

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI  
OLASI TOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. İlideniz AKSU**

**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2018**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI  
OLASI TOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Ecz. İlideniz AKSU**

**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN**

**İKİNCİ DANIŞMAN**

**Dr. Ecz. Merve BACANLI**

**ANKARA**

**2018**

## ONAY SAYFASI

KAYNAK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI OLASI  
TOKSİK ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzm. Ecz.İldeniz AKSU

Danışman: Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN

İkinci Danışman: Dr.Ecz.Merve BACANLI

Bu çalışma 05.07.2018 tarihinde, jürimiz tarafından “Farmasötik Toksikoloji Doktora Programında” doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ülkü ÜNDEĞER BUCURGAT  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Aylin GÜRBAY  
(Hacettepe Üniversitesi)

Üye: Prof. Dr. Ahmet AYDIN  
(Yeditepe Üniversitesi)

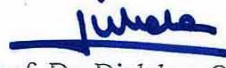
Üye: Prof. Dr. Yalçın DUYDU  
(Ankara Üniversitesi)

Üye: Doç. Dr. Sevtap AYDIN DİLSİZ  
(Hacettepe Üniversitesi)

## ONAY

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

27 Temmuz 2018

  
Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezimin aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

05.07.2018

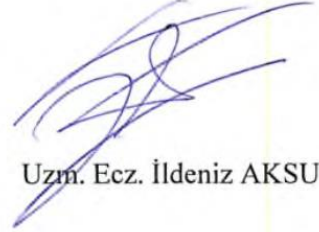
İldeniz AKSU

“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanın** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.  
Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tümbilgi ve sonuçlarıbilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu'na uygun yazıldığını beyan ederim.



Uzm. Ecz. İldeniz AKSU

## TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca unutamayacağım doktora sürecim boyunca, desteğini, sevgisini, ilgisini ve bilgisini bir an olsun esirgemeyen, çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'a,

Yardımseverlikleri ve iş birlikleriyle beni hep şaşırtan ve derin saygımı kazanan, birlikte çalışmaktan her daim büyük keyif alacağımdan emin olduğum iki değerli yol arkadaşım, hocalarım Merve BACANLI ve Hatice Gül ANLAR'a,

Süreçte aynı hissiyatla yol aldığımızı bildiğim değerli kader ve çalışma arkadaşım Dilek TOKAÇ'a,

Doktora beni ikna eden ve doktora sürecimde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL'e

Özel sektörde çalışırken doktora yapmanın zorluğunu hissetmemem için büyük çaba sarf eden tüm Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma, öğretim ve araştırma görevlileri ile çok değerli tüm personeline,

Çalışmamızda yer alan ve bize destek veren Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi personeline,

Gönüllü olarak çalışmaya dahil olup çalışmanın gerçekleşmesini sağlayan, numune veren tüm kaynak işçilerine ve kontrol grubuna,

Sürdürmekte olduğum hayatıma anlam katan, doktora sürecimde hep arkamda duran, çok kıymetli eşim Aylin AKSU'ya, geceleri uyuyarak bana çalışma imkanı tanıyan kızlarım İlay ve Doğa'ya,

Sürdürmekte olduğum hayatımı borçlu olduğum değerli ailem Gülser-Kemal AKSU'ya,

Doktora sürecimin büyük kısmına şahitlik eden, bize güç katan annemiz Gülerman MUTLU'ya,

Özel sektörde çalışırken doktora yapacak cesareti bulmamı sağlayan ve doktora sürecimi her daim destekleyen yöneticim ve patronum Vildan KUMRULU'ya,

tüm kalbi duygularıyla ve içtenlikle teşekkür ederim.

İldeniz AKSU

## ÖZET

**Aksu, İ., Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2018.** Kaynak, pek çok endüstriyel alanda, yaygın olarak uygulanan, temel amacı iki metali birleştirmek olan işlemdir. Kaynak işlemi bugün; otomotiv, savunma, havacılık gibi yüksek teknolojiye üretim yapılan sanayi dallarından, küçük işletmelerde gerçekleştirilen basit endüstriyel işlemlere kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Meslek hastalıkları açısından oldukça riskli ve tehlikeli bir uygulamadır. Kaynak işçiliğinde mesleki maruziyetin yol açtığı sağlık sorunları üzerine yapılan çok sayıda çalışmada, işlem esnasında ortaya çıkan çok sayıda zararlı etkenler içeren kaynak gazının solunmasına, dikkat çekilmektedir. Solunum sistemi özellikle hedef organ durumundadır. Kaynak işçilerinde bronşit, astım, akciğer kanseri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pnömoni gibi solunum sistemi rahatsızlıkları gözlenmektedir. Metal dumanı ateşi de kaynak işçilerinde en sık rastlanan akut solunum hastalıkları arasındadır. Bunun yanı sıra kaynak işçilerindeki mesleki maruziyetin deri, göz, üreme sistemi, santral sinir sistemi üzerine de olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda kaynak işçileri üzerine yapılan çalışmalarda genotoksik hasar incelemeleri yoğunlaşmaktadır. Yukarıda sayılan tüm etkilerden farklı olarak, sonuçları kronik maruziyet sonrası geç ortaya çıkan genotoksik hasar, kanser oluşumunu tetikleyebilen oldukça ciddi bir durumdur. Kaynak dumanının içinde krom (Cr) ve nikel (Ni) gibi grup 1 karsinojen metal olarak değerlendirilen iki tehlikeli metalin yer aldığı bilinmektedir. Bu tez çalışmasında da, kaynak işçilerinden (n=48) ve herhangi maruziyeti olmayan eşleştirilmiş kontrollerinden (n=48) alınan örneklerden elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Kan örneklerinde tek hücre jel elektroforez (Comet), bukkal epitel doku örneklerinde mikroçekirdek (MÇ) yöntemleriyle; mesleki maruziyetin neden olabileceği olası genotoksik hasar değerlendirilmiştir. Kaynak işçilerinde genotoksik hasarın yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Genotoksisite, kaynak işçiliği, mesleki maruziyet, tek hücre jel elektroforez, mikroçekirdek.

**Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje no: THD-2015-7282.**

## ABSTRACT

**Aksu, İ., Evaluation of Possible Genotoxic Damage in Welders Due to Occupational Exposure, Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2018.**

Welding is widely applied process of combining two metal pieces, in many industrial areas. Today, welding is used in many areas from simple industrial operations in small enterprises to high-tech manufacturing industries such as automotive, defense industry, aerospace. It is a very risky and dangerous practices in terms of occupational diseases. In a large number of studies on health problems caused by occupational exposure to welding, attention is drawn to the inhalation of the welding gas containing a large number of harmful substances occurring during the process. The respiratory system is in particular the target organ. Respiratory system disorders such as bronchitis, asthma, lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pneumonia were observed in welders. Metal fume fever is among the most common acute respiratory diseases in welders. Besides, it is known that the occupational exposure in welders, has negative effects on the skin, eyes, reproductive system and central nervous system. However, in recent years, studies on welders have concentrated on genotoxic damage. Unlike all of the effects above; genotoxic damage is a very serious condition that can trigger cancer formation, indicate late results of chronic exposure. It is known that the welding fume contains two hazardous metals, which are classified as Group 1 carcinogenic by International Agency for Cancer Research (IARC), such as chromium (Cr) and nickel (Ni). In this thesis study, the results obtained from samples of welders (n = 48) and paired controls without any exposure (n = 48) were compared. Possible genotoxic damage caused by occupational exposure has been assessed with single cell gel electrophoresis (Comet) in blood samples and micronucleus (MN) in buccal epithelial tissue samples. Genotoxic damage was found to be high in welders.

**Keywords:** Genotoxicity, welding, occupational exposure, single cell gel electrophoresis, micronuclei.

**This thesis was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit. Project no: THD-2015-7282.**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                       | <b>Sayfa</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| ONAY SAYFASI                                                                          | iii          |
| YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI                                            | iv           |
| ETİK BEYAN SAYFASI                                                                    | v            |
| TEŞEKKÜR                                                                              | vi           |
| ÖZET                                                                                  | vii          |
| ABSTRACT                                                                              | viii         |
| İÇİNDEKİLER                                                                           | ix           |
| SİMGELER ve KISALTMALAR                                                               | xii          |
| ŞEKİLLER                                                                              | xiv          |
| TABLolar                                                                              | xv           |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                                                       | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                                              | <b>3</b>     |
| 2.1. Kaynak ve Kaynak İşçiliği                                                        | 3            |
| 2.2. Kaynak Yöntemleri                                                                | 8            |
| 2.2.1. Ark Kaynağı                                                                    | 8            |
| 2.2.2. Direnç Kaynağı                                                                 | 8            |
| 2.2.3. Gaz (Oksi-asetilen) Kaynağı                                                    | 9            |
| 2.2.4. Enerji Işın Kaynakları                                                         | 9            |
| 2.2.5. Katı Hal Kaynak Yöntemi                                                        | 10           |
| 2.3. Kaynak İşleminde Maruz Kalınan Kimyasal Maddeler ve Sağlık Üzerine Etkileri      | 10           |
| 2.3.1. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Görme ile İlgili Rahatsızlıklar                    | 11           |
| 2.3.2. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Solunum Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar          | 11           |
| 2.3.3. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Cilt ile İlgili Rahatsızlıklar                     | 13           |
| 2.3.4. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Üreme Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar            | 13           |
| 2.3.5. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Sinir Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar            | 14           |
| 2.3.6. Kaynak İşçilerinde Gözlenen Böbrek ile İlgili Rahatsızlıklar                   | 14           |
| 2.3.7. Kaynak İşçilerinde Gözlenen DNA hasarı ve immün sistem ilişkili Rahatsızlıklar | 15           |

