GAZİ ÜNİVERSİTESİ

Gazi

1926

AKARYAKIT İSTASYONUNDA KİMYASALLARA MARUZİYETİN ANALİTİK BİYOİZLENMESİ

Kerem ŞENTÜRK

DOKTORA TEZİ

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

EYLÜL 2023

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Kerem ŞENTÜRK
21/09/2023

AKARYAKIT İSTASYONUNDA KİMYASALLARA MARUZİYETİN ANALİTİK BİYOİZLENMESİ

(Doktora Tezi)

Kerem ŞENTÜRK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Eylül 2023

ÖZET

Akaryakıt istasyonlarında satışı olan başlıca yakıtlar benzin, motorin ve lpg (liquified petroleum gas) olarak sıralanmaktadırlar. Özellikle benzin içeriğinde bulunan ve düşük kaynama noktasına sahip olan uçucu organik bileşiklerin akaryakıt istasyonu çalışanları tarafından inhalasyon yoluyla bu kimyasallara maruziyet söz konusu olmaktadır. Bu açıdan özellikle benzin içeriğinde bulunan benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen (BTEX) maruziyetinin akaryakıt istasyonu çalışanlarında olabileceği öngörülmektedir. Söz konusu uçucu organik bileşiklerin çeşitli toksisiteleri mevcuttur. Benzen, Uluslaraarası kanser Araştırma Ajansı (International Agency on Cancer Research) IARC'a göre insan karsinojenidir (Grup 1). Ayrıca benzenin genotoksik, nörotoksik, immünotoksik etkileri söz konusudur. Toluen ise IARC tarafından Grup 3, "insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılamaz" şeklinde belirtilmiştir. Toluenin mutajenik, teratojenik ve embriyotoksik etkileri mevcuttur. Etilbenzen IARC tarafından Grup 2B, "insanlar için olası karsinojen" olarak sınıflandırılmıştır. Etilbenzen küçük konsantrasyonlarda bile mukoz membranlarda, burunda ve gözlerde tahriş yapmaktadır ve yüksek konsantrasyonlarda ise narkotik etki göstermektedir. Ksilen ise IARC'a göre Grup 3, "insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılamaz" şeklinde gruplandırılmıştır. Bu kimyasallara mesleki maruziyetin boyutunun ölçülmesi açısından biyolojik izleme önem taşımaktadır. Biyolojik materyalde (idrar) bu kimyasalların konsantrasyonlarının belirlenmesi ve kontrol grubuna göre kıyaslanması maruziyetin boyutu hakkında fikir vermektedir. Sunulan bu tez çalışmasında akaryakıt istasyonlarında maruz kalınabilecek majör kimyasalları/solvanları akaryakıt istasyonunda çalışanların idrarlarındaki ana metabolitleri ölçülerek maruziyetin boyutunun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla idrar örneklerinde trans-trans mukonik asit (TTMA benzen metaboliti), s-fenil merkaptürik asit (SPMA benzen metaboliti), hippürik asit (HA toluen metaboliti), mandelik asit (MA etilbenzen metaboliti) ve metil hippürik asit (MHA ksilen metaboliti) düzeyleri Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid; HPLC) cihazı ve ultraviole dedektörle tespit edilmiştir. İstatiksel analiz sonuçlarına göre tüm faktörler değerlendirildikten sonra kontrol grubuna göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın trans-trans mukonik asit açısından eşik değerlerin (>6,353) üzerinde olma riskini 3,888 kat (%95 GA (GA): 1,095-13,801) artırdığı görülmüştür (p=0,036). S-fenil merkaptürik asit için eşik değerlerin (>10,780) aşılmış olması riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen tüm faktörler hesaba katıldığında akaryakıt istasyonunda çalışmış olmanın S-fenil merkaptürik asit metaboliti açısından etkisinin olmadığı görülmüştür (OO=2,043; %95 GA: 0,666-6,270 ve p=0,212). Hippürik asit için ise benzer şekilde eşik değerlerin (>10,257) aşılmış olması riski üzerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen tüm faktörler devreye girdiğinde akaryakıt istasyonunda çalışmış olmanın etkisinin olmadığı görülmüştür (OO=2,911; %95 GA: 0,914-9,268 ve p=0,071). Kontrol grubuna göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın mandelik asit için eşik değerlerin (>5,328) üzerinde olma riskini 4,349 kat (%95 GA: 1,349-14,020) artırdığı gözlenmiştir (p=0,014). Kontrol grubuna göre akaryakıt istasyonunda çalışıyor olmanın (maruziyet grubunda) metil hippürik asit için ise açısından eşik değerlerin (>4,815) üzerinde olma riskini 6,197 kat (%95 GA: 1,807-21,248) artırdığı görülmüştür (p=0,004). Ayrıca diğer tüm faktörler devre dışı bırakıldığında sigara içiminin tüm metabolitlerin düzeylerini istatiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı da gözlenmiştir.

Bilim Kodu : 1021
Anahtar Kelimeler : Benzin, benzen, toluen, ksilen ve uçucu organik bileşik, mesleki maruziyet, HPLC
Sayfa Adedi : 89
Danışman : Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

ANALYTICAL BIOMONITORING OF EXPOSURE TO CHEMICALS IN PETROL STATIONS

(Ph. D. Thesis)

Kerem ŞENTÜRK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

September 2023

ABSTRACT

The main fuels sold at gas stations are listed as gasoline, diesel and lpg (liquified petroleum gas). The employees of the fuel stations are exposed to the volatile organic compounds, which are contained especially in gasoline and have a low boiling point, by inhalation. In this respect, it is predicted that the exposure of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) in the gasoline content may occur in the employees of the fuel station. The mentioned volatile organic compounds have certain toxicities. Benzene is a human carcinogen (Group 1) according to the IARC. In addition, benzene has genotoxic, neurotoxic and immunotoxic effects. Toluene is defined by IARC as Group 3, “not classifiable as a human carcinogen”. Toluene has mutagenic, teratogenic and embryotoxic effects. Ethylbenzene has been classified by the IARC as Group 2B, "possible human carcinogen". Ethylbenzene is irritating to mucous membranes, nose and eyes even in small concentrations. Ethylbenzene has a narcotic effect at high concentrations. Xylene is grouped as Group 3, "not classifiable as a human carcinogen" according to the IARC. Biological monitoring is important in terms of measuring the extent of occupational exposure to these chemicals. Determining the concentrations of these chemicals in biological material (urine samples) and comparing them with the control group gives us an idea about the extent of exposure. In this thesis, it is aimed to determine the extent of chemical exposure at fuel stations by measuring the main metabolites of these chemicals in the urine of employees at the fuel station. For this purpose, trans-trans muconic acid (TTMA benzene metabolite), s-phenyl mercapturic acid (SPMA benzene metabolite), hippuric acid (HA toluene metabolite), mandelic acid (MA ethylbenzene metabolite) and methyl hippuric acid (MHA xylene metabolite) levels were determinated with HPLC device and ultraviolet detector in urine samples . After evaluating all the factors, according to the statistical analysis results, it was observed that working at a fuel station (in the exposure group) increased the risk of exceeding the threshold values (>6,353) for trans-trans muconic acid 3.888 times (95% Confidence Interval: 1.095-13.801) compared to the control group (p =0.036). Although the risk of exceeding the threshold values was statistically significant (>10,780) for s-phenyl mercapturic acid, when all factors were activated there was no effect of working at a fuel station (Odds ratio=2.043; 95% Confidence Interval: 0.666-6.270 and p=0.212). Similarly, for hippuric acid, although the risk of exceeding the threshold values was statistically significant (>10,257), when all factors were activated there was no effect of working at a fuel station (Odds ratio; OR) =2.911; 95% Confidence Interval: 0.914-9.268 and p= 0.071). It was observed that working at a fuel station (in the exposure group) increased the risk of exceeding the threshold values (>5,328) for mandelic acid 4.349 times (95% Confidence Interval: 1.349-14.020) compared to the control group (p=0.014). It was observed that working at a fuel station (in the exposure group) increased the risk of exceeding the threshold values (>4,815) for methyl hippuric acid 6.197 times (95% Confidence Interval: 1.807-21.248) compared to the control group (p=0.004). It was also observed that smoking significantly increased the levels of all metabolites when all other factors were excluded.

Science Code : 1021
Key words : Gasoline, benzene, toluene, xylene and volatile organic compound, occupational exposure, HPLC
Page Number : 89
Supervisor : Prof. Dr. Bensu KARAHALİL

TEŞEKKÜR

Farmasötik toksikoloji alanındaki tüm çalışmalarımda ilgi ve desteğini gördüğüm, doktora tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Prof.Dr. Bensu KARAHALİL'e,

HPLC analizlerinin bütün sürecinde yardımcı olan Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Mustafa Abdullah YILMAZ'a,

İstatiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı biyoistatistik uzmanı Salih ERGÖÇEN'e,

Tüm doktora sürecinde her türlü konuda yardımcı olan Arş.Gör.Dr. Aylin ELKAMA'ya,

Tez çalışmam kapsamında numunelerimi toplamamda emeği ve yardımları geçen başta Dr. Öğretim Üyesi Serkan YİĞİTKAN olmak üzere tüm herkese,

Tez çalışma sürecinde her türlü desteği esirgemeyen aileme ve dostlarıma,

Doktora tez çalışmama desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne (Proje No: 02/2019-20),

Sevgi ve saygılarımla teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ ix

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

RESİMLERİN LİSTESİ xii

SİMGELER VE KISALTMALAR xiii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 5

2.1. Akaryakıt İstasyonlarında Bulunan Kimyasallar 5

2.1.1. Benzin 5

2.1.2. Motorin 6

2.1.3. LPG 6

2.1.4. Benzin, motorin ve LPG bileşiminde bulunan kimyasallar 6

2.2. Benzin İstasyonu Çalışanlarında Olası Advers Sağlık Etkileri 16

2.3. Benzin İstasyonundaki Kimyasallara Çalışanların Maruziyetinin Biyoizlenmesi İçin Yöntemler 18

2.3.1.Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) 18

2.3.2. Gaz kromatografisi-kütle spektrometri (GC-MS) 21

2.3.3. Başka cihazlı-cihazsız btex miktarı ölçen yöntemler 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM 25

3.1. Kontrol ve Deney Gruplarının Seçimi 25

3.2. Biyolojik Materyalin Toplanması 25

3.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) 26

Sayfa

3.3.1. Kullanılan cihaz, alet ve sarf malzemeler 27

3.3.2. Kullanılan kimyasallar 27

3.3.3. Kullanılan çözeltiler 28

3.3.4. Deneyin yapılışı 31

3.4. İstatistiksel Analizler 46

4. BULGULAR 47

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular 47

5. TARTIŞMA 69

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 73

KAYNAKLAR 75

EKLER 81

Ek-1 Etik Kurul Kabulü 82

EK-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol Grubu) 83

EK-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Maruziyet Grubu) 84

EK-4 Kontrol Grubu Anket Formu 85

EK-5 Maruziyet Grubu Anket Formu 87

ÖZGEÇMİŞ 89

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge		Sayfa
Çizelge 3.1.	Metabolitlerin kısaltması ve muhtemel öncü bileşikler	34
Çizelge 3.2.	Ölçülecek metabolitlerin analizi için HPLC çalışma koşulları	37
Çizelge 3.3.	Kontrol grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)	40
Çizelge 3.4.	Maruziyet grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)	42
Çizelge 3.5.	Kontrol grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri.	43
Çizelge 3.6.	Maruziyet grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri.	44
Çizelge 4.1.	Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik ve klinik özellikleri.	47
Çizelge 4.2.	Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların demografik özellikleri.	48
Çizelge 4.3.	Kontrol ve maruziyet gruplarına göre tespit edilen metabolitlerin ortalama miktarları	49
Çizelge 4.4.	Tüm vakalar içerisinde TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler	49
Çizelge 4.5.	Tüm vakaların demografik özellikleri ile TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	49
Çizelge 4.6.	Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre TTMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	51
Çizelge 4.7.	Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	54
Çizelge 4.8.	Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre HA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	57
Çizelge 4.9.	Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MHA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	60
Çizelge 4.10.	Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre SPMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar	63
Çizelge 4.11.	TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi	65

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 4.12. Diğer tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi 66

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Kreatinin ölçümü için kalibrasyon eğrisi ve denklemi 33

Şekil 3.2. Trans-trans mukonik asit (TTMA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi 34

Şekil 3.3. Mandelik asit (MA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi.... 35

Şekil 3.4. Hippürik asit (HA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi 35

Şekil 3.5. Metil hippürik asit (MHA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi..... 36

Şekil 3.6. S-fenil merkaptürik asit (SPMA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi 36

Şekil 3.7. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan TTMA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)……. 38

Şekil 3.8. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan MA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)…… 38

Şekil 3.9. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan HA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)…… 39

Şekil 3.10. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan MHA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)…… 39

Şekil 3.11. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan SPMA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)…… 40

Şekil 4.1. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların TTMA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik 52

Şekil 4.2. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların MA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik 55

Şekil 4.3. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların HA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik 58

Şekil 4.4. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların MHA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik 61

Şekil 4.5. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların SPMA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik 64

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim **Sayfa**

Resim 3.1. HPLC cihazının bölümleri 26

Resim 3.1. Çalışmada kullanılan HPLC cihazı 26

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklama**
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µg	Mikrogram
µg/L	Mikrogram/litre
µg/m^3	Mikrogram/metreküp
µl	Mikrolitre
µm	Mikrometre
‰	Binde
g/cm^3	Gram/santimetreküp
kcal/kg	Kilokalori/kilogram
mg	Miligram
mg/cm^2	Miligram/santimetrekare
ml	Mililitre
mm	Milimetre
nm	Nanometre
ppm	Milyonda bir
v/v	Hacim/hacim

Kısaltmalar	**Açıklama**
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACGIH	Amerikan Hükümeti Endüstriyel Hijyenistler Konferansı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CYP	Sitokrom P-450
GA	Güvenlik Aralığı
GC	Gaz Kromatografisi
GC/MS	Gaz kromatografisi/kütle spektrofotometrisi

Kısaltmalar	Açıklama
HA	Hippürik Asit
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
LOD	Deteksiyon Limiti
LOQ	Ölçülebilirlik Limiti
LPG	Sıvılaştırılmış Petrol Gazı
MA	Mandelik Asit
MHA	Metil Hippürik Asit
NIOSH	Ulusal İşçi Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü
OO	Odds Oranı
OSHA	Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi
PAH	Polisiklik Aromatik Hidrokrbonlar
SPMA	S-fenil Merkaptürik Asit
TTMA	Trans-trans Mukonik Asit
TWA	Zaman Ağırlıklı Ortalama
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Sağlık, sadece sakatlık ve hastalığın olmayışı değil, bedenen ruhen ve sosyal olarak tam bir iyilik halidir. Birçok kimyasal madde sağlığımızı değişen derecelerde etkileyebilmektedir. Bugün dünyada 10 milyonun üzerinde farklı yapıda kimyasal madde vardır ve bu kimyasallara ilave olarak her yıl 1000'in üzerinde yeni kimyasal piyasaya sunulmaktadır. Kimyasallar günlük hayatımızı kolaylaştırdığı için birçok sektörde (sanayi, tarım, ilaç endüstrisi vb.) ve yaşamımızın önemli parçası olan gıdalarda ve birçok alanda artarak kullanılmaktadır. Kimyasallar bir yandan hayatımızı kolaylaştırırken, yani kimyasallardan faydalanılırken, diğer yandan zararları olmaktadır. Bu nedenle kimyasal maddeler iyi bir şekilde yönetilerek bu maddelerden sağlığımıza zarar vermeden faydalanılmalıdır. Özellikle kimyasal maddelere kronik olarak maruziyetin söz konusu olduğu mesleki maruziyetin kontrol edilmesi işçi sağlığı açısından son derece önemlidir. Sunulan tez konusu akaryakıt istasyonlarda çalışan pompa görevlilerinin mesleki maruziyetinin tespit edilmesi ve değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Akaryakıt istasyonları da diğer birçok sektörde olduğu gibi sağlık yönünden risklerin olabileceği iş yeri alanlarından biri olarak yer almaktadır. Akaryakıt istasyonunda çalışan pompa görevlileri farklı kimyasallara mesleki maruziyet nedeniyle sağlık açısından risk oluşturmaktadır. Akaryakıt istasyonu pompa görevlilerinin çeşitli kimyasallara maruziyeti akaryakıt doldurma esnasında ve taşıtlardan kaynaklı egzoz dumanına maruziyet sonucu meydana gelmektedir. Bu maruziyetler bazı kimyasal maddelerin toksik olduklarından sağlığa zararlı etkileri açısından riskli olabileceğini göstermektedir. Benzen başta olmak üzere akaryakıt istasyonunda solunan birçok kimyasalın karsinojenik ve genotoksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (World Health Organisation; WHO) bağlı Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer; IARC) tarafından akaryakıt istasyonlarında olası maruz kalınan bazı kimyasallar yeterli hayvan ya da insan verilerine göre karsinojen olarak sınıflandırılmışlardır. Bunun dışında benzen ve diğer organik çözücüler akciğere toksik ve böbreklerde, karaciğerde ve merkezi sinir sistemi ve hematolojik sistemde hasarlara sebep olabilmektedir (Thomas ve diğerleri, 2020; Lynge ve diğerleri, 1997; Shaikh ve diğerleri, 2018; Pandey ve diğerleri, 2008; Mukherjee ve diğerleri, 2016). Bu tür organik çözücülerin her gün ve uzun süreli olarak solunması merkezi sinir sisteminde hasarlara, gözde tahrişe, kemik iliği hasarına ve deri lezyonlarına yol açabilir (ILO, 1998).

Kronik maruziyetin kaçınılmaz olduğu mesleki maruziyetlerde, sunulan tezde söz konusu olan akaryakıt istasyonlarında maruz kalınan kimyasalların biyoizleme yöntemleri ile maruziyet düzeyleri tespit edilebilmektedir. Bu maruziyet düzeyleri akaryakıt istasyonlarında maruziyetin olduğu kimyasallar ve çözücülere maruziyeti olmayan kontrol grubuna göre kıyaslanarak maruziyetin boyutu belirlenebilmektedir (Mukherjee ve diğerleri, 2016).

Akaryakıt istasyonlarında solunan başta benzen olmak üzere çeşitli kimyasalların ortamda bulunması gereken sınır değerleri çeşitli kamu düzenlemeleri ile belirlenmiştir. Bu düzenlemeler ve referans limit değerler Türkiye'de Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Tedbirleri Hakkındaki Yönetmelik (Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik 2013) ve Kanserojen ve Mutajen Maddelerle Çalışılırken Alınacak Sağlık ve Güvenlik Tedbirleri Hakkındaki Yönetmelik (Kanserojen ve Mutajen Maddelerle Çalışmalarda Alınacak Sağlık ve Güvenlik Tedbirleri Hakkında Yönetmelik 2013) tarafından Zaman Ağırlıklı Ortalama (Time-Weighted Average; TWA - günde 8 saat haftada 40 saat boyunca ortalaması alınan havadaki toksik madde konsantrasyonlarıdır) olarak belirlenmiştir. Mesleki maruziyet limit refererans değerleri TWA olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (Occupational Safety and Health Administration; OSHA, t.y.) ve Ulusal İşçi Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (National Institute for Occupational Safety; NIOSH, 1994) ve Amerikan Hükümeti Endüstriyel Hijyenistler Konferansı (American Conference of Governmental Industrial Hygienists; ACGIH, 2023) tarafından düzenlendiği görülmektedir. Bu kimyasalların solunan hava ortamında referans limit değerlerin altında bulunmasının sağlık üzerinde herhangi bir olumsuz etki oluşturmadığı öngörülmektedir.

Akaryakıt istasyonlarında maruz kalınan kimyasallar başta benzen olmak üzere toluen, ksilen, etilbenzen, hegzan, etanol, metanol, fenol, izopropil alkol, izobütil alkol, karbonmonoksit, karbondioksit, azot oksitler, kükürt dioksit ve bütan olarak sıralanabilirler. Bu kimyasallar çok düşük dozda olsa bile birtakım sağlık problemlerine neden olabilirler. Bu kimyasallardan en sık maruz kalınanlardan benzen, toluen, etilbenzen ve ksilendir (Mukherjee ve diğerleri, 2016).

Akaryakıt istasyonunda çalışan işçilere yönelik olarak günümüzde benzine maruziyetten korunmak için eldiven ve önlük (iş kıyafeti) dışında herhangi bir koruyucu ekipman

bulunmamaktadır. Dolayısı ile benzin, mazot ve sıvılaştırılmış petrol gazı (Liquefied petroleum gas; LPG) solunmasını önlemek için herhangi bir korunma aracı yer almamaktadır. Bu durum akaryakıt solunması kaynaklı maruziyetin henüz önlenemediği gerçeğini ortaya koymaktadır. Bu da akaryakıt kaynaklı kimyasal maruziyetin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Akaryakıt sektöründe çalışan pompa görevlilerinin başta benzen olmak üzere diğer kimyasallara maruziyetinin genotoksisiteye ve kansere bile sebep olabileceği düşünülmektedir (Lynge ve diğerleri, 1997; Pandey ve diğerleri, 2008; Shaikh ve diğerleri, 2018).

Sunulan tez çalışmasının amacı Türkiye'deki seçilmiş akaryakıt istasyonlarında çalışan 50 adet pompa görevlisinin maruziyetin biyogöstergesi olan benzen, toluen, etilbenzen ve ksilenin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography; HPLC) yöntemiyle tayini ve değerlendirilmesi ile araştırmaktır. Bu biyoizleme, mesleki maruziyetin risk değerlendirmesinde mevcut genetik çalışmalarla birlikte değerlendirerek de önemli veri sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akaryakıt İstasyonlarında Bulunan Kimyasallar

Ham petrol esas olarak gaz, sıvı ve katı hidrokarbonların (metan, etan, propan gibi) karışımından oluşur. Milyonlarca yıl önce organik reaksiyonlar ile deniz diplerine çöken hayvan ve bitkilerin üzerine, doğal olaylarla yer tabakalarının yığılması ile oluşan havasız ortamda, uygun ısı ve basınç altında bakterilerin de yardımı ile oluştuğu kabul edilmektedir (Eneh ve Agunwamba, 2011).

Ham petrolün rafine edilmesi ile LPG, nafta, rafineri yakıt gazı, kurşunsuz benzin, mazot, çözücü, jet yakıtı, gaz yağı, mazot-motorin, fuel oil, kalorifer yakıtı, asfalt, madeni yağ gibi ürünler elde edilir (Kara, 2008; Vakan, 2014)

Akaryakıt istasyonlarında petrolün ham hali satılmamaktadır. İşlenmiş olarak ham petrolden imal edilen benzin, mazot-motorin ve LPG ürünlerin satışı yapılmaktadır. Dolayısı ile akaryakıt istasyonunda çalışan pompa görevlileri en çok bu üç temel satış ürününü soluyarak maruz kalmaktadır.

2.1.1. Benzin

Motor yakıtı olan benzin, ham petrolden, kaynama noktaları 30-200°C olan hidrokarbonların ayrılmasıyla elde edilmektedir. Ülkemizde 1 Ocak 2006 tarihinden itibaren benzin içeriğinde kurşun bulunması yasaklanmıştır. İçeriğinde aromatikler, benzen, etilbenzen, toluen, ksilen, olefinler, metanol, etanol, izopropil alkol, tersiyer bütil alkol, izobütil alkol ve eterler gibi kimyasallar bulunmaktadır. Benzin düşük moleküler ağırlıklı genellikle 3-11 arasında karbon numaralı parafinik, naftenik, olefinik ve aromatik bileşiklerin karışımıdır. Bileşimi ham petrolün çeşidine ve harmanlandığı çeşitli saflaştırma proseslerinin çeşidine göre değişebilmektedir. Araçlara benzin dolumu sırasında kısa zamanda çok fazla miktarda benzin buharı çevreye yayılmaktadır. Benzini oluşturan önemli aromatikler benzen, toluen ve ksilendir (Benzin ve Motorin Kalitesi Yönetmeliği 2004; INPUT Araştırma ve İletişim A.ġ. 2001; Vakan, 2014, Periago ve Prado, 2005).

2.1.2. Motorin

Kaynama noktaları 200-360°C aralığında olan hidrokarbonların, ham petrolden ayrılmasıyla elde edilmektedir ve dizel motorlarında yakıt olarak kullanılmaktadır. Limon sarısı renginde ve berrak bir petrol ürünüdür. Alevlenme noktası minimum 55°C'dir. Dizel içeriğinde polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), kükürt, formaldehit ve asetaldehit başta olmak üzere pek çok kimyasal madde bulunmaktadır (INPUT Araştırma ve İletişim A.ġ. 2001; Benzin ve Motorin Kalitesi Yönetmeliği, 2004).

2.1.3. LPG

Ham petrolü meydana getiren hidrokarbonlardan propan ve bütanın normal sıcaklık ve yüksek basınç altında sıvılaştırılmasıyla elde edilmektedir. Evlerde ve endüstride geniş çapta kullanılan bu gazlar çelik tüpte doldurulmuş olarak tüketime sunulmaktadır (Baysal ve Boduroğlu, 1997).

2.1.4. Benzin, motorin ve LPG bileşiminde bulunan kimyasallar

Petrol, hidrokarbonların karışımından meydana gelmiş olup, her zaman sabit bir kimyevi bileşime sahip değildir. Doğal akaryakıt olan ham petrol, bulunduğu ülkelere göre değişen bileşimlere sahiptir. Örneğin; ABD'de özellikle Pensilvanya bölgesinde çıkarılan petroller genellikle hidrokarbon sınıfından olan bileşikleri; Rusya petrolleri, kötü kokulu naften sınıfından bileşikleri; Romanya petrolleri ise bu ikisinin bir karışımını içerir.

Çeşitli tipteki petrollerin kendine has ağırlıkları 0,80-0,96; alevlenme noktaları 15-120°C ve ortalama ısıtma kuvvetleri 10.500 kcal/kg'dır. Ortalama elementel bileşimleri ise; karbon %84, hidrojen %12, oksijen %1 olup çok az miktarda da kükürt bulunur. Teksas ve Kaliforniya petrollerinde kükürt diğerlerine oranla fazladır.

Değişik kimyasal içeriğe sahip hidrokarbonların bir araya gelerek oluşturduğu değişik kimyevi bileşimde olan çok sayıda petrol tipi bulunmaktadır (örneğin parafin bazlı petrol, asfalt bazlı petrol gibi) (Eneh, 2011)

Benzen

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Aromatik hidrokarbon bileşiklerinin (C_6H_6) prototipi olan benzen hoş kokulu, renksiz, sıvı halde bulunan bir maddedir. Benzenin erime noktası 5,5^{o}C, yoğunluğu 0,87 g/cm^3, kaynama noktası 80,1^{o}C'dir. Benzen benzine maruziyette indikatör olarak kullanılmaktadır. (Bilir ve Yıldız, 2013; Bertan ve Güler, 1997; WHO Regional Office for Europe, 2022).

Oda sıcaklığında yüksek buharlaşma basıncına (20°C'de 9,95 kPa) sahip olduğundan hızla buharlaşır. Suda kolaylıkla çözünebilen benzen (25°C'de 1,8 g/litre) organik çözücülerle de karışım oluşturabilir. Toluen (metil benzen), etil benzen, ksilen (dimetilbenzen), benzin, aseton, eter, stiren, anilin ve hekzan gibi birçok bileşik, benzen türevleri olarak bilinir. Benzen ve türevleri; kömür katranı distilasyonu, alifatik hidrokarbonların yüksek basınç ve ısı altında aromatize edilmesi ve petrolden sentez yoluyla elde edilirler (Bilir ve Yıldız, 2013, WHO Regional Office for Europe, t.y.; Bertan ve Güler, 1997). Benzen, enerji değeri yüksek olduğundan bazen doğrudan, bazen de benzine karıştırılmak suretiyle yakıt olarak da kullanılmaktadır. ABD'de kullanılan benzinin yaklaşık %2-3 oranında benzen, %30-50 oranında başka aromatik bileşikleri içerdiği bildirilmektedir. Bu nedenle benzin pompa istasyonlarında çalışanlar ve otomobil tamircileri de benzenden etkilenebilirler (Bilir ve Yıldız, 2013).

Maruziyet yolları

Benzen vücuda en fazla solunum yolu ile girer. Vücuda solunumla alınan benzenin yaklaşık yarısı absorbe olurken, geri kalanı yine solunum yolu ile dışarı atılır. Yiyecekler ve su içme ile oral yolla vücuda alınan benzen miktarı minimal düzeydedir.

Deri yoluyla vücuda alınan benzen, organizmaya ciddi zararlar verebilecek kan konsantrasyonlarına ulaşamaz. Bununla birlikte deri yoluyla absorbsiyonun ciddiyeti, maruziyetin ve maruziyet süresinin azaltılması ve maruz kalan deri yüzeyinin alanının azaltılması sağlanarak engellenebilir (Vakan, 2014).

Toksikokinetiği

Absorpsiyona uğrayan benzen, genellikle yağdan zengin dokular olmak üzere tüm vücutta dağılır. Karaciğerde, sitokrom P-450 (CYP) 2E1 sistemi vasıtasıyla oksidatif olarak metabolize edilir. İnsandaki yarılanma ömrü 28 saattir (Bilir ve Yıldız, 2013, WHO Regional Office for Europe, t.y.; Vakan, 2014, Velicangil, 1980, Kalnas ve Teitelbaum, 2000).

Benzen hiç metabolize olmadan da idrarla atılabileceği gibi primer veya sekonder metabolitlerine (trans-trans mukonik asit (TTMA), benzen oksit, benzen dihidrodiol, fenol, benzokinon, S-fenilmerkaptürik asit (SPMA) ve katekol) dönüşerek de idrarla atılır. Benzenin karaciğerdeki metabolizması sonucu oluşan hidrokinon, fenol ve redoks reaksiyonuna girebilen diğer bileşikler reaktif oksijen türlerinin oluşumuna yol açabilir. İdrarda TTMA ve SPMA tayini benzen maruziyetinin belirteci (biomarker) olarak kullanılabilir. İdrarda benzen ve metabolitleri olan TTMA, SPMA, katekol ve hidrokinonun düzeylerinin belirlenmesinde en sık katı faz mikroekstraksiyon işlemini takiben gaz kromatografisi/kütle spektrofotometri (GC/MS) veya HPLC yöntemi kullanılmaktadır (Mukherjee ve diğerleri, 2016, Vakan, 2014).

WHO Avrupa için Hava Kalite Kılavuzu'nda çalışma ortamı havasında 10 ppm ve üzeri konsantrasyonda benzen bulunması halinde, benzene maruziyet düzeyi ile idrarla atılan fenol miktarının doğru orantılı olduğunu, 10 ppm ve daha düşük konsantrasyonda ise solunumla atılan benzen miktarının maruziyet düzeyini yansıttığını rapor edilmiştir. Ayrıca sigara kullanımı veya benzene maruz kalan işçilerde benzenin spesifik metaboliti olan TTMA seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir. Akaryakıt istasyonu çalışanlarında benzene maruziyet ile oksidatif DNA hasarı sonucu oluşan 8-hidroksi-deoksiguanozin atılımının doğru orantılı olduğu rapor edilmiştir. (WHO Regional Office for Europe, t.y.)

Akut ve kronik toksik etkiler

Benzenin kanserojen etkileri: Benzen, IARC tarafından insan karsinojeni (Grup 1) olarak tanımlanmıştır (International Agency for Research on Cancer, 2023). Benzen maruziyeti sonucu gelişen lösemi vakalarının çoğu akut myeloblastik lösemi (AML)'dir (Bilir ve Yıldız, 2013). Benzen maruziyetinin multiple miyeloma riskini yükseltebileceği belirtilmiştir

(Aksoy M. 1989). Petrol işçilerinde, petrol işinde çalışmayan kontrol grubuna göre multiple myeloma riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Kirkeleit, 2008).

Benzenin genotoksik etkileri: Benzen, kromozom kırıklarına sebep olabilir. Bu kromozomal aberasyonlar, benzen konsantrasyonunun 100 ppm'in üzerinde olduğu ve kronik maruziyet söz konusu olduğunda ortaya çıkabilir (WHO Regional Office for Europe. Benzene, t.y.). Yapılan bazı araştırmaların sonucunda ise benzen konsantrasyonu 10 ppm üzerinde olduğunda da kromozomal etkilerin meydana gelebileceği belirtilmiştir. (Karacić ve diğerleri, 1995).

Benzenin nörotoksik etkileri: Benzene kısa sürede ve yüksek dozda maruziyet sonucu oluşan akut tablo nadir görülmekte olup, bu durumda merkezi sinir sisteminin etkilenmesi söz konusudur. Akut etkiler arasında uyku hali, yorgunluk, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve denge bozukluğu yer alır. Çok yüksek dozlarda akut temas söz konusu ise, solunum durması sonucu ölüm meydana gelebilir (Bilir ve Yıldız, 2013, WHO Regional Office for Europe, t.y.).

Benzenin hematolojik etkileri: Uzun süreli maruziyette benzenin miyelotoksik etkisi, nörovejetatif (otonom) etkisine göre daha baskındır. Kemik iliğinde benzenin metabolizması sonucu, benzol epoksit adı verilen ara bir metabolit oluştuğu, bu metabolitin de hematopoezi inhibe ettiği düşünülmektedir (Bilir ve Yıldız, 2013, Velicangil, 1980). Yapılan bir çalışmada benzenli materyal kullanan pompacılarda ve oto servis istasyonlarında çalışanlarda eritrosit, hemoglobin, lenfosit ve trombosit düzeylerinde azalma olduğu; buna karşılık nötrofil, band hücre, target hücre düzeylerinde ve anizopoikilositozisde (farklı boyutlarda ve şekillerde kırmızı kan hücreleri) artış saptandığı belirtilmiştir (Ray ve diğerleri, 2007).

Benzenin immünolojik etkileri: Yüksek dozda benzen maruziyetinde benzenin T lenfositlerde, immünglobülin G (Ig G) ve Ig A düzeylerinde azalışa, IgM düzeyinde ise yükselişe sebep olduğu belirtilmiştir (WHO Regional Office for Europe. Benzene, t.y.). Benzen solunum, sindirim ve deri yolu ile vücuda alınabilir. Deri ve mukozaları irrite eder. Benzenin organizmadaki esas yıkım ürünleri olan fenol ve TTMA idrarla atılır. Akut zehirlenmede narkotik etki ön plandadır. Karaciğer ve böbrek hasarları oluşabilir. Kronik maruziyette en çok kan yapım sistemi zarar görmektedir. İdrar fenol ve TTMA seviyeleri, iş yeri ortamında maruz kalınan benzen homologları ve halojenli türevlerinden kaynaklı

yükselebildiği gibi, kullanılan bazı ilaçlar veya tüketilen bazı yiyecekler sebebiyle de artış gösterebilir. Cinsiyet farklılıkları, sigara ve alkol kullanımı da idrardaki fenol ve TTMA düzeylerini değiştirebilmektedir (Mukherjee A.K. ve diğerleri, 2016, Verma Y. ve Rana S. 2001). Benzen homologları ve halojenli türevlerine maruziyetin saptanması için idrarda fenol ölçümü yapılmaktadır. İdrarda bulunan 25 mg/L değerinin altındaki fenol seviyeleri normal, 25 mg/L üzeri ise patolojik değer olarak kabul edilmektedir (Tonguç, 2001).

Akaryakt istasyonu çalışanları benzin içinde bulunan benzenin sağlık etkileri hakkında bilgi sahibi olmalıdır ve benzin buharlarını solumamalıdırlar. Her ne kadar benzin, benzen içerse de düşük düzeyde benzen buharlarına maruziyet kansere sebep olmayabilir. Bazı çalışmalar akaryakıt istasyonu çalışanlarının normal iş aktiviteleri esnasında fazla miktarda benzen buharına maruz kalmadıklarını gösterse de her zaman yüksek doza maruziyet riski söz konusudur (Mukherjee ve diğerleri, 2016; National Toxicology Programme, t.y.).

Benzene çeşitli durumlarda maruz kalınmaktadır. Bunlar; benzen üretimi, benzenle yapılan her tür çalışma, çözücü olarak ve ekstrasyon amaçlı kullanılması durumunda, yapıştırıcılarda çözücü olarak kullanılması durumunda, boya, lak, cila, vernik gibi maddelerde çözücü ve inceltici olarak kullanılması durumunda, bazı kimyasal işlemlerde, işyerlerinde, uzun süreli temizleme, temizleyici olarak kullanılması ve onarım işlerinde söz konusudur (National Toxicology Programme, t.y.).

Benzenin Organizmaya Girişi ve Etkileri: Solunum, sindirim ve dermal yol ile organizmaya girmektedir. Akut zehirlenme sonucu meydana gelen narkotik etkiden sorumlu olan metabolit (ara parçalanma ürünü) benzol epoksittir. Hematotoksiktir, kemik iliğinin her üç fonksiyonu da (eritropoez, lökopoez, trombopoez) tek tek ya da birlikte zarara uğrayabilir. Aplastik anemi ya da pansitopeni oluşabilir. Yüksek konsantrasyonlara maruz kalma durumunda miyeloid lösemi oluşabilir. Etkilenme ile kemik iliği zararı (ya da lösemi) oluşması arasındaki latent dönem yirmi yılı bulabilir (Mukherjee ve diğerleri, 2016; Vakan 2014; National Toxicology Programme, t.y.). Maruziyet değerlendirme çalışmaları benzen maruziyeti açısından önemli olan bazı çevrelerin sigara ve benzin kullanımıyla ilişkili olan yerler olduğunu (örneğin araba sürme, akaryakıt istasyonunu ziyaret etme veya istasyonda çalışma, eve bitişik garajı olma) göstermiştir (Romieu, 1999, Vakan, 2014).

Yapılan çalışmalarda benzene maruz kalan akaryakıt istasyonu çalışanlarının idrarlarında fenol, TTMA ve SPMA tespit edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler sonucunda idrarda fenol, TTMA ve SPMA ile benzen maruziyeti arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Beş yıl ve daha fazla süre akaryakıt istasyonunda çalışanlarda yapılan bir çalışmada benzin içindeki aromatik hidrokarbonlara maruz kalan işçilerde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde karaciğer ve böbreklerde hasar meydana geldiği ortaya çıkmıştır. Akciğer fonksiyon testlerinde normal değerlerden düşük değerler bulunmuştur. Ayrıca çalışanlarda hematolojik istenmeyen etkiler ile kırmızı kan hücreleri (Red Blood Cells, RBC) sayısında azalma görülmüştür (Mukherjee ve diğerleri, 2016, Ray ve diğerleri, 2007).

Toluen

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Toluen, diğer ismiyle metilbenzen olarak adlandırılan bir aromatik hidrokarbondur. Toluen, havaya temas ettiğinde oda sıcaklığında buharlaşan berrak, renksiz bir sıvıdır. Toluenin keskin ve tatlı bir kokusu vardır. Bu kokunun alınması da maruz kalma belirtisidir. Toluen diğer çözücüler ve boya pigmentleri gibi kimyasallarla karışım halinde kullanılabilir. Bazı boyalar, metal temizleyicileri ve yapıştırıcılar gibi ürünler toluen içerebilir. Toluen bu şekilde ve benzen kadar karsinojen olmaması nedeni ile birçok endüstride kullanılabilmekte ve birçok işyerinde bulunabilmektedir. Benzin ve diğer yakıtlar da toluen içerir. Toluen içeren karışımları (boyalar, vernikler, gomalak, oje, yapıştırıcılar, pas önleyiciler veya baskı mürekkepleri) kullanan görevliler toluene maruz kalabilir. Yapıştırıcılarda bulunan ve yapıştırıcı inhale ederek suistimal eden kişilerdeki etkileriyle bağımlılık yapan, sanayide yaygın olarak kullanılan bir maddedir (Çomunoğlu, 2009; OSHA (Occupational Safety and Health Administration, t.y.).

Toluen yoğunluğu 0,867 g/cm^3, kaynama noktası 111°C, erime noktası -93°C olan yanıcı, organik bir sıvıdır. Sudaki çözünürlüğü düşüktür (0,05 gr/dl). Petrokimyasal maddelerin üretim proseslerinde hammadde olarak kullanılır. Birçok organik madde için çok iyi bir çözücüdür. Toluen hem çözücü olarak hem de birçok kimyasal reaksiyonda reaktant olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca trinitro toluen (TNT) üretiminde ve yakıtlarda oktan arttırıcı

olarak da kullanılır (Vakan, 2014; The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2019).

Maruziyet yolları

Toluene en sık solunum ve deri yoluyla maruz kalınır; göze sıçrama sonucunda veya yutularak da maruz kalınabilir. Bu tür maruziyetler, maruz kalanlarda özellikle kronik maruz kalan çalışan kişilerde hemen hastalığa neden olabildiği gibi etkileri zamanla da ortaya çıkabilir (Vakan, 2014, OSHA (Occupational Safety and Health Administration, t.y.; The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2019).

Toksikokinetiği

Toluenin yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan dolayı, yağdan zengin dokularda birikim gösterir. İnhale edildiği zaman miktarın yarısı absorbe olur, bu miktarın %18'i akciğerlerden, %2'lik kısmı ise safra yolu ile atılmaktadır. Geriye kalan %80'i ise CYP sistemi vasıtasıyla benzoik alkole çevrilmektedir. Ardından alkol ve aldehit dehidrojenazlarla benzoik asite dönüştürülür. En sonunda faz II reaksiyonlarından glisin konjugasyonu ile konjuge edilerek idrardan hippürik asit (HA) şeklinde atılır. Bu sebeple idrarda HA miktarı toluen maruziyetinin biyogöstergesi olarak kullanılabilir (Vakan, 2014, Velicangil, 1980).

Akut ve kronik toksik etkiler

Toluen buharları zararlıdır. Mukoz membranların tahrişine sebep olur. IARC tarafından Grup 3, "*insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılamaz"* şeklinde sınıfandırılmaktadır (Vakan, 2014; International Agency for Research on Cancer, 2023). Mutajenik ve teratojenik etkileri mevcuttur. Ayrıca embriyotoksik etkileri vardır ve toluenin plesantadan da geçtiği gösterilmiştir. Toluenin sperm hücre anomalileri ve impotans yaptığı bilinmektedir. Benzene kıyasla daha kuvvetli akut toksisiteye sebep olur. Ortalama 200-240 ppm konsantrasyonda yaklaşık 3-7 saatin ardından baş dönmesi, denge bozukluğu ve baş ağrısı ortaya çıkar. Daha yüksek düzeylerde maruziyet narkotik koma ile sonuçlanabilir. Toluenin meydana getirdiği kronik toksisitenin belirtileri baş ağrısı, baş dönmesi, mukozada tahriş, mide bulantısı ve iştah kaybı olarak sıralanabilir. Bu belirtiler genellikle maruz

kalınan günün sonunda ve daha şiddetli bir şekilde maruz kalınan haftanın bitiminde belirginleşir. Çalışanlar için hafta sonu veya tatillerde bu toksisite belirtileri azalır ya da kaybolur. Ayrıca çocuklarda veya tiner suistimal eden (diğer çözücülerle beraber içinde toluen içeren yapıştırıcıların buharlarını soluyan) gençlerde ani ölüm vakaları da görülmüştür. Toluenin tekrarlayan maruziyetleri bağımlılık oluşturur. Toluenin inhalasyon ile oluşan etkisi kullanılan doza göre farklılıklar gösterir. Toluen düşük dozda keyiflenme, kendini iyi hissetme ve uyarıcı etkiler, orta seviye maruziyetlerde algılama bozukluğu, konfüzyon, halüsinasyonlar, hezeyanlar, agresif ve tehlikeli davranışlar, yüksek seviyede maruziyetlerde ise merkezi sinir sisteminin baskılanması, konuşma bozukluğu, dalgınlık, nöbetler ve denge bozukluğuna neden olabilir. Diğer şikayetler arasında çarpıntı, solunum güçlüğü, baş dönmesi, baş ve karın ağrısı, kas zayıflığı, bulantı ve burun kanaması, dışkı ve idrar tutmada güçlük yer alır (Vakan, 2014, Velicangil,1980).

Etil benzen

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Etilbenzen berrak bir sıvıdır. Kaynama noktası 136-187ºC arasındadır. Erime noktası -95ºC, alevlenme noktası 20ºC, yanma noktası 21ºC'dir (Vakan, 2014, OSHA, t.y.).

Maruziyet yolları

Etilbenzen ile akut zehirlenme; genellikle arızalı veya hatalı stiren üretim prosesi nedeniyle meydana gelir. Etilbenzen, stirene göre daha uçucudur ve ortamda bulunması akut zehirlenme açısından daha tehlikelidir. Etilbenzene maruz kalma, oral, göz ve deri temasıyla gerçekleşir (Vakan, 2014)

Toksikokinetiği

Etilbenzenin %70'i idrar yolu ile atılır. Ana metabolitlerinden biri de mandelik asittir (MA). İdrarda MA düzeyleri biyogösterge olarak kullanılabilir (Mukherjee ve diğerleri, 2016, Vakan, 2014, Shahttaheri ve diğerleri, 2004). Absorbe edilen etilbenzenin büyük kısmı karaciğer mikrozomal enzimleri aracılığıyla yan zincir oksidasyonu ile MA ve fenilglioksilik asit olarak atılmaktadır. Etilbenzen ilk olarak 1-fenil etanol ve ardından asetofenona dönüşür. Asetofenon 2-hidroksi astofenon, ardından fenil glioksala ve sonunda MA'e

dönüşerek idrardan atılır (NTP National Toxicology Program 1999; NTP National Toxicology Program, 1999).

Akut ve kronik toksik etkiler

Etilbenzen IARC tarafından Grup 2B, "*insanlar için olası karsinojen*" olarak sınıflandırılmıştır (International Agency for Research on Cancer (2023). Etilbenzen küçük konsantrasyonlarda bile mukoz membranda, burunda ve gözlerde tahriş yapar. Etilbenzenin 200 ppm'den 5000 ppm'e kadar gittikçe şiddetlenen şekilde gözlerde yaşarma, göz ve burunda şiddetli yaşarma ve tahrişe neden olur. Etilbenzen yüksek konsantrasyonlarda ise narkotik etki gösterir. Uyuşukluk, yorgunluk ve koordinasyon bozukluğu gözlenir (Vakan, 2014).

Etil benzene kronik maruziyet sonucu yorgunluk, baş ağrısı, göz ve üst solunum sistemi tahrişi görülür. Tekrarlanan temas sonucunda deride kuruluk ve dermatite (egzema tarzında) yol açar. Etilbenzen sinir sisteminde ise fonksiyonel bozukluklara neden olur. Ayrıca kanla ilgili (lökopeni vb.), karaciğer ve safra ile ilgili problemlere de sebep olmaktadır (International Labour Office (ILO), 1998). Etilbenzen akciğer ödemi ve kanamaya yol açar. Öldürücü doz; etilbenzen için 6 gr/kg vücut ağırlığı olup inhalasyon yolu ile absorbsiyonda öldürücü konsantrasyon 45-55 mg/l arasındadır (Vakan, 2014).

Ksilen

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Ksilen renksiz, parlayıcı bir sıvıdır. Ksilenin orto-ksilen, meta-ksilen ve para-ksilen olmak üzere 3 farklı formu bulunmaktadır. Alkol ve eterde çözünürlüğü yüksektir. Ksilenin kaynama noktası ise 137-140ºC arasında değişmektedir. Ksilenin tadı tatlı ve erime noktası izomerine göre değişebilmektedir. Parlama noktası 29ºC'dir (Xylenes: Production Technologies And Uses, Book Chapter 1, 2013).

Maruziyet yolları

Ksilenin üretimi veya kullanımı esnasında şayet açık sistem kullanılıyorsa ve havalandırma sistemi yoksa veya randımanlı çalışmıyorsa iş yeri ortam havası yüksek konsantrasyonlarda

ksilen içerebilir. Dolayısı ile yangın tehlikesi olabilir. Ksilen kullanılan yerlerde havalandırma sistemi gerekmektedir. Ksilen en çok solunum yolu ve deri teması ile toksik etki gösterir. Ksilen ile deri teması durumunda, örneğin kirlenmiş koruyucu iş elbiselerine dokunmak sureti ile bu kimyasal deriden insan vücuduna absorbe olabilir (insan derisinin absorbsiyon hızı saatte 4-10 mg/cm^2 kadardır) (International Labour Office (ILO), 1998).

Toksikokinetiği

Tüm ksilen formları karaciğerde mikrozomal oksijenaz enzim sistemleri tarafından metabolize edilir. Bir kısmı değişmeden soluk verilen hava ile dışarı atılır. Absorbe olan ksilenin tüm formları idrarda ana metaboliti olan metilhippürik asit (MHA) (%52-%58) olarak atılır. İdrarda MHA miktarı ile ksilen maruziyeti arasında korele bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir. Bu açıdan MHA'in idrardaki miktarı iyi bir biyogösterge olarak kullanılabilmektedir. Ksilen ilk olarak metil benzil alkole ardından metil benzaldehite dönüşür. Metil benzaldehit ise metil benzoik aside dönüşür. Metil benzoik asit glisin konjugasyonu sonucu MHA'e dönüşür. Geriye kalan ksilen miktarı ksenoller, dimetil fenol konjugatlar veya glukronit konjugatları şeklinde idrarla atılır (Xylene (all isomers) [MAK Value Documentation, 2001], 2012).

Akut ve kronik toksik etkiler

Ksilen IARC tarafından Grup 3, "insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılamaz" şeklinde sınıflandırılmıştır (International Agency for Research on Cancer, 2023). Kesilen deri üzerinde çözücü etki gösterir. Ksilenin diğer olumsuz etkileri arasında narkotik etki, akciğer ödemi, mide ağrısı, bulantı, karaciğer ve böbrek hasarı yer almaktadır. Ksilen, benzen gibi narkotik etkileri olan bir kimyasaldır. Ayrıca uzun süreli maruziyet sonucunda hematopoetik sistemin zarar görmesine ve sinir sisteminde bozukluklara sebep olabilen bir çözücüdür. Akut zehirlenmenin klinik belirtileri benzen ile benzerlik göstermektedir. Vertigo, yorgunluk, sarhoşluk, tremor, dispne (solunum zorluğu) ve bazen mide bulantısı, kusma olur, daha ciddi vakalarda bilinç kaybı da belirebilir. Ksilen göz ve böbrek mukozasında tahrişe neden olmaktadır. Ksilene kronik maruziyette ise güçsüzlük, bitkinlik, vertigo, baş ağrısı, sinirlilik hali, uykusuzluk, hafıza kaybı ve tinnittus şikayetleri söz konusudur. En belirgin semptomlar kalpte ritim bozukluğu, ağızda şekerimsi tat, mide bulantısı, baş dönmesi, iştah kaybı, ateş basması, gözlerde yanma, burun akıntısıdır. Merkezi sinir

sisteminde nörolojik etkiler gözlenir. Kan değerleri ile ilgili değişimler anemi, lökopeni ve trombositopeni olarak sıralanabilir. Ksilenin etkileri ve ksilen duyarlılığı konusunda bireysel farklılıkların olduğuna dair birtakım bilgiler mevcuttur. Ksilene uzun süreli maruziyet organizmanın direncini azaltır. Ksilenin devamlı maruziyeti sonucu oluşan kronik zehirlenmesinin oldukça ciddi sonuçlara sebep olduğu bilinmektedir. Ksilene 100 ppm 30 dakikaya kadar maruz kalma durumunda, hafif üst solunum yolu tahrişi meydana gelir. 300 ppm konsantrasyona maruz kalma ise denge kurmada bozukluk, görüş kabiliyetinde azalma ve tepki verme süresinde uzamaya neden olur. 700 ppm konsantrasyona 60 dakika süre ile maruz kalma baş ağrısı, vertigo ve mide bulantısı ile sonuçlanır (International Labour Office (ILO), 1998).

2.2. Benzin İstasyonu Çalışanlarında Olası Advers Sağlık Etkileri

Tongsantia ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada 41 adet akaryakıt istasyonunda çalışan 151 akaryakıt istasyonu çalışanı üzerindeki benzen maruziyeti ve benzenin advers etkileri incelenmiştir. 151 akaryakıt çalışanlarından 60'ında benzen maruziyetine bağlı advers semptomlar gözlenmezken, 90 kişide belirgin advers semptomlar gözlemlenmiştir. Bu semptomlar arasında en sık görülen 5 semptom baş ağrısı, baş dönmesi, bitkinlik/yorgunluk, kaşıntılı cilt/kırmızı döküntü/kabarcıklar, burun tıkanıklığı ve boğaz ağrısı/boğaz kuruluğu olarak bildirilmiştir. Bu semptompların yanısıra benzene düşük seviyede maruziyette bir çok semptom daha tespit edilmiş olup bunlardan burun akıntısı, boğulma, öksürük/ses kısıklığı, kuru cilt/çatlamış cilt, iştahsızlık ve çarpıntı örnek olarak verilebilir. Orta seviyede benzene maruziyette ise göğüs ağrısı, uyuşma, kanama, yetersiz/anormal solunum, mide bulantısı ve kusma, bulanık görme, kramp, bilinç bulanıklığı, kas zayıflığı, yanma/şişme/ahşap cilt, titreme ve depresyon görülmüştür. Yüksek seviyede benzene maruziyet sonucunda ise anemi görülmüştür (Tongsantia ve diğerleri, 2021).

Yapılan başka bir araştırmada ise akaryakıt istasyonu çalışanlarında hematolojik parametreler incelenmiştir. Bu çalışmada 43 kişilik maruziyet grubu ile 77 kişilik kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmıştır. Her iki çalışma grubundaki hematolojik belirteçlerin normal sınırlar içinde bulunmasına rağmen, ortalama kırmızı kan hücresi sayısı, hematokrit, hemoglobin düzeyi ve ortalama trombosit sayısı, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında maruz kalan denekler arasında önemli ölçüde daha düşük olarak tespit

edilmiştir. Ayrıca ortalama hücre hemoglobini ve ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu, maruz kalan katılımcılarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, önemli ölçüde daha yüksek olarak belirtilmiştir. Ek olarak bu çalışmada hematokrit seviyeleri, kurmızı kan hücresi sayısı, hemoglobin konsantrasyonu, trombosit sayısı, platelet hacmi, lenfosit yüzdesi ve nötrofil yüzdesi gibi hematolojik parametrelerin, maruz kalma süresi arttıkça azaldığı bildirilmiştir (Teklu ve diğerleri, 2021).

Diğer bir çalışmada ise akaryakıt istasyonu çalışanlarının benzen, ksilen, etilbenzen ve toluen gibi genotoksik kimyasallara maruziyet sonucunda meydana gelen genotoksisite profilleri incelenmiştir. Bu çalışmada genotoksik ve sitotoksik hasarı gösteren mikroçekirdek testi uygulanmıştır. 126 kişilik maruziyet grubuna karşı 21 kişilik kontrol grubu kıyaslanmıştır. 126 kişilik maruziyet grubu çalışma süresi, alkol ve gargara kullanımına göre sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda akaryakıtlarda bulunan genotoksik ajanların ve analiz edilen diğer değişkenlerin, akaryakıt istasyonu görevlilerinin analiz edilen hücrelerinde mikroçekirdek sıklığının artmasına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Alkol tükettiğini bildiren benzin istasyonu görevlilerinde de içmeyenlere göre mikroçekirdek sıklığı anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle alkol tüketmenin muhtemelen mikroçekirdek sıklığını artırmaya katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Maciel L.A. ve diğerleri, 2020).

Xiong ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada akaryakıt istasyonunda çalışan pompa görevlileri ile akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden alınan kan örneklerinde oksidatif stres ve genotoksisite/DNA hasarı parametrelerine bakmışlardır. Çalışmada benzen, ksilen, etilbenzen ve toluenin uzun süreli maruziyet sonrası etkileri incelenmiştir. Toplam 200 adet pompa görevlisinden ve 52 adet ofis görevlisinden alınan periferal kan örneklerinde total süperoksit dizmutaz, glutatyon, malondialdehit ve 8-hidroksideoksigunozin seviyeleri incelenmiştir. Ayrıca bukkal epitel hücrelerde Comet testi ve mikroçekirdek testi yapılmıştır. Pompa görevlisi olarak çalışanlarda total süperoksit dizmutaz ve glutatyon seviyesi ofis çalışanlarına kıyasla anlamlı şekilde düşük olarak tespit edilmiştir. Malondialdehit ve 8-hidroksideoksigunozin seviyeleri ise pompa görevli çalışanlarında ofis çalışanlarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Mikroçekirdek testi sonucunda ise pompa görevlisi olarak çalışanlarda mikroçekirdek oranı yüksek olarak gözlemlenmiş, Comet testinde ise ofis çalışalarına göre DNA kırıkları (kuyruk uzunluğu) daha uzun olarak bulunmuştur. Akaryakıt istasyonu görevlilerinin uzun vadede benzen,

ksilen, etilbenzen ve toluen maruziyetinin vücuttaki antioksidan yeteneği azalttığı ve DNA hasarı oluşumu riskini artırdığı bildirilmiştir (Xiong ve diğerleri, 2016).

2.3. Benzin İstasyonundaki Kimyasallara Çalışanların Maruziyetinin Biyoizlenmesi İçin Yöntemler

2.3.1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC)

Geraldino ve arkadaşlarının Brezilya Rio De Janeiro'daki benzin istasyonlarında benzen maruziyetini tespit ettikleri çalışmasında idrarda TTMA miktarları analiz edilmiştir. Bu çalışmada 2017-2019 yılları arasında 269 benzin istasyonu çalışanı (179 adedi pompa görevlileri ile 90 adedi akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden oluşan) örnek grubu olarak ve benzene maruz kalmadığı düşünülen 100 ofis çalışanı kontrol grubu olarak seçilmiştir. Yaptıkları çalışmada metod olarak alınan idrar örneklerinin katı faz eksraksionunun ardından HPLC yöntemi uygulanmıştır. HPLC ardından ultraviyole dedektörle ölçümler alınmıştır. Mobil faz olarak %1 sulu asetik asit karışımı ve metanol (90/10, v/v) kullanılmış olup kolon sıcaklığı 40°C olarak ayarlanarak 13 dakikalık kromatografik akış sağlanmıştır. Akış sonunda 264 nm dalga boyunda okumalar yapılmıştır. Deteksiyon limitini 7,5 ppm olarak bulmuşlardır. Çalışmanın sonunda idrarda tespit edilen ortalama TTMA düzeyleri petrol ofisi çalışanlarında istatiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak istatiksel olarak anlamlı olmasa da pompa görevlilerinde TTMA düzeyleri akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca sigara kullananlardan alınan idrar örneklerinde TTMA düzeylerinin istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada işlem görmüş yiyecekler ile alkol tüketiminin idrarda TTMA düzeylerini yükseltmediği tespit edilmiştir. Ek olarak, akaryakıt istasyonu çalışanlarında semptom olarak burun kanamasının istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla meydana geldiği vurgulanmıştır (Geraldino ve diğerleri, 2020)

Geraldino ve arkadaşlarının diğer bir çalışmasında, Brezilya'daki benzin istasyonlarında ksilen ve toluen maruziyetini idrardaki HA ve MHA düzeylerini incelemek suretiyle tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 275 benzin istasyonu çalışanı (181 adedi pompa görevlileri ile 94 adedi akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden oluşan) örnek grubu ile toluen ve ksilene maruz kalmadığı düşünülen 119 ofis çalışanı kontrol grubu yer almıştır. Toplanan idrar örneklerinin katı faz ekstraksiyonunun ardından HPLC yöntemi uygulanmıştır.

HPLC'nin ardından ultraviyole dedektörle ölçümler alınmıştır. Mobil faz olarak %1 sulu metanol çözeltisi ve konsantre asetik asit karışımı (792:200:8, v/v) kullanılmış olup 1,3 ml/dakika akış hızında uygulanmıştır. Kolon sıcaklığı 40°C olarak ayarlanarak 12 dakikalık kromatografik akış sağlanmıştır. Akış sonunda 257 nm dalga boyunda okumalar yapılmıştır. Deteksiyon limiti 7,5 ppm olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda idrarda tespit edilen ortalama toluen metaboliti HA düzeylerine bakıldığı zaman kontrol grubuna göre akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden istatiksel olarak anlamlı şekilde 4,7 kat daha yüksek olduğu ve pompa görevlilerinden alınan örneklerde ise kontrol grubuna göre ortalama 3,8 kat daha yüksek olduğu tesit edilmiştir. Ayrıca ksilen metaboliti MHA**,** genel akaryakıt istasonu çalışanlarından alınan örneklerde kontrol grubundan alınan örneklere kıyasla yaklaşık 100 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca beklenmedik bir şekilde işlenmiş gıda tüketen bireylerden alınan idrar örneklerinde HA miktarının işlenmiş gıda tüketmeyen bireylerden alınan idrar örneklerine göre istatiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunduğu tespit edilmiştir. Ek olarak bu çalışmada akaryakıt istasyonu çalışanlarında istatiksel olarak anlamlı bir şekilde birçok semptomun daha sıkça meydana geldiği belirtilmiştir. Bu semptomlar arasında değişmiş ruh hali, depresyon, baş dönmesi, uyuşukluk, halsizlik ve kilo kaybının yer aldığı belirtilmiştir (Geraldino ve diğerleri, 2021)

Chaiklieng ve arkadaşları tarafından Tayland'da yapılan bir çalışmada 235 akaryakıt istasyonu çalışanında benzen maruziyetine bakılmıştır. 220 akaryakıt istasyonu pompa görevlisi ve 15 kasiyerden idrar örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada farklı olarak örnek alınan kişilerin son 24 saat içinde sigara kullanmaları ve alkol tüketmeleri yasaklanmıştır. Ayrıca akaryakıt istasyonlarındaki benzenin havadaki konsantrasonları da incelenerek çalışanların maruziyet durumları ile korele edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada yine benzenin ana metabolilerinden olan TTMA, benzen maruziyeti için biyogösterge olarak kullanılmıştır. TTMA konsantrasyonları HPLC ve ardından ultraviyole dedektör vasıtası ile yapılmıştır. HPLC uygulanırken C18 kolonu kullanılmış ve derecesi 20°C'ye ayarlanmıştır. Sıvı faz olarak sulu asetik asit ve metanol (82:18, v/v) kullanılmıştır. TTMA'nın deteksiyon limiti 10 µg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Spot alınan idrar örneklerinin ortalama TTMA konsantrasonu 299,7 µg/g kreatinin olarak hesaplanmıştır. Bulunan en yüksek TTMA konsantrasonu ise 2159 µg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Toplam 77 akaryakıt istasyonu çalışanında ölçülebilir TTMA bulunmuş olup, 16 kişide biyolojik maruziyet indeksi olan sınır değerden (500 µg/g kreatinin) daha yüksek konsantrasyonda TTMA tespit edilmiştir. Akaryakıt istasyonundaki havadaki benzen miktarları ise 0,03 - 65,8 ppb arasında

bulunmuştur. İdrarda ölçülen TTMA seviyeleri ile havada tespit edilen benzen miktarları korele edildiğinde lineer bir regresyonun ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonunda benzen maruziyetine bağlı advers sağlık etkileri 3 sınıfa ayrılarak incelenmiştir. Hafif etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk ve başdönmesi yer almaktadır. Orta şiddette etkiler arasında ise kas zayıflığı ve uyuşukluk tespit edilmiştir. Taşikardi, peteşi ve bilinç kaybı ise şiddetli advers etkiler arasında kaydedilmiştir (Chaiklieng ve diğerleri, 2021)

Yapılan farklı bir çalışmada İtalya'da sigara içen bir popülasyon ile sigara içmeyen ve mesleki olarak benzene maruz kalmayan 2 grup arasında, bir benzen maruziyeti araştırılmıştır. Bu çalışmada 296 sigara içen kişi ile 780 sigara içmeyen kişinin idrar örnekleri alınmıştır. İdrar örneklerinde benzen metaboliti SPMA ve nikotinin metaboliti kotinin analiz edilmiştir. Metod olarak katı faz ekstraksiyonu takiben HPLC ve MS uygulanmıştır. İdrarda kreatinin miktarları görünür bölge ultraviyole spektroskopisi ile 490 nm'de ölçülmüştür. HPLC için C18 kolonu kullanılmış olup sıvı faz olarak lineer gradient uygulanarak asetonitril ve %0,1 asetik asitin sudaki çözeltisi (v/v) kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda sigara içenlerin idrarında ortalama 1,132 µg/g kreatinin SPMA bulunurken, sigara içmeyen bireylerin idrarında bu rakam 0,097 µg/g kreatinin olarak tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmanın sonunda idrardaki SPMA miktarının cinsiyet, yaş ve mesleki grup olarak farklılık göstermediği belirtilmiştir (Tranfo ve diğerleri, 2018)

İran'da yapılan bir çalışmada ise taksi şoförlerinde ve akaryakıt istasyonu çalışanlarında ksilenlerin idrardaki metabolitine bakılmıştır. Bu çalışmada ksilen biyogöstergesi olarak MHA kullanılmıştır. Toplam 45 taksi şoförü ve 25 akaryakıt istasyonu çalışanından idrar örneği alınmıştır. Ayrıca bu kişilerin nefes yoluyla ortama verdikleri havadan doğrudan ksilen ölçümü de yapılmıştır. İdrarda MHA düzeyleri ultraviyole dedektörüne bağlı HPLC ile tespit edilmiştir. Metod içeriği olarak kromatografik izokratik akış yaptırılmış ve mobil faz olarak su-asetonitril-asetik asit (89:10:1) kullanılmıştır. Ultraviyole dedektörde okumalar 254 nm'de yapılmıştır. Sonuç olarak idrarda MHA düzeyleri taksi şoförlerine göre akaryakıt istasyonu çalışanlarında anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Taksi şoförlerinde MHA düzeyleri ortalama 8,12 mg/g kreatinin olarak tespit edilirken, akaryakıt istasyonu çalışanlarında 46,57 mg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Benzer bir sonuç olarak da verilen havada ksilen düzeyleri taksi şoförlerinde, akaryakıt istasyonu çalışanlarına göre anlamlı şekilde düşük olarak gözlemlenmiştir. Sigara içenler ile içmeyenler arasında idrar MHA düzeyleri arasında bir farklılık bulunmamıştır. Alkol kullanımının İran'da yasak olması

sebebiyle alkol tüketimi açısından MHA düzeylerinin incelenemediği belirtilmiştir. Ayrıca verilen havada ksilen düzeyleri ile idrar MHA düzeyleri korele edildiğinde anlamlı lineer bir ilişki kurulamadığı, zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (Bahrami ve diğerleri, 2008)

2.3.2. Gaz kromatografisi-kütle spektrometri (GC-MS)

Bahrami ve arkadaşları İran'da yaptıkları bir çalışmada taksi şoförlerinde ve akaryakıt istasyonu çalışanlarında benzen maruziyetini tespit etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmada 25 petrol çalışanı ve 60 taksi şöforünün soludukları benzen miktarı ile idrardaki benzen metaboliti TTMA düzeyleri 60 kişilik kontrol grubu ile kıyaslanarak ölçülmüştür. Benzen miktarları GC'ye bağlı alev iyonizasyon dedektörü cihazı ile tespit edilirken, TTMA düzeyleri ise HPLC yöntemi ile belirlenmiştir. Sonuç olarak akaryakıt istasyonunda ölçülen benzen miktarları taksi şoförleri için ölçülen havadaki benzen miktarlarına göre istatiksel olarak anlamlı bir şekilde 2-3 kat daha yüksek çıkmıştır. Benzer bir şekilde akaryakıt istasyonu çalışanlarının idrar TTMA düzeyleri hem taksi şoförlerinden hem de kontrol grubundaki bireylerden anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir. Ayrıca sigara içen bireylerde idrar TTMA düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. (Bahrami ve diğerleri, 2007)

Romanya'da Arad şehrinde yapılan bir çalışmada havadaki benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen düzeyleri mevsimsel olarak incelenmiştir. 2016 yılında yapılan çalışmada, hava numuneleri Ocak ayından Aralık ayına kadar toplanmıştır. Bu çalışmada analiz metodu olarak GC-MS yöntemi kullanılmıştır. Çalışma sonucunda benzen konsantrasyonlarının en yüksek Aralık ayında, en düşük ise Ağustos ayında olduğu tespit edilmiştir. Ortalama benzen düzeyi 2,87 ± 0,58 $\mu g/m^3$ olarak tespit edilmiştir. Bu değer diğer benzer çalışmalardan yapılan sonuçlar ile kıyaslandığında, Arad şehrinden alınan örneklerin benzen konsantrasonun genel olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Toluen ortalama değeri ise 4,36 ± 2,42 $\mu g/m^3$ olarak tespit edilmiştir. Toluen için en yüksek konsantrasyon Kasım ayında tespit edilirken, en düşük konsantrason ise Mayıs ayında tespit edilmiştir. Ayrıca bulunan toluen/benzen konsantrasyon oranının 0,5 civarında olduğu da çalışmada yer almaktadır. (Popitanu ve diğerleri, 2021)

Malezya'da 2017 yılı içerisinde yapılan bir çalışmada, farklı şehirlerin çeşitli bölgelerinden alının hava örneklerindeki benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen düzeyleri incelenmiştir. İki

çeşit örnekleme yapılarak çeşitli kentsel bölgelerden, çeşitli üniversite alanlarındaki yollarından ve bir orman bölgesinden örnek alınarak belli aralıkla devamlı inceleme yapılmıştır. Ayrıca ikinci bir örnekleme yapılarak yol kenarları (Kuala Lumpur şehri), bir akaryakıt istasyonu (Bangi şehri), bir havalimanı (Kuala Lumpur uluslararası havalimanı) ve bir petrokimasal endüstri alanı (Terengganu şehri) gibi alanlardan spot örnekler toplanmıştır. Bu çalışmada analiz metodu olarak GC-MS kullanılmıştır. Çalışma sonucunda en yüksek benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen düzeyleri Kuala Lumpur şehir merkezinde kaydedilmiştir ($49,56 \pm 23,71$ µg/m^3). Bu kimyasallar arasında en dominant olanı toluen olarak gözlemlenmiştir. Tespit edilen ortalama benzen düzeyi $0,69 \pm 0,45$ µg/m^3 ve $6,20 \pm 3,51$ µg/m^3 aralığındadır. İkinci örnekleme sonucunda ise benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen düzeyleri değerlendirildiğinde en yüksek konsantrasyon yol kenarında ($193,11 \pm 114,57$ µg/m^3) tespit edilmiş olup sırasıyla ardından akaryakıt istasyonu ($73,08 \pm 30,41$ µg/m^3), petrokimyasal endüstri alanı ($32,10 \pm 13,13$ µg/m^3) ve havaalanı ($25,30 \pm 6,17$ µg/m^3) gelmektedir. Ayrıca çalışma sonucunda benzen, toluen, etilbenzen ve ksilenin ortak kaynaklardan meydana geldiğine dair anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Ek olarak Birleşik Devletler Çevre Koruma Ajansı'nın direktifleri doğrultusuda sağlık açısından risk değerlendirmesi yapılmış olup Kuala Lumpur şehir merkezinde insanda benzen inhalasyonu sonucu olası karsinojenik risk belirtilmiş olup diğer bölgelerde böyle bir risk faktörünün bulunmadığı bildirilmiştir. (Latif ve diğerleri, 2019)

İran'ın güneybatısıdaki bir petrokimyasal endüstri bölgesindeki çalışanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise 30 inhalasyon hava örneği ve idrar örneği yaz dönemi ve kış dönemi olmak üzere alınmıştır. Bu çalışmada inhalasyon havasındaki benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen düzeyleri ile idrarda bulunan metabolitler incelenmiştir. Çalışmada metod olarak inhalasyon hava örnekleri için GC-MS yöntemi, idrarda bulunan metabolitler için (TTMA, HA, MA, fenilglioksilik asit ve MHA) HPLC yöntemi kullanılmıştır. İdrarda bulunan fenol metaboliti için ise GC kullanılmıştır. Benzen, toluen, etilbenzen ve ksilenin havadaki ölçümleri sonucunda benzen, toluen ve etilbenzen konsantrasyonları (standart konsantrasonlara göre sırasıyla %58,33, %10 ve %6,67) tavsiye edilen değerlere göre daha yüksek bulunurken ksilen için bu durumun geçerli olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca metabolitlerin konsantrasyonları incelendiğinde yine tavsiye edilen değerlerden benzen, etilbenzen ve ksilen (standart konsantrasyonlara göre sırasıyla %83.33, %33,33 ve %3,33) daha yüksek bulunurken toluen için yüksek bir konsantrasyonun bulunmadığı bildirilmiştir. Ayrıca örnek alınan çalışanların benzen, toluen, etilbenzen ve ksilen maruziyeti ile çalışma yılı ve

çalışanların yaş aralığı arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Ek olarak bu çalışmada yaz aylarında benzen, toluen ve ksilene daha fazla maruz kalındığı bildirilirken, etilbenzen için anlamlı bir farklılık belirtilmemiştir. Bunların dışında solunan benzen, toluen ve ksilen konsantrasyonları ile idrarda bulunan metabolitleri arasında anlamlı lineer bir korelasyon olduğu tespit edilirken, etilbenzen ile metaboliti arasında lineer bir ilişkinin olmadığı görülmüştür (Rashnuodi ve diğerleri, 2021)

2.3.3. Başka cihazlı-cihazsız btex miktarı ölçen yöntemler

Zampetti ve arkadaşları ise benzen, toluen ve ksilen düzeylerini ölçen değişik bir kartuş sistemi üzerinde çalışmışlardır. Havadaki bu kimyasalları ölçmek için genellikle GC kullanılırken, yüksek maliyet ve zaman kaybı nedeniyle yeni bir yöntem denenmiştir. Bu kromatografik kartuşa bir foto iyonizasyon dedektörü, basit kontrol sistemi ve bir mini pompa eklenerek sistem uygulanmıştır. Sisteme çeşitli miktarlarda benzen, toluen, ksilen ve girişim oluşturabilecek aseton ve etanol enjekte edilmiştir. Sonuç olarak enjekte edilen maddelerin alıkonma zamanları ve maddelerin birbirinden ayrıldığı tespit edilmiştir. Ayrıca enjekte edilen madde miktarları arttıkça, cihazdan alınan sinyallerin de benzer olarak istatiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir (Zampetti ve diğerleri, 2020)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kontrol ve Deney Gruplarının Seçimi

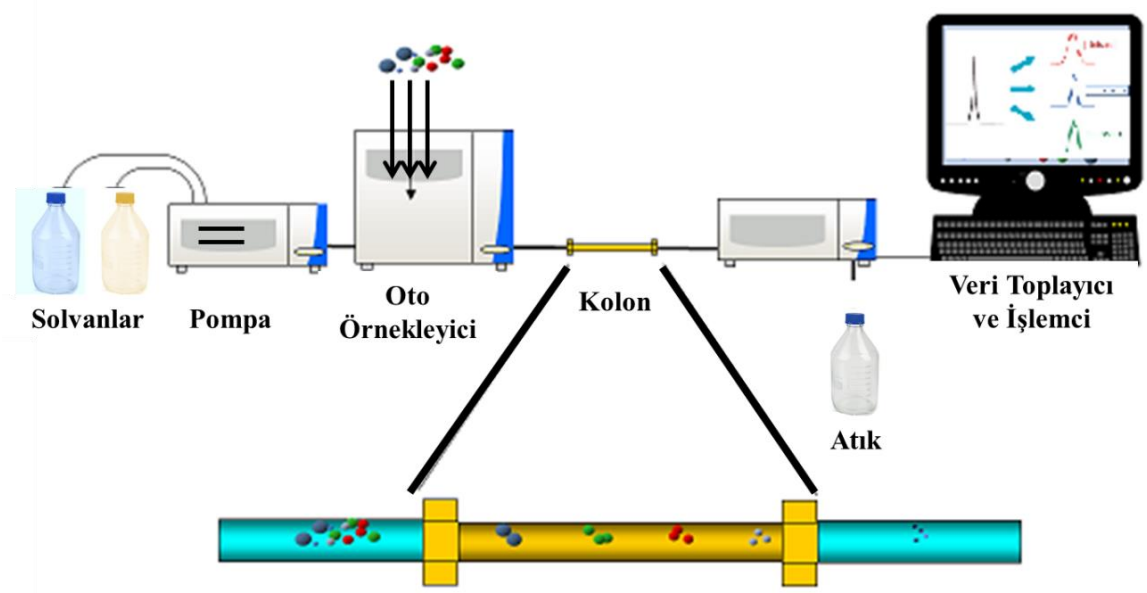
Çalışma kapsamında, Diyarbakır'da bulunan akaryakıt istasyonlarında çalışan, benzin ve çeşitli kimyasallara mesleki olarak maruz kalan bireyler maruziyet grubunu ve bu kimyasallara maruz kalmadığı bilinen bireyler kontrol gurubunu oluşturmaktadır. Akaryakıt istasyonu çalışanları ve kontrol grubunu oluşturan bireyler 18 yaşından büyük bireyler arasından seçilmiştir. Hem kontrol hem de maruziyet grubunda 50 erkek bulunmaktadır. Bu sektörde çok az kadın çalıştığı için kadınlardan örnek alınmamış, çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

3.2. Biyolojik Materyalin Toplanması

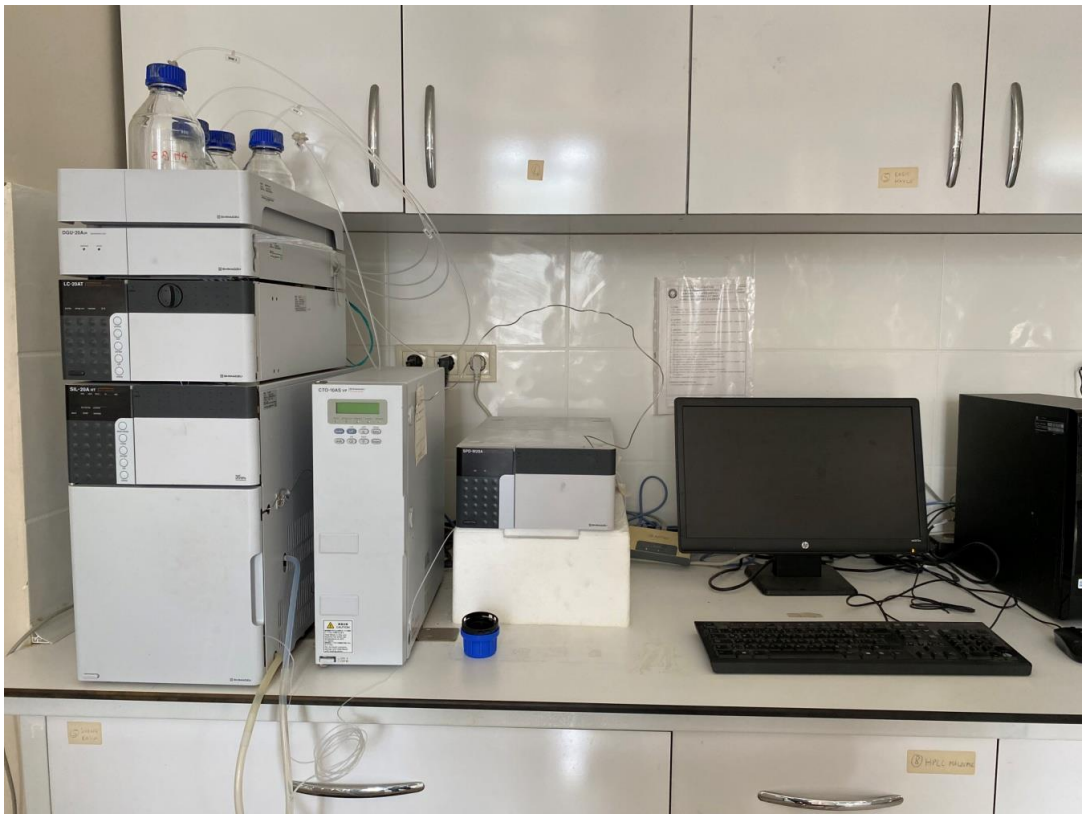
14.02.2019 tarihli etik kurul onayınca (EK-1) bilgilendirilmiş gönüllü olur formları biyolojik materyallerin toplandığı kontrol ve maruziyet grubu bireylerine imzalatılmıştır (EK-2 ve EK-3). Kontrol ve maruziyet grubundaki bireylere demografik bilgileri ile ilgili soruların yer aldığı anket formları (EK-4 ve EK-5) uygulanmıştır.

İdrar örnekleri en az 20 ml olacak şekilde plastik steril idrar kaplarında toplanmıştır. İdrar örnekleri toplandıktan sonra en kısa sürede laboratuvar ortamına getirilmiştir. Analiz yapılıncaya kadar -80°C derin dondurucuda muhafaza edilmiştir. İdrar örnekleri 2019 yılı Ağustos-Eylül aylarında toplanmış olup Diyarbakır'da bu mevsimde akaryakıt istasyonu pompa görevlileri neredeyse tamamen açık alanda benzin buharına maruz kalacak şekilde çalışmaktadırlar. Kontrol grubu ise genellikle kapalı ortamda çalışan benzin ve diğer olası kimyasallara mesleki olarak maruziyeti olmayan memurlardan veya çalışmayan bireylerden oluşmaktadır.

3.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)



Resim 3.1. HPLC cihazının bölümleri



Resim 3.2. Çalışmada kullanılan HPLC cihazı

3.3.1. Kullanılan cihaz, alet ve sarf malzemeler

Hassas elektronik terazi (Shimadzu ATX224)
HPLC cihazı (Shimadzu LC-20AT)
HPLC kolonu (Ultisil XB-C18 4,6 x 150 mm, 3 µm)
Ultraviyole cihazı (Biochrom-Libra S11)
Ultrasonik su banyosu (Jeio-Tech Lab)
Ultra distile su cihazı (Milipore Direct-Q)
Derin dondurucu -80°C (Haier)
Güçlü anyon değiştirici ekstraksiyon kartuşu (Thermo-Hypersep)
Steril şırınga (Helmed)
Şırınga filtresi (Isolab)
HPLC viali (Markasız)
Membran filtre (Isolab)
Balon joje 5 ml (Isolab)
Balon joje 10 ml (Isolab)
Beher 50 ml (Lassco)
Mikropipet seti (Transferpette S)
Vakum cihazı (Vacuubrand)
Steril idrar kabı (Labosel)
Steril eldiven (Perftoch)
Kan gazı şırıngası (Plasti-med)
Eldiven (Perfect Touch)
Vorteks cihazı (Markasız)
Santrifüj cihazı (Elektro-Mag)

3.3.2. Kullanılan kimyasallar

Kreatinin (Merck)
Pikrik asit (Merck)
Sodyum hidroksit (NaOH) (Merck)
Hidroklorik asit (Merck)
Trans-trans mukonik asit (TTMA) (Sigma-Aldrich)
S-fenil merkaptürik asit (SPMA) (Sigma-Aldrich)

Hippürik asit (HA) (Sigma-Aldrich)
Mandelik asit (MA) (Sigma-Aldrich)
Metil hippürik asit (MHA) (Sigma-Aldrich)
Asetik asit (Isolab)
Metanol (Merck)
Etanol (Merck)
PH 10 tamponu (Merck)
Asetonitril (Merck)
Trifloroasetik asit (Sigma-Aldrich)

3.3.3. Kullanılan çözeltiler

%1 Asetik asit çözeltisi: 1 ml asetik asit mezurde 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. Amber renkli şişede saklanır.

%10 Asetik asit çözeltisi: 10 ml asetik asit mezurde 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. Amber renkli şişede saklanır.

% 0,1 Trifloro asetik asitin sudaki çözeltisi: 1 ml trifloroasetik asit 999 ml ultra distile suyun üzerine eklenir. Ağzı sıkıca kapalı cam HPLC solvan şişesinde saklanır. Hemen kullanılır.

% 0,1 Trifloro asetik asitin asetonitrildeki çözeltisi: 1 ml trifloroasetik asit 999 ml asetonitril (HPLC için uygun düzeyde) üzerine eklenir. Ağzı sıkıca kapalı cam HPLC solvan şişesinde saklanır. Hemen kullanılır.

%10 Sodyum hidroksit çözeltisi: 10 g NaOH saat camında porselen spatül ile tartılır, mezürde distile su ile 100 ml'ye tamamlanır.

Pikrik asit çözeltisi: 5,875 g pikrik asit distile su ile 500 ml'ye tamamlanır. Ultrasonik banyoda çözülür.

Kreatinin stok çözeltisi (1 mg/100 ml): 1 mg kreatinin tartılır 100 ml'lik balon jojeye eklenir. 100 ml'ye distile su ile tamamlanır. Stok olarak kullanılır.

Kreatinin çözeltisi (0,8 mg/100 ml): 4 ml kreatinin stok çözeltisinden alınır 5 ml'lik balon jojeye eklenir, 5 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Kreatinin çözeltisi (0,6 mg/100 ml): 3 ml kreatinin stok çözeltisinden alınır 5 ml'lik balon jojeye eklenir, 5 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Kreatinin çözeltisi (0,4 mg/100 ml): 2 ml kreatinin stok çözeltisinden alınır 5 ml'lik balon jojeye eklenir, 5 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Kreatinin çözeltisi (0,2 mg/100 ml): 1 ml kreatinin stok çözeltisinden alınır 5 ml'lik balon jojeye eklenir, 5 ml'ye distile su ile tamamlanır.

HPLC için hazırlanan, metabolitler tek tek tartılarak ön deneme için hazırlanan 200 ppm'lik çözeltiler: Her metabolitten 2 mg tartılmış, 10 ml'lik balon jojede ultra saf su ile 10 ml'ye tamamlanmıştır.

Katı faz ekstraksiyon sonrası HPLC'de ön deneme için 100 ppm'lik çözelti: Her metabolitten 1 mg tartılmış, 10 ml'lik balon jojede içinde hiçbir metabolit tespit edilmeyen idrar örneği ile 10 ml'ye tamamlanmıştır.

HPLC kalibrasyon eğrileri için hazırlanan 1000 ppm'lik stok çözeltiler: Her metabolitten 5 mg tartılmış, 5 ml'lik balon jojede içinde hiçbir metabolit tespit edilmeyen idrar örneği ile 5 ml'ye tamamlanmıştır. Ardından ultrasonik banyoda yarım saat bekletilmiştir. Buzdolabında +4°C'de saklanmıştır. Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek her metabolit için toplam 5 tane 1000 ppm'lik çözelti elde edilmiştir.

HPLC için 200 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 200 µl alınarak elde edilmiştir.

HPLC için 150 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 150 µl alınarak üzerine 250 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 100 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 100 µl alınarak üzerine 500 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 50 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 50 µl alınarak üzerine 750 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 40 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 40 µl alınarak üzerine 800 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 25 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 1000 ppm'lik stok çözeltilerin her birinden 25 µl alınarak üzerine 875 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 10 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 200 ppm'lik karışım stok çözeltiden 50 µl alınarak üzerine 950 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 7,5 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 50 ppm'lik karışım stok çözeltiden 150 µl alınarak üzerine 850 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 5 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 200 ppm'lik karışım stok çözeltiden 25 µl alınarak üzerine 975 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 2 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 25 ppm'lik karışım stok çözeltiden 80 µl alınarak üzerine 920 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 0,5 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 10 ppm'lik karışım stok çözeltiden 50 µl alınarak üzerine 950 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

HPLC için 0,25 ppm'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 10 ppm'lik karışım stok çözeltiden 25 µl alınarak üzerine 975 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

TTMA LOD değeri için 30 µg/L'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 0,25 ppm'lik karışım stok çözeltiden 120 µl alınarak üzerine 880 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

MA LOD değeri için 250 µg/L'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 0,25 ppm'lik karışım stok çözeltiden aynen alınmıştır.

HA LOD değeri için 180 µg/L'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 2 ppm'lik karışım stok çözeltiden 90 µl alınarak üzerine 910 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

MHA LOD değeri için 230 µg/L'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 2 ppm'lik karışım stok çözeltiden 115 µl alınarak üzerine 885 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

SPMA LOD değeri için 50 µg/L'lik metabolitler çözeltisi: Katı faz ekstraksiyon prosedüründen geçirilerek alınmış 0,25 ppm'lik karışım stok çözeltiden 200 µl alınarak üzerine 800 µl solvent (%10 asetik asit) eklenerek elde edilmiştir.

3.3.4. Deneyin yapılışı

Katı Faz Ekstraksiyon Prosedürü

Güçlü anyon değiştirici ekstraksiyon kartuşu metabolitlerin ekstraksiyonu için kullanılır. İki defa 5 ml metanolü takiben 5 ml pH'ı 10 olan fosfat tamponu ardından da idrar örneği ve fosfat tamponu (pH=10) (1:1 oranında) ve 5 ml distile su kartuştan geçirilir. Daha sonra kartuş 5 ml fosfat tamponu (pH= 10) ve 5 ml %1'lik asetik asitin sudaki çözeltisi ile yıkanır. Alıkonan çözünen maddeler en son 5 ml %10 asetik asitin sudaki çözeltisi ile ayrıştırılır. Son hacim 5 ml olacak şekilde ayarlanarak kartuştan metabolitler alınır. Yöntem Mukherjee ve arkadaşlarının yaptığı yöntemden bir takım modifikasyonlar yapılarak uygulanmıştır. (Mukherjee ve diğerleri, 2016)

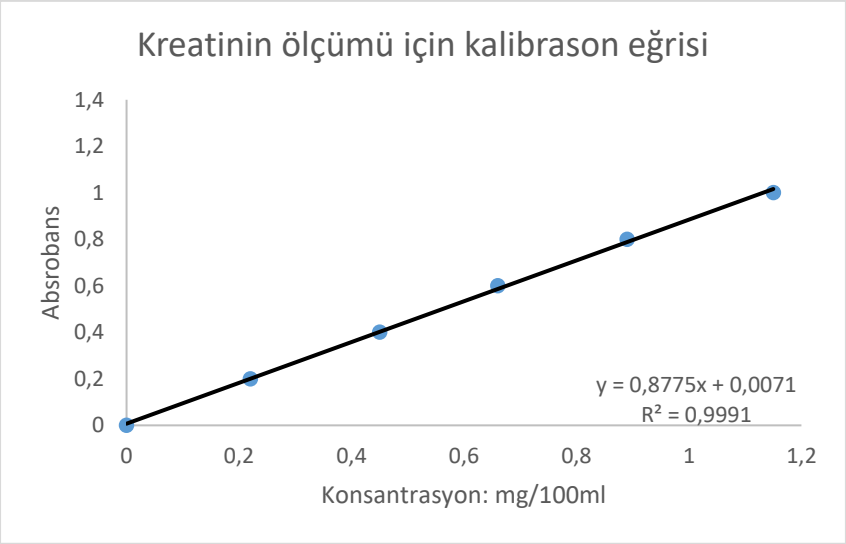
İdrarda Kreatinin Analizi

Kreatinin; kaslarda enerji kaynağı olarak görev alan kreatin fosfatın yıkım ürünü olup idrarla atılan bir bileşiktir. Bu çalışmada idrar kreatinin düzeyleri idrarın yoğunluğunu belirlemek için spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür. Yöntem; alkali ortamda kreatinin pikrik asit ile renk reaksiyonu (kırmızı renk) vermesi ve bunun spektrofotometri ile 520 nm'de ölçülmesi esasına dayanır.

Kreatinin Standartlarını Hazırlama: Kalibrasyon eğrisi elde etmek amacıyla seyreltik kreatinin çözeltisi (1 mg/100 ml) kullanılarak 0,2 – 1 mg/100 ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda (0,2; 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 mg/100 ml) 5 ml çözelti distile su ile hazırlanır. Ayrıca bir tüpe de sadece su koyarak konsantrasyonu 0 mg/100 ml olan kör (blank) hazırlanır.

Örneklerin Hazırlanması: İdrar örneklerinden 1ml alınarak ependorflara koyulur ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenir. Süpernatant kısmından 50 µl idrar alınarak deney tüpünde 5 ml'ye distile su ile tamamlanır.

Deneyin Yapılışı: 5 ml standart ve örnek çözeltilerin üzerine 0,5 ml %10 NaOH çözeltisi ve 2,5 ml pikrik asit çözeltisi eklenerek vortekslenir. 10 dakika beklenerek spektrometrede 520 nm'de köre karşı okunur. Standartlar yardımıyla elde edilen kalibrasyon eğrisinden ortaya çıkan denklem aracılığı ile örnek absorbansları kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmaktadır. Standartlardan elde edilen kalibrasyon denklemi ve eğrisi aşağıdadır.



Şekil 3.1**.** Kreatinin ölçümü için kalibrasyon eğrisi ve denklemi

<u>HPLC yöntemi</u>

Kalibrasyon prosedürü

Maruz kalmayan bireylerden birinin idrarından hiçbir metabolit tespit edilemeyen boş idrardan alınıp (blank idrar) üzerine belirli miktar tartılarak metabolitler eklenmiştir. Her metabolitten 5 mg tartılmış, 5 ml'lik balon jojede içinde hiçbir metabolit tespit edilmeyen idrar örneği ile 5 ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan metabolit eklenmiş idrar örneklerine katı faz ekstraksiyon prosedürü aynı şekilde uygulanır. Altı farklı konsantrasyonda dört tekrar ölçüm yapılarak çalışma aralığı oluşturulmuştur.

Beş metabolit (TTMA, SPMA, HA, MA ve MHA) için ayrı ayrı kalibrasyon eğrisi yapılmıştır. Kalibrasyon eğrilerinde konsantrasyon aralığı 2, 5, 7,5, 10, 25 ve 40 ppm (µg/ml)'dir ve %10 asetik asidin sudaki çözeltisi içerisinde hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrileri en küçük kareler yöntemine göre hesaplanır. Reajan körleri (blank) girişimleri izlemek için kullanılmıştır. Kalibrasyon eğrileri en az 0,98 korelasyon katsayısı ile lineerdir.

Çizelge 3.1**.** Metabolitlerin kısaltması ve muhtemel öncü bileşikler

Metabolitler (Maruziyetin biyobelirteçleri)	**Kısaltma**	**Muhtemel öncü bileşikler**
Trans-trans mukonik asit	TTMA	Benzen
S-fenil merkaptürik asit	SPMA	Benzen
Hippürik asit	HA	Toluen
Mandelik asit	MA	Etilbenzen
Metil Hippürik asit	MHA	O-ksilen, M-ksilen, P-ksilen

Trans-trans mukonik asit (TTMA)

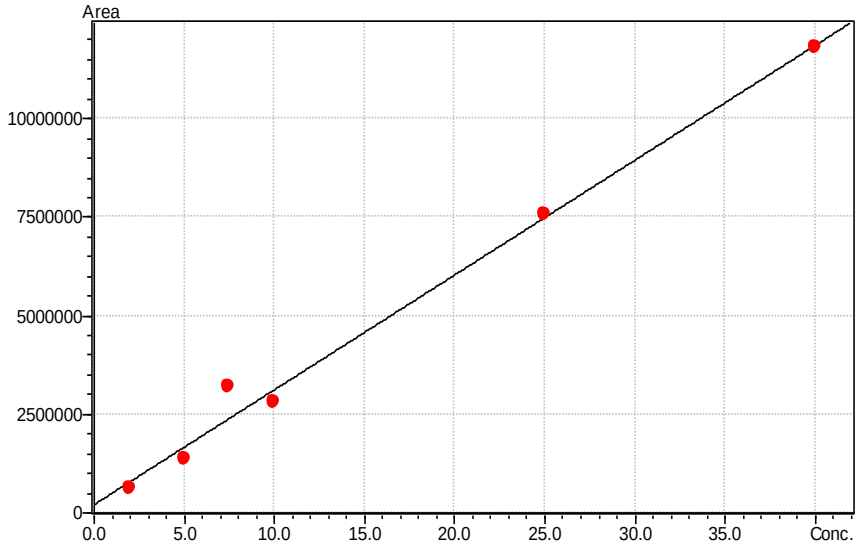
Y = aX + b

a = 291300.2

b = 212484.6

R^2 = 0.9906602

R = 0.9953191



Şekil 3.2**.** Trans-trans mukonik asit (TTMA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi

Mandelik asit (MA)

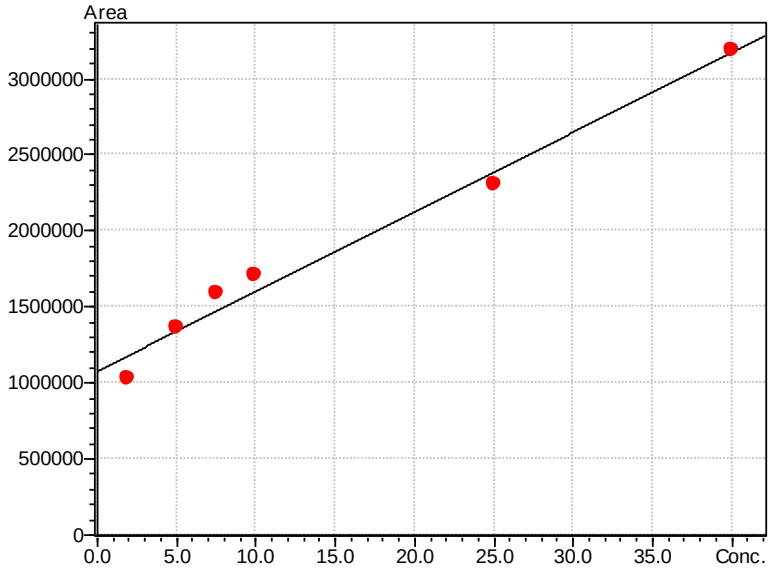
Y = aX + b

a = 52355.69

b = 1078930

R^2 = 0.9818169

R = 0.9908668



Şekil 3.3**.** Mandelik asit (MA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi

Hippürik asit (HA)

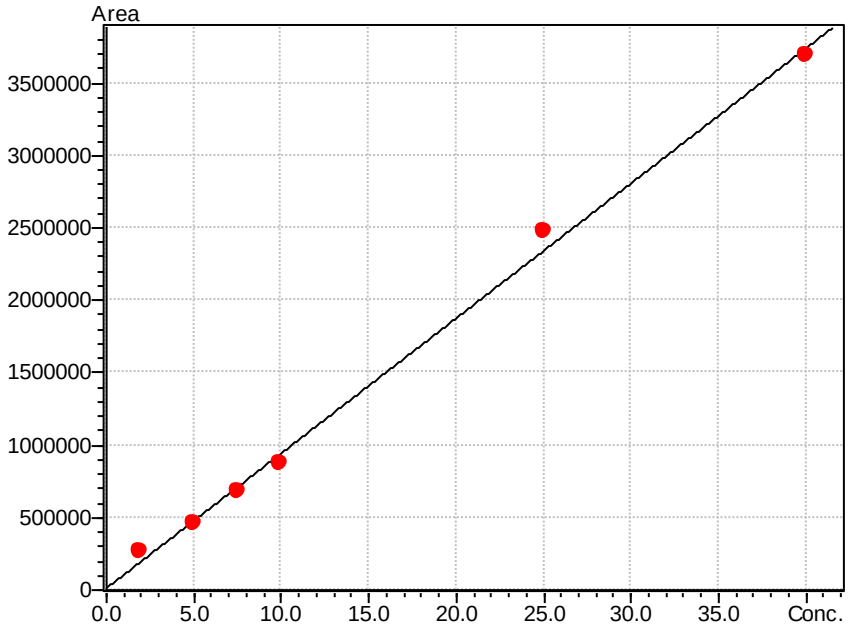
Y = aX + b

a = 93150.43

b = 13923.85

R^2 = 0.9964889

R = 0.9982429



Şekil 3.4**.** Hippürik asit (HA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi

Metil hippürik asit (MHA)

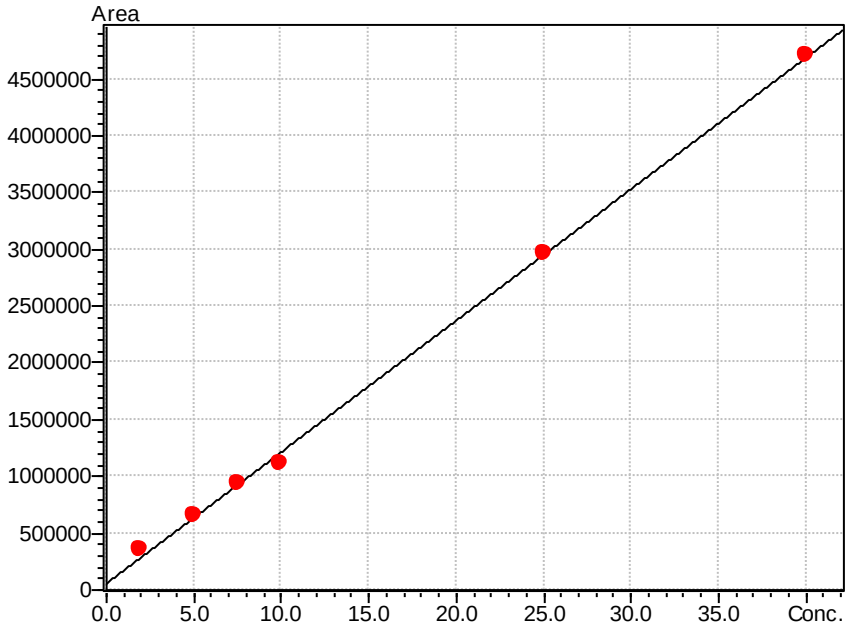
Y = aX + b

a = 115722.1

b = 59230.5

R^2 = 0.9990615

R = 0.9995307



Şekil 3.5**.** Metil hippürik asit (MHA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi

S-fenil merkaptürik asit (SPMA)

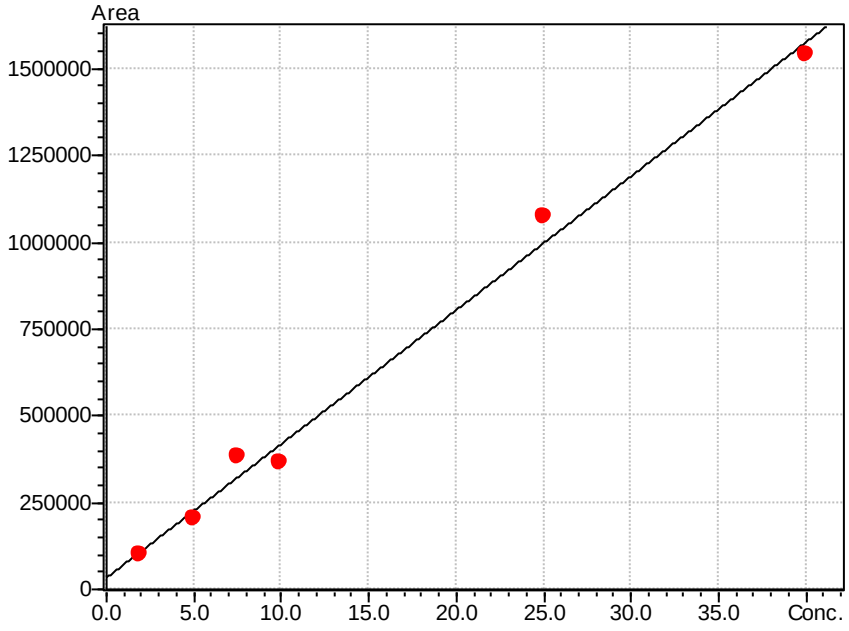
Y = aX + b

a = 38574.92

b = 33688.44

R^2 = 0.9915425

R = 0.9957623



Şekil 3.6**.** S-fenil merkaptürik asit (SPMA) metabolitine ait kalibrasyon eğrisi ve analiz bilgisi

Ters-Faz (Reverse Phase) HPLC analizi

Bu çalışmada HPLC cihazı ile Ultisil XB-C18 4,6 x 150 mm, 3 µm kolonu kullanılarak her bir metabolitin alıkonma zamanları (retention time) ve kromatogramda yer alan piklerin alanı hesaplanarak, metabolitlerin ppm düzeylerindeki konsantrasyonları tayin edilmiştir. Kolon sıcaklığı 30°C'ye ayarlanmıştır ve akış hızı 0,8 ml/dakika'dır.

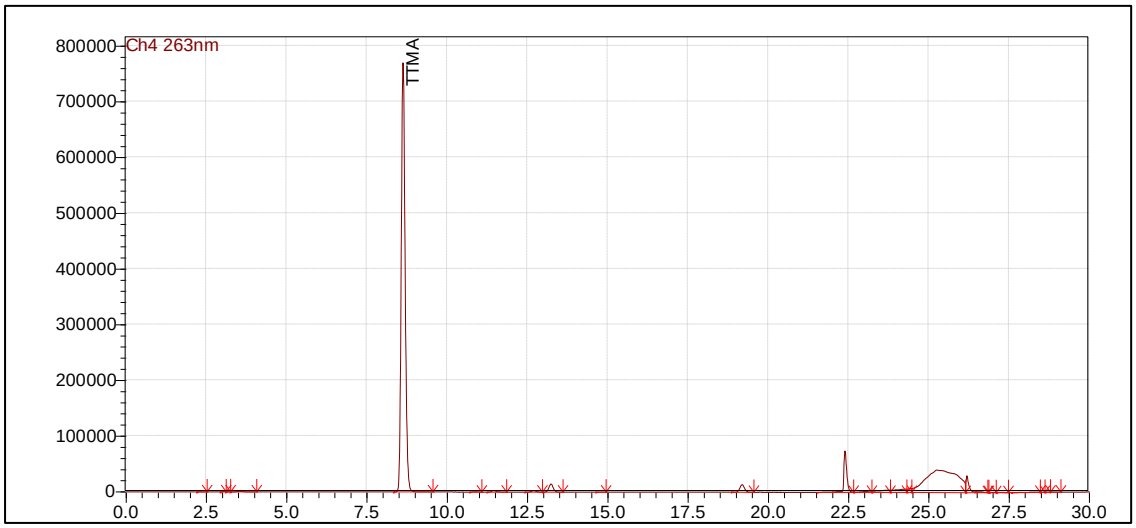
Çözücü gradiyenti; 5 dakika % 0,1 trifloroasetik asit asetonitril-%0,1 trifloroasetik su (10:90); 15 dakika yapılarak % 0,1 trifloroasetik asit asetonitril-%0,1 trifloroasetik su (90:10) uygulanır; ardından ani iniş yaptırılarak %0,1 trifloroasetik asitasetonitril-%0,1 trifloroasetik su (10:90) 10 dakika tutulur.

Kullanılan HPLC cihazında UV dedektör kullanılmıştır. Kullanılan dalga boyları: TTMA için 263 nm, MA için 205 nm, SPMA için 252 nm, HA ve MHA için 226 nm'dir.

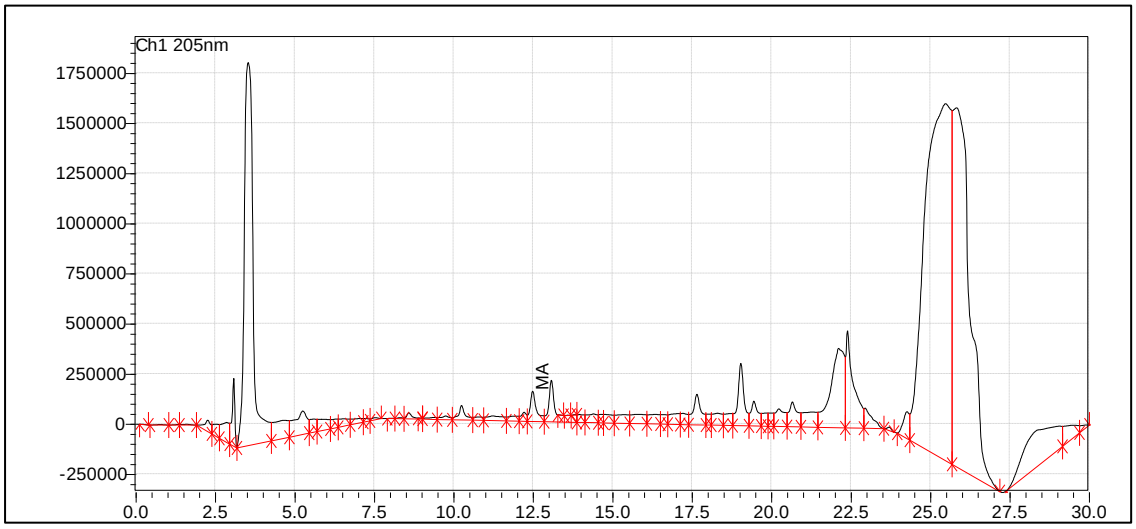
Kromatogramlarda piklerin oluşturdukları alanlar miktar tayini için kullanılır. İdrar örneklerinde bireysel farklılığı ortadan kaldırmak için kreatinin düzeltmesi yapılmıştır.

Çizelge 3.2**.** Ölçülecek metabolitlerin analizi için HPLC çalışma koşulları

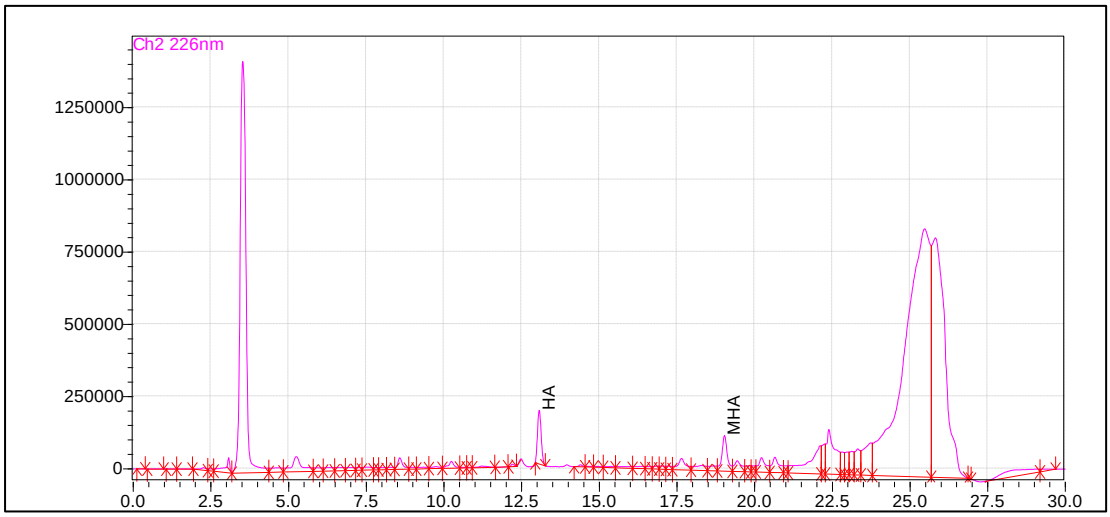
Kolon	Ultisil XB-C18 4,6 x 150 mm, 3 µm
Mobil Faz A	% 0,1 trifloroasetik asit içeren asetonitril
Mobil Faz B	% 0,1 trifloroasetik asit içeren ultra saf su
Akış Hızı	0.8 ml/dakika
Kolon Sıcaklığı	30ºC
Numune Yeri Sıcaklığı	25ºC
Kullanılan Dedektör	UV dedektör
Kullanılan Dalgaboyu (TTMA)	263 nm
Kullanılan Dalgaboyu (MA)	205 nm
Kullanılan Dalgaboyu (SPMA)	252 nm
Kullanılan Dalgaboyu (HA)	226 nm
Kullanılan Dalgaboyu (MHA)	226 nm



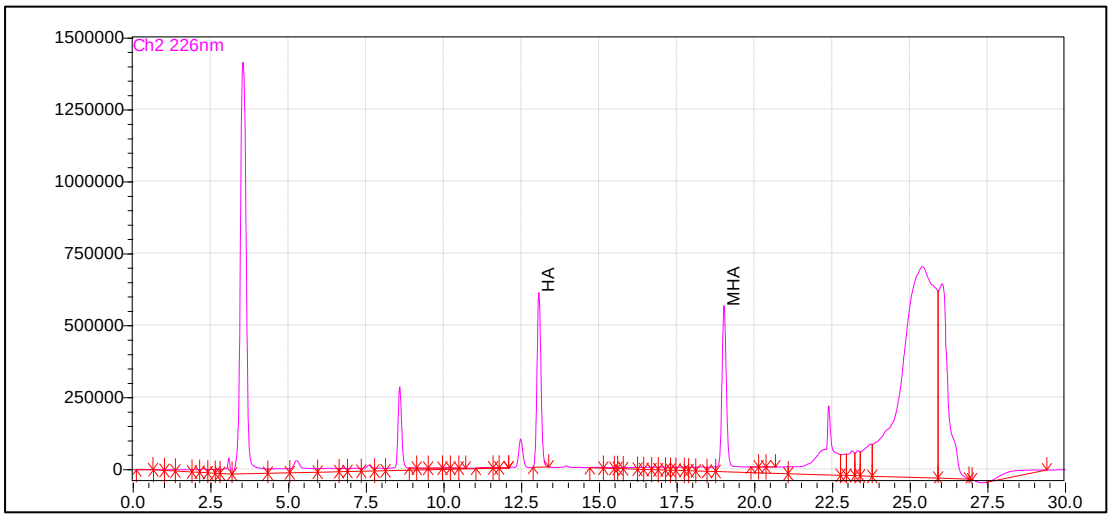
Şekil 3.7. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan TTMA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)



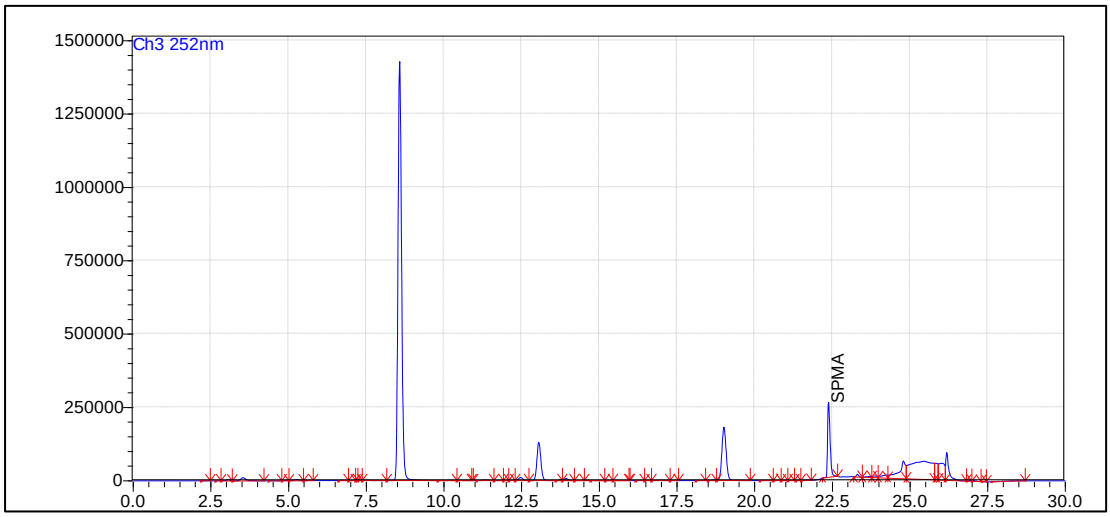
Şekil 3.8. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan MA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)



Şekil 3.9. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan HA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)



Şekil 3.10. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan MHA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)



Şekil 3.11. HPLC ölçümü sonucu elde edilen idrar örneğinden alınan SPMA piki (Katı faz ekstaksiyon sonrası)

Maddelerin alıkonma zamanları sırasıyla TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA için 8,3, 12,4, 13,0, 19,2 ve 22,3 dakikadır. Pik alanlarının ölçümü için bilgisayar programı üzerinde manuel integrasyon uygulanmıştır. Ölçülebilirlik limitleri (The Limit of Detection; LOD , The Limit of Quantification; LOQ) Eurachem kılavuzlarına göre hesaplanmıştır (Magnusson B. ve Örnemark U. , 2014). En düşük konsantrasyon değeri piklerin gürültü ile oranının en az 3 katı olacak şekilde tespit edilmiştir. 10 tekrarlı analiz yapılmıştır. LOD=ortalama konsantrasyon + 3*standart sapma, LOQ=ortalama konsantrasyon + 10*standart sapma olarak hesaplanmıştır. Sırasyla TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA için LOD değerleri şöyledir; 33,2 , 245 , 166,7 , 222,2 ve 44,4 µg/L dir. Sırasyla TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA için LOQ değerleri ise; 111,1 , 816,7 , 555,7 , 740,7 ve 148 µg/L olarak bulunmuştur.

Çizelge 3.3. Kontrol grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)

Kontrol grubu	**TTMA**	**MA**	**HA**	**MHA**	**SPMA**
Örnek 51	1,1	3,2	5,61	3,44	7,3
Örnek 52	1,38	2,7	5,81	3,53	9,01
Örnek 53	18,34	15,12	25,24	<lod	24,24
Örnek 54	0,63	1,98	42,69	<lod	8,37
Örnek 55	27,9	15,85	17,07	9,08	28,68
Örnek 56	5,01	22,19	3,42	0,83	17,14
Örnek 57	1,76	1,47	<lod	<lod	1,78
Örnek 58	1,75	1,59	1,28	1,19	1,78
Örnek 59	<lod	<lod	1,74	<lod	2,39

Çizelge 3.3. (devamı) Kontrol grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)

Kontrol grubu	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Örnek 60	1,13	1,85	45,36	<lod	0,34
Örnek 61	<lod	<lod	1,7	<lod	2,87
Örnek 62	<lod	<lod	1,84	<lod	3,04
Örnek 63	<lod	<lod	<lod	<lod	<lod
Örnek 64	3,33	0,39	0,47	<lod	0,37
Örnek 65	<lod	<lod	0,44	<lod	0,57
Örnek 66	0,76	1,59	0,39	<lod	5,01
Örnek 67	8,49	6,9	24,09	13,55	42,25
Örnek 68	<lod	<lod	<lod	<lod	0,36
Örnek 69	1,15	3,11	5,77	3,64	8,44
Örnek 70	23,57	0,56	<lod	1,02	38,65
Örnek 71	<lod	<lod	<lod	<lod	<lod
Örnek 72	<lod	0,71	<lod	<lod	0,48
Örnek 73	<lod	<lod	0,64	<lod	0,4
Örnek 74	<lod	<lod	<lod	<lod	1,03
Örnek 75	24,62	<lod	2,28	<lod	31,4
Örnek 76	<lod	<lod	0,5	<lod	1,26
Örnek 77	6,34	2,37	10,37	2,97	9,69
Örnek 78	<lod	<lod	0,78	<lod	0,34
Örnek 79	<lod	<lod	0,71	<lod	0,46
Örnek 80	21,45	8,56	15,45	9,53	11,36
Örnek 81	<lod	<lod	0,72	<lod	0,49
Örnek 82	<lod	<lod	4,04	<lod	0,58
Örnek 83	6,76	3,78	5,06	2,69	3,94
Örnek 84	<lod	<lod	4,21	<lod	1,29
Örnek 85	<lod	<lod	4,25	<lod	1,54
Örnek 86	<lod	<lod	3,06	<lod	1,62
Örnek 87	<lod	<lod	2,79	<lod	1,52
Örnek 88	<lod	<lod	3,13	<lod	1,87
Örnek 89	1,6	0,99	4,49	0,45	3,22
Örnek 90	5,84	4,37	8,05	5,12	8,53
Örnek 91	5,73	3,71	7,94	3,79	4,66
Örnek 92	<lod	<lod	3,76	<lod	0,85
Örnek 93	5,31	2,65	7,79	1,65	6,67
Örnek 94	<lod	<lod	4,12	<lod	1,05
Örnek 95	<lod	<lod	4,03	<lod	1,15
Örnek 96	<lod	<lod	3,65	<lod	0,52
Örnek 97	<lod	<lod	3,5	<lod	1,4
Örnek 98	2,6	5,7	6,28	3,2	3,72
Örnek 99	<lod	0,25	3,4	<lod	3,25
Örnek 100	27,02	5,44	6,2	3,11	28,75

Çizelge 3.4. Maruziyet grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)

Maruziyet grubu	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Örnek 1	9,78	6,58	10,35	4,86	9,43
Örnek 2	7,37	2,72	11,79	4,52	6,4
Örnek 3	4,61	10,23	16,69	9,31	18,89
Örnek 4	6,57	10,23	18,3	8,63	14,19
Örnek 5	8,79	3,53	6,8	3,81	7,27
Örnek 6	6,54	8,25	14,46	7,9	14,86
Örnek 7	6,78	6,99	6,36	4,25	8,95
Örnek 8	4	4,35	14,92	3,44	12,02
Örnek 9	5,58	3,46	8,22	4,66	10,53
Örnek 10	7,52	3,31	53,75	3,77	14,11
Örnek 11	12,29	9,72	27,05	9,53	15,64
Örnek 12	20,69	9,79	15,62	9,98	12,99
Örnek 13	24,8	8,8	26,97	8,72	13
Örnek 14	3,57	4,71	5,44	3,43	8,47
Örnek 15	10,75	8,75	15,96	<lod	17,12
Örnek 16	7,94	8,56	19,55	8,48	18,08
Örnek 17	4,45	6,76	6,52	3,8	10,02
Örnek 18	4,11	4,13	6,7	4,72	7,38
Örnek 19	4,77	2,82	1,59	9,63	16,06
Örnek 20	21,11	21,29	39,54	42,62	30,2
Örnek 21	3,38	1,46	3,25	2,01	2,99
Örnek 22	2,49	1,5	7,32	2,24	3,84
Örnek 23	6	<lod	1,06	2,85	7,56
Örnek 24	5,15	3,42	8,69	3,78	7,46
Örnek 25	13,8	8,82	6,75	5,68	8,52
Örnek 26	4,51	9,73	16,29	9,33	10,96
Örnek 27	3,98	3,58	15,45	3,52	9,2
Örnek 28	7,32	2,17	12,52	4,13	6,08
Örnek 29	11,1	9,55	26,93	9,36	11,52
Örnek 30	5,24	2,79	10,33	2,96	11,14
Örnek 31	20.34	9,4	15,62	9,39	12,94
Örnek 32	24,01	7,23	27,01	8,7	12,11
Örnek 33	3,5	4,06	5,26	3,64	6,73
Örnek 34	8,76	3,51	6,85	3,68	6,57
Örnek 35	6,76	3,43	6,84	4,26	7,6
Örnek 36	10,45	8,88	14,28	<lod	15,7
Örnek 37	5,56	4,26	8,36	5,05	9,45
Örnek 38	7,93	8,82	19,28	8,26	16,29
Örnek 39	4,34	4,57	6,02	3,77	8,48

Çizelge 3.4. (devamı) Maruziyet grubuna ait metabolitlerin miktarları (ppm)

Maruziyet grubu	**TTMA**	**MA**	**HA**	**MHA**	**SPMA**
Örnek 40	6,03	9,91	16,26	8,43	13,04
Örnek 41	43,71	36,91	56,93	44,47	35,96
Örnek 42	21,44	32,76	46,03	32,17	30,25
Örnek 43	5,01	6,74	17,77	9,74	15,21
Örnek 44	3,53	2,25	3,83	2,36	5,24
Örnek 45	5,11	2,92	9,93	1,69	7,74
Örnek 46	2,07	5,03	5,77	2,74	4,46
Örnek 47	6,45	8,07	14,66	7,76	12,3
Örnek 48	4,05	4,61	6,64	4,58	6,69
Örnek 49	30,48	21,4	35,15	41,14	22,33
Örnek 50	8,08	4,57	54,18	3,73	11,87

Çizelge 3.5. Kontrol grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri (µg/mg kreatinin)

Kontrol Grubu	Kreatinin mg/100 ml	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Örnek 51	41,2	0,267	0,777	1,361	0,835	1,772
Örnek 52	51,7	0,267	0,522	1,124	0,683	1,743
Örnek 53	54,8	3,34	2,759	4,606	0	4,423
Örnek 54	31,6	0,199	0,627	13,509	0	2,649
Örnek 55	99,8	2,795	1,588	1,710	0,91	2,874
Örnek 56	41,5	1,207	5,347	0,824	0,2	4,13
Örnek 57	51	0,345	0,288	<lod	0	0,349
Örnek 58	55,4	3,16	2,87	2,31	2,15	3,21
Örnek 59	48,9	<lod	<lod	3,56	<lod	4,89
Örnek 60	36,8	3,07	5,03	123,26	<lod	0,92
Örnek 61	75,3	<lod	<lod	2,26	<lod	3,81
Örnek 62	43,5	<lod	<lod	4,23	<lod	6,99
Örnek 63	51,4	<lod	<lod	<lod	<lod	<lod
Örnek 64	65,8	5,06	0,59	07,1	<lod	0,56
Örnek 65	59,6	<lod	<lod	0,734	<lod	0,95
Örnek 66	43,2	1,76	3,68	0,9	<lod	11,6
Örnek 67	37,5	22,64	18,4	64,24	36,13	112,67
Örnek 68	81,5	<lod	<lod	<lod	<lod	0,44
Örnek 69	41,2	2,79	7,54	14	8,83	20,49
Örnek 70	52,6	44,81	1,06	<lod	1,94	73,48
Örnek 71	86,9	<lod	<lod	<lod	<lod	<lod
Örnek 72	47,3	<lod	1,5	<lod	<lod	1,01
Örnek 73	59,2	<lod	<lod	1,08	<lod	0,68

Çizelge 3.5. (devam) Kontrol grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri. (µg/mg kreatinin)

Örnek 74	46,9	<lod	<lod	<lod	<lod	2,2
Örnek 75	52,1	47,26	<lod	4,38	<lod	60,27
Örnek 76	41,8	<lod	<lod	1,2	<lod	3,01
Örnek 77	46,9	13,52	5,05	22,11	6,33	20,66
Örnek 78	52,1	<lod	<lod	1,5	<lod	0,65
Örnek 79	62,4	<lod	<lod	1,14	<lod	0,74
Örnek 80	56,8	37,76	15,07	27,2	16,78	20
Örnek 81	64,7	<lod	<lod	1,11	<lod	0,76
Örnek 82	62,5	<lod	<lod	6,46	<lod	0,93
Örnek 83	39,6	17,07	9,55	12,78	6,79	9,95
Örnek 84	54,2	<lod	<lod	7,77	<lod	2,38
Örnek 85	115,1	<lod	<lod	3,69	<lod	1,34
Örnek 86	62,8	<lod	<lod	4,87	<lod	2,58
Örnek 87	54,8	<lod	<lod	5,09	<lod	2,77
Örnek 88	42,6	<lod	<lod	7,35	<lod	4,39
Örnek 89	36,9	4,34	2,68	12,17	1,22	8,73
Örnek 90	71,7	8,15	6,09	11,23	7,14	11,9
Örnek 91	62,5	9,17	5,94	12,7	6,06	7,46
Örnek 92	96,2	<lod	<lod	3,91	<lod	0,88
Örnek 93	56,9	9,33	4,66	13,69	2,9	11,72
Örnek 94	89,5	<lod	<lod	4,6	<lod	1,17
Örnek 95	74,9	<lod	<lod	5,38	<lod	1,54
Örnek 96	94,8	<lod	<lod	3,85	<lod	0,55
Örnek 97	81,7	<lod	<lod	4,28	<lod	1,71
Örnek 98	52,7	4,93	10,82	11,92	6,07	7,06
Örnek 99	65,4	<lod	0,38	5,2	<lod	4,97
Örnek 100	98,7	27,38	5,51	6,28	3,15	29,13

Çizelge 3.6. Maruziyet grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri. (µg/mg kreatinin)

Maruziyet grubu	Kreatinin mg/100 ml	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Örnek 1	89,8	10,89	7,33	11,53	5,41	10,5
Örnek 2	114,8	6,42	2,37	10,27	3,94	5,57
Örnek 3	65,4	7,05	15,64	25,52	14,24	28,88
Örnek 4	66,8	9,84	15,31	27,4	12,92	21,24
Örnek 5	78,9	11,14	4,47	8,62	4,83	9,21
Örnek 6	54,8	11,93	15,05	26,39	14,42	27,12
Örnek 7	56,1	12,08	12,46	11,34	7,58	15,95
Örnek 8	34,8	11,49	12,5	42,87	9,89	34,54
Örnek 9	89,6	6,23	3,86	9,17	5,2	15,75
Örnek 10	98,6	7,63	3,36	54,51	3,82	15,86
Örnek 11	47,8	25,71	20,33	56,59	19,94	27,18
Örnek 12	56,7	36,49	17,27	27,55	17,6	14,94

Çizelge 3.6. (devam) Maruziyet grubundan alınan idrar örneklerinin kreatinin değerleri ve metabolitlerin kreatinin düzeltmesi yapılmış değerleri. (µg/mg kreatinin)

Maruziyet grubu	Kreatinin mg/100 ml	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Örnek 13	34,5	71,88	25,51	78,17	25,28	49,62
Örnek 14	56,8	6,29	8,29	9,58	6,04	17,64
Örnek 15	64,5	16,67	13,57	24,74	<lod	11,44
Örnek 16	35,9	22,12	23,84	54,46	23,62	44,74
Örnek 17	78,6	5,66	8,6	8,3	4,83	38,42
Örnek 18	65,4	6,28	6,31	10,24	7,22	4,57
Örnek 19	45,9	10,39	6,14	3,46	20,98	8,37
Örnek 20	68,9	30,69	30,9	57,39	61,86	10,97
Örnek 21	35,8	9,44	4,08	9,08	5,61	20,84
Örnek 22	46,8	5,32	3,21	15,64	4,79	18,21
Örnek 23	56,9	10,54	<lod	1,86	5,01	19,26
Örnek 24	86,9	5,93	3,94	10	4,35	10,59
Örnek 25	61,5	22,44	14,34	10,97	9,24	9,89
Örnek 26	92,8	4,86	10,48	17,55	10,05	12,41
Örnek 27	58,1	6,85	6,16	26,59	6,06	19,17
Örnek 28	35,4	20,68	6,13	35,37	11,67	36,55
Örnek 29	64,7	17,16	14,76	41,62	14,47	18,72
Örnek 30	35,4	14,80	7,88	29,18	8,36	19,01
Örnek 31	86,3	23,57	10,89	18,1	10,88	7,61
Örnek 32	87,4	27,47	8,27	30,9	9,95	8,7
Örnek 33	74,5	4,7	5,45	7,06	4,89	9,03
Örnek 34	74,1	11,82	4,74	9,24	4,97	8,87
Örnek 35	85,2	7,93	4,03	8,03	5	8,92
Örnek 36	95,4	10,95	9,31	14,97	<lod	16,46
Örnek 37	65,7	8,46	6,48	12,72	7,69	14,38
Örnek 38	84,1	9,43	10,49	7,16	9,82	19,37
Örnek 39	57,8	7,51	7,91	28,13	6,52	14,67
Örnek 40	68,9	8,75	14,38	82,63	12,24	18,93
Örnek 41	57,8	75,62	63,86	79,64	76,94	62,21
Örnek 42	65,4	32,78	50,09	27,17	49,19	46,25
Örnek 43	85,2	5,88	7,91	4,5	11,43	17,85
Örnek 44	96,1	3,67	2,34	10,33	2,46	5,45
Örnek 45	85,4	5,98	3,42	6,76	1,98	9,06
Örnek 46	76,4	2,71	6,58	19,19	3,59	5,84
Örnek 47	84,1	7,67	9,6	17,43	9,23	14,63
Örnek 48	95,4	4,25	4,83	6,96	4,8	7,01
Örnek 49	98,4	30,98	21,75	35,72	41,81	22,69
Örnek 50	84,1	9,61	5,43	64,42	4,44	14,11

3.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, US) paket programında yapıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler içinse vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı kesikli veya sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı kesikli veya sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Kategorik verilerin analizlerinde Pearson'un $\chi 2$ veya Süreklilik Düzeltmeli $\chi 2$ testleri kullanıldı. Kesikli ve sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı ise Spearman'ın sıra sayıları korelasyon katsayısı ve önemlilik düzeyleri hesaplanarak incelendi.

TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri için tüm vakalara ait medyan değerler dikkate alınarak katılımcılar ikiye ayrıldı. TTMA için 6,353 µg/mg kreatinin, MA için 5,328 µg/mg kreatinin, HA için 10,257 µg/mg kreatinin, MHA için 4,815 µg/mg kreatinin ve SPMA için 10,780 µg/mg kreatinin düzeylerinin üzerinde değerlere sahip olanlar riskli, söz konusu kesim noktalarının altındaki değerlere sahip olan vakalar ise normal aralıklarda kabul edildi. Bir sonraki aşamada söz konusu göstergelerin riskli seyri üzerinde akaryakıt istasyonunda çalışıyor olmanın önce tek değişkenli etkisine bakıldı. Ardından yaş, sigara öyküsü ve günlük çalışma süresine göre düzeltme yapıldığında akaryakıt istasyonunda çalışıyor olmanın söz konusu riskleri artırmaya devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizleri ile araştırıldı. Regresyon modellerinde yer alan her bir değişkene ait OO (OO), %95 GA (GA) ve Wald istatistikleri hesaplandı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Bu çalışma Diyarbakır'da yaşayan akaryakıt istasyonu çalışanları ile benzin ve çeşitli uçucu organik bileşiklere kronik olarak maruz kalmayan bireylerle (kontrol grubu) gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin temel demografik ve klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler Çizelge 4.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin demografik özellikleri

Yaş (yıl)
Yaş aralığı (yıl) 18-60
Sigara tüketimi
Hiç içmemiş 33
İçmiş bırakmış 11
İçiyor 56
Sigara tüketim sıklığı, adet
Yok 44
Günde <20 30
Günde ≥20 26
Sigara tüketim süresi, yıl
Yok 33
<10 21
≥10 39
Çalışma süresi (saat/gün)
ort ± ss 8.17 ±1
Medyan (min-maks) 0-12
Çalışma süresi (saat/gün)
<8 saat 18
≥8 saat 82

Çizelge 4.2'de kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların demografik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Kontrol grubu ile maruziyet grubu arasında sırasıyla; yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) ortalamaları ile alkol öyküsü yönünden istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Öte yandan kontrol grubuna göre maruziyet grubunda sırasıyla; sigara öyküsü, günlük içilen sigara sayısı, sigara içme süresi, sigara paket/yıl ile günlük çalışma süresi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Çizelge 4.2. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların demografik özellikleri

	Kontrol (n=50)	Maruziyet (n=50)	p-değeri
Yaş (yıl) *	31,1±10,8	30,9±8,4	0,894†
Beden kitle indeksi (kg/m^2) *	24,7±3,2	23,6±3,6	0,089†
Sigara öyküsü			**<0,001‡**
Yok	34 (%68,0)	10 (%20,0)	
Var	16 (%32,0)	40 (%80,0)	
Günlük içilen sigara sayısı (adet) **	0 (0-40)	15 (0-40)	**<0,001¶**
Günlük sigara tüketimi			**<0,001¥**
Sigara içmiyor	34 (%68,0)	10 (%20,0)	
<1 paket	10 (%20,0)	19 (%38,0)	
≥1 paket	6 (%12,0)	21 (%42,0)	
Sigara içme süresi (yıl) **	0 (0-35)	10 (0-40)	**<0,001¶**
Sigara maruziyeti (paket/yıl) **	0 (0-50)	7,5 (0-80)	**<0,001¶**
Sigara paket/yıl			**<0,001¥**
Sigara içmiyor	34 (%68,0)	10 (%20,0)	
≤10 paket/yıl	10 (%20,0)	20 (%40,0)	
>10 paket/yıl	6 (%12,0)	20 (%40,0)	
Alkol öyküsü			0,785‡
Yok	41 (%82,0)	43 (%86,0)	
Var	9 (%18,0)	7 (%14,0)	
Günlük çalışma süresi (saat) **	8 (0-12)	12 (8-12)	**<0,001¶**
Günlük çalışma süresi			**<0,001‡**
≤8 saat	42 (%84,0)	12 (%24,0)	
>8 saat	8 (%16,0)	38 (%76,0)	

Tanımlayıcı istatistikler; * ortalama ± standart sapma veya ** medyan (minimum-maksimum) biçiminde ifade edildi. † Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi, ¶ Mann Whitney U testi, ¥ Pearson'un χ^2 testi.

Çizelge 4.3. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre tespit edilen metabolitlerin ortalama miktarları (µg/mg kreatinin)

	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Kontrol Grubu ort.	6,9	4,5	13,0	2,6	12,8
Maruziyet Grubu ort.	14,9	11,64	24,9	12,5	18,6

Çizelge 4.4. Tüm vakalar içerisinde TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA (µg/mg kreatinin) düzeylerine ait tanımlayıcı istatistikler

	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Ortalama	10,911	8,074	18,975	7,588	15,698
Standart sapma	14,101	10,892	24,651	12,399	17,639
Minimum	<lod	<lod	<lod	<lod	<lod
25.yüzdelik	0,000	0,000	4,307	0,000	3,571
Medyan	6,353	5,328	10,257	4,815	10,780
75.yüzdelik	12,082	10,487	26,170	9,195	19,343
Maksimum	75,600	63,900	135,100	76,900	112,700

Çizelge 4.5. Tüm vakaların demografik özellikleri ile TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	TTMA	MA	HA	MHA	SPMA
Yaş					
Korelasyon katsayısı	-0,014	0,024	0,015	-0,012	0,050
p-değeri †	0,889	0,810	0,881	0,908	0,624
Beden kitle indeksi					
Korelasyon katsayısı	-0,197	-0,174	-0,055	-0,142	-0,056
p-değeri †	**0,049**	0,083	0,590	0,160	0,582
Günlük içilen sigara sayısı					
Korelasyon katsayısı	0,607	0,485	0,387	0,490	0,430
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Sigara içme süresi					
Korelasyon katsayısı	0,616	0,469	0,361	0,467	0,438
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Sigara paket/yıl					
Korelasyon katsayısı	0,615	0,474	0,366	0,470	0,439
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Günlük çalışma süresi					
Korelasyon katsayısı	0,343	0,396	0,349	0,403	0,330
p-değeri †	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

† Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

Yaş ile sırasıyla; TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

BKİ ile sırasıyla; MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Öte yandan BKİ ile TTMA arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttur ($r=-0,197$ ve $p=0,049$).

Günlük içilen sigara sayısı, sigara içme süresi ve sigara paket/yıl arttıkça vakaların TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri de istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

Günlük çalışma süresi uzadıkça vakaların TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri de istatistiksel anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$).

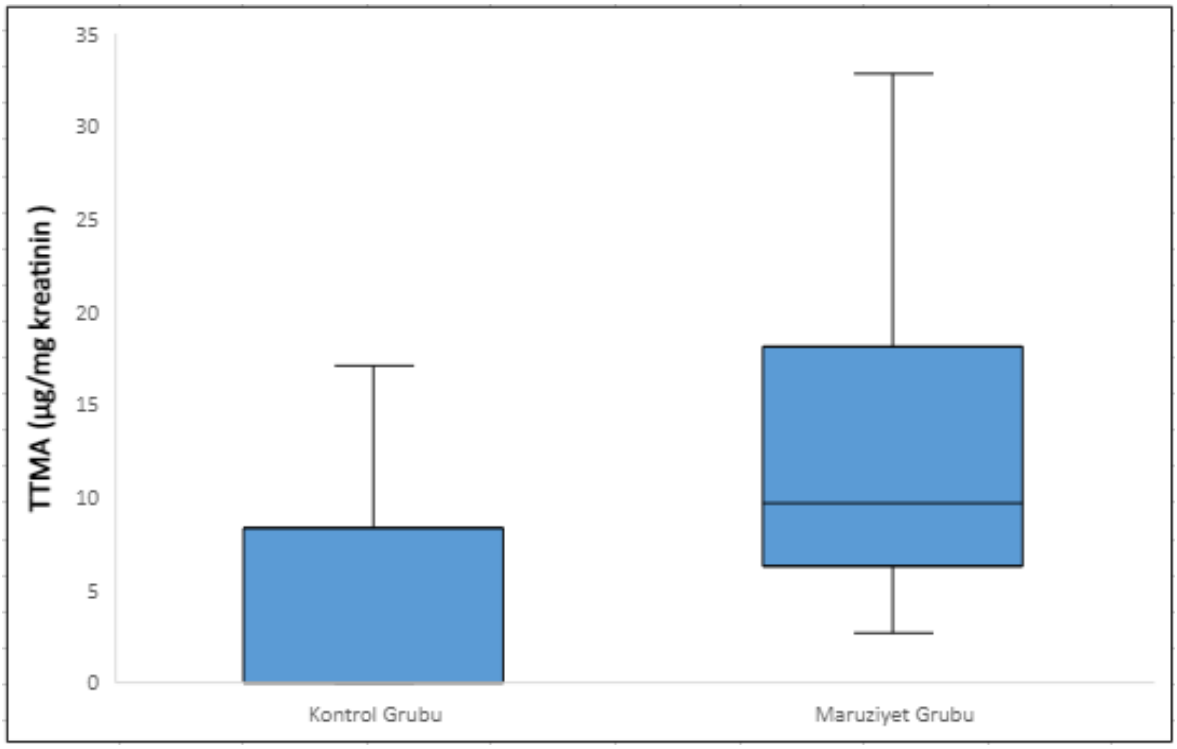
Çizelge 4.6’da tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre TTMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Çizelge 4.6. Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre TTMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (µg/mg kreatinin)

	n	Ortalama	Std.sapma	Minimum	25.yüzdelik	Medyan	75.yüzdelik	Maksimum	p-değeri
Gruplar									**<0,001†**
Kontrol	50	6,929	12,303	<lod	0,000	0,000	8,401	47,255	
Maruziyet	50	14,892	14,767	<lod	6,285	9,721	18,037	75,623	
Sigara öyküsü									**<0,001†**
Yok	44	4,695	12,042	<lod	0,000	0,000	3,378	71,884	
Var	56	15,795	13,760	<lod	6,426	10,468	22,590	75,623	
Günlük sigara tüketimi									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [a,b]	44	4,695	12,042	<lod	0,000	0,000	3,378	71,884	
<1 paket [a]	29	17,441	16,697	<lod	6,134	10,545	24,640	75,623	
≥1 paket [b]	27	14,027	9,698	<lod	6,850	10,392	17,156	36,490	
Sigara paket/yıl									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [c,d]	44	4,695	12,042	<lod	0,000	0,000	3,378	71,884	
≤10 paket/yıl [c]	30	16,200	15,620	<lod	6,709	10,190	22,872	75,623	
>10 paket/yıl [d]	26	15,328	11,538	<lod	6,270	10,642	23,673	47,255	
Alkol öyküsü									0,420†
Yok	84	10,267	13,714	<lod	0,000	6,256	11,906	75,623	
Var	16	14,289	16,038	<lod	0,918	7,802	26,859	47,255	
Günlük çalışma süresi									**0,003†**
≤8 saat	54	8,584	12,318	<lod	0,000	3,115	11,969	47,255	
>8 saat	46	13,642	15,641	<lod	5,915	8,607	16,789	75,623	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Sigara içmeyen grup ile ile <1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Sigara içmeyen grup ile ile ≥1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Sigara içmeyen grup ile ile ≤10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: Sigara içmeyen grup ile ile >10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunun TTMA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (bkz Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların TTMA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan TTMA değerlerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; TTMA ölçümlerine ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum TTMA değerlerini temsil etmektedir.

Sigara öyküsü olmayanlara göre sigara öyküsü olanların TTMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grupların TTMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grup arasında ise TTMA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grupların TTMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grup arasında ise TTMA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Alkol öyküsü ile TTMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,420). Günde 8

saat ve daha az çalışan gruba göre 8 saatten uzun süredir çalışan grubun TTMA düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

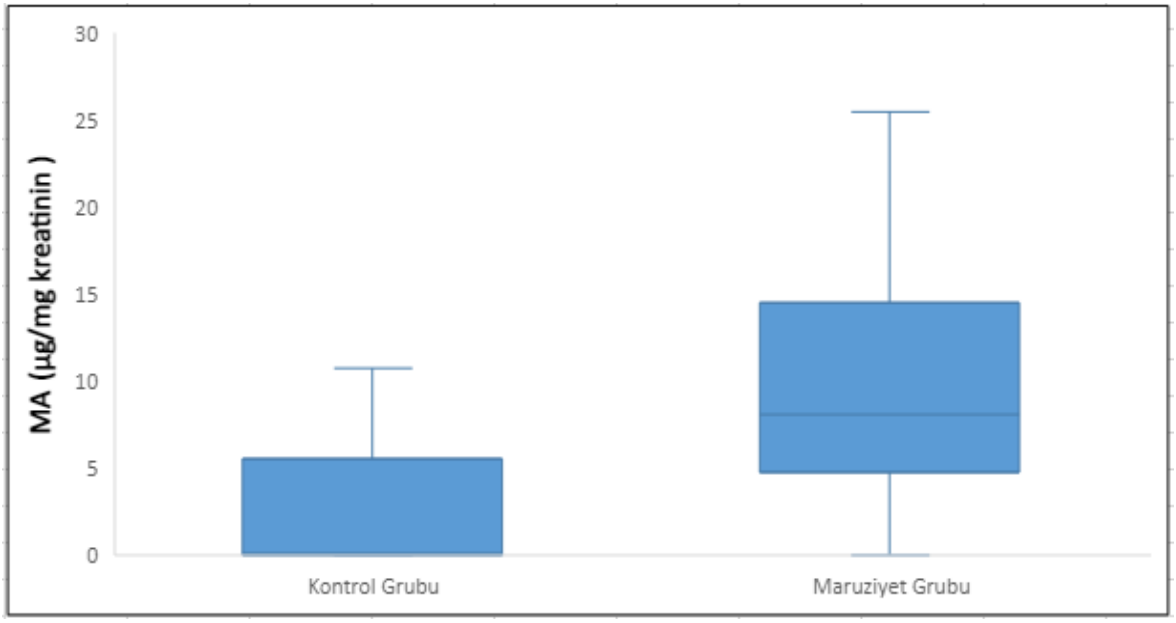
Çizelge 4.7'de tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Çizelge 4.7. Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (µg/mg kreatinin)

	n	Ortalama	Std.sapma	Minimum	25.yüzdelik	Medyan	75.yüzdelik	Maksimum	p-değeri
Gruplar									**<0,001†**
Kontrol	50	4,510	9,068	<lod	0,000	0,191	5,618	53,470	
Maruziyet	50	11,637	11,470	<lod	4,808	8,092	14,477	63,858	
Sigara öyküsü									**<0,001†**
Yok	44	5,021	9,894	<lod	0,000	0,000	6,062	53,470	
Var	56	10,473	11,122	<lod	4,520	7,604	14,148	63,858	
Günlük sigara tüketimi									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [a,b]	44	5,021	9,894	<lod	0,000	0,000	6,062	53,470	
<1 paket [a]	29	9,257	11,926	<lod	3,312	6,095	12,229	63,858	
≥1 paket [b]	27	11,778	10,252	<lod	5,936	7,911	14,760	50,092	
Sigara paket/yıl									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [c,d]	44	5,021	9,894	<lod	0,000	0,000	6,062	53,470	
≤10 paket/yıl [c]	30	11,171	13,662	<lod	4,611	7,195	13,942	63,858	
>10 paket/yıl [d]	26	9,667	7,374	<lod	4,043	7,604	14,446	30,900	
Alkol öyküsü									0,794†
Yok	84	7,896	10,293	<lod	0,096	5,442	10,487	63,858	
Var	16	9,005	13,992	<lod	0,000	4,429	10,568	53,470	
Günlük çalışma süresi									**<0,001†**
≤8 saat	54	5,970	9,640	<lod	0,000	2,776	7,796	53,470	
>8 saat	46	10,544	11,833	<lod	4,065	6,956	12,766	63,858	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Sigara içmeyen grup ile ile <1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Sigara içmeyen grup ile ile ≥1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Sigara içmeyen grup ile ile ≤10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: Sigara içmeyen grup ile ile >10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001)

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunun MA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (bkz Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların MA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan MA değerlerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; MA ölçümlerine ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum MA değerlerini temsil etmektedir.

Sigara öyküsü olmayanlara göre sigara öyküsü olanların MA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grupların MA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grup arasında ise MA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p=0,344). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grupların MA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grup arasında ise MA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Alkol öyküsü ile MA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,794). Günde 8 saat ve daha az çalışan gruba göre 8 saatten uzun süredir çalışan grubun MA düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001).

55

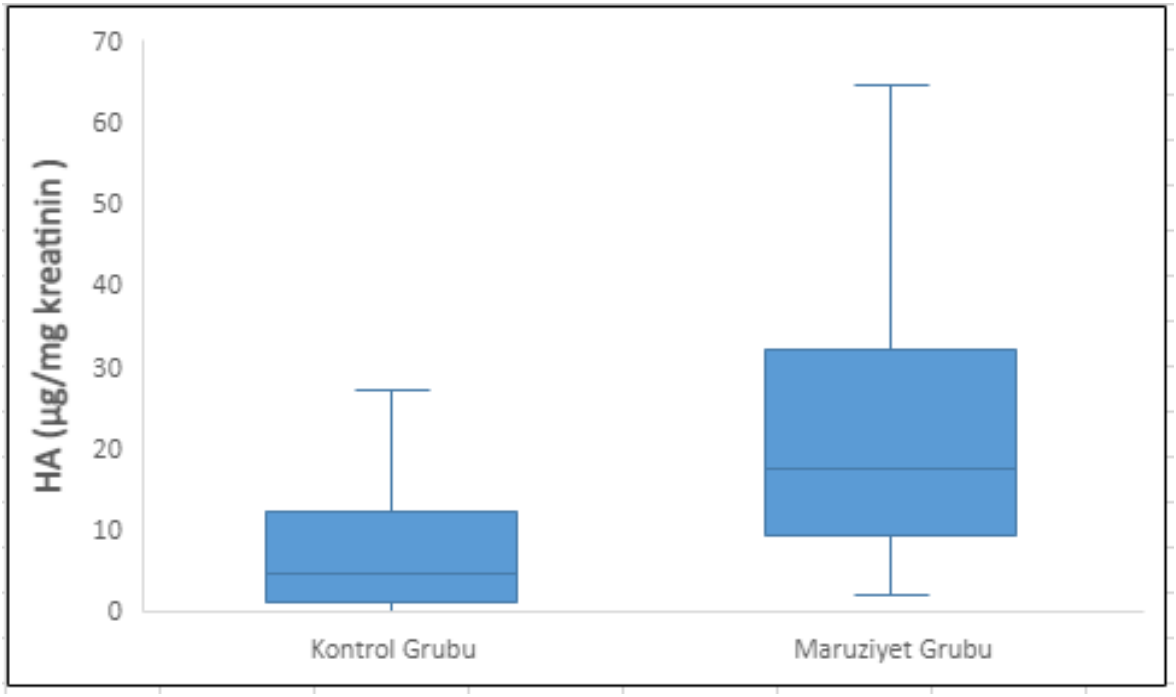
Çizelge 4.8’de tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre HA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre HA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (µg/mg kreatinin)

	n	Ortalama	Std.sapma	Minimum	25.yüzdelik	Medyan	75.yüzdelik	Maksimum	p-değeri
Gruplar									**<0,001†**
Kontrol	50	13,010	26,614	<lod	1,132	4,738	12,302	135,095	
Maruziyet	50	24,941	21,137	<lod	9,227	17,493	32,020	82,627	
Sigara öyküsü									**<0,001†**
Yok	44	17,036	31,445	<lod	1,271	4,982	11,312	135,095	
Var	56	20,499	17,759	<lod	9,102	13,234	27,347	79,637	
Günlük sigara tüketimi									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [a,b]	44	17,036	31,445	<lod	1,271	4,982	11,312	135,095	
<1 paket [a]	29	18,966	18,927	<lod	8,323	12,725	25,132	79,637	
≥1 paket [b]	27	22,146	16,611	<lod	10,00	17,432	28,131	64,423	
Sigara paket/yıl									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [c,d]	44	17,036	31,445	<lod	1,271	4,982	11,312	135,095	
≤10 paket/yıl [c]	30	20,964	18,628	<lod	9,088	15,622	27,249	79,637	
>10 paket/yıl [d]	26	19,963	17,051	<lod	8,598	12,436	27,957	64,423	
Alkol öyküsü									0,194†
Yok	84	20,455	26,140	<lod	4,522	10,623	27,026	135,095	
Var	16	11,209	12,375	<lod	0,832	08,135	17,350	46,058	
Günlük çalışma süresi									**<0,001†**
≤8 saat	54	15,778	26,486	<lod	1,422	05,831	17,353	135,095	
>8 saat	46	22,729	21,999	<lod	8,228	11,721	29,940	82,627	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Sigara içmeyen grup ile ile <1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,020), b: Sigara içmeyen grup ile ile ≥1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Sigara içmeyen grup ile ile ≤10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004), d: Sigara içmeyen grup ile ile >10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,007).

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunun HA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (bkz Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların HA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan HA değerlerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; HA ölçümlerine ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum HA değerlerini temsil etmektedir.

Sigara öyküsü olmayanlara göre sigara öyküsü olanların HA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grupların HA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,020 ve p<0,001). Günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grup arasında ise HA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grupların HA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,004 ve p=0,007). 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grup arasında ise HA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Alkol öyküsü ile HA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,194). Günde 8

saat ve daha az çalışan gruba göre 8 saatten uzun süredir çalışan grubun HA düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

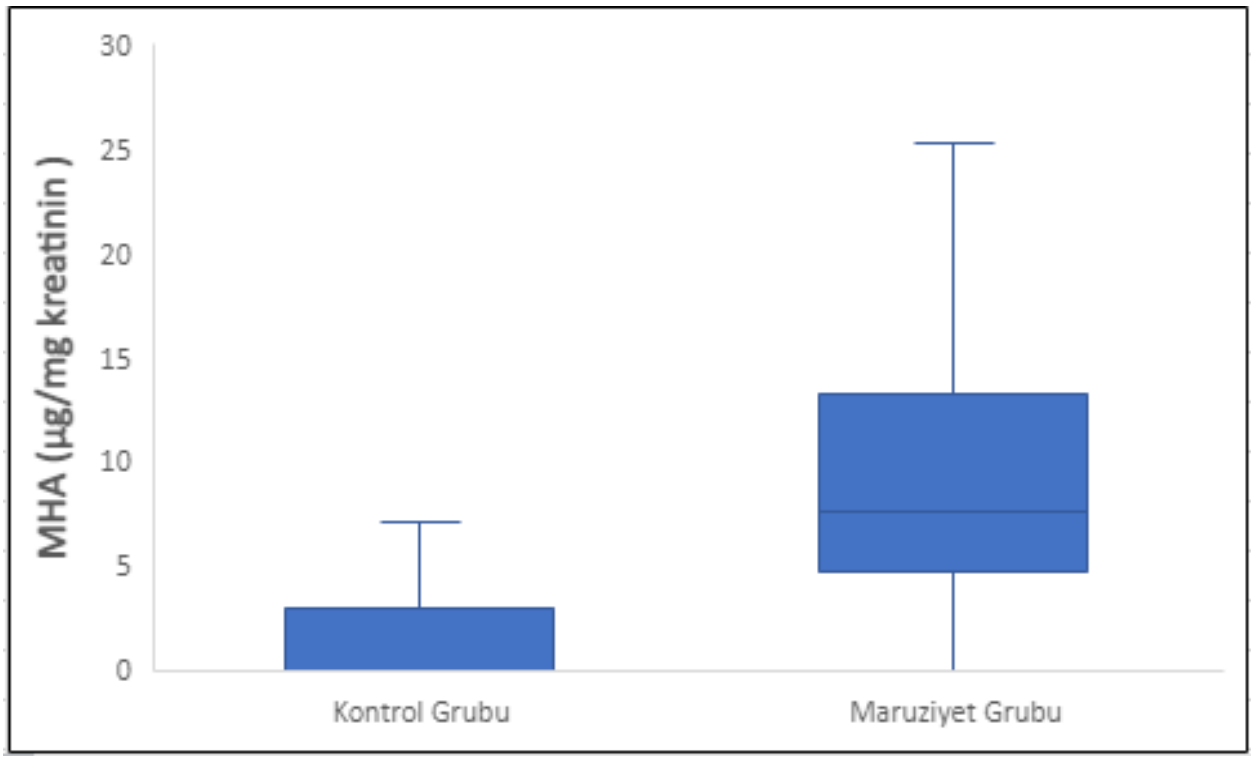
Çizelge 4.9'da tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MHA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Çizelge 4.9. Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre MHA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (µg/mg kreatinin)

	n	Ortalama	Std.sapma	Minimum	25.yüzdelik	Medyan	75.yüzdelik	Maksimum	p-değeri
Gruplar									**<0,001†**
Kontrol	50	2,636	5,993	<lod	0,000	0,000	2,963	36,133	
Maruziyet	50	12,540	14,987	<lod	4,833	7,631	13,248	76,938	
Sigara öyküsü									**<0,001†**
Yok	44	3,631	8,163	<lod	0,000	0,000	3,909	41,809	
Var	56	10,697	14,221	<lod	4,523	6,428	11,294	76,938	
Günlük sigara tüketimi									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [a,b]	44	3,631	8,163	<lod	0,000	0,000	3,909	41,809	
<1 paket [a]	29	9,960	14,831	<lod	2,678	5,615	10,467	76,938	
≥1 paket [b]	27	11,489	13,772	<lod	5,201	7,217	12,919	61,858	
Sigara paket/yıl									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [c,d]	44	3,631	8,163	<lod	0,000	0,000	3,909	41,809	
≤10 paket/yıl [c]	30	11,774	16,057	<lod	4,822	6,428	11,980	76,938	
>10 paket/yıl [d]	26	9,454	11,952	<lod	4,050	6,641	10,272	61,858	
Alkol öyküsü									0,295†
Yok	84	8,324	13,311	<lod	0,000	4,860	9,869	76,938	
Var	16	3,726	3,896	<lod	0,000	2,228	7,395	10,881	
Günlük çalışma süresi									**<0,001†**
≤8 saat	54	5,192	10,398	<lod	0,000	0,000	7,443	61,858	
>8 saat	46	10,400	13,996	<lod	4,247	6,061	10,398	76,938	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Sigara içmeyen grup ile ile <1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Sigara içmeyen grup ile ile ≥1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Sigara içmeyen grup ile ile ≤10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: Sigara içmeyen grup ile ile >10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunun MHA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (bkz Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların MHA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan MHA değerlerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; MHA ölçümlerine ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum MHA değerlerini temsil etmektedir.

Sigara öyküsü olmayanlara göre sigara öyküsü olanların MHA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grupların MHA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grup arasında ise MHA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grupların MHA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde

maruz kalan grup arasında ise MHA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Alkol öyküsü ile MHA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,295). Günde 8 saat ve daha az çalışan gruba göre 8 saatten uzun süredir çalışan grubun MHA düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001).

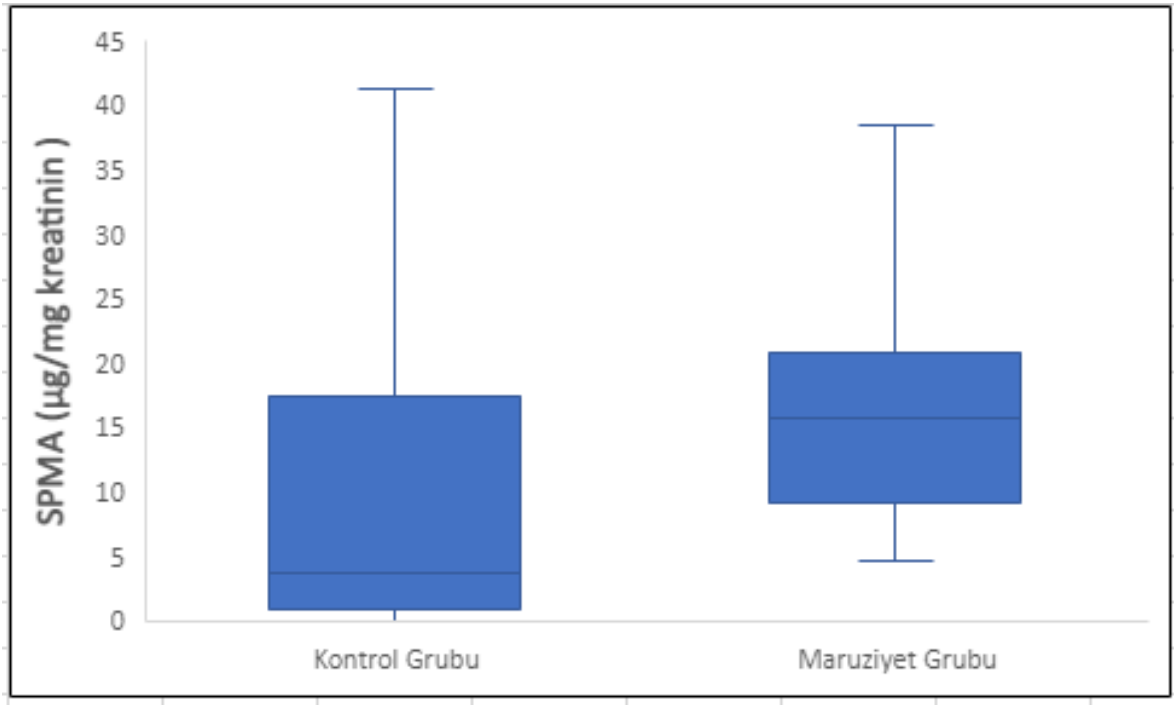
Çizelge 4.10'da tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre SPMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar verilmiştir.

Çizelge 4.10. Tüm vakalar içerisinde demografik özelliklere göre SPMA düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar (µg/mg kreatinin)

	n	Ortalama	Std.sapma	Minimum	25.yüzdelik	Medyan	75.yüzdelik	Maksimum	p-değeri
Gruplar									**<0,001†**
Kontrol	50	12,811	21,342	<lod	0,949	3,651	17,500	112,667	
Maruziyet	50	18,585	12,493	<lod	9,176	15,805	20,939	62,215	
Sigara öyküsü									**<0,001†**
Yok	44	9,550	12,971	<lod	0,971	3,352	15,931	49,623	
Var	56	20,528	19,351	<lod	9,101	14,805	21,141	112,667	
Günlük sigara tüketimi									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [a,b]	44	9,550	12,971	<lod	0,971	3,352	15,931	49,623	
<1 paket [a]	29	23,163	24,715	<lod	8,893	12,414	27,957	112,667	
≥1 paket [b]	27	17,697	10,877	<lod	10,501	15,748	20,661	46,254	
Sigara paket/yıl									**<0,001‡**
Sigara içmiyor [c,d]	44	9,550	12,971	<lod	0,971	3,352	15,931	49,623	
≤10 paket/yıl [c]	30	21,851	23,930	<lod	8,824	13,399	22,726	112,667	
>10 paket/yıl [d]	26	19,001	12,452	<lod	10,347	16,102	22,408	60,269	
Alkol öyküsü									0,811†
Yok	84	14,823	16,504	<lod	3,571	10,780	19,240	112,667	
Var	16	20,288	22,793	<lod	3,010	11,652	38,160	73,479	
Günlük çalışma süresi									**0,003†**
≤8 saat	54	13,842	20,439	<lod	1,297	7,301	19,258	112,667	
>8 saat	46	17,877	13,545	<lod	9,027	15,343	19,737	62,215	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: Sigara içmeyen grup ile ile <1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), b: Sigara içmeyen grup ile ile ≥1 paket içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: Sigara içmeyen grup ile ile ≤10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), d: Sigara içmeyen grup ile ile >10 paket/yıl grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001).

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunun SPMA düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001) (bkz Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol ve maruziyet gruplarına göre vakaların SPMA ölçümlerine ilişkin kutu-çizgi grafik. Her bir kutunun ortasında yer alan çizgiler medyan SPMA değerlerini ifade ederken kutuların alt ve üst kenarları sırasıyla; SPMA ölçümlerine ait 25.yüzdelik ve 75.yüzdelik değerlere karşılık gelmektedir. Kutuların alt ve üst kenarlarından uzayarak aşağıya ve yukarıya doğru devam eden dik kesitler ise sırasıyla; minimum ve maksimum SPMA değerlerini temsil etmektedir.

Sigara öyküsü olmayanlara göre sigara öyküsü olanların SPMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grupların SPMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). Günde 1 paketten az sigara içen grup ile günde 1 paket ve daha fazla sigara içen grup arasında ise SPMA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Sigara öyküsü olmayanlara göre sırasıyla; 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grupların SPMA düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001). 10 paket/yıl ve daha kısa süredir maruz kalan grup ile 10 paket/yıl üzerinde maruz kalan grup arasında ise SPMA düzeyleri istatistiksel olarak benzerdir (p>0,999). Alkol öyküsü ile SPMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görülmemiştir (p=0,811). Günde 8

saat ve daha az çalışan gruba göre 8 saatten uzun süredir çalışan grubun SPMA düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p<0,001).

Bir sonraki aşamada TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA ölçümleri için medyan değerler dikkate alınarak vakalar ikiye ayrılmıştır. TTMA için 6,353 µg/mg kreatinin, MA için 5,328 µg/mg kreatinin, HA için 10,257 µg/mg kreatinin, MHA için 4,815 µg/mg kreatinin ve SPMA için 10,780 µg/mg kreatinin düzeylerinin üzerinde değerlere sahip olanlar riskli, söz konusu kesim noktalarının altında değerlere sahip olan vakalar ise normal kabul edilmiştir. Ardından söz konusu göstergelerin riskli seyri üzerinde akaryakıt istasyonunda çalışıyor olmanın etkisine bakıldı.

Çizelge 4.11'de TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi incelenmiştir.

Çizelge 4.11. TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi (µg/mg kreatinin)

	Normal	Yüksek	p-değeri †	OO (%95 GA)
TTMA (>6,353)				
Kontrol	37 (%74,0)	13 (%26,0)	-	1,000
Maruziyet	13 (%26,0)	37 (%74,0)	**<0,001**	8,101 (3,314-19,798)
MA (>5,328)				
Kontrol	37 (%74,0)	13 (%26,0)	-	1,000
Maruziyet	13 (%26,0)	37 (%74,0)	**<0,001**	8,101 (3,314-19,798)
HA (>10,257)				
Kontrol	34 (%68,0)	16 (%32,0)	-	1,000
Maruziyet	16 (%32,0)	34 (%68,0)	**<0,001**	4,516 (1,949-10,463)
MHA (>4,815)				
Kontrol	39 (%78,0)	11 (%22,0)	-	1,000
Maruziyet	11 (%22,0)	39 (%78,0)	**<0,001**	12,570 (4,880-32,382)
SPMA (>10,780)				
Kontrol	34 (%68,0)	16 (%32,0)	-	1,000
Maruziyet	16 (%32,0)	34 (%68,0)	**<0,001**	4,516 (1,949-10,463)

† Pearson'un χ^2 testi, OO: OO, GA: GA

Ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın TTMA açısından eşik değerlerin (>6,353) üzerinde olma riskini 8,101 kat (%95 GA: 3,314-19,798) artırdığı görülmüştür (p<0,001). Benzer şekilde ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmak MA açısından da eşik değerlerin (>5,328) üzerinde olma riskini 8,101 kat (%95 GA: 3,314-19,798) artırmaktadır (p<0,001). Ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmak HA açısından eşik değerlerin (>10,257) üzerinde olma riskini 4,516 kat (%95 GA: 1,949-10,463) artırmıştır (p<0,001). Ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmak MHA açısından eşik değerlerin (>4,815) üzerinde olma riskini 12,570 kat (%95 GA: 4,880-32,382) artırmaktadır (p<0,001). Benzer şekilde ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmak SPMA açısından eşik değerlerin (>10,780) üzerinde olma riskini 4,516 kat (%95 GA: 1,949-10,463) artırmaktadır (p<0,001). Son olarak Çizelge 4.12'de diğer tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.12. Diğer tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi

	OO	**%95 GA**		**Wald**	**p-değeri**
		Alt sınır	*Üst sınır*		
TTMA					
Yaş	1,003	0,951	1,058	0,015	0,902
Sigara öyküsü	8,449	2,966	24,068	15,965	**<0,001**
8 saatten fazla çalışma	1,097	0,312	3,857	0,021	0,885
Maruziyet	3,888	1,095	13,801	4,414	**0,036**
MA					
Yaş	1,006	0,958	1,057	0,063	0,802
Sigara öyküsü	3,065	1,140	8,238	4,928	**0,026**

Çizelge 4.12. (devam) Diğer tüm faktörlere göre düzeltme yapıldığında TTMA, MA, HA, MHA ve SPMA düzeylerinin yüksek seyri üzerinde maruziyet grubunun etkisi

8 saatten fazla çalışma	**1,386**	**0,448**	**4,286**	**0,321**	**0,571**
Maruziyet	4,349	1,349	14,020	6,058	**0,014**
HA					
Yaş	0,984	0,940	1,031	0,454	0,500
Sigara öyküsü	2,886	1,119	7,446	4,806	**0,028**
8 saatten fazla çalışma	1,004	0,332	3,030	0,000	0,995
Maruziyet	2,911	0,914	9,268	3,270	0,071
MHA					
Yaş	0,964	0,912	1,018	1,746	0,186
Sigara öyküsü	4,365	1,530	12,448	7,593	**0,006**
8 saatten fazla çalışma	1,648	0,480	5,662	0,629	0,428
Maruziyet	6,197	1,807	21,248	8,416	**0,004**
SPMA					
Yaş	0,992	0,947	1,039	0,126	0,722
Sigara öyküsü	3,049	1,173	7,924	5,232	**0,022**
8 saatten fazla çalışma	1,774	0,614	5,131	1,121	0,290
Maruziyet	2,043	0,666	6,270	1,560	0,212

TTMA-Yaş, sigara ve günlük çalışma süresi gibi diğer etki karıştırıcı (confounding) faktörlere göre düzeltme yapıldığında ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın TTMA açısından eşik değerlerin (>6,353) üzerinde olma riskini 3,888 kat (%95 GA: 1,095-13,801) artırdığı görülmüştür (p=0,036). Ayrıca diğer faktörlerden bağımsız olarak sigara öyküsü olanlarda TTMA açısından eşik değerlerin (>6,353) üzerinde olma riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmektedir (OO=8,449; %95 GA: 2,966-24,068 ve p<0,001).

MA- Yaş, sigara ve günlük çalışma süresi gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın MA açısından eşik değerlerin (>5,328) üzerinde olma riskini 4,349 kat (%95 GA: 1,349-14,020) artırdığı görülmüştür (p=0,014). Ayrıca diğer faktörlerden bağımsız olarak sigara öyküsü olanlarda MA açısından eşik değerlerin (>5,328) üzerinde olma riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmektedir (OO=3,065; %95 GA: 1,140-8,238 ve p=0,026).

HA- Yaş, sigara ve günlük çalışma süresi gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın HA açısından eşik değerlerin (>10,257) aşılmış olması riski üzerinde daha önce istatistiksel olarak anlamlı bulunan etkisini yitirdiği görülmüştür (OO=2,911; %95 GA: 0,914-9,268 ve p=0,071). Öte yandan diğer faktörlerden bağımsız olarak sigara öyküsü olanlarda HA açısından eşik değerlerin (>10,257) üzerinde olma riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmektedir (OO=2,886; %95 GA: 1,119-7,446 ve p=0,028).

*MH*A- Yaş, sigara ve günlük çalışma süresi gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın MHA açısından eşik değerlerin (>4,815) üzerinde olma riskini 6,197 kat (%95 GA: 1,807-21,248) artırdığı görülmüştür (p=0,004). Ayrıca diğer faktörlerden bağımsız olarak sigara öyküsü olanlarda MHA açısından eşik değerlerin (>4,815) üzerinde olma riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmektedir (OO=4,365; %95 GA: 1,530-12,448 ve p=0,006).

SPMA-Yaş, sigara ve günlük çalışma süresi gibi diğer etki karıştırıcı faktörlere göre düzeltme yapıldığında ofis çalışanlarına (kontrol grubuna) göre akaryakıt istasyonunda (maruziyet grubunda) çalışıyor olmanın SPMA açısından eşik değerlerin (>10,780) aşılmış olması riski üzerinde daha önce istatistiksel olarak anlamlı bulunan etkisini yitirdiği görülmüştür (OO=2,043; %95 GA: 0,666-6,270 ve p=0,212). Öte yandan diğer faktörlerden bağımsız olarak sigara öyküsü olanlarda SPMA açısından eşik değerlerin (>10,780) üzerinde olma riski istatistiksel anlamlı olarak artmaya devam etmektedir (OO=3,049; %95 GA: 1,173-7,924 ve p=0,022).

5. TARTIŞMA

Mesleki maruziyet genellikle kronik maruziyet olduğu için çeşitli kimyasallara veya uçucu solvanlara sürekli maruz kalmak akut toksisite ile karşılaştırıldığında geri dönülmez toksisitelere neden olabilmektedir. Sürekli maruziyetin olduğu vardiya usulü değişimin olmadığı meslek gruplarında çalışanların toksisiteden etkilenmesi kaçınılmazdır. Birçok iş kolunda olduğu gibi sunulan tez çalışmasında belirlenen meslek grubu olan akaryakıt istasyonlarında çalışanların da maruz kaldığı kimyasallar nedeniyle bir takım sağlık riskleriyle karşılaşması kaçınılmazdır. Akaryakıt istayonunda çalışan pompa görevlileri birincil olarak benzin (içeriğinde bulunan BTEX), motorin ve lpg gibi çeşitli yakıtlara maruz kalmakta aynı zamanda (tez konusu kapsamında analiz edilmeyen) egzoz dumanlarına da maruz kalmaktadırlar. Tüm bu maruziyetlerin bilimsel olarak kanıtlanmış sağlık riskleri yarattığı bilinmektedir. IARC ‘a göre kansere neden olma sınıflandırmasında farklı gruplarda yer almaktadırlar. Karsinojen olarak sınıflandırılmayan kimyasallar ise kronik maruziyet neticesinde farklı sağlık problemlerine neden olmaktadırlar. Akaryakıt kullanımı söz konusu olduğu sürece bu kimyasallara maruziyet kaçınılmazdır ancak sağlık risklerini minimize etmek için gerekli koruycu ekipmanları kullanmak ve sağlığımızı koruyan limit değerlerine uyarak bu riskler yönetilmektedir.

Sunulan tez çalışmasında yayınlanmış çalışmaların çoğunda akaryakıt istasyonunda çalışanlarda özellikle analiz edilen 5 metabolit üzerinde durulmuş, düzeyleri ölçülmüş ve olası sağlık riskleri özetlenmiştir. Genel olarak literatür bilgilerine bakıldığında akaryakıt istasyonu pompa görevlilerinden alınan idrar örneklerinde analiz ettiğimiz 5 metabolit düzeyleri, kontrol grupları veya farklı sektörlerde çalışan bireylerden alınan idrar örneklerinden daha yüksek bulunmuştur. Ancak buna aykırı düşen çalışmalar da yer almaktadır. Ayrıca benzen metabolitlerinin özellikle sigara içen bireylerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı genel olarak izlenmektedir. Sigara dumanı ve izmaritinde önemli miktarda BTEX yer aldığını vurgulayan literatürler de bulduğumuz sonucu desteklemektedir (Dobaran S. ve diğerleri, 2021, Leusch, F. ve Bartkow, M. 2010).

Sunulan tez çalışmasında tüm istatistiksel analizler detaylı bir biçimde yapılmış olup medyan değerler üzerinden eşik kesim değerleri de diğer tüm faktörlere göre incelenmiştir. Çalışmamızda idrarda ölçülen 5 metabolitin değerleri diğer kriterlere bağlı kalmaksızın anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, tüm faktörler değerlendirildikten sonra eşik kesim

değerlerine göre akaryakıt istasyonunda çalışmanın TTMA, MA ve MHA metabolitlerinin düzeylerini istatistiksel anlamlı olarak arttırdığı ancak HA ve SPMA için eşik kesim değerlerinin üzerinde risk faktörü oluşturmadığı belirlenmiştir. Bunun yanısıra sigara içmenin diğer tüm faktörler değerlendirildiğinde her 5 metabolit içinde eşik kesim değerleri göz önünde bulundurduğunda idrardaki ölçüm düzeylerini arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca alkol tüketimi, yaş ve BKİ ile analiz edilen 5 metabolit düzeyleri arasında istatistiksel bir korelasyon bulunamamıştır.

Geraldino ve arkadaşlarının Brezilya Rio De Jenario'daki benzin istasyonlarında benzen maruziyetini araştırdıkları bir çalışmada idrarda TTMA düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada 2017-2019 yılları arasında 269 benzin istasyonu çalışanı (179 pompa görevlileri ile 90 akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden oluşan) örnek grubu ile benzene maruz kalmadığı düşünülen 100 ofis çalışanı kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışmada alınan idrar örneklerinde katı faz ekstraksiyonunun ardından HPLC yöntemi uygulanmıştır. Çalışman sonucunda idrarda tespit edilen ortalama TTMA düzeyleri benzin istasyonu çalışanlarında bizim çalışmamızda olduğu gibi istatiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmuştur. Ayrıca istatiksel olarak anlamlı olmasa da pompa görevlilerinde TTMA düzeyleri akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde sigara kullananlardan alınan idrar örneklerinde TTMA miktarının istatiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi, alkol öyküsünün idrar TTMA seviyelerini yükseltmediği gözlenmiştir (Geraldino ve diğerleri, 2020). Geraldino ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada Brezilya'daki benzin istasyonlarında ksilen ve toluen maruziyetini idrardaki HA ve MHA düzeylerini incelemek yoluyla tespit etmişlerdir. Bu çalışmada 275 benzin istasyonu çalışanı (181 pompa görevlileri ile 94 akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerden oluşan) ile toluen ve ksilene maruz kalmadığı düşünülen 119 ofis çalışanı kontrol grubu olarak seçilmiştir. Alınan idrar örneklerinin katı faz ekstraksiyonunun ardından HPLC yöntemi uygulanmıştır. İdrarda tespit edilen ortalama toluen metaboliti HA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla akaryakıt istasyonu ofisinde çalışan görevlilerde istatiksel olarak anlamlı şekilde 4,7 kat daha yüksek bulunmuştur ve pompa görevlilerinden alınan örneklerde ise kontrol grubuna göre ortalama 3,8 kat daha yüksek çıkmıştır. Sunulan tez çalışmamızda da benzer şekilde akaryakıt istasyonu çalışanlarında 4,52 kat daha fazla toluen metaboliti HA düzeyi tespit edilmiştir. Ayrıca ksilen metaboliti MHA düzeylerini, genel akaryakıt istasyonu çalışanlarından alınan

örneklerde kontrol grubundan alınan örneklere kıyasla yaklaşık 100 kat fazla tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ksilen metaboliti MHA için geçerli olan bu değer 12,57 kat olarak tespit edildiğinden benzer bir sonuç elde edilmiştir (Geraldino ve diğerleri, 2021)

Chaiklieng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Tayland'da 235 adet akaryakıt istasyonu çalışanında benzen maruziyeti araştırılmıştır. 220 akaryakıt istasyonu pompa görevlisi ve 15 kasiyerden idrar örnekleri alınmıştır. Bu çalışmada farklı olarak örnek alınan kişilerin son 24 saat içinde sigara kullanmaları ve alkol tüketmeleri yasaklanmıştır. Ayrıca akaryakıt istasyonlarındaki benzenin havadaki konsantrasyonları da incelenerek çalışanların maruziyet durumları ile korele edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada benzenin ana metabolilerinden olan TTMA benzen maruziyeti için biyogösterge olarak kullanılmıştır. Spot alınan idrar örneklerinin ortalama TTMA konsantrasonu 299,7 µg/g kreatinin olarak hesaplanmıştır. Bulunan en yüksek TTMA konsantrasyonu ise 2159 µg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu değeri bu çalışmaya kıyasla biraz daha yüksek düzeyde (6,353 µg/mg kreatinin) bulduğumuz söylenebilinir. Toplam 77 akaryakıt istasyonu çalışanında ölçülebilir TTMA düzeyi bulunmuş olup, 16 kişide biyolojik maruziyet indeksi olan sınır değerden (500 µg/g kreatinin) daha yüksek konsantrasyonda TTMA tespit edilmiştir (Chaiklieng ve diğerleri, 2021). Çalışmamızda 50 akaryakıt istasyonu çalışanı arasından 37 kişide 6,353 µg/mg kreatinin olan medyan değerden daha yüksek TTMA düzeyleri tespit edilmiştir

İtalya'da yapılan bir çalışmada sigara içen bir popülasyon ile sigara içmeyen ve mesleki olarak benzene maruz kalmayan 2 grup arasında benzen maruziyeti araştırılmıştır. Bu çalışmada 296 sigara içen kişi ile 780 sigara içmeyen kişinin idrar örnekleri alınmıştır. İdrar örneklerinde benzen metaboliti SPMA ve nikotinin metaboliti kotinin araştırılmıştır. Metod olarak katı faz ekstraksiyonu takiben HPLC ve MS uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda sigara içenlerin idrarında ortalama 1,132 µg/g kreatinin SPMA bulunurken, sigara içmeyen bireylerin idrarında bu rakam 0,097 µg/g kreatinin olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda da tüm bireylerden sigara içmeyenlerin ortalama SPMA düzeyi 9,55 µg/mg kreatinin iken sigara içen bireylerin SPMA ortalama düzeyi 20,528 µg/mg kreatinin olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu değerin çok farklı çıkmamasının, örnek grubumuzun yarısısın (50 kişinin) akaryakıt istasyonu çalışanından oluşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca İtalya'da yapılan bu çalışmanın sonucunda da bizim çalışmamızla benzer şekilde

idrardaki SPMA düzeylerinin cinsiyet ve yaş açısından farklılık göstermediği belirtilmiştir (Tranfo ve diğerleri, 2018)

İran'da yapılan bir çalışmada ise taksi şoförlerinde ve akaryakıt istasyonu çalışanlarında ksilenlerin idrardaki metabolitine bakılmıştır. Bu çalışmada ksilen biyogöstergesi olarak MHA kullanılmıştır. Toplam 45 taksi şoförü ve 25 akaryakıt istasyonu çalışanından idrar örneği alınmıştır. Ayrıca bu kişilerden nefes yoluyla ortama verilen havadan doğrudan ksilen ölçümü yapılmıştır. İdrarda MHA asit düzeyleri ultraviyole dedektörüne bağlı HPLC ile tespit edilmiştir. Sonuç olarak idrarda MHA düzeyleri taksi şoförlerine göre akaryakıt istasyonu çalışanlarında anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Taksi şoförlerinde MHA düzeyleri ortalama 8,12 mg/g kreatinin olarak tespit edilirken, akaryakıt istasyonu çalışanlarında ise 46,57 mg/g kreatinin olarak bulunmuştur. Sunulan tez çalışmasında ortalama MHA düzeyi akaryakıt istasyonu çalışanlarında 12,57 kat daha yüksek bulunmuştur (Bahrami ve diğerleri, 2008)

Mukherjee ve arkadaşları Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada bizim analiz ettiğimiz 5 metaboliti idrar örneklerinde incelemişlerdir. Örnek grubu olarak 40 akaryakıt istasyonu çalışanından, 33 trafik polisinden ve 20 mesleki olarak maruz kalmamış kişiden idrar numunesi almışlardır. 40 akaryakıt istasyonu çalışanından ve 33 trafik polisinden hem mesai öncesi hem de mesai sonrası idrar numuneleri alınmıştır. 20 kontrol grubundan sadece 1 defa spot örnek alınmıştır. İdrar numuneleri katı faz ekstraksiyonu ardından HPLC'de metabolit ölçümleri yapılmıştır. Sonuç olarak her 5 metabolit için de akaryakıt istasyonu çalışanları için ortalama idrar düzeyleri yüksek bulunurken trafik polisleri için kontrol grubuna göre anlamlı bir yüksekliğe rastlanmamıştır (Mukherjee ve diğerleri, 2016)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Benzen, etilbenzen, toluen ve ksilen maruziyeti akaryakıt istasyonu çalışanları açısından bir risk faktörüdür. Akaryakıt istasyonu çalışanları bahsi geçen uçucu aromatik bileşiklere özellikle benzin buharını solumaları sonucunda maruz kalmaktadırlar. Maruziyetin biyogöstergesi olarak kullanılan bu aromatik bileşiklerin metabolitleri, akaryakıt istasyonu çalışanlarının idrar örneklerinde benzin buharına maruz kalmayan bireylere kıyasla daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Ancak sigara kullanımının da bu aromatik bileşiklere maruziyette en az akaryakıt istasyonunda çalışmak kadar etkili olduğu sonucu ortaya çıkmıştır. Sigara tüketimi arttıkça maruziyet de artmaktadır. Ayrıca akaryakıt istasyonu çalışanlarının çalışma süresi arttıkça bu bileşiklere maruziyetin de arttığı açıkça görülmektedir. Alkol tüketiminin ve BKİ'nin maruziyetle istatiksel olarak anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir. Dolayısı ile alkol tüketimi ve BKİ maruziyette bir kriter olarak görülmemiştir.

Kronik maruziyetin önemli olduğu bu tür işyerlerinde insan sağlığının korunması ve olası maruziyetleri minimize etmek için regülasyonlarla belirlendiği ve yasal denetlemelerle kontrollerin sağlandığı birtakım önlemler listelenmiştir. Bunlar arasında, kişisel koruyucu ekipmanlar kimyasal maddelerin el ile temasına neden olacak işler yapılırken yapılan iş ve kullanılan kimyasala göre uygun eldiven kullanmalıdır. Akaryakıt istasyonlarında çalışanların derilerinin kimyasal yanıklardan ve yakıtlardan korumaları uygun eldivenlerle sağlanmalıdır. Kimyasal veya çözücülerin buharlarına, toz ve dumanlara maruziyetin söz konusu olduğu işler yaparken solunum yolu koruyucuları kullanılmalıdır. Takılıp düşme olasılığı olan alanlarda kaymaz tabanlı ve parmak koruyuculu iş güvenliği ayakkabıları giyilerek olası fiziksel bir tehlikenin önlenmesi sağlanmalıdır.

Akaryakıt istasyonlarında çalışan kişilerin maruz kaldıkları kimyasal maddeler ve çözücülerden bazıları yukarıda da detaylı açıklandığı üzere genotoksik, karsinojenik ve teratojenik etkilere neden olmaktadır ya da potansiyele sahiptir. Bu iş kolunda çalışan kişilerin uzun süre sağlıklı çalışabilmesi için regülasyonlarla kontrol altına alınış limit maruziyet değerlerine uymaları ve gerekli olan koruyucu önlemleri alması gerekmektedir. Geçmişte ve günümüzde halen yoğun olarak kullanılan akaryakıtın olası olumsuz sağlık risklerini bilip bunları minimize etmek için işyeri ortamında kurallara uyulmalıdır. İşyeri

havasının ölçümleri yasaların önerdiği zaman aralıklarında aksatmadan yapılmalı ve yetkilendirilmiş uzmanlar tarafından denetlenmelidir.

KAYNAKLAR

Aksoy, M. (1989). Hematotoxicity and Carcinogenicity of Benzene. *Environmental Health Perspectives*, 82, 193-7.

Bahrami, A. R., Jafari, A. J., Ahmadi, H., and Mahjub, H. (2007). Comparison of benzene exposure in drivers and petrol stations workers by urinary trans, trans-muconic acid in west of Iran. *Industrial Health*, *45*(3), 396-401.

Bahrami, A. R., Jonidi-Jafari, A., and Mahjub, H. (2008). Environmental exposure to xylenes in drivers and petrol station workers by urinary methylhippuric acid. *Journal of Research in Health Sciences*, 8(2), 61-68.

Baysal, S. ve Boduroğlu, T. (1997). *Akaryakıt ve LPG satış servis istasyonlarında teknik emniyet ve güvenlik* (s. 40, 124). Ankara: Uyum Ajans.

Benzin ve Motorin Kalitesi Yönetmeliği (2003/17/AT ile değişik 98/70/AT). (2004). T.C. Resmi Gazete, 25489, 11 Haziran 2004.

Bertan, M. ve Güler, Ç. (1997). *Halk sağlığı temel bilgileri* (2. Bs.). Ankara: Güneş Kitabevi.

Bilir, N. ve Yıldız, A.N. (2013). *İş sağlığı ve güvenliği.* Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.

Chaiklieng, S., Suggaravetsiri, P., and Autrup, H. (2021). Biomatrix of health risk assessment of benzene-exposed workers at Thai gasoline stations. *journal of Occupational Health*, *63*(1), e12307.

Çomunoğlu N., Doğan Ekici A.I., Eren B., Türkmen N., Fedakar R. ve Çöloğlu A.S. (2009). Toluen bileşiklerinin toksik etkilerinin 4 otopsi vakası üzerinden değerlendirilmesi.*Adli Tıp Dergisi*, 23(1), 33-43.

Dobaradaran S., Schmidt T. C., Kaziur-Cegla W., Jochmann M. A. (2021) BTEX compounds leachates from cigarette butts into water environment: A primary study, *Environmental Pollution*, 269, 116185, ISSN 0269-7491, https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116185.

Eneh, O. C. (2011). A Review on Petroleum: Source, Uses, Processing, Products and the Environment. *Journal of Applied Sciences* 11(12), 2084-2091.

Geraldino, B. R., Nunes, R. F. N., Gomes, J. B., Giardini, I., da Silva, P. V. B., Campos, É., and Sarpa, M. (2020). Analysis of benzene exposure in gas station workers using trans, trans-muconic acid. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(15), 5295.

Geraldino, B. R., Nunes, R. F., Gomes, J. B., da Poça, K. S., Giardini, I., Silva, P. V., ... & Sarpa, M. (2021). Evaluation of exposure to toluene and xylene in gasoline station workers. *Advances in Preventive Medicine*, 1, 1-10. https://doi.org/10.1155/2021/5553633

ILO (International Labour Office) (1998). *Encyclopedia of occupational health and safety*. Geneva: International Labour Office.

INPUT Araştırma ve İletişim A.ġ. (2001). *Petrol sektörü raporu.* İstanbul: INPUT Araştırma ve İletişim A.ġ.

İnternet: Akdur, R. (t.y.). İşyerinde Toksinler. URL: https://www.recepakdur.com/media/1447/18-akdur-r-i-s-yeride-toksinler-toksikoloji-dergisi-41-2-53-61-ankara-2006.pdf Son Erişim Tarihi: 23.02.2022.

İnternet: International Agency for Research on Cancer (2023). List of Classifications. URL: https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications Erişim Tarihi: 9 Mart 2022.

İnternet: Magnusson B. ve Örnemark U. (eds.) *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analitical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics,* (2nd ed. 2014) URL: www.eurachem.org Son Erişim Tarihi: 25.09.2023.

İnternet: National Toxicology Programme. (t.y.). *Benzene*. URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/benzene.pdf Son Erişim Tarihi: 04.03.2022.

İnternet: NIOSH (National Institute For Occupational Safety and Health) (1994). *Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü. Niosh Pocket Guide to Chemical Hazards* URL: https://www.cdc.gov/niosh/idlh/71432.html, Son Erişim Tarihi: 09.02.2022.

İnternet: NTP National Toxicology Program (1999). *Etil Benzen* URL: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr466.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tr466 Son Erişim Tarihi: 05.04.2022.

İnternet: OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (t.y.). *Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi. Limits for Air Contaminants* URL: https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.1000TABLEZ1 Son Erişim Tarihi: 09.02.2022.

İnternet: The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). (2019). *Toluen* URL: http://www.cdc.gov/niosh/topics/toluene/ Son Erişim Tarihi: 08.03.2022.

İnternet: WHO Regional Office for Europe. Benzene (t.y.). *Benzene*. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/123056/AQG2ndEd_5_2benzene.pdf, Son Erişim Tarihi: 23.02.2022

İnternet: Xylene (all isomers) (2012). [MAK Value Documentation, 2001]. In The MAK-Collection for Occupational Health and Safety (eds and). https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020e0015 Son Erişim Tarihi: 23.02.2022

Kalnas, J., Teitelbaum, DT. (2000). Dermal absorption of benzene: ımplications for work practices and regulations. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 6(2), 114-21.

Kanserojen ve Mutajen Maddelerle Çalışmalarda Alınacak Sağlık ve Güvenlik Tedbirleri Hakkında Yönetmelik. (2013). T.C. Resmi Gazete, 28730, 6 Ağustos 2013.

Kara, M. (2008). *Türkiye Petrol Sektörünün Rekabet Boyutundan Yapısal Analizi.* Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Adana.

Karacić, V., Skender, L., Bosner-Cucancić, B. and Bogadi-Sare, A. (1995). Possible genotoxicity in low level benzene exposure. *American Journal of Industrial Medicine,* 27(3), 379-88.

Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik. (2013). T.C. Resmi Gazete, 28733, 12 Ağustos 2013.

Kirkeleit, J., Riise, T., Bråtveit, M. and Moen, BE. (2008). Increased risk of acute myelogenous leukemia and multiple myeloma in a historical cohort of upstream petroleum workers exposed to crude oil. *Cancer Causes and Control,* 19(1), 13-23.

Latif, M. T., Abd Hamid, H. H., Ahamad, F., Khan, M. F., Nadzir, M. S. M., Othman, M., ve Tahir, N. M. (2019). BTEX compositions and its potential health impacts in Malaysia. *Chemosphere, 237,* 124451

Leusch, F. ve Bartkow, M.(2010). A Short Primer on Benzene, Toluene, Ethylbenzene and Xylenes (BTEX) in the Environment and in Hydraulic Fracturing Fluids. *Griffith University Smart Water Research Centre.*

Lynge, E., Andersen, A., Nilsson, R., Barlow, L., Pukkala, E., Nordlinder, R., and Riise, T. (1997). Risk of cancer and exposure to gasoline vapors. *American Journal of Epidemiology, 145*(5), 449-458.

Maciel, L. A., Feitosa, S. B., Trolly, T. S., & Sousa, A. L. (2019). Genotoxic effects of occupational exposure among gas station attendants in Santarem, Para, Brazil. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, 17*(2), 247. doi: 10.5327/Z1679443520190382.

Mukherjee, A. K., Chattopadhyay, B. P., Roy, S. K., Das, S., Mazumdar, D., Roy, M., and Yadav, A. (2016). Work-exposure to PM10 and aromatic volatile organic compounds, excretion of urinary biomarkers and effect on the pulmonary function and heme-metabolism: A study of petrol pump workers and traffic police personnel in Kolkata City, India. *Journal of Environmental Science and Health, Part A, 51*(2), 135-149.

OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (t.y.). *Chemical data* https://www.osha.gov/chemicaldata/13 Son Erişim Tarihi: 04.04.2022.

OSHA (Occupational Safety and Health Administration) (t.y.). *Toluene* https://www.osha.gov/toluene Son Erişim Tarihi: 06.03.2022.

Pandey, A. K., Bajpayee, M., Parmar, D., Kumar, R., Rastogi, S. K., Mathur, N., and Dhawan, A. (2008). Multipronged evaluation of genotoxicity in Indian petrol-pump workers. *Environmental and molecular mutagenesis, 49*(9), 695-707.

Periago, J. F. ve Prado, C. (2005). Evolution of Occupational Exposure to Environmental Levels of Aromatic Hydrocarbons in Service Stations. *The Annals of Occupational Hygiene,* 49(3), 233–240.

Popitanu, C., Cioca, G., Copolovici, L., Iosif, D., Munteanu, F. D., and Copolovici, D. (2021). The seasonality impact of the BTEX pollution on the atmosphere of Arad City, Romania. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4858.

Rashnuodi, P., Dehaghi, B. F., Rangkooy, H. A., Amiri, A., and Mohi Poor, S. (2021). Evaluation of airborne exposure to volatile organic compounds of benzene, toluene, xylene, and ethylbenzene and its relationship to biological contact index in the workers of a petrochemical plant in the west of Iran. *Environmental Monitoring and Assessment*, 193, 1-10.

Ray, MR., Roychoudhury, S., Mukherjee, S. and Lahiri, T. (2007). Occupational benzene exposure from vehicular sources in ındia and its effect on hematology, lymphocyte subsets and platelet p selectin expression. *Toxicology and Industrial Health* 23(3), 167-75.

Romieu, I., Ramirez, M., Meneses, F., Ashley, D., Lemire, S., and Colome, S. (1999). Environmental exposure to volatile organic compounds among 117 workers in mexico city as assessed by personal monitors and blood concentrations. *Environmental Health Perspectives*, 107(7), 511-515.

Shahtaheri, S. J., Abdollahi, M., Golbabaei, F., Rahimi-Froushani, A., and Ghamari, F. (2004). Optimization of SPE for analysis of mandelic acid as a biomarker of exposure to ethyl benzene. *Journal of Environmental Health Science & Engineering*, *1*(2), 70-80.

Shaikh, A., Barot, D., and Chandel, D. (2018). Genotoxic effects of exposure to gasoline fumeson petrol pump workers. *The İnternational Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *9*(2), 79-87.

Teklu, G., Negash, M., Asefaw, T., Tesfay, F., Gebremariam, G., Teklehaimanot, G., and Tsegaye, A. (2021). Effect of Gasoline Exposure on Hematological Parameters of Gas Station Workers in Mekelle City, Tigray Region, Northern Ethiopia. *Journal of Blood Medicine*, 12(16), 839-847.

Thomas, J. S., Mercy, P. J., Joseph, M., and Joseph, B. (2020). Awareness, prevalence and factors associated with respiratory morbidities among selected petrol pump workers in Bengaluru City?. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *24*(3), 199.

Tongsantia, U., Chaiklieng, S., Suggaravetsiri, P., Andajani, S., and Autrup, H. (2021). Factors affecting adverse health effects of gasoline station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(19), 10014. doi: 10.3390/ijerph181910014.

Tonguç, E. (2001). Benzol (Benzen). *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 2(7), 32.

Tranfo, G., Pigini, D., Paci, E., Bauleo, L., Forastiere, F., and Ancona, C. (2018). Biomonitoring of urinary benzene metabolite SPMA in the general population in Central Italy. *Toxics*, *6*(3), 37.

Vakan, P. (2014). *Benzin İstasyonlarında Çalışanların Maruz Kaldıkları Kimyasallar ve Bunların Sağlık Üzerine Etkileri,* Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara

Velicangil, S. (1980). *Koruyucu ve sosyal Tıp* (2. bs.).(240-241). İstanbul: Filiz Kitabevi.

Verma, Y., Rana, S. (2001). Biological monitoring of exposure to benzene in petrol pump workers and dry Cleaners. *Industrial Health*, 39, 330–33.

Xiong, F., Li, Q., Zhou, B., Huang, J., Liang, G., Zhang, L. E., and Zou, Y. (2016). Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(12), 1212.

Xylenes: Production Technologies And Uses, Book Chapter 1 (2013) (1-3). Nova Science Publishers, Inc.

Zampetti, E., Papa, P., Avossa, J., Bearzotti, A., Balducci, C., Tranfo, G., and Macagnano, A. (2020). Low-cost benzene toluene xylene measurement gas system based on the mini chromatographic cartridge. *Sensors*, *21*(1), 125.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Kabulü

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

54

KARAR

Prof. Dr. Bensu KARAHALİL, Arş. Gör. Ecz. Kerem ŞENTÜRK, Arş. Gör. Ecz. Aylin ELKAMA isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Akaryakıt istasyonunda kimyasalara maruziyetin analitik biyoizlenmesi" başlıklı araştırmaya *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u* tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Ancak çalışmaya başlanabilmesi için çalışmanın yapılacağı ilin Valiliği'nden Resmi çalışma izninin alınması ve alınan iznin bir örneğinin Etik Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Analytical biomonitoring of chemicals exposure on the gas station" planned by Bensu KARAHALİL, Kerem ŞENTÜRK, Aylin ELKAMA has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :	Tarih (Date): 14.02.2019	Saat (Hour): 14:00-15:00
KURUL BAŞKANI (CHIEF)	Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Hüseyin BÜYÜKBAYRAM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
2	Prof. Dr.	Levent ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
4	Prof. Dr.	Cihan AKGÜL ÖZMEN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
5	Prof. Dr	Haktan KARAMAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
6	Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
7	Doç. Dr.	Zülfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
8	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
9	Doç. Dr.	Ezeli AZARKAN	Dicle Üniversitesi Hukuk Fakültesi	Öğretim Üyesi	
10	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
11	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DİYARBAKIR
Telefon:+90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdivar@gmail.com

EK-2 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol Grubu)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Kontrol Grubu)

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bensu KARAHALİL'in yürütücülüğünde ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Ecz. Aylin ELKAMA, Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Ecz. Kerem ŞENTÜRK ve Ecz. Nazlican İLİK (Ulusal Zehir Danışma Merkezi)'in araştırıcı olarak yer aldığı "Akaryakıt istasyonunda kimyasallara maruziyetin analitik biyoizlenmesi" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.
Çalışmanın amacı benzin istasyonu çalışanlarında kansere neden olabilecek kimyasallara maruziyet sonucu oluşabilecek erken dönem etkilerin tespit edilmesi ve benzindeki bu kimyasallara maruziyetin vücut sıvılarında gösterilmesidir.
Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan benzine maruz kalan grupla maruz kalmayan sağlıklı kişilerden 10 ml kan, yanak ve burun epitel hücresi ile idrar alınmasına gereksinim vardır. Böylece, benzine maruz kalan bireylerle maruz kalmayan bireylerin verileri karşılaştırılıp, benzinin olası sağlık etkileri hakkında bir yargıya varılabilecektir.
Kan alma işlemi ile ilgili riskler, bayılma, ağrı ve morarma sayılabilir. Yanak ve burun epitel hücresi örnek alma işlemi acısız ve ağrısızdır.
Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğinize bağlıdır. Bu konuda hiç kimse sizi zorlayamaz. İstediğiniz anda çalışmadan çıkabilir veya istediğinizde size ait bilgileri kullanmamamızı talep edebilirsiniz. Kan örneği vermeniz halinde size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır veya sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu"nu imzalamanız istenecektir.
Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen araştırıcı tarafından yapıldı. İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim veya kendime ait bilgilerimin kullanılması iznini geri çekebilirim.
Araştırmaya sağlıklı kontrol olarak gönüllü katıldığımı beyan ediyorum.

(Katılımcının Beyanı)
Ecz. Kerem ŞENTÜRK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarda "sağlıklı kontrol grubu/maruz kalan grup" olarak 100 ml idrar verme işlemini kabul ediyorum.
Katılımcı:
Adı Soyadı:
Tel:
Tarih:
İmza:
Katılımcı ile görüşen araştırıcı:
Ad Soyad:
Tel:
Tarih:
İmza:

EK-3 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Maruziyet Grubu)

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (Maruziyet Grubu)

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bensu KARAHALİL'in yürütücülüğünde ve Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Ecz. Aylin ELKAMA, Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Ecz. Kerem ŞENTÜRK ve Ecz. Nazlican İLİK (Ulusal Zehir Danışma Merkezi)'in araştırıcı olarak yer aldığı "Akaryakıt istasyonunda kimyasallara maruziyetin analitik biyoizlenmesi" isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.
Çalışmanın amacı benzin istasyonu çalışanlarında kansere neden olabilecek kimyasallara maruziyet sonucu oluşabilecek erken dönem etkilerin tespit edilmesi ve benzindeki bu kimyasallara maruziyetin vücut sıvılarında gösterilmesidir.
Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan benzine maruz kalan grupla maruz kalmayan sağlıklı kişilerden 10 ml kan, yanak ve burun epitel hücresi ile idrar alınmasına gereksinim vardır. Bu sayede, benzine maruz kalan bireylerle maruz kalmayan bireylerin verileri karşılaştırılıp, benzinin olası sağlık etkileri hakkında bir yargıya varılabilecektir.
Kan alma işlemi ile ilgili riskler, bayılma, ağrı ve morarma sayılabilir. Yanak ve burun epitel hücresi örnek alma işlemi acısız ve ağrısızdır.
Bu çalışmaya katılmak tamamen isteğinize bağlıdır. Bu konuda hiç kimse sizi zorlayamaz. İstediğiniz anda çalışmadan çıkabilir veya istediğinizde size ait bilgileri kullanmamamızı talep edebilirsiniz. Kan örneği vermeniz halinde size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır veya sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamanız istenecektir.
Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda belirtilen araştırıcı tarafından yapıldı. İstediğim anda çalışmadan çıkabilirim veya kendime ait bilgilerimin kullanılması iznini geri çekebilirim.
Araştırmaya benzine maruz kalan olarak gönüllü katıldığımı beyan ediyorum.

(Katılımcının Beyanı)
Ecz. Kerem ŞENTÜRK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarda "sağlıklı kontrol grubu/maruz kalan grup" olarak, 100 ml idrar verme işlemini kabul ediyorum.

Katılımcı
Adı Soyadı:
Tel:
Tarih:
İmza:
Katılımcı ile görüşen araştırıcı
Ad Soyad:
Tel:
Tarih:
İmza:

EK-4 Kontrol Grubu Anket Formu

KONTROL GRUBU ANKET FORMU **Tarih: ...../...../.....**

KONTROL NO:
Cep Tel No:

1-Adı Soyadı=

2-Yaş=

3- Kilo= Boy= BMI=

4- Günde kaç saat çalışıyorsunuz?

5- Meslek? Kaç senedir çalışıyorsunuz?

6- Ek bir işte çalışıyor musunuz?

7- Sigara içme alışkanlığı:

1. Hiç içmedim ( )
2. Eskiden içerdim ( ) içtiğiniz süre=
3. Sigara içiyorum Ne kadar zamandır?=

Miktarı (Günde kaç adet) :

8-Sigara içilen ortamlarda sıkça bulunuyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

9-Alkol alıyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

Sıklığı=

10-Kahve içiyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

Günde kaç fincan?=

11-Düzenli spor aktiviteniz var mı? Evet ( ) Hayır ( )

12-Herhangi bir hastalığınız var mı? (Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi vs)

13-Şuan geçirmekte olduğunuz viral/bakteriyel enfeksiyonlu bir hastalığınız (grip, nezle vs) var mı? Evet ( ) Hayır( )

EK-4 (devam) Kontrol Grubu Anket Formu

14-Sizde veya aile bireylerinde kanser ve genetik bir hastalık var mı? Evet ( ) Hayır( )
Varsa nedir?=
15-Kullandığınız ilaç var mı? Evet ( ) Hayır ( )
Varsa nedir?=
Ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?=
16-Kullandığınız gıda takviyesi var mı? (Antioksidan, Vitamin, Kalsiyum vs.)
Evet ( ) Hayır ( ) Varsa nedir?=
Ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?=
17-Son 1 ayda MR/PET çektirdiniz mi? Evet ( ) Hayır ( )
18-Radyasyona (radyoterapi, nükleer endüstri) maruz kaldınız mı? Evet ( ) Hayır ( )

EK-5 Maruziyet Grubu Anket Formu

MARUZİYET GRUBU ANKET FORMU

Tarih: …../……./……
NO:
Cep Tel No:

1-Adı Soyadı=

2-Yaş=

3- Kilo= Boy= BMI=

4- Günde kaç saat çalışıyorsunuz? Kaç senedir çalışıyorsunuz?

5- Ek bir işte çalışıyor musunuz?

6- Sigara içme alışkanlığı:

4. Hiç içmedim ( )

5. Eskiden içerdim ( ) içtiğiniz süre=

6. Sigara içiyorum Ne kadar zamandır?=

Miktarı (Günde kaç adet) :

7-Sigara içilen ortamlarda sıkça bulunuyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

8-Alkol alıyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

Sıklığı=

9-Kahve içiyor musunuz? Evet ( ) Hayır ( )

Günde kaç fincan?=

10-Düzenli spor aktiviteniz var mı? Evet ( ) Hayır ( )

11-Herhangi bir hastalığınız var mı? (Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi vs)

12-Şuan geçirmekte olduğunuz viral/bakteriyel enfeksiyonlu bir hastalığınız (grip, nezle vs) var mı? Evet ( ) Hayır( )

13-Sizde veya aile bireylerinde kanser ve genetik bir hastalık var mı? Evet ( ) Hayır( )

Varsa nedir?=

EK-5 (devam)Maruziyet Grubu Anket Formu

14-Kullandığınız ilaç var mı? Evet ( ) Hayır ( )

Varsa nedir?=

Ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?=

15-Kullandığınız gıda takviyesi var mı? (Antioksidan, Vitamin, Kalsiyum vs.)

Evet ( ) Hayır ( ) Varsa nedir?=

Ne kadar zamandır kullanıyorsunuz?=

16-Son 1 ayda MR/PET çektirdiniz mi? Evet ( ) Hayır ( )

17-Radyasyona (radyoterapi, nükleer endüstri) maruz kaldınız mı? Evet ( ) Hayır ( )

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı:	**:** ŞENTÜRK, Kerem
Uyruğu	**:** T.C.

Eğitim

Derecesi	**Program**	**Mezuniyet Yılı**
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı	Devam ediyor
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı	2009
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi	1999

İş Deneyimi

Yıl	**Çalıştığı Yer**	**Görev**
2015-2023	Dicle Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma Gör.
2009-2015	Dicle Üniversitesi Hastaneleri	Eczacı
2007-2009	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma. Gör.

Yabancı Dili

İngilizce

GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR...