



TERSANE ÇALIŞANLARINDA İŞ ORTAMINDA BULUNAN

UÇUCU ORGANİK BİLEŞİKLERİN

OTOTOKSİSİTEYE ETKİLERİ

Dr. Can KÜÇÜKAKSU

Uzm., İş Sağlığı ve Güvenliği Bilim Uzmanı

Dr. F. Ahmet AKAKÇA

İşyeri Hekimi

İnci CENEZ

Biyokimya ve Kromatografi Laboratuvarı Sorumlusu

Özet

Uçucu organik bileşiklerin (UOB) insan sağlığı üzerine olan toksik etkileri uzun zamandan beri bilinmektedir. Bu çalışmada; nispeten gürültüsz olan fiber tekne imalatı yapılan atölyelerde çalışan tersane işçilerinde rastlanan işitme kayıpları göz önüne alınarak, ortamda kullanılan uçucu organik bileşiklerin ototoksositeye neden olabileceği tezinden yola çıkıldı.

Aynı iş yerinde diğer bölümlere oranla gürültünün daha az olduğu düşünölen fiber atölyesinde çalışan 47 kişi çalışma grubu (Grup 1) olarak belirlenirken, kontrol grubu (Grup 2) olarak da depo ve büroda çalışan 20 kişi olarak belirlendi. Her iki grubunda odiyolojik testleri yapıldı. Çalışanların %40'ında işitme patolojilerine rastlandı. Bu nedenle bir sonraki aşamada çalışma grubu; işitme patolojisi olmayan 28 kişi (Grup1A) ve işitme patolojisi olan 19 kişiden (Grup1B) oluşan 2 alt gruba ayrıldı. Çalışma ortamlarında; gürültü ölçümü ve benzen, stiren, toluen, etil benzen, ksilen gibi bileşikler için ortam ölçümleri yapıldı. Aynı zamanda bu kişilerin idrarlarında solvent metabolitlerinden fenol, trans-trans mukonik asit , hippurik asit, o-krezol, 2,5 hexandion, mandelik asit, fenilglioksilik asit ölçöldü.

Analizler sonucunda; benzenin metabolitleri; fenol ve trans, trans mukonik asit değerleri arasında her iki çalışma grubu ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ancak Hippurik asit, O-Kresol, 2-5 Hekzandion değerleri, çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermezken ,

kontrol grubundan belirgin olarak yüksekti. Stiren metabolitleri olan Fenilglioksilik asit ve Mandelik asit değerleri işitme patolojisi bulunan Grup1B'de diğer her iki gruba oranla istatistiki olarak anlamlı yükseklik göstermekteydi.

Sonuç olarak; organik uçucuların ortamdaki konsantrasyonları mesleki maruziyet limitleri içerisinde olmasına rağmen, birebir bu maddelere maruz kalanlarda, kalmayanlara göre yüksek oranda OUB idrar metabolitleri tespit edilmiştir. OUB idrar metabolitleri yüksek olan işçilerin bir kısmında çeşitli düzeylerde işitme patolojilerine rastlanması, bu maddelerin ototoksosite gelişiminde etkili olabileceklarini düşöndürmektedir. Ancak bu bağlantının daha detaylı olarak ortaya konabilmesi için geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılmalıdır

Giriş

Endüstrideboya, vernik, cila imalatı, metal parlatma, kuru temizleme, yapıştırıcı, döşemelik, gemi yapımı, dericilik, baskı işleri başta olmak üzere hemen her sektörde organik uçucu bileşiklerden (OUB) yararlanılmaktadır.

Düşük konsantrasyonlarda uyusukluk, baş ağrısı, yorgunluk, gibi sinir sistemiyle ilgili şikayetlere neden olan UOB'ler kronik maruziyet durumunda sistemik pek çok toksik etkiye yol açabilmektedirler. (1,2)

Taşdıkları sağlık riskleri nedeniyle en dikkat edilmesi gerekenler; benzen,toluen, etil benzen, ksilen, trikloretilen, n-hekzan ve stirendir (3).



Son yıllarda çalışma ortamında maruz kalınan bu OUB'lerin insan sağlığı üzerine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu bileşiklerin diğer sistemik etkileri yanı sıra potansiyel ototoksikite riski taşıdıkları da ileri sürülmektedir. Ancak bu çalışmaların insanlarda yapılması oldukça güç olduğundan, daha çok hayvan deneylerinde gösterilmiş bu konuda insanlarda yapılan çalışma sayısı kısıtlı kalmıştır.