|                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.4. Kaynak Dumanının İçeriği                                                        | 16 |
| 2.5. DNA Hasarı –Genotoksik Hasar                                                    | 20 |
| 2.6. Genotoksisite Testleri                                                          | 22 |
| 2.7. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yöntemi                                      | 24 |
| 2.8. Mikroçekirdek Yöntemi                                                           | 27 |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>                                                            | 30 |
| 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi                                                         | 30 |
| 3.2. Çalışma Grubundan Biyolojik rneklerin Alınması                                 | 31 |
| 3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler                                                    | 31 |
| 3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler                                                     | 32 |
| 3.5. Hazırlanan zeltiler                                                           | 34 |
| 3.5.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yönteminde Kullanılan zeltiler           | 34 |
| 3.5.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (M) Yönteminde Kullanılan zeltiler | 35 |
| 3.6. Örneklerin Hazırlanması                                                         | 36 |
| 3.7. Yöntemler                                                                       | 37 |
| 3.7.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yöntemi                                    | 37 |
| 3.7.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (M) Yöntemi                          | 39 |
| 3.8. İstatistiksel Yöntemler                                                         | 40 |
| <b>4. BULGULAR</b>                                                                   | 41 |
| 4.1. Demografik Bilgiler                                                             | 41 |
| 4.2. Genotoksisite Testlerine İlişkin Bulgular                                       | 43 |
| 4.2.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yöntemine İlişkin Bulgular                 | 43 |
| 4.2.2. Mikroçekirdek (M) Yöntemine İlişkin Bulgular                                 | 55 |
| <b>5. TARTIşMA</b>                                                                   | 61 |
| <b>6. SONUÇ</b>                                                                      | 67 |
| <b>7. KAYNAKLAR</b>                                                                  | 69 |
| <b>8. EKLER</b>                                                                      |    |
| Ek-1: Etik Kurul Onayı                                                               |    |
| Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu                                            |    |

Ek-3: Anket Formu

## 9. ÖZGEÇMİŞ



## SİMGELER ve KISALTMALAR

|                        |                                          |
|------------------------|------------------------------------------|
| <b>Ag</b>              | Gümüş                                    |
| <b>Al</b>              | Aluminyum                                |
| <b>Ar</b>              | Argon                                    |
| <b>As</b>              | Arsenik                                  |
| <b>Be</b>              | Berilyum                                 |
| <b>Cd</b>              | Kadmiyum                                 |
| <b>Co</b>              | Kobalt                                   |
| <b>CO</b>              | Karbon monookist                         |
| <b>Comet</b>           | Tek Hücre Jel Elektroforez               |
| <b>CO<sub>2</sub></b>  | Karbon dioksit                           |
| <b>Cr</b>              | Krom                                     |
| <b>Cr<sup>+6</sup></b> | Heksavalan krom                          |
| <b>Cu</b>              | Bakır                                    |
| <b>DMSO</b>            | Dimetil Sülfoksit                        |
| <b>DNA</b>             | Deoksiribonükleik asit                   |
| <b>EtBr</b>            | Etidiyum Bromür                          |
| <b>F</b>               | Flor                                     |
| <b>Fe</b>              | Demir                                    |
| <b>HCl</b>             | Hidroklorik Asit                         |
| <b>He</b>              | Helyum                                   |
| <b>HF</b>              | Hidrojen Florür                          |
| <b>Hg</b>              | Civa                                     |
| <b>IARC</b>            | Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı |
| <b>ILO</b>             | Uluslararası Çalışma Örgütü              |
| <b>IR</b>              | Kızıl ötesi                              |
| <b>KOAH</b>            | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı      |
| <b>LMPA</b>            | Düşük Erime Noktalı Agar                 |
| <b>MÇ</b>              | Mikroçekirdek                            |
| <b>MMA</b>             | Manuel metal ark kaynağı                 |

|                           |                                          |
|---------------------------|------------------------------------------|
| <b>Mn</b>                 | Manganez                                 |
| <b>Mo</b>                 | Molibden                                 |
| <b>MYK</b>                | Mesleki Yeterlilik Kurumu                |
| <b>Na<sub>2</sub>EDTA</b> | Etilendiamin Tetraasetik Asit Disodyum   |
| <b>NaCl</b>               | Sodyum Klorür                            |
| <b>NaOH</b>               | Sodyum Hidroksit                         |
| <b>NaHSO<sub>3</sub></b>  | Sodyum Bisülfıt                          |
| <b>NIOSH</b>              | Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü |
| <b>Ni</b>                 | Nikel                                    |
| <b>NMPA</b>               | Normal Erime Noktalı Agar                |
| <b>NO</b>                 | Nitrik oksit                             |
| <b>NO<sub>2</sub></b>     | Nitrojen dioksit                         |
| <b>O<sub>3</sub></b>      | Ozon                                     |
| <b>OECD</b>               | Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü    |
| <b>OSHA</b>               | Amerika İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi  |
| <b>Pb</b>                 | Kurşun                                   |
| <b>PBS</b>                | Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik         |
| <b>Sb</b>                 | Antimon                                  |
| <b>Sn</b>                 | Kalay                                    |
| <b>SS</b>                 | Standart sapma                           |
| <b>SSS</b>                | Santral sinir sistemi                    |
| <b>Ti</b>                 | Titanyum                                 |
| <b>TLV</b>                | Eşik limit değeri                        |
| <b>UV</b>                 | Ultraviyole                              |
| <b>V</b>                  | Vanadyum                                 |
| <b>Zn</b>                 | Çinko                                    |

## ŞEKİLLER

| Şekil                                                                                        | Sayfa |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.1. Naubauer sayım lamı                                                                     | 37    |
| 4.1. İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı farkını gösterir grafik      | 43    |
| 4.2.a “18 – 34” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı      | 44    |
| 4.2.b “≥ 35” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı         | 45    |
| 4.3. İşçilerde çalışma süreleri grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı                   | 45    |
| 4.4. Sigara kullanan işçi ve kontrol grubu arasında lenfositlerde DNA hasarı                 | 46    |
| 4.5. İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular              | 49    |
| 4.6.a “18 – 34” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında tam kanda DNA hasarı          | 50    |
| 4.6.b “≥ 35” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında tam kanda DNA hasarı             | 50    |
| 4.7. İşçilerde çalışma süreleri grupları arasında kan hücrelerinde DNA hasarı farkı          | 51    |
| 4.8. İşçilerde çalışma süreleri grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı farkı             | 52    |
| 4.9. Sigara kullanan işçilerle sigara kullanan kontrol grubu arasında kanda DNA hasarı farkı | 52    |
| 4.10. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan MÇ sayıları              | 55    |
| 4.11. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan BN sayıları              | 57    |
| 4.12. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KH sayıları              | 57    |
| 4.13. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KK sayıları              | 58    |
| 4.14. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KL sayıları              | 58    |
| 4.15. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan PK sayıları              | 59    |
| 4.16. İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan NB sayıları              | 59    |

**TABLÖLAR**

| <b>Tablo</b>                                                                           | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>2.1.</b> Kaynak dumanında yer alan metallerin sağlık üzerine etkileri               | 18           |
| <b>2.2.</b> Kaynak dumanında yer alan gazlar ve sağlık üzerine etkileri                | 19           |
| <b>4.1.</b> İşçi ve kontrol gruplarına göre bireylerin temel demografik özellikleri    | 42           |
| <b>4.2.</b> İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular    | 48           |
| <b>4.3.</b> İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular | 54           |
| <b>4.4.</b> İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde MÇ sayısına ilişkin bulgular  | 56           |
| <b>4.5.</b> İşçi ve kontrol gruplarında MÇ oluşumlarına ait bilgiler                   | 60           |



## 1. GİRİŞ

Kaynak, materyallerin istenen ve hedeflenen şekilde bir araya getirilmesi için uygulanan bir işlem olarak tanımlanabilir. İki metali birbirine istenen şekilde birleştirme şeklinde icra edilen kaynak işlemini gerçekleştirmek için kullanılabilen farklı yöntemlerin temel işleyiş mekanizması birbirine çok benzer ve bazı yöntemlerde ise aynıdır (1). Kaynak işçiliği en küçük ölçeklisinden en büyük ölçeklisine kadar tüm sanayi işletmelerinde çok yaygın uygulanan bir meslektir. Uygulama yaygınlığı dikkate alındığında, sağlık üzerine bilinen olası pek çok olumsuz etki riski olan kaynak işçiliğinin, doğru ve etkin korunma yöntemleri ile yapılmasının ve bu işçilerin sağlık durumlarının düzenli ve ayrıntılı incelenmesinin önemi daha da anlaşılır hale gelmektedir (2, 3).

Beş bin yıl öncesine dayanan kaynakçılık, son iki yüzyılda hızla gelişmiştir. Kaynak yöntemi orta çağdan itibaren, 19. Yüzyıl sonlarına kadar demircilerin ısıtma ve dövme yoluyla iki metal parçayı birbiri ile birleştirdikleri basit bir yöntem iken, 19. yüzyıl sonlarında elektrik-ark ve oksî-gaz kaynağının geliştirilmesiyle hızla tüm endüstriyel alanlara yayılan yaygın bir yöntemle dönüşmüştür (4). Dünya savaşları ve hızlı endüstrileşme kaynakçılığın yaygınlaşmasını ve yeni metotların gelişmesini sağlamıştır. Günümüzde lazer kaynakçılığı gibi daha etkin ve aynı zamanda sağlık açısından daha tehlikeli yöntemler de ön plana çıkmaktadır (5).

