



ANKARA SİTELERDE MOBİLYA İŞÇİLERİNDE TOLUEN VE KSİLEN MARUZİYETİNİN BİYOLOJİK İZLENMESİ

Prof. Dr. Nevin VURAL

Ankara Üniv. Eczacılık Fak. Farmasotik Toksikoloji AD

Dr. Rukiye DOĞANYİĞİT

T.C. Çevre Bakanlığı, Çevre Kirliliđini Önleme ve Kontrol Genel Mútd.

Giriş

Benzen ve homologları olan toluen, m-ksilen, p-ksilen çoğu kez ticari karışımlar içinde beraber bulunurlar. Çok saf elde edilenleri bile az miktarda da olsa diğer bir benzen homologunu içerir. Bu ticari karışımlardan en çok bilineni tiner'dir. Yaptığımız ön incelemeye göre, piyasada kullanılan çeşitli marka tiner örneklerinin; başlıca toluen ve değişen az miktarlarda ksilen, butanol, aseton, etil asetat ve çok düşük miktarda benzen içerdiği anlaşılmıştır.

Tiner kullanımı nedeni ile toluen ve ksilene en çok maruz kalınan iş kollarından biri mobilyacılıktır. Bu iş kolunda mobilyaların boyanması ve cilalanmasında, boyaların seyreltilmesinde kullanılan tiner, büyük oranda toluen ve daha düşük oranda ksilen içermektedir (1,2,3). Toluen'in akut toksisitesi benzen'den daha güçlüdür. Yaklaşık 1000 ppm konsantrasyonda maruz kalma başağrısı ve dengeyi sağlamakta güçlüğe neden olur. Daha yüksek konsantrasyonda koma görülür. Kronik maruziyette ise, mukozal membranlarda irritasyon, öfori hali, başağrısı, mide bulantısı ve iştah kaybı görülür. Bu semptomlar genellikle iş günü sonunda görülür, hafta sonuna doğru çok daha şiddetlenir. Hafta sonu tatilinde ise semptomlar azalır ve kaybolur (4).

Toluen başlıca solunum yolu ile absorbe olur, deri yolu ile absorpsiyonu düşüktür. Absorbe olan toluenin ana metabolizma yolu alifatik zincir oksidasyonudur. Bu yolla yaklaşık olarak toluenin %80'i benzoik asite oksitlenir ve benzoik asit de başlıca glisille konjuge olarak hippürik asit (HA) şeklinde atılır. Daha düşük oranda (%1-4) ise toluen aromatik halka oksidasyonu ile o-, m- ve p-krezollere oksitlenir (5,6,7). Hippürik asit, benzoik asit veya benzoat içeren besin, ičecek ve ilaçların alınmasına bağlı olarak idrarda endojen kaynaklı olarak





bulunur. Bu nedenle düşük konsantrasyonda toluene maruz kalmada idrar hippürik asit atılımı ile toluen maruziyeti arasındaki ilişki etkilenir. o-krezol ise idrarın major bir bileşeni olmadığı için son yıllarda toluen maruziyetinin biyolojik izlenmesinde alternatif bir yöntem olarak önerilmektedir (8,9).

Ksilen de benzen gibi narkotik etki göstermektedir. Narkotik etkisi benzene göre daha az ise de daha uzun sürelidir. Ayrıca üst solunum yollarında ve mukozalarda tahrişe neden olmaktadır. Kronik maruziyette kardiyovasküler bozukluklar, gözlerde yanmalar ve burun kanamaları gözlenmektedir (10,11). Ksilen de hippürik asitle aynı biyotransformasyon yolunu kullanarak insanlarda metilhippürik asit şeklinde atılır. Organik çözücüler içinde ksilen üç izomer karışımı halinde bulunur (o-, m- ve p-). Bu izomerler içinde en çok meta izomeri (%50-60) bulunur. Bu nedenle işyeri ortamında ksilen maruziyetinin göstergesi olarak idrarda m-MHA ölçülür (12).

Araştırmamızda, tiner kullanılması nedeni ile başlıca toluen ve daha az miktarda da ksilene maruz kalınan işyerlerinden mobilyacılık iş kolu seçilmiştir. Bu amaçla, boya ve cilalama işinde çalışan işçilerin idrar örneklerinde HA, o-krezol ve m-MHA konsantrasyonları maruziyetinin göstergesi olarak tayin edilmiş ve bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Yöntem ve Gereçler

İdrar örnekleri, mobilya imalathanelerinde özellikle verniklemede çalışan işçilerden (n:57) hafta sonu işgünü bitiminde alınmıştır. Kontrol grubu ise mesleki olarak tinere maruz kalmadığı düşünülen (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi idari personeli) kişilerden seçilmiştir (n:30). İdrar örnekleri alınan kişilere yaş, cinsiyet, sigara içme ve alkol kullanma alışkanlığı ile ilgili sorular yöneltilerek alınan

cevaplar anket halinde düzenlenmiştir. Biriktirilen idrar örnekleri analize kadar -25°C'de saklanmıştır.

Hippürik asit ve m-metilhippürik asitin idrardan ekstraksiyonunda, 1 ml idrara 200 µl iç standart (heptadekanoik asit) ve 200 µl HCL ilave edildi ve 3 ml etil asetatla ekstrakte edildi. Ayrılan organik faz asit ortamda metanolde türevlendirilmiş, metil türevleri 1 ml kloroformla ekstrakte edildikten sonra, kloroform fazı (5 µl) gaz kromatografisine (GK) enjekte edilmiştir (13). o-krezolün idrardan ekstraksiyonunda, 5 ml idrar üzerine 1 ml konsantre H₂SO₄, 1 ml iç standart (m-klorofenol) ilave edildi. 30 dakika teflon kapaklı tüplerde bekletilmiş ve amonyum sülfat ile doyurulduktan sonra 1 ml etil asetat ile ekstrakte edilmiştir. Etil asetat fazı (5 µl) gaz kromatografisine verilmiştir (12). Gaz kromatografisi sistemi olarak (Packard-Becker model 419), sabit faz %3 SE "Chromosorb WHB 80-100 mesh üzerinde" (HA ve m-MHA tayini için) ve %1 SP-1000 "Carbopack C, 80-100 mesh üzerinde" (o-krezol tayini için) ve alev iyonlaşma detektörü (FID) kullanılmıştır.

Standartlar kullanarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve ekstraksiyon verimi standart katma yöntemi uygulanarak hesaplanmıştır. Mobilya işçileri ile kontrol grubunun idrarındaki HA, m-MHA ve o-kr ortalamaları arasındaki farklılıklar Student-t testi ile karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçları g/g kreatinin seviyesinde verilmiştir (14).

Bulgular

Meslekleri nedeni ile tinere maruz kaldığı düşünülen mobilya işçilerinde (n:57) ve kontrol grubunda (n:30) toluen metabolitlerinden HA ve o-krezol, ksilen metaboliti olarak m-MHA düzeylerinin istatistiksel analizlerine ait veriler ve idrar örnekleri alınan mobilya işçileri ve kontrol grubu ile ilgili tanımlayıcı bilgiler (Tablo-1) 'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Mobilya işçileri ile kontrol grubunda ortalama idrar HA, m-MHA ve o-kr düzeyleri ve gruplarla ilgili tanımlayıcı bilgiler

	Mobilya İşçileri Ortalama±SD	Kontrol Grubu Ortalama±SD
n	57	30
Yaş	28.38 ± 6.60	35.15 ± 9.95
Sigara içme alışkanlığı (%)	63.1	50
Alkol kullanma alışkanlığı (%)	40.3	36.6
İdrar kreatinin (g/l)	1.10 ± 0.030*	1.11 ± 0.036*
HA (g/g kreatinin)	2.91 ± 0.046**	0.95 ± .021**
m-MHA (g/g kreatinin)	1.81 ± 0.043	-
o-krezol (mg/g kreatinin)	1.53 ± 0.35***	0.17 ± 0.09***
Student-t testi	*P > 0.05	**P < 0.001
		***P < 0.001

Tablo içindeki yıldızlar anlamlılığı gösteriyor.



İdrar örnekleri işgünü bitiminde ve hafta sonlarında alınmıştır. Mobilya işçilerinin idrar HA düzeyleri ortalama 2.91 ± 0.046 g/g kreatinin, m-MHA düzeyleri ortalama 1.81 ± 0.043 g/g kreatinin ve o-krezol düzeyleri ortalama 1.53 ± 0.35 mg/g kreatinin olarak verilmiştir. Kontrol grubunun idrar HA düzeyleri ortalama 0.95 ± 0.021 g/g kreatinin ve o-krezol düzeyleri ortalama 0.17 ± 0.09 mg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise m-MHA saptanmamıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu mobilya işçilerinin idrar HA ve o-krezol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı seviyede yüksek çıkmıştır ($P < 0.001$, Student-t testi).

Çalışmamızda, sigara içmenin idrar metabolik düzeylerini etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. kontrol grubunda sigara içmenin idrar HA, m-MHA ve o-krezol düzeylerinde anlamlı bir etki göstermediği, maruz kalan grupta ise sigara içenlerde o-krezol düzeyinin anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo-2).

Yapılan istatistik değerlendirmeler sonucu, kontrol grubunda sigara içmenin idrar HA, m-MHA ve o-krezol düzeylerinde anlamlı bir etki göstermediği, maruz kalan grupta ise sigara içenlerde o-krezol düzeyinin anlamlı seviyede yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$).

Ayrıca çalışmamızda alkol kullanımının idrar metabolit düzeylerini etkileyip etkilemediği de araştırılmıştır. Kontrol grubunda ve maruz kalan grupta alkol kullanımının idrar HA, m-MHA ve o-krezol düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir (Tablo-3).

Yapılan istatistik değerlendirmeler sonucunda kontrol grubunda ve maruz kalan grupta alkol kullanımının idrar HA, m-MHA ve o-krezol düzeylerini etkilemediği belirlenmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda toluen ve ksilene maruz kalan işçilerin idrarlarında ortalama olarak saptanan HA ve m-MHA düzeyleri The American Conference of

Tablo-2: Mobilya işçilerinin ve kontrol grubunun idrar metabolit düzeylerinin sigara içme (günde ortalama 1 paket) alışkanlıklarına göre karşılaştırılması

	HA (g/g kreatinin) Ortalama \pm SD	m-MHA (g/g kreatinin) Ortalama \pm SD	o-mnesoy (mg/g kreatinin) Ortalama \pm SD
Mobilya işçileri (n:57)			
Sigara içen(n:36)	2.99 \pm	1.85 \pm 0.38***	2.03 \pm 0.45*
Sigara içmeyen(n:21)	2.38 \pm 0.11**	1.71 \pm 0.17***	1.40 \pm 0.34*
Kontrol grubu(n:30)			
Sigara içen (n:15)	0.95 \pm 0.14**	-	0.19 \pm 0.12**
Sigara içmeyen (n:15)	0.96 \pm 0.08**		0.15 \pm 0.03**
Wilcoxon Testi	** P > 0.05	***P > 0.05	*P < 0.001

Tablo içindeki yıldızlar anlamlılığı gösteriyor.

Tablo-3: Mobilya işçilerinin ve kontrol grubunun idrar metabolit düzeylerinin alkol kullanma alışkanlıklarına göre karşılaştırılması

	HA (g/g kreatinin) Ortalama \pm SD	m-MHA (g/g kreatinin) Ortalama \pm SD	o-MHA (mg/g kreatinin) Ortalama \pm SD
Mobilya işçileri (n:57)			
Alkol kullanan (n:23)	2.90 \pm 0.36**	1.77 \pm 0.31***	1.58 \pm 0.35*
Alkol kullanmayan (n:34)	2.90 \pm 0.33**	1.56 \pm 0.35***	1.57 \pm 0.35*
Kontrol grubu (n:30)			
Alkol kullanan (n:11)	0.95 \pm 0.16**	-	0.20 \pm 0.12**
Alkol kullanmayan (n:19)	0.96 \pm 0.08**		-
0.16 \pm 0.08**			
Wilcoxon Testi	**P > 0.05	***P > 0.05	*P > 0.05

Tablo içindeki yıldızlar anlamlılığı gösteriyor.



Governmental Hygienists (ACGIH) tarafından önerilen biyolojik maruz kalma indeksinin (BEI) biraz üstündedir (HA için 2.5 g/g kreatinin; m-MHA için 1.5 g/g kreatinin) (9,10,11). Bu değer genel olarak TLV-TWA altında bir toluen ve ksilen maruziyetini gösterir. Yapılan birçok çalışmada, işyeri havasında saptanan toluen ve ksilen konsantrasyonları ile idrar HA ve m-MHA düzeyleri arasında oldukça iyi bir korelasyon saptanmıştır. Bu değerlendirmelere göre, bulgularımız bu çalışmada incelenen iş yerlerinde işçilerin yaklaşık 100 ppm toluen ve 100 ppm ksilene maruz kaldıklarını düşündürmektedir (8,12,15). Ancak bu konuda kesin değerlendirme işyeri havasında ve işçilerde solunum seviyesinde bireysel olarak maruz kalınan çözücü buharlarının analizi ile yapılabilir. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, ayakkabı imalatçıları (n:11), mobilyacılar (n:7) ve kontrol grubunda (n:10) idrar HA düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonunda ayakkabı imalatçıları en yüksek HA düzeyi 1.97 ± 0.76 g/g kreatinin (1.14-2.64), mobilyacılar da en yüksek HA düzeyi 1.11 ± 0.23 g/g kreatinin (0.82-1.44) ve kontrol grubunda ise en yüksek HA düzeyi 0.31 ± 0.06 g/g kreatinin olarak belirlenmiştir. Ayrıca, maruziyet gruplarının ölçülen TWA değerleri ise, ayakkabı imalatçıları en yüksek 115.2 ppm toluen, mobilyacılar da ise en yüksek 66 ppm toluen saptanmıştır (16). Ülkemizde 1475 sayılı iş kanununun ilgili tüzüğünde toluen için TLV-TWA 200 ppm, ksilen için 100 ppm olarak belirlenmiştir (17).

Toluen maruziyetinin biyolojik izlenmesinde diğer bir metabolit olan o-krezolün idrarda tayini ile yapılabilir. Çalışmamızda mobilya işçilerinin idrarlarında o-krezol konsantrasyonu 1.53 ± 0.35 mg/g kreatinin, kontrol grubunda ise 0.17 ± 0.09 mg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada 100 ppm toluen maruziyetinin, iş günü sonunda ortalama 1.5 mg/l - 2.8 mg/l arasında bir o-krezol atılımına neden olabileceği bildirilmiştir (8,18). O-krezol minör bir metabolittir ve genelde idrardaki miktarı toluen maruziyeti için spesifik bir metabolittir. Ancak o-krezolün düşük miktarda olması rutin olarak kullanılması gereken yöntemler açısından zorluk getirmektedir. Ayrıca sigara içme gibi çeşitli faktörler de atılımı etkileyebilir (18,19).

Sonuç

Çalışmamızda idrar örneklerini topladığımız iş yerlerinin çoğu küçük işyerleri olup işin niteliğine

uygun bir planlamadan uzak olarak yapılmış binaların bir bölümüne yerleştirilmiştir. Bu nedenle işyeri havasında toluen ve ksilen konsantrasyonları ölçülemedi. Yerleşimdeki plansızlık ve küçük işyerlerine özgü ekonomik güçlüklerden dolayı, bu işyerlerinde iyi havalandırma sistemleri geliştirilememiştir. Boya ve incelticilerde bulunan organik çözücüler, buharlaşarak işyeri atmosferini kirletmekte ve iyi havalandırılmayan işyerlerinde sağlık açısından riskli bir ortam oluşturmaktadır. Ayrıca kullanılan boya ve incelticilerdeki çözücü içeriklerinde, marka ve kullanım yerlerine göre de değişebilmektedir.

Mobilya işçilerinde gerek boyama ve gerekse vernik işlemi sırasında tiner kullanımı nedeni ile toluen ve ksilen maruziyeti olmaktadır. Rutin çalışmalarda, toluen ve ksilene maruziyetinin biyolojik göstergesi olarak idrarda HA ve m-MHA tayini yeterli olmaktadır. Bu çalışmada idrarda saptanan bu metabolitlerin düzeyi 100 ppm civarında toluen ve ksilen maruziyetini düşündürmektedir. Her ne kadar bu değerler toluen için TLV-TWA değerinin altında ve ksilen için tam sınırdadır ise de, son yıllarda bu şekilde devamlı ve tekrarlanmış maruziyetlerde nörotoksik etkiler açısından önemlidir.

Bu nedenle organik çözücülere meslekssel maruziyetin azaltılması için, işyerlerinin havalandırılması yeterli düzeyde olmalıdır. Ayrıca işyerlerinde belli aralıklarla havada ölçüm yapılmalı ve çözücü buharlarının konsantrasyonu müsaade edilenden fazla çıkarsa gerekli önlemler alınmalıdır. İşçilere işin özelliğine göre maske ve diğer koruyucu araç ve gereçler verilmeli, bunun yanı sıra maruz kalan işçilerin maruz kaldıkları maddeler ve zararları, korunma yolları konusunda işçilere eğitim verilmelidir.

Kaynaklar

1. Vural, N. Toksikoloji, A.Ü.Ecz.Fak.Yayın. Ankara, No:73 (1996)
2. Rosa, E.D., Brugnone, F., Bartolucci, G.B., Perbellini, L., The validity of urinary metabolites as indicators of low exposures to toluene. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 56: 135-145 (1985)
3. Yamazaki, K., Tanaka, E., Mısawa, S. Urinary

ortho-cresol concentrations as an indicator of toluene inhalation in glue-sniffers. *J. Foren. Scien. Ssien.* 32(3): 215-223 (1992)

4. Meulenbelt, J., Groot, G.D.E., Savelkoul, T.J.F. Two cases of acute toluene intoxication. *Brit. J. Industr. Med.* 47: 417-420 (1990)

5. Hasagawa, K., Shiozima, S. Hippuric acid and o-cresol in the urine of workers exposed to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 52: 197-208 (1983)

6. Nise, G. Urinary excretion of o-cresol and hippuric acid after toluene exposure in rotogravure printing, *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 63: 377-381 (1992)

7. El Haj, B.M., Al-Amri, A.M., Hassan, M.H., Bin-Khadem, R.K., Al-Hadi, A.A. AGC-MS Method for the Detection of toluene and Etylbenzene in Volatile Substance Abuse. *J. Anal. Toxicol.* 24: 390-394 (2000)

8. Truchan, G., Tardif, R., Brodeur, J. Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. *J. Anal. Toxicol.* 20: 309-312 (1996)

9. Raikhlin, B., Hoppfer, E., Baun, Y., Bentur, Y. Determination of urinary hippuric acid in toluene abuse. *Clinical Toxicology.* 39(1): 73-76 (2001)

10. Lowry, L.K. Biological exposure index as a complement to the TLV. *J. Occup. Med.* 28(8): 578-582 (1986)

11. Tardif, R., Lapare, S., Plaa, G.L., Broder J. Effect of simultaneous exposure to toluene and xylene on their respective biological exposure indices in humans. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 63: 279-284 (1991)

12. Carvalho, D., Lonchode, V. A new derivatization procedure for the analysis of hippuric acid and m-methylhippuric acid by gas chromatography. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 63: 33-37 (1991)

13. Larry, L.N., Suzan, L.H. Determination of phenols and cresol in urine by gas chromatography. *Analy. Lett.* 17(B14): 1555-1565 (1984)

14. Trevisan, A. Concentration adjustment of spot samples in analysis of urinary metabolites. *Am. J.*

Med. 17: 637-642 (1990)

15. Angerer, J. Occupational chronic exposure to organic solvents. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 56: 323-328 (1985)

16. Duydu, Y., Süzen, S., Erdem, N., Uysal, N., Vural, N., Validation of hippuric acid as a biomarker of toluene exposure. *Bull. Environ. Contam. And Toxicol.* 63:1-8

17. Parlayıcı, Patlayıcı, Tehlikeli ve Zararlı Maddelerle Çalışan İşyerlerinde ve İşlerde alınacak Tedbirler Hakkındaki Tüzük. *Resmi Gazete* 24.12.1973 tarih ve 14752 sayılı.

18. Sanguinette, F., Sanguinette, M.C., Mantovani, S., Melandri, C. Factors influencing the urinary excretion of phenol and cresols. Ref: Piemento, G. et al: *Development Analytical Methods in Pharmaceutical, Biomedical and Forensic Sciences* s: 161-169 Plenum Press (1986)

19. Fustinoni, S., Buratti, M., Giampiccolo., Brambilla, G., Foa, V., Colombi, A. Comparison between blood and urinary toluene as biomarkers of exposure to toluene. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 73: 389-396 (2000).I.●

