

Berilyuma Bağlı Akciğer Hastalıkları

Osman ELBEK,¹ Şermin BÖREKÇİ²

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın

²Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Giriş

Alüminyum, berilyum, kadmiyum, kobalt, demir ve nikel başta olmak üzere metallerin akut ve/veya kronik maruziyetlerinin pek çok meslek hastalığına yol açtığı bilinmektedir. Akut ve Kronik Berilyum Hastalığı metallerin neden olduğu meslek hastalıklarından sadece birisidir. Hastalığın tipik patolojisi sarkoid benzeri granülomlardır. Fakat berilyum maruziyeti trakeit, bronşit ve akut pnömonitis tablolarına da yol açabilir.¹

Berilyum çok yüksek erime noktası, yüksek gerilme direnci, nispeten düşük yoğunluğu ve yüksek oksitlenme direnci gibi özellikleri nedeniyle savunma, havacılık, uzay, telekomünikasyon ve bilgisayar endüstrilerinde kullanıma uygun bir metaldir.²⁻⁴ Günümüzde özellikle berilyumflorür, berilyumklorür, berilyumnitrat, berilyum sülfat gibi berilyum tuzları sanayide yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1).³

Ancak berilyum maruziyeti meslek dışı nedenlerle de olabilir. Berilyum kullanımının olduğu sektörlerde çalışanların kıyafetleri ile temas etme, berilyum üretiminin/kullanımının olduğu endüstrilerde yaşanan kazalar ve floresan lambaların kırılması gibi yollar bu kapsamda değerlendirilebilecek maruziyet biçimleridir.⁵ Ayrıca toksik düzeylere ulaşamayacak düzeyde olsa da atmosferik berilyum salınımına bağlı olarak çevresel doğal ortamdan da mineralin abzorbsiyonu mümkündür.^{6,7}

Hastalık özellikle berilyum bileşiklerinin (özellikle berilyum oksit) inhalasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Aslında berilyum maruziyetine bağlı hastalık ilk kez 1933 yılında Almanya'da Massachusetts'te floresan lamba yapımında çalışan bir işçide tanımlanmıştır.² Ancak hastalık 1930'lu yılların ortalarından itibaren dünyada artmaya başlamış ve pik seviyesini 1940'lı yıllarda göstermiştir.

Tablo 1: Berilyum Kullanımının Yaygın Olduğu Sektörler

| | |
|-------------------------|----------------------------|
| Atomik endüstri | Nükleer reaktör endüstrisi |
| Dental teknisyenlik | Radar üretim sektörü |
| Elektronik sanayisi | Seramik üretimi |
| Laboratuvar | Uçak endüstrisi |
| Metal ve alaşım üretimi | Uzay sanayisi |

Kırkılı yılların ardından sektör bazında alınan önlemler sonrasında yıllar içerisinde berilyum kullanımı artmasına rağmen hastalığın görülme sıklığı gerilemiştir.⁸ Bu durum, Türkiye'de kot taşlama işçilerinde olduğu gibi mesleki hastalıkların bir "kader" değil, aksine önlenabilir hastalıklar olduğunu açıklıkla kanıtlamaktadır.

Berilyum maruziyeti temel olarak akut ve kronik berilyum hastalığı olarak isimlendirilen iki tip hastalığa neden olmaktadır.

Akut Berilyum Hastalığı (Akut Berilyozis)

Hastalık berilyum yoğunluğunun 100 µg/m³'den fazla olan havanın solunması neticesinde gelişir. Patoloji temelde nazofarenks, trakea, bronşlar ve akciğer parankimini etkileyebilen spesifik olmayan inflamasyon yanıtlarının bütünüdür.^{2,3,9} Ancak hastalık maruziyet sonrası hemen gelişebileceği gibi aylar içerisinde de ortaya çıkabilir.²

Patogenez

Akut sendrom nazofarenks, trakea, bronşlar ve akciğer parankimini etkileyebilir. Mukus membranlar hiperemik ve ödemli hale gelir ve ülserasyonlar ile nasal septum perforasyonu görülebilir. Hatta ağır maruziyetlerde kimyasal pnömoni gelişebilir.^{3,9} Mortal seyreden vakaların akciğer doku örneklerinin değerlendirilmesinde inflamatuvar eksuda, yeni konnektif doku oluşumu, alveoller içerisinde sıvı, mononükleer hücreler, lenfosit, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökositler, çevre intersitisyuma dağılmış lenfosit ve plazma hücreleri saptanmıştır. Mevcut bulgulara ek olarak; makrofajların "dev hücre" oluşturması, fibroblast, lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan septal nodül ve erken granülom yapıları gelişebilir.⁹

Akut Berilyoz Hastalığı'nda spesifik olmayan bu inflamatuvar süreçten erken granülom yapılına doğru değişen patolojik bulgular hastalığın akut süreçten kronik sürece geçişin kanıtı sayılabilir. Ancak Kronik Berilyum Hastalığı'nın aksine Akut Berilyoz Hastalığı'nın patofizyolojinde rol oynayan faktörler açıklık kazanmamıştır.⁹

Klinik

Berilyum tozlarının inhale edilmesi göz, burun, boğaz ve akciğerlerde irritasyona neden olur. Ateş, halsizlik, burun akıntısı, burun kanaması, prodüktif olmayan öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi semptom ve bulgular gelişebilir. Mide bulantısı, kusma, ağızda metalik tat oluşumu ise rastlanabilecek diğer şikayetlerdir. Ancak ağır maruziyet durumlarında bronşit ve/veya pnömoni gelişimi ve ciddi vakalarda siyanoz da saptanabilir (Tablo 2). Fizik bakıda erken inspiratuar raller duyulabilir. Pulmoner ödem sonucunda mortalite gelişebilir.^{2,3,9}

Tanı Metotları

Tanı aşaması öncelikle şüphe ve maruziyetinin tespiti ile başlar. Klinik bulgular uyarıcıdır. Maruziyetin neden olduğu pnömonitis tablosunun bir sonucu olarak solunum fonksiyon testinde zorlu vital kapasite ve difüzyon değerlerinde düşme saptanabilir. Radyolojik değişiklikler başlangıçta yaygın parankim tutulumu (p ve/veya q tipi opasiteler), sonrasında peribronşial kalınlaşmaların eşlik ettiği düzensiz konsolidasyon alanlarının oluşumu ve konsolidasyon alanlarının rezolusyonunu takip eden yaygın nodül formasyonu şeklinde gözlenebilir. Lezyonların rezolüsyonu bir aydan uzun sürebilir.^{2,9}

Tedavi ve Prognoz

Akut Berilyum Hastalığı'nda tedavi semptomatik ve destek tedavisidir. Berilyumun antidotu yoktur. Hastaların çoğu oksijen tedavisi, gerekirse mekanik ventilasyon desteği ve sekonder enfeksiyonların önlenmesi için antibiyoterapi gibi tedavilerle 1-4 hafta içerisinde tamamen iyileşirler. Steroid tedavisi hakkında kanıta dayalı veriler bulunmamaktadır.^{3,9} Ancak akut berilyozisli olguların yaklaşık %10'unda Kronik Berilyum Hastalığı gelişmektedir.^{3,9}

Kronik Berilyum Hastalığı (KBH)

Hastalık aslında berilyum maruziyetinin neden olduğu Tip IV immünolojik reaksiyondur. Hastalığın en karakteristik bulgusu ise berilyuma karşı gelişen duyarlılıktır.

Patogenez

Kronik Berilyum Hastalığı'nın gelişimi ile berilyum maruziyet düzeyi arasında lineer bir ilişki yoktur. Fakat bu gerçeğe rağmen yapılan çalışmalarda sürekli berilyum maruziyeti tanımlayanlarda, yüksek doz maruziyetle karşılaşanlarda, 1970'den önce maruziyet tanımlayanlarda, 2,5µm'den daha küçük çapta ince partikül berilyum tozuna maruz kalanlarda ve makinistler, bıçakçılar ve şerit

testerciler gibi işkollarında çalışanlarda hastalık gelişme riski daha yüksektir.^{10,11} Son yıllarda bazı çalışmalar deri yoluyla da berilyum maruziyetinin de berilyum sensitiyasyonuna neden olabileceğine işaret etmektedir.¹²

Kronik Berilyum Hastalığı immünolojik temelde gelişen ve genetik yapıyla oldukça yakın ilişkisi bulunan bir hastalıktır. Hastalık aslında berilyum maruziyetinin neden olduğu Tip IV immünolojik reaksiyondur. Bu çerçevede hastalığın gelişimi ile Majör Histokompatibilite (MHC) Class II allelleri arasında yakın bir bağlantı vardır (özellikle HLA-DPB1 genetik belirleyicisi ile). HLA-DP genetik belirleyicinin aminoasit varyantları (HLA-DPB1^{Glu69}) hastalık gelişim riskini belirgin oranda arttırmaktadır.¹³ Benzer biçimde TNF-a-308*2 varyantı ile berilyum duyarlılığı arasında da anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir.¹⁴ Ayrıca genetik yatkınlığın sadece HLA-DPB1^{Glu69}'a bağlı olmadığı aksine HLA-DRB1, HLA-DQB1, HLA-DRB3'teki pek çok diğer mutasyonlara da bağlı olabileceği bilinmektedir.¹⁵ Benzer biçimde Transforming Growth Factor-b1 varyantı ile de hastalığın ilişkisi ortaya konulmuştur.¹⁶ Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda ise hastalığın NO ile negatif; IFN-g, TNF-a, IL-2 ve IL-18 ile pozitif korele olduğu saptanmıştır.^{4,17}

Klinik

Akciğer temel hedef organ olmasına rağmen hastalık lenf nodları, deri, tükrük bezleri, karaciğer, dalak, böbrek, kemik, myokard ve iskelet kasını da tutabilir. Dispe, öksürük ve göğüs ağrısı hastaların majör yakınmalarıdır. Fizik bakıda inspiratuvar ral, takipne ve taşikardi sıklıkla tespit edilmektedir.²

Tanı Metotları

Kronik Berilyum Hastalığı'nın en karakteristik bulgusu berilyuma karşı gelişen duyarlılıktır. Kişilerde gelişen bu duyarlılık kan ve bronkoalveoler lavaj (BAL)'da yapılan Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi (Be-LPT) ile gösterilir. Ancak Be-LPT pozitif olan her olguda KBH gelişmez. Berilyum maruziyeti olan çalışanların %1.6-11.8'inde berilyum duyarlılığı; Be-LPT pozitif olan olguların ise %36-100'ünde (ortalama %50) Kronik Berilyum Hastalığı gelişmektedir.¹³

Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi hastalığın tanınal yaklaşımında kritik bir öneme sahiptir. Tanınal algoritmada kan Be-LPT pozitif olan tüm olgular hastalık yönünden invaziv müdahalelere maruz bırakılmadan önce bir kez daha kan Be-LPT'ne tabi tutulmalıdırlar (testin yalancı pozitiflik oranı %1-3'tür). Kan Be-LPT'nin yalancı negatiflik düzeyi ise daha yüksektir (%10-35). Bu nedenle kan Be-LPT negatif olan şüpheli olgulara BAL Be-LPT uygulanmalıdır.¹⁸ Ancak hem kan hem de BAL Be-LPT'nin, berilyum sektöründe çalışan asemptomatik kişilerin rutin taramasında kullanılması için elde yeterli kanıt bulunmamaktadır.⁸ Bu nedenle Be-LPT bir tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

Sarkoidoz ise hastalığın ayırıcı tanısında dikkate alınması gereken en önemli hastalıktır. KBH ile sarkoidozun aynı

Tablo 2: Akut Berilyum Hastalığında Klinik Semptomatoloji

| | |
|----------------------------|------------------------|
| Ateş | Nefes darlığı |
| Halsizlik | Bulantı |
| Burun akıntısı ve kanaması | Kusma |
| Prodüktif olmayan öksürük | Ağızda metalik tat |
| Göğüs ağrısı | Ağır vakalarda siyanoz |

immünolojik ve dolayısıyla patolojik paterne sahip olması nedeniyle hastalar kimi zaman yanlışlıkla sarkoidoz tanısı almaktadırlar. Alınan doku materyallerinde berilyum miktarının tespit edilmesi¹⁹ veya hastalara kantitatif proteomik analiz yapılması²⁰ hastalığı sarkoidozdan ayırt edebilir. Ancak gündelik pratikte ayırıcı tanıda bu yöntemlerin kullanılması önerilmemektedir. Mesleki anamnezin dikkatli biçimde sorgulanması her iki hastalığın ayırt edilmesinde en kolay ve en pratik yoldur. Oysa bilindiği gibi hekimler gündelik mesleki uygulamalar sırasında sıklıkla detaylı mesleki anamnez almamaktadırlar. Bu bağlamda her hekimin hangi yakınmayla kendisine başvurmuş olursa olsun her hastaya “Nasil bir işte çalışıyorsunuz?”, “İşinizle ilişkili sağlık probleminiz olduğunu düşünüyor musunuz?”, “Şikayetleriniz işte veya evde daha iyi veya kötü mü?” ve “Şu anda veya geçmişte toz, duman, kimyasallar, radyasyon ve gürültüye maruz kaldınız mı?” sorularını yöneltmesi gerekmektedir.

Kronik Berilyum Hastalığı'nın sarkoidozla karışmasının bir diğer nedeni de her iki hastalığın da benzer radyolojik görünlere yol açmalarıdır. Ancak lenfadenopatiler KBH'da sarkoidozdan daha nadir olarak izlenirken, plevral kalınlaşma daha sık gözlenir.²¹

Öte yandan plevral kalınlaşmalar hariç tutulursa, hastalığın radyolojik yaygınlığı ile bireyin spirometrik fonksiyon kayıpları arasında sıklıkla diskordans vardır.²¹ Fakat egzersiz testi, diğer testlerin aksine hastalığın erken dönemdeki etkilerini gösterebilen ve radyoloji ile en iyi korele olan testtir. Ayrıca serum neopterin düzeyi,²² berilyum cilt testi,²³ J001V sintigrafisi,²⁴ indükte balgam incelemesi²⁵ ve BAL çalışmaları²⁶ KBH'nın tanısında yararlanılabilecek diğer tanı metotlarıdır.

Kronik Berilyum Hastalığı'nın tanısı, berilyum maruziyet öyküsünün varlığı, kanda veya BAL'da pozitif Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi ve nonkazaöz pulmoner granülomların saptanması ile konulur (Tablo 3).

Tedavi

Öncelikle maruziyetin sonlandırılması gereklidir. Öte yandan tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler günde kilogram başına 0.8 mg dozda olmak kaydıyla alınan klinik ve radyolojik yanıtı göre 4-12 ay kullanılabilir. Yakınmaların şiddetli olması, anormal gaz değişim bulgusunun varlığı, spirometrik test bozukluğunun saptanmış olması, pulmoner hipertansiyonun gelişmesi veya korpulmonale varlığı kortikosteroid tedavi endikasyonlarıdır (Tablo 4).²⁷

Kortikosteroid tedaviye yanıt oldukça yüksektir. İlk tedavi seçeneği olmamasına karşılık metotreksat ve TNF-alfa antagonistleri de deneysel amaçlı kullanılmışlardır.

Tablo 3: Kronik Berilyum Hastalığında Tanı

Berilyum maruziyet öyküsü
Kan veya BAL'da pozitif Berilyum Lenfosit Proliferasyon Testi
Histopatolojik olarak nonkazaöz pulmoner granülomların saptanması

Ancak her iki ilacın da etkinliği kortikosteroidler kadar yüksek değildir.

Prognoz

Hastalığın 15-20 yıl olabilen yavaş progresyon sürecinde mevcut semptomlarda artış, derin hipoksemi, siyanoz, kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir.³ Akciğer kanseri, pnömokonyoza bağlı solunum yetmezliği, iskemik kalp hastalığı ve kronik nefrit ve/veya renal sklerozis'in neden olduğu renal yetmezlik KBH'da başlıca mortalite nedenleridir.²⁸ Öte yandan KBH'da spontan remisyon mümkündür.

Koruyucu Hekimlik

İşçi Sağlığı ve İşgüvenliği Tüzüğü'nde berilyum maruziyetine yönelik önlemler başlığı altında genel havalandırma ve aspirasyon sistemi, kişisel koruma (iş elbisesi) ve işyerinde yıkanma, işe alınırken “bünyeye çok zayıf olanlar ile solunum sistemi hastalığı bulunanlar”ın işe alınmaması ve periyodik muayene sırasında “Solunum sistemi hastalıkları bulunanlar ile zayıfladıkları görülenler”in çalıştıkları işten ayrılması belirtilmiştir. Söz konusu tüzük hükümlerine göre Türkiye'de izin verilen berilyum eşik değeri 2 miligram/m³tür.²⁹ Ancak berilyum için Mesleki Güvenlik ve Sağlık Bakanlığı (Occupational Safety and Health Administration, OSHA) mesleki maruziyet sınırını 2 mikrogram/m³ olarak belirlemiştir. Hatta bu sınır 1949 yılında Anatomik Enerji Komisyonu tarafından yüksek bulunarak 0,2 µg/m³ olarak değiştirilmiştir. Bu nedenle çalışanların güvenliğini sağlamak için koruyucu hekimliğin bir gereği olarak Türkiye'deki tüzük hükümleri ivedilikle uluslararası standartlara uyumlu hale getirilmelidir.

Öte yandan işyerlerinde solunumsal korunmayı arttırmaya yönelik berilyumla gereksiz temasın azaltılması, maske ve koruyucu kıyafetler giyilmesi, tesis içinde toz göçünün engellenmesi, çalışanların işe girişte ve işe boyunca düzenli sağlık kontrollerinin yapılması alınması gereken diğer tedbirlerdir.⁴

Özet

Yüksek teknoloji kullanılan sektörler berilyum maruziyeti açısından yüksek risk taşımaktadırlar.

Akut Berilyum Hastalığı yüksek doz berilyumun solunması sonucunda gelişen nazofarenks, trakea, bronşlar ve akciğer parankiminin nonspesifik inflamasyonudur.

Kronik Berilyum Hastalığı sarkoidoz ile benzer immünolojik temele oturan bir pnömokonyozdur.

Kronik Berilyum Hastalığı'nın gelişiminde genetik predispozisyon (HLA-DPB1 Glu 69+) mevcuttur.

Tablo 4: Kortikosteroid Kullanma Endikasyonları

Yakınmaların şiddetli olması
Anormal gaz değişim bulgusu varlığı
Spirometrik test bozukluğu
Pulmoner hipertansiyon gelişmesi
Korpulmonale varlığı

Türkiye'nin çalışma ortamında berilyum için geçerli eşik değerler ivedilikle uluslararası standartlara göre yeniden düzenlenmelidir.

Akut hastalıkta destek ve semptomatik tedavi yeterli iken, kronik hastalıkta kortikosteroidler önemli bir seçenektir.

Berilyum sınıf 1 karsinojendir ve maruziyet akciğer kanseri riskini arttırmaktadır.

Kaynaklar

1. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 685-696.
2. Meyer KC. Beryllium and Lung Disease. *Chest* 1994; 106: 942-946.
3. Morgan WK, Seaton A. *Occupational Lung Disease*. 2nd ED. WB. Saunders Company. Philadelphia PA. 1984. pp. 458-468.
4. Tomas LHS. Beryllium hypersensitivity and chronic beryllium lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15: 165-168.
5. Tarlo SM. Marked tachypnea in siblings with chronic beryllium disease due to copper-beryllium alloy. *Chest* 2001; 119: 647-650.
6. Willis HH, Florig HK. Potential exposures and risks from beryllium-containing products. *Risk Analysis* 2002; 22: 1019-1033.
7. Deubner DC, Lowney YW, Paustenbach DJ, Warmerdam J. Contribution of incidental exposure pathways to total beryllium exposures. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16: 568-578.
8. Borak J. The Beryllium occupational exposure limit: historical origin and current inadequacy. *JOEM* 2006; 48: 109-116.
9. Cumming KJ, Stefaniak AB, Virji MA, Kreiss K. A Reconsideration of acute beryllium disease. *Environmental Health Perspectives* 2009; 117: 1250-1256.
10. Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, et al. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 985-991.
11. Salehi F, Zayed J, Audusseau S, et al. Immunological responses in C3H/HeJ mice following nose-only inhalation exposure to different sizes of beryllium metal particles. *J Appl Toxicol* 2009; 29: 61-68.
12. Stefaniak AB, Virji MA, Dav GA. Release of Beryllium from Beryllium-Containing Materials In Artificial Skin Surface Film Liquids. *Ann Occup Hyg* 2010: 1-33.
13. McCanlies EC, Kreiss K, Andrew M, Weston A. HLA-DPB1 and chronic beryllium disease: a huge review. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 388-398.
14. Saltini C, Richeldi L, Losi M, et al. Major histocompatibility locus genetic markers of beryllium sensitization and disease. *Eur Respir J* 2001; 18: 677-684.
15. Amicosante M, Berretta F, Rossman M, et al. Identification of HLA-DRPhe47 as the susceptibility marker of hypersensitivity to beryllium in individuals lacking the berylliosis-associated supratypic marker HLA-DPGlu69. *Respiratory Research* 2005; 6: 94.
16. Jonth AC, Silveira L, Fingerlin TE, et al. TGF- β 1 variants in chronic beryllium disease and sarcoidosis. *J Immunol* 2007; 179: 4255-4262.
17. Barna PB, Dweik RA, Farver CF, et al. Nitric oxide attenuates Beryllium-induced IFN responses in chronic Beryllium disease: evidence for mechanisms independent of IL-18. *Clin Immunol* 2002; 103: 169-175.
18. Stange AW, Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE. The beryllium lymphocyte proliferation test: relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 2004; 46: 453-462.
19. Verma DK, Ritchie AC, Shaw ML. Measurement of beryllium in lung tissue of achronic beryllium disease case and cases with sarcoidosis. *Occupational Medicine* 2003; 53: 223-227.
20. Silva E, Bourin S, Sabounchi-Schütt F, et al. A quantitative proteomic analysis of soluble bronchoalveolar fluid proteins from patients with sarcoidosis and chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007; 24: 24-32.
21. Aronchick JM, Rossman MD, Miller WT, et al. Chronic beryllium disease: diagnosis, radiographic findings, and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1987; 163: 677-682.
22. Maier LA, Kittle LA, Mroz MM, Newman LS. Beryllium-stimulated neopterin as a diagnostic adjunct in chronic Beryllium disease. *Am J Ind Med* 2003; 43: 592-601.
23. Fontenot AP, Maier LA, Canavera SJ, et al. Beryllium skin patch testing to analyze T cell stimulation and granulomatous inflammation in the lung. *J Immunol* 2002; 168: 3627-3634.
24. Diot P, Le Pape A, Nolibé D, et al. Scintigraphy with J001X, a Klebsiella membrane glycolipid, for the early diagnosis of chronic berylliosis: results from an experimental model. *Br J Ind Med* 1992; 49: 359-364.
25. Fireman E. Induced sputum and occupational diseases other than asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 93-96.
26. Fontenot AP, Kotzin BL. Chronic beryllium disease: immune-mediated destruction with implications for organ-specific autoimmunity. *Tissue Antigens* 2003; 62: 449-458.
27. Maier LA. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2002; 17: 273-284.
28. Ward E, Okun A, Ruder A, et al. A mortality study of workers at seven beryllium processing plants. *Am J Ind Med* 1992; 22: 885-904.
29. İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü, Bakanlar Kurulu Karar Tarihi: 4 Aralık 1973, Resmi Gazete Tarihi 11 Ocak 1974, <http://www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/5115.html>.