Kaynakçılıktaki olası temel tehlike, kaynak işlemi sırasında açığa çıkan dumana (kaynak gazına) maruziyettir ve kaynak gazına maruziyet, işyeri ortamlarında çok yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur (2). Basit bir eğitim sonrası hayata geçirilebilen kaynakçılık, işçi sağlığı yönünden oldukça büyük riskler içermektedir. En yaygın istenmeyen etki gözde iritan etki göstermesi olsa da, kaynak işçiliği işçi sağlığı açısından çok daha büyük tehlikelere yol açmaktadır (6). Kaynak işçiliğinde mesleki maruziyetin önem kazanmasına neden olan temel etken; kaynak işlemi sırasında açığa çıkan kaynak gazı olarak tanımlanan dumandır. Kaynak işlemi sırasında gözle görülen ve görülmeyen gazlar açığa çıkar. Kaynak gazı; işlem sırasında erimiş metalden yayılan elementlerle, işlem esnasında ortam havasında bulunan oksijen, azot gibi etmenlerin de birleşimi ile farklı element ve bileşikler içeren

kompleks bir gazdır. Ayrıca bazı kaynak işlemlerinde koruyucu gaz olarak kullanılan helyum (He), argon (Ar) gibi soy gazlar da havaya ve kaynak gazına karışır (3).

Son yıllarda kaynak işçileri üzerinde yapılan pek çok araştırmada solunum sistemi, sinir sistemi gibi bazı önemli sistemlerin, kaynak gazının toksik etkilerine hedef olduğu ortaya koyulmuştur. Üreme sistemi üzerinde yapılan araştırmaların bir kısmında kaynak işçilerinde sperm kalitesinin bozulduğuna dair bulgulara rastlanmıştır ve bu durumun kaynak işçilerinin eşlerinde geç gebelik ve düşük vakaları gibi bazı olumsuz etkilerle sonuçlandığı iddia edilmiştir (7, 8). Kaynak esnasında açığa çıkan kaynak gazının içinde Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı (IARC) tarafından Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmış nikel (Ni), krom (Cr) ve kadmiyum (Cd) bulunduğu bilinmektedir ve kaynak gazı da IARC tarafından Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (9, 10). Kaynak dumanında rastlanılan ve üzerine çok sayıda araştırma yapılan diğer bir metal de insan sağlığı üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen manganezdır (Mn) (11).

Bu tez çalışması kapsamında kaynak işçilerinden (n=48) ve eşleştirilmiş maruziyet olmayan kontrol grubundan (n=48) alınan kan örneklerinde tek hücre jel elektroforez (Comet) ve bukkal epitel hücre mikroçekirdek (MÇ) yöntemleri ile olası DNA hasarı ölçülerek kaynak işçilerinde mesleki maruziyete bağlı olası genotoksik etkilerin aydınlatılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kaynak ve Kaynak İşçiliği:

Kaynak, kimyasal olarak aynı veya benzer alaşımlı malzemeleri, basınç veya ısı altında, atomik seviyede birleştirmek için kullanılan bir imalat yöntemidir. Genellikle metal veya termo plastik malzemeler üzerinde kullanılır (4, 5).

Kaynakçılığın, tarihsel gelişimi antik çağlara kadar uzanır. En eski örnekler Tunç Çağı'ndan gelmektedir (4). İnsanoğlu, üst üste binen metal parçaları ısıtarak ve çekiçe döverek 5000 yıl önce kaynak işlemini ilkel bir şekilde başlatmıştır (5). 2000 yıl önce ilkel basınçlı kaynak teknikleri kullanılarak yapılmış altın kutular bulunmuştur (4). 19. yüzyılın başında 1802 yılında Petrov tarafından elektrik ark fenomeni keşfedilmiştir. Modern kaynak teknolojisinin gelişimi ise 19. yüzyılın sonlarında oksijen yakıt alevleri, elektrik arkları ve elektrik direnci kaynağı ile başlamıştır. 1914 yılı öncesinde, kaynak ortak bir endüstriyel süreç değildi ve genellikle tamir uygulamaları ile sınırlı olmaktaydı (5). Ancak I. ve II. Dünya Savaşı sırasında duyulan gereksinim ile birlikte kaynakçılık hızla gelişmiş ve yaygınlaşmıştır (19). 1919'da, savaştan hemen sonra, C. Avery Adams'ın liderliğindeki Acil Filo Birliği Savaş Gemisi Kaynak Komitesinin yirmi üyesi, kaynak ve ilişkili süreçlerin geliştirilmesine adanmış, kar amacı gütmeyen bir kuruluş olarak Amerikan Kaynak Derneği'ni kurmuştur. 1920 yılında General Electrics firmasından P.O. Nobel ilk otomatik kaynağı icat etmiş ve şirket bu yöntemi motor şaftları ve yıpranmış vinç tekerleklerini onarmak için kullanmıştır. 1940'lı yıllarda gaz tungsten ark kaynağı ve gaz korumalı metal ark kaynağı işlemleri geliştirilmiştir (4).

İkinci Dünya Savaşı, ağır imalat sanayiine büyük bir ivme kazandırmış ve kaynak teknolojisinin yaygın şekilde benimsenmesini sağlamıştır. Tanklar ve ağır silahlar manuel metal ark (MMA) kaynağı kullanılarak elde edilmiş, gemi üretiminde kaynak kullanımı hızla yaygınlaşmıştır (5). II. Dünya Savaşı sırasında ve sonrasında savaş şartları ile etkinliği artan kaynak işlemi, otomobil, uçak, gemi ve silah sanayinin hızlı gelişimi ile farklı yöntemlerle daha etkin ve yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (4,5).

Ülkemizde kaynak işleminin kullanımına dair ilk kayıtlar, 1920 yılında İstinye ve Gölcük tersanelerinde uygulanmasına başlanan metal kaynaklarına dairdir. Cumhuriyetin ilanı ile atılım hamlesine başlayan ülkemiz adına, Eskişehir Vagon Fabrikalarında görevli, Makine Mühendisi Nüvit Osmay kaynakçılık üzerine eğitim almak için Almanya'ya gönderilmiştir. 1936 yılında, usta öğretici sıfatına sahip bir teknisyen ile birlikte Almanya'dan Türkiye'ye dönen Nüvit Osmay, yine Almanya'dan getirdiği jeneratör tipi kaynak makinası ile başlattığı uygulamalı eğitimlerle, ülkemizde kaynakçılığın yaygınlaşmasına katkı sağlamıştır (1).

Kaynak işleminde, temel yöntem; çalışma parçalarının kaynak yapılacak kısmının eritilmesi ve çoğunlukla bu kısma dolgu malzemesi eklenmesi ve daha sonrasında da ek yeri soğutularak sertleşmesiyle sağlanır. Bazı durumlarda ısı ile birleştirme işlemi, kaynak yapılacak alana yüksek basınç uygulanarak basınç altında gerçekleştirilir (5, 11, 12).

Temel mekanizma benzer olsa da kaynakçılığın tarihi gelişimine bakıldığında uygulanan yöntemin zaman içerisinde farklılaştığı görülmektedir (4). Halen ülkemizde en sık kullanılan kaynak yöntemleri; oksi – asetilen gaz kaynağı, elektrik ark kaynağı, gazaltı ark kaynağı, tozaltı kaynağı, direnç nokta kaynağı, elektron ışın kaynağı, lazer ışın kaynağı şeklindedir (11, 13).

Kaynak işlemi sırasında açığa çıkan tehlikeli maddeler ve kirleticiler, kullanılan yöntem ve bu yöntemde kullanılan metale göre de değişkenlik gösterir. Örneğin örtülü metal ark kaynağında ana metal olarak hafif çelik kullanıldığında demir oksit ve Mn açığa çıkmakta iken, aynı yöntemde ana metal olarak paslanmaz çelik kullanıldığında ise Cr, Ni, Mn ve flor açığa çıkmaktadır. Ana metal olarak paslanmaz çelik kullanılarak gaz altı metal ark kaynağı uygulandığında ise azot oksitler ve ozon gibi gazlar da ortama salınmaktadır (14).

Kaynakçılıktaki olası sağlık sorunlarının temel nedeni olarak görülen kaynak dumanında; uygulanan kaynak yöntemine, kullanılan elektrotun, yani kaynak çubuğunun yapısal malzemesine, kullanılan dolgu metallerinin türüne (paslanmaz çelik, karbon çelik, alüminyum vb.), metal üzerindeki kaplamaların varlığı; maruz kalmanın süresi ve şiddeti, çalışılan ortamın havalandırma ve temiz hava sirkülasyonu şartlarına göre içerik değişiklik gösterir (10, 15).

Kaynak dumanının oluşumuna katkıda bulunan etkenler işlem sırasında gerçekleşen buharlaşmalardır. İşlemde kullanılan; (a) tel, çubuk veya metal / alaşım kaplamalarının buharlaştırılması; (b) akış malzemelerinin parçalanması ve buharlaştırılması; (c) yay bölgesi ve kaynak havuzundan kaynaklanan dumanlardan sıçrama, ve (d) erimiş kaynak metalinden buharlaştırma kaynak dumanını oluşturur (5).

Kaynak işlemi sırasında oluşan kaynak dumanı, yukarıdaki nedenlere bağlı olarak farklı oranlarda Mn, berilyum (Be), kadmiyum (Cd), Cr, kobalt (Co), bakır (Cu), demir (Fe) kurşun (Pb), civa (Hg), molibden (Mo), Ni, çinko (Zn), antimon (Sb) ve vanadyum (V) metallerini içermektedir (16).

Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO), Amerika İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi (OSHA), Uluslararası Kanseri Araştırmaları Ajansı (IARC), Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (NIOSH) gibi kuruluşlar; uzun yıllardır kaynakçılık işlemi sonucu karşılaşılabilecek sağlık problemleri üzerine ciddi araştırmalar ve çalışmalar yapmıştır (5, 17, 18).

Kaynak gazı ve bu kaynak gazının içeriğinde yer alan Cd, Cr ve Ni, IARC tarafınca insanlar için karsinojen (Grup 1) olarak tanımlanmıştır (19). NIOSH tarafınca yapılan bir çalışmada; IARC tarafınca Grup 1 karsinojen olarak tanımlanmış olan Ni ve Cr'a en yüksek konsantrasyonda maruziyet paslanmaz çelik parçalara kaynak işlemi uygulamasında tespit edilmiştir (20).

Kaynak ve kesme işlemleri esnasında kaynak dumanına karışan gazlar ise;

- akıların ayrışmasından gelen karbon dioksit (CO<sub>2</sub>),
- ark kaynağındaki koruyucu gaz CO<sub>2</sub>'nin parçalanmasından kaynaklanan karbon monoksit (CO),
- elektrik ark ile atmosferik oksijen arasındaki etkileşimden kaynaklanan ozon,
- ultraviyole (UV) ışığı ile klorlu hidrokarbon yağ giderici çözücülerin (örneğin trikloroetilen) buharları arasındaki reaksiyon sonucu atmosferik oksijen ve azot, hidrojen klorür ve fosgenin ısıtılmasından kaynaklanan azot oksitler olarak sıralanabilir (18).

Bu kirleticilerin oluşumu genellikle kaplanmış veya işlem görmüş metallerin ısıtılmasına bağlıdır. Örneğin poliüretan kaplı materyalin ısıtılmasıyla hidrojen siyanür, azot oksitler, izosiyanat gibi gazlar da kaynak dumanına karışır (18).

Kaynak dumanının yoğunluğu kaynak işleminin gerçekleştirildiği alandan da etkilenir. Özellikle kapalı mekan kaynak işlerinde zamanla ortamda birim hacim başına bulunan zararlı içerik miktarı artış göstermektedir (5).

Ülkemizde Mesleki Yeterlilik Kurumu'nun (MYK) düzenlediği kurslar aracılığı ile “kaynak operatörlüğü” sıfatı için ulusal mesleki yeterlilik sertifikası düzenlenmektedir. Belge almaya hak kazanan kişilere, MYK Mesleki Yeterlilik Belgesi yanında TS EN ISO 14732'ye uygun olarak hazırlanmış Mesleki Yeterlilik Belgesi Eki de verilmektedir (13).

Mesleki Yeterlilik Kurumu kaynak operatörlüğünün yanı sıra, “Kaynak İşlemlerinde İş Sağlığı Ve Güvenliği” adıyla da mesleki yeterlilik sertifikası düzenlemektedir. Kaynak işçilerinin yaptıkları işin taşıdığı risklerden ötürü korunma kurallarına uymaları gerekmektedir (94). Ülkemizde 2012 yılından itibaren çalışan sayısına bağlı olarak, kademeli şekilde yürürlüğe giren “6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu” ile Kaynak İşlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği konusu önem ve resmiyet kazanmıştır (21).

Kaynak yapılırken kullanılması gereken temel kişisel koruyucu donanımlar 2 Temmuz 2013 tarihli ve 28695 sayılı Resmi Gazete’de yayınlanarak yürürlüğe giren “Kişisel Koruyucu Donanımların İşyerlerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik” eki “Kişisel Koruyucu Donanım Listesi’nden” şu şekilde tespit edilmiştir (22, 23):

- Yanmaya dirençli kumaştan yapılmış özel iş elbisesi,
- Cr ile doyurulmuş veya Cr emdirilmiş, boyuna kadar kapalı deri önlük,
- Uzun manşetli deri eldiven,
- Ense kısmı pelerin ile kapatılmış baret,
- Kaynakçı gözlüğü veya siperi,
- Deri tozluk,
- Çelik burun kaplı iş güvenli ayakkabı veya bot,
- Lokal havalandırmanın olmadığı yerlerde P3\* kombine maske.

Kaynak işlerinde çalışanlar ve çevrenin maruz kaldığı ve önlem alınması gereken tehlikelerden başlıcaları; ortamda bulunan ve kaynak işlemi esnasında oluşan partiküller, kaynak gazı ve dumanı gibi hava kirleticiler, kaynak esnasında ortaya çıkan zararlı ışınlar, alev, gürültü, elektrik kaynaklı tehlikeler ve ergonomik kaynaklı streslerdir ve tüm bunlara karşı önlem almak gereklidir (3, 24).

Kaynak için gaz alevi, elektrik arkı, lazer, elektron ışını, sürtme, ultra ses dalgaları gibi birçok farklı enerji kaynakları kullanılabilir (4, 13). Kullanılan elektrot; alüminyum (Al), Cr, çelik, paslanmaz çelik gibi farklı materyallerden oluşabilir. Kaynak yapılacak metal yüzey; galvanize, boya, alaşım, paslanmaz, klorlu çözücü veya biyosid kaplı olabilir. Tüm bu seçenekler, işlem esnasında açığa çıkan gazın içeriğini değiştirir. Kaynakçılık; endüstriyel işlemlerde, açık havada, kapalı alanda, su altı alanlarda ve hatta uzay üsleri gibi çok farklı ortamlarda gerçekleştirilmektedir (25).

Düzenleyici statü ve yönergeler:

Hava ile taşınan Cr ve Ni'in çeşitli biçimlerde mesleki maruz kalma sınırları ilgili monograflarda verilmiştir. ABD'de kaynak dumanı için (toplam partikül) mesleki maruz kalma limiti (zaman ağırlıklı ortalama)  $5 \text{ mg} / \text{m}^3$ 'tür (5).

Ülkemizde ise 2009 yılında Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafınca yayınlanan “Metal Sektörü İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Rehberi” doğrultusunda iş sahasındaki toplam kaynak duman yoğunluğunun üst limit değeri olarak  $3 \text{ mg}/\text{m}^3$  yoğunluk belirtilmiştir (26).

---

\* Maskeler sahip oldukları farklı koruyucu seviyedeki filtreler göre 4 farklı kategoride sınıflandırılmışlardır. Yüksek seviyede ince tozlar (50 x eşik limit değeri (TLV) kadar) ve yağ ve su bazlı sisler karşı koruma sağlayan gaz filtreli maskeler P3 sınıfı maskelerdir ve kaynak işçiliğinde bu sınıf maskenin kullanımı önerilmektedir.

## 2.2. Kaynak Yöntemleri

Kaynak işlemleri yöntem bazında aşağıdaki gibi başlıklandırılır:

### 2.2.1 Ark Kaynağı

Korumalı metal ark kaynağı bugün en büyük toplam kaynak hacmine karşılık gelmektedir. Bu işlemde metalik elektrot ve iş parçası arasında bir elektrik arkı vardır. Erimiş metalin küçük globülleri metal elektrodundan kaynak bağlantısına aktarılır (27).

Bir ark kaynağı yöntemi olan “örtülü elektrot ark kaynağı”, kaynak için gerekli ısının, örtülü kapta tükenen bir elektrot veya üzeri örtü maddeleriyle kaplanmış olan elektrot çubuklarının kullanıldığı kaynak yöntemidir. Örtülü elektrotlar, çekirdek ve örtü olmak üzere iki kısımdan oluşur. Çekirdek, elektrik akımını ana malzemeye ileten elektrotun metal kısmıdır ve ısı etkisiyle eriyerek kaynak ağzını doldurur. Örtü maddesi ise kaynak sırasında oluşan ısı ile yanar, kaynak dikişi üzerinde kabuk oluşturur. Oluşan gaz örtüsü ile de kaynak dikişi içinde oksijen moleküllerinin kalarak iç oksitlenmeye neden olması önlenir. Örtülü elektrot ark kaynağı sahip olduğu avantajları nedeniyle metallerin birleştirilmesinde en çok kullanılan kaynak yöntemidir (28).

### 2.2.2 Direnç Kaynağı

Nokta, dikiş ve izdüşüm kaynağı gibi çeşitleri bulunan, birleştirme için gerekli olan ısının, eklemin elektriksel direnci tarafından arayüzde üretildiği direnç kaynağı işlemidir. Bu nedenle elektrik direnç kaynağı şeklinde de bilinir. Kaynaklar nispeten kısa bir sürede (tipik olarak 0.2 saniye), her bir tarafta bir tane olmak üzere iki elektrot aracılığıyla ekleme uygulanan kuvvet ile düşük voltajlı, yüksek akımlı bir güç kaynağı kullanılarak yapılır (27).

Direnç kaynağı, metallerin üzerinden geçen akıma karşı gösterdiği dirençle ısı üretmesi esası ile iki veya daha fazla metal yüzey arasında yapılan kaynak yöntemidir. Metalden geçen yüksek akım (1000 - 100.000 amper) nedeni ile kaynak bölgesinde küçük bir eriyik metal havuzu oluşur (28). Akım, iki metalin çok küçük bir bölümünü

veya noktasını ergime noktasına eriterek birbirlerine yapıştırır. Genelde direnç kaynağı yöntemleri verimli ve az kirlilik yaratan yöntemlerdir. Direnç kaynağı, gaz veya ark kaynağından daha az tehlikelidir ve basit üretim işlemleri için kullanımı ve otomasyonu daha kolaydır. Ancak direnç kaynağı uygulamada sadece örtüşen iki metal parçasını bir araya getirebildiği için sınırlıdır. Uygulama için gerekli ekipman maliyetleri de yüksektir (29).

### 2.2.3 Gaz Kaynağı (Oksi-asetilen Kaynağı)

1903 yılında Fransız mühendis Edmond Fouché ve Charles Picard tarafından geliştirilen gaz kaynağı yöntemidir. Oksifuel kaynağı veya oksi-asetilen kaynağı olarak da bilinir. Kaynak meşale alev sıcaklığını  $3500^{\circ}\text{C}$ 'ye yükseltmek için yakıt gazlarını ve saf oksijeni birleştiren bir işlemdir (30).

Ark kaynağı, gelişimi ile birlikte, endüstriyel ve imalat süreçlerinde oksi-asetilen kaynağının yerini almaya başlamıştır. Oksi-asetilen yönteminin dezavantajı, kaynağın soğumasının daha uzun sürmesidir. Birçok endüstriyel uygulamada kullanımı devam etmektedir ve kullanılan aletler oldukça ucuz ve basittir (29).

### 2.2.4 Enerji Işın Kaynakları

Enerji ışın kaynak yöntemleri, lazer ışın kaynağı ve elektron ışın kaynağı şeklinde iki ayrı alt başlık halinde de incelenebilir. Her ikisi de oldukça yeni yöntemlerdir. Enerji kaynağı, yüksek bir çalıştırma maliyetine sahiptir. Ayrıca, metal daha sonra aşırı sıcaklık değişimlerine maruz kaldığında ortaya çıkan ısı parçalanmaya da eğilimlidir. Bu dezavantajlarına rağmen hızlı bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmektedir (104). Bu kaynak işlemi hızlıdır ve otomatikleştirilmesi kolaydır, bu da yüksek hızlı üretim gerektiren uygulamalarda tercih edilir (29). İki yöntem oldukça benzerdir, farkları güç kaynaklarından ileri gelmektedir. Elektron veya lazer ışını kaynağı, çok odaklanmış bir lazer veya elektron ışını kullanır (28).

Elektron ışın kaynağında, iş parçası yüksek hızlı elektronların yoğun bir akışı ile bombardımana tutulur. Bu elektronların enerjisi, çarpma üzerine ısıya dönüştürülür. Lazer kaynağında ise, bir lazer kaynağından yayılan ışık enerjisi, malzemelerin birbirine kaynaşması için bir iş parçasına odaklanmasıyla gerçekleştirilir (27).

### 2.2.5 Katı Hal Kaynak Yöntemleri

Katı hal kaynak yöntemi malzemelerin ergime dereceleri altında, dışardan uygulanan basınç yardımı ile koruyucu atmosfer ortamında veya koruyucu atmosfer ortamı olmadan, birbirine temas eden aynı ya da farklı özellikli malzemelerin iki yüzey arasında bağ oluşturarak yapılan birleştirme yöntemleridir. İlk bilinen kaynak yöntemi olan dövme yöntemi gibi, modern bazı kaynak yöntemleri de kaynak malzemesi erimeden gerçekleşir (28).

Katı-hal kaynağı, iki metal parçasını basınç ve titreşim yoluyla birleştirir. Metalleri eritmek için ısı kullanılmaz. Bunun yerine, kuvvetli basınç ve titreşim, metallerin difüzyon yoluyla atomları değiştirmesine ve iki parçayı birbirine birleştirmesine neden olur. Ultrasonik, patlama kaynağı, sürtünme, rulo kaynağı, elektromanyetik nabız, koekstrüzyon, soğuk kaynak, difüzyon, ekzotermik, yüksek frekanslı kaynak, sıcak basınç ve indüksiyon kaynağı da dahil olmak üzere birçok türde katı hal kaynağı mevcuttur. Katı hal kaynağı başlatmadan önce metal yüzeyin kapsamlı bir şekilde hazırlanması gerekir. Ekipman da oldukça pahalıdır (29).

Katı hal kaynağında, kaynak yapılan malzemelerin erime noktasının altındaki sıcaklıklarda kaynak yapılmaktadır ve dolgu malzemesi kullanılmamaktadır. Katı hal kaynağı, kaynağın en eski formlarından biri olmakla beraber, en modern ve en yeni kaynak tekniklerinden bazıları buna dayanmaktadır (30).

### 2.3. Kaynak İşleminde Maruz Kalınan Kimyasal Maddeler ve Sağlık Üzerine Etkileri

Endüstride; otomotiv ve gemi sanayinde, kazan, kapı, pencere ve mobilya imalathanelerinde, kamu ve özel kesime ait her türlü fabrikanın bakım ve onarım atölyelerinde gerçekleştirilen kaynakçılık işlemi, işlem sırasında oluşan kaynak gazının içeriği nedeni işçilerde istenmeyen rahatsızlık ve hastalıklara neden olabilir (3, 31).

Kaynak çok etmenli karmaşık bir işlem olduğu için; kaynak işçisinin sağlığı açısından farklı tehlikeler içermektedir. Elektrik kazaları gibi kaynak makinalarının ve donanımlarının oluşturduğu riskler, yanık vakaları gibi birleştirmede kullanılan ısı

kaynaklarının oluşturduğu riskler, solunum yoluyla yutulan partikül ve metal içerikleri nedeniyle farklı sağlık sorunlarına yol açan kaynak esnasında oluşan hava kirliliğinin neden olduğu riskler, içerdiği iyonize radyasyon nedeniyle DNA hasarı gibi olumsuz etkileri olan kaynak ışınlarının oluşturduğu riskler işlem nedenli kaynak işçisinin sağlığını tehdit eden ayrı ayrı önlem alınması gereken faktörlerdir (32).

### **2.3.1 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Görme ile İlgili Rahatsızlıklar:**

Kaynak işleminde bilinen en büyük risk ortaya çıkan ışıma nedeniyle gözlerde meydana gelen hasardır (33). Bu etkiler; kaynak işçiliğinin, çeşitli evrelerinde belirgin şikayetlere neden olarak, işçilerin başta meslek hastalıkları hastaneleri olmak üzere sağlık kuruluşlarına doğrudan başvurmalarına neden olabilir.

Kaynak yayları geniş bir dalga boyu aralığında (200 nm'den (nanometre) 1,400 nm'ye) radyasyon yayar. Bu UV ışınım (200 ila 400 nm), görünür ışık (400 ila 700 nm) ve kızıl ötesi (IR) ışınımını (700 ila 1,400 nm) kapsar. UV-ışınım, UV-A (315 ila 400 nm), UV-B (280 ila 315 nm) ve UV-C (100 ila 280 nm) olmak üzere üç aralığa ayrılır. UV-C ve neredeyse tüm UV-B, göz korneasında emilir. UV-A korneadan geçer ve göz merceğinde emilir. Bazı UV radyasyonu, görünür ışık ve IR radyasyonu retinaya erişebilir. Bazı UV radyasyon türleri, "ark gözü", "kaynakçı gözü" veya "ark flaşı" olarak da adlandırılan göz yüzeyine ve müköz membrana, yaygın olarak "konjonktivit" (göz önündeki mukoza zarı iltihabı) adıyla bilinen duruma benzer şekilde gözlenen zararlar verebilir. Belirtileri şunlardır:

- Ağrı - gözlerdeki hafif bir duygu hissi ile şiddetli ağrıya kadar değişen oranlarda
- Göz korneasında ve göz çevresindeki zarlarda kızarma ve yırtılma
- Işığa karşı normal olmayan duyarlılık
- Işık kaynaklarına bakamama (fotofobi)

### **2.3.2 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Solunum Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar:**

Hastaneye başvuran kaynak işçilerinin, sağlık problemleri incelendiğinde; söz konusu kaynak işleminin esasen en fazla solunum sistemi ve dolaylı olarak da sinir

sistemi üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmektedir (2). Kaynak işleminde bilinen en büyük risk ortaya çıkan ısıma nedeniyle gözlerde meydana gelen hasar olsa da, kaynak işleminin kaynak işçilerinde sebep olduğu asıl olumsuz etkilerin temelini, işlem esnasında açığa çıkan gazın solunması oluşturmaktadır (33). Solunum sistemi özellikle hedef organ olup, kaynak işçilerinde bronşit, astım, akciğer kanseri, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), pnömoni gibi rahatsızlıklar gözlenmektedir (34). Kaynak dumanları, potansiyel olarak toksik duman ve zararlı gazların karışık bir karışımıdır. Epidemiyolojik çalışmalar çok sayıda kaynakçının solunum yolu rahatsızlığı için yüksek risk altında olabileceğini göstermektedir (35).

Kaynakçı tarafından solunan kaynak gazının içerdiği bazı metaller ve oksitleri (Zn, Mg, Cu, bakır oksit vb.), metal dumanı ateşi denilen hastalığa sebep olabilir. Dumanın solunmasından birkaç saat sonra kişide çok yüksek derecelerde ateş görülür. Vücut sıcaklığı bir ile dört saat içinde normale dönmeden önce terleme ve titreme oluşur. Dört ile on iki saat içerisinde titreme, susama, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, öksürük, hırıltılı soluma, yorgunluk, mide bulantısı ve ağızda metalik bir tat şeklinde kendini gösteren belirtileri vardır (36).

Ana metal, elektrot kaplamaları, koruyucu gazlar, akılar, boya veya yüzey kaplamaları aynı zamanda kaynak aerosolünün oluşumuna katkıda bulunabilir. Buharlaşan metaller havayla reaksiyona girerek akciğerlerin alveolar bölgelerinde biriken solunum dumanını yoğunlaştıran ve oluşturan metal oksitler üretirler. Kaynak dumanı üzerine yapılan araştırmalar, içerdiği parçacıkların 0.01-0.10 mm'lik çok ince boyut aralığına düştüğünü göstermiştir. Ultra-ince boyutlu parçacıkların genel olarak aynı bileşimin daha büyük boyutlu parçacıklarına göre solunum sistemine daha toksik etkilere neden olduğu bilinmektedir (35).

İçerdiği bilinen 10 farklı gaz ve en az 13 farklı metalim karışımı halindeki kaynak dumanının; öncelikli hedef organ olan solunum sistemi üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu, pnömatozis, KOAH, akciğer kanseri gibi rahatsızlıkları tetiklediği bilinmektedir (16, 37).

### 2.3.3 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Cilt ile İlgili Rahatsızlıklar:

Korunma önlemleri yetersiz kaldığında, cilt rahatsızlıkları da kaynak işçilerinde mesleki maruziyet sonucu sık görülen rahatsızlıklardandır (38). Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin; Cr'a duyarlı, Cr içeren kaynak dumanlarına maruz kalan kaynakçılarda kontakt dermatite, derinin kıvılcımlara ve radyasyona maruz kalmasının ise yanıklara ve ciltte başka hasarlara (lokalize kutanöz eritem ve küçük kutanöz yara izleri vb.) neden olduğu görülmüştür (5). Bazı kişiler Cr veya Ni maruziyetine bağlı olarak dermatit veya cilt döküntüsü ile sonuçlanabilecek bir hassasiyet geliştirebilir (9).

Kaynak işçilerinde deri kanseri vakaları da bildirilmiştir. Ancak deri kanserine neden olarak doğrudan kaynak gösterilememiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırma yapılan bir çalışmada; çeşitli dermatozlar, deri tümörleri veya premalign lezyonların sıklığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (31). 2017 yılında yayınlanan bir başka çalışmada da sadece boyun bölgesinde görülen kanser sıklığının kaynakçılık ile arttığı ancak diğer bölgesel deri kanserlerinin kaynakçılıkla ilişkisi kesin olarak ortaya konulmadığı bildirilmiştir (39). Kaynak esnasında üretilen morötesi ışın, cilt kanserinin potansiyel bir nedeni olarak görülmektedir. Bununla birlikte, kaynakçılarda cilt kanseri sıklığına ultraviyole (UV) radyasyonun katkısı kesin olarak bilinmemektedir (31).

### 2.3.4 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Üreme Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar:

Kaynakçılığın üreme sistemi üzerine etkisine dair de yapılmış pek çok araştırma bulunmaktadır. Birçok çalışma, kaynak işçilerinde ortalama sperm sayıları ve sperm kalitesinde dünya çapında azalan bir eğilimi göstermektedir (7, 40). Bu göstergeler ağır metaller gibi maruziyet etkenlerinin nedensel bir rol oynadığı olasılığını artırmaktadır. Mesleki olarak Ni ve Cr'a maruz kalan erkek kaynakçıların meni kalitesinde önemli bir azalma gözlenmiştir. Kaynakçılardaki Ni ve Cr miktarının artışıyla canlı sperm sayılarının da önemli derecede azaldığı gözlenmiştir. Kontrol grubuna göre bu kaynakçıların sperm sayısında belirgin bir düşüş göstermelerinin yanı sıra, kaynak dumanlarına maruz kalan erkeklerin sperm hareketliliğinde de azalma olduğu aynı çalışmada ortaya konulmuştur (7).

On yedi kaynakçı üzerinde yapılan bir başka çalışmada kaynakçıların tamamında sperm konsantrasyonunun normal aralıkta (20 milyon/ml) olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, motilite, morfoloji ve yalnızca membranları sağlam canlı hücrelerin hipotonik sıvılarda şişeceği ilkesine dayanarak semen örneği içindeki sağlam canlı hücre oranını belirleyen bir test olan hipoozmotik şişme testinde birkaç kaynakçada bozulma gözlenmiştir ve bu durum, rapor edilen normal referans değere kıyasla sperm kalitesinde bozulma olduğunu doğrulamıştır. Aynı çalışmada folikül stimüle edici hormon (FSH) ve leutinizasyon hormonu (LH) düzeyleri yüksek olan iki kişi hariç, FSH, LH ve testosteron düzeyleri, normal aralıkta bulunmuştur ve daha düşük testosteron değeri gösteren sadece bir kaynakçı bulunduğu bildirilmiştir (40).

Tehlikeli olduğu bilinen 10 farklı gazın ve 10'dan fazla metalin karışımı halindeki kaynak dumanının; kaynak işçilerinde sperm miktarında azalma, eşlerinde geç gebelik ve çocuk düşürme riskinin tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur, ancak üreme sistemine etkisinin sınırlı düzeyde olduğu kabul edilmektedir (7, 41).

### **2.3.5 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Sinir Sistemi ile İlgili Rahatsızlıklar:**

Kaynak işçiliği sonucu oluşan mesleki maruziyetin santral sinir sistemi (SSS) üzerine de olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (5). Çoğu kaynak dumanının içeriğinde farklı miktarlarda hem sitotoksik hem de nörotoksik bir metal olan Mn bulunur. Manganez oksit, bazı kaynak işlemlerinde kullanılan çeşitli elektrotlarda akışkanlık özelliğini optimize etmek amacıyla yer alan bir alaşım elementidir. İçeriğinde manganez oksit bulunan elektrotlarla gerçekleştirilen kaynak işlemleri sonucunda kaynak dumanında yüksek miktarda Mn ve manganez oksit bulunur. Yüksek miktarda Mn'ye kronik maruziyet; Parkinson hastalığını andıran “kronik Mn zehirlenmesi” olarak tanımlanan meslek hastalığına neden olur. Bu hastalık doğrudan SSS'ye etki ederek hastada Parkinson benzeri istemsiz ve kontrol edilemeyen titremelere neden olur (31).

### **2.3.6 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Böbrek ile İlgili Rahatsızlıklar:**

Kaynak dumanında bulunan Cr ve Ni gibi ağır metallere maruziyet sonucu böbreklerde hasar oluştuğuna dair çalışma sonuçları bulunmaktadır. Çözünür heksavalan Cr'a (Cr<sup>+6</sup>) kronik maruz kalmış işçilerde böbrek hasarında artış olduğu

gözlenmiştir. Mesleki ortamlarda, işçiler, Cd içeren materyallerin kaynağı sırasında oluşan dumanın solunması veya metal, oksit parçacıkları ve pigment tozunun solunması yoluyla Cd'ye maruz kalabilirler. Cd, birden fazla organ üzerinde etkili olmakla birlikte özellikle böbrek üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Cd maruziyetinde böbrek genellikle kritik organ olarak kabul edilir. Bunun nedeni, Cd'nin ağırlıklı olarak böbreklerde birikmesidir (19).

Yine yüksek seviyede ağır metallere maruz kalan kaynakçılar üzerinde yapılan bir çalışmada kaynakçılığın yaşlanma, kanser ilerlemesi, vasküler hasar, diyabet, böbrek ve nöron dejenerasyonu gibi birçok ciddi fizyolojik bozulma durumuna neden olduğu görülmüştür (42).

### **2.3.7 Kaynak İşçilerinde Gözlenen Dna Hasarı ve İmmün Sistem İlişkili Etkiler:**

Genotoksisite testleri kullanılarak yapılan araştırma ve çalışmalarda kaynak işçilerinin mesleki maruziyet sonucunda sağlıklı gönüllülerle bazı genotoksik ve immün faktörler yönünden farklılık gösterdiğine dair sonuçlar elde edilmiştir (35,43-46).

Son yıllarda kaynak gazına maruziyetin söz konusu olduğu meslek gruplarıyla yapılan çalışmalarda, immün ve genetik parametre değişiklikleri ile başta Cr ve Ni olmak üzere bazı metallere maruziyete bağlı olarak gelişen olası genotoksik etkiler dolayısıyla kanser risk artışı arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir (9, 47). Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin DNA hasarında artışa neden olarak genetik parametrelerde değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak mesleki maruziyet ile genetik bozukluklar ve diğer çevresel etkenler arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler yeterli değildir.

Kaynak dumanına maruz kalan işçilerde yapısal kromozomal sapmaların incelendiği bir çalışmada Suresh ve ark. (10) metal bileşiklerine maruziyetin, görünür kromozomal hasarı, istenmeyen genetik ve somatik etkileri indüklediği sonucuna ulaşmışlardır. Diğer bazı çalışmalarda da kaynak işçilerinde kromozom hasarı sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (46, 48).

Popp ve ark. (54) tarafınca yapılan bir çalışmada da kaynak sırasında açığa çıkan dumanda bulunan Cr ve Ni'nin etkileri incelenmiş, kaynak işçilerinde DNA-protein çapraz bağlarında artışın indüklendiği gözlenmiştir. Bu çalışmayla paralel sonuçların elde edildiği bir diğer çalışmada da Cr ve Ni içeriği nedeni ile kaynak dumanının genotoksik özellik gösterebileceği belirtilmiştir (33).

Kaynak işçilerinde akut ve kronik maruziyet sonucu DNA metilasyonunun incelendiği bir çalışmada da metal içeriği yönünden zengin kaynak dumanına maruziyetin, süre ve sıklığına bağlı, DNA metilasyon oranını etkilediği saptanmıştır (49).

Kaynak işlemi sırasında açığa çıkan Cr'nin ve bilhassa metal ark kaynakçılığı esnasında açığa çıkan kaynak dumanının; serbest radikal üretimi, DNA hasarı ve apoptozun indüksiyonu üzerine etkilerinden sorumlu olabileceği belirtilmektedir (35).

IARC, 8 Avrupa ülkesinde 135 şirkette çalışan kaynakçıların çalışma popülasyonları üzerinde gerçekleştirilen geniş bir, çok-merkezli kohort araştırmasının sonuçlarını 1989 yılında yayınlamıştır. Araştırmada toplam 11092 kaynakçı yer almış ve 1982-87 yılları arasında ülkeye bağlı olarak takip edilmiştir. Bu araştırmada elde edilen sonuçlara göre; trakea, bronş ve akciğer kanserinde istatistiksel olarak önemli miktarda artış gözlenmiştir. Yine larenks, mesane, böbrek ve lenfosarkom kanserlerinden ölüm oranının anlamlı derecede yükseldiği görülmüştür (5).

## 2.4 Kaynak Dumanının İçeriği

Amerika İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi (OSHA) da kaynak işçiliğindeki temel olası toksik etki kaynağının kaynak işlemi sırasında açığa çıkan / oluşan kaynak dumanı (gazı) olduğunu belirtmektedir (17).

Kaynak dumanı içerisindeki metaller; Al, Antimon (Sb), Arsenik (As), Cu, Berilyum (Be), Zn, Fe, Gümüş (Ag), Cd, Kalay (Sn), Kobalt (Co), Cr, Pb, Mn, Molibden (Mo), Ni, Titanyum (Ti), Vanadyum (V) şeklinde sıralanabilir.

