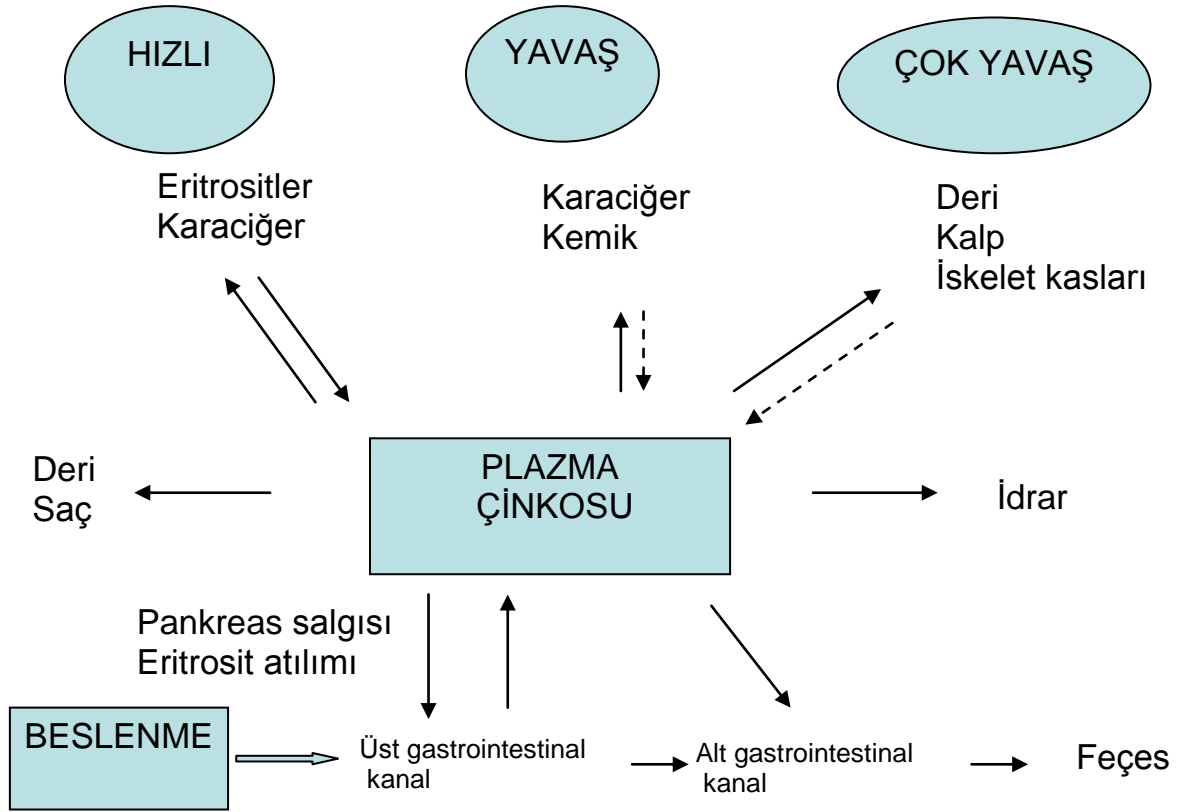
Sağlıklı yetişkinlerde çinkonun idrarla atılımı çok düşüktür (100–900 µg Zn/gün). Alkolizm, porfiry, diyabet, hipotiroidizm ve nefropatide bu oran belirgin şekilde artar. Duedonumda gerçekleşen çinko absorpsiyonu pek çok faktörden etkilenir. Birçok tahıl ve sebzenin içinde yer alan fitalat, çinko absorpsiyonunun ana inhibitörüdür. Diyetteki miktarın yaklaşık % 10-30'u biyoçeşitliliğe göre absorbe edilir (32). Çinko absorpsiyonu; beslenmedeki fitalat, lif, oksalat, demir, bakır, kalsiyum, esansiyel yağasitleri eksikliği gibi faktörlerden, penisilamin ve etambutol gibi ilaçların kullanılmasından etkilenir. Beslenme bozukluğu, iştahsızlık ve vejeteryan beslenme şekli gibi çinko açısından zayıf beslenme tiplerinde ile çinko eksikliği görülebilir. Yüksek kalsiyum içerikli diyet tüketimi de çinkonun biyoyararlanımını azaltır (30).

Akut ve kronik çinko eksikliği protein ve diğer maddelerin vücuttan atılımını artırır. İnsanda jeofaji, hepatosplenomegali, cücelik ile ilintili olarak çinko hipogonadizme neden olur (32). Eğer kronik, şiddetli ve müdahale edilmemiş çinko eksikliği söz konusu ise bu durum ölümcül olabilir (32-34). Çinko eksikliğinin çoğunluğu beslenme kaynaklıdır. Fazla alkol tüketimi, karaciğer hastalığı, malabsorpsiyon sendromu, renal hastalıklar, enteral ya da parenteral beslenme, sülfidril içeren ilaç kullanımı ve orak hücreli anemi hastalığı gibi durumlarda da eksikliği görülebilir. Çocuklarda görülen çinko eksikliğinin birçok semptomu otozomal reseziftir (34).

Plazma, vücut çinkosunun sadece % 0,1'ini içerir. Serumda, çinkonun % 60'ı albümine, % 30'u α -2 mikroglobülüne, % 10'u transferin ve serüloplazmin gibi diğer proteinlere bağlanır. Tam kandaki çinkonun % 90'ı, eritrositlerdeki metaloenzimler, karbonik anhidraz ve bakır-çinko bağımlı süperoksit dismutazda bulunur (30). Plazmada normal çinko konsantrasyonu 90–130 μ g/dl'dir. Tablo 2.2' de sağlıklı yetişkinlerdeki çinko konsantrasyonları özetlenerek sunulmuştur (14). Aşırı çinko maruziyetinin mitokondride geçirgenliği değiştirerek toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir. Enerji üretim süreci ile etkileşerek serbest çinko iyonlarının aşırısının nöronlarda ölüme neden olduğu saptanmıştır (33).

Tablo 2.2. Sağlıklı yetişkinlerde çinko konsantrasyonları

Örnek	Zn düzeyi
Serum	10,7 - 22,9 mmol/L
Plazma	17,4 \pm 1,84 mmol/L
Eritrosit	184 – 198 mmol/L
İdrar	\leq 12,2 mmol/gün
Saç-Kıl	3,30 \pm 1,33 mmol/g



Şekil 2.2. Çinko dağılımı (30)

Crohn hastalığı, jejunioileostomi, gastrojejunostomi, ülseratif kolit, pankreatik yetersizlik gibi malabsorpsiyon sendromlu hastalar çinko eksikliğinin semptomlarını gösterir. Eğer oral yol ile çinko dipokolinat olarak alınmaz ise çinko absorpsiyonu pankreatik yetersizlik çeken hastalarda düzensizdir. Yapılan benzer araştırmalarda da beslenme yoluyla alınan çinkonun absorbe edilip hücrelere taşınmadan önce, özgün ligant(lar)la (örneğin; pikolinik asitle) kompleks yaptığı gösterilmiştir. Yeterli çinko içermeyen parenteral ve enteral beslenme sıvıları da çinko eksikliğine sebep olabilir. Penisilamin ve klortiazit ile tedavi edilen hastalarda da nadiren çinko eksikliği gözlenebilir. Özellikle sülfidril içeren ilaçların kullanımında idrar çinko düzeyi dikkatlice izlenmelidir. Akrodermatit enteropatika, yararlanım bozukluğu nedeniyle çinko eksikliğine bağlı en yaygın görülen genetik bir hastalıktır. Bu hastalarda terapötik dozda çinko verilmesi ile görülen belirtiler giderilebilir. Çinko eksikliği oral, anal ve genital bölgelerde ilerlemiş bülož püstüller dermatitler ortaya çıkabilir. Bu genelleşmiş alopesi ve sıklıkla *Candida albicans* enfeksiyonları birlikte görülen problemlere neden olabilir. Çinko eksikliğine bağlı

toksisite riski proliferatif doku ihtiyacı nedeniyle büyüme çağındaki çocuklar, gebeler ve laktasyon dönemindeki kadınlarda daha fazladır (34). Yetersiz çinko alınması, gelişim geriliğine ve yüksek ölüm oranına neden olduğu çiftlik hayvanlarında gösterilmiştir (31).

Çinko, vücudun önemli metabolik olaylarında birçok kritik enzimin kofaktörüdür. Bilinen her tür enzimde çinko metaloenzimleri bulunduğu için neredeyse tüm biyokimyasal yollarda çinkonun fonksiyonu söz konusudur (34). Çinko hücre çoğalmasını ve nükleik asidin aktivasyonunu sağlayan diğer proteinler ile kopyalama faktörlerinin bağlantısına kolaylık sağlayan proteinlerin yapısal modifikasyonunda görev alır. Çinko bağımlı metaloenzimlerin, yağ ve karbonhidrat metabolizması, DNA kopyalanması, RNA kopyalanması ve antioksidan savunma mekanizması gibi çeşitli önemli biyokimyasal olaylara katıldığı bilinmektedir. İmmün, üreme ve merkezi sinir sistemleri çinkoya yüksek derecede bağımlıdır (29). DNA sentezi ve hücre proliferasyonu için de gerekli olan çinko, sitozin ve histidin ile birlikte bazı peptitlerin geri dönüşümünü kontrol eder ve promoter gen bölgelerinde DNA segmentlerinin birleşmesi için afinitesi olan tersiyer yapıları üretir. Çinko, parmak proteinlerinin promoter alanlara bağlanması ile DNA transkripsiyonunu güçlendirir ve ulak RNA (mRNA) için protein sentezini artırır. Apoptoz, bölgesel kışkırtıcı yanıtın üretilmediği, kontrollü olarak hücrenin kendisini yok etmesidir. Embriyonik gelişimde genetik programlı bu durum, immün sistemin düzenlenmesine ya da DNA hasarına yol açabilir. Apoptozda konsantrasyona bağlı olarak çinko, inhibitör, indirgeyici veya koruyucu olarak etki eder (6, 29).

Çinkonun bu metabolik yollardaki rolü sadece enzimlerin yapısına katılması ile sınırlı değildir. Çinko, membranların yapısal bütünlüğünü korumada da görevlidir. Bazı hormonların olmazsa-olmaz bileşeni olarak ifade edilmektedir (34). Timin epitel hücreleri tarafından üretilen timik nanopeptik hormon olan timulin, biyolojik aktivite göstermek için çinkoya gereksinim duyar. Timulin hücre farklılaşmasında rol alır; olgunlaşmamış T hücrelerinin, hafıza hücreleri, CD⁺⁴, CD⁺⁸ leri içerecek şekilde olgunlaşmasına neden olur. Bu nedenle kan çinko konsantrasyonundaki sıra dışı değişimler timulin aktivitesini etkiler (30).

İnsanda ağız yolu ile fazla miktarda çinko alımı, intestinal hücrelerde metalotiyonin teşviki ile bakır absorpsiyonunu azaltır. Metalotiyonin çinkodan daha çok bakıra yüksek afinite gösterdiği için bakır intestinal mukoza hücrelerinde tutulur ve salınır. Bakır eksikliğine neden olduğu için, Wilson hastalığında tedavi amaçlı kullanılabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda sperm kalitesi ile kan ve sperm çinko konsantrasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Çinko desteği verilmiş erkeklerde spermatojenezde pozitif etki saptanmıştır. Spermatojenez üstündeki olumlu etkisi ve koruyucu rolü, bu metalin membran stabilizasyonu ve antioksidan aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (6).

Hücre yapım ve yıkımının fazla olduğu sistemlerde çinko düzeylerinin değişiklik göstermesinin yansımaları farklıdır. Örneğin; çinko homeostazı hem yüksek hem düşük düzeylerden etkilendiğinden immün fonksiyonu etkiler. Çinko, immün sistemde özel ve çok yönlü bir rol oynar. Çinko, derinin düzenli bölünen epitel dokularının engel fonksiyonları, gastrointestinal ve solunum bölgelerinin bütünlüğünü sağlamak için gereklidir. Erken hücrel immün sistem çinkoyu endotelial yapışmada, nötrofillerin kemotaksisinde ve monositlerin sitokin tanımlanmasında kullanır. Kemik iliği hücre duvarları düzenli olarak bölünür ve hücre çoğalması, gelişme ile olgunlaşmasında çinkoya gereksinim vardır. Çinko eksikliği hipotalamik pituitar adrenal eksenini aktif eder ve kemik iliğinin monosit ile granülosit salınımını düzenleyen glukokortikoidlerin artışını sağlar. Çinko doğal öldürücü (natural killer, NK) hücre gelişimi ve spesifik sitotoksikite, makrofaj-nötrofil fagositik aktivitesi, lökositlerin oksidatif boşalması için gereklidir. Çinko yetersizliği perinatal immün sistem gelişimini engeller. Aynı zamanda çinkonun makrofaj yanıt gerektiren, T-lenfosit bağımlı antikor, sitokin yanıtlar ve immünoglobülin G (Ig) üretimi gerektiren immün sistem üzerinde önemli etkileri vardır. Çinko eksikliği gıda proteinlerine karşı oral toleransın gelişmesini önler ve mukozal inflamasyon ile sindirim sistemi hasarının gelişmesine neden olur (30).

Vücutta serbest halde Zn^{+2} şeklinde katyon olarak bulunan çinko; insan dahil olmak üzere canlı organizmaların gelişmesi için temel esansiyel eser elementtir. Demirden sonra vücut için vazgeçilmez ikinci biyometaldir ve bu nedenle herhangi bir çinko eksikliği durumu sağlık üzerinde istenmeyen etkilere yol açar (29, 30). Çinko vücutta aşırı miktarda birikmez, demir ve diğer

biyometallerden farklı olarak fizyolojik koşullarda indirgeme-yükseltgeme tepkimelerini tetiklemez ve bu nedenle göreceli olarak toksik kabul edilmez (30, 35). Bununla birlikte çinko dumanının solunması ya da ender de olsa büyük miktarlarda çinkonun yanlılıkla ağız yoluyla alınması durumunda ters reaksiyonlar ve toksisite görülür (35).

Çinkonun yüksek konsantrasyonlarda bakteri, virüs ve kültür hücrelerini öldürdüğü belirlenmiştir (35). Yüksek doz çinko NK, T-hücre fonksiyonları ile B hücre apoptozunun inhibitörüdür (30). Genotoksik olduğu bilinen çinkonun insanlarda kanserojenik olduğu bildirilmemiştir (21). Hatta deneysel olarak insan kanserlerine karşı koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir (32). Yüksek dozlarda nefrotoksik etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (35). Aşırı miktarlarda çinko maruziyeti akut böbrek hastalığı oluşturabilir (7). Akut yüksek doz ile olan kazai zehirlenmeler veya düşük doz mesleki kronik maruziyetler ile çinkonun sistemik toksisitesi olduğu gösterilmiştir. Doz ve temas süresi arttıkça kişide zihin karışıklığı ve uyuşukluk gibi nörolojik belirtilere, hemolitik anemiye ve gastrointestinal kanal problemlerine neden olur (29). Uzun dönem yüksek çinko libido kaybı, prostat, over kistleri, menstrüal sorunlar, immün fonksiyonların bozulması ve kas kramplarına neden olabilir (7). Çinko klorürün intravenöz uygulanması horozlarda ve sıçanlarda testiküler nekroza neden olmuştur (36). Kemiriciler üzerinde yapılan çalışmalarda T- lenfosit ve makrofaj fonksiyonlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Yüksek semen çinko konsantrasyonu erkeklerde üriner sistem enfeksiyonlarını artırabilir. Yüksek miktarda çinko, insanlarda soğuk algınlığı virüsünün semptomlarını ve şiddetini azaltabilir. İnsanlarda çinko alımının artması yaşlılarda enfeksiyonların oluşumunu önemli ölçüde azalttığını göstermektedir (30). Günde 100 mg ve üstü çinko tüketimi insanda bakır ve demir metabolizmasında düzensizliğe yol açar (29). Kronik yüksek doz çinko alımı demir, kalsiyum, selenyum, nikel, fosfor, bakır ve A, B1, C vitaminleri gibi birçok önemli maddenin vücuttaki uygun oranını etkiler. Bu durum eritrositlerin kendilerini tahrip etmesi sonucu oluşan hemolitik anemiye tetik çeker ve nötropeni oluşur (7).

Çinko için medyan letal doz (LD₅₀) kemiricilerde oral 30–600 mg/kg vücut ağırlığı (v.a.) olarak belirlenmiştir (18). Medyan toksik doz ise (TD₅₀), 100 mg/kg v.a.'dır (30). Hiçbir yan etkinin görülmediği en yüksek düzey (no-observed-

adverse-effect level, NOAEL) çinko oksit için günde 100 mg/kg (v.a.) olarak bildirilmiştir. Amerika İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) yetişkin bir insanın su dahil olmak üzere gıdalardan günlük alabileceği çinko miktarını 0,23 mg/kg olarak öngörmüştür (18, 19). Referans doz 6 mg/gün'dür. Güvenlik faktörü küçültülerek yapılan hesaplamalarda 300 µg Zn/kg (v.a.) ya da ortalama yetişkin bir insan için 21 mg/gün bulunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), beslenme alışkanlıklarının çinko alımını etkilediğini ifade ederek ortalama çinko alım düzeyini, yetişkin bir birey için, 45 mg/gün'ü geçmeyecek şekilde olması gerektiğini bildirmiştir. Günde 50 mg ve üzeri çinkonun düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerini yükselttiği ve/veya yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolünü düşürdüğü ileri sürülmüştür (29). Çinko 45 mg/gün dozuna kadar yetişkin bir birey tarafından oral olarak alındığında toksik etki göstermez (21). Tavsiye edilen günlük çinko miktarları yeni doğanlarda 3–5 mg, çocuklarda 10 mg ve yetişkinlerde 15 mg'dir (34).

Çinkoya bağlı akut toksisite raporları bulunmaktadır. Gastrointestinal semptomlar bildirilen bir vakada, gıda zehirlenmesi olarak rapor edilen durumun aslında askeri bir personelin galvanize edilmiş kaptan hazırlanmış yemeği tüketmesi sonucu oluştuğu anlaşılmıştır. Bunun dışında galvanize edilmiş borudan sürekli olarak 40 ppm çinko içeren su tüketen ve boru sistemini değiştirerek belirtilerin kaybolduğu bir olgu raporu da mevcuttur (28). Çinko toksisitesi daha ziyade pres-döküm yada galvanizasyon ürünlerini yutan, çinko oksit içeren merhemleri yiyen, % 98'i çinko ve bakır kaplama olan ve 1982'den sonra piyasaya sürülen Amerikan penileri ile 1997–2001 yılları arasında piyasada kullanılan Kanada penilerini yutan küçük hayvanlarda görülmüştür (30). Bir kronik hemodiyaliz hastasında, diyaliz sonrasında bu durum ve su sistemindeki kontaminasyon kaynaklı olduğu saptanan plazma çinko konsantrasyonunun 400 µg/dl'den daha yüksek olduğu belirlenmiştir (28). Çinkonun, içeceklerde aşırı yüksek konsantrasyonlarda bulunması abdominal kramplar, diyare, idrar zorluğu, kanlı dışkı, bulantı ve kusma gibi etkilere sebep olmaktadır (6, 31).

Çinko oksitler başta olmak üzere çinko bileşenleri için birçok ülkede işyeri havasında bulunmasına izin verilen maksimum konsantrasyonlar derlenmiştir (Tablo 2.3). Çinko toksisitesi riski düşük olmasına rağmen, toplumsal maruziyet

olasılığı, işyeri havasında bulunmasına izin verilen çinkoya ilişkin standartların oluşturulması zorunluluğunu doğurmuştur (28). Normal olarak günde 8 ve haftada 40 saat çalışma süresi göz önüne alındığında maruz kalınmasına izin verilen sınır değer (threshold limit value, TLV - time weighted average, TWA) duman olarak çinko klorür için 1 mg/m^3 ve çinko oksit için 5 mg/m^3 olarak bildirilmiştir (18, 19).

Tablo 2.3. Ükelere göre, işyeri havasında bulunmasına izin verilen en yüksek çinko konsantrasyonları

Ülke	Bileşik	Konsantrasyon ^a (mg/m^3)
Bulgaristan	Çinko oksit	10
Çekoslovakya	Çinko oksit	5
Finlandiya	Çinko oksit	15
Almanya	Çinko oksit	5
Macaristan	Çinko oksit	5
Japonya	Çinko oksit	5
Polonya	Çinko oksit	5
Romanya	Çinko oksit, Çinko pentaklortoptanat	10 5
İsviçre	Çinko oksit	5
Birleşik Arap Emirlikleri	Çinko oksit	15
Amerika Birleşik Devletleri	Çinko klorür	1
Pensilvanya	Çinko oksit	10
Massachusetts	Çinko kromat	0,2 ^b
Rusya	Çinko oksit, Çinko pentaklortoptanat	6 2
Yugoslavya	Çinko oksit	5
Dünya Sağlık Örgütü	Çinko oksit	5

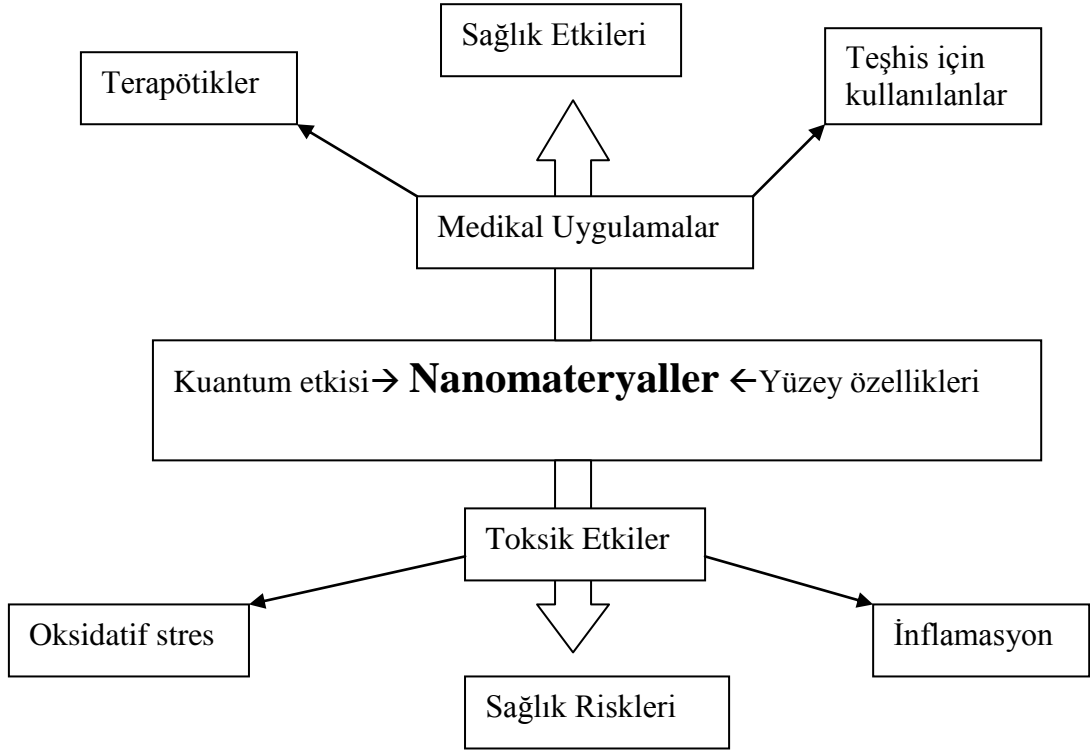
^a İzin verilen maksimum konsantrasyon (TLV, threshold limit value)

^b 30 dk limit

İnsanlarda, plazma çinko konsantrasyonu gün-içi ritim gösterir. Buna göre kan çinko düzeyleri sabahları öğleden sonraya göre ve yemekten sonra aç karna göre ise daha yüksektir. Oysa genel bir yaklaşım olarak kliniklerde kan verme-alma için önerilen zaman kahvaltıdan önce ve aç karnına olan zamandır. Cinsiyet farkı gösteren çinko düzeyleri incelendiğinde, erkeklerin kadınlardan daha yüksek plazma çinko düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur. Kan çinko konsantrasyonları yaşla, çevresel ya da psikolojik stresle, glikokortikoidlerin düzenlenmesinde, akut veya kronik enfeksiyon ve inflamasyonla, renal, intestinal ve hepatik hastalıklarla, hipotroidizmle, neoplazi varlığı ile, açlıkla yada azalan plazma protein düzeyi ile düşebilir. Çinko kanda albümine bağlandığı için, hipoalbüminemi durumlarında toplam çinko konsantrasyonu azalırken, plazmada serbest formu artış gösterir (30).

2.2.1. Nanopartiküllerin toksitesi (Nanotoksikoloji)

Nanomateriyallerin biyolojik sistemler üzerinde etkileri, sistemin fizyolojik işlevine ve anatomik yapısına bağlı olarak değişir. Nanoteknolojide boyut için üst sınır 100 nm olarak kabul edilmektedir. Dolayısıyla nano düzeydeki materyaller, 100 nm veya daha düşük çaplıdır. Üç boyutuda nano düzeyde olan materyale nanopartikül denir. Nanopartiküller kolloidlerde ve aerosollerde olduğu gibi fizikokimyasal ve kimyasal özellikleri, boyutları, yüzey özellikleri, şekli gibi bir çok özelliği düşünülerek planlanmış yada kapalı mekanlarda (işyeri, ev ortamı gibi) solunan açık ve özellikle kapalı mekan havasında bulunan planlanmamış, toksikolojik olarak öneme sahip kirletici olarak tanımlanabilen nanopartiküllerdir. Tasarlanmamış nanopartiküller, tüm boyutları 100 nm'den küçük olan kaynak işleminde çıkan duman, yanma ürünü, dizelin yanma atığı olarak oluşan nano ürünlerdir (37-40). Günümüzde tasarlanmış olan nanopartiküller geniş medikal amaçlı, medikal terapi, gen terapisi, biyomarkör gibi hayati uygulamalarda kullanılmaktadır (40). Şekil 2.3'de genel olarak nanopartiküllerin yararları ve toksikolojik açıdan riskleri gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Nanopartiküllerin yararlı/zararlı etkileri (41)

Nanomateryallerin toksisiteleri başlıca; nekroz, apoptoz, fibroz, hipertrofi, metaplazi ve karsinogenez olarak bildirilmektedir. Deneysel veya klinik olarak elde edilen bazı veriler ile oluşturulan, nanomateryallerin patofizyolojisi ve toksisitesi için temel bilgiler Tablo 2.4.'de özetlenerek sunulmuştur. Bu temel mekanizmalar hem tasarlanmış hem tasarlanmamış nanopartiküller için geçerlidir (39).

Nanomateryalin toksisitesini, kimyasal kompozisyonu, boyutları, yüzey alanı, reaktivitesi, agregasyon derecesi, şekil ve elektrostatik çekim kuvveti gibi materyalin fizikokimyasal özellikleri belirler (41).

Nanopartiküller oksidatif stresi, oksidatif stres ise haberleşme sistemini ve böylece ön-iltihap gen ekspresyonunu etkiler. Akaryakıtların yanması sonucu oluşan eksoz partikülleri hayvanlarda iltihap ile fibroz ve kansere neden olurken insanlarda iltihap ile kansere sebep olabilmektedir. Kaynak işleminde oluşan

kaynak dumanı metal dumanı ateşi, fibroz, kanser ve bronşit gibi istenmeye etkilere sebep olmaktadır. Yağın ya da kömürün yanması ile meydana gelen uçucu küller, hayvanlarda iltihaba, ağır mazotun yanması sonucu oluşan nanopartikül karbon tanecikleri ise iltihabın yanı sıra, akciğer kanseri, beyinde madde birikimine neden olurken bu nanopartiküllerin insanlarda ne gibi sağlık etkileri oluşturdukları hakkında henüz yeterli veri yoktur. Karbon nanopartikülleri, ekzos dumanı partikülleri, kaynak dumanı ve kömürün uçuşan külleri oksidatif strese neden olur. Haberleşme sistemleri ve yazılım faktörleri etkilenir. Ön-iltihap mediyatörleri aracılıklı iltihap gerçekleşir (38).

Nanopartiküller solunduğunda akciğerlerde kan-kemik partiküllerini etkileyerek, endotel fonksiyon bozuklukları, trombosit ve aterosklerotik plak oluşumu yolu ile trombojeneze ve sonuçta kardivasküler ölüme ya da hastalığa neden olurlar. Solunan nanopartiküller akciğer yangısı sebebiyle sistemik yangıya ve ateromatus plak kararlılığının bozulması ile plak parçalanmasına ve sonuçta kardiovasküler ölüme veya rahatsızlığa neden olurlar. Nanopartiküller akciğerlerde ve diğer hedef organlarda ya doğrudan DNA'ya katıma ya da dolaylı olarak oksidatif strese neden olup iltihap vasıtasıyla DNA'ya katım ortaya çıkartırlar. Her iki durumda da fibroz, bronşit, ateş, kanser gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkar (38).

Tablo 2.4. Genel olarak nanomateryallerin patofizyolojisi ve toksisitesi (34)

Nanomateryalin olası istenmeyen etkisi	Olası patofizyolojik veriler
Reaktif oksijen türlerinin üretimi*	Protein, DNA ve membran yapısının bozulması*, Oksidatif stres **
Oksidatif stres*	Faz-II enzimlerinin uyarılması, iltihap**, mitokondriye ait bozukluk*
Mitokondriye ait bozukluk*	Mitokondrinin iç membranının hasarı*, geçirgenlik, por açılması*, enerji bozukluğu*, apoptoz*, apo-nekroz, hücre toksisitesi
İnflamasyon*	İltihap hücreleri ile doku filtrasyonu**, fibroz**, granülomalar**, aterojenez**, akut faz protein ifadesi (örneğin: C-reaktif protein)
Retiküler endotel sistem tarafından alım*	Aseptomatik bağlama ve karaciğerde depolanma*, dalak, lenf nodülleri**, olası organ büyümesi ve fonksiyon bozuklukları
Protein çökmesi ve yıkımı*	Enzim aktivitesinin kaybı, oto-antijenite
Nükleer çekirdek tarafından alım*	DNA hasarı, nükleoprotein kümelenmesi
Sinir dokularında alım*	Beyin ve periferel sinir sistemi hasarı
Fagositik fonksiyonların bozulması*, "partikül aşırı alımı", mediyatör salınımı	Kronik iltihap**, artmış fibroz**, artmış granülomalar**, enfeksiyon ajanlarının temizlenmesinde bozulma
Endotel bozukluklar, kan pıhtılaşması üzerine etkiler	Atarojenez*, tromboz*, felç, miyokardiyal enfarktüs
Neoantijen üretimi,immün dayanabilirlikte bozulma	Otoimmünite, adjuvan etki
Hücre döngüsü düzeninde değişmiş hücre düzeni DNA hasarı	Proliferasyon, hücre döngüsünün kısılması, yaşlanma Mutajenez, metaplazi, Karsinogenez

*Sınırlı deneysel kanıtlarla etkileri desteklenmiştir.

**Sınırlı klinik kanıtlarla etkileri desteklenmiştir.

2.2.1.1.Çinko nanopartiküllerin toksisitesi

Çinko içeren bileşenlerin oral alımına bağlı olarak yukarıda sunulduğu üzere çinko toksisitesine ilişkin raporları oldukça azdır. Toksikite riski çinko oksit dumanının endüstriyel yapılanmada solunması ile daha çoktur (28). Çinko başta olmak üzere bazı metallerin, mesleki maruziyet sonucu metal dumanı ateşi

denilen; ateş, titreme, nefes darlığı, bulantı, kusma, uyuşukluk, diyare ve yorgunlukla karakterize edilen akut bir hastalığa neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir (5-7). Erime noktasının üzerinde çinkonun ısıtılması ile oluşan dumanın solunması sonucu meydana gelen metal dumanı ateşine bağlı belirtiler genelde 24-48 saat sonra, bazen de 48 saatten sonra görülebilir. Mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte bu durum akut immün cevap olarak nitelendirilmektedir (28).

Daha 20. yüzyıl başlarında Dirinker tarafından mesleki maruziyet sonucu metal dumanı ateşi adı verilen sağlık probleminin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Çinko oksit nanoaerosollerinin solunması bunların akciğerlere nüfuz etmesine ve ilgili yapıların bozunmasına neden olmaktadır. Kuscher, 1997'de metal dumanı ateşi sendromunu 100 nm'den küçük yarıçapta üretilen aerosoller kullanarak deneysel olarak göstermiştir. Bununla birlikte metal dumanı ateşi sendromunun çinko oksitin bulunduğu birçok çalışmada ortamındaki işçilerde saptanmadığı da bildirilmiştir. Battersby ve Boreiko, 2004'de düşük konsantrasyonlarda nanomateryal içeren mesleki aerosol maruziyetinin inhalasyon ve oral alım ile herhangi bir zararlı etki oluşturmayabileceği de bildirmiştir. Ancak, hali hazırda kaynak yapılan işyerlerinde nanopartiküllerin açığa çıktığı ve bu nanopartiküllere maruziyetin kaçınılmaz olduğu belirtilmektedir (2). Mitojen olan çinkonun solunumuna bağlı gelişen metal dumanı ateşinde insan pulmoner lavaj sıvısında artmış polimorfonükleer lökositler saptanmıştır (21). Genel toksisite belirtilerinin yanı sıra anemi, nötrofilik lökositoz, hemoglobinemi, bilirubinemi, hemoglobinüri, proterinüri gelişimi ve amilaz, lipaz, kan-üre azotu (BUN), kreatinin ve hepatik enzimlerde yükselme görülür (30). Mesleki çinko toksisitesinden en çok etkilenen organ böbrekler olmakla birlikte karaciğer ve pankreasda da çinko konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir (31).

Çinko oksit nanopartikülleri, solunduğunda alveollere ulaşabilecek kadar küçüktür ve bu nanopartiküllere maruziyet olası sağlık problemlerinin gelişmesinde son derecede önemlidir (6). Solunan bu nanopartiküllerin bazıları alveoler makrofajlardan kaçarak, epitel hücrelerden pulmoner hücreler arası sıvıya geçerler. Aynı bileşimdeki ince partiküllere kıyasla, nanopartiküllerin akciğerlerde inflamasyon oluşturma etkisi daha güçlüdür (42). Akciğer toksisitesini ve bu partiküllere maruziyet ile ilişkili riskleri artıran ek faktörler elektrostatik çekim,

agregasyon ile nanopartiküllerin bir araya toplanma olasılığıdır. Şu ana kadar üretilen nanopartiküllerin sağlık üzerine etkileri için şunlar ifade edilmektedir:

- ✓ Nanomateryallerin pulmoner toksisitesi ile ilgili bilgiler yeterli değildir.
- ✓ Kütle anlamında, nanopartiküller (100 nm), ince partiküllere (100 nm -3 µm) göre daha yüksek pulmoner toksisite riskine sahiptir.
- ✓ Solunan nanopartiküllerin olası toksisitesi partikül boyutu, yüzey kaplaması, agregasyon gücü, partikülün sentezlenme yöntemi ile kökeni, yüzey elektrik yükü ve bulunduğu fazdan etkilenir (42).

2.3. Kurşun

Kurşun (Pb) atom numarası 82, atom ağırlığı 207,19, özgül ağırlığı 11,34 ve ergime noktası 327,5 °C olan gri-beyaz bir metaldir. Yumuşak olması nedeniyle kolayca şekillendirilebilir. Atom numarası 60'dan büyük olan ağır metaller içinde, doğada en sık bulunanıdır (5). Organik kurşun ve inorganik kurşun olarak sınıflandırılır. Organik kurşun bileşikler tetraetil kurşun ve tetrametil kurşundur. Organik kurşun bileşiklerinin kaynama noktası 100-200 °C olduğundan, inorganik kurşun bileşiklerine göre daha çabuk buharlaşırlar. Mürdesenk (PbO), kırmızı kurşun (Pb₃O₄), beyaz kurşun (PbCO₃), kurşun silikat (PbSiO₃), kurşun sülfür (PbS), kurşun kromat (PbCrO₄) inorganik kurşun bileşikleridir (43).

Kurşun geçmişten günümüze kadar en sık kullanılan ve en bilinen maddelerden biridir. Antik çağlarda ilaç ve kozmetiklerde kullanılmıştır (43). M.Ö. 3800'den önce kurşundan yapılmış bir heykel İngiliz Müzesi'nde bulunmaktadır. Kurşunun eski Mısırlılar ve Yahudilerce kullanıldığı ve M.Ö. 2000'lere kadar İspanya'da kurşun madenciliğinin yapıldığı bilinmektedir. Kolay işlenebilmesi, aşınmaya karşı dayanıklılığı ve doğada bol miktarda bulunması gibi fiziksel özellikleri, kurşunu en kullanışlı metal haline getirmiştir (5). Günümüzde elektrik depolama bataryalarında, boya pigmentlerinde, değişik metal ürünlerde, kablo yalıtımında ve yapı malzemelerinde kullanılmaktadır (5, 43).

Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da kurşunun toplam kullanımı $1,8 \times 10^6$ ton/yıl olarak bildirilmiştir. Kurşunun çevre ve insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri de göz önüne alınarak yeni teknolojilerin geliştirilmesi ile kullanım miktarı zamanla değişmiştir; kurşun içeren ürünlerin kullanımı 1979-1983 arasında Avrupa'da % 10; Amerika Birleşik Devletleri'nde % 15 oranında azalmıştır. 1983'den sonra bataryalarda kurşun kullanımı Avrupa'da % 55; Amerika Birleşik Devletlerinde % 70 oranlarında gerilemiştir. Ayrıca, pigment olarak boyalarda ve diğer ürünlerde kullanım oranının % 13; benzin katkısı olarak kullanımının % 5 azaldığı bildirilmiştir (5, 44). Ülkemizde kurşun içeren akaryakıt kullanımının azaltılması, akülerde kurşun kullanımının önemli ölçüde kaldırılması ve boya içeriği olarak kurşunun kullanılmasının azaltılması gibi uygulamalarla toplam kurşun tüketiminin azalması, ülke politikası olarak benimsenmiştir. Ancak, birikebilen bir metal olması nedeniyle kurşun halen çevresel ve mesleki temas başta olmak üzere insan sağlığı açısından bir tehdit olmaya devam etmektedir (44).

Çevrede yer alan kurşunun çoğu andropojenik kaynaklıdır (49). İnsanın kurşun maruziyetinin başlıca yolları gıda, su, hava ve topraktır (5, 44). Dökümhane ve maden endüstrisi, rafineriler, çöp atıkları ve kurşun geri kazanım endüstrisi çevresel kurşun kirliliğinin ana kaynaklarıdır (49). Yiyecek ve su için kurşun kaynakları kurşun içeren seramik kaplar, metal tesisatlar, kurşun lehimli yiyecek kutularıdır. Maruziyetin diğer bir önemli kaynağı da eski evlerde hasarlı duvarlardaki kurşunlu boyalardır. Küçük çocuklar kurşuna başlıca tükettikleri boyalı cipsler, yaşadıkları ortamdaki ev tozları, kurşun parçaları içeren topraktan veya oyuncaktan dolayı maruz kalırlar. Endüstriyel kaynaklı olarak kurşuna maruziyet ise içeriğinde kurşun olan dumanlar ve kurşun üretim tesisleri aracılığıyla gerçekleşir (44). Kurşunun madenden çıkartılma, ergitilme, saflaştırılma ya da üretim işlemleri esnasında veya kurşun içeren ürünlerin kullanımı ile bunların atıkları yoluyla çevreye karışabildiği kabul edilmektedir. Atmosferik kurşun genelde kurşun oksit partikülleri şeklinde organik kurşundur (5).

Kurşunlu petrolün halen kullanıldığı ülkelerde motorlu taşıt trafiği kurşun emisyonundan dolayı hava kirliliğinin ana kaynağını oluşturur (49). Topraktaki kurşunun atmosferik kurşundan, özellikle yol kenarında ya da kurşun emisyonunun

kaynaklarına yakın alanlarda bulunmasından etkilendiği bildirilmiştir. Topraktaki kurşunun genel olarak inorganik bileşenler şeklinde özellikle hümik asit bileşiminde bulunduğu ve topraktaki kurşun düzeyinin normalde 10–30 mg/kg olduğu, ancak otomobil emisyonu nedeniyle yola 25 m uzaktaki toprakta kurşun düzeyinin 30–2000 mg/kg kadar yükseldiği bildirilmiştir. Suda kurşun ya çözülmüş şekilde ya da partikül halinde bulunmaktadır. Su içerisinde kurşun varlığını belli eden en önemli gösterge pH ve sertlik değerleridir. Düşük pH'larda kurşun sedimentlerde çözünür ve suya geçer. Suyu yumuşatmak için uygulanan kimyasal işlemlerin kurşunun çözünürlüğünü artırdığı ve su dağıtım sisteminden kurşun alımının arttığı belirtilmiştir (5).

Avrupa'da diyet ile ortalama günlük kurşun alımının 45-120 µg olduğu bildirilmektedir. Japon diyetinde ise günlük dozun nüfusun yoğun olduğu bölgelerde 240-320 µg; diğer bölgelerde ise 136 µg olduğu saptanmıştır. Standartlar göre tolere edilebilir haftalık kurşun alımı 50 µg/kg v.a.'dır (32, 49). Kurşun içeriği çiy sebzelerde < 0,05 µg/g, domuz etinde 0,2 µg/g ve sığır etinde 0,06 µg/g olarak bildirilmektedir. Bununla beraber yiyeceklerle alınan kurşun miktarı, gıdaların taşınması ya da işlenmesi sürecinde yapılan uygulamalar nedeniyle artabilir (5).

Kurşun, insanlarda herhangi bir biyolojik fonksiyona sahip olmayan ağır metaldir. Diğer taraftan; kurşun hematopoetik, renal ve iskelet sistemi ile asıl hedefi olan merkezi sinir sistemini içeren çeşitli vücut sistemlerine zarar verir. Kurşun toksisitesine duyarlılık çevresel maruziyet, yaş ve beslenme gibi faktörlerden etkilenir (5, 44, 45). Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde mesleki maruziyete ek olarak nutrisyonel eksiklik ve enfeksiyonlar kurşunun toplamsal istenmeyen etkilerini şiddetlendirmektedir (43).

Hipokrat tarafından M.Ö. 370'lerde metal madeninde çalışan bir işçide kurşun sorunu ilk defa rapor edilmiştir. Kurşunun neden olduğu kabızlık, solgunluk ve felç gibi belirtiler Nicander tarafından M.Ö. 2. yüzyılda bildirilmiştir. Kurşun zehirlenmeleri Romalı, Yunan ve Arap hekimler tarafından bildirilmiştir (5). Aslında, Roma İmparatorluğu'nun düşüşünü hızlandıran etkenlerden bir tanesinin, kurşunlu şarabın aristokratlar tarafından tüketilmesiyle artan kurşun zehirlenmesi olduğu

iddia edilmektedir. O dönemlerdeki yazılı kaynaklarda tarif edilen genel bulgular; gut, kolik ve nörolojik belirtilerdir (23). Bununla beraber kurşun zehirlenmesinin tam olarak tanımlanması ilk defa kurşundan zehirlenmiş 1200 vakadaki bulgular ve belirtiler ile Fransız hekim Tanquerel des Planches tarafından literatüre geçirilmiştir (5).

Kurşuna mesleki ve çevresel maruziyet, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorundur. Yiyeceklerin pişirilmesinden kaynaklanan erimiş kurşun, su taşıyan kurşunlu depolama boruları ve asitli gıda taşıyan kurşunlu pişirme kapları ağız yolu ile potansiyel kurşun maruziyetine katkıda bulunur. Daha da öte, kurşun arsenatlı pestisitlerinin kullanımı oral kurşun maruziyetini artıran bir diğer faktördür. Bu artış gastrointestinal ve hepatik sistemde meydana gelen ekstrapulmoner etkiler ile ilişkili sağlık problemleri açısından önemlidir. Karaciğer absorbe edilen besin ögeleri ve diğer ksenobiyotiklerden etkilenen ilk organdır. Karaciğer, ksenobiyotiklerin toksik etkilerinden diğer fizyolojik sistemleri koruyan faz 1 ve faz 2 enzim sistemleri içermesi nedeniyle detoksifikasyon mekanizmasının büyük bir kısmından sorumlu, aktivitesi yüksek metabolik bir organdır. Deneysel çalışmalarda yüksek dozlarda inorganik kurşun tuzlarının potansiyel hepatotoksik etkisi olduğu hayvanlarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar hepatik ksenobiyotik metabolizması, kolesterol metabolizması, karaciğer hücre proliferasyonu, kurşun ile indüklenen hepatik hiperplazi ve DNA onarım yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir (43). Kurşunun ağız yolu ile alınması hepatotoksik etkilerin birincil sebebidir. Hayvan deneylerinde rapor edilen kurşunun hepatokarsinojenik etkileri biyokimyasal ve moleküler açıdan kurşun toksisitesi konusunda yeni araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Hepatik ilaç metabolize edici enzimler, kolestrol metabolizması, oksidatif stres ve hepatik hiperplazi üzerinde kurşunun etkilerinin moleküler açıdan anlaşılması, kardiovasküler sistem dahil ekstrahepatik sistemin kurşunun toksisite potansiyeli olduğu rapor edilmiştir (6).

Kurşun asetat ağız yolu ile daha az toksiktir ($LD_{50} > 4$ g/kg, sıçan). Tetraetil kurşun kemiricilerde (LD_{50} , oral) 10-100 mg/kg olarak bildirilmiştir. Akut intraperitoneal kurşun asetat LD_{50} değeri kemiricilerde 100-200 mg/kg'dır. Akut organik kurşun maruziyeti merkezi sinir sisteminde dopaminerjik nörotransmitterlerin sentezine etki eder. Endüstriyel uygulamalarda (kaplama ve

kurşun katkısı) organik kurşun dumanlarının büyük hacimlerde çevreye salınması fotoreaktiviteye neden olur. Tetraalkil kurşun bileşikleri atmosferde bulunan total partiküle kurşunun % 5-10'unu teşkil eder. Organik kurşun dumanları işyeri havasında ve trafiğin yoğun olduğu bölgelerde sıklıkla bulunur (8, 45). İşyerinde izin verilen inorganik kurşun hava sınırlaması $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ' dir (23). Bu değer 8 saatlik çalışma süresi içindir. Bu standart sayesinde işçilerde yıllık ortalama kan kurşun seviyesinin $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ veya bu değer yarısı kadar olduğu belirtilmiştir. Akciğer absorpsiyonunun kurşun içeren partiküllerin boyut dağılımına ve günlük solunan havanın hacmine bağlı olarak değiştiği, partikül boyutu $0,5 \mu\text{m}$ 'den küçük parçaların akciğerlerde kaldığı ve ortam havasındaki kurşun parçalarının yaklaşık % 90'ının akciğerlerde kalacak kadar küçük olduğu belirtilmiştir. Hava kurşun konsantrasyonunun yaklaşık $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'den $1-5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e yükselmesinin, bir yetişkinin kan kurşun düzeyini $1 \mu\text{g}/\text{dl}$ artırdığı bildirilmiştir. Havadaki kurşun konsantrasyonunun genellikle şehir dışında $0,3$ ile $1,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$; kentsel bölgelerde ise $0,15$ ile $0,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ olarak değiştiğinden bahsedilmektedir (7). Solunan kurşun partiküllerinin % 50-70'i akciğerlerden absorbe edilir (45).

Kurşun maruziyeti insan sağlığı üzerinde yaygın istenmeyen etkilere neden olur. Anemi, psikolojik bozukluklar, periferik nöropati ve abdominal kolik gibi ters etkiler görülür (46, 51). $5-10 \mu\text{g}/\text{dl}$ gibi düşük kan kurşun düzeylerinin bile nörolojik davranış bozukluğu ve dikkat, zeka ve konsantrasyon bozukluğu gibi bilişsel kapasitede önemli derecede azalma ile ilintili olabileceği bildirilmiştir (6, 46, 49).

Kurşunun toksik etkisinin maruziyet süresine ve yoğunluğuna bağlı olarak değiştiği, gastrointestinal kolik kan kurşun düzeyinin $80 \mu\text{g}/\text{dl}$ üzerine çıkması gibi sıra dışı durumlarda gözlemlendiği rapor edilmiştir. Kan kurşun düzeyi $80 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin altında ensefalopati yetişkinlerde oldukça nadir görülür; davranışsal etkileri ve nöropati gelişimi, kan kurşun düzeyi $30-50 \mu\text{g}/\text{dl}$ aralığında bildirilmiştir. $60 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'nin üzerinde yetişkinlerde kronik renal hastalıklara neden olduğu bildirilmemiştir (5, 46). Oligospermi ve spermde muhtemel morfolojik sapma kan kurşunu $40 \mu\text{g}/\text{dl}$ civarında iken tespit edilmiştir. *Hem* sentez enzimlerinde subklinik etkiler, özellikle δ -amino-levulinik asit dehidrataz (δ -ALAD) inhibisyonu ile kan kurşun düzeyi $20 \mu\text{g}/\text{dl}$ gibi düşük konsantrasyonlarda bile gözlenebilmiştir (5). Ancak kan kurşun konsantrasyonu ($10 \mu\text{g}/\text{dl}$) daha düşük olduğunda çocuklarda

zeka geriliği gibi istenmeyen etkiler saptanmıştır (46). Kurşun maruziyetinde çocuklar risk grubudur (23).

Çocuklar kurşunun sağlığa zararlı etkilerine özellikle duyarlıdır. Çünkü, ağız yolu ile alınan kurşun yetişkinlerce % 11, çocuklarca % 30–75 oranında absorbe edilir. Ek olarak, prenatal ve perinatal kurşun maruziyeti erken yaşlarda kan-beyin engeli gelişimi devam ettiği için, postnatal etkilenmeden beyinde daha yüksek miktarda metal birikimine sebep olmaktadır. 10 µg/dl kan kurşun konsantrasyonu, çocukluk dönemi kurşun intoksikasyonu için endişe verici sınır olarak kabul edilmektedir (46-48, 51). Bununla birlikte, son araştırmalar çocuklarda bilişsel işlevlerde zararlı etkilerin kurşun kan konsantrasyonunun 10 µg/dl'nin altında olduğunda bile gözlenebileceğini belirtmiştir (46-48, 52, 53). 1972–1988 yılları arasında Amerika'da doğan 12,8 milyondan fazla çocuğun çevresel kurşundan etkilendiği ve bu çocukların kan kurşun konsantrasyonlarının > 2,5 µg/dl olduğu, bu grubun okuyabilme ve hatta konuşma yeteneklerinin kan kurşun konsantrasyonlarından olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir (46). Epidemiyolojik çalışmalar, kan kurşun seviyesindeki her 1 µg/mL'lik artış için çocukların zeka testlerinde 2–4 puan düşmeye neden olduğunu bildirmektedir (46-48). Yapılan çalışmalarda zeka puanlarının düşüşü ile kan kurşun konsantrasyonu artışının 10-30 µg kurşun/dl arasında logaritmik olmasının daha dikkat çekici olduğu ifade edilmiştir (47, 48). Çocuklarda yüksek kan kurşun düzeyleri geri dönüşlü olsa bile, öğrenmeyi imkansızlaştıran davranış problemleri ve zeka geriliği kalıcıdır (44). Kan kurşun seviyesinin 5 µg/dl' nin altında olduğunda bile bilişsel ve akademik beceride zorluklar yaşandığı tespit edilmiştir (46). Çok yüksek kan konsantrasyonlarında, kurşun konvülsiyon, koma ve hatta ölüme neden olabilir (44).

Yetişkinlere kıyasla kurşuna daha az toleranslı olan çocuklarda özellikle merkezi sinir sistem ile hem-sentez mekanizmalarının hızla etkilendiği bildirilmiştir (5, 44). Kan kurşun düzeyi 40 µg/dl olduğunda sinir iletim hızlarında düşüş, 30 µg/dl civarında olduğunda ise davranış ve büyüme bozuklukları görülür (5, 46-48).

Kurşunun istenmeyen etkileri genellikle, solunum ve gastrointestinal sistemde gözlenir. Absorbe edilen kurşun yumuşak dokularda depolanır. Kurşunun

böbrek korteks ve medullasının yumuşak dokularında % 33 oranında bulunduğu bildirilmiştir. Çevresel maruziyet arttıkça, kurşunun vücutta değişik organ sistemlerinde toksik etkisi fark edilmektedir (43). Amerika Birleşik Devletleri'nde kurşunun biyolojik maruziyet indeksi (Biological Exposure Index, BEI) kanda 50 µg/dl; idrarda 150 ng/mg kreatinin olarak kabul edilmiştir. Biyolojik tolerans değeri (Biological Average of Tolerance, BAT) erkeklerde 70 µg Pb/dl kan ve 15 mg δ-ALA/L idrar ve 45 yaşın altındaki kadınlarda 45µg Pb/dl kan ile 6 mg δ-ALA/L idrar olarak değerlendirilmektedir (5).

Kurşun dünya çapında çevresel sağlık tehlikesi olan bir nörotoksindir. Kurşun, beyinde morfolojik değişikliğe neden olarak önfrontal serebral korteks, serebellum ve hipokampusda hasar oluşturur (44). Demir, çinko ve kalsiyum eksiklikleri ağız yoluyla alınan kurşunun gastrointestinal absorpsiyonunu artırır, vücuttaki kurşun yükünün artmasına neden olur. Organik formların genelde absorpsiyonu daha fazladır (8, 44). Kurşun nörotoksitesinin altında yatan mekanizma halen araştırma konusudur. Şimdiye kadar kalsiyum akışı ve kalsiyum düzenleyici olayların bozulmasının kurşun toksisitesi gelişiminde ana mekanizmalar olduğu öne sürülmüştür (44).

Kurşun, uyarı proteinleri ile etkileşime girerek, hücre redoks durumunu değiştirerek, ikincil mesajcılar ve/veya transkripsiyon faktörlerini aktive ederek hücre haberleşmesini değiştirir (44). Kurşun doğada divalent katyon olarak bulunur ve özellikle sülfürle dayanıklı kompleksler oluşturur. Göreceli büyük iyonik çapa ve proteinler ile etkileşime girmeye eğilimli yüksek elektronegatifliğe sahiptir. Özellikle protein, oksijen ve sülfür atomları ile kurşunun etkileşime girebilme özelliği ve bunlarla dayanıklı kompleksler oluşturması diğer metallere göre kurşunun protein afinitesini artırır. Kurşun; oksijen ve sülfür ile etkileşime girerek hem proteinlerin metal bağlama kapasitesinin hem de kalsiyum ve çinko gibi birçok divalent katyonun değişmesine neden olur. Birçok protein yapısını ve /veya işlevini etkiler. Kurşunun bazı çinko bağımlı proteinler üzerinde inhibitör etkisi olduğu saptanmıştır. Öte yandan kurşun çoğu kalsiyum bağımlı proteinlerin aktivasyonunda anormalliklere sebep olmaktadır (44).

In vitro hücre çalışmalarında kadmiyum, civa, krom, bakır ve *cis*-platin gibi kurşunun mikrotübül ve aktin filamentlerin polimerizasyonuna etki ettiği ve muhtemelen monomerik proteinlerdeki tiyol grubuna bağlandığı gösterilmiştir. Böylece hücre iskeletine olumsuz etki yapmaktadır. Kurşun plazma membranında yapısal bozulmalara neden olmaktadır (8, 35, 45). Kurşun toksisitesi için diğer bir olası mekanizma da oksidatif strestir. Mesleki kurşuna maruziyeti olan işçilerden elde edilen eritrositlerin, kontrol grubundan elde edilenlerinkine kıyasla daha katı olduğu ve membran akışkanlığındaki bu değişimin kesinlikle kan kurşun konsantrasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (44).

Vücuttaki kurşunun yaklaşık % 80'i eritrositlerde bağlı olarak bulunur ve karaciğer, böbrek ve beyin gibi kanlanması yüksek dokularda kurşun birikimi söz konusudur. Bir çalışmada; kurşun sıçanlarda vasküler perfüzyonu karaciğer, böbrek ve beyin kurşun düzeylerinde % 40'lık bir azalmaya neden olmuş, beyin çinko ve demir konsantrasyonları aynı zamanda azalmıştır (23). İmmün sistemin kurşun toksisitesinde hedef organ olduğu ve işyerleri havasında kurşun düzeylerinin azaltılmasının gerekli olduğu vurgulandığı bir çalışmada, 75 ± 18 mg/dl kan kurşun düzeyine sahip çalışanlarda T yardımcı lenfositlerin, Ig G, Ig M ve C3, C4 komplement düzeylerinin, kemotaksin ve nötrofil migrasyonunun anlamlı derecede azaldığı, ancak maruziyet süresi ile immün parametrelerin değişmediği bildirilmiştir (10).

Kan kurşun konsantrasyonları mevcut kurşun maruziyetinin bir markörüdür (8, 45). Kurşun toksisitesi hem maruziyet süresine hem de doza bağlıdır. Kanda kurşunun yarılanma süresi sadece 35 gün olmasına rağmen, beyinde bu süre yaklaşık 2 yıl, iskelet sisteminde (kemiklerde) ise yüzyıllar olabilir. Kemikteki kurşun deposu nedeniyle, maruziyet sona ermiş olmasına rağmen kurşun sistemleri etkilemeye devam eder. Örneğin; gebelik sırasında ve postpartum dönemde kemiklerde depolanmış kurşun kana salınır ve kan kurşun düzeyi böylelikle yükselir. Gebe kadınlarda yüksek kurşun düzeyleri düşük doğum ağırlığına, premature doğuma, düşüğe yada ölü doğuma neden olabilir. Ek olarak, anne kanında kurşun seviyesi arttığında süt kurşun seviyesi de artmaktadır ve bu durum anne sütü ile beslenen bebekler için ekstra bir risk oluşturur (44).

Arsenik, berilyum, nikel, kadmiyum, kobalt, krom ve silika gibi kurşun da insan lenfositlerinde ve makrofajlarında kardeş kromotid değişimine sebep olmaktadır (12, 15, 16, 36). Dişi ve erkek üreme sistemlerinde etkilenme olasıdır (6, 46, 51). Kurşuna bağlı üreme sistemi toksisitesinin ana nedenlerinden biri bu metalin endokrin sistemi etkilemesidir (49). Aslında kurşun maruziyeti ve hormon aktivitesini içeren pek çok araştırma vardır. Farelerde embriyo implantasyonunda önemli bir azalmaya neden olduğu, serum 17 b-östradiol ve progesteron düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Kurşun maruziyetinin progesteron sekresyonu açısından risk oluşturmadığı bildirilmiştir. İnsan granüloze hücreleri ile yapılan *in vitro* çalışmalarda, kurşun asetatın sadece en yüksek konsantrasyonda (1600 µM) progesteron üretiminde kayda değer bir azalışa neden olduğu bildirilmiştir. Etkin yüksek konsantrasyonlarda foliküler gelişimin ve olgunlaşmanın kurşundan doz-bağımlı olarak etkilendiği deney hayvanlarında gösterilmiştir (43).

Hemopoetik, merkezi sinir sistemleri ve renal sistemlerde, kurşunun etkisi bilinmesine rağmen düşük dozlarda uzun süre maruziyeti halen tartışılmaktadır. Genç çocuklar kurşunun toksik etkilerine daha duyarlı olmaları nedeniyle yapılan çalışmalarda, kentsel bölgelerde yaşayan çocuklarda 30 µg/dl kan kurşun düzeyi olduğu tespit edilmiştir (32, 46). Düşük kurşun konsantrasyonuna maruziyet çocuklarda hiperaktivite, tepkisizlik, hırçınlık, öğrenme güçlüğü, agresif davranışlara sebep olur. Benzer davranış problemleri çinko ve demir eksikliğinde de gözlenir (23). Anemi 50 µg/dl'de görülür. Kurşun ile ilişkili kronik nefropati; arterioklerotik değişim, interstisyel fibroz, glomerüler atrofi ve yavaş böbrek gelişimi ile karakterize edilir. 70 µg/dl'den büyük kurşun düzeyine neden olabilecek dozda uzun süren maruziyet nefropatiye neden olmaktadır. Kurşuna en erken renal yanıt, geri dönüşümlü tubüler etkidir. Genelde insan kanında kurşun konsantrasyonu 10–15 µg Pb/dl'dir. İnsan böbreğinde normal kurşun konsantrasyonu ise 0,5–0,7 µg/g' dir (32).

2.4. Neopterin

Neopterin, pteridin türevi bir bileşiktir. Pteridin ile ilgili çalışmalar ilk olarak 18. yüzyılda Hopkins'in kelebek kanatlarından izole ettiği bir pigmentle başlamıştır.

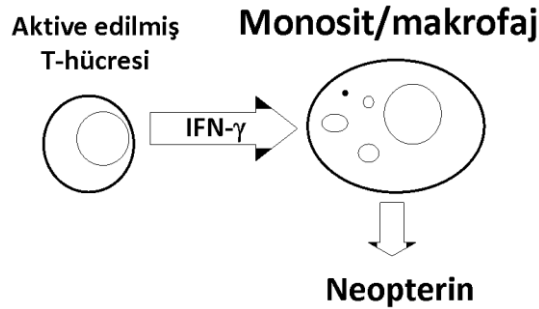
19. yüzyılda bu çalışmalar Wieland ve Schopf tarafından devam ettirilmiş ve Yunanca'da kanat anlamına gelen *pteron* adlı kelimedenden hareketle "pteridinler" olarak adlandırılmıştır (57). Bu bileşiklerin kimyasal yapısını aydınlatma çalışmaları Purrmann'ın böcek pigmenti olan pirazino-(2,3-d)-pirimidin yapısında olduğunu bulana kadar devam etmiştir. Bu yapı IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry, Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği)'ye göre pteridin olarak adlandırılmaktadır. Neopterin 1963'de işçi arılardan, arı sütü ve larvasından izole edilmiştir. Bu maddeyi bal arısından izole eden Rembold, pteridin yapısında yeni bir molekül olduğunu belirtmek için "novapterin" olarak adlandırmak istemiştir. Daha sonra pteridin araştırmasında yeni bir dönemin başladığını ifade etmek için "neopterin" adı verilmiştir (57-59).

Neopterin 2-amino-4(3H)-okso-6-(1,2,3-trihidroksipropil)-pteridin yapısında, kapalı formülü $C_9H_{11}N_5O_4$, molekül ağırlığı 253,22 olan konjuge olmamış bir pteridindir (60). Neopterin, tamamen okside olmuş aromatik yapıdadır. Bununla birlikte doğada dihidro veya tetrahidro formunda da bulunabilir. Farklı stereoizomerleri vardır; fakat biyolojik sıvılarda hemen hemen sadece 6-D-eritro neopterin formu bulunur. Çok az miktarda bulunan 6-D-eritro neopterin kliniklerde ölçümü yapılabilen formudur (61). Nötral ve alkali çözeltilerde güçlü mavi floresans, asidik çözeltileri ise zayıf floresans özellik göstermektedir. İndirgenmiş türevleri (7,8-dihidroneopterin ve 5,6,7,8-tetrahidroneopterin) floresans özellik göstermediklerinden, floresans ölçümüne dayalı yöntemlerle belirlenebilmeleri için neopterin okside edilmeleri gerekmektedir (60).

Neopterin, insan ve primatların monosit/makrofajlarında, pteridin biyosentezinin anahtar enzimi olan guanozintrifosfat siklohidrolaz I (GTP-CH I) tarafından guanozintrifosfat (GTP)'den sentezlenir (52, 54, 57). GTP-CH, guanozintrifosfatı 7,8-dihidroneopterin trifosfat (NH_2TP)'a katalizler. NH_2TP , başta monoamin transmitterlerin metabolizması olmak üzere çeşitli hidroksilasyon reaksiyonlarında esansiyel bir kofaktör olan 5,6,7,8-tetrahidrobiyopterin (BH_4) biyosentez yolağında oluşan bir ara üründür. İnsan ve primatların monosit/makrofajları hariç diğer ürünlerinde ve diğer türlerin bütün hücrelerinde, oluşan NH_2TP 'nin büyük kısmı önce 6-pürivoyiltetrahidropterin sentetaz (PTPS) ile 6-pürivoyiltetrahidropterine, daha sonra sepiapterin redüktaz (SR)'la birlikte BH_4 'e

metabolize edilir (57, 60, 62). İnsan ve primatların monosit/makrofajlarında, diğer hücre ve türlerin aksine, biyopterin oluşumuna aracılık eden PTPS aktivitesi çok düşüktür (60, 63). Dolayısıyla monosit ve makrofajlarda oluşan NH_2TP , biyopterin türevleri yerine fosfotazlar tarafından neopterin ve 7,8-dihidroneopterine dönüştürülür (57, 64). Ayrıca enzimatik olmayan bir yolakla da NH_2TP 'den az miktarda neopterin oluşumu gerçekleşmektedir (58). Şekil 2.3. 'de neopterin türevlerinin biyosentezi gösterilmektedir.

Çeşitli hastalık ve enfeksiyonlarda neopterin üretimi artarken biyopterin miktarının çok az değiştiği veya hiç değişmediği saptanmıştır (61). Çünkü, interferon-alfa ($\text{IFN-}\alpha$), neopterin ve BH_4 biyosentez yolağında bulunan PTPS ve SR enzimlerini etkilememektedir (59). İmmün sistemin $\text{IFN-}\alpha$ ile stimüle edilmesi halinde neopterin, epitelyum hücreleri tarafından değil başlıca makrofajlar tarafından üretildiği tespit edilmiştir (64).



Şekil 2.4. Neopterin biyosentezi.

Üretilen neopterin ve 7,8-dihidroneopterin arasında yaklaşık 0,5 gibi bir oran bulunmuştur (61). Bu oranın idrar, serum ve beyin–omurilik sıvısı (BOS)'da hemen hemen hiç değişmemesi, neopterin üretildikten sonra daha fazla metabolize edilmediğini göstermektedir (58). Ancak, insan ve primatlardan farklı olarak sıçanlarda pteridinler, pterin deaminaz ile lumazine dönüştürülmektedir (60). Aromatik neopterin total neopterine (aromatik + asitle oksitlenebilen) oranı idrarda 0,45 ve serumda 0,43 olarak saptanmıştır. BOS'da total neopterin % 70'inden fazlasının 7,8-dihidroneopterin formunda bulunduğu tespit edilmiştir.

Arteryal kanalda 7,8-dihidroneopterinin neopterinine oranı venöz kana göre daha yüksektir. Dolaşım sistemindeki yarı ömrü yaklaşık 90 dakika olarak hesaplanmıştır (53, 60). Neopterin tamamen böbreklerden itrah edilmektedir (55, 56). Tablo 2.4'te idrar neopterin düzeyleri gösterilmiştir (60).

T-lenfositleri, değişikliğe uğramış vücut hücreleri veya yabancı bir molekülle karşılaştığında IFN- γ gibi lenfokinler olarak adlandırılan mediyatörler üretirler. Daha sonra üretilen IFN- γ monosit/makrofajları stimüle ederek neopterin üretimi ve salınımına neden olur (66).

Tablo 2.5. Yaş ve cinsiyete göre ortalama normal idrar neopterin düzeyleri

Yaş	Cinsiyet	n	Neopterin (\pm SS) (μ mol/mol kreatinin)	Üst Sınır
0-3 gün	K, E	13	972 (661)	-
4 gün	K, E	21	1510 (641)	-
5 gün	K, E	15	1602 (657)	-
1 ay	K, E	9	906 (527)	-
3-8 ay	K, E	4	560 (53)	-
1-4 yıl	K, E	13	267 (94)	432
4-7 yıl	K, E	25	226 (76)	405
7-12 yıl	K, E	55	181 (73)	374
12-15 yıl	K, E	45	171 (73)	343
15-18 yıl	K, E	11	144 (65)	320
18-25 yıl	E	42	123 (30)	195
26-35 yıl	E	29	101 (33)	182
36-45 yıl	E	41	109 (28)	176
46-55 yıl	E	32	105 (36)	197
56-65 yıl	E	31	119 (39)	218
> 65 yıl	E	33	133 (38)	229
18-25 yıl	K	55	128 (33)	208
26-35 yıl	K	28	124 (33)	209

36-45 yıl	K	31	140 (39)	239
46-55 yıl	K	28	147 (32)	229
56-65 yıl	K	26	156 (35)	249
> 65 yıl	K	41	151 (40)	251
K, kadın; E, erkek; n, denek sayısı; SS, standart sapma				

İnterferon- γ 'nın neopterin üretimini önemli ölçüde tetikleyen tek sitokin olduğu belirlenmiştir. *In vitro* ortamda IFN- α 'nın da neopterin üretimini stimüle edebileceği fakat IFN- γ 'ya kıyasla en az 1000 kat daha fazla dozda uygulanması gerektiği belirtilmiştir (67, 62). T lenfositlerin aktivasyonu sonucu oluşan IFN- γ , neopterin üretilmesi için şarttır. Tümör nekroz edici faktör-alfa (TNF- α) ve lipopolisakkaritlerin IFN- γ üretimini tetikleyerek neopterin salınımını stimüle ettiği bildirilmiştir (63, 66). T-lenfositlerin aktivasyonu neopterin oluşumunda büyük önem taşıdığı için, T-hücre popülasyonunun aktivesini etkileyen maddeler, monosit ve makrofajların aktivasyonunu ve sonuçta da neopterin oluşumunu etkileyebilirler. Periferal mononükleer hücrelere ekzojen interlökin-2 (IL-2) ilave edilmesi monosit/makrofajlarda neopterin üretimine doğrudan bir etki göstermemektedir. Ancak, bu uygulama T-hücreleri aktive etmek suretiyle neopterin sentezinin artmasına neden olmaktadır. Benzer şekilde IL-12'de neopterin oluşumunu artırabilmektedir (66). Gronülosit/monosit stimüle edici faktör büyük olasılıkla monosit/makrofaj sayısını artırmak suretiyle neopterin üretimini artırmaktadır (65). Bunun aksine, sitokin oluşumunu inhibe eden siklosporin-A gibi immünosüpresanlar ise neopterin üretimini azaltmaktadır (66).

İnterlökin-2 ve özellikle IFN- γ , tip 1 yardımcı T (Th-1) hücreleri tarafından üretilen sitokinler olduğu için, vücut sıvılarında artmış neopterin miktarı hücrel immünite aktivasyonunun izlenmesi için kullanılmaktadır. Viral enfeksiyonlar gibi hücrel immün yanıtın etkin olduğu hastalıklarda neopterin üretimi artarken, akut bakteriyel enfeksiyon gibi durumlarda sadece az miktarda neopterin üretildiği belirtilmiştir. Çünkü bu durumda humoral immün yanıtı destekleyen IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 oluşumu ile karakterize tip 2 yardımcı T (Th-2) hücreleri aracılığı ile oluşan immün yanıt baskındır. Yapılan *in* ve *ex vivo* araştırmalar

sonucunda Th-1 ve Th-2 aktive edildiğinde oluşan immün yanıtlar arasında, biri diğeri baskılayan zıt bir düzenleyici etki bulunmuştur (64). Th-1 hücre aktivesini yansıtan serum neopterin konsantrasyonu ile Th-2 hücre aktivasyonu ürünü olan serum antikor konsantrasyonu karşılaştırıldığında neopterin ve antikor konsantrasyonları arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Ancak, her iki yardımcı T hücrelerinin de aktif olduğu bazı durumlarda neopterin düzeyi ile Th-2 kökenli sitokin olan IL-10 arasında pozitif bir ilişki görüldüğü bildirilmiştir (62, 64).

2.4.1. Neopterinin biyomarkör olarak kullanımı

Bir pirazinoprimidin bileşiği olan neopterin, özellikle hücrel immün mekanizmaların aktive olduğu önemli patolojilerde oldukça popüler bir biyogösterge olarak kullanılmaktadır. Kolay ölçülebilirliğinin yanı sıra, tanı, prognoz ve tedavi etkinliğini değerlendirmede yol gösterici olması nedenleri ile dikkatleri üzerine çekmektedir (55). Neopterin üzerindeki bilimsel ilgi özellikle enfeksiyon hastalıklarında yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte neopterin artmış konsantrasyonu malignansiler ve otoimmün hastalıklar gibi immün yanıtın aktif olduğu tüm durumlarda ilişkilidir (55, 60, 67). Hastalık belirteci olmasının yanı sıra, kan ve organ donör taramaları için de anlamlı bir belirteçtir (55, 68, 69). Neopterin sadece insanların ve primatların aktive olmuş makrofajlarında sentezlenir ve buradan plazmaya geçer. Neopterin serumda ve idrarda belirgin sabit oranlarda bulunur (55, 60, 64, 69, 71). Sadece idrarla atılır ve idrar profili kreatinin ile birlikte değerlendirilir (55, 71).

Biyogöstergeler herhangi bir kimyasal maddeye maruziyetin saptanmasında, birey ve popülasyon düzeyinde duyarlılığın ve etkisinin belirlenmesinde, neden-sonuç ve doz-yanıt ilişkilerinin tanımlanmasında, mesleki ve çevresel maruziyetin saptanmasında, tanı koyma, tedavinin yönlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde, etki kaynağının belirlenmesinde, eksternal ve internal doz arasındaki ilişkinin saptanmasında, büyük popülasyonları kapsayan halk sağlığı çalışmalarında ve risk gruplarının değerlendirilmesinde kullanılır (55, 72, 73). Özellikle son 25 yılı aşkın süredir kimyasal madde maruziyetine bağlı olarak meydana gelen biyolojik gelişimleri tanımlamak için kullanılmaları söz konusudur. Asıl amaç, sorunu mümkün olduğu kadar erken teşhis etmek, bu

sayede tüm popülasyonda ters etkileri önlemek veya en aza indirebilmektir. Bunun için artık günümüzde ileri belirleme teknikleri ile uzun süreli etkileri tahmin edebilen birçok biyogösterge, risk değerlendirmelerinin yapılabilmesi için kullanılmaktadır (50, 69). Biyomarkör terimi geniş anlamda kimyasal, biyolojik ve fiziksel ajanlar ile biyolojik sistemler arasındaki etkileşmeyi yansıtan, hemen hemen bütün ölçümleri kapsamaktadır (75). Maruziyeti, yanıtın niteliğini ve niceliğini belirlemek, oluşması muhtemel yanıtı öngörmek sağlık için oldukça önemlidir. Bu amaçla dokularda ve/veya biyolojik sıvılarda maruz kalınan etkinin doğrudan kendisi ve/veya metabolitlerinin analiz edilmesi ve biyolojik sistemlerin bu maddelerle olan etkileşimlerinin incelenmesi amacıyla kullanılan parametreler biyogöstergelerdir (73, 75).

Bronkoalveoler bölgede oluşan inflamatuvar yanıtlar için en hassas biyomarkörler, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısındaki nötrofil sayısıdır. Protein düzeyleri ve özellikle β -glukuronidaz ve benzeri lizozomal hidrolitik enzimler gibi ekstraselüler enzimlerin aktiviteleri de pulmoner toksisite için kullanılan biyomarkörlerdir (76-78). Bilindiği üzere kollajen fibroblastlarda sentez edilir ve ekstraselüler boşluğa sekre edilir. Bazı ksenobiyotikler kollajen sentez ve akümülyasyonunu indükler. Kollajenin hidroksipirolin içermesi nedeni ile hidroksipirolin profilini belirlemek pulmoner sistem toksisitesinin değerlendirilmesinde önemlidir (76, 77). Partikül, toz vb. materyal maruziyetlerinde neopterin iyi ve uygun bir biyomarkör olduğu bulunmuştur. Mesleki nedenle silikaya maruz kalan işçi grubunda neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bilindiği üzere hem çalışanlar hem de tüketenler için silika maruziyeti hala insan sağlığı için risk faktörüdür ve en gelişmiş ülkelerde bile silikozis ve diğer mesleki maruziyetler önemini korumaktadır (55). Silika teması pulmoner silikozisin yanı sıra ilerleyici sistemik skleroz, amfizem, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, dermatomyozit, glomerülonefrit ve vaskülit gibi pek çok patolojiye neden olmaktadır. Silika ile ilişkili patolojik yanıtın silika partikülleri ile immün sistem arasındaki etkileşmeden kaynaklandığı ve esas olarak da makrofaj aktivasyonunun buna neden olduğu ifade edilmektedir (13). Silikaya maruz kalan işçiler gibi mesleki pulmoner hastalığı olan “kömür çalışanı pnömonisi” diye ifade edilen patolojide, kömür tozunun kronik inhalasyonu söz konusudur. İmmün sistemin aktivasyonuna bağlı olarak bu işçilerde neopterin düzeylerinin serum,

idrar, BAL sıvısında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, bu patolojilerde BAL sıvısında neopterin düzeylerinin uygun bir biyomarkör olabileceği ifade edilmiştir (16).

Hümmoral ve hüccresel immün sistemin bilinen kendine özgü hücre ve bileşenlerinin değęerlendirilmesinden başka, özellikle hüccresel immün belirteç olarak neopterin kullanılabilir (60, 67). Aktive edilen T-hüccreleri tarafından salınan IL-2 ve IFN- γ benzeri sitokinler hüccresel immün yanıtın izlenmesi için analiz edilebilir. Ancak, biyolojik yarı ömürlerinin kısa olması biyomarkör olarak kullanılabilirliklerini bazı durumlarda kısıtlamaktadır. Neopterin ise biyokimyasal olarak dayanıklı bir maddedir. Vücuttaki yarı ömrü sadece renal atılıma bağlıdır. İdrar örneklerinde de analiz edilebilmesi doğrudan IFN- γ gibi sitokinlerin analiz edilmesine göre daha üstündür (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereçler

3. 1. 1. Kullanılan kimyasal maddeler

Kimyasal Madde Adı	Firma Adı
Kreatinin	Sigma
Metanol	Merck
Neopterin	Sigma
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Sodyum hidroksit	Merck

3. 1. 2. Kullanılan araç ve gereçler

Cihaz Adı	Firma Adı, Modeli
Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi	HP Agilent 1100
Otomatik örnekleyici	G 1313A
Pompa	G 1311 A
UV-görünür bölge dedektörü	G 1314 A
Floresan dedektör	G 1312 A
Kolon (Oktadodesil silikajel C 18) 25 cm X 4.6 mm, partikül büyüklüğü 5µ	Hichrom
Ön kolon (Oktadodesil silikajel C 18)	Hichrom
Bilgisayar	HP
Buzdolabı	Arçelik
Deiyonize distile su cihazı	Baunstead
Derin dondurucu	Arçelik
Mikrosantrifüj	Hettich Universal 30 RF
Otomatik pipet (Çeşitli hacim kapasiteli)	Eppendorf
pHmetre	Cyberscan pH 500
Terazi	Schimadzu Libror EB-330D

Ultrasonik banyo
Vorteks

Transsonic 460/H
Janke & Kunkel VF 2

3. 1. 3. Kullanılan çözeltiler

3. 1. 3. 1. Neopterin ve kreatinin belirlenmesinde kullanılan çözeltiler

- a) **1 N Sodyum hidroksit (NaOH) Çözeltisi:** 1 g NaOH bir miktar deiyonize su içinde çözülerek çözelti hacmi deiyonize su ile 25 ml'ye tamamlandı.
- b) **% 2,5 (h/h) metanol içeren 15 mM potasyum dihidrojen fosfat (KH₂PO₄) tamponu:** 2,041 g potasyum dihidrojen fosfat bir miktar deiyonize suda çözülerek 25 ml metanol ilave edildi ve son hacmi deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlandı. 1 N NaOH çözeltisi kullanılarak çözeltinin pH'sı 7,0'a getirildi.
- c) **Neopterin standart çözeltileri:** 10 µg/ml konsantrasyonda stok neopterin çözeltisi deiyonize su ile hazırlandı. Bu stoktan dilüsyon yöntemiyle sırasıyla 10, 100 ve 1000 ng/ml'lik çalışma standartları oluşturuldu.
- d) **Kreatinin standart çözeltileri:** 10 mg/ml konsantrasyonda stok kreatinin çözeltisi deiyonize su ile hazırlandı. Bu stoktan dilüsyon yöntemiyle sırasıyla 10, 100 ve 1000 µg/ml'lik çalışma standartları oluşturuldu.

3. 2. Çalışma Grupları

Bu tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu (Etik Kurulu)'nun 06.09.2010 tarih ve HEK 10/61-1no'lu onayı ile gerçekleştirilmiş, çalışma süresince **Helsinki Deklarasyonu** ilkeleri takip edilmiştir. Proje kapsamındaki çalışma grupları Ankara'da kurulu bulunan, galvanizasyon sektörünün öncü bir kuruluşunda çalışan erkek bireylerden oluşturulmuştur. Grupların oluşturulduğu bu kuruluş, Şekil 3.1.'de gösterildiği üzere, galvanizasyon banyo ünitesi özel aspirasyon sistemleri kullanılan ve bir

çeşit perdeleme mekanizması ile operasyon sırasında çıkan dumanın işçilere zarar vermesini engelleyen bir sistemi hali hazırda kullanmaktaydı.



Şekil 3.1. Galvanizasyon banyo ünitesinde koruma mekanizması.

Tez çalışmasına toplam 86 erkek gönüllü dahil edildi. İşçi ve kontrol grubu aşağıda belirtildiği üzere oluşturuldu:

- İşçi Grubu: Yaşları 25-49 yıl arasında değişen, 63 gönüllü galvanizasyon işçisi.
- Kontrol Grubu: Aynı işyerinin büro kısmında çalışan, yaşları 18-52 yıl arasında değişen, 23 sağlıklı gönüllü.

Tüm katılımcılarda herhangi bir kronik hastalık varlığı, ilaç kullanım durumları ve sigara alışkanlığı katılımcı bilgi formları ile sorgulandı. Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 3.1’de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Katılımcıların demografik özellikleri.

Grup (n)	Yaş (yıl) Ortalama ± SH	Sigara İçme Alışkanlığı E/H	Kronik Hastalık V/Y	İlaç Kullanımı V/Y
Kontrol (23)	36 ± 2	19/4	1/22	10/13
İşçi (63)	34 ± 1	38/25	4/59	20/43
Toplam (86)	35 ± 1	57/29	5/81	30/56

E/H: Evet/Hayır; V/Y: Var/Yok; SH: Standart Hata

3. 3. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmaya dahil olan tüm bireylerin idrar örnekleri, haftanın son çalışma günündeki sabah vardiyasında alındı. Alınan tüm idrar örnekleri ışıktan korunarak laboratuvara getirildi ve analiz gününe kadar –20 °C’de saklandı.

3. 4. Yöntemler

3. 4. 1. İdrarda neopterin ve kreatinin düzeylerinin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) tekniği ile saptanması

Hareketli faz olarak % 2,5 metanol içeren 15 mM pH 7,0 potasyum dihidrojen fosfat tamponu kullanıldı. C18 kolonu ve aynı materyali içeren ön kolon kullanılarak 1 ml/dk akış hızı olacak şekilde sistem ayarlandı.

Neopterin düzeyleri floresan dedektör kullanılarak 353 nm eksitasyon 438 nm emisyon dalga boyunda ölçüldü. Eş zamanlı olarak kreatinin analizi 235 nm’de ultraviyole dedektör ile gerçekleştirildi (55, 56).

Analiz için otomatik integrasyon ile hesaplanan pik yükseklikleri konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek standart çözeltilerden neopterin ve kreatinin kalibrasyon doğruları çizildi.

Elde edilen doğru denklemleriyle örneklerin yükseklik değerleri kullanılarak örneklerin içerdiği neopterin ve kreatinin konsantrasyonları hesaplandı.

Her analizin sonunda düşük akış hızı ile deiyonize su ve takiben metanol geçirilerek kolon temizlendi.

3. 4. 2. Örneklerin hazırlanması

İdrar örnekleri analizin hemen öncesinde derin dondurucudan çıkartıldı ve çözünerek oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Çözünen örnekler 5 dakika (5000 devir/dk) santrifüjlendi. Alınan süpernatantlar deiyonize su ile seyreltilerek YBSK viallerine aktarıldı ve 15 µl enjeksiyon yapıldı.

3. 4. 3. Standart doğruların hazırlanması

Neopterin standart doğrusu, 10-1000 ng/ml neopterin çalışma çözeltisi kullanılarak yüksek basınçlı sıvı kromatografisinin verdiği pik yükseklikleri esas alınarak hazırlandı.

Kreatinin standart doğrusu, 10-1000 µg/ml kreatinin çalışma çözeltisi kullanılarak aynı sistemdeki pik yükseklikleri esas alınarak hazırlandı.

3. 4. 4. Sonuçların hesaplanması

Neopterin ve kreatinin düzeyleri için ilgili maddeye ait kalibrasyon doğrusu denklemleri kullanılarak idrar örneklerindeki neopterin ve kreatinin konsantrasyonları hesaplandı.

Neopterin düzeyleri bireylerarası ve gün içi farklılıkları engellemek amacıyla kreatinine oranlanarak ifade edildi.

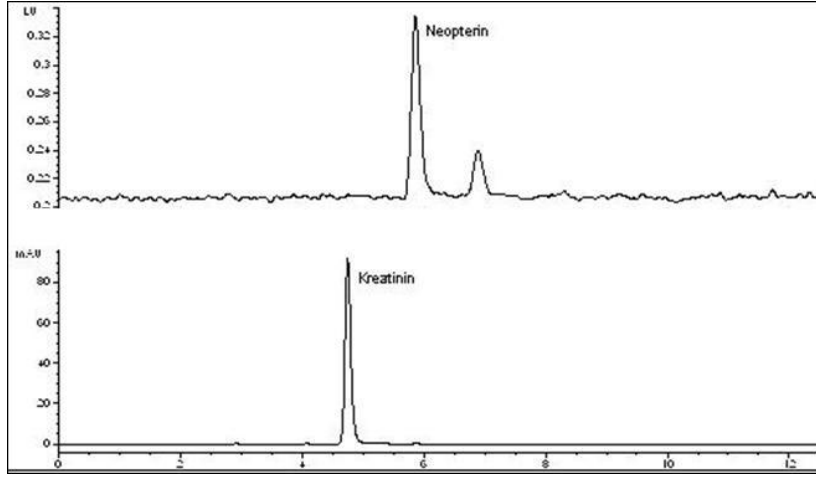
3. 4. 5. İstatistiksel değerlendirme

Ölçümler sonucunda elde edilen veriler, SPSS 11.5 istatistik yazılımı kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart hata (SH) ile sunuldu. Bağımsız grupların değerlendirilmesinde Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Yaş ve çalışma süresi gibi demografik özelliklerin neopterin düzeyleri ile olan ilişkisinin değerlendirilmesinde, Pearson korelasyon analizi uygulandı. Alfa değeri 0,05 olarak seçildi.

4. BULGULAR

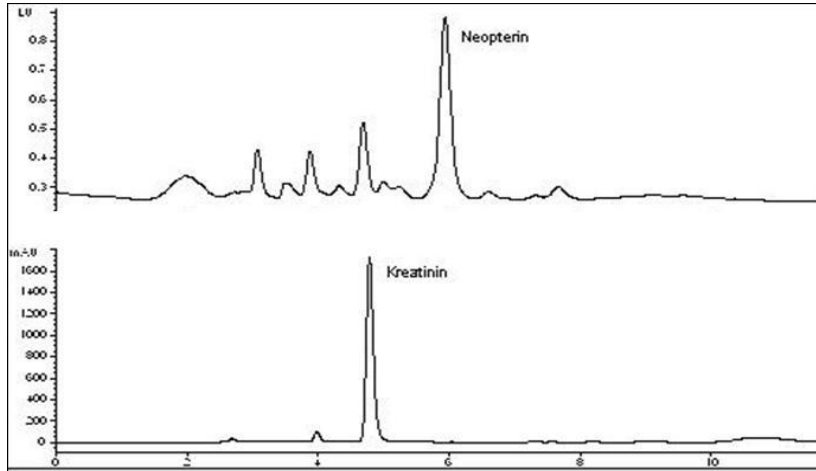
4. 1. Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Standart neopterin ve kreatinin çözeltileri kullanılarak eş zamanlı elde edilen pik örnekleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Neopterin ve kreatinin standartlarına ait kromatogramlar

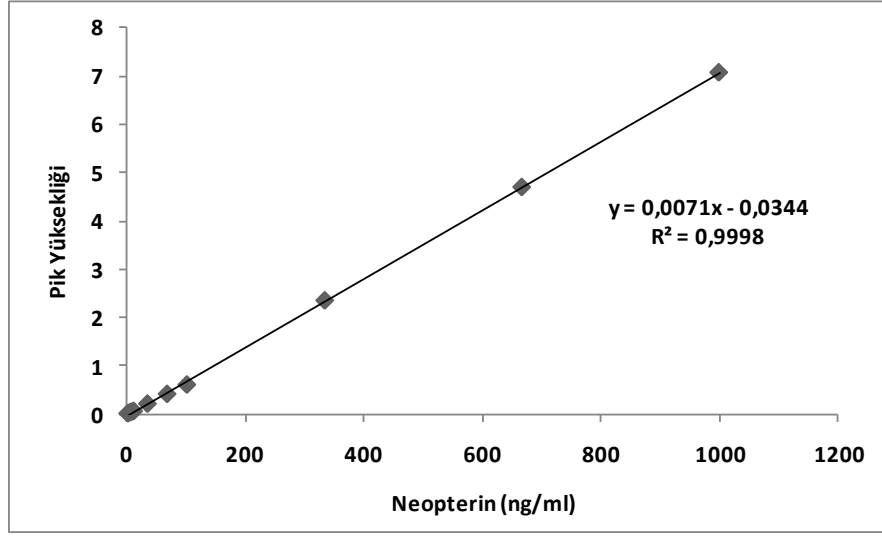
Şekil 4.2’de rastgele seçilen bir idrar örneğinde neopterin ve kreatinine ait kromatogramlar gösterilmiştir.



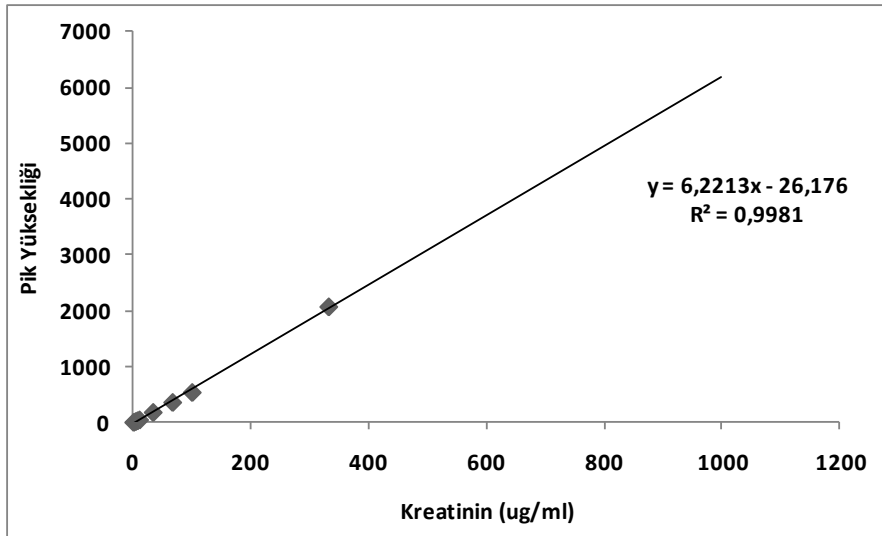
Şekil 4.2. İdrar örneğine ait kromatogramlar

4. 2. Neopterin ve Kreatinin Standart Doğru Örnekleri

Standart neopterin ve kreatinin çözeltileri ile çeşitli konsantrasyonlarda kalibrasyon doğrusu hazırlandı (Şekil 4.3 ve 4.4).



Şekil 4.3. Neopterin standart doğru örneği



Şekil 4.4. Kreatinin standart doğru örneği

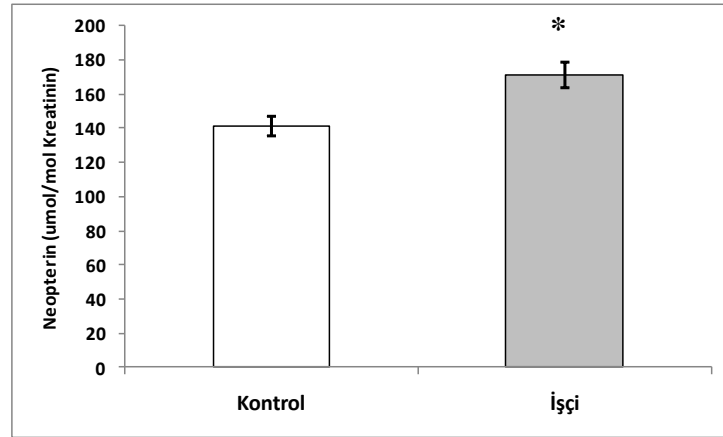
4. 3. Örneklerdeki Neopterin Düzeyleri

Örneklerden elde edilen kromatogramlar, standart neopterin ve standart kreatinin çözeltilerinin kromatogramları ile karşılaştırıldı ve hazırlanan kalibrasyon doğruları kullanılarak bu örneklerdeki neopterin ve kreatinin düzeyleri saptandı. Tablo 4.1. 'de tüm çalışma gruplarının idrar neopterin sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların idrar neopterin düzeyleri.

Grup	n	Neopterin ($\mu\text{mol/mol}$ Kreatinin)		
		Ortalama \pm SH	En düşük	En yüksek
Kontrol	23	141,3 \pm 6,0	92,4	178,5
İşçi	63	171,1 \pm 7,2	95,9	355,7

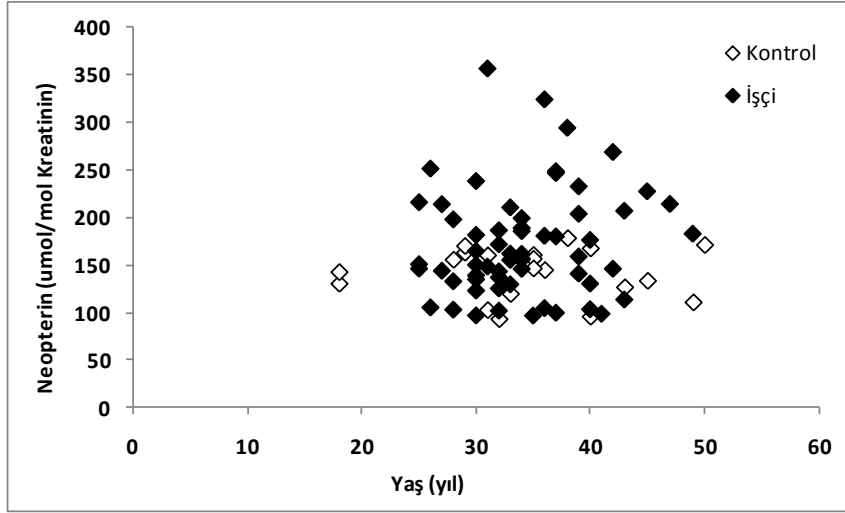
İşçi grubunda belirlenen idrar neopterin konsantrasyonlarının kontrol grubunda belirlenen neopterin konsantrasyonlarına göre, istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Çalışma gruplarının neopterin düzeylerinin karşılaştırılması.

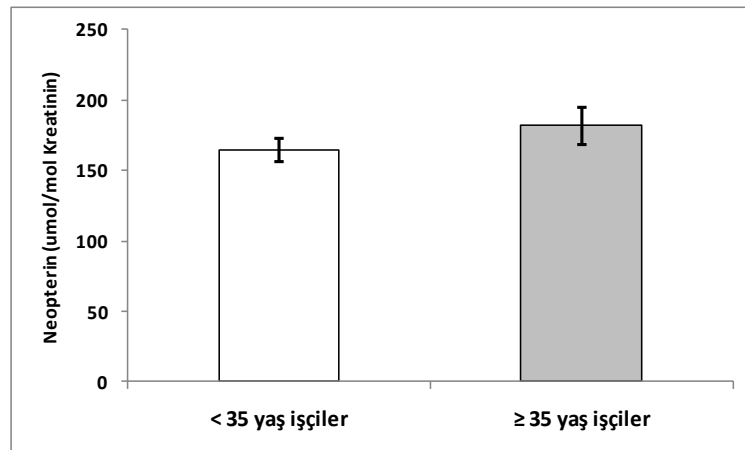
* Kontrol grubundan farklı, $p < 0,05$.

Kontrol ve işçi gruplarının tümü göz önüne alınarak yaş ile neopterin düzeyleri arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığı araştırılmıştır. Şekil 4.6'da görüldüğü üzere her iki grupta da yaş değişiminin neopterin düzeyleri üzerine etkisi olmadığı bulunmuştur (ikisi de; $p > 0,05$).



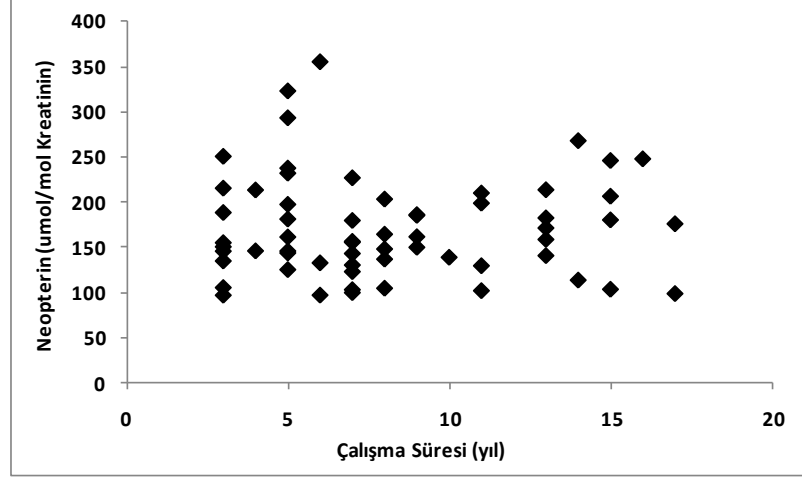
Şekil 4.6. Kontrol ve işçi gruplarında neopterin düzeylerinin yaşa göre dağılımı.
(Kontrol Grubu $R = 0,011$, $p = 0,965$; İşçi Grubu $R = 0,134$, $p = 0,305$)

Medyan işçi yaşına göre (medyan yaş, 34), işçi grubu < 35 yıl ($n = 38$) ve ≥ 35 yıl ($n = 25$) olarak yaş alt gruplarına ayrılmıştır. Bu alt yaş gruplarında idrar neopterin düzeylerinin arasında fark olup olmadığı araştırılmış ve istatistiksel olarak iki grup arasında fark olmadığı bulunmuştur (Şekil4.7).



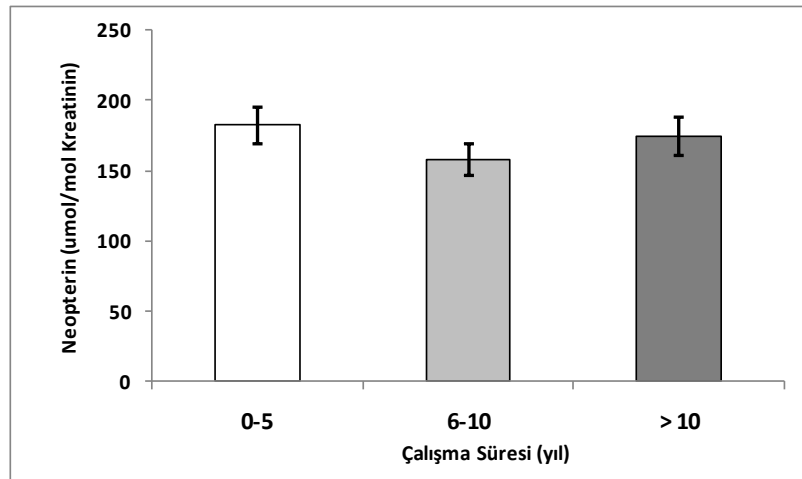
Şekil 4.7. Yaş alt gruplarına göre neopterin düzeylerinin işçi grubunda karşılaştırılması ($p > 0,05$)

İşçi grubunda çalışma süresi ile neopterin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış ve çalışma süresinin idrar neopterin konsantrasyonuna etki etmediği bulunmuştur ($p > 0,05$) (Şekil 4.8).



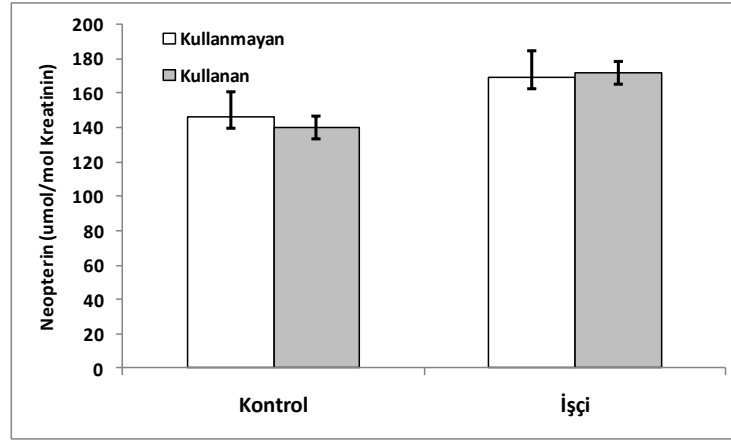
Şekil 4.8. İşçi grubunda neopterin düzeylerinin çalışma süresine göre dağılımı
($R=0,012$; $p=0,928$)

Çalışma sürelerine göre işçi grubu < 5 yıl ($n = 21$), 6 - 10 yıl ($n = 13$) ve > 10 yıl ($n = 19$) olmak üzere 3 alt gruba ayrılarak neopterin düzeylerinin karşılaştırması yapılmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır (Şekil 4.9).



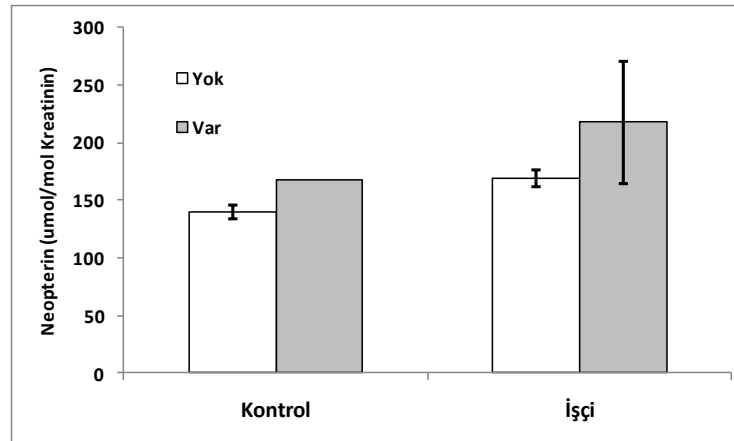
Şekil 4.9. İşçi grubunda neopterin düzeylerinin çalışma süresi alt gruplarına göre karşılaştırılması (hepsi, $p > 0,05$)

Grupların demografik özelliklerine (bkz. Tablo 3.1) göre neopterinin idrar itrahının değişip değişmediği araştırılmıştır. Katılımcıların sigara alışkanlığının olup olmamasına göre neopterin düzeylerinin değişip değişmediği incelenmiş, sigara içme alışkanlığının idrar neopterin düzeylerinde hem işçi hem de kontrol grubunda etki etmediği bulunmuştur (ikiside, $p > 0,05$) (Şekil 4.10).



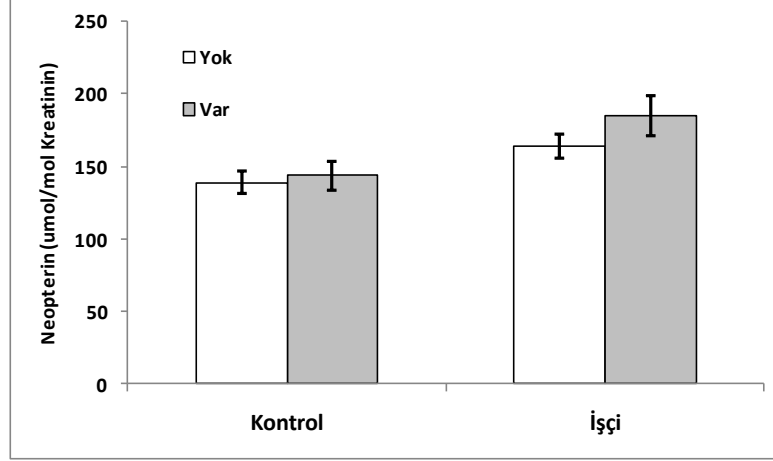
Şekil 4.10. Sigara içme alışkanlığının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.

Katılımcıların kronik hastalığının olup olmamasına göre neopterin düzeylerinin değişip değişmediği araştırıldığında da herhangi bir kronik hastalığın, idrar neopterin düzeylerini değiştirmedeği hem işçi hem de kontrol grubunda bulunmuştur (ikiside, $p > 0,05$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Kronik hastalık varlığının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.

Katılımcıların ilaç kullanım durumlarına göre idrar neopterin konsantrasyonlarının değişip değişmediği değerlendirilmiş, ilaç kullanımının neopterin düzeylerinde hem işçi hem de kontrol grubunda farka neden olmadığı bulunmuştur (ikiside, $p > 0,05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. İlaç kullanımının neopterin düzeylerine etkisinin karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA-SONUÇ

İnsanoğlu günlük yaşantısında bilerek ya da bilmeyerek yaşadığı çevreden kaynaklanan çok sayıda ksenobiyotiğe maruz kalmaktadır. Çevresel ve mesleki maruziyetin en kaınılmazları metallerdir. Kurşun, kadmiyum, berilyum, arsenik gibi birçok toksik metal hem çevrede doğal olarak bulunur, hem de mesleki nedenlerden dolayı özellikle çalışanlara emisyonlar sayesinde kolayca ulaşabilir. Ancak bu maruziyetler çeşitli boyutlarda sağlık sorunlarını beraberinde getirmektedir. Özellikle alışma ortamında metal kirleticiler başta olmak üzere, istenmeyen partiküle materyallerin bulunması işçilerde ve buralara yakın yerlerde yaşayan bireylerde birtakım biyokimyasal yolakları etkileyerek sağlık üzerine olumsuz etkileri beraberinde getirir. Maruziyetin zararlı etkilerini en aza indirmek daha da öte önlemek, ancak uygun biyogstergelerin kullanımı ile sağlanabilir. İşyeri güvenliğini sağlamak için kullanılacak biyomarkrlerin, erken tanı ve tedavi yaklaşımlarında kısa sürede, doğru ve güvenilir şekilde yanıt vermesi erken nlem almaya olanak sağlar. Organizmadaki istenmeyen olumsuz değişiklikler, yaşam kalitesini düşüren ve yoğun tedavi-bakım gerektiren sağlık sorunlarını beraberinde getirir. Patolojiler oluştuktan sonra bunlarla baş etmenin özellikle işçi, işçi yakınlarına manevi çöküntü, işveren ve devlet açısından tedavi bakım harcamaları ekonomik yükü getirir. Bu nedenlerden dolayı, organizmadaki olası değişiklikleri önceden belirlemek için erken ve güvenli biyogstergelerin kullanımı, gelişmesi muhtemel sağlıkla ilgili olası olumsuzlukları azaltır ve hatta önler; ekonomik kayıpları da azaltır. Dünya Sağlık rgt son 25 yıldır etkin ve yeni biyomarkör kullanımı ile erken dönemde doğru tanı ve etkin tedavinin sağlanabileceğini bildirmekte ve bu konuda planlanan çalışmaları desteklemektedir (75).

Ülkemizde esas olarak çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı işçi sağlığı ve iş güvenliğini sağlamak için periyodik olarak denetim yapmaktadır. İlgili kanun, tüzük ve yönetmelikler ile işçi sağlığını korumak yükümlülüğünü yerine getirmektedir (24-27). İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü ile Kimyasal Maddelerle alışmalarda Sağlık ve Güvenlik nlemleri Hakkında Yönetmelik, bir iş yerinin havasında en fazla bulunmasına izin verilen materyal düzeylerine yer vermiştir. Bu sınırlamalarda çinko için bir düzenleme getirilmemişken, endüstride yaygın olarak kullanılan bir metal olan kurşun için bu sınırlama 0,15 mg/m³ olarak belirlenmiştir

(24,26). Sağlık Bakanlığı Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi verilerine göre ülkemizde 2005, 2007 ve 2008 yıllarında kurşuna bağlı meslek hastalığının birinci sırada yer almaktadır (79).

Çinko ile kaplama işi olarak ifade edilen galvanizasyon işlemi endüstriyel devrim ile beraber tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de uygulanmaya başlamış ve halen devam etmektedir. Bu tez çalışması, galvanizasyon banyo ünitesinde özel aspirasyon sistemleri kullanılan ve perdeleme mekanizması ile operasyon sırasında çıkan kimyasal dumanın işçilere zarar vermesinin engellendiği, galvanizasyon sektöründe faaliyet gösteren bir kuruluşta çalışan, çalışmalarını sırasında kişisel koruyucu ekipman kullanan, sağlık gözetimi altında bulunan, ortalama 8 yıldır aynı sektörde çalışan 63 işçide ve 23 büro elemanında yürütülmüştür. Galvanizasyon işine bağlı gelişebilecek sağlık üzerine istenmeyen etkileri inceleyen insan ve hayvan çalışmaları yetersizdir ve nanopartikül boyutundaki işyeri temasında bulunan olası kirleticiler hakkındaki toksisite verileri çelişkilidir. Yapılan az sayıdaki çalışmalarda, çalışma ortamında bulunması olası nanopartiküllerin pulmoner alveoler makrofaj hücreleri tarafından bertaraf edildiği, doğal öldürücü hücre fonksiyonlarının inflamatuvar cevabın T hücrelerinin miktarlarının değiştiği, bununla beraber metal dumanı ateşi gibi immün sistemle ilişkili mesleki hastalıkların görülme olasılığının değiştiği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. İnsanlarda özellikle işyeri kaynaklı metal teması sonucu işçilerdeki olası immünotoksikite bulgularına ilişkin çalışmalar özellikle kurşun, berilyum, arsenik, kobalt üzerinedir. İşyeri çalışma havasındaki konsantrasyonları nedeni ile silika, alüminyum, kurşun, berilyum gibi inorganik maddelere maruziyet sonucunda gözlenen patojenlerin, maruz kalınan partiküller ile immün sistem arasındaki etkileşimlerden kaynaklandığı ve esas olarak makrofaj aktivasyonunun bunlara neden olduğu bildirilmiştir (9-16). Söz konusu metallere işyeri teması sonucunda neopterinin biyolojik sıvılarda yükseldiği rapor edilmiştir (13,14). Heng ve arkadaşlarının (2011) yenilerde yaptıkları *in vitro* bir çalışmada, endüstride ve kozmetik ürünlerde yaygın kullanılan çinko oksit toksikolojik değerlendirmesinde bu nanopartiküllerin insan ve çevre sağlığı açısından çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada hücre ortamında çeşitli konsantrasyonlardaki çinko oksit nanopartiküllerinin Zn^{+2} iyonlarının salınımı ile kısmen sitotoksikiteye neden olduğu saptanmıştır. Ortamda demir bulunması durumunda ise, çinko oksit

nanopartiküllerinin neden olduğu sitotoksitenin engellendiği gösterilmiştir (80). Galvanizasyonda birincil endişe kaynağı metal dumanı ateşinden de sorumlu tutulan emisyon içerisindeki çinko oksit dumanıdır. Çinko oksit nanopartikülleri alveollere ulaşabilecek kadar küçüktür. Bu nedenle temel olarak proje çalışmasında doğrudan galvanizasyon işçilerinde idrar neopterin düzeyleri aynı işyerinde çalışan büro elemanlarının sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çinko oksit nanoaerosollerinin solunmasına bağlı olarak immün sistem (hücrel immünite) biyomarkörü olan neopterin idrarla atılımının değişip değişmediği araştırılmıştır. Kontrol grubu ve işçi grubunun ortalama neopterin düzeyleri sırasıyla $141,3 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin ve $171,1 \pm 7,2$ $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin olarak saptanmıştır. İşçilerde idrarla atılan neopterin konsantrasyonlarının kontrol grubunkinden % 21 oranında daha fazla olduğu ve işçilerde saptanan neopterin düzeylerinin istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

Özellikle ksenobiyotiklerle mesleki maruziyet süresinin öneminin bilinmesinden dolayı, galvanizasyon işinde çalışan işçi grubunun çalışma süresi ile neopterin idrar düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, çalışma süresi ile idrar neopterin konsantrasyonları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. İşçi grubu çalışma sürelerine göre < 5 yıl, 6-10 yıl ve > 10 yıl olarak üçe ayrılmış, neopterin sonuçları karşılaştırılmıştır. Çalışma süresine göre yapılan gruplandırmada, gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur.

Hem kontrol bireylerinde hem de işçi grubunda yaşın idrar neopterin düzeylerine etkisi karşılaştırıldığında yaşın neopterin düzeyini etkilemeyen bireysel bir iç faktör olduğu bulunmuştur.

Mesleki maruziyet standartlarına uygun bir maruziyet konsantrasyonunda (5 mg/m^3) hazırlanan çinko oksit aerosollerıyla (< 100 nm çap) yapılan bir çalışmada, metal dumanı ateşi ile bu nanoaerosoller arasında ilişki olduğu klinik olarak gösterilmiştir (20). Günümüzde, kaynak işleri gibi nanopartiküllerin işlem sırasında oluştuğu ve bu nanopartiküllere mesleki maruziyet sonucu metal dumanı ateşinin gözlenme potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir (2, 6, 20, 21). Bu bilgilere rağmen, tez çalışmasındaki katılımcıların hiçbirinde metal dumanı ateşi semptomu olmadığı işyeri hekimi tarafından beyan edilmiştir. Katılımcılar da

metal dumanı ateşi sendromuna ait herhangi bir şikayetleri bulunmadığını vurgulamışlardır.

El Safty ve arkadaşlarının 2008'de yaptıkları bir çalışmada galvanizasyon işçilerinde çinko düzeylerinin yüksek olduğu ve bu hastalarda bakır ve kalsiyum düzeylerinin normalden daha düşük olduğu bulunmuştur (7). Çinko her ne kadar esansiyel ve homeostatik kontrol altında olan bir eser element olsa da, aşırı çinko maruziyeti homeostatik kontrol kapasitesini değiştirir ve ters etkilerin oluşmasına neden olur. Çinkonun kronik maruziyeti ise pulmoner sistemde değişikliklere neden olmaktadır. Çinko oksit nanoaerosollerine mesleki maruziyet sonunda akciğer hasarı geliştiği uzun yıllardır bilinmektedir. Bununla beraber, çinkoya mesleki maruziyetin oluşturduğu toksik etkinin, çinko nanopartikülünün çapı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir. Galvanizasyon işleminin sürekliliği, işçilerin devamlı olarak taze nanopartikül maruziyetine neden olmaktadır. Çinkonun blast transformasyonunu indükleyerek IL-2 reseptör ekspresyonuna yüksek afinite gösterdiği, özgün T hücre ve Th-1 hücrelerinden IL-2 ve IFN- γ indükleyicisi olarak doğrudan etki yaptığı bilinmektedir. Neopterin aktive olmuş monosit/makrofajlarda GTP'den üretilir ve neopterin üretimi interferonlar, sitokinlerle artar. Kolay, maliyeti düşük, duyarlı, tekrarlanabilir şekilde idrar gibi girişimsel olmayan örneklerde saklanabilir neopterin, immün sistemin izlenmesinde yararlı ve güvenilir bir biyomarkördür. Galvanizasyon işinde çalışan bireylerde neopterin ile immün sistemdeki değişiklikler ilk defa bu çalışma ile gösterilmiştir. Çinko nanopartiküllerinin immün sistem ile etkileştiği ve çinkonun muhtemelen makrofaj aktivasyonuna neden olması ile neopterin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, galvanizasyon işlemine bağlı olarak çinko nanopartiküllerinin hücrel immün aktivasyonu artırdığı, idrar neopterin düzeylerinin artışı ile gösterilmiştir. Korunma önlemleri alınmasına ve işçilerde herhangi bir sağlık sorunu olmamasına rağmen, immün sistemin değişkenlik göstermesi neopterinin mesleki çinko ve nano boyutlardaki partiküle materyal maruziyetini erken tanıda kullanılabileceğini göstermiştir. Aynı işçilerdeki çinko konsantrasyonları ile neopterin düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığının araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Elektro metal kaplamanın temel prensipleri, cilt 1-20, Erişim tarihi: 16.02.2011, <http://galvanoteknik.org/form/dosyalar/01> pdf
- 2- Hot dip galvanizing for corrosion protection of steel products, American Galvanizers Association, 2000.
- 3- Yüzey işlemler teknolojileri-1, Berk, V, Erişim tarihi: 16.02.2011 <http://galvanoteknik.org/dosyalar/yuzeyislemtek.pdf>
- 4- Sıcak daldırma galvanize kaplamalar, Erişim tarihi: 16.02.2011 http://yuzeyislem.com/indir/sicak_daldirma_galvaniz.pdf
- 5- Seiler H., Siegel H., Dekker M., Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds, Chapter 31, Lead, New York, 1988, p.360-377.
- 6- Iavicoli, I., Fontana, L., Bergamaschi, A., 2009, The effects of metals as endocrine disruptors, J Toxicol Environ Health, part B, 12, p.206-223.
- 7- Safty, A.E., Mahgoup, K.E., Helal, S., Maksoud, N.A., 2008, Zinc toxicity among galvanization workers in the iron and steel industry, NY Acad Sci, 1140, p.256-262.
- 8- Toxicological chemistry and biochemistry, Lewis Publishers, CRC Press LLC company, SE Manahan (ed) 3th Ed., 2003, Stage 7, 10, 12.
- 9- Boscolo, P., Gioacchino, M.D., Bavazzano, P., White, M., Sabbioni, E., 1997, Effects of chromium on lymphocyte subsets and immunoglobulins from normal population and exposed workers, Life Sci, 60 (16), p.1319-1325.
- 10- Başaran, N., Ündeğer, U., 2000, Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers, Am J Ind Med, 38 (3), p. 349-354.
- 11- Başaran, N., Shubair, M., Ündeğer, Ü., Canpınar, H., Kars, A., 2002, Alterations in immune parameters in foundry and pottery workers, Toxicology, 178, p.81-88.
- 12- Başaran, N., Shubair, M., Ündeğer, Ü., Kars, A., 2003, Monitoring of DNA damage in foundry and pottery workers exposed to silica by the alkaline comet assay, Am J Indust Med, 43, p. 602-610.

- 13- Altındağ, Z.Z., Baydar, T., İsimer, A., Şahin, G., 2003, Neopterin as a new biomarker for the evaluation of occupational exposure to silica, *Int Arch Occup Environ Health*, 76, p.318-322.
- 14- Ulker, Ö.C., Yücesoy, B., Durucu, M., Karakaya, A., 2007, Neopterin as a marker for immune system activation in coal workers' pneumoconiosis, *Toxicology Indust Health*, 23, p. 155-160.
- 15- Mack, D.G., Lanham, A.K., Palmer, B.E., Maier, L.A., Watts, T.H., Fontenot, A.P., 2008, 4-1BB enhances proliferation of beryllium-specific T cells in lung of subjects with chronic beryllium disease, *J Immunol*, 181, p.4381-4388.
- 16- McCanlies, E.C., Yücesoy, B., Mnatsakanova, A., Slaven, J.E., Andrew, M., Frye, B.L., Schuler, C.R., Kreiss, K., Weston, A., 2010, Association between IL-1A single nucleotide polymorphisms and chronic beryllium disease and beryllium sensitization, *J Occup Environ Med*, 52 (7), p.680-684.
- 17- I-Thakor, A.S., Luong, R., Paulmurugan, R., Lin, F.I., Kempen, P., Zavaleta, C., Chu, P., Massoud, T.F., Sinclair, R., Gambhir, S.S., 2011, The fate and toxicity of Raman-active silica-gold nanoparticles in mice, *Sci Transl Med.*, 3 (79), p.33-79.
- 18- Gad, S.C., Zinc, *Encyclopedia of Toxicology*, P. Wexler (ed), Academic Press 2nd Ed., 2005, p.479-481.
- 19- Gracia, R., Zinc Oxide, *Encyclopedia of Toxicology*, P. Wexler (ed), Academic Press 2nd Ed., 2005, p.481-483.
- 20- Meek, M.E., Levy, L.S., Beck, B.D., Danzeisen, R., Donohue, J.M., Arnold, I.M.F., Krewski, D., 2010, Risk assessment practice for essential metals, *J Toxicol Environ Health*, part A, 73, p. 253-260.
- 21- Parasad, A.S., 1993, Essentiality and toxicity of zinc, *Scand J Work Environ Health*, 19, p.134-136.
- 22- <http://www.genelbilge.com/iso-9000-standartlari.html/> , Erişim tarihi: 23.04.2011
- 23- Miller, G.D., Massaro, T.F., Massaro, E.J., 1990, Interactions between lead and essential elements, a review, *Neurotoxicol*, 11, p.99-120.

24- İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü, Bakanlar Kurulu tarihi: 04.12.1973, Bakanlar Kurulu No: 7/7583, Resmi Gazetede yayın tarih/ no: 11.01.1974/ 14765, 3. Bölüm, Mad. 60/7.

25- İş Kanunu, Kanun No: 4857, Kabul tarihi: 22.05.2003, Resmi Gazetede yayın tarih/no: 10.06.2003/25134.

26- Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik, Resmi Gazetede yayın tarih/no: 26.12.2003 / 25328.

27- <http://www.csqb.gov.tr/csqbPortal/csqb.portal?page=mevzuat&id=2>, Erişim tarihi: 14.05.2011; Kişisel Koruyucuların İşyerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik, Kişisel Koruyucu Donanım Yönetmeliği Resmi Gazetede yayın tarih/no: 11.02.2004/25370; Resmi Gazetede yayın tarih/no: 29.11.2006/26361

28- Seiler H., Siegel H., Dekker M., Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds, Chapter 71, Zinc, New York, 1988, p.788-796.

29- Boreiko, C.J., 2010, Overview of health risk assessments for zinc, J Toxicol Environ Health, part A, 73, p.166-174.

30- Cummings, J.E., Kovacic, J.P., 2009, The ubiquitous role of zinc in health and disease, J Vet Emerg Crit Care, 19, p.215-240.

31- Abdel, A.B., Oehme, F.W., 1990, A review of the biochemical roles, toxicity and interactions of zinc, copper and iron; I. Zinc., Vet Hum Toxicol, 32, p.34-39.

32- Abdulla, M., Chmielnicka, J., 1990, New aspects on the distribution and metabolism of essential trace elements after dietary exposure to toxic metals, Biol Trace Elem Res, 23, p.25-53.

33- Florianczyk, B., Trojanowski, T., 2009, Inhibition of respiratory processes by overabundance of zinc in neuronal cells, Folia Neuropathol, 47 (3), p. 234-239.

34- Evans, G.W., 1986, Zinc and its deficiency diseases, Clin Physiol Biochem, 4, p.94-98.

35- Sabolic, I., 2006, Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals, Nephron Physiol, 104, p.107-114.

36- Howard, H., 1986, Trace metals and neoplasia, Clin Physiol Biochem, 4, p.99-111.

- 37- Garnett, M.C., Kallinteri, P., 2006, Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles, *Occup Med*, 56, p.307-311.
- 38- Donaldson, K., Tran, L., Jimenez, L.A., Duffin, R., Newby, D.E., Mills, N., MacNee, W., Stone, V., 2005, Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure, *Bio Med*, p.1-14.
- 39- Nel, A., Xia, T., Madler, L., Li, N., 2006, Toxic potential of materials at the nanolevel, *Sci*, 311, p.622-626.
- 40- Kipen, H.M., Laskin, D.L., 2005, Smaller is not always better; nanotechnology yields nanotoxicology, *Am J Physiol*, p.696-697.
- 41- Lanone, L., Boczkowski, J., 2006, Nanotechnology and health, *Curr Mol Med*, 6(6), p.654-663.
- 42- Warheit, D.B., 2005, Nanotechnology, *Encyclopedia of Toxicology*, P. Wexler (ed) Academic Press, 2nd Ed., p.182-185.
- 43- Mudipalli, A., 2007, Lead hepatotoxicity and potential health effects, *Indians Med Res*, 126, p.518-527.
- 44- Verstraeten, S.V., Aimo L., Oteiza, P.I., 2008, Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity, *Arch Toxicol*, 82, p.789-802.
- 45- Gad, S.C., 2005, Lead, *Encyclopedia of Toxicology*, P. Wexler (ed) Academic Press, 2nd Ed., p.705-709.
- 46- Lanphear, B.P., Dietrich, K., Auinger, P., Cox, C., 2000, Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 µg/dl in US children and adolescents, *Public Health Reports*, 115, p.51-529.
- 47- Bowers, T.S., Beck, B.D., 2006, What is the meaning of non-linear dose-response relationships between blood lead concentrations and IQ?, *Neurotoxicol*, 27, p.520-524.
- 48- Canfield, R.L., Henderson, C.R., Deborah, A., Cox, C., Jusko, T.A., Lanphear, B.P., 2003, Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg/ dl, *N Eng J Med.*, 348 (10), p.1517-1526.

49- Tong, S., Schirnding, Y.E., Prapamontol, T., 2000, Environmental lead exposure; a public health problem of global dimensions, World Health Organization, 78(9), p.1068-1077.

50- World Health Organization, 2006, Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals, Environmental Health Criteria 237, p.141 & 163.

51- <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/> , Erişim tarihi: 23.04.2011

52- Canfield, R.L., Kreher, D.A., Cornwell, C., Henderson, C.R., 2003, Low level lead exposure, executive functioning and learning in early childhood, Child Neuropsychol, 9(1), p. 35-53.

53- Lanphear, B.P., Eberly, S., Howard, C.R., 2000, Long term effect of dust control on blood lead concentrations, Pediatrics, 106 (4), p.48.

54- Razmiafshari, M., Kao, J., Avignon, A., Zawai, N.H., 2001, NMR identification of heavy metal binding sites in a synthetic zinc finger peptide: toxicological implications for the interactions of xenobiotic metals with zinc finger proteins, Toxicol Appl Pharmacol, 172, p.1-10.

55- Şahin, T.T., Yüksel, O., Girgin, G., Sipahi, H., Dikmen, K., Azili, C. ve diğerleri, 2009, Is neopterin level a predictive and differential biomarker in patients with thyroid disorders?, J Endocrinol Inves, 32, p.147-149.

56- Şahin, T.T., Yüksel, O., Girgin, G., Sipahi, H., Dikmen, K., Samur, O., Barak, A., Tekin, E., Baydar, T., 2007, Neopterin, catalase and superoxide dismutase in females with benign and malignant breast tumors, Pteridines, 18, p. 132-138.

57- Hamerlinc, F.F.V., 1999, Neopterin; a review, Exp Dermatol, 8, p.167-176.

58- Hoffmann, G., Wirleitner, B., Fuchs, D., 2003, Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans, Inflamm Res, 52, p.313-321.

59- Melichar, B., Solichova, D., Freedman, R.S., 2006, Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecologic malignancies, Int J Gynecol Cancer, 16, p.240-252.

- 60- Watcher, H., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Weiss, G., Werner, E.R., Werner-Felmayer, G., Neopterin, Biochemistry, Methods, Clinical Application, New York, Walter de Gruyter, Berlin, 1992, p.135-142.
- 61- Fuchs, D., Weiss, G., Reibnegger, G., Watcher, H., 1992, The role of neopterin as a monitor of immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant diseases, Crit Rev Clin Lab Sci, 29 (3,4), p.307-341.
- 62- Murr, C., Widner, B., Wirleitner, B., Fuchs, D., 2002, Neopterin as a marker for immune system activation, Curr Drug Metab, 3, p.175-187.
- 63- Werner, E.R., Werner-Felmayer, G., Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, R., Yim, J.J., Watcher, H., 1991, Biochemistry and function of pteridine synthesis in human and murine macrophages, Pathobiology, 59, p.276-279.
- 64- Schroecksnadel, K., Murr, C., Winkler, C., Wirleitner, B., Fuith, L.C., Fuchs, D., 2004, Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- γ production, Pteridines, 15, p.75-90.
- 65- Berdowska, A., Zwirska-Korczala, K., 2001, Neopterin measurement in clinical diagnosis, J Clin Pharm Ther, 26, p.319-329.
- 66- http://www.neopterin.net/neopterin_e.pdf , Erişim tarihi: 01.04.2011
- 67- Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G., Werner, E.R., Dierich, M.P., Watcher, H., 1988, Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity; application in HIV infection, Immunol Today, 9(5), p.150-155.
- 68- Renneberg, R., Chan, C.P., Nie, Y.M., Leung, F.M., Bergmann, A., Ip, M., et al. 2006, Neopterin screening to improve safety of blood transfusion, Pteridines, 17(4), p.103-107.
- 69- Parrak, V., Secnik, P., Skrakova, M., 2006, Neopterin screening of blood donations, Pteridines, 17(4), p.105-111.
- 70- Hoffman, G., Schobersberger, W., 2004, Neopterin; A mediator of the cellular immune system, Pteridines, 15(3), p.107-119.
- 71- Arat-Altındağ, Z.Z., şahin, G., 1993, Neopterin ve klinik önemi, T Klin Tıp Bilimleri, 13, s.224-230.

72- Timbrell, J.A., Draper, R., Waterfield, C.J., 1996, Biomarkers in toxicology; new uses for some old markers? *Biomarkers*, 1(1), p.1-11.

73- Timbrell, J.A., 1998, Biomarkers in toxicology, *Toxicology*, 129(1), p.1-12.

74- Waterfield, C.J., Timbrell, J.A., Biomarkers; an overview, Ballantyne, B., Mars, T.C., Syversen, T. (eds), *General and Applied Toxicology*, 2nd Ed., New York, Grove's Dictionaries INC., p.1841-1895.

75- IPCS, Biomarkers and risk assessments; concepts and principles, *Environmental Health Criteria*, No:155, Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, 1993.

76- Smart, R.C., Carcinogenesis, Hodgson, E., Levi, P.E. (eds), *Introduction to Biochemical Toxicology*, 2nd Ed., Connecticut, Appleton & Lange, 1994, p.381-414.

77- Timbrell, J.A., Toxic responses to foreign compounds, *Principles of Biochemical Toxicology*, 2nd Ed., Bristol, Taylor & Francis, 1994, p.193-284.

78- Danan, G., Liver tests abnormalities, Benichou, C. (ed), *Adverse Drug Reactions*, 2nd Ed., West Sussex, John Wiley & Sons Ltd., 1994, p.3-12.

79- http://www.ankarameslek Hastanesi.gov.tr/?p=meslek_hastalıkları&tur=meh, Erişim tarihi: 14.05.2011

80- Heng, B.C., Zhao, X., Xiong, S., Ng, K.W., Boey, F.Y., Loo, J.S., 2011, Cytotoxicity of zinc oxide (ZnO) nanoparticles is influenced by cell density and culture format, *Arch Toxicol*, 85, p.695-704.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Elif Şeyda SARAÇ

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Yılı : 1985

Medeni Hali : Bekar

Eğitim ve Akademik Durumu:

Lise 1999-2003 (Manisa Y.D.A.L.)

Lisans 2003-2008 (Gazi Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü)

Lisans 2010- (Atılım Üniversitesi-Hukuk Fakültesi)

Yüksek Lisans 2009- (Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nanoteknoloji ve Nanotıp A.B.D.)

Yabancı Dil: İngilizce, Almanca

İş Tecrübesi:

2004-2005 (3 ay) Six Flags Great America, Chicago, IL. (Ticaret personeli)

2005-2006 (3 ay) Six Flags Great America, Chicago, IL. (Ticaret personeli)

2006-2007 (3 ay) Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü, İlaç Kozmetik Laboratuvarı (Stajyer)

2007-2008 (3 ay) TAI (Stajyer)

2008- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Teftiş Kurulu Başkanlığı, Ankara Grup Başkanlığı (İş Müfettişi Yrd.)