

Silikanın Kullanım Alanları ve Silika Maruziyetine Bağlı Olası Toksik Etkiler

Usage Areas of Silica and Possible Toxic Effects Due To Silica Exposure

Hatice Gül ANLAR^{1*}
Merve BACANLI¹
Nurşen BAŞARAN¹

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Ankara, Turkey

Corresponding Author:

Hatice Gül Anlar
Zonguldak Bülent Ecevit University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Toxicology, Kozlu-Zonguldak, Turkey
E-mail: haticegulanlar@gmail.com
Telefon: 0372 261 31 54

ÖZET

Yerkabuğu % 12 serbest kristal silika içermektedir ve silisyum (Si), oksijenden sonra en yaygın ikinci elementtir. Bu nedenle kristal silika maruziyeti metal dökümcülük, inşaat, seramik, taş ocağı, çömlekçilik gibi çok çeşitli iş kollarında söz konusudur. Kristal silika maruziyeti silikozis, akciğer kanseri ve diğer solunum sistemi hastalıkları ile ilişkilidir. Son yıllarda, kristal silika maruziyeti olan işçilerle yapılan çalışmalarla silika maruziyetinin, mide, nazofaringeal, tükürük bezi, karaciğer, kemik ve beyin kanseri gibi farklı kanserlere de neden olduğu iddia edilmektedir. Kristal silika tozuna maruziyet, özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünya çapında, halen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu derleme, silikanın kullanım alanları ve insanlarda silika maruziyetine bağlı toksik etkiler hakkında güncel ve özet bilgilerin yanı sıra ülkemizde kristal silika maruziyeti ile ilgili güncel yasal düzenlemeler hakkında bilgi sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Silisyum dioksit, mesleki silika maruziyeti, silikozis, kanser, tüberküloz

ABSTRACT

The earth's crust contains approximately 12 % free crystalline silica and silicon (Si) is the second most common element after oxygen. Therefore exposures to crystalline silica dust might occur in a large variety of occupations, including metal foundries, constructions and ceramic, quarry, pottery industries. Crystalline silica exposure has been linked with silicosis, lung cancer and other pulmonary diseases. In recent years, studies conducted with silica-exposed workers have claimed that silica exposure have caused other cancers such as gastric, nasopharyngeal, salivary gland cancer, liver cancer, bone cancer and brain cancer. Crystalline silica dust exposure in workers is still considered to be important health problem especially in developing countries. This review aims to give a brief summary of the current information about usage and toxic effects of silica in humans and up date regulations about crystalline silica exposure in our country.

Keywords: Silicon dioxide, occupational exposure, silicosis, cancer, tuberculosis

1. Giriş

Solunum yolu ile toksik maddelere maruz kalma, tüm yaşam boyu kaçınılmaz bir durumdur. Soluduğumuz hava, doğal kaynaklı veya insan faaliyetleri sonucu oluşan pek çok kirleticiyi içermektedir. Özellikle kentsel ve endüstriyel bölgelerdeki havada oluşan (airborn) maddeler solunum yolu ile organizmaya girerek toksik etki gösteren kimyasal maddelerdir. Solunum yolu ile maruz kalınan kirleticiler arasında partiküller fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle ayrı bir yere sahiptir. Partiküllere solunum yoluyla maruziyet, hem günlük yaşamda hem de mesleki ortamlarda insan sağlığı için tehdit oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırma Örgütü (IARC) sınıflandırmasında, insanda karsinojenik etkisi olduğu kesin olarak bilinen maddelerin yer aldığı Grup 1'de, kristal silika, asbest, eriyonit, talk içeren asbest formülü lifler ve bazı odun tozları gibi partikül ve liflerin yer aldığı görülmektedir [1, 2].

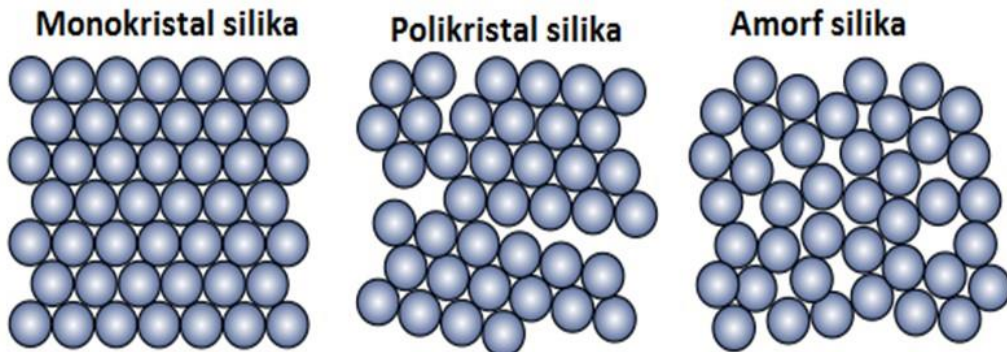
Silisyum (Si) yeryüzünde oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Doğada yaygın olarak bulunuşu ve geniş kullanım alanları nedeniyle çok çeşitli alanlarda silika maruziyeti söz konusudur. Hava, su ve gıdalar ile bir miktar silika maruziyeti söz konusu olsa da, mesleki silika maruziyeti toksisite açısından daha önemlidir. Başta seramik, çömlek, döküm, maden ve kot taşılama olmak üzere birçok iş kolunda silika tozlarına mesleki maruziyet söz konusudur. Bu maruziyet özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada, halen önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir [3]. Bu derleme kapsamında, kristal silikanın yapısı ve kullanım alanları, güncel bilgiler ışığında kristal silika maruziyetine bağlı olarak insanlarda görülen toksik etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca

ülkemizde kristal silikaya ilişkin güncel yasal düzenlemelere de değinilecektir.

2. Silikanın Yapısı

Silisyum (Si) periyodik cetvelde IV A grubunda, karbon ile komşu olacak şekilde yer almaktadır. Silisyum doğada serbest halde veya oksijen ile birleşerek silikat denilen bileşikler halinde bulunabilir. Silisyumun oksijene afinitesi çok yüksek olup, çok güçlü Si-oksijen bağları oluşturmaktadır. Silisyumun çevresindeki oksijenle ile bağ kurup meydana getirdiği üç boyutlu yapıya silisyum dioksit (SiO_2) veya silis denilmektedir. Doğada kendiliğinden bulunan amorf veya kristal silisyum bileşiklerinin temel bileşeni silisyum-oksijen tetrahidrat (SiO_4) yapısıdır (Şekil 1). Silika ise silisyum dioksit (SiO_2) monomerlerinin polimerizasyonu sonucu oluşan son ürünü ifade eden bir terimdir [4, 5].

Silika kristal ve amorf olarak iki ana türde doğada bulunabilmektedir. Aynı zamanda bu türler sentetik olarak da elde edilebilmektedir. Kristal silika formları dörde ayrılmaktadır. Bunlar α , β kuvars, $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ tridimit, moganit ve α , β kristobalit olarak isimlendirilir. Bu bileşikler serbest silika olarak da bilinir ve metalik katyonlara bağlı olan diğer silikatlardan ayrılır. Tridimit ve kristobalit doğada serbest olarak bulunabileceği gibi, kuvarşın (kristal silika) yüksek sıcaklıklarda işlenmesi ile oluşabilmektedir [6]. Serbest silika cevherleri sıcaklığa ve kimyasal etkilere karşı çok dayanıklıdır. Kuvarşın doğada en yaygın olarak α formu bulunmaktadır ve bu form çevrede termodinamik olarak kararlı halde bulunur [3]. Sentetik silika türleri ise keatit, silika W ve porosilden oluşmaktadır. Amorf silika formları doğada kendiliğinden bulabileceği gibi sentetik olarak da üre-



Şekil 1. Monokristal, polikristal ve amorf silika allotroplarının şematik yapısı

tılmaktadır. Opal, biyojenik silika, diatome toprağı, silika lifleri ve vitroz silika doğada kendiliğinden bulunan amorf silika formlarıdır. Kaynaşmış silika, pirojenik silika, koloidal silika ve silika jel ise sentetik amorf silika şekillerini oluşturmaktadır [5, 7].

3. Kullanım Alanları

Kristal silika (kuvars, ametist, sitin) çok eski zamanlarda beri değerli taş olarak kuyumculukta kullanılmaktadır. Günümüzde ise elektronik endüstrisi ve optik bileşenlerin yapımında kristal silika kullanılmaktadır. Kristal silikanın bir başka kullanım alanı ise lazer gibi özel camların yapımıdır. Bu alanların çoğunda eskiden doğal kuvars kullanılmakta iken günümüzde yerini sentetik kuvarsa bırakmıştır [1, 5]. Kristal silika, ayrıca portland çimentosu gibi yapı malzemelerinin üretiminde de kullanılmaktadır. Cam ve silikon üretiminde prekürsör madde olarak ve nem çekici özelliğı nedeniyle ilaç ve gıda endüstrisinde kullanımı bulunur [7]. Diatome toprağının küçük boyutları ve porları arasındaki boşluğun fazla olması, bu maddeyi süzme için uygun bir malzeme haline getirmektedir. Diatome toprağı, farmasötik ürünlerin, bira ve şarap gibi içeceklerin, içme ve endüstriyel suların, meyve ve sebze sularının, yağların ve diğer kimyasal maddelerin süzülmesi ve arıtılmasında kullanılmaktadır. Boyalarda inceltici ve ovma tozu olarak da kullanım amacı bulunmaktadır. Ayrıca laboratuvarında absorplayıcı ve topaklanmayı önleyici madde olarak da kullanılmaktadır [1]. Amorf silika formlarının fizikokimyasal ve morfolojik özelliklerine bağlı olarak, çeşitli sıvıların yoğunlaştırılması, tozların akışının sağlanması ve ısı yalıtımı gibi farklı kullanım alanları bulunmaktadır [1].

4. İnsanlarda Silika Maruziyetine Bağlı Olarak Görülen Toksik Etkiler

4.1. Silikozis

Silikozis, çapı 10 µm'den küçük olan solunabilir kristal silika partiküllerinin solunması ve sonrasında akciğerlerde birikmesi ile ortaya çıkan ve genellikle diffüz pulmoner fibrozis şeklinde gözlenen bir hastalıktır. Silikozis bazen asemptomatik olarak da görülebilir [1, 8]. Silikozis gelişiminde en etkili faktörün, solunan tozun içerisindeki kristal silika miktarı olduğu öngörülmektedir. Diğer önemli faktörler ise kristal silika tozunun partikül büyüklüğü,

partiküllerinin kristal yapıda olup olmadığı ve toza maruz kalınan süredir. Kristal silika maruziyeti ile silikozis tanısının konulması arasında birkaç aydan 30 yıla kadar değişebilen süre bulunmaktadır. Silikoziste solunum güclüğü, kuru öksürük, göğüste sıkışma, taşikardi ve siyanoz görülen başlıca belirtilerdir. Kristal silika tozunun demir gibi eser elementler ile kontamine olması nedeniyle, silikozis gelişiminde bu elementlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir [9, 10].

Havada bulunan silika konsantrasyonuna göre 3 tip silikozis görülür;

1. Kronik silikozis, aynı zamanda klasik silikozis olarak da bilinir ve genellikle düşük konsantrasyonlarda kristal silika maruziyetinden 10 yıl veya daha uzun zaman sonrasında ortaya çıkmaktadır.
2. Hızlandırılmış silikozis, ilk maruziyetten 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.
3. Akut silikozis ise yüksek konsantrasyonda kristal silikaya ilk maruziyetten birkaç hafta ile 5 yıl gibi değişen süreler sonrasında görülen belirtiler ile ortaya çıkmaktadır [3].

Hızlandırılmış silikozis ile kronik silikozisin belirtileri benzerdir. Ancak hızlandırılmış silikoziste klinik ve radyografik belirtiler çok daha hızlı gelişir. Ayrıca hızlandırılmış silikoziste fibrozis daha düzensiz ve daha yaygındır veya göğüs radyografisinde görülmez. Silikoproteinozis olarak da isimlendirilen, akut silikozisin patolojik özellikleri diğer alveolar proteinozislere benzemektedir. Akut silikoziste pulmoner fibrozis görülmeyebilir Akut silikozis yüksek konsantrasyonda silika maruziyeti olan kumlama, kaya delme ve kuvars öğütülmesi gibi iş kollarında görülmektedir [3].

Güney Afrika'da altın madencileri, Hong Kong'ta granit taş ocağı işçileri, Colorado'da metal işçileri ve İskoçya'da kömür işçileri ile yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kronik silikozisin kristal silika maruziyeti kesildikten sonra gelişebileceğini ve ilerleyebileceğini ortaya koymuştur [11-14]. Bu nedenle, silikozis tanısı almış işçinin işyerinden ayrılması veya kötü çalışma koşullarının iyileştirilmesi silikozis ve diğer silika ile ilişkili hastalıkların ilerlemeyeceğini garanti etmez. 600 emekli Vermont granit işçisi ile yapılan bir çalışmada, radyografi sonuçlarının % 4,7'sinde silikozis ile uyumlu nodüler opasitler görülmüştür [15]. Güney Afrika'da altın madeni işçilerinin

otopsi dokuları ile yapılan bir çalışma da işçilerin tozlu ortamda çalışmayı bıraktıktan sonra uzun yıllar boyunca takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur [16]. Kaliforniya'da diatome toprağının çıkarılması ve işlenmesinde çalışan işçiler, Çin'de kalay madeni işçileri ve İskoçya'da kömür madeni işçileri ile yapılan, yakın tarihli kohort çalışmaları ile de kristal silika maruziyetinin silikozise neden olduğu gösterilmiştir [17-19]. Yang ve arkadaşları [20] tarafından, 1972-1974 yılları arasında, Çin'de madenci veya çömlekçi olarak en az 1 yıl çalışan 33640 işçi, 1994 yılına kadar takip edilerek yıllar boyunca akciğer filmleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak silikozisin kronik bir hastalık olduğu, gelişimi için uzun sürelerin gerekebileceği ancak silikozis başladıktan sonra çok hızlı bir şekilde ilerlediği ifade edilmiştir. Ayrıca işçilerin yıllar içerisinde toz maruziyetinin derecesine bağlı olarak, yaşam kalitelerinin büyük oranda düştüğü de gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda silikozis mortalitesinde zaman içinde ciddi şekilde azalma olduğu ortaya konulmuştur. Bunda etkili olan en önemli faktör, 1970'lerde mesleki maruziyet limitlerinin belirlenerek uygulamaya konulmasıdır. Ayrıca çalışma alanlarında havalandırma donanımlarının kurulması ve kişisel koruyucu önlemlerin alınması da etkili olmuştur. Silikozis mortalitesinin azalmasını sağlayan bir diğer önemli faktör ise dökümcülük gibi yüksek kristal silika maruziyeti söz konusu olan ağır iş kollarında çalışan işçilerin sayısının azaltılarak, makinelerin kullanılmasına başlanmasıdır [6, 21, 22].

4.2. Diatome Pnömokonyozu, Talkozis ve Shaver Hastalığı

Farklı silika bileşiklerine maruziyet, silikozise benzer çeşitli akciğer hastalıklarının gelişmesine neden olmaktadır. Diatome toprağına maruziyet sonucu gelişen diatome pnömokonyozu, maruziyetten 1-3 yıl gibi kısa süre sonra meydana gelmektedir. Saf talkın yapısında hidrate magnezyum silikat bulunur ve maruziyeti sonrası talkozis denilen akciğer hastalığının gelişmesine neden olur. Bu hastalık özellikle kozmetik, boya ve talk tozu üretiminde çalışan işçilerde görülmektedir. Alüminyum oksit üretimi sırasında ortama alüminyum ve silika partikülleri yayılmaktadır. Bu maddelere maruziyet ise silikozise göre çok kısa zamanda ortaya çıkan Shaver Hastalığı'na yol açar [23].

4.3. Tüberküloz

Silikozis gelişimi sırasında, birçok mikrobiyal veya mantar kaynaklı enfeksiyon da gelişebilmektedir [8]. Bu enfeksiyonlardan en yaygın olanı tüberkülozdur. Tüberküloz, makrofajların silika tozu ile bağlanması sonucu *Mycobacterium tuberculosis* isimli bakterileri yok edememesinden kaynaklanır [20]. Kristal silika maruziyeti olan işçilerin yaklaşık yarısında tüberküloz görülürken, diğer yarısında ise *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium-intracellulare* gibi diğer mikrobakterilerden kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir. Bu işçilerde ayrıca *Nocardia asteroides* ve *Cryptococcus* kaynaklı enfeksiyonlar da gelişebilmektedir [8]. Bu nedenle silikozis tanısı konulmuş veya silikozis olmasa da 25 yıl veya daha uzun süre kristal silika tozu maruziyeti olan kişilere tüberkülin testi yapılmalıdır [24].

Kronik silikozis tanısı almış Danimarka döküm işçileri ve Afrika altın madeni işçileri ile yapılan çalışmalar ile tüberküloz riskinin kristal silika maruziyeti olmayan aynı ırk ve yaştaki işçilerden sırasıyla 10 ve 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Güney Afrika'da altın madeninde çalışmış olan 4976 işçi ile yapılan retrospektif tüberküloz çalışması, bu işçilerde tüberküloz sıklığının silikozis olmayan işçilere kıyasla 1,5 kat fazla olduğunu göstermiştir. Bu işçilerde yaşlı işçi grubunda, genç işçi grubuna göre tüberküloz insidansının 21 kat daha fazla olduğu da rapor edilmiştir. Bazı çalışmalar silikozis olmayan ancak uzun süreli kristal silika maruziyeti bulunan işçilerin de tüberküloz gelişimi açısından risk altında olduğunu öngörmektedir [25-27]. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, silikozis tanısı almamış ancak 25 yıl veya daha uzun süre silika tozuna maruziyeti söz konusu olan 5424 Danimarkalı döküm işçisinde genel nüfusa oranla 3 kat, 335 Güney Afrikalı altın madeni işçisinde ise tüberküloz gelişme riskinin genel nüfusa oranla 10 kat daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır [28, 29]. Charalambous ve arkadaşları [30] tarafından kristal silika maruziyeti olan ve tüberküloz tanısı almış 15 Güney Afrika altın madeni işçisi ile yapılan bir çalışmada, tüberkülozun radyolojik göstergelerinin 2 aylık tedavi sonrasında % 87; 6 aylık tedavi sonrasında ise % 54 düzeyine indiği gösterilmiştir. Sonuçta kristal silika maruziyeti ile birlikte gelişen tüberkülozun, tedavisinin çok daha zor olduğu ifade edilmiştir.

4.4. Otoimmün Hastalıklar ve Böbreklerde Olası Toksik Etkiler

Kristal silika maruziyeti olan işçilerde otoimmün hastalıkların görüldüğüne dair çeşitli olgu raporları

bulunmaktadır. En çok rapor edilen otoimmün hastalıklar; skleroderma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi ve dermatomitozdur [31, 32]. Kristal silika maruziyetinin otoimmün hastalıklara neden olmasındaki hücrenel mekanizma da halen aydınlatılamamıştır. Ancak en çok kabul gören teori, kristal silika tozları solunduğunda makrofajlar tarafından çevrelendiği, fibrinojenik proteinler ve büyüme faktörlerinin salındığı ve sonuçta immün sistemin aktive edildiği yönündedir. Bu aktivasyonun, skleroderma, romatoid artrit, poliartrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, polimiyozit ve fibrozis gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir [33]. Kristal silika maruziyetinin sklerodermaya neden olmasındaki muhtemel mekanizma, solunamayacak büyüklükteki kristal silika partiküllerinin işçilerin derisine geçişi olarak düşünülmektedir [3].

Silikozisli hastalarda immünolojik anormalliklere bağlı olabilen kronik renal hastalıklar, kronik tiroitid, hipertiroidizm, monoklonal gamopati ve poliarterit nodosa gibi çeşitli hastalıklar da bildirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar ile kristal silika maruziyeti olan işçilerde glomerulonefrit, Wegener's granülo-matoz gibi kronik renal hastalıklar nedeniyle meydana gelen ölümlerde istatistiksel olarak anlamlı derece artış olduğunu da gösterilmiştir. Ancak kristal silika maruziyeti ile bu hastalıkların patojenezi arasındaki ilişki henüz açıklanamamıştır. Bazı olgu raporları immün kompleks oluşumu gibi immünolojik hasarları işaret ederken, bazı raporlar da kristal silikanın doğrudan toksik etkilerini işaret etmektedir [3, 34-36].

4.5. Akciğer Kanseri

Kristal silikanın olası karsinojenite mekanizması, yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarının paylaşılması ile birlikte bilimsel çevrelerde çok tartışılan ve önemli bir konu haline gelmiştir. Kristal silika nedeniyle meydana gelen kanser mortalitesi ve morbiditesi hakkında birçok çalışma yapılmış olsa da karsinojenite mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır. Kristal silikanın akciğerlerde fagositozu sırasında reaktif oksijen bileşikleri [ROB] salgılandığı, bunun da NF- κ B ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonuna neden olarak silika maruziyetine bağlı gelişen kanser patojenezinde etkili olduğunu söylenmektedir [37]. Ayrıca kristal silika maruziyetine bağlı olarak epitel hücre çoğalmasındaki artışın da

patojenezde etkili olabileceği, bunun nedenlerinin ise hücre çoğalmasındaki artış ile spontan genetik hataların artması ve ROB'nin neden olduğu genetik hasarlı hücrelerin çoğalması olabileceği ifade edilmiştir [38].

Sitokinezi bloke edilmiş mikroçekirdek (MÇ) yönteminin, genotoksisite değerlendirmesinde duyarlı ve güvenilir bir yöntem olduğu bilinmektedir. PubMed ve Web of Science veri tabanlarında, aralarında asbest, kristal silika ve berilyum gibi çeşitli toz ve lif maruziyeti olan bireylerde genotoksik etkinin sitokinezi bloke MÇ yöntemi ile değerlendirildiği 18 farklı çalışma incelendiğinde, havada oluşan partiküllere maruziyetin DNA hasarını artırdığı ancak genotoksisite mekanizmasının anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca MÇ yönteminde nazal ve yanak epitel hücreleri gibi diğer hücrelerinin de kullanılması tavsiye edilmiştir [39]. Bir başka çalışmada, 1997'den beri yayınlanmış olan kristal silikaya ilişkin genotoksisite araştırmaları incelendiğinde, kristal silikanın genotoksik etkinin iki mekanizma ile meydana geldiği gösterilmiştir. Bunlar, hedef hücreler üzerine direkt etki ve inflamasyon aracılıklı dolaylı etkidir. Genotoksisitede inflamasyon aracılıklı mekanizmanın ana yolak olduğu gösterilmiştir [40]. İnflamasyon aracılıklı genotoksik etki, inflamatuvar hücrelerden salınan reaktif oksijen bileşikleri yoluyla meydana gelmektedir [41].

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Uzmanlar Komitesi, hayvanlar ve insanlarla yapılmış deneysel ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını değerlendirmiş ve sonuç olarak kuvars veya kristokobalit şeklinde silikaya mesleki maruziyet sonucu insanlarda kanser geliştiğine dair yeterli kanıt olduğuna karar vermiştir. Kuvars ve kristokobalit IARC tarafından yapılan sınıflandırmada insanlarda karsinojen olduğu bilinenler grubunda (Grup 1) yer alırken, amorf silika karsinojenik etkisi bakımından sınıflandırılmayanlar grubunda (Grup 3) yer almıştır [42]. Amerikan Toraks Derneği (ATS) de kristal silikaya maruziyet sonucu meydana gelecek istenmeyen etkiler arasına akciğer kanserini de dahil etmiştir [43]. Ancak hiç sigara içmemiş silikozis hastası veya silikaya maruz kalmış ancak silikozis tanısı almamış kişilerdeki akciğer kanseri riski hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Seramik, çömlek ve kiremit üretimi gibi iş kollarında çoklu madde maruziyeti söz konusudur ve bu nedenle artmış akciğer kanseri riski sadece silikaya bağlanamamaktadır. Bu alanda

yapılan epidemiyolojik çalışmaların pek çoğunda madencilik, taş ocağı işçiliği, seramik, çömlek, cam, tuğla yapım işleri ve dökümcülük gibi iş kollarındaki kanser sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda mesleki kristal silika maruziyeti ile akciğer kanseri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Maruziyet süresinin artması, silikozis tanısı konulmuş olması ve silikozis tanısında sonra geçen süre akciğer kanseri riskini artıran faktörler olarak gösterilmektedir [1]. Son yıllarda ülkemizde bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde, 99 seramik fabrikası işçisi ile yapılan bir çalışmada, kan ve yanak epitel hücrelerinde DNA hasarının kontrole göre anlamlı ölçüde artmış olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tek hücre jel elektroforez ve MÇ yöntemleri kullanılmıştır [44]. Çömlek ve döküm işçileri ile yapılan çalışmalarda ise DNA hasarının artmış olduğu yanısıra IgG, IgA, IgM, T ve B hücre düzeylerinin işçilerde anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır [45, 46]. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, cam sanayi, kuşlama ve taş kırım gibi kristal silika maruziyeti olan farklı alanlarda çalışan işçilerde mesleki maruziyete bağlı genotoksik etkiler, kan lenfositleri ve nazal epitel hücrelerde MÇ sıklığı ile değerlendirilmiştir. 50 erkek işçi ve 29 kontrol ile yapılan bu çalışmada, lenfositlerdeki MÇ sıklığının işçilerde kontrol grubuna göre 2 kat, nazal epitel hücrelerde ise 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir [47].

4.6. Diğer Kanseler

Kanada'da 250 erkek hasta ile yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, geçmişte mesleki kristal silika maruziyeti bulunan kişilerde mide kanserinin daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Ancak Cocco ve arkadaşları [48] tarafından yapılan derlemede, doz-cevap ilişkisinin incelenmemesi ve düzeltme faktörlerinin uygulanmaması nedeniyle kristal silikanın gastrik karsinogen olarak değerlendirilmesi için yeterli kanıt olmadığını öngörmektedir. Kristal silikaya maruz kalmış işçilerde, nazofarengeal veya faringeal, tükürük bezi, karaciğer, kemik, pankreas, deri kanseri, özefagal kanser, gastrointestinal sistem kanserleri, lenfoid sistem kanserleri, beyin ve mesane kanseri gibi diğer kanser türlerinin anlamlı derecede artmış olduğuna dair az sayıda rapor da bulunmaktadır [49, 50]. Ancak kristal silika maruziyeti ile bu kanser türleri arasında kesin bir ilişki olduğu gösterilememiştir [3, 6].

5. Türkiye'de Toz Maddeler ve Kristal Silikaya İlişkin Güncel Yasal Düzenlemeler

Ülkemizde meslek hastalıkları, 5510 sayılı Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'nda sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal engellilik halleri olarak tanımlanmıştır [51]. Meslek hastalıkları içerisinde en sık karşılanları, tozlara bağlı olarak gelişen pnömokonyozlardır. Tozla Mücadele Yönetmeliği, 5 Kasım 2013 tarihinde T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından, 20 Haziran 2012 tarihli ve 6331 sayılı resmi gazete ile İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu kapsamına giren ve çalışanların yaptıkları işlerden dolayı toz maruziyetinin olabileceği işyerlerinde uygulanmak üzere yürürlüğe konulmuştur. Bu yönetmelikle işveren, her türlü tozun meydana geldiği işyerlerinde, çalışanların toz maruziyetini önlemek ve çalışanların toz ile ilgili tehlikelerden korunması için gerekli tüm koruyucu ve önleyici tedbirleri almakla yükümlüdür. Ayrıca tozdan kaynaklanan maruziyetin önlenmesinde, ikame yöntemi uygulanarak, toz oluşumuna neden olabilecek tehlikeli madde yerine çalışanların sağlık ve güvenliği yönünden tehlikesiz veya daha az tehlikeli olan maddelerin kullanılmasını sağlamalıdır. Riski kaynağında önlemek üzere uygun iş organizasyonunun yapılmasını ve toplu koruma yöntemlerinin uygulanmasını, toz çıkışını önlemek için uygun mühendislik yöntemlerinin kullanılmasını, işyerlerinin çalışma şekline ve çalışanların yaptıkları işe göre, ihtiyaç duyulan yeterli temiz havanın bulunmasını; alınan önlemlerin yeterli olmadığı durumlarda çalışanlara tozun niteliğine uygun kişisel koruyucu donanımların verilmesini ve kullanılmasını sağlamakla yükümlüdür. Ayrıca alınan önlemlerin etkinliğini ve sürekliliğini sağlamak üzere yeterli kontrol, denetim ve gözetimlerin yapılmasını; işyerlerinde oluşan atıkların, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın ilgili mevzuatına uygun olarak bertaraf edilmesini de sağlamalıdır. Bu yönetmeliğe göre işyeri sahibinin risk değerlendirmesi yapması da gerekmektedir [52].

Yönetmeliğe göre işyerinde toz ölçümlerinin yapılmasından işveren sorumludur. İşveren, Genel Müdürlükçe ön yeterlik veya yeterlik belgesi verilen laboratuvarlarca işyerindeki toz ölçümünün yapılmasını sağlar. Ayrıca işveren bu ölçümlerin, risk değerlendirmesi sonucuna göre belirlenen periyodik aralıklarla tekrarlanmasını, ölçüm sonuçlarının belirtilen mesleki maruziyet sınır değerleri dikkate

Tablo 1. Yönetmelikte belirtilen, uluslararası kuruluşlarca yayımlanmış sınır değerler dikkate alınarak belirlenen mesleki maruziyette bazı sınır değerler

Kayaç-mineral	TWA
Asbest	0.1 lif/cm ³
%5 ve daha az SiO ₂ içeren solunabilir toz	2.4 mg/m ³
%5'ten fazla SiO ₂ içeren solunabilir toz	$\frac{10\text{mg}}{\text{m}^3}$ % SiO ₂ +2
Solunabilir toz	5 mg/m ³
Toplam toz	15 mg/m ³

alınarak değerlendirilmesini, işyerinde çalışanların toz maruziyetinin bulunduğu koşullarda herhangi bir değişiklik olduğunda bu ölçümlerin tekrarlanması da sağlamakla yükümlüdür [53]. Tozla Mücadele Yönetmeliği'nde çeşitli mineral ve tozlara mesleki maruziyette sınır değerler uluslararası kuruluşlarca yayımlanan değerler esas alınarak belirlenmiştir (Tablo 1).

mg/m³: 20°C sıcaklıkta ve 101,3 kPa (760 mm cıva basıncı) basınçtaki 1 m³ havada bulunan maddenin miligram cinsinden miktarı.

Ülkemizde solunabilir toz, aerodinamik eşdeğer çapı 0,1–5,0 mikron büyüklüğünde kristal veya amorf yapıda toz ile çapı üç mikrondan küçük, uzunluğu çapının en az üç katı olan lifsi tozları; inert toz ise solunumla akciğerlere ulaşmasına rağmen akciğerlerde yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluk yapmayan tozları tanımlamaktadır. Toz ölçümleri belirtilen bu değerlerin üzerinde çıkan işyerlerinde, toz oluşumunun önlenmesi, tozun çalışma ortamına yayılmadan kaynağında yok edilmesi ve tozun bastırılması gibi yöntemler ile toz yoğunluğu düşürülmeye çalışılır. Bu çalışmalar sonucunda toz ölçümü yenilenip toz yoğunluğunun uyulması gereken değerde olduğu veya altına düştüğü tespit edildiğinde işyerine çalışma izni verilir [54].

Bu Yönetmelik kapsamına giren işyerlerinde 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanununun 15. maddesinde belirtilen durumlarda ve işyeri hekimince belirlenen sıklıkta ILO Uluslararası Pnömkonyoz Radyografileri Sınıflandırılmasına uygun standartlarda akciğer radyografileri çekilir. Asbest ve türleri ile kuvars içeren tozların bulunabileceği işyerlerinde; risk değerlendirmesi ve ölçüm sonuçları ile çalışanların sağlık durumları dikkate alınarak hangi sıklıkta standart akciğer radyografilerinin çekileceği işyeri hekimince belirlenir. İhtiyaç duyulması halinde ileri

tetik ve değerlendirme için, okuyucuya gönderilebilir (Tablo 2).

ILO Uluslararası Pnömkonyoz Değerlendirme Kategorisi Çizelgesine göre değerlendirme sonucunda işveren;

- Kategori 0 olarak değerlendirilenlerin; aralıklı muayenelerle takibinin yapılmasını,
- Kategori 1 ve üzeri olarak değerlendirilenlerin; Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yetkilendirilen sağlık hizmet sunucularına sevkini sağlar.
- Meslek hastalıkları tıbbi tanısında yetkili sağlık kuruluşu, düzenlediği raporların birer örneğini ilgili işverene gönderir [52].

İşveren, ayrıca 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun 16. ve 17. maddelerinde ve 15 Mayıs 2013 tarihli ve 28648 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelikte belirtilen hususlar saklı kalmak kaydıyla çalışanların ve temsilcilerinin eğitim ve bilgilendirilmelerini sağlar. Bu eğitim ve bilgilendirilmelerin özellikle aşağıdaki konuları içermesi gerekmektedir:

- Risk değerlendirmesi sonucunda elde edilen bilgileri
- İşyerinde bulunan tozun çeşidinin tanımlanması, tozdan kaynaklanan sağlık ve güvenlik riskleri, meslek hastalıkları, mesleki maruziyet sınır değerleri ve diğer yasal düzenlemeler hakkında bilgiler,
- Çalışanların kendilerini ve diğer çalışanları tehlikelerden koruması için yapılması gerekenler ve alınacak önlemler,

Tablo 2. ILO uluslararası pnömokonyoz değerlendirme kategorisi çizelgesi

0. Kategori	0/-	0/0	0/1
I. Kategori	1/0	1/1	1/2
II. Kategori	2/1	2/2	2/3
III. Kategori	3/2	3/3	3/+

- Kişisel koruyucu donanımların doğru kullanımı ve bakımı [52].

Kristal silika için; Amerika Ulusal Meslek Güvenliği ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH) tarafından tavsiye edilen maruziyet sınır değeri (REL) 0,05 mg/m³, Amerika Devlet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı (ACGIH) eşik sınır değeri (TLV) 0,025 mg/m³ olarak belirlemiştir. Sağlığa veya hayata kesinlikle zararlı olan kristal silika düzeyi ise NIOSH tarafından 50 mg/m³ olarak tespit edilmiştir. İçeriği analiz edilmemiş solunabilir tozlar için sınır değer OSHA tarafından 5 mg/m³ olarak, ACGIH tarafından ise 3 mg/m³ olarak belirlenmiştir [53]. (Tablo 3).

Avrupa'daki bazı ülkelerde kristal silikaya ilişkin maruziyet sınırları Tablo 4'de gösterilmiştir [54].

15 Ağustos 2009 tarihli ve 27320 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan İşyeri Sağlık ve Güvenlik Birimleri ile Ortak Sağlık ve Güvenlik Birimleri Hakkında Yönetmeliğin 57. maddesi uyarınca oluşturulan Tehlike Sınıfı Belirleme Komisyonunun görüşleri doğrultusunda işyerleri iş sağlığı ve güvenliği açısından az tehlikeli işler, tehlikeli işler ve çok tehlikeli işler olarak sınıflara ayrılmıştır. Buna göre silika maruziyeti söz konusu olan çini, porselen, fayans ve seramik ve pişmiş topraktan kapacak imali tehlikeli işler sınıfında yer alırken, taş ocaklarında yapılan işler (taş çıkarma, kırma ve taş ocağında yapılan kesme işleri), mermer ocakları ve blok mermer işlenmesi, asfalt, bitüm, alçı taşı, mika, kuvars, zımpara ve lüle taşı gibi metal olmayan maddelerin çıkarılması ve bunlarla ilgili işler, cam ve camdan mamul eşya ve ayna imali (gözlük ve optik camları hariç), taş yontma, öğütme ve kırma işleri çok tehlikeli işler sınıfında yer almaktadır [55].

Ülkemizde meslek hastalıkları listesi ise Sosyal Sigortalar Kanunu Sağlık İşlemleri Tüzüğü'nde yer almaktadır. Bu tüzükte meslek hastalıkları;

A. Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları,

- B. Mesleki cilt hastalıkları,
- C. Pnömokonyozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları,
- D. Mesleki bulaşıcı hastalıklar,
- E. Fizik etkenlerle olan meslek hastalıkları olmak üzere 5 grupta toplanmıştır.

Pnömokonyozun meslek hastalığı sayılabilmesi için, sigortalının, havasında pnömokonyoz yapacak yoğunluk ve nitelikte toz bulunan yeraltı veya yerüstü işyerlerinde toplam olarak en az 3 yıl çalışmış olması şarttır. Ancak, havasında yüksek yoğunlukta ve pnömokonyoz yapacak nitelikte toz bulunan yeraltı veya yerüstü işyerlerinde meydana gelmiş, klinik veya radyolojik bulgular ve laboratuvar muayeneleriyle hızla ilerlediği saptanmış olgularda Sosyal Sigortalar Yüksek Sağlık Kurulu'nun onayı sağlanmak koşuluyla 3 yıllık süre azaltılabilmektedir.

Meslek hastalığı tanısı konulması için gerekenler tüzükte şu şekilde belirlenmiştir;

- Hastalıkla çalışmanın veya çalışma ortamının arasında zorunlu nedensellik bağı olması,
- Kişinin SGK sigortası olması,
- Hastalığın, meslek hastalıkları listesinde yer alması,
- Kişide ilgili hastalık maruziyet değerinin üstünde maruziyetinin olması,
- Hastalığın yükümlülük süresi içerisinde ortaya çıkması,
- Hastalığın yetkili hastanelerde hekim raporuyla belirlenmesi ve sağlık kurulu tarafından onaylanması gerekmektedir [56].

Sonuç olarak bir hastalığın, meslek hastalığı olarak kabul edilip edilmemesi, sürekli iş göremezlik dere-

Tablo 3. Uluslararası kuruluşlarca kristal silikaya ve solunabilir toza ilişkin mesleki maruziyet limitleri

Kuruluş	Madde	Mesleki maruziyet limitleri
NIOSH		0,05 mg/m ³
ACGIH	Kristal silika	0,025 mg/m ³
OSHA		0,05 mg/m ³
ACGIH	Solunabilir toz	3 mg/m ³
OSHA		5 mg/m ³

Tablo 4. Avrupa ülkelerinde kristal silikaya ilişkin mesleki maruziyet limitleri

Ülke	Mesleki maruziyet limitleri (TWA) (mg/m ³)
Avusturya	0,15
Belçika	0,1
Bulgaristan	0,07
Çek Cumhuriyeti	0,1
Danimarka	0,1
Estonya	0,1
Finlandiya	0,2
Fransa	0,1
Yunanistan	0,1
Macaristan	0,15
İrlanda	0,05
İtalya	0,025
Litvanya	0,1
Lüksemburg	0,15
Hollanda	0,075
Norveç	0,1
Polonya	0,3
Portekiz	0,25
Romanya	0,1
Slovakya	0,1
Slovenya	0,15
İspanya	0,1
İsveç	0,1
İsviçre	0,15
İngiltere	0,1

cesi, sürekli iş göremezlik geliri almakta iken vefat eden sigortalının ölümünün meslek hastalığı sonucu olup olmadığı konularındaki tespit ve nihai karar işlemleri SGK Sağlık Kurulu tarafından yerine getirilmektedir. İstisnai durumlarda meslek hastalıkları listesinde yer almayan bir hastalık, SGK tarafından incelenip meslek hastalığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca SGK tarafından, maruziyet değerleri vakaya göre değiştirilebilmektedir. Tüzükte yükümlülük süresi, sigortalının meslek hastalığına sebep olan işinden fiilen ayrıldığı tarih ile meslek hastalığının ortaya çıktığı tarih arasında geçen en uzun süreyi ifade etmektedir. Akut silikozis için yükümlülük süresi 1 ay, kronik silikozis için 10 yıl olarak belirlenmiştir [56, 57].

SGK tarafında yapılan en yeni istatistiklere göre, 2014 yılında toplam 470 erkek ve 24 kadına meslek hastalığı tanısı konulmuştur. İstatistikler solunum sistemi hastalıkları açısından incelendiğinde, 112 erkek (% 23,82) ve 3 kadının (%12,5) solunum sistemi rahatsızlıkları bakımından meslek hastası tanısı aldığı görülmektedir. Bunlardan 16 erkekte kömür işçisi pnömokonyozu, 3 erkekte asbest ve diğer mineral liflerine bağlı pnömokonyoz, 80 erkek 2 kadın olmak üzere 82 kişide diğer silisyum içeren tozlara bağlı pnömokonyoz görülürken, pudraya bağlı pnömokonyoz (talkozis) olgusu hiç görülmemiştir. Bu istatistiklere göre 2014 yılında solunum sistemine bağlı meslek hastalığına yakalanan erkeklerin % 74'ünün, kadınlardan ise % 66,6'sının pnömokonyoz olduğu görülmektedir [58]. Ülkemizde meslek hastalıklarının tanısı ve bildirimindeki eksikler, uluslararası kuruluşlar ile ülkemizde kabul edilen meslek hastalıkları arasındaki kapsam farklılıkları ve meslek hastalıklarının tıbbi kapsamı ile SGK kapsamı arasındaki farklar, var olan tablonun net olarak görülmesini engellemektedir [57].

6. Sonuç

Kristal silika yeryüzünde çok yaygın olarak bulunmaktadır. IARC tarafından Grup 1 insan karsinojeni olarak sınıflandırılan kristal silikanın toksik etkilerinden korunulması için toksisite mekanizmasının ve toksik dozlarının tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde silika maruziyeti nedeniyle gelişen başta silikozis olmak üzere çeşitli hastalıklar halen devam eden bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Alınan iş güvenliği önlemleri ve tozla mücadele ile yasal hükümlerinin uygulamadaki etkilerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bütün bu hedeflere ulaşabilmenin yolu bilimsel araştırmadan geçmektedir.

Silika, mesleki toksik madde olarak en çok çalışılan maddelerden biri olmasına rağmen silikozis ve karsinojenik etkisi gibi etkilerinin mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Literatür incelendiğinde şu konuların aydınlatılmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir:

- Silika maruziyetine bağlı olarak gelişen akciğer hastalıklarının erken göstergelerinin geliştirilmesi ve bu hastalıkların tanımlanabilmesi için girişimsel olmayan basit değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi,
- Silikotik nodüllerin, otoimmün hastalıkların ve DNA hasarının mekanizmasının aydınlatılması,
- Silika polimorflarının toksisitesi ve patojenitesinin karşılaştırılıp silika partiküllerinin yüzey özelliklerinin toksisiteye etkisinin değerlendirilmesi,
- Silikanın karsinojenitede başlatıcı mı geliştirici mi olduğunun belirlenmesi ve doz-cevap ilişkisinin ortaya konulması,
- Fibrozis gelişiminde bireysel yatkınlıkların etkilerinin ortaya konulabilmesi için hayvan modellerinin geliştirilmesi,
- Ulusal ve uluslararası silikozis prevalans ve insidans verilerinin toplanarak, koruyucu tedbirlerinin yeterliliğinin değerlendirilmesi,
- İş yerinde silika ile birlikte maruz kalınan diğer kimyasal maddelerinin sinerjistik etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi.

Sonuç olarak, silika maruziyetinin ve toksisitesinin azaltılabilmesi için birden çok, *in vitro* ve *in vivo* yöntem paralel olarak, silika maruziyetinin hedef dokuları da dikkate alınarak kullanılmalıdır. Ayrıca toz maruziyetinin yoğun olduğu işyerlerinde ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler ile öngörülen toz ölçümleri tarafsız laboratuvarlar tarafından düzenli olarak yapılmalıdır. Toz maruziyetinin azaltılması için, iyi havalandırma gibi mühendislik uygulamaları, tozu kaynağında yok etmek için su sisi gibi uygulamalar hayata geçirilmeli, işçilerin için toza karşı etkili eldiven, maske, gözlük ve özel elbise kullanması sağlanmalıdır. Bunlara ek olarak işyeri hekimlerine, işveren, işçiler ve diğer ilgili kişilere yönelik eğitim programları düzenlenmesi de silika maruziyetini ve bu maruziyete bağlı toksik etkileri azaltmak açısından son derece önemlidir.

Kaynaklar

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-aramid Fibers, Lyon: IARC; 1997.
2. Kocbach A, Li Y, Yttri KE, Cassee FR, Schwarze PE, Namork E: Physicochemical characterisation of combustion particles from vehicle exhaust and residential wood smoke. *Particle and fibre toxicology* 2006;3(1):1-10.
3. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH Hazard Review-Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica, Cincinnati: NIOSH; 2002.
4. Weill H, Jones R, Parkes W: Silicosis and related diseases. Occupational lung disorders. Butterworth-Heinemann Ltd; London, England, 1994.
5. Seiler HG, Sigel H, Sigel A: Handbook on toxicity of inorganic compounds. Marcel Dekker; New York, United States, 1988.
6. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica-Review of Health Effects Literature and Preliminary Quantitative Risk Assessment, Washington: OSHA; 2010.
7. Flörke OW, Graetsch HA, Brunk F, Benda L, Paschen S, Bergna HE, et al. Silica Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; Weinheim, Germany, 2008.
8. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis: The American review of respiratory disease 1976;113(5):643-65.
9. Castranova V, Vallyathan V, Ramsey DM, McLaurin JL, Pack D, Leonard S, et al. Augmentation of pulmonary reactions to quartz inhalation by trace amounts of iron-containing particles. *Environmental health perspectives* 1997;105 Suppl 5:1319-24.
10. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF, et al. Freshly fractured quartz inhalation leads to enhanced lung injury and inflammation. Potential role of free radicals. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;152(3):1003-9.
11. Hessel P, Sluis-Cremer G, Hnizdo E, Faure M, Thomas RG, Wiles F. Progression of silicosis in relation to silica dust exposure. *Annals of Occupational Hygiene* 1988;32(inhaled particles VI):689-96.
12. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Baskind E, Murray J: Emphysema and airway obstruction in non-smoking South African gold miners with long exposure to silica dust. *Occupational and environmental medicine* 1994;51(8):557-63.
13. Hnizdo E, Murray J, Klempman S: Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax* 1997;52(3):271-5.
14. Kreiss K, Zhen B: Risk of silicosis in a Colorado mining community. *American journal of industrial medicine* 1996;30(5):529-39.
15. Graham WG, Ashikaga T, Hemenway D, Weaver S: Radiographic abnormalities in Vermont granite workers exposed to low levels of granite dust. *Chest* 1991;100(6):1507-15.
16. Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG: Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study. *American journal of industrial medicine* 1993;24(4):427-45.
17. Buchanan D, Miller B, Soutar C: Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis. *Occupational and environmental medicine* 2003;60(3):159-64.
18. Chen W, Zhuang Z, Attfield M, Chen B, Gao P, Harrison J, et al. Exposure to silica and silicosis among tin miners in China: exposure-response analyses and risk assessment. *Occupational and environmental medicine* 2001;58(1):31-7.
19. Park R, Rice F, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H: Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occupational and environmental medicine* 2002;59(1):36-43.
20. Yang H, Yang L, Zhang J, Chen J: Natural course of silicosis in dust-exposed workers. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences* 2006;26(2):257-60.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report, Silicosis Mortality, Prevention, and Control. Atlanta: CDC; 2005.
22. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Work-related lung disease surveillance report 2007. NIOSH; Morganton, North Carolina, United States, 2008.
23. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King Jr TE, Schraufnagel D, Murray JF, et al. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Elsevier Inc.; Philadelphia, Pennsylvania, United States, 2010.
24. Beckett W, Abraham J, Becklake M, Christiani D, Cowie R, Davis G, et al. Adverse effects of crystalline silica exposure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:7.
25. Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States. *Occupational and environmental medicine* 2003;60(2):122-9.

26. Hnizdo E, Murray J: Risk of pulmonary tuberculosis relative to silicosis and exposure to silica dust in South African gold miners. *Occupational and environmental medicine* 1998;55(7):496-502.
27. teWaternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M, et al. Tuberculosis and silica exposure in South African gold miners. *Occupational and environmental medicine* 2006;63(3):187-92.
28. Cowie RL: The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150(5 Pt 1):1460-2.
29. Sherson D, Lander F: Morbidity of pulmonary tuberculosis among silicotic and nonsilicotic foundry workers in Denmark. *Journal of occupational medicine : official publication of the Industrial Medical Association* 1990;32(2):110-3.
30. Charalambous S, Churchyard GJ, Murray J, De Cock KM, Corbett EL: Persistent radiological changes following miliary tuberculosis in miners exposed to silica dust. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 2001;5(11):1044-50.
31. Anandan S, Othman M, Cheong I, Chin G: Scleroderma secondary to silica exposure--a case report. *Singapore medical journal* 1995;36(5):559-61.
32. Masson C, Audran M, Pascaretti C, Chevailler A, Subra JF, Tuchais E, et al. Silica-associated systemic erythematosus lupus or mineral dust lupus? *Lupus* 1997;6(1):1-3.
33. Haustein UF, Anderegg U: Silica induced scleroderma--clinical and experimental aspects. *The Journal of rheumatology* 1998;25(10):1917-26.
34. Kallenberg CG. Renal disease--another effect of silica exposure? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1995;10(7):1117-9.
35. Wilke R, Salisbury S, Abdel-Rahman E, Brazy P: Lupus-like autoimmune disease associated with silicosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;11(9):1835-8.
36. Wilke RA. Occupational exposure to silica and end-stage renal disease. *JAMA* 1997;278(7):546-7.
37. Castranova V: Signaling pathways controlling the production of inflammatory mediators in response to crystalline silica exposure: role of reactive oxygen/nitrogen species. *Free radical biology & medicine* 2004;37(7):916-25.
38. Johnston CJ, Driscoll KE, Finkelstein JN, Baggs R, O'Reilly MA, Carter J, et al. Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2000;56(2):405-13.
39. Bonassi S, Milić M, Neri M: Frequency of micronuclei and other biomarkers of DNA damage in populations exposed to dusts, asbestos and other fibers. A systematic review. *Mutat Res.* 2016; 770(Pt A):106-18.
40. Borm PJ, Tran L, Donaldson K: The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit Rev Toxicol* 2011; 41(9):756-70.
41. Schins RP: Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal Toxicol.* 2002;14(1):57-78.
42. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs on the Evaluation of Cracinogetic Risks to Humans. 25 May 2017. Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php [Website]
43. American Throic Society (ATS) Adverse Effects of Crystalline Silica Exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:761-68.
44. Anlar HG, Taner G, Bacanlı M, Iritas S, Kurt T, Tutkun E, Yilmaz OH, Basaran N: Assessment of DNA damage in ceramic workers. *Mutagenesis.* 2017 Jul 19. doi: 10.1093/mutage/gex016. [Epub ahead of print]
45. Başaran N, Shubair M, Ündeğer Ü, Canpınar H, Kars A. Alterations in Immune Parameters in Foundry and Pottery Workers. *Toxicology.* 2002;178(2): 81-8.
46. Başaran N, Shubair M, Undeger U, Kars A. Monitoring of DNA Damage in Foundry and Pottery Workers Exposed to Silica by the Alkaline Comet Assay. *American Journal of Industrial Medicine.* 2003;43(6): 602-10.
47. Demircigil GC, Coskun E, Vidinli N, Erbay Y, Yilmaz M, Cimrin A, et al. Increased Micronucleus Frequencies in Surrogate and Target Cells from Workers Exposed to Crystalline Silica-containing Dust. *Mutagenesis.* 2010;25(2): 163-9.
48. Cocco P, Ward MH, Buiatti E: Occupational risk factors for gastric cancer: an overview. *Epidemiologic reviews* 1996;18(2):218-34.
49. Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT: Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *International journal of cancer* 1996;67(2):194-8.
50. Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, et al. Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dusts. *American journal of industrial medicine* 1999;35(3):272-80.
51. 5510 Sayılı Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. 26200 Sayılı Resmi Gazete; 2006.
52. Tozla Mücadele Yönetmeliği. 28812 Sayılı Resmi Gazete; 2013.
53. İş Sağlığı ve Güvenliğine İlişkin Tehlike Sınıfları Listesi Tebliği. 27417 Sayılı Resmi Gazete; 2009.

54. Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri Tüzüğü. 14223 Sayılı Resmi Gazete; 1972.
55. Occupational Safety & Health Administration (OSHA). Silica, Crystalline Quartz (Respirable Fraction). [Internet]. 2012. [Erişim tarihi 1 Haziran 2016]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_266740.html
56. Industrial Minerals (IMA Europe). Occupational Exposure Limits in mg/m³ 8 hours TWA–Respirable dust- in EU 271 + Norway & Switzerland. [Internet]. 2010. [Erişim tarihi 10 Haziran 2016]. Erişim adresi: http://www.ima-europe.eu/sites/ima-europe.eu/files/publications/OEL_FULL_TABLE_May_2010_Europe.pdf
57. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı Meslek Hastalıkları Rehberi. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı; Ankara: 2013.
58. Sosyal Güvenlik Kurumu. 2014 Yılı İstatistik Yıllığı. Sosyal Güvenlik Kurumu; Ankara, 2015.