Metallerin DNA ve DNA replikasyonu ile doğrudan etkileşim içerisinde olmaları, DNA hasarına yol açabilir (9, 33, 43, 45). Kaynak dumanı da içerdiği çok sayıda metal nedeni ile DNA hasarını tetikleyici bir unsur olarak değerlendirilebilir.

OSHA'ya göre bu metaller arasında Cr ve Ni oldukça ön plandadır. OSHA'nın kaynak gazı içindeki metaller ve olası sağlık etkilerine dair tespitleri aşağıdaki tabloda (Tablo 2.1) özetlenmiştir (18):

**Tablo 2.1.** Kaynak dumanında yer alan metallerin sağlık üzerine etkileri (OSHA)

| <b>Kaynak dumanında yer alan metaller ve sağlık üzerine etkileri</b> |                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metal tipi:</b>                                                   | <b>Kaynağı:</b>                                                                                                                      | <b>Sağlık üzerine etkisi:</b>                                                                                                                                            |
| Al                                                                   | Bazı alaşımların alüminyum bileşeni, örneğin inconel (Ni - Cr alaşımı), bakır, çinko, çelik, magnezyum, pirinç ve dolgu malzemeleri. | Solunum yollarını tahriş edici                                                                                                                                           |
| Be                                                                   | Sertleştirme ajanı bakır, magnezyum, alüminyum alaşımları ve elektrik kontaklarında bulunur.                                         | "Metal Dumanı Ateşi". Kanserojen. Solunum borusu hasarını da içeren diğer kronik etkiler.                                                                                |
| Cd                                                                   | Cd veya kaplamalı malzemeler, çinko alaşımı içeren paslanmaz çelik.                                                                  | Solunum sistemi tahrişi, boğaz ağrısı ve boğaz ağrısı, göğüs ağrısı ve nefes alma zorluğu. Kronik etkiler arasında böbrek hasarı ve amfizem bulunur. Şüpheli karsinojen. |

**Tablo 2.1.** Kaynak dumanında yer alan metallerin sağlık üzerine etkileri (Devamı)

| <b>Kaynak dumanında yer alan metaller ve sağlık üzerine etkileri</b> |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Metal tipi:</b>                                                   | <b>Kaynağı:</b>                                                                                                    | <b>Sağlık üzerine etkisi:</b>                                                                                                                                                                           |
| Cr                                                                   | En paslanmaz çelik ve yüksek alaşımlı malzemeler, kaynak çubukları. Kaplama malzemesi olarak da kullanılır.        | Akciğer kanseri riskini artırır. Cilt tahrişine neden olabilir. Bazı formlar kanserojenlerdir (Cr <sup>+6</sup> ).                                                                                      |
| Cu                                                                   | Monel, pirinç, bronz gibi alaşımlar ve ayrıca bazı kaynak çubukları.                                               | Akut etkiler gözlerde irritasyon, burun ve boğaz rahatsızlıkları, mide bulantısı ve "Metal Dumanı Ateşi" dir.                                                                                           |
| Fl                                                                   | Düşük ve yüksek alaşımlı çelikler için ortak elektrot kaplama ve akış malzemesi.                                   | Akut etki gözlerde irritasyon, burun ve boğaz rahatsızlıklarıdır. Uzun süreli maruz kalma, kemik ve eklem problemlerine neden olabilir. Akciğerlerde aşırı sıvı birikimi de kronik etkiler arasındadır. |
| Demir oksitleri                                                      | Tüm demir veya çelik kaynak işlemlerinde başlıca kirlenici.                                                        | Sideroz - akciğerlerde biriken parçacıkların neden olduğu benign bir akciğer hastalığı. Akut belirtiler burun ve akciğer tahrişini içerir. Maruziyet kesildiğinde düzelme eğilimi gösterir.             |
| Pb                                                                   | Lehimler, pirinç ve bronz alaşımlar, çeliklerde astar / kaplama.                                                   | Sinir sistemi, böbrekler, sindirim sistemi ve zihinsel kapasiteyi etkiler. Kurşun zehirlenmesine neden olabilir.                                                                                        |
| Mn                                                                   | Çoğu kaynak işlemi, özellikle yüksek gerilimli çelikler.                                                           | "Metal Dumanı Ateşi." Kronik etkiler SSS problemlerini içerebilir.                                                                                                                                      |
| Mo                                                                   | Çelik alaşımları, demir, paslanmaz çelik, Ni alaşımları.                                                           | Akut etkiler; göz, burun ve boğaz tahrişi ve nefes darlığıdır.                                                                                                                                          |
| Ni                                                                   | Paslanmaz çelik, Inconel, Monel, Hastelloy ve diğer yüksek alaşımlı malzemeler, kaynak çubukları ve kaplama çelik. | Akut etki; gözlerde irritasyon, burun ve boğaz rahatsızlıklarıdır. Kaynak haricindeki mesleklerde kanser riskinde artış kaydedilmiştir. Ayrıca dermatit ve akciğer sorunları ile ilişkilidir.           |
| V                                                                    | Bazı çelik alaşımlar, demir, paslanmaz çelik, Ni alaşımları.                                                       | Akut etki gözler, cilt ve solunum yollarının tahrişidir. Kronik etkiler arasında bronşit, retinitis, akciğerde sıvı birikimi ve pnömoni sayılabilir.                                                    |
| Zn                                                                   | Galvanizli ve boyalı metal.                                                                                        | Metal Dumanı Ateşi.                                                                                                                                                                                     |

Yine OSHA'ya göre kaynak dumanı içerisinde yer alan gazlar; Ar, fosgen, He, hidrojen florür (HF), CO<sub>2</sub>, CO, nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>), ozon (O<sub>3</sub>) şeklinde sıralanabilir (18).

Amerika İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi'nin (OSHA) kaynak dumanı içindeki gazlar ve bunların sağlık üzerine olası etkilerine dair tespitleri aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) özetlenmiştir (18):

**Tablo 2.2.** Kaynak dumanında yer alan gazlar ve sağlık üzerine etkileri (OSHA)

| <b>Kaynak dumanında yer alan gazlar ve sağlık üzerine etkileri</b> |                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gaz tipi:</b>                                                   | <b>Kaynağı:</b>                                                                                            | <b>Sağlık üzerine etkisi:</b>                                                                                                                                                                                       |
| CO                                                                 | Ark içeriğinde yer alır.                                                                                   | Kan dolaşımına kolayca absorbe olur, baş ağrısı, baş dönmesi veya kas güçsüzlüğüne neden olur. Yüksek konsantrasyonlar bilinç kaybına ve ölüme neden olabilir.                                                      |
| HF                                                                 | Çubuk kaplamalarının ayrışması.                                                                            | Gözleri ve solunum yollarını tahriş eder. Aşırı maruz kalma, akciğer, böbrek, kemik ve karaciğer hasarına neden olabilir. Kronik maruz kalma, burunda, boğazda ve bronşta kronik tahrişe neden olabilir.            |
| NO                                                                 | Ark içeriğinde yer alır.                                                                                   | Düşük konsantrasyonlarda göz, burun ve boğaz tahrişi. Akciğerde anormal sıvı ve yüksek konsantrasyonlarda diğer ciddi etkiler. Kronik etkiler amfizem gibi akciğer problemlerini içerir.                            |
| Oksijen yetersizliği                                               | Kapalı alanlarda kaynak yapılması ve gazın korunması ile hava yer değiştirmesi.                            | Baş dönmesi, zihinsel karışıklık, boğulma ve ölüm.                                                                                                                                                                  |
| O <sub>3</sub>                                                     | Ark içeriğinde yer alır.                                                                                   | Akut etkiler akciğerde sıvı ve kanama içerir. Çok düşük konsantrasyonlar (örneğin milyonda bir parça) baş ağrısı ve göz kurumasına neden olur. Kronik etkiler akciğer fonksiyonlarında önemli değişiklikler içerir. |
| Fosgen                                                             | Artık yağ giderme çözücülerini olan metal. (Fosgen, çözücünün reaksiyonu ve kaynak radyasyonu ile oluşur.) | Gözleri, burun ve solunum sistemini tahriş eder. Belirtiler gecikebilir.                                                                                                                                            |

Kaynak gazının temelde 13 tehlikeli metal olmak üzere, zararlı etkenler içerdiği bilinmektedir. Bunlardan bilhassa Cr ve Ni pek çok farklı çalışmada ayrıca değerlendirilmiştir. Bu iki metal IARC tarafınca Grup 1 karsinogen olarak değerlendirilmektedir. Kaynak işlemi sırasında açığa çıkan kaynak gazlarına maruziyet pek çok olası toksik etkiyi beraberinde getirmektedir (9, 50).

Olası toksik etkilere yol açabilecek metal düzeyleri aşağıdaki faktörlerden etkilenebilir (10):

- Uygulanan kaynakçılık metodu
- Elektrodun yapıldığı materyal
- Kaynak edilen metalin cinsi
- Metal üzerindeki kaplamanın yapısı (içeriği)
- Maruziyetin süresi ve şiddeti
- İş yeri ortamındaki havalandırma

## **2.5. DNA Hasarı - Genotoksik Hasar:**

DNA bir canlının bütün genetik bilgisini, materyalini içinde barındıran bir moleküldür. Genetik ve kalıtsal bilginin nesilden nesile aktarılmasını kendisini eşleyerek sağlayan DNA, nükleotitlerin, hidrojen bağları ile ikili sarmal bir yapı oluşturması sonucu ortaya çıkar (51).

Genotoksisite; fiziksel ya da kimyasal maddelerle ortaya çıkan hasar oluşturuşu süreçler sonucunda genetik materyalde oluşuş ve DNA veya kromozomal hasara neden olan bir olaydır (52). Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde dış veya iç faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değışiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır (53).

Genom, yaşaşu süresi boyunca DNA hasarına neden olan dış veya iç kaynaklı pek çok farklı etkene maruz kalır (53). Dış kaynaklı kimyasal genotoksinler vücuda oral, gastro-intestinal, solunum ve cilt yoluyla giriş yapabilirler. Bu kimyasallar veya

metabolitleri kemik iliği, lenfatik sistem, lenf nodülleri, timüs gibi lenfositlerin yer aldığı vücut dokularına ve organlara dağılabilirler. Vücuda alındıklarında aktif hale getirilebilir veya detoksifiye edilebilirler (54). İç faktörler arasında ise; genetik bozukluklar, patolojik değişiklikler, gerekli bazı besin öğelerinin eksikliği (örn., folik asit), mikroorganizma invazyonu ve zararlı metabolik ürünler (reaktif oksijen türleri (ROT) gibi) tarafından uyarılan mekanizmalar sayılabilir (55).

Bu nedenle hücrelerde DNA hasarı kaçınılmazdır. Çevresel etkenlere ve normal metabolizma ürünlerine tepki olarak günde hücre başına bir milyona kadar DNA değişikliğinin meydana geldiği tahmin edilmektedir. Tamir edilmezse, tümör süpresör genleri gibi kritik genlerdeki bozukluklar, cilt kanserinde olduğu gibi, bir hücrenin normal fonksiyonlarını engelleyebilir ve tümör oluşma olasılığını artırabilir. Benzer şekilde, genotoksisite, bir hücrede DNA hasarına neden olan kimyasal maddelerin kapasitesini açıklar ve mutasyonlara ve potansiyel olarak kansere yol açar (56).

DNA'yı hasara uğratabilecek etkenler iç ve dış etkenler olarak iki ana başlık altında incelenebilir. Dış etkenler UV radyasyon gibi fiziksel veya aflatoksinler benzopirenler gibi kimyasal maddelerdir. İç etkenler ise eklenme/silinme (insersiyon/delesyon) şeklindeki yanlış eşleşmeler, deaminasyon, metilasyon gibi kimyasal değişiklikler, pürin veya pirimidin bazlarından birinin kaybolması şeklinde baz kayıpları, oksidatif hasar ve replikasyon hatalarıdır (57).

Bir genotoksin, DNA'ya veya kromozomal hasara neden olan bir kimyasal maddedir. Bir germ hücresindeki bu hasar, kalıtsal olarak değişmiş bir özelliğe (germline mutasyonu) neden olabilir. Somatik bir hücrede DNA hasarı, somatik bir mutasyon ile sonuçlanarak habis transformasyona (kansere) neden olabilir (58).

Bir hücrenin DNA hasarına cevabı, toplu olarak DNA hasar tepkisi olarak adlandırılan birçok karmaşık yolları ve mekanizmaları içerir. Bir kez başlatıldığında, bu yollar sonuçta DNA hasarının onarılmasına veya apoptozun başlamasına neden olur (56). Bu hasarlar; nokta mutasyonları, tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları, alkali labil bölgeler ve DNA katımları şeklinde ayrılır (52).

Genotoksisite genellikle mutajenite ile karıştırılsa da, tüm mutajenlerin genotoksik olduğuna dikkat etmek önemlidir, ancak genotoksik tüm maddeler mutajenik değildir (52).

## 2.6. Genotoksisite Testleri

Genotoksisite testleri, kanser ve kalıtsal doğum kusurları gibi geniş bir sorun yelpazesine neden olabilecek bir kimyasal maddenin genetik hasara neden olup olmadığını belirlemek için rutin olarak kullanılır. *In vitro* ve *in vivo* genotoksisite deneylerinin birçoğu, özetle DNA hasarını veya bunun prokaryotik (mesela bakteriyel) veya ökaryotik (örn. memeli, kuş veya maya) hücrelerdeki biyolojik sonuçlarını saptamak için yapılmaktadır (56).

Genetik toksikoloji, hücrelerin DNA'sına ve kromozomlarına zarar verebilecek maddeler üzerinde çalışır. Ökaryotik organizmalarda, somatik hücrelerdeki genetik hasar kansere yol açabilir. Germ hücrelerinde üremeyi olumsuz yönde etkileyebilir veya kalıtsal mutasyona neden olabilir. Sonuç olarak, bir bileşiğin genotoksisitesini araştırmak, genellikle karsinojenik mekanizmasını anlamaya çalışmak bağlamında yürütülür. Genetik toksikolojiden yani genotoksisite çalışmalarından, yeni bir bileşiğin kanserojen ve / veya mutajen olup olmadığının değerlendirilmesinde de yararlanır. Bu çalışmalar yeni bir bileşiğin tehlike düzeyinin tanımlanmasına da katkı sağlar (58).

DNA hasarı, DNA molekülünün yapısında herhangi bir etken ajan, kimyasal veya reaksiyon zinciri sonucunda meydana gelecek her türlü yapısal değişiklik şeklinde tanımlanabilir. Bu değişiklik DNA kodlarında değişikliklere neden olarak, hatalı proteinlerin üretilmesi, çeşitli mutasyonların oluşması, farklı fenotiplerin ve/veya hastalıkların ortaya çıkması ile sonuçlanabilir veya bu değişiklik, karsinojenik reaksiyonları tetikleyebilir (8, 52, 59, 60).

Risk değerlendirmesi için genotoksisite testinin amacı, somatik ve / veya germ hücrelerinde genetik değişikliklere neden olabilecek maddeleri tanımlamaktır. Diğer toksisite türlerinin çoğuyla karşılaştırıldığında, bu genetik değişiklikler uzun vadede olağan dışı bir şekilde tehlikeli olabilir, çünkü hastalık durumu, düşük maruziyetlerde ve tek bir hücrede meydana gelen DNA hasarı ile indüklenebilir. Somatik hücrelerde genetik değişiklikler, proto-onkojenler, tümör baskılayıcı genler ve / veya DNA hasar

yanıtı genleri gibi genlerde ortaya çıkarsa veya çeşitli (kansere olmayan) genetik hastalıklardan sorumlu olabilirlerse kansere neden olabilirler. Ayrıca, somatik hücrelerde DNA hasarı birikimi de hızlanmış yaşlanma, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar gibi dejeneratif koşullarla ilişkilidir. Germ hücrelerinde DNA hasarı, spontan düşükler, infertilite veya aktarılabılır kalıtsal hasar ve / veya genetik hastalık ile sonuçlanan sonraki jenerasyonlar ile ilişkilidir (61).

DNA hasarları, tek baz değişimleri, iki baz değişimleri, tek dal ve çift dal zincir kırıkları, replikasyon hataları, mutasyonlar, çapraz bağlantı oluşumları gibi farklı mekanizmalarla oluşabilmektedir. Tüm bu hasarlar için bazı onarım mekanizmaları mevcut olsa da, onarım mekanizması her zaman yeterli ölçüde devreye giremeyebilir. Burada; hasara neden olan etmene maruziyetin sürmesi, genetik yatkınlık, çevresel etmenler gibi pek çok faktör devreye girmektedir (62).

Memeli hücre, doku ve organlarında belli etmenlerin genotoksik etkilerinin incelenmesi için zaman içerisinde çeşitli test metotları geliştirilmiştir. Bu metotlar ile insanda olası genotoksik hasar farklı mekanizmalar aracılığıyla incelenmektedir (63, 64).

Tek hücre jel elektroforez (Comet) testi genotoksik hasarın belirlenmesinde en yaygın kullanılan testlerden biridir. Bu yöntemde az miktarda hücre, agar jel içinde mikroskop lamına tutturulur. Hücreler lize edilir ve DNA'nın farklı pH'larda açılması sağlanır. Elektroforez ile DNA göçü sağlanır. DNA göçünün derecesi, hücredeki DNA hasarının boyutu hakkında bilgi verir (65).

Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü (OECD)'nin yayınladığı, kabul görmüş test kılavuzlarında; tek hücre jel elektroforezi (Comet yöntemi) “TG 489: *In vivo* Memeli Alkali Comet Analizi” şeklinde yer almaktadır ve şu şekilde tanımlanmıştır: Alkali Comet Yöntemi olarak da adlandırılan *in vivo* alkali tek hücre jel elektroforezi deneyi, ökaryotik hücrelerde DNA iplikçiği kırılmalarını ölçen bir yöntemdir (61).

Mikroçekirdek (MÇ) yöntemi de yine genotoksik etkilerin belirlenmesinde yararlanılabilecek başka bir testtir. Hücrelerde oluşmuş olan MÇ sayısının

belirlenmesi esasına dayanan bu yöntem de kullanımı yaygın olan bir diğer yöntemdir (66). MÇ yöntemi ise OECD'nin yayınladığı kabul görmüş test mevzuatlarında kromozomal aberasyonların tespitinde kullanılan testler başlığı altında “TG 474: Memeli eritrosit mikronükleus testi” adıyla yer almaktadır (61).

## 2.7. Tek Hücre Jel Elektrophorezi (Comet) Yöntemi

Tek hücre jel elektrophorez yönteminde, hasarlı DNA sarmalları mikroskop altında incelendiğinde kuyruklu yıldız görünümünde gözlemlendikleri için bu yöntem Comet yöntemi olarak da adlandırılır (60). DNA sarmal kırıklarının tespiti için kullanılan hassas, hızlı ve ucuz bir mikroskopik yöntemdir (59).

Rydenberg ve Johanson geliştirdikleri yöntemle; lam üzerine absorbe edilmiş agaroz üzerine emdirdikleri hücreleri, DNA'nın ayrılmasının sağlanabildiği hafif alkali şartlar altında “lize” ederek, hücreleri proteinlerden ayırmayı başarmışlardır. Proteinlerden ayrılmış hücrelerin bulunduğu ortamı nötralize ederek, DNA'yı boyamışlar ve ortaya çıkan kırmızı ile yeşil floresanın ortamda birbirine oranını hesaplamışlