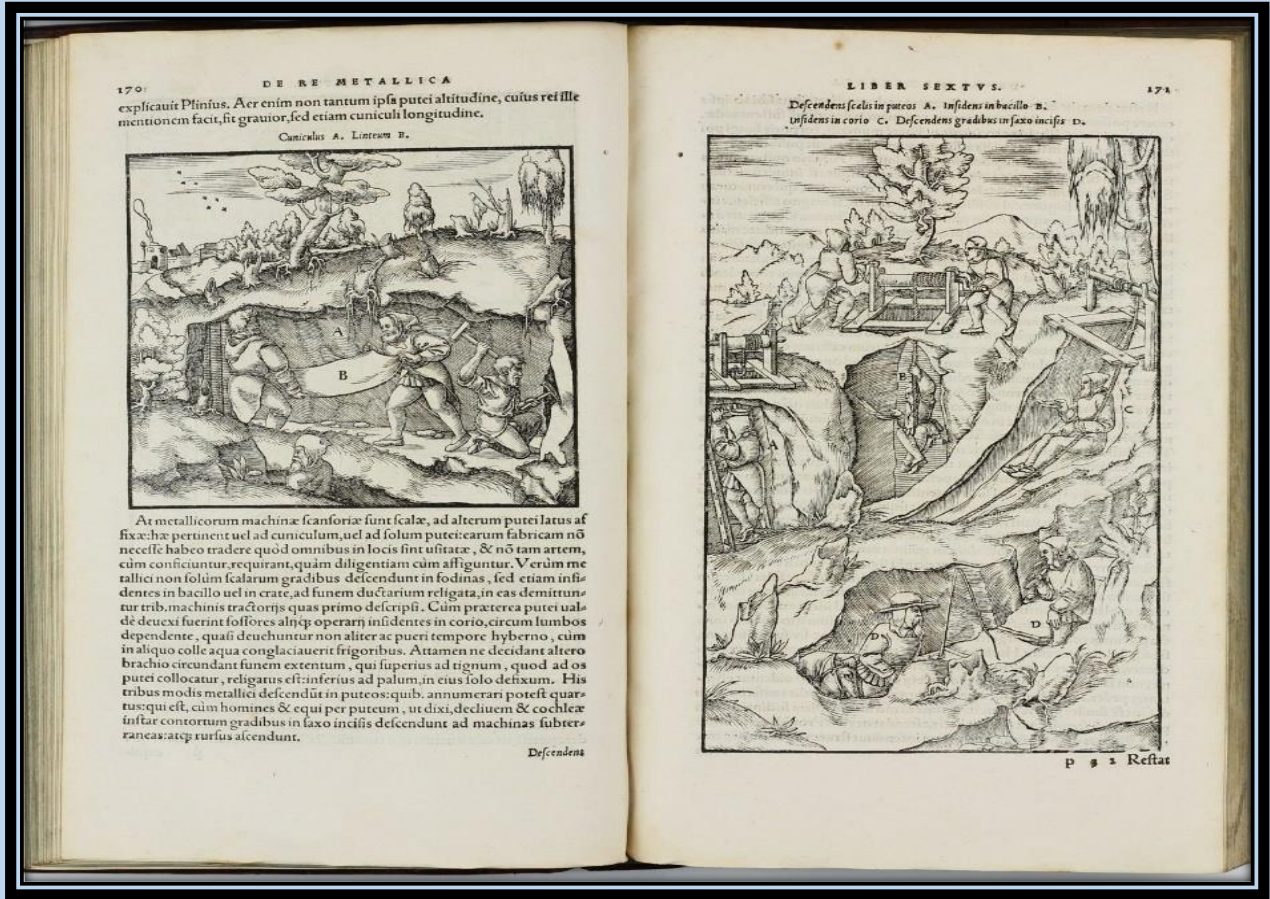


ÇEVRE VE İŞ SAĞLIĞINDA ÖZEL KONULAR: METALLER-1

EDİTÖRLER

FERRUH NİYAZİ AYOĞLU

AHMET ÖNER KURT



De Re Metallica, Georgius Agricola, 1556

HALK SAĞLIĞI UZMANLARI DERNEĞİ-2023

ÇEVRE ve İŞ SAĞLIĞINDA ÖZEL KONULAR: METALLER-1

Editörler

Ferruh Niyazi Ayoğlu

Ahmet Öner Kurt

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, 2023



©Şubat 2023

ÇEVRE VE İŞ SAĞLIĞINDA ÖZEL KONULAR: METALLER-1

Sertifika No : 49624

Yayın No : 2023/1

ISBN : 978-605-72861-3-0

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları HASUDER'e aittir. Kaynak gösterilerek eğitim amacıyla alıntı yapılabilir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Kitap içerisindeki görüşlerin sorumluluğu yazara aittir.

Yayıncı

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER)

Adres: Korkut Reis Mah. İlkiz Sok. 17/2 Çankaya/Ankara

<http://www.hasuder.org.tr>

Cumhuriyetimizin 100. yılına

EDİTÖRLER ve YAZARLAR

Ferruh Niyazi Ayoğlu

Profesör Doktor

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

İbrahim Koruk

Profesör Doktor

Harran Üniversitesi

Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Coşkun Bakar

Profesör Doktor

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Ahmet Öner Kurt

Profesör Doktor

Mersin Üniversitesi

Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Süleyman Erhan Deveci

Profesör Doktor

Emekli Öğretim Üyesi

Mehmet Uyar

Doçent Doktor

Necmettin Erbakan Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı

Serol Deveci

Uzman Doktor

Manisa Şehzadeler İlçe Sağlık Müdürlüğü

BÖLÜM-7: MANGANEZ

Ferruh N. Ayoğlu^a

7.1. Genel Özellikler

Yer kabuğunda bol miktarda bulunan bir element olan manganez, toprakta, çökeltilerde, kayalarda, suda ve biyolojik materyalde bulunabilir; manganez içeren yüzden fazla mineral vardır ve en önemlileri oksitler, karbonatlar ve silikalardır^{1,2}. Saf manganez gümüş renginde bir metaldir, ancak manganez doğada saf olarak bulunmaz². Manganez sekiz ayrı oksidasyon seviyesinde bulunabilir ve bunlardan en önemlileri +2, +3 ve +7 değerlikli olanlarıdır¹. Moleküler ağırlığı 54.94, erime noktası 1244 °C, kaynama noktası 1962 °C, dansitesi 20 °C ısıda 7.20’dir³. Manganez değişik organometalik bileşikler şeklinde de bulunabilir; bu anlamda önemli formlarından birisi genellikle “MMT” olarak adlandırılan metilsiklopentadienil manganez trikarbonil’dir ($\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{Mn}(\text{CO})_3$)¹.

Manganezin ticari olarak en önemli kaynağı, çökeltilerde pirolusit gibi doğal olarak bulunabilen ve en kararlı oksit türevi olan manganez dioksittir (MnO_2)¹⁻³. Manganezin diğer iki depozit türü olan sıklıkla rodokrosit (MnCO_3) şeklindeki karbonat birikimleri ve tabaka şeklindeki birikimler de bu anlamda önemli olabilir¹. Çökelti birikimler genellikle yüzeysel yöntemlerle toplanabilirse de kimi durumlarda yeraltı madenciliği ve derin madencilik gerekebilir¹.

Manganez, temel olarak çelik üretiminde sertliğin, katılığın ve dayanıklılığın artırılması amacıyla kullanılır; karbon-çelik, paslanmaz çelik, yüksek ısı çelik, takım çeliği, çürümez demir ve süper alaşımlar bu kapsamdadır². Ferromanganez %80’in üzerinde manganez metali içeren bir demir alaşımıdır ve büyük miktarda çelik üretimi için esansiyel niteliktedir⁴. Bunun dışında, inorganik manganez bileşikleri kuru pil, cam, seramik, kibrit, boya maddesi ve havai fişek üretimi ile deri tabaklanmasında da kullanılır^{1,2}. Gübre olarak kullanımının yanında, kimyasal endüstrisinde ve potasyum permanganat üretiminde de kullanım alanı bulunan manganez, kaynak çubuklarında elektrot kaplama için kullanıldığı gibi, kaya kırıcılarda ve demiryolu makaslarında da kullanılır¹. Manganez karbonil, elektronik endüstrisinde saf manganez kaynağı olarak kullanılır⁴. Manganez moru olarak bilinen inorganik pigment kozmetiklerde kullanılır². Farklı manganez tuzlarının kurutucu olarak bezir yağında ve cam ve kumaşların ağartılmasında da kullanım alanı vardır¹. Küçük miktarda manganez mangofodipir trisodyum adıyla farmasötik bir madde olarak MR görüntüleme işlemlerinde lezyon tanımlamayı

^a Prof.Dr., Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

güçlendirmek için kullanılır². Bitki koruyucu olarak üretilen bazı fungusit türleri ditiokarbamatları, ditiokarbamik asitin sülfür türlerini ve metalik dimetilditiokarbamatları içerebilir; sonuncusu mancozeb (çinko iyonu ve manganez etilen bisditiokarbamatın koordinasyon ürünü), maneb (manganez etilen bisditiokarbamat) ve zinep (çinko etilen bisditiokarbamat) içerir; bunların tümü de etkili fungusitlerdir ve üzüm, şeker pancarı ve süs bitkileri gibi farklı ürünlerde kullanılır⁵.

Manganezin organometalik bileşikleri akaryakıt katkısı, duman azaltıcı ve vuruntu önleyici olarak kullanılır; kurşunsuz benzin ve jet yakıtında kullanımı yaygındır^{1,2,4}. Bunlardan birisi olan MMT'nin kullanımı karbon monoksit salınımını azaltmakla birlikte, katalitik konvertörlerden kaynaklanan hidrokarbon emisyonunu arttırdığı gerekçesiyle EPA (The Environmental Protection Agency) önerisiyle ABD'nde yasaklanmış, daha sonra 1995 yılında bir Federal Mahkeme kararıyla kullanımına izin verilmiştir; Kanada'da 1976 yılından beri kurşunsuz benzin için katkı maddesi olarak kullanılmaktadır^{3,6}. Davis ve arkadaşları⁷ tarafından 1998 yılında yapılan değerlendirmede ABD'nde tüm kurşunsuz benzinlerin 0.031 g/galon MMT içermesi halinde kentsel alanlarda yaşayanların önemli bir kısmında maruz kalımın, EPA tarafından yapılan risk değerlendirmelerinde 1994 yılında manganez inhalasyonu için belirlenen değer olan 0.05 µg/m³ referans konsantrasyon değerini aşabileceğini belirtilmiştir. Manganezin +7 değerlikli bileşiklerinden birisi olan potasyum permanganat ticari olarak fotoğrafçılıkta, kimyasal endüstrisinde ve farmakolojik ajan olarak kullanılır³. Farklı kullanım alanlarına sahip olan organik ve inorganik manganez bileşiklerinin kullanımına yönelik bir tablo aşağıda paylaşılmıştır.

Tablo-7.1: Manganez Bileşenlerinin Endüstriyel Kullanım Alanları (Barceloux'un³ çalışmasından uyarlanarak hazırlanmıştır).

Bileşik:	Kullanım:
Manganez klorit	-Kuru pil üretimi -Hayvan gıdasında eser element desteği -Organik bileşiklerin klorlanması kataliz maddesi olarak -Manganez bileşiklerinin öncülü olarak
Manganez dioksit	-Cam üretimi -Isı yükseltici -Kuru pil üretimi
Manganez sülfat	-Seramik üretimi -Fungusit üretimi -Besin desteği
Potasyum permanganat	-Dezenfektan -Metal yüzey temizliği -Ağartıcı -Çiçek ve meyve koruyucu
Organik bileşik	-Kurşunlu benzinde vuruntu önleyici -Akaryakıt katkısı -Duman baskılayıcı -Fungusit üretimi

7.2. Maruz Kalım

Ağır metaller ve eser elementler için iki ana maruz kalım yolu mesleksel ve çevresel maruz kalımlardır. Başka bir ifade ile bireylerin ağır metaller ve eser elementler ile karşılaştığı iki temel alan çalışma ve yaşam alanlarıdır. Riskli iş kolları ile bu işyerlerinde benimsenmesi gereken sağlık ve güvenlik uygulamalarına yönelik bilgi birikimi, çalışma yaşamına yönelik zorunluluklar içeren mevzuat düzenlemeleri gibi nedenlerle mesleksel maruz kalım görece daha ön planda algılanabilmekle beraber, mesleksel maruz kalım ile karşılaştırıldığında genellikle daha düşük miktarlarda ancak daha uzun süreli bir etkileşimin söz konusu olduğu ve insanı intrauterin dönemden başlayarak yaşamın her evresinde sarmalayan çevresel maruz kalım, deyim yerindeyse “sessiz bir tehlike” olarak varlığını devam ettirmektedir ve giderek daha fazla ilgi odağı olmaya başlamıştır. Sanayileşmenin engel tanımadan, hatta çoğu zaman engelle karşılaşmadan sürüp giden, üretim süreçleri ve atıkları ile doğal alanları ve yaşam alanlarını baskılayan yaygınlaşma öyküsü, plansız ve kontrolsüz kentleşmenin tipik bir sonucu olarak sanayi ve yerleşim bölgelerinin temas edecek kadar komşu hale gelmesi, giderek artan motorlu taşıt trafiği gibi etkileşimler çevresel maruz kalımın artarak devam edeceği ve giderek ağırlık kazanan bir sağlık sorunu olduğunun açık göstergeleridir. Yaşam alanlarına yönelik ortam ölçümlerinin ve genel popülasyona yönelik maruz kalım düzeyi değerlendirmelerinin neredeyse tümüyle konuya ilgi duyan bilim insanlarının araştırmalarıyla sınırlı olarak gerçekleştirilmesi, bu tür araştırmaların görece yüksek maliyeti ve teknolojik olanak gereksinimi, kamu tarafından aralıklı değerlendirme izlemlerinin uygulanmaması da çevresel maruz kalımın sessiz tehlike olarak devam etmesine neden olmaktadır.

Maruz kalım değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da sağlık etkisinin, başka bir ifade ile maruz kalmaya bağlı sonucun, maruz kalım miktarı, maruz kalım süresi ve maruz kalım yolu değişkenlerinin bütüncül bir sonucu olduğudur. Bu anlamda, özellikle de mesleksel maruz kalımlarda, manganiz tozunun biriktiği alanın büyüklüğü ya da havalandırmanın bulunup bulunmadığı gibi özellikleri, partiküllerin büyüklüğü, çözünürlük hızı ve kompozisyonu maruz kalım sonucu ortaya çıkacak etkileşimde rol oynayan değişkenlerdendir. Değişik manganiz bileşiklerine bağlı toksisite, bileşikte bulunan manganiz iyonunun tipine ve oksidasyon seviyesine göre değişir ve bileşikte bulunan düşük oksidasyon seviyesindeki manganiz görece daha toksik etkiye sahiptir¹. Çevresel ve/veya mesleksel maruz kalım sonucu manganizin vücuda alınımındaki üç temel yol inhalasyonla alım, sindirim sistemi aracılığıyla alım ve deri temasıdır. Manganizin inhalasyon yolu ile alınması genellikle mesleksel maruz kalım açısından önem taşırken, sindirim sistemi aracılığıyla alınması genellikle genel popülasyon için önemlidir^{1,2}. Manganizin deriden emilimi ihmal edilebilir düzeyde kabul edilir¹.

Yerkabuğunda bulunan manganiz doğal olaylar ya da antropojenik etkinlikler sonucu atmosfere karışabilir, çevresel ögelere ulaşabilir, besin zincirinin alt parçalarında biyolojik olarak birikebilir². Doğal bir element olduğu dikkate alındığında, çevresel ögelerin, bu anlamda yeraltı sularının ve içme sularının da, düşük miktarda manganiz içermesi beklenen bir

durumdur². Diğer elementlerde olduğu gibi, manganez çevresel ögelerde çözünmez, form değiştirir veya partiküllere bağlanır; manganez içeren yakıt katkıları güneş ışığına maruz kaldığında hızla niteliğini yitirerek manganez salınmasına neden olur².

Hava, su, toprak ve gıdalar çevresel olarak manganeze maruz kalma yönünden dört önemli kaynak olarak ön plana çıkmaktadır. EPA, havadaki manganez konsantrasyonunu noktasal bir kirleticinin bulunmadığı kentsel ve kırsal alanlarda 0.01-0.07 µg/m³, endüstriyel kaynaklara yakın bölgelerde 0.22-0.30 µg/m³ olarak bildirmektedir ve atmosferik manganezin yaklaşık olarak %20'si fosil yakıt tüketimine %80'i endüstriyel emisyonlara bağlıdır³. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) havada bulunan ortalama manganez konsantrasyonunu kentsel alanlarda 0.04 µg/m³, kırsal alanlarda <0.01 µg/m³ olarak belirtmektedir ve demir-çelik üretim tesislerine, enerji santrallerine ve kok kömürü emisyonlarına önemli maruz kalım kaynakları olarak dikkat çekmektedir². Zayed ve arkadaşlarının⁸ Kanada'da yaptıkları çalışmada taksi sürücülerinin ve araç tamircilerinin evlerindeki havada sırasıyla 0.011 µg/m³ ve 0.007 µg/m³ olarak tespit edilen manganez miktarı, çalışma ortamında taksi sürücüleri için 0.024 µg/m³, araç tamircilerinde 0.25 µg/m³ olarak tespit edilmiştir. Akaryakıt katkı maddeleri de havadaki manganezin kaynağı olabilir⁹. Ortalama manganez konsantrasyonu tatlı sularda 1-200 µg/L, deniz suyunda yaklaşık 2 µg/L olarak tespit edilmiştir; atık sularıyla temas eden kuyu sularında konsantrasyon 2000µg/L düzeyine ulaşabilir³. ATSDR tarafından deniz suyu için verilen değer 0.4-10 µg/L iken, içme suyu için verilen ortalama değer 10 ng/L'dir². ABD'nde yüzeysel sular için belirlenen ortalama değer 16 µg/L'dir¹⁰. EPA tarafından içme suyu için belirtilen limit değer 50 µg/L'dir³. Ülkemizde TS266 İçme Suyu Standartları kapsamında manganez için önerilen değer 20 µg/L, izin verilen en yüksek değer 50 µg/L'dir; 17/02/2005 tarih ve 25730 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan İnsani Tüketim Amaçlı Sular Hakkında Yönetmelik'te belirtilen değer de 50 µg/L'dir. Toprakla kapatılmış çöp alanları ve madencilik faaliyetleri yeraltı suları için manganez kirliliğine yol açan kaynaklardır¹¹. Manganez hemen bütün toprak türlerinde bulunur. ATSDR'nin toprak için bildirdiği ortalama manganez konsantrasyonu 330 mg/kg'dır². Barceloux'nun³, Saric^a ile Schroder ve arkadaşlarının^b çalışmalarından aktarımıyla topraktaki konsantrasyon 40-900 mg/kg arasında değişebilir ve madencilik faaliyetlerine bağlı olarak 7000 mg/kg'ı aşabilir³. Ferraz ve arkadaşları¹², maneb gibi manganez içeren organik pestisitlerin de manganeze bağlı sağlık sorunlarına yol açabileceğini belirtmektedir. Manganez maruz kalımına yol açabilecek diğer bir etkileşim de manganezin tıbbi amaçlı kullanımı olabilir; erişkinlerde 1 mg/gün, çocuklarda 40 µg/kg/gün parenteral manganez içeren uzun süreli TPN (Total Parenteral Nutrisyon) uygulamalarını takiben raporlanmış toksisite olguları bulunmaktadır⁹.

Genel popülasyon yönünden değerlendirildiğinde maruz kalım daha çok kontamine gıda ve su tüketimi, kontamine havanın solunması ile kontamine su, toprak ve havanın deri ile

^aSaric M. Manganese. (In) Handbook on the Toxicology of Metals, Vol II. (Eds) Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB. Elsevier Science Publishing Co., Amsterdam, 1986:354-386.

^bSchroder WH, Dobson M, Kane DM, Johnson ND. Toxic trace elements associated with airborne particulate matter: a review. J Air Pollut Control Assoc, 1987;37:1267-1285.

teması sonucu ortaya çıkabilirken, “temel maruz kalım kaynağı”, yüksek miktarda manganez içeren tahıl, kuruyemiş, baklagil ve meyve tüketimidir ve katı vejeteryan diyet uygulanması bu anlamda etkin rol oynayabilir². Sindirim sistemi aracılığıyla alınan manganezin emilim hızı diyetle bulunan manganez ve demir seviyesi, manganez bileşiğinin türü, demir eksikliği ve yaşa bağlı olarak değişebilir, ancak sindirim sistemi aracılığıyla alıma bağlı intoksikasyon riski inhalasyonla alım kadar yüksek değildir¹. Demir eksikliği durumunda sindirim sistemi ile alınan manganezin emilimi artar⁴.

Gıdalardaki manganez içeriği kontaminasyonun yoğunluğuna bağlı olarak değişim gösterir. Diyetle manganez alımı 2-6 mg/gün seviyesindedir ve bu değer vejeteryan diyet uygulanmasında 11 mg düzeyine çıkabilir³. En yüksek manganez içeriğine kuruyemişlerde (18-46 mg/kg), tahıllarda (0.4-40 mg/kg), baklagillerde (2.2-6.7 mg/kg), meyvelerde (0.2-10 mg/kg) ve sebzelerde (0.4-6.6 mg/kg) rastlanırken, kümes hayvanları, kırmızı et ve rafine gıdalarda 0.2-0.5 mg/kg gibi görece düşük miktarlarda bulunur³. Yoğun çay tüketimi de bu anlamda dikkat edilmesi gereken bir olgudur. ABD’nde Tıp Enstitüsü tarafından önerilen günlük manganez alım düzeyleri aşağıda tablo olarak sunulmuştur¹⁰. Tıp Enstitüsü tarafından vurgulanan bir diğer olgu da 0-6 aylık bebeklerin ortalama 0.78 L/gün anne sütü aldığı ve anne sütündeki ortalama manganez miktarının 0.0035 mg/L olduğudur, ancak anne sütündeki manganez konsantrasyonuna yönelik farklı değerler de bulunmaktadır; ATSDR tarafından bildirilen değer 0.003-0.01 mg/L iken EPA tarafından bildirilen değer 0.007-0.015 mg/L’dir¹⁰.

Tablo-7.2: Günlük Olarak Alınması Gereken Manganez Miktarı (mg/gün).

Yaş:	Erkek	Kadın
0-6 ay	0.003	0.003
7-12 ay	0.6	0.6
1-3 yaş	1.2	1.2
4-8 yaş	1.5	1.5
9-13 yaş	1.9	1.6
14-18 yaş	2.2	1.6
>18 yaş	2.3	1.8
Gebe		2.0
Emzikli		2.6

Mesleksen maruz kalım öncelikle manganez tozlarının ya da buharının inhalasyonu sonucu ortaya çıkar; manganez cevherinin çıkartılması ve işlenmesi, manganez alaşımları, demir-çelik, kuru pil, kaynak elektrotu, cila, seramik fayans ve seramik tuğla üretimi maruz kalımın en sık bildirildiği alanlardır^{1,2}. Nordberg¹, cevherin çıkartılmasının halen en önemli maruz kalım alanı olduğunu ve bunu ferromanganez endüstrisinin izlediğini vurgulamaktadır. Manganez dioksit ve diğer manganez bileşikleri metal tasfiye ve döküm işlerinde uçucu yan ürün olarak da ortaya çıkabilir¹. Yüksek seviyede manganez dioksit tozu konsantrasyonlarının ortaya çıktığı diğer iki iş delme ve ateşleme işleridir; bu anlamda en tehlikelisi yüksek hızlı

delme/sondajlama işleridir¹. MMT içeren yakıtların üretiminde çalışan işçilerin yüksek düzeyde toksik sıvı materyalle deri ya da solunum sistemi aracılığıyla temas edebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Manganezin alüminyum kap, fungusid ve gübre üretiminde kullanıldığı da dikkate alınmalıdır⁹. Elektronik endüstrisi işçileri ve demir-çelik işçileri de önemli risk gruplarıdır. Manganeze maruz kalma yönünden riskli oldukları sıkça vurgulanan gruplardan birisi de kaynak işçileridir. Zheng ve arkadaşlarının¹⁴ Çin'de Beijing metropoliten alanındaki işyerlerinde çalışan 3200 kaynakçının izlendiği çalışmalarında, 1990-1996 arasında yıllık manganiz izlemi yapılan 421 işyerinden %20'sinde havadaki manganiz düzeyini 0,42-3,05 mg/m³ olarak tespit etmişlerdir ve çalışmada bu değerlerin 0,2 mg/m³ olan Çin'deki ulusal standart limitin 2-15 kat üzerinde olduğu belirtilmektedir; araştırmada bulunan en yüksek

Dikkat edilmesi gereken işler/NIOSH

- Kaynak işlemleri,
- Ferromanganez dökümü,
- Manganiz cevherinin paketlenmesi,
- Kuru pil fabrikalarında karıştırma ve presleme işlemleri,
- Manganiz içeren cevher materyalin öğütülmesi,
- Manganiz içeren çelik alaşımla yapılan kaynak, onarım ve üretim faaliyetleri,
- Cevher çıkartma işleri,
- Manganiz içerikli çelik üretimi,
- Seramik ve cam üretiminde renklendirme işlemleri,
- Boya ve cila üretimi,
- Gübre üretimi ve uygulamaları,
- Manganiz içerikli sabun ve ahşap koruyucu üretimi,
- Kibrit, havai fişek ve yanıcı madde üretimi,
- Tuğla üretiminde karıştırma ve kurutma işleri,
- Hopkalit, manganiz asetat ve naftenat gibi oksidasyon katalizörlerinin üretimi ve kullanımı

seviye ise 25,7 mg/m³ düzeyindedir. Kaynakçıların yanı sıra, madencilerin, döküm işçilerinin ve kuru pil fabrikası işçilerinin önde gelen riskli gruplar olduğu ve manganiz maruz kalımına bağlı nörotoksik etkiliminin bu işçilerde belirgin sağlık sorunu oluşturduğu çok sayıda çalışma ile vurgulanmıştır¹⁵⁻²⁵. Kaynak işlemleri, ferromanganez dökümü, manganiz cevherinin paketlenmesi, kuru pil fabrikalarında karıştırma ve presleme işlemleri, manganiz içeren cevher materyalin öğütülmesi, manganiz içeren çelik alaşımla yapılan kaynak, onarım ve üretim faaliyetleri, cevher çıkartma işleri, manganiz içerikli çelik üretimi, seramik ve cam üretiminde renklendirme işlemleri, boya ve cila üretimi, gübre üretimi ve uygulamaları, manganiz içerikli sabun ve ahşap koruyucu üretimi, kibrit, havai fişek ve yanıcı madde üretimi, tuğla üretiminde karıştırma ve kurutma işleri, hopkalit, manganiz asetat ve naftenat gibi oksidasyon katalizörlerinin üretimi ve kullanımı NIOSH (National Institute of Occupational Safety and Health) tarafından manganiz maruz kalımı

yönünden önlem alınmasını gerektiren yaygın uygulamalar olarak bildirilmektedir²⁶.

7.3. Sağlık Etkileri

Çevresel ve mesleksi manganiz maruz kalımı nörotoksik etkinin ön planda olduğu sağlık sorunlarına yol açmakla birlikte manganiz biyolojik dokularda esansiyel olarak da bulunan bir metaldir ve aminoasit, protein, lipid ve karbonhidrat metabolizmasını da içeren

farklı fizyolojik süreçlerde işlevsel rol oynamaktadır²⁷. Bunun dışında manganez, immün sistem işlevleri, hücre enerjisinin düzenlenmesi, kemik ve bağ doku gelişimi ve kan pıhtılaşmasında esansiyel rol oynadığı²⁸ gibi, nörotransmitter sentezi ve metabolizmasında da rol oynar²⁹ ve süperoksit dismutaz da dahil farklı enzimler için kofaktör işleve sahiptir³⁰. Manganezin esansiyel niteliği dikkate alındığında, günlük olarak küçük miktarda manganez alınması bu anlamda olumlu etkiye sahiptir². Manganez eksikliği ise sık görülmeyen bir durumdur.

Manganezin vücuda girişi solunum sistemi, sindirim sistemi ya da deri aracılığıyla gerçekleşir ve deriden emilim ihmal edilebilecek düzeyde kabul edilir. Herhangi bir yolla alınarak kana emilen manganez hızla kandan elimine edilir ve büyük oranda karaciğere dağılır, kandan temizlenme ve karaciğere alınma kinetiğinin benzerliği nedeniyle bu iki manganez havuzu kısa sürede eşitlenir ve artan miktarda manganez böbrekler, ince barsak, endokrin bezler ve kemik gibi diğer dokulara dağılabilir; kanda proteine bağlı bulunan manganez dokuda mitokondriye ulaşır^{1,2}. Nordberg¹, yüksek konsantrasyondaki manganezin retina, konjonktiva ve derinin koyu renkli bölgelerinde pigmentasyon yaparak birikebileceğini ve koyu renkli saçların birikime açık olduğunu belirtmektedir. Organik manganez bileşiği olan MMT'nin vücutta dağılımı da inorganik manganez maruz kalımı sonrasında yaşananlarla benzerdir¹. Daha önce de değinildiği gibi, genel popülasyonda manganezin sindirim sistemi aracılığıyla alınması görece ön planda iken, mesleki maruz kalımda inhalasyonla alım etkin/baskın rol oynar. Sindirim sistemi ile alınan manganezin emilim miktarı değişkendir ve genellikle %3-5 düzeyindedir; emilim diyetdeki kalsiyum içeriği ve serum demir düzeyinden etkilenir^{2,3}. Inhalasyon yolu ile alınan partiküllere bağlı manganezin emilimi partikül büyüklüğü ile yakından ilgilidir ve alt solunum yollarına ve alveollere ulaşamayacak büyüklükteki partiküller burun mukozasında tutulur. Bununla birlikte, burun mukozasında tutulan partiküllere bağlı manganez olfaktör ve trigeminal sinirler aracılığıyla doğrudan beyne taşınabilir². Manganezin beyin dokusunda birikimi, maruz kalıma bağlı nörotoksik etkilenim yönünden önemli işleve sahiptir ve ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak ele alınacaktır.

Nordberg¹, vücut ağırlığı 70 kg olan bir erkekteki tahmini manganez yükünün 10-20 mg olduğunu, manganezin yarılanma ömrünün 36-41 gün arasında değişebildiğini, ancak beyinde biriken manganez için yarılanma süresinin daha uzun olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte manganezin yarılanma ömrüne yönelik net bir tanımlama yapmak zordur ve farklı araştırmalarda farklı sürelerle dikkat çekilmektedir. Örneğin, Barceloux³, Mahoney ve Small'un^a çalışmasına atıfla manganezin kandaki yarılanma ömrünün sağlıklı madencilerde saptanan 12 günden, sağlıklı gönüllülerde saptanan 40 güne kadar değişebildiğini belirtmektedir. Crossgrove ve Zheng⁹, vücuda giren ya da kana enjekte edilen manganezin hızla diğer dokulara dağıldığını ve manganezin kana enjekte edilmesini takiben yarılanma ömrüne ilişkin çalışmaların 13-43 günden 24-74 güne kadar değişen farklı sonuçlar içerdiğini belirtmektedir.

^aMahoney JP, Small WJ. Studies on manganese: III. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. J Clin Invest, 1968;47:643-653.

Manganez atılımının ana yolu safra akımıdır dolayısıyla vücuttan uzaklaştırılması dışı aracılığıyla olur^{1,2}. Günlük alımın sadece %0.1-1.3'lük kısmı idrarla atılır, 6-88 yaş bireyler için ATSDR tarafından bildirilen ortalama idrar manganez düzeyi 1.19 µg/L'dir^{1,2}. Dolayısıyla, manganezin vücuttaki homeostatik kontrolünün ve görece daha az olarak da dokulardaki manganez düzeyinin ana düzenleyicisi safra salgısıdır^{1,2}. Safra akımının atılda oynadığı role bağlı olarak karaciğer hastalığı varlığında atılım gecikebilir ya da artabilir ve kan manganez düzeyinde de artışlar gözlenebilir³¹. Organik bileşik olan MMT maruz kalımı sonrası manganez atılımı ise bileşiğin böbreklerdeki biyolojik dönüşümünün bir sonucu olarak büyük oranda idrarla olur¹.

Manganez maruz kalımına bağlı sağlık etkileri akut ve kronik etkiler şeklinde iki ana grup halinde ele alınabilir. Loranger ve arkadaşları⁴ akut etkileri manganez dioksit tozunun inhalasyonuna bağlı olarak maruz kalımdan birkaç saat sonra başlayıp yaklaşık bir gün içerisinde kendisini sınırlandıran grip benzeri bir tablo ile seyreden "metal dumanı ateşi", çeşitli manganez tuzlarının toz ve dumanına maruz kalım dozuyla ilişkili öksürük, bronşit, SFT bozulması gibi irritasyon bulguları olan "kimyasal pnömoni" ile "cilt ve mukoza irritasyonu" olarak gruplandırmaktadır. Lewis⁴, maruz kalıma bağlı akut etkiyi ateş, ürperme ve dispne ile tanımlanan "metal dumanı ateşi", kronik etkiyi ise "Parkinsonizm"^a, "davranış değişimi ve psikoz" ile "pnömoni" olarak tanımlamaktadır. Deri ya da solunum sistemi aracılığıyla MMT maruz kalımı ciltte hafif yanma, baş ağrısı, ağızda metalik tat, bulantı, ishal, dispne ve göğüs ağrısına yol açabilir; hayvan deneyine dayalı çalışmalarda akut yüksek doz MMT maruz kalımının kimyasal pnömoni ile karaciğer ve böbrek toksisitesine yol açabileceği belirtilmektedir⁴. Akut etkileşim kapsamında ele alınabilecek olgulardan birisi de potasyum permanganat maruz kalımıdır. Potasyum permanganatın 1/5000'den yoğun solüsyonları korozyon etkiye sahiptir; en toksik etkileşim topikal bileşiklerin sindirim sisteminden alınmasıdır, ölüm genellikle epiglotta ödem ile dolaşım yetmezliğine bağlıdır ve erişkinlerde katı potasyum permanganat için en düşük letal doz yaklaşık 10 g'dır³. Kronik manganez maruz kalımına bağlı sağlık etkileri sıklıkla "manganizm" olarak da adlandırılır ve özellikle de sinir sistemi ve akciğer etkilenimi ile dikkat çeker; manganizm ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak ele alınacaktır. Bunun dışında, kronik manganez etkileniminin libido kaybı, erken doğum ve düşük riskine de yol açabileceği bildirilmektedir³².

Manganezin insanlarda kansere yol açtığına dair kanıt bulunmamaktadır ve inorganik manganezin hayvanlarda kanser oluştuğunu destekleyen kanıtlar da sınırlıdır². IARC (International Agency for Research on Cancer) listesinde bulunmayan manganez, EPA tarafından "Grup-D kimyasal (insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmayan)" olarak sınıflandırılmaktadır². İnorganik manganez maruz kalımına yönelik olarak ATSDR tarafından bildirilen en düşük risk seviyesi havayolu ile kronik maruz kalım için 0.0003 mg/m³'dür ve havayolu ile akut ve orta vadeli maruz kalım ya da oral alım için akut, orta vadeli ve kronik

^a "Parkinsonizm" terimi çalışmada, literatürdeki "Parkinson Hastalığı" ve "Parkinson Like Syndrome" terimlerini karşılamak üzere kullanılmıştır. Metinde kullanılacak "Parkinson Hastalığı" terimi ise "Idiopathic Parkinson's Disease" teriminin karşılığıdır.

maruz kalım değeri belirtilmemiştir; MMT için de bildirilmiş en düşük risk seviyesi bulunmamaktadır. Burada sözü edilen en düşük risk düzeyi (MRD) bireyin belirli bir etkene, belirli bir yoldan, belirli bir süre maruz kaldığında istenmeyen sağlık etkilerine yol açmayan günlük maruz kalım miktarını tanımlar. Tanımda yer alan istenmeyen sağlık etkisi kanserojen etkiyi kapsamamaktadır, başka bir ifade ile kanserojen olmayan etkiyi tanımlamaktadır. Tanımlamada geçen süre akut (1-14 gün), orta vadeli (15-364 gün) ve kronik (≥ 365 gün) olarak gruplandırılır. Örneğin inorganik mangan için ifade edilen havayolu ile kronik maruz kalımda MRD değerinin 0.0003 mg/m^3 olması, bireyin 365 gün ve üzerinde süreyle inhalasyon yoluyla günde 0.0003 mg/m^3 inorganik mangan maruz kalmasının istenmeyen bir sağlık etkisine (kanserojen etki hariç) yol açmayacağı şeklinde yorumlanır.

EPA-IRIS (The Environmental Protection Agency-Integrated Risk Information System), oral yolla kronik maruz kalım için referans dozu^a merkezi sinir sistemi etkilenimine yönelik olarak 0.014 mg/kg/gün olarak belirtmektedir, bildirilen NOAEL^b değeri de 0.14 mg/kg/gün şeklindedir; kronik inhalasyon maruz kalımı için referans konsantrasyon sinir sistemi etkilenimine yönelik olarak 0.00005 mg/m^3 olarak belirtilirken, LOAEL^c değeri 0.05 mg/m^3 şeklindedir³³. Underwood³⁴, sağlıklı bir erişkinin karaciğerinde 6-8 ppm mangan bulunabileceğini, serumdaki manganezin β_1 -globuline bağlandığını, kişilerin diyetinde bulunan çok sayıda besin ögesinin farklı düzeyde mangan içerebileceğini, inek sütündeki mangan miktarının anne sütünden çok yüksek olduğunu ve anne sütündeki mangan miktarının 15 µg/L olduğunu, en yüksek mangan miktarı kuru yemişler, tahıllar ve sebzelerde bulunurken, en düşük miktarın ise et, balık ve süt ürünlerinde bulunduğunu, çayın da mangan yönünden zengin olduğunu belirtmektedir.

Mangan erişkinlerde olduğu gibi, çocuklar için de hem esansiyel, hem de nörotoksik özelliكتedir. Zota ve arkadaşlarının³⁵ termde doğum yapan 470 anne ve bebekte gerçekleştirdikleri çalışmada anne ve göbek kordonu kanı mangan düzeyi ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi incelemiş, mangan konsantrasyonu anne kanında 2.4 µg/dL , göbek kordonunda $4,2 \text{ µg/dL}$ olarak bulunmuş, kordon kanı mangan düzeyi ile doğum ağırlığı arasında bir ilişki olmadığı, anne kanı ile doğum ağırlığı arasında ise “ters U” şeklinde bir ilişki olduğu saptanmış, çalışmada bulunan umbilikal kord mangan seviyesinin anne kanındaki seviyeden yüksek olmasının diğer çalışmalarla³⁶⁻³⁸ benzer olduğu ifade edilmiştir. Yenidoğan ve erken bebeklik döneminde artmış gastrointestinal emilim ve azalmış eliminasyon

^a “Kronik oral maruz kalım referans doz” değeri, hücre ölümü gibi belirgin toksik etki oluşmaması için aşılması gereken eşik değerdir. Birimi “ mg/kg/gün ” olarak gösterilen bu değer, genel popülasyon için yaşam boyunca tehlikeli bir etki riskinin olmadığı tahmin edilen oral alım miktarıdır.

^b No Observed Adverse Effect Level (Yan Etki GörülmeYen Doz): Genellikle “ mg/kg ” ile gösterilen, deney hayvanlarına verildiğinde herhangi bir yan etki oluşturmayan miktarı tanımlar. Deney hayvanlarında yan etki oluşturmayan bu dozun %1’inin insanlar için de zararsız olduğu yaklaşımdan hareketle NOAEL için “ mg/kg ” olarak verilen değerin “güvenlik faktörü” olarak adlandırılan 100’e bölünmesi sonucu ADI (Acceptable Daily Intake, Alınmasına İzin Verilen Günlük Miktar) değerine ulaşılır. EPA-IRIS, adı geçen kaynakta, farklı araştırmalardan elde edilen sonuçlara dayanarak kronik oral mangan maruz kalımında merkezi sinir sistemi etkilenimi için diyetle alınabilecek mangan miktarının 10 mg/gün olduğunu ifade etmektedir.

^cLowest Observed Adverse Effect Level: Yan Etki Görülen En Düşük Doz.

mekanizması nedeniyle manganez maruz kalımına duyarlılık yüksek olduğu da farklı araştırmalarda vurgulanmıştır³⁹⁻⁴⁰. Bununla birlikte, ATSDR², çocukların erişkinlerden daha duyarlı oluşunun kesinlik içermediğini belirtmektedir.

Manganezin kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilme özelliği, bazı mamaların sahip olduğu manganez içeriği ile bebek ve çocukların görece duyarlı konumu ve çocuklarda ortaya çıkan nörolojik değişimler nedeniyle bu yaş gruplarındaki maruz kalım ilgi çeken konular arasındadır. Çocuklarda maruz kalımın başlıca nedenleri diyetle alımdır; bebek mamaları, su ve TPN uygulamaları bu anlamda rol oynayabilir. Bazı bebek mamalarında anne sütünden çok daha yüksek manganez bulunabilir ancak mamada bulunan manganezin emilimi anne sütündeki manganezden yaklaşık 10 kat daha azdır^{1,3}. Manganezin sindirim sistemi aracılığıyla alınması özellikle çocuklarda öne çıkan neden olarak vurgulanmakla birlikte, solunum yolu aracılığıyla maruz kalma da önemli bir etkilenim yaratmaktadır⁴². Wasserman ve arkadaşlarının⁴³ Bangladeş’de kuyu sularındaki manganez artışının çocuklarda bilişsel yetileri olumsuz etkilediğini belirttiği çalışmaları, Kim ve arkadaşlarının⁴⁴ Kore’de azalmış IQ seviyesi ile artmış kan manganez seviyesinin ilişkisini, Takser ve arkadaşlarının⁴⁵ Fransa’da kord kanındaki manganez seviyesi ile dikkat ve non-verbal hafıza arasındaki olumsuz etkileşimi vurgulayan çalışmaları çocuklarda manganez maruz kalımına bağlı etkilinime yönelik örnekler olarak verilebilir. Kadmiyum, kurşun, manganez gibi metaller plasentada bulunan ve sağlıklı gebelik, plasental işlevler ve fetal gelişim için gerekli olan serotonin sistemini olumsuz etkileyebilir⁴⁶.

Menezes-Filho ve arkadaşları⁴², çalışmalarında solunum sistemi aracılığıyla maruz kalmaya dikkat çekerken, Roels ve arkadaşlarının^a 2012, Riojas-Rodriguez ve arkadaşlarının^b 2010 ve Torres-Agustin ve arkadaşlarının^c 2013 yılında yayınlanan çalışmalarına atıf yaparak kız çocuklarının erkek çocuklardan daha fazla etkilenebildiğine de vurgu yapmaktadır. Plazma prolaktin seviyesi dopaminerjik işlevlerin dolaylı bir göstergesidir ve erişkinlerde manganez maruz kalımına bağlı olarak değişim gösterir; Takser ve arkadaşları⁴⁷, 87 gebe ile gerçekleştirdikleri çalışmada maternal kan ve kord kanında manganez düzeylerini ölçümlemişler ve her iki ölçüm arasında anlamlı ve pozitif korelasyon olduğunu, bu bulgunun intrauterin manganez birikiminin yenidoğandaki gelişimsel parametreleri etkileyebilecek prolaktin düzeyinde değişim yaptığını desteklediğini belirtmişlerdir. Mora ve arkadaşları⁴⁸, Costa Rica’da havadan manganez içerikli fungusit uygulaması yapılan bir muz üretim alanı yakınında yaşayan 380 anne ve bebek ile gerçekleştirdikleri çalışmada, gebeliğin farklı

^a Roels HA, Bowler RM, Kim Y, Claus-Henn B, Mergler D, Hoet P, Gocheva VV, Bellinger DC, Wright RO, Harris MG, Chang Y, Bouchard MF, Riojas-Rodriguez H, Menezes-Filho JA, Téllez-Rojo MM. Manganese exposure and cognitive disorders in children: A growing concern for manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology*, 2012;33(4):872-880.

^b Riojas-Rodriguez H, Solis-Vivanco R, Schillman A, Montes S, Rodriguez S, Rios C, Rodriguez-Agudelo Y. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environmental Health Perspective*, 2010;118:1465-1470.

^c Torres-Agustin R, Rodriguez-Agudelo Y, Schillman A, Solis-Vivanco R, Montes S, Riojas-Rodriguez H, Cortez-Lugo M, Rios C. Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children. *Environmental Research*, 2013;121:39-44.

zamanlarında anne kanında ve saçında tespit edilen manganez konsantrasyonu ile gebelik süresi ve miadında doğan bebeklerdeki fetal gelişme arasındaki ilişkiyi incelemişler ve maternal kandaki manganez konsantrasyonu ile baş veya göğüs çevresi gibi doğumsal bulgular arasında linear veya nonlinear bir ilişki olmadığını saptamışlardır.

Yüksek doz manganeze maruz kalmanın çocuklarda neden olduğu nörolojik etkilenim erişkinlerle benzerdir ve çok yüksek miktarlarda manganeze maruz kalan çocuklarda davranış değişikliği, hafıza güçlüğü ve öğrenme güçlüğüne içeren nöro-davranışsal etkiler gözlenir². Aylar veya yıllar süren yüksek miktarda maruz kalım yaşayan çocuklarda bilişsel bozukluk, hafıza azlığı, dikkat eksikliği, hiperaktivite gibi semptomlardan bir veya birkaçının izlenmesi olasıdır². ATSDR, manganez işçileri ile yapılan çalışmalarda çocuklarında doğumsal defektlerde ve düşük doğum ağırlığında artış saptanmadığını, içme suyu aracılığıyla yüksek miktarda manganez maruz kalımı yaşanan bir grupta yapılan bir çalışmada 1 yaş altı çocuklarda beklenmedik düzeyde yüksek ölüm hızları bulunduğunu ancak sonuçların yeterince açık olmadığını belirtmektedir². Menezes-Filho ve arkadaşlarının⁴⁹ ferromanganez fabrikası yakınında yaşayan 6-12 yaş 83 çocuk ve bakıcılarında yaptıkları çalışmada çocuklarda tespit edilen yüksek saç manganez düzeyinin bilişsel işlevlerde, özellikle de konuşmayla ilgili olarak azalmayla birlikte olduğu, bakıcıların IQ seviyesi ile manganez seviyesi arasında negatif bir ilişki olduğu ve bu durumun çocukların bilişsel işlevlerini doğrudan ya da dolaylı olarak etkileyebileceği belirtilmiştir; bu çalışmada ayrıca saç manganez seviyelerinin diğer çalışmalardan oldukça yüksek bulunduğu, olguların %78'inde Bouchard ve arkadaşlarının^a çalışmasında belirlenen 3 µg/g "cut-off" seviyesinin üzerinde olduğu ve Brezilya'da genel popülasyon için bulunmuş 0.25-1.15 3 µg/g'lık ortalama seviyeden 6 kat daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.

7.3.a. Kronik Manganez Zehirlenmesi (Manganizm)

Manganez tozlarına inhalasyonla maruz kalım sıklıkla akciğerlerde inflamatuvar bir yanıtı neden olur ve bu durum öksürük, bronşit gibi bulguların yanı sıra akciğer işlevlerinde az da olsa azalmaya yol açar². Lewis⁴, manganez dioksitin akciğer makrofajlarının işlevini inhibe edici etkisinin bu etkileşimden sorumlu olabileceğini belirtmektedir. Temel olarak inhalasyonla mesleki maruz kalım bulunanlarda gözlenen bu etkilenim, ferromanganez fabrikalarına, madencilik faaliyetlerine yakın yaşayan kişilerde veya egzoz gazına maruz kalanlarda da izlenebilir². Manganez pnömokonyozu olarak da adlandırılabilen kronik manganez zehirlenmesinin akciğer tutulumlu formu, maruz kalım alanındaki yüksek silika içeriğinin bir sonucudur; manganez tetikleyici bir rol oynamadıkça pnömoni ve maruz kalım arasındaki ilişkiye yönelik tartışmalı bir durum vardır¹. Epidemik özellikleri ve ağırlığı nedeniyle hastalık atipik viral pnömoni olabilir; bu manganez pnömoni antibiyotiklere iyi yanıt verir¹. Hobbesland ve arkadaşları⁵⁰, demir alaşım tesislerinde en az 6 ay süreyle çalışmış 14730 erkek işçi ile

^aBouchard M, Laforest F, Vandellac D, Bellinger D, Mergler D. Hair manganese and hyperactive behaviors: pilot study of school-age children exposed through tap water. Environmental Health Perspective, 2007;15(1):122-127.

yaptıkları çalışmalarında malign olmayan solunum sistemi hastalığına bağlı ölümlerde artış olmadığını, en az 3 yıl süreyle ferrosilikon/slikon-metal kazan işinde çalışanlarda ise bronşit, amfizem ve astıma bağlı ölümlerin anlamlı biçimde yüksek olduğunu belirtmektedir.

Kronik manganez maruz kalımının üreme sistemi üzerine etkileri dikkate alındığında, impotans ve libido kaybı klinik olarak manganizm tanısı almış erkek işçilerde yaygın görülebilen semptomlardır ve 1-19 yıl süreyle ortalama 0.97 mg/m³ manganez tozuna maruz kalmış erkek işçilerde fertilitate bozukluğu geliştiği saptanmıştır; belirgin doz-yanıt etkileşimi saptanmamış olmakla birlikte, erkek işçilerde cinsel işlev bozukluğunun maruz kalımın erken habercisi olabileceği belirtilmektedir². Manganez toksisitesinin üretken çağ kadınlarda doğrudan bir etkiye sahip olduğu gözlenmemiştir².

Çoğu zaman manganizm terimi ile vurgulanan ve/veya algılanan kronik manganez maruz kalımı sonucu ortaya çıkan sinir sistemi tutulumudur. Barceloux³, manganizmin ilk kez 1837 yılında Couper^a tarafından manganez cevherinin öğütülmesi esnasında manganez dioksit soluyan bir pirolusit işçisinde tanımlandığını, bunu 1900'lerin başlarında pirolusitle çalışan işçilerde, 1940'lar ve 1950'lerde ise Şilili maden işçilerinde saptanan olguların izlediğini belirtmektedir.

Manganez maruz kalımına bağlı nörotoksik etkinin ortaya çıkışı manganezin kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği ile yakından ilintilidir. Aschner ve arkadaşları⁵¹, manganizmi yüksek miktarda manganeeze maruz kalma sonrasında ortaya çıkan, beyin dokusunda manganez seviyesinin yüksekliği ile seyreden ve birikimin özellikle kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, substantia nigra ve subtalamik çekirdekte gözlendiği bir tablo olarak tanımlamaktadır. Manganezin globus pallidus dışında kaudat nukleus ve putameni de içeren diğer bazal ganglionlarda da biriktiği Pal ve arkadaşları⁵² tarafından da belirtilmiştir. Guilarte ve arkadaşları⁵³ da manganizmde frontal beyaz cevherde manganez birikimi olduğunu, bu birikim ve NAA/Cr (N-acetylaspartate/creatine) oranındaki eş zamanlı düşmenin nöron dejenerasyonunun göstergesi olduğunu hayvan deneyleri ile gösterildiğini vurgulamaktadır. Zheng ve arkadaşları⁵⁴, hayvan deneylerine dayanan çalışmalarda manganezin beyin dokusundaki dağılımının 0.3-0.7 µg/g doku düzeylerinde sırasıyla substantia nigra, striatum, hipokampus ve frontal kortekste gerçekleştiğini gösterdiğini belirtmektedir. Takeda ve arkadaşları⁵⁵, kan dolaşımına radyoaktif manganez enjeksiyonunu takiben bir saat içerisinde koroid pleksusta manganez yoğunlaşması olduğunu, üçüncü günde hipokampus'da birikim olduğunu saptamıştır. Diğer bir önerme de maruz kalıma bağlı sürekli sinir hücresi uyarımının glutamat metabolizmasındaki manganese bağlı değişimden kaynaklanabileceğidir⁵⁶. Toksik etkiyle ilgili belirtilenlerden biri de manganezin demir, çinko, bakır ve alüminyum gibi diğer eser elementlerle olan etkileşimidir. Crossgrove ve Zheng⁹ manganezin beyin dokusuna geçişinin üç yolla gerçekleştiğine dikkat çekmektedir: 1) Kan-beyin bariyerinde bulunan

^aCouper J. On the effects of blackoxide of manganese when inhaled into the lungs. Br Ann Med Pharmacol, 1837; 1: 41-42.

kapiller endotelial hücreler, 2) kan-serebrospinal sıvı bariyerindeki koroid pleksus ve 3) daha çok inhalasyonla maruz kalma yönünden vurgulanan olfaktör sinir aracılığıyla doğrudan beyne ulaşım. Manganezin kan-beyin bariyerini geçiş mekanizmasına yönelik farklı çalışmalar da bulunmaktadır. Diffüzyon⁵⁷, aktif transport⁵⁷⁻⁵⁹, DMT-1 (divalent metal transport-1) aracılığıyla taşınma^{60,61}, ZIP8 ve transferine bağlı taşınma⁵⁹ bu anlamda vurgulanan geçiş mekanizmalarıdır.

Sinir sisteminin tutulduğu manganezm olgularında üç aşama gözlenir. Erken tanı, maruz kalımı ortadan kaldırarak hastalığın ilerleyişinin engellenmesi yönünden önemli olmakla birlikte, hastalığın ilk aşamasında tanı zorluklar içerir. Semptomlar kayıtsızlık, ilgisizlik, uykululuk, iştahsızlık, baş ağrısı, baş dönmesi ve kuvvetsizliği içerir; semptomlar değişik derecelerde olabileceği gibi, birlikte veya tek tek bulunabilirler. Semptomların varlığı hastalığın başladığının göstergesidir. Roels ve arkadaşları⁶², inorganik manganez maruz kalımı bulunan 141 erkek işçi ve 104 kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında, 20 yıldan az bir süreyle TWA (Time Weighted Average) değeri 1 mg/m³ olan manganez tozuna maruz kalmanın intoksikasyonun erken bulgularının ortaya çıkmasına neden olabileceğini belirtmektedir. Aynı çalışmada, maruz kalımı bulunan grupta soğuk havalarda öksürük, egzersizle dispne ve akut bronşit ataklarının anlamlı derecede sık olduğu, solunum fonksiyonları açısından hafif değişiklik olduğu ancak bu değişimlerin kan ya da idrar manganez seviyesi ve maruz kalma süresi ile ilintili olmadığı ve manganezin santral sinir sistemindeki olumsuz etkilerinin erken tanısında psikomotor testlerin standart nörolojik muayeneden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Özellikle bulguların sinsi ve belirsiz olabildiği erken dönem olgularda psikomotor değerlendirmenin standart nörolojik değerlendirmeden daha değerli olabileceği başka çalışmalarla da desteklenmektedir^{63,64}.

İkinci aşama objektif semptomların ortaya çıktığı aşamadır. Önce ses/konuşma monotonlaşır ve alçalarak fısıltıya dönüşür; konuşma yavaş ve düzensizdir, kekeleme eşlik edebilir^{1,2}. Yüz kaslarındaki artmış tonüse bağlı olabilecek sabitleşmiş ve neşeli veya sersem ve boş bakışlı yüz ifadesi vardır¹. Hastalar aniden keskin bir biçimde gülebilir ya da daha nadiren ağlayabilirler, yetilerin bozulmasına karşın sürekli bir mutluluk/neşelilik halinde olabilirler¹. El kol hareketleri yavaş ve sakardır; ayaklar normaldir, ancak kollarda dalgalanma hareketi olabilir, hastalar koşamaz ve geriye doğru güçlkle yürüyebilir, bazen geriye doğru yürüme eğilimi olabilir¹. Hızlı değişen hareketleri gerçekleştirememesi hali gelişebilir, ancak klinik tablonun netleştiği olgularda patellar reflekslerde artma dışında nörolojik muayenede değişim gözlenmez¹. Lewis⁴, sinir sistemi tutulumunun ilk belirtilerinin halsizlik, baş ağrısı, apati ve davranış dengesizlikleri gibi “bulanık” belirtiler olduğunu ve kolay uyarılabilirlik, gevezelik ve cinsel uyarılma ile seyreden dönemin ise “manganez psikozu” olarak adlandırıldığını belirtmektedir.

Birkaç ay içerisinde hastaların durumu belirgin bir biçimde bozulur ve değişik rahatsızlıklar, özellikle de ayakların tutulumu, kararlı bir biçimde ortaya çıkmaya başlar; bu

aşamadaki en erken ve en açık bulgu, ayaklarda yavaş, kasılmış ve sarsak bir tabloyla karakteristik sabit ya da değişken derecede kas sertliğidir; hastalar tüm vücut ağırlıklarını metatarsal kemikleri üzerine verirler ve sıklıkla horoz yürüyüşü (cock-walk) veya tavuk ayağı (hen'sgait) olarak adlandırılan bir hareket ortaya çıkar¹. Hastaların geriye doğru yürüyüşü tümüyle olanaksızlaşır ve denemeleri halinde düşebilirler; iki ayak üzerinde dururken denge güçlükle korunabilir¹. Ekstremitelerde distonik hareketlerin ve karakteristik bir bulgu olan horoz yürüyüşünün ağır olgularda sıklıkla görülmesi farklı araştırmalar tarafından da vurgulanmıştır^{21,65-67}. Kişi acı çeker ve sadece yavaş bir biçimde dönebilir; yaygın da olabilen, sıklıkla alt ekstremitelerde gözlenen titreme olabilir¹. Tendon refleksleri artar, nadiren normaldir¹. Bazı durumlarda ani terleme, solgunluk ya da kızarıklık ile seyreden vazomotor bozukluklar vardır; ekstremitelerdesiyanoz olabilir¹. Zoni ve arkadaşları⁶⁸, düşük seviyede ancak uzun süreli maruz kalıma bağlı manganizm tablosunda el-göz koordinasyonunda zayıflama, ardışık hareketleri yapamama, ellerde tremor, postural instabilite, uzamış reaksiyon zamanı, hafıza kaybı ve bilişsel düşkünlük gibi bulgular ortaya çıkabileceğini belirtmektedir. Hipermiyotoni, alt ekstremitelerde miyalji, tedavi edilmeyen olgularda baş dönmesi, miyasteni, kol ve bacaklarda uyuşma, ağır olgularda dudak köşelerinde ve dilde tremor, konuşma bozukluğu, üst ekstremitelerde kavrama ve yazma sırasında ortaya çıkan güçlü titremeler ve burun ucunu parmakla gösterememe, yazma becerisinde bozulmanın yanı sıra daire çizmede bozulma ve yazı yazma esnasında harflerin giderek küçülmesi de manganizmde gözlenen bulgular arasındadır⁵¹. Duyusal işlevler bozulmadan korunur, hastaların zihni yavaş çalışabilir; yazı giderek bozulur, bazı kelimeler anlamsızlaşır¹. Williamson ve arkadaşları⁶⁹ ise nörotoksik etkenimin emosyonel değişimler ve duygu durumunda değişim ile birlikte olabileceğini vurgulamaktadır. Bazı araştırmacılar kronik manganiz zehirlenmesinde corpusstriatum, serebral korteks, hipokampus ve korpora quadrigeminada yaygın lezyonlar olduğunu belirtirken, bazı araştırmacılar ise frontal lobdaki lezyonların semptomları açıklamakta bazal ganglion lezyonlarından daha iyi olduğunu ifade etmektedir; lezyonlar hemen daima bilateral ve nadiren simetriklerdir¹.

Manganizm ile ilgili olarak üzerinde durulması gereken olgulardan birisi de kronik manganiz maruz kalımına bağlı nörotoksik etkenimin ortaya çıkarttığı tablonun Parkinsonizm tablosu ile olan benzerliğidir. Bununla birlikte, Parkinsonizm ve Parkinson hastalığı tablolarını ayırt edecek açık klinik standartların yetersizliği, vücuttaki manganiz yükünün maruz kalımla ilişkisini yorumlamayı sağlayacak güvenilir bir biyolojik göstergenin bulunmayışı ve tedavi için önerilebilecek başarılı bir stratejinin bulunmaması nedeniyle olgunun tartışılması zorluklar içermektedir⁵¹. Manganizm hastalarında gözlenen tremor, rijidite, bradikinezi ve postür bozukluğu gibi semptomların Parkinson hastalığı ile benzerlik gösterdiğini vurgulayan çalışmalar⁷⁰⁻⁷³ olduğu gibi, manganizmde ortaya çıkan lezyonların Parkinson hastalığı ile farklılık gösterdiğini, manganizmde öncelikle etkilenen beyin bölgelerinin globus pallidus ve bazal ganglionların striatumu iken Parkinson hastalığında öncelikli etkenimin temel olarak substantia nigra olduğunu ve lezyonlardaki bölgesel farklılıkların manganizm ve Parkinson hastalığına bağlı klinik tabloların açıklanmasında kullanılabileceğini ifade eden

çalışmalar^{71,72,74-77} da vardır. Manganizm ve Parkinson hastalığının ayırıcı tanısında başvurulabilen manganizm hastalarının L-dopa tedavisine verdiği yetersiz yanıt da beyin dokusundaki farklı lezyonları yansıtan bir durum olarak değerlendirilebilir⁵¹. Parkinson hastalığı sık karşılaşılan nörodejeneratif hastalıklardan birisidir ve tipik patoloji nigrostriatal dopamin nöronlarının kaybıdır. Manganizm ve Parkinson hastalığı ilişkisinde üzerinde durulan konulardan birisi de kronik manganez maruz kalımının Parkinson hastalığı için risk oluşturup oluşturmadığıdır. Kronik mesleksi manganez maruz kalımının Parkinsonizm gelişme riskini arttıran bir etkiye sahip olduğunu vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır⁷⁸⁻⁸¹. Racette ve arkadaşlarının⁸⁰ 1423 kaynak işçisi ile gerçekleştirdikleri çalışmada Parkinsonizm değerlendirmesinde sıkça kullanılan Parkinson Değerlendirme Ölçeği^a ile yapılan tıbbi değerlendirmede 40-69 yaş aktif kaynak işçilerinde Parkinsonizm sıklığı %0.98-1.3 olarak saptanmış ve bu sıklığın aynı yaş grubundaki normal popülasyondan yüksek olduğu, kaynakçılarda gözlenen semptomların L-dopa tedavisine yanıtının Parkinson hastalığı olanlardan dikkate değer farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bununla birlikte, Ford ve arkadaşlarının⁸² kaynak işçilerinde yaptığı çalışmada, kaynakçılık ile Parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir. Araştırmalar arasında gözlenen farklılık olasılıkla manganez nörotoksitesinin seviyesini belirleyebilecek kabul edilebilir bir biyolojik göstergenin bulunmamasından kaynaklanmaktadır⁵¹ ve bu durum manganizm tanısında işçinin çalışma öyküsünü daha da değerli hale getirmektedir, ancak aktif çalışan işçilerde manganizm tanısına ulaşmanın görece daha kolay olduğu, maruz kalımdan, özellikle de uzun zaman önce uzaklaşmış işçilerde tanının zorlaştığını unutmamak gerekir.

Hastalık tablosunun olası olduğunca erken dönemde tespit edilmesi ve hastalığa yol açan etkileşimin/maruz kalımın sonlandırılması, meslek hastalıkları ile mücadelenin temel uygulamalarından birisidir. Bununla birlikte, Nordberg¹, kronik bir durum olan manganez zehirlenmesinin erken evrede tanımlanması ve maruz kalımın engellenmesi halinde tabloda gerileme olabileceğini ancak sinir sistemi hasarının gerileme eğilimi göstermeyeceğini ve eklemlerde hasarlanma gelişebileceğini, semptomlarda gerileme olsa bile ayak tutulumunun süreceğini, hastaların uzun süre yaşayabileceğini ve ölümün başka nedenlere bağlı olacağını belirtmektedir. Ashner ve arkadaşları⁵¹ da, maruz kalım sonlandığında hastaların kan, idrar ve saç manganez düzeylerinin birkaç ay içerisinde normale dönebileceğini, bazı semptomların gerileyebileceği ya da sabit kalabileceği, bununla birlikte ekstrapiramidal hasara bağlı semptomların kalıcı olduğunu vurgulamaktadır. Maruz kalımın sonlanmasını takiben hastalık tablosunun seyrine yönelik çalışmalardan birisi, manganez alaşımları üreten bir fabrikada çalışan 71 işçinin fabrikanın kapanmasını takiben 14 yıl süreyle izlendiği, işçilerce ifade edilen semptomların kümülatif maruz kalım indeksi^b (KMI) ile ilişkisinin değerlendirildiği ve işçilerin kontrollerle de karşılaştırıldığı Bouchard ve arkadaşlarına⁸³ ait çalışmadır. Çalışmada, semptomlar “hafıza ve konsantrasyon”, “yorgunluk”, “uykululuk”, “otonom sinir sistemi semptomları”, “hareket kontrolü”, “kas-iskelet ağrısı”, “kas zayıflığı”, “denge” ve “duyma”

^a UPDRS, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale.

^b Cumulative Exposure Index.

olarak 9 kategoride gruplanmış, başlangıç değerlendirmelerinde KMI'de artışın tüm kategorilerde semptom sıklığında artma ile birlikte olduğu, izlemlerde ise KMI artışının hafıza ve konsantrasyon, yorgunluk, hareket kontrolü, denge ve duyma kategorilerindeki semptomların sıklığı ile birlikte olduğu gözlenmiştir. KMI düşük, orta ve yüksek olarak üç gruba ayrıldığında 1990'da fabrikanın kapanmasından kısa bir süre önce hafıza ve konsantrasyon kategorisindeki semptom sıklığı her üç grupta da kontrollerden yüksek iken, 14 yıl sonra sadece yüksek KMI grubunda yüksek saptanmıştır. Yorgunluk 1990'da KMI artışıyla birlikte artma gösterirken 2004'de belirgin bir artış yoktur. Uykululuk kategorisinde 1990 ve 2004'de farklılık bulunmamaktadır. Otonom sinir sistemi semptomları 1990'da KMI'ne göre artma gösterirken, 2004'de farklılık yoktur. Hareket kontrolü kategorisinde KMI artışı semptom sıklığında belirgin artışla birlikte iken 2004'de sadece yüksek KMI grubunda yükseklik vardır. Kas-iskelet ağrısı işçilerde kontrollerden daha yüksektir ancak KMI ile ilişki/birliktelik yoktur. Kas güçsüzlüğü kategorisinde semptom sıklığı 1990'da KMI artışıyla birlikte iken 2004'de farklılık yoktur. Denge sorunları hem 1990 hem 2004'de sadece yüksek KMI grubunda kontrollerden daha yüksektir. İşitme sorunlarının sıklık artışı ile KMI artışı arasındaki ilişki 1990 ve 2004'de gözlenirken, sadece yüksek KMI grubunda kontrollerden anlamlı olarak yüksektir. Yazarlara göre bu çalışmada, gerek maruz kalımın bulunduğu dönemde, gerekse de maruz kalımın kesilmesinden 14 yıl sonra bazı semptomların aile içi işçilerinde, aynı bölgede yaşayan, benzer yaş, eğitim ve alkol tüketimine sahip mavi yakalı işçilerden oluşan kontrollerden daha sık olduğu saptanmıştır.

Herhangi bir zararlı etkene maruz kalımın tanımlanabilmesi, bireyin kişisel ve çalışma yaşamı öyküsünün, var olan klinik bulguların, laboratuvar değerlendirmelerinin, gerekiyorsa ayırıcı tanıya yönelik uygulama sonuçlarının ayrıntılı ve bütüncül bir biçimde değerlendirilmesini gerektirir. Manganez maruz kalımının tanısında hastanın kişisel ve çalışma yaşamı öyküsü önemli ve özellikli bir yere sahiptir. Özellikle hastalığın başlangıç aşamasında gözlenen semptomların subjektif nitelikte olması nedeniyle erken tanıyı sağlamak zordur ve bireye ait öykünün tanıyanlardan ve çalışma arkadaşlarından teyit edilmesi gerekebilirken, hastalığın ikinci ve üçüncü aşamalarında mesleksi öykü ve objektif semptomlar tanıyı görece kolaylaştırır ve laboratuvar sonuçları da tanıyı destekler¹. Çalışma yaşamına yönelik öykünün ya da bireyin temas halinde olduğu çevresel öğelerin dikkatle irdelenmesi, maruz kalım tanısında yaşamsal öneme sahip olmakla birlikte, maruz kalıma yönelik bir "biyolojik gösterge"nin olup olmadığı da hem tanısal açıdan hem de maruz kalım sürecinin izlenebilmesi açısından önemlidir ve böyle bir göstergenin varlığı iş sağlığı ve güvenliği çalışmalarında da önemli rol oynar. İşçilerin aralıklı sağlık izlemlerinde kullanılabilecek biyolojik bir gösterge, maruz kalımın erken dönemde tanımlanabilmesi ve engellenmesi yönünden oldukça önemlidir. Kronik manganez maruz kalımının ilk aşamasının asemptomatik olduğu ve bunun klinik tanıyı olumsuz etkilediği dikkate alındığında, biyolojik gösterge varlığı daha da önem kazanmaktadır. Manganeze maruz kalmaya bağlı intoksikasyon semptomlarının nöronal yapılardaki hasarlanma sonucu ortaya çıkan ilerleyici bir tabloyu yansıttığı ve Parkinsonizm bulguları ile benzerlik gösterdiği dikkate alındığında, manganez maruz kalımını doğrulayacak

bir biyolojik göstergenin varlığına gereksinimi daha da arttırmaktadır. Aslında aynı önemlilik genel popülasyonun izlenmesi açısından da benzer biçimde önemlidir. Aralıklarla yapılacak genel popülasyon çalışmalarında izlenebilecek artma ya da azalma eğilimleri toplumsal ölçekli değerlendirmelere olanak sağlayacağı gibi, toplum sağlığını tehdit edebilecek durumların erken dönemde saptanmasına ve önlem alınmasına da olanak sağlayacaktır. Biyolojik bir sistemde gerçekleşen etkileşimin göstergesi olarak tanımlanan biyolojik göstergeler, maruz kalımın, etkinin ya da konağın duyarlılığının göstergesi olarak gruplandırılabilir; biyolojik gösterge olarak kabul edilebilecek öge, etkenin kendisi, biyolojik ortamda dönüştüğü bir biçimi ya da neden olduğu bir olay sonucu ortaya çıkan bir madde olabilir. Manganez maruz kalımını değerlendirmekte kullanılabilecek uygun bir biyolojik gösterge için üç temel özelliğin ön planda olması beklenebilir: 1) Maruz kalıma bağlı değişimler biyolojik materyalde niceliksel olarak ölçümlenebilmeli, 2) maruz kalım ve kontrol gruplarından elde edilecek çıktılar arasında belirgin farklılıklar bulunmalı ve 3) manganeeze maruz kalanları maruz kalım bulunmayan bireylerden ayırabilecek bir eşik/sınır ya da “cut-off” değeri olmalıdır⁸⁴. Burada manganez maruz kalımına yönelik biyolojik gösterge için vurgulanan özellikler aslında bütün zararlı maddeler için de genellenebilir. Belirlenen biyolojik göstergenin varlığının ve/veya düzeyinin analiz edileceği biyolojik numunenin seçimi, etkenin vücuda alınmasından atılmasına kadar geçen metabolik süreçler dikkate alınarak yapılmalıdır.

Bu anlamda öncelikle akla gelebilecek yaklaşımlardan birisi, tam kan, serum, beyin-omurilik sıvısı veya idrar gibi vücut sıvılarındaki ya da tırnak veya saç gibi biyolojik dokulardaki manganez konsantrasyonunun maruz kalım göstergesi olarak kullanılmasıdır. Tam kan, plazma ya da serum gibi kan komponentlerinde manganez düzeyinin ölçülmesi bu bağlamda ele alınması gereken yöntemlerdir. Bununla birlikte, kan komponentlerindeki manganez konsantrasyonunun biyolojik gösterge olarak kullanılmasının tartışmalı bir durum olduğuna dikkat çeken araştırmacılar vardır. Crossgrove ve Zheng⁹, manganez maruz kalımını değerlendirmeye yönelik açık bir biyolojik gösterge olmadığını ve kan manganez konsantrasyonunun gösterge olarak kullanılmasının tartışmalı bir konu olduğunu, bazı araştırmacıların madencilik ve endüstriyel çevreden kaynaklanan uzun süreli maruz kalma durumunda kan manganez düzeyinin kararlı bir seyir izlediğini ve bu nedenle de vücut yükünü yansıtabileceğini vurgularken, özellikle hayvan deneylerine dayanan çalışmaları temel alan diğer araştırmacıların ise manganezin kan dolaşımındaki kısa yarılanma ömrü ve hızlı eliminasyonuna bağlı olarak iyi bir gösterge olmayacağını vurguladıklarını, manganezin kan ve dokudaki yarılanma ömründe gözlenen farklılığın ve daha çok dokuda birikiyor olmasının kan manganez düzeyinin vücut yükünü değerlendirmede daha az değerli olmasına yol açtığını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, Crossgrove ve Zheng⁹, özellikle madencilerde yapılan çalışmalarda, kan manganez düzeyinin yüksek olarak tespit edildiğine ancak çalışma süresi ile kan manganez düzeyi arasında bir ilişki gözlenmediğine dikkat çekerek, kan manganez düzeyinin kaynaklılarda son dönem maruz kalımı değerlendirmede yararlı olacağını ancak geçmiş maruz kalımları yansıtmayacağını belirtmektedirler. Kandaki manganezin intrasellüler dağılımı ve görece kısa yarılanma ömrünün kan manganez düzeyinin biyolojik gösterge olarak

kullanımını zorlaştırdığı Ashner ve arkadaşları⁵¹ tarafından da vurgulanmakla birlikte, bireyde saptanan belirgin biçimde yüksek kan manganez düzeyinin son dönem maruz kalımın önemli bir göstergesi olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir. Maruz kalımın değerlendirilmesinde düşünülebilecek diğer bir gösterge serum manganez düzeyidir. Lu ve arkadaşları⁸⁵, kaynakçılarda yapılan çalışmalarda serum manganez ve demir düzeylerinin kontrollerden anlamlı şekilde yüksek olduğunu, ancak serum manganez düzeyi ile çalışma süresi arasında belirgin korelasyon tanımlanamadığını saptamışlardır. Ashner ve arkadaşları⁵¹, kan manganez düzeyinin beslenme ve diğer çevresel etkilere ya da manganezin tıbbi amaçlı kullanımına bağlı olarak değişebileceği dikkate alındığında, serum manganez düzeyinin işçiler ve kontroller gibi gruplar arası karşılaştırmalarda görece daha iyi bir gösterge olabileceğini ifade etmektedir.

Manganeze maruz kalımın izlenmesi için araştırılan bir diğer biyolojik gösterge eritrositteki manganez içeriğidir. Jiang ve arkadaşlarının⁸⁶ döküm/tasfiye işçileriyle yaptığı bir çalışmada eritrositteki manganez miktarı yönünden maruz kalım yaşayanlarda kontrollerden anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, ancak eritrositteki manganez miktarının MR görüntüleme ile elde edilen pallidal indeks ile anlamlı bir korelasyona sahip olduğu tespit edilmiş, eritrosit manganez düzeyinin merkezi sinir sisteminde manganez birikiminin göstergesi olabileceği ve manganez maruz kalımına bağlı nörolojik etkilenimin erken tanısında kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada, 122 güç dağıtım ve ofis işçisi, 95 demir içerikli alaşım döküm/tasfiye işçisi ve maruz kalım bulunmayan 106 kontrolde, tükürük, plazma, eritrosit, idrar ve saç manganez düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı biçimde yüksek, plazma ve eritrosit demir düzeyinin ise kontrollerden anlamlı biçimde düşük olduğu, havadaki manganez düzeyinin plazma ve eritrositteki manganez/demir oranı ile anlamlı korelasyon gösterdiği saptanmış, manganez/eritrosit oranının maruz kalım yaşayan işçileri diğerlerinden ayırmak için biyolojik gösterge olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır⁸⁷.

Ülkemizde Çalışma Bakanlığı tarafından hazırlanan meslek hastalıkları rehberinde tam kan manganez düzeyinin >10 mg/L olmasının serum manganez düzeyinin >1.3 mg/L olmasının maruz kalım göstergesi olacağı, beyin-omurilik sıvısında manganez varlığı ve albümin artışı, hemogramda lökopeni, lenfositoz, hemoglobin artışı ve hafif polistemi olabileceğini belirtilmektedir³². Aynı rehberde, normal manganez düzeyi tam kan örneklerinde 8.0-18.7 mg/L, serum örneklerinde 0.3-1.3 mg/L olarak sunulmaktadır. ARUP^a, ICP-MS^b ile yapılacak tam kan analizlerinde referans aralığın 4.2-16.5 µg/L olduğunu, tam kan manganez düzeyinin son dönem akut maruz kalımın tanımlanmasında iyi bir yöntem olduğunu, uzun dönem düşük doz maruz kalım değerlendirilmesinde önerilmediğini, maruz kalan ve kalmayan bireylerin ayrılmasında çok iddialı olmayan bir gösterge olduğunu belirtmektedir⁸⁸. ARUP, ICP-MS ile

^a ARUP Laboratories. ABD’nde UTAH Üniversitesi Patoloji Bölümüne bağlı bir kuruluştur, ulusal referans laboratuvarı niteliğindedir.

^bInductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry. Biyolojik ve biyolojik olmayan numunelerde ağır metal ve eser element miktarının tespit edilmesinde kullanılan bir yöntem.

yapılacak serum analizleri içinse referans aralığın 0-2 µg/L olduğunu, tam kanda olduğu gibi son dönem akut maruz kalımın tanımlanmasında iyi bir yöntem olduğunu, vücuttaki manganez yükünün değerlendirilmesinde önerilmediğini, maruz kalan ve kalmayan bireylerin ayrılmasında çok iddialı olmayan bir gösterge olduğunu belirtmektedir⁸⁸. Manganez maruz kalımında tanısal testler genellikle kan ve idrarda artmış manganez seviyesi, CaNa₂EDTA ile şelasyona olumlu yanıtı dayandırılmakla birlikte, bu analizlerin yüksek derecede seçici ve duyarlı olmadıkları ve laboratuvar bulgularının çoğu zaman normal olabileceği unutulmamalıdır. Analiz sonucunda elde edilen değerlerin biyolojik numunenin türüne olduğu kadar, analiz yöntemine, örneğin atomik absorpsiyon ya da ICP-MS ile değerlendirme yapılmasına bağlı olarak değişebileceği de dikkate alınmalıdır. Hematolojik değişimler farklılık gösterebilir; Lewis⁴ tümüyle normal olabileceği gibi lökosit ve eritrosit miktarında hafif düşme, karaciğer enzimlerinde artış ve beyin-omurilik sıvısında protein artışı gözlenebileceğini belirtirken, Nordberg¹ lökopeni, lenfositoz, lökosit formülünde değişim, hemoglobin artışı ve hafif polistemi gözlenebileceğine, beyin-omurilik sıvısında albümin seviyesinin yükseldiğine ve sıklıkla 400-550 veya >750 µg gibi dikkat çekici değerlere ulaşabildiğine dikkat çekmektedir. Zheng ve arkadaşları⁸⁴, hayvan deneylerinde elde edilen sonuçların manganez alımını takip eden dönemde tam kan manganez düzeyinin anlamlı biçimde yükseldiğini desteklemekle birlikte, insanlarla yapılan çalışmaların görece tartışmalı olduğunu belirtirken, kan komponentlerinde manganez konsantrasyonunun maruz kalımın biyolojik göstergesi olarak ele alındığı kaynakçılarda, demir içerikli alaşım döküm ve tasfiyesinde çalışan işçilerde, manganez dioksit ve kuru pil üretimi işçilerinde gerçekleştirilen çalışmalar^{86,89-95} olduğunu ve bu çalışmaların kan manganez konsantrasyonunun grup düzeyinde maruz kalımın kabul edilebilir bir göstergesi olduğunu, son dönemdeki aktif maruz kalımı yansıttığını ve kişisel düzeyde, maruz kalan işçileri kontrollerden ayırmakta güçlü olmadığını desteklediğini vurgulamaktadır. Manganesin intrasellüler dağılımı, kan manganezi ile hedef doku ya da organdaki, özellikle de beyindeki manganez konsantrasyonları arasındaki uyumsuzluğun altında yatan neden olabilir⁸⁴.

Manganez düzeyinin izlenmesinde kullanılması değerlendirilen diğer biyolojik numuneler tükürük, idrar, saç, tırnak ve dışkıdır. Tükürük, biyolojik numune olarak kolaylıkla ulaşılabilen bir numunedir ve yöntem invazif olmayan bir kurguya sahiptir, ancak miktar geniş değişimler gösterebilir⁸⁴. İdrar da benzer biçimde, görece kolay ulaşılabilen ve invazif girişim gerektirmeyen bir numunedir. Ancak, manganezin asıl atılım yolu dışkıdır ve idrarla atılan kısım küçük bir bölümü oluşturur. Nordberg¹, dışkıda 60 mg/kg veya üzerinde manganez konsantrasyonu saptanmasının mesleksi maruz kalımın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini önermekte ve saçtaki manganez konsantrasyonunun normalde 4 mg/kg'dan düşük olduğunu belirtmektedir. Bununla birlikte, dışkı toplanması ve bu materyalde manganez konsantrasyonu takibi pratik anlamda kolay değildir. Zheng ve arkadaşları⁸⁴, bazı çalışmalarda idrar manganez düzeyinde hafif veya anlamsız artış saptandığını ve bazı araştırmacıların idrar manganez düzeyinin biyolojik gösterge olarak kullanılabileceğini önerdiklerini belirtmektedir. Manganeze maruz kalanlarda idrarda 17-ketosteroid atılımında

azalma vardır ve bu adrenal işlevlerin etkilendiğinin göstergesi olabilir¹. İdrarda manganez seviyesinin yükselmesinin ya da manganez için şelasyon yapıcı olan EDTA uygulaması sonrasında idrar manganezinde artış saptanmasının vücuttaki manganez yükünün artışı lehine yorumlanabileceği, idrarda saptanan seviyenin toksisite derecesi ile korelasyon göstermediğini belirtmektedir^{4,51}. ARUP, ICP-MS yöntemiyle yapılacak idrar analizlerinde referans seviyenin 0.0-2.0 µg/L olduğunu ancak manganeze maruz kalmanın saptanmasındaki etkisinin sınırlı olduğunu belirtmektedir⁸⁸. Nordberg¹, maruz kalım bulunmayan kişilerde ortalama idrar manganez düzeyinin genellikle 1-8 mg/L seviyesinde olduğunu, ancak 21 mg/L'yi aşan değerler de bildirildiğini belirtmektedir. Manganeze bağlı nörotoksisitenin değerlendirilmesinde demir metabolizmasını değerlendirilmesini öneren çalışmalar bulunmaktadır⁹⁶⁻¹⁰⁰. Kaynak işçilerinde serum demir ve transferrin konsantrasyonları yüksek iken, serum transferrin reseptör düzeyleri kontrollerde düşüktür ve ilgi çekici bir biçimde serum manganez seviyesi artarken serum transferin düzeyi düşmektedir; bu bulgular kaynak dumanına maruz kalan işçilerde serum demir dengesinin ve demir metabolizması ile ilgili proteinlerin etkilendiğini destekler niteliktedir.

Manganez maruz kalımına bağlı nörotoksisitenin değerlendirilmesine yönelik önermelerden birisi de MRI ile yapılan görüntülemelerdir. Globus pallidusda manganez birikimine ait bulgular mesleksi maruz kalımı bulunan işçilerde^{18,101-104}, uzun süreli TPN uygulanan hastalarda¹⁰⁵⁻¹¹² ve karaciğer yetmezliği olgularında¹¹³⁻¹¹⁸ değişik araştırmalarda gözlemlenmiştir. Çalışma Bakanlığı rehberinde EEG'de düşük amplitüd, zayıf ritimler olduğu, nöro-psikiyatrik testlerde unutkanlık ile reaksiyon zamanında ve motor koordinasyonda bozulma olduğu, BT ve MR görüntülemelerde ise etkilenen alanlarda manganez birikimi, globus pallidus, kaudat nukleus ve putamende anormallikler olduğu belirtilmektedir³². Criswell ve arkadaşlarının¹¹⁹, asemptomatik kaynak işçilerinde mesleksi olarak manganeze maruz kalmanın nigrostriatal nöronlarda hasarlanma ile birlikte olup olmadığını değerlendirmek için [¹⁸F]FDOPA ile PET görüntülemesi yaptıkları çalışmada, manganez maruz kalımı bulunan aktif, asemptomatik kaynak işçilerinde azalmış FDOPA tutulumu olmasının nigrostriatal dopamin sisteminin işlevsizliğini gösterdiğini ve kaudat nukleus etkileniminin/küçülmesinin manganez toksisitesinin erken bulgularından olabileceğini belirtmektedirler. Nöro-psikolojik testler ve motor beceri testleri de tanısal süreçte kullanılabilir, ancak Mergler ve arkadaşları¹²⁰ manganez maruz kalımının değerlendirilmesinde motor beceriye yönelik testlerin entelektüel işlevlerin değerlendirilmesinden daha etkin olduğunu vurgulamaktadır.

7.4. Sağlık ve Güvenlik Uygulamaları

Mesleksi maruz kalım yönünden düşünüldüğünde temel korunma manganez tozlarının ve buharının/dumanının baskılanmasına/kontrolüne dayanır; madencilik faaliyetlerinde ıslak delme uygulanması, çalışma sırasında ve vardiya değişimlerinde güçlü bir havalandırma sağlanması, özel durumlarda kısa süreli maruz kalımın önlenmesi için maske

gibi havayolu koruyucu malzeme kullanılması önerilir¹. Yüksek seviyede kişisel hijyen sağlanması, yeterli sanitasyon önlemlerinin alınması, çalışma bitiminde yıkanma ve giysi değiştirme olanakları sağlanması, çalışma alanında yemek yenmemesi ve sigara içilmemesi, içme suyu ve gıdaların kontaminasyonunun önlenmesi, çalışanların beslenme alışkanlıklarının ek bir maruz kalım kaynağı olarak değerlendirilmesi de önerilenler arasındadır¹. Psikolojik ve nörolojik bozukluğu olan kişilerin manganeze maruz kalmış olabilecek işlerde çalışmaları sakıncalıdır; beslenme yetersizliği anemi gelişmesi için zemin hazırlayıcı olabileceğinden ve manganeze duyarlılık artacağından bu kişiler dikkatle gözlem altında tutulmalı, anemisi olanlar bu süreç boyunca manganeze maruz kalmaktan korunmalıdır ve sigara içimi ya da KOAH varlığı gibi durumlarda hasarlanmış akciğerin manganezin potansiyel akut etkilerine daha duyarlı olacaklarına dikkat edilmelidir¹.

İşe giriş muayeneleri ve çalışanların aralıklı tıbbi değerlendirmesi özellikle mesleksi manganeze maruz kalımına yönelik sağlık ve güvenlik uygulamalarının önemli bir bölümünü oluşturur. Çalışanlar, aralıklı tıbbi değerlendirmeler esnasında manganeze etkileniminin erken evrelerinde gözlenebilecek semptomlar yönünden özenle izlenmeli nörolojik ve psikomotor değişimler klinik olarak değerlendirilmeli, sübjektif semptomların ve normal olmayan davranışların sağlık etkileniminin erken göstergeleri olabileceği unutulmamalıdır¹. NIOSH tarafından işe giriş muayeneleri kapsamında yapılan önermeler şu şekildedir²⁶:

- Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene: İşe giriş sırasında alınacak ayrıntılı anamnez ve gerçekleştirecek fizik muayene riskli kişilerin maruz kalımdan korunmasını sağlayacağı gibi, çalışanların aralıklı tıbbi değerlendirmesi için de temel oluşturur. Alkolizm öyküsü bulunanlar, psikiyatrik, nörolojik veya solunumsal hastalığı bulunanlar ve karaciğer yetmezliği olanlar maruz kalım riskinden korunmalıdır. Solunum sistemi ve hemopoetik sistem değerlendirmesi ile böbrek işlevlerinin kontrolü gerçekleştirilmelidir.
- Akciğerlerin radyolojik değerlendirmesi.
- Solunum fonksiyon testlerinde FVC ve FEV₁ değerlendirmesi.
- Kırmızı küre sayımı, beyaz küre sayımı, hemoglobin ve hematokrit değerlerini kapsayacak biçimde tam kan sayımı.
- Ayrıntılı idrar analizi.

Manganeze maruz kalımının değerlendirilmesinde kullanılacak biyolojik bir göstergenin varlığına yönelik tartışmalar, mesleksi maruz kalımın değerlendirilmesinde çalışma ortamı havasında bulunan manganeze miktarının izlenmesini önemli hale getirmekte ve ön plana taşımaktadır. Hava örnekleri işçilerin solunum havası düzeyinden alınacak 15 dakikalık örneklemeleri kapsmalı, her bir çalışma vardiyası en az 3 örnekleme ile değerlendirilmeli ve tespit edilen en yüksek değer işçilerin maruz kalma düzeyi olarak değerlendirilmelidir²⁶. İşçilerin solunum havasında bulunabilecek manganeze konsantrasyonuna yönelik farklı sınır değerleri önerilmektedir. Ülkemizde Çalışma Bakanlığı tarafından hazırlanan rehberde kabul edilebilir ortam sınır değeri 5 mg/m³'tür. NIOSH

tarafından manganez için bildirilen mesleki maruz kalım sınırları NIOSH REL^a için 1 mg/m³ (TWA^b) ve 3 mg/m³ (STEL^c), NIOSH IDLH^d için 500 mg/m³ şeklindeyken, yine NIOSH tarafından OSHA^e PEL^f için 5 mg/m³ (ceiling^g), ACGIH^h TLVⁱ için 0.02 mg/m³ (TWA) şeklindedir¹²¹.

Çevresel olarak manganeze maruz kalmanın önlenmesi ve kontrol altına alınmasında genel popülasyona, özellikle de riskli gruplara yönelik izlemler önemli rol oynayacaktır. Çevresel ögelerde manganez yoğunlaşmasına yol açabilecek doğal ve antropojenik kaynakların ve bu kaynaklarla temas etmesi olası grupların belirlenmesi ve aralıklı değerlendirmelerle izlenmesi çevresel maruz kalımın kontrol altına alınmasına yönelik temel stratejiler olarak benimsenmelidir.

Manganeze maruz kalmaya bağlı sağlık etkileniminde kesinlik kazanmış bir tedavi stratejisi bulunmamaktadır. Tedavinin olmazsa olmaz ilk adımı kişinin maruz kalımdan uzaklaştırılmasıdır. Crossgrove ve Zheng⁹, L-dopa tedavisinin klinik semptomların gelişmesinde sınırlı bir etkiye sahip olduğunu, kaybedilen dopaminin yerine koyulmasının başlangıçta ekstrapiramidal semptomları düzeltmekle beraber etkisinin zamanla azaldığını, EDTA ile şelasyon uygulamalarının kan manganez konsantrasyonlarında azalma sağlayabileceğini ve bunun özellikle akut durumlarda istenen bir durum olabileceğini belirtmektedir. L-dopa tedavisi ağır ekstrapiramidal bulguların kontrol altına alınması ve azaltılması amacıyla sıklıkla başvurulan yöntemler arasındadır ve kayıp dopaminin yerine koyulmasının ekstrapiramidal semptomları etkilediğini destekleyen çalışmalar¹²²⁻¹²⁴ bulunmaktadır; L-dopa tedavisine yönelik tercihlerin bir diğer nedeni de manganizm ve Parkinson hastalığının ayırıcı tanısını yapabilme eğilimidir. Ağır olgularda vücut manganez yükünün azaltılması için önerilen uygulama EDTA ile şelasyon tedavisidir ve bu tedavi başlangıç aşamasındaki olgularda da önerilebilir; akut zehirlenme olgularında semptomlarda belirgin azalma sağlamamakla birlikte

^a Recommended Exposure Limit (Önerilen Maruz Kalım Sınırı): NIOSH tarafından kullanılan bu değer, herhangi bir etkenin işyeri havası için önerilen sınır değerini yansıtır.

^b Time-Weighted Average (Zaman Ağırlıklı Ortalama): Günde 8, haftada 40 saatlik çalışma süresi boyunca uzun süreli ve tekrarlanabilen maruz kalımlarda çalışanların sağlığını bozmayacak zaman ağırlıklı ortalama konsantrasyon değerini yansıtır.

^c Short Term Exposure Limit (Kısa Süreli Maruz Kalım Sınırı): çalışma gününün herhangi bir anında aşılmaması gereken 15 dakikalık zaman ağırlıklı ortalama maruz kalım sınırını yansıtır. Bu değere maruz kalmanın 15 dakikadan uzun olmaması, çalışma günü içerisinde 4 defadan fazla tekrarlanmaması ve ardışık maruz kalımlar arasında en az 60 dakika bulunması önerilir.

^d Immediately Dangerous to Life and Health Concentration (Sağlık ve Yaşam için Anında Tehlike Oluşturan Konsantrasyon): Herhangi bir kimyasal maddenin yaşam ve sağlık yönünden ani tehlike oluşturabilecek miktarı.

^e Occupational Safety and Health Administration.

^f Permissible Exposure Limit (İzin Verilebilir Maruz Kalım Sınırı): OSHA tarafından "TWA" ve/veya "ceiling" olarak verilen değer, günde 8, haftada 40 saat üzerinden gerçekleşen çalışmada sağlığı olumsuz etkilemeyeceği kabul edilen maruz kalım sınırını yansıtır.

^g Tavan değeri: Çalışma gününün herhangi bir anında aşılmaması gereken değeri yansıtır.

^h The American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ⁱ Threshold Limit Value (Eşik Sınır Değeri): Günde 8, haftada 40 saatlik çalışma süresi boyunca çalışanların sağlığını olumsuz etkilemeyeceği öngörülen miktarı yansıtır.

kan manganez seviyesinde düşme sağlayan bu strateji, sınırlı etkisine karşın uygulanabilir bir seçenek niteliğindedir⁵¹.

Maruz kalımın tedavisinde değinilen bir diğer seçenek de tüberküloz tedavisinde kullanılan antibakteriyel bir ilaç olan PAS (Para-aminosalicylic acid) uygulamasıdır. İlaç yapısal olarak metal şelasyonuna uygun özellikler içermesine karşın klinik olarak bu amaçla düşünülmüş değildir ve PAS'ın manganizm tedavisindeki etki mekanizması tümüyle açık değildir. Bununla birlikte intravenöz PAS uygulaması sonrasında semptomların tümünde olmasa da önemli bir kısmında belirgin gerileme ortaya çıktığı ve hastalık seyrinin görece sabitleşmesini sağladığı Jiang ve arkadaşları¹²⁵ tarafından da desteklenmiştir.

Kaynaklar:

- 1- Nordberg G. Manganese. (In) *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, 4th Ed. (Ed) Stellman JM. International Labour Office, Geneva, 1998.
- 2- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, USA.
- 3- Barceloux DG. Manganese. *Clinical Toxicology*, 1999;37(2):293-307.
- 4- Lewis R. Metals. (In) *Occupational Medicine*. (Ed) LaDou J. Appleton & Lange, USA, 1990:310-311.
- 5- Cope WG, Leidy RB, Hodgson E. Classes of Toxicants: Use Classes. (In) *A Textbook of Modern Toxicology*, 3rd Ed. (Ed) Hodgson E. John Wiley & Sons. Inc., New Jersey, 2004:49-74.
- 6- Loranger S, Bibeau MC, Zayed J. Manganese in drinking water and its contribution to human exposure. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1994;42(4):315-321.
- 7- Davis JM, Jarabek AM, Mage DT, Graham JA. The EPA health risk assessment of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT). *Risk Anal*, 1998;18(1):57-70.
- 8- Zayed J, G  rin M, Loranger S, Sierra P, B  gin D, Kennedy G. Occupational and environmental exposure of garage workers and taxi drivers to airborne manganese arising from the use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in unleaded gasoline. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1994;55(1):53-58.
- 9- Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR in Biomedicine*, 2004;17:544-553.
- 10- EPA. Drinking Water Health Advisory for Manganese. EPA-822-R-04-003 January, 2004.
- 11- National Research Council. *Environmental Epidemiology*, Volume 1, Public Health and Hazardous Wastes. Committee on Environmental Epidemiology, Board on Environmental Studies and Toxicology, National Research Council, National Academy Press, Washington DC, 1991:112.
- 12- Ferraz HB, Bertolucci PH, Pereira JS, Lima JG, Andrade LA. Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and signs of CNS manganese intoxication. *Neurology*, 1988;38(4):550-553.
- 13- Davis JM. Inhalation health risk of manganese: an EPA perspective. *Neurotoxicology*, 1999;20(2-3):511-518.
- 14- Wang D, Zhou W, Wang S, Zheng W. Occupational exposure to manganese in welders and associated neurodegenerative diseases in China. *Toxicologist*, 1998;42(1-5):24.
- 15- Bowler RM, Gysens S, Diamond E, Nakagawa S, Drezgic M, Roels HA. Manganese exposure: neuropsychological and neurological symptoms and effects in welders. *Neurotoxicology*, 2006;27:315-326.
- 16- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol*, 1981;18:407-416.
- 17- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol*, 1989;46:1104-1106.
- 18- Jiang YM, Mo XA, Du FQ, Fu X, Zhu XY, Gao HY, Xie JL, Liao FL, Pira E, Zheng W. Effective treatment of manganese induced occupational parkinsonism with PAS-Na: a case of 17-year followup study. *J Occup Environ Med*, 2006;48:644-649.
- 19- Myers JE, Thompson ML, Ramush S, Young T, Jeebhay MF, London L, Esswein E, Renton K, Spies A, Boule A, Naik I, Iregren A, Rees DJ. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*, 2003;24:885-894.
- 20- Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sci*, 2002;199:93-96.
- 21- Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled to the lungs. *Br Ann Med Pharm Vital Stat Gen Sci*, 1837;1:41-42.
- 22- Keen CL, L  nnerdal B. Toxicity of essential and beneficial metal ions. Manganese. (In) *Handbook of Metal Ligand Interactions in Biological Fluids*. (Ed) Berthoin G. Marcel Dekker Inc., New York, 1995:683-688.
- 23- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol*, 1989;46(10):1104-1106.
- 24- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol*, 1981;18(4):407-416.
- 25- Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sci*, 2002;199(1-2):93-96.
- 26- NIOSH. Occupational Health Guideline for Manganese. www.cdc.gov/niosh/docs/81-123/pdfs/0379.pdf (erişim tarihi:15.01/2016).
- 27- Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner M. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2005;19:415-421.
- 28- Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*, 2003;43:475-480.
- 29- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Tran TT, Beard JL, Crinella FM, L  nnerdal B. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, sow formula or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol Teratol*, 2005;27:615-627.
- 30- Hurley LS, Keen CL. Manganese. (In) *Trace Elements in Human Health and Animal Nutrition*. (Eds) Underwood E, Mertz W. Academic Press, New York, 1987:185-225.
- 31- Ballatori N. Molecular mechanism of hepatic metal transport. (In) *Molecular Biology and Toxicology of Metals*. (Eds) Zalups RK, Koropatnick J. Taylor & Francis, New York, 2000:346-381.
- 32- T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. Mangan (Mn) ve Bileşiklerine Bağlı Hastalıklar. (In) *Meslek Hastalıkları ve iř ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi*. Türkiye'de işyerlerinde iř Sağlığı ve Güvenliği Koşullarının İyileştirilmesi Projesi, EuropeAid/127926/D/SER/TR: 47-50.
- 33- EPA-IRIS. Manganese. Integrated Risk Information System Chemical Assessment Summary. www2.epa.gov/iris (erişim tarihi 20/11/2015).

- 34- Underwood EJ. Manganese. (In) Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press, USA, 1977:170-195.
- 35- Zota AR, Ettinger AS, Bouchard M, Amarasiwardena CJ, Schwartz J, Hu H, Wright RO. Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology*, 2009;20(3):367-373.
- 36- Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J, Rothman KJ, Gillman MW, Fischer P. Birth weight and cognitive function in young adult life: historical cohort study. *Br Med J*, 1997;315:401-403.
- 37- Takser L, Lafond J, Bouchard M, St-Amour G, Mergler D. Manganese level during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environ Res*, 2004;95:119-125.
- 38- Vige m, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri Z, Araki S. Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol*, 2008;25:219-223.
- 39- Dorner K, Dziadzka S, Hohn A, Sievers E, Oldigs HD, Schulz-Lell G, Schaub J. Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infants fed on breast-milk and adopted cow's milk formulas. *Br J Nutr*, 1989;61:559-572.
- 40- Miller ST, Cotzias GC, Evert HA. Control of tissue manganese: initial absence and sudden emergence of excretion in the neonatal mouse. *Am J Physiol*, 1975;229:1080-1084.
- 41- Hatano S, Nishi Y, Usui T. Erythrocyte manganese concentration in healthy Japanese children, adults, and the elderly, and in cord blood. *Am J Clin Nutr*, 1983;37:457-460.
- 42- Menezes-Filho JA, Carvalho-Vivas CF, Viana GFS, Ferreria JRD, Nunes LS, Mergler D, Abreu N. Elevated manganese exposure and school-aged children's behavior: A gender-stratified analysis. *NeuroToxicology*, 2014;45:293-300.
- 43- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, Kline J, vanGeen A, Slavkovich V, Lolacono NJ, Cheng Z, Zheng Y, Graziano JH. Water manganese exposure and children's intellectual function in Araihaazar, Bangladesh. *Environmental Health Perspective*, 2006;114(1):124-129.
- 44- Kim Y, Kim BN, Hong YC, Shin MS, Yoo HJ, Kim JW, Bhang SY, Cho SC. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *NeuroToxicology*, 2009;30:564-571.
- 45- Takser L, Mergler D, Hellier G, Sahuquillo J, Huel G. Manganese monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *NeuroToxicology*, 2003;24:667-674.
- 46- Fraser M, Viau M, Lafonf J, Mergler D, Surette C, Vaillancourt C. Effects of cadmium, lead and manganese on the serotonin system in human placenta. *Placenta*, 2014;35(9):A112.
- 47- Takser L, Mergler D, Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Blood manganese content at birth and cord serum prolactin levels. *Neurotoxicology and Teratology*, 2004;26:811-815.
- 48- Mora AM, Joode BW, Mergler D, Cordoba L, Cano C, Quesada R, Smith DR, Menezes-Filho JA, Eskenazi B. Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in the ISA cohort in Costa Rica. *Environmental Research*, 2015;136:47-56.
- 49- Menezes-Filho JA, Novaes CO, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in school-age children and their mothers. *Environmental Research*, 2011;111:156-163.
- 50- Hobbesland A, Kjuus H, Thelle DS. Mortality from nonmalignant respiratory diseases among male workers in Norwegian ferroalloy plants. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health*, 1997;23(5):342-350.
- 51- Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2007;221:131-147.
- 52- Pal PK, Samii A, Calne DB. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology*, 1999; 20: 227-238.
- 53- Guilarte TR, McGlothlan JL, Degaonkar M, Cjen MK, Barker PB, Syversen T, Schneider JS. Evidence for cortical dysfunction and widespread manganese accumulation in the nonhuman primate brain following chronic manganese exposure: a 1H-MRS and MRI study. *Toxicol Sci*, 2006; 14: 351-358.
- 54- Zheng W, Ren S, Graziano JH. Manganese inhibits mitochondrial aconitase: a mechanism of manganese neurotoxicity. *Brain Res*, 1998;799(2):334-342.
- 55- Takeda A, Akiyama T, Sawashita J, Okada S. Brain uptake of trace metals, zinc and manganese, in rats. *Brain Res*, 1994;640:341-344.
- 56- Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*, 2003;43:475-480.
- 57- Rabin O, Hegedus L, Bourre JM, Smith QR. Rapid brain uptake of manganese (II) across the blood-brain barrier. *J Neurochem*, 1993;61:509-517.
- 58- Murphy VA, Wadhvani KC, Smith QR, Rapoport SI. Saturable transport of manganese (II) across the rat blood-brain barrier. *J Neurochem*, 1991;57:948-954.
- 59- Achner M, Gannon M. Manganese (Mn) transport across the blood-brain barrier: saturable and transferrin dependent transport mechanism. *Brain Res Bull*, 1994;33:345-349.
- 60- Erikson K, Shihabi ZK, Aschner J, Aschner M. Manganese accumulates in iron-deficient rat brain regions in a heterogeneous fashion and is associated with neurochemical alterations. *Biol Trace Elem Res*, 2002;87:143-156.
- 61- Garrick M, Dolan K, Horbinski C, Ghio A, Higgins D, Porubcin M, Moore E, Hainsworth L, Umbreit J, Conrad M, Feng L, Lis A, Roth J, Singleton S, Garrick L. DMT1: a mammalian transporter for multiple metals. *BioMetals*, 2003;16:41-54.
- 62- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanesco D. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effect on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med*, 1987;11:307-327.
- 63- Roels H, Lauwerys R, Buchet JP, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanesco D. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Indus Med*, 1987;11:307-327.
- 64- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 1992;49:25-34.
- 65- Lee JW. Manganese intoxication. *Arch Neurol*, 2000;57(4):597-599.

- 66- Mena L, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning: clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, 1967;17(2):128-136.
- 67- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, 1994;44(9):1583-1586.
- 68- Zoni S, Albini E, Lucchini R. Neuropsychological testing for the assessment of manganese neurotoxicity: a review and proposal. *Am J Ind Med*, 2007;50:812-830.
- 69- Williamson A. Using self-report measures in neurobehavioural toxicology: can they be trusted? *Neurotoxicology*, 2007;28:227-234.
- 70- Barbeau A, Inoué N, Cloutier T. Role of manganese in distonia. *Adv Neurol*, 1976;14:339-352.
- 71- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, 1994;44:1583-1586.
- 72- Inoue N, Makita Y. Neurological aspects in human exposures to manganese. (In) *Toxicology of Metals*. (Ed) Chang LW. CRC Press, Boca Raton, 1996:415-421.
- 73- Mena I, Marin O, Fuenzalida S, Cotzias GC. Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology*, 1967;17:128-136.
- 74- Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. *Neurotoxicology*, 2006;27:340-346.
- 75- Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ, Beal MF, Calne DB, Perl DP. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology*, 1996;46:492-498.
- 76- Yamada M, Ohno S, Okayasu I, Okeda R, Hatakeyama S, Watanabe H, Ushio K, Tsukagoshi H. Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol*, 1986;70:273-278.
- 77- Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology*, 2003;60:74-77.
- 78- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*, 1997;48:650-658.
- 79- Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Mink JW, Videen TO, Perlmutter JS. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology*, 2001;56:8-13.
- 80- Racette BA, Tabbal SD, Jennings D, Good L, Perlmutter JS, Evanoff B. Prevalence of parkinsonism and relationship to exposure in a large sample of Alabama welders. *Neurology*. 2005;64:230-235.
- 81- Racette BA, Antenor JA, McGee-Minnich L, Moerlein SM, Videen TO, Kotagal V, Perlmutter JS. [18F]-FDOPA PET and clinical features in parkinsonism due to manganism. *Mov Dis*, 2005;20:492-496.
- 82- Ford CM, Fryzek JP, Brandt L, Nise G, Sjogren B, McLaughlin JK, Blot WJ, Ekblom A. Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish welders. *Occup Environ Med*, 2006;63:135-140.
- 83- Bouchard M, Mergler D, Baldwin ME, Panisset M. Manganese cumulative exposure symptoms: A follow-up study of alloy workers. *Neurotoxicology*, 2008; 29: 577-583.
- 84- Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM. Biomarkers of manganese intoxication. *Neurotoxicology*, 2011;32:1-8.
- 85- Lu L, Zhang LL, Li GJ, Guo W, Liang WN, Zheng W. Serum concentrations of manganese and iron as the potential biomarkers for manganese exposure in welders. *Neurotoxicology*, 2005;26:257-265.
- 86- Jiang YM, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo X, Lu J, Fu X, Li W, Long Q, Huang J, Pira E. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: Search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2007;28(1):126-135.
- 87- Cowan DM, Fan Q, Zou Y, Chen J, Aschner M, Rosenthal FS, Zheng W. Manganese exposure among smelting workers: blood manganese-iron ratio as a novel tool for manganese exposure assessment. *Biomarkers*, 2009;14(1):3-16.
- 88- ARUP Laboratories. www.aruplab.com (erişim tarihi 20/11/2015).
- 89- Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alteration of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2004;46(3):241-248.
- 90- Lu L, Zhang LL, Li GJ, Guo W, Liang W, Zheng W. Alteration of serum concentrations of manganese, iron, ferritin, and transferrin receptor following exposure to welding fumes among career welders. *Neurotoxicology*, 2005;26(2):257-265.
- 91- Myers JE, Thompson ML, Naik I, Theodorou P, Esswein E, Tasseli H, Daya A, Renton K, Spies A, Paicker J, Young T, Jeebhay MF, Ramushu S, London L, Rees DJ. The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology*, 2003;24(6):875-883.
- 92- Ellingsen DG, Haug E, Ulvik RJ, Thomassen Y. Iron status in manganese alloy production workers. *J Appl Toxicol*, 2003;23(4):239-247.
- 93- Park RM, Bowler RM, Eggerth DE, Dimond E, Spencer KJ, Smith D, Gwiazda R. Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: The Bay Bridge welders. *Neurotoxicology*, 2006;27(3):373-384.
- 94- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. Assessment of the permissible exposure level to manganese dioxide dust. *British Journal of Industrial Medicine*, 1992;49(1):25-34.
- 95- Li GJ, Zhao QQ, Zheng W. Alteration at translation but not transcriptional level of transferrin receptor expression following manganese exposure at the blood-CSF barrier in vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2005;205:188-200.
- 96- Chua AC, Morgan EH. Effects of iron deficiency and iron overload on manganese uptake and deposition in the brain and other organs of the rat. *Biol Trace Elem Res*, 1996;55:39-54.
- 97- Li GJ, Zhang LL, Lu L, Wu P, Zheng W. Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J Occup Environ Med*, 2004;46:241-248.

- 98- Malecki EA, Devenyi AG, Beard JL, Connor JR. Existing and emerging mechanisms for transport of iron and manganese to the brain. *J Neurosci Res*, 1999;56:113-122.
- 99- Zheng W, Zhao Q. Iron overload following manganese exposure in cultured neuronal, but not neuroglial cells. *Brain Res*, 2001;897:175-179.
- 100- Zheng W, Zhao Q, Slavkovich V, Aschner M, Graziano JH. Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats. *Brain Res*, 1999;833:125-132.
- 101- Dietz MC, Ihrig A, Wrazidlo W, Bader M, Jansen O, Triebig G. Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide exposed workers. *Environ Res*, 2001;85:37-40.
- 102- Kim Y, Kim J, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY. Idiopathic parkinsonism with superimposed manganese exposure: utility of positron emission tomography. *Neurotoxicology*, 1999;20:249-252.
- 103- Lucchini R, Albini E, Placidi D, Gasparotti R, Pigozzi MG, Montani G. Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2000;21:769-775.
- 104- Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med*, 1993;50:510-513.
- 105- Alves G, Thiebot J, Tracqui A, Delangre T, Guedon C, Lerebours E. Neurologic disorders due to brain manganese deposition in a jaundiced patient receiving long-term parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 1997;21:41-45.
- 106- Dickerson RN. Manganese intoxication and parenteral nutrition. *Nutrition*, 2001;17:689-693.
- 107- Ejima A, Imamura T, Nakamura S, Saito H, Matsumoto K, Momono S. Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet*, 1992;339:426.
- 108- Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, Khan K, Long SG, Quaghebeur G. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet*, 1996;347:1218-1221.
- 109- Fredstrom S, Rogosheske J, Gupta P, Burns LJ. Extrapyrmidal symptoms in a BMT recipient with hyperintense basal ganglia and elevated manganese. *Bone Marrow Transplant*, 1995;15:989-992.
- 110- Iwase K, Kondoh H, Higaki J, Tanaka Y, Yoshikawa M, Hori S. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted magnetic resonance images following postoperative parenteral nutrition in a pancreatoduodenectomized patient. *Dig Surg*, 2000;17:190-193.
- 111- Nagatomo S, Umehara F, Hanada K, Nobuhara Y, Takenaga S, Arimura K, Osame M. Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *J Neurol Sci*, 1999;162:102-105.
- 112- Quaghebeur G, Taylor WJ, Kingsley DP, Fell JM, Reynolds AP, Milla PJ. MRI in children receiving total parenteral nutrition. *Neuroradiology* 1996;38:680-683.
- 113- Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 1995;10:259-267.
- 114- Chetri K, Choudhuri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol*, 2003;22(Suppl.2):S28-S30.
- 115- Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW. Manganese intoxication and chronic liver failure. *Ann Neurol*, 1994;36:871-875.
- 116- Hazell AS, Butterworth RF. Hepatic encephalopathy: an update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1999;222:99-112.
- 117- McKinney AM, Filice RW, Teksam M, Casey S, Truwit C, Clark HB. Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. *Neuroradiology*, 2004;46:291-295.
- 118- Spahr L, Burkhard PR, Grotzsch H, Hadengue A. Clinical significance of basal ganglia alterations at brain MRI and 1H MRS in cirrhosis and role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2002;17:399-413.
- 119- Criswell SR, Perimutter JS, Videen TO, Moerlein SM, Flores HP, Birke AM, Racette BA. Reduced uptake of [¹⁸F]FDOPA PET in asymptomatic welders with occupational manganese exposure. *Neurology*, 2011;76(15):1296-1301.
- 120- Mergler D, Huel G, Bowler A, Iregren S, Belanger M, Baldwin R, Tardif A, Smargiassi A, Martin L. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research*, 1994;64(2):151-180.
- 121- NIOSH. Welding and manganese: Potential neurologic effects. www.cdc.gov/niosh/topics/welding/ (erişim tarihi:15.01/2016).
- 122- Lee JW. Manganese Intoxication. *Arch Neurol*, 2000;57:597-599.
- 123- Mena I, Court J, Fuenzalida S, Papavasiliou PS, Cotzias GC. Modification of chronic manganese poisoning. Treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *N Engl J Med*, 1970;28:2.5-10.
- 124- Rosenstock HA, Simons DG, Meyer JS. Chronic manganism. Neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *JAMA*, 1971;217:1354-1358.
- 125- Jiang YM, Zheng W, Long L, Zhao W, Li X, Mo XA. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology*, 2007;28:126-135.