Bu bileşiklerin etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. Örneğin; Toluen hücre içi kalsiyum dengesini bozarak ototoksik etkisini gösterirken, aromatik solventler kokleotoksik etkilerinin dışında, kolinerjik reseptör antagonistlerinin etkilerini de taklit ederek koruyucu akustik refleks yanıtını değiştirebilirler.

Pek çok endüstri alanında bu kimyasallar çoğu zaman çeşitli karışımlar halinde kullanılmaktadır. UOB'lerin insanlarda doğrudan sensoriyonoral işitme kaybı oluşturması yanında, ortamdaki gürültünün işitme üzerindeki zararlı etkilerini de artırabilirler. (4,5,6,7)

Muijser ve arkadaşları; karışık organik çözücülere maruz kalan deney hayvanlarında, ortamdaki gürültü düzeyi 80 dB(A) altında olmasına karşın, işitme bozukluklarının oluştuğunu gösterdiler. (8)

Sliwiska ve arkadaşları da ; ortamda mesleki maruziyet sınırından daha düşük konsantrasyonlarda bulunan solventlere maruz kalan işçilerde işitme kayıpları saptamışlardır. (9)

Yaptığımız çalışma; iş ortamında maruz kalınan OUB'lerin, organik çözücülerin ototoksik etkilerinin araştırılmasına yönelik planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ekim-Aralık 2010 tarihlerinde özel bir tersanede yapıldı. Aynı iş yerinde diğer bölümlere oranla gürültünün daha az olduğu düşünülen fiber atölyesinde çalışan 47 kişi çalışma grubu olarak belirlenirken, kontrol grubu olarak da depo ve büroda çalışan 20 kişi olarak belirlendi. Her iki grubunda odiyolojik testleri yapıldı. Çalışanların %40'ında çeşitli düzeyde işitme patolojilerine rastlandı. Bu nedenle bir sonraki aşamada çalışma grubu işitme

patolojisi olmayan 28 kişi (Grup1A) ve çalışma patolojisi olan 19 kişi (Grup1B) ve 20 kişiden oluşan kontrol grubu da Grup 2 olarak adlandırıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tamamı erkekti. Olgular ve kontroller, aynı iş yerinde sadece o bölümde en az 3 yıl süreyle çalışmış, bu sürede herhangi bir iş veya bölüm değişikliği yapılmamış kişiler arasından seçildi. Yaş ortalamaları, çalışma grubunda 34 ± 2 ve kontrol grubunda 33 ± 3 yıl idi. Çalışmaya katılan tüm işçilerden yazılı onam alındı.

Her iki grupta da önceki yaşantı, alışkanlıklar, sigara kullanımı, askerlik hizmetinin hangi sınıf ve bölümde yapıldığı, kronik bir hastalık olup olmadığı, herhangi bir ototoksik ilaç veya ajan kullanılıp kullanmadığını içeren ayrıntılı bir öykü alındı. İşitme kaybı saptanan ancak askerlik hizmetini tankçı olarak yapan ve daha önce marangoz olarak çalışan altı kişi çalışma dışında bırakıldı. Her iki gruptaki işçilerde de ayrıntılı otoskopik muayene ve odiyolojik muayene, İstanbul Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde çalışan aynı hekim ve odiyometrist tarafından gerçekleştirildi. Sonuçlar, daha önce yapılan odiyometrik bulgular ile karşılaştırıldı.

Diğer yandan İş Sağlığı ve Güvenliği Merkezi Müdürlüğü (İSGÜM) mobil ekibi tarafından çalışmaya dahil edilen bölümlerde ortam ölçümleri gerçekleştirildi.

Tersanede çalışmaya dahil edilen bölümlerde, gürültü seviyesi Svantek 947 gürültü ve titreşim ölçüm cihazıyla ölçüldü ve en düşük maruziyet etkin değeri olan 80 dB(A) altında saptandı.

Yapılan ortam ölçümlerinde numune alımı Gastec pompalarıyla gerçekleştirildi. Benzen, Toluen, Etil benzen, Ksilen ve Stiren konsantrasyonları NIOSH 1501 metoduyla gaz kromatografisi cihazında İSGÜM tarafından ölçüldü. Sadece stirenin zaman ağırlıklı konsantrasyonu TWA 250 ppm olarak ölçülmüş, bu patlayıcı tehlikeli ve zararlı maddelerle çalışan işyerlerinde alınacak tedbirler hakkında tüzükte ve OSHA (Occupational Safety and Health Administration)'ya göre kabul edilen referans sınır değeri olan 100 ppm'den daha yüksek bulunmuştur. Bunun dışında ölçülen benzen, toluen, etil benzen ve ksilen düzeyleri referans sınır değerlerin altında saptandı.

Çalışanların maruziyet düzeylerinin saptanabilmesi için 8 saatlik vardiya çıkışında idrarları alınarak 4000 rpm'de 5 dakika santüfjü edildi. 2-8 0C'de saklandı. Daha sonra organik çözücü maruziyet indikatörleri olarak bilinen benzen metabolitleri fenol, trans-trans mukonik asit; toluen metabolitleri hippürik asit, o-krezol; stiren metabolitleri mandelik asit, fenilglioksilik asit; N-hekzan metaboliti 2-5 heksandion düzeyleri Eureka kitleri ile Shimatsu gaz kromatografi ve likid kromatografi cihazlarında ölçüldü. Bununla birlikte, çalışanların karaciğer fonksiyon testleri, üre, kreatinin, sedimentasyon ve hemogramları, tiroid fonksiyon düzeyleri çalışıldı.

İstatistiksel analiz; SPSS (v10.0 for windows) programı kullanılarak yapıldı. Grup ortalamaları student-t testi ile kontrol edildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışma grubundaki Grup 1A'yı oluşturan 28 kişinin odyolojik muayeneleri normalken, Grup 1B'yi oluşturan 19 kişide çeşitli düzeylerde S/N tipte işitme patolojileri saptandı. Son 3 yıl içinde yapılan odyolojik testler karşılaştırıldığında bir veya daha fazla frekansta en az 15 dB(A)'lık eşik yükselmesi pozitif bulgu olarak değerlendirildi. 19 işitme patolojisinin 3 tanesi unilateral, diğerleri bilateral (Grafik-1).

Çalışma grubu ve kontrol grubunun idrarlarında yapılan organik çözücü metabolitlerinin analizlerinde ise şu sonuçlar elde edildi:

Fenol düzeyleri arasında Grup 1 A, Grup 1 B ve Grup 2 arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı, $p > 0.05$.

Trans, trans mukonik asit düzeyleri arasında Grup 1 A, Grup 1 B ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı $p > 0.05$.

Hippürik asit düzeyleri Grup1A ve Grup1B ortalama değerleri kendi arasında istatistiksel olarak anlamsız $p > 0.05$ ancak Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p < 0.05$

O-Krezol Grup1A ve Grup1B ortalama değerleri kendi arasında istatistiksel olarak anlamsız $p > 0.05$ ancak Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p < 0.05$

2-5 Heksandion düzeyleri Grup1A ve Grup1B

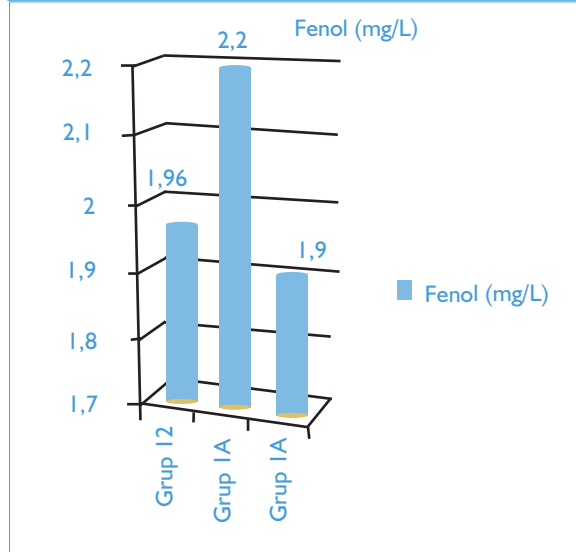
ortalama değerleri kendi arasında istatistiksel olarak anlamsız $p > 0.05$ ancak Grup 2 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu $p < 0.05$

Fenilglioksilik Asit ortalama düzeyleri Grup1A

Grafik-1: Ototoksik kimyasallarla çalışanlarda etkilenme



Grafik-2: Fenol düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri



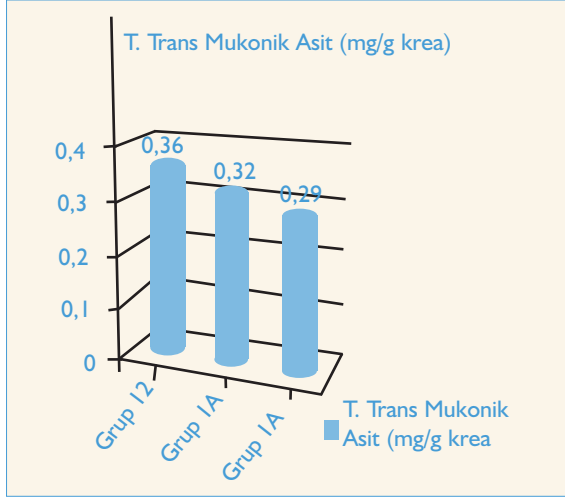
ve Grup1B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu $p < 0.05$. Aynı zamanda kontrol grubuyla da anlamlı bir farklılık göstermekteydi $p < 0.05$.

Mandelik asit ortalama düzeyleri Grup1A ve Grup1B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu $p < 0.05$. Aynı zamanda kontrol grubuyla da anlamlı bir farklılık göstermekteydi $p < 0.05$.

Çalışılan karaciğer fonksiyon testleri ile üre, kreatinin, tiroid fonksiyonları, sedimentasyon ve hemogram testlerinde patolojik bir değere rastlanmamıştır.



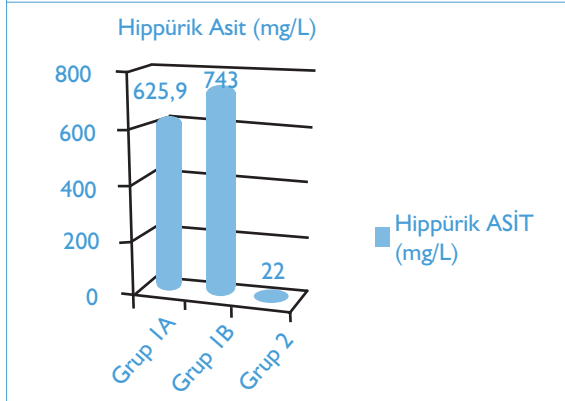
Grafik-3: Trans, Trans Mukonik Asit Düzeylerinin Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre Değerlendirmeleri



Tartışma

Gürültü, geri dönüşü olmayan S/N tip işitme kaybının en sık görülen ve önlenilebilir nedenidir. Bergstörn ve arkadaşlarının; yaptıkları 20 yıllık prospektif bir çalışma, organik çözücülere maruz

Grafik-4: Hippürik asit düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri

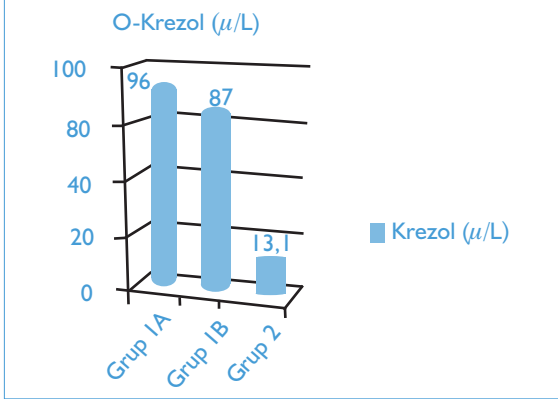


kalan işçilerdeki S/N tip işitme kayıplarının, gürültü maruziyetiyle birlikte olması durumunda % 23 oranında arttığını göstermektedir. (10)

Bazı çalışmalar da göstermiştir ki; iş ortamında gürültü maruziyetiyle birlikte olmaksızın, organik çözücü karışımlarına maruz kalmanın, çalışanlarda S/N tip işitme kayıplarına neden olabilmektedir.

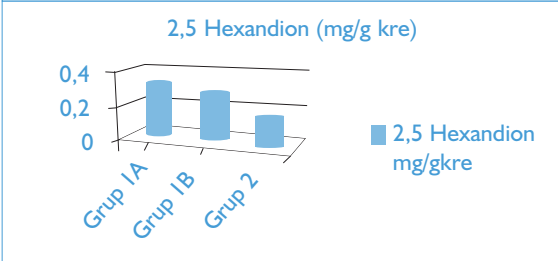
Kimyasallara bağlı işitme kayıpları, gürültüye bağlı işitme kayıpları ile aynı karakteristiklere sahiptir; bilateral, simetrik, geri dönüşümsüz, 3-6 kHz

Grafik-5: O-Krezol düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri



başlangıçlıdır. Etiyolojide, gürültü ve iş geçmişi ile kimyasallara maruz kalma durumu önemlidir. Gürültüye bağlı işitme kayıplarında odiyogramdaki çentikleşme 3-6 kHz arasındadır. Zamanla

Grafik-6: 2-5 Hekzandion düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri

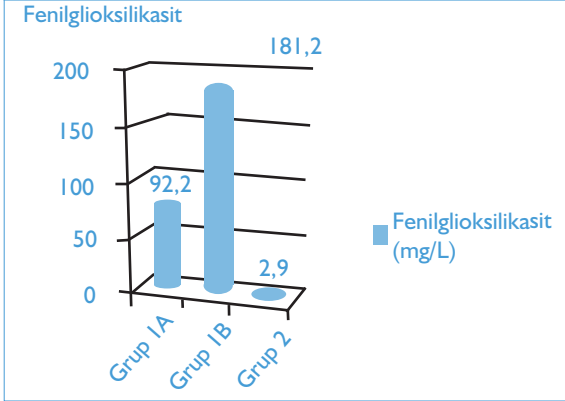


çentikleşmede artış olur, ancak eşik yükselmesi nadiren 60-70 dB(A) seviyesini aşar. Bu değer 60-70 dB(A) seviyesini aşması durumunda, gürültü dışında başka bir neden olduğu göz önünde bulundurulmalıdır(11). Genellikle ototoksik etkinin başlama ölçütü olarak, bir frekansta 20 dB(A), bir veya birkaç frekansta 15 dB(A)'lık kayıp yeterli kabul edilmektedir. (12)

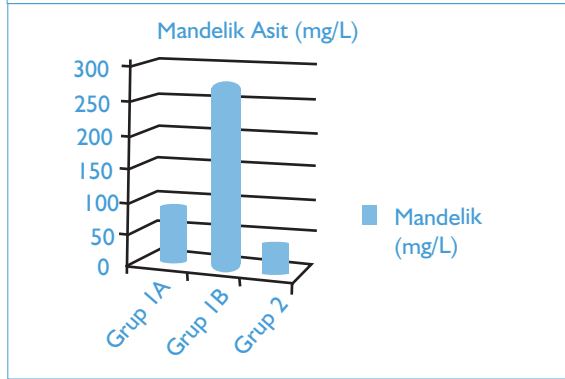
Dreschler ve arkadaşları ise bir frekansta 15 dB(A) ve daha fazla, iki frekansta 15 dB(A), dört veya daha fazla frekansta 10 dB(A)'lık eşik yükselmesini hem konvansiyonel odiyometri hem de yüksek frekans odiyometrisinde ototoksiste ölçütü olarak belirlemişlerdir.(13)

Çalışma ortamlarındaki korunma düzeyi 85 dB(A)'den başlar. Ancak gürültüden etkilenme düzeyi, kimyasal maruziyetin olduğu ortamlarda 85 dB(A)'den daha düşük seviyelerde olabilmektedir. Bunun nedeni, muhtemelen gürültü ile kimyasallar

Grafik-7: Fenilglioksilik asit düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri



Grafik-8: Mandelik asit düzeylerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre değerlendirmeleri



arasındaki sinerjik etkileşimdir. Morata ve arkadaşları, esas olarak toluen, ksilen, benzen, metil etil keton, etanol, stiren içeren organik solvent karışımına maruz kalan çalışanlarda 5 kat daha fazla işleme bozukluğu riski saptamışlardır.(14)

Bizim çalışmamızda, 47 tersane çalışanın 19'unda (%40) S/N tipinde işleme kaybına rastlanmıştır. İSGÜM tarafından yapılan çalışma ortamı ölçümlerinde; gürültü seviyesi, 80 dB(A)'nın altında bulunmuştur.

Benzen, toluen, etil benzen, ksilen ve stiren değerleri ölçülmüş, stiren dışında kalanların hepsinin ortam havasındaki konsantrasyonları, izin verilebilir maruziyet seviyelerinin altında bulunmuştur.

Grup1A ve 1B'den oluşan çalışma grubunda, benzen metabolitleri olan fenol ve trans-trans mukonik asit ortalama düzeyleri anlamlı değişim

göstermez iken, diğer parametreler, Grup 2'nin (kontrol grubu) ortalama değerlerinden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu da ortamda çalışan işçilerin, bu ortamda bulunmayanlara göre organik çözücü karışımlarına maruziyetini göstermektedir.

Stiren metabolitleri; fenilglioksilik asit ve mandelik asit düzeylerinin yüksek tespit edildiği Grup1A ve Grup 1B'nin birbirleriyle olan karşılaştırmada; bu toksik metabolitlerin düzeylerinin Grup 1B'nde anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle Grup 1B'deki işçilerin tamamında çeşitli düzeylerde S/N tipi işleme patolojilerinin tespit edilmiş olması, bu maddelerin yükselen konsantrasyonlarında işçilerdeki ototoksitenin en bariz etkenlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; ototoksik kimyasaldan çalışanları korumada, mesleki maruziyet limitlerinin altında kalırsa bile belli düzeylerde işleme kayıplarının olabileceği gözardı edilmemelidir. Çalışanın bireysel duyarlılık seviyesi, ototoksik ajanın tipi, konsantrasyonu, maruziyet süresi, diğer çevresel uyarıların sinerjik etkileri gibi faktörler bu konuda rol oynamaktadır. Bu nedenle, ototoksik kimyasallar ile çalışma yapılacak işletmelerde mutlaka uygun çevre koşulları sağlanmalı, havalandırma ve kişisel koruyucu kullanımına önem verilmeli ve sık aralıklarla ortam ölçümleri yaptırılmalıdır. Ayrıca işe giriş muayenelerinde bu faktörler göz önüne alınarak, mutlaka ayrıntılı odiyolojik muayene yapılmalı ve ototoksik etkilenmenin düzenli takibi için çalışanlarla ilgili periyodik kontroller 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Alyüz B, Veli S. İç ortam havasında bulunan uçucu organik bileşikler ve sağlık üzerine etkileri. Trakya Univ J Sci; 7 (2): 109-116, 2006.
2. Karadağ Ö. Mesleki sağlık ve güvenlik dergisi Ekim: 21-27, 2005.
3. Lee SC, Lam S, Fai HK. Characterization of UOBs, ozone, and PM10 emissions from Office equipment in an environmental chamber. Build. Environ; 36: 837-842, 2001.
4. Abbate, C., Giorgianni, C., Munao, F, Brecciaroli, R., Neurotoxicity induced by exposure to toluene. An



- electrophysiological study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*; 64: 389-392, 1993.
5. Siliwinska Kowalska, Mariola et al. Ototoxic effects of occupational exposure to styrene and co-exposure to styrene and noise. *Journal of occupational and environmental medicine* 45; 1: 15-24, 2003.
 6. Morata T, Compo P. Ototoxic effects of styrene alone or in concert with other agents. *Noise and health* 4; 14: 15-24(4), 2002.
 7. Campo P, Maguin K., et al. Effects of aromatic solvents on acoustic reflexes mediated by central auditory pathways. *Toxicological Sciences*. 99; 2: 582-590, 2007
 8. Muijser H, Lammers J.H. et al. Effects of exposure to trichloroethylene and noise on hearing in rats, *Noise Health*; 2(6): 57-66, 2000.
 9. Sliwinska-Kowalska M., Zamyslowska-Szmytko E. Et al. Hearing loss among workers exposed to moderate concentrations of solvents. *Scand J Work Environ Health*; 27(5): 335-342, 2001.
 10. Bergström B, Nyström B. Development on hearing loss during long-term exposure to occupational noise. *Scand Audiol*; 15: 227-34, 1986.
 11. Taş A, Yağız R. Ototoksitenin odiyolojik monitörizasyonu. *Trakya Univ J Sci*;22 (1):37-41, 2005.
 12. Reddel RR, Kefford RF et al. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep*; 66:19-23, 1993.
 13. Dreschler WA, van der Hulst RJ, Tange RA, Urbanus NA. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. II. Clinical Aspects. *Audiology* 1989; 28: 211-20.
 14. Morata TC, Dunn DE, et al. Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. *Scand J Work Environ Health*; 19: 245-54, 1993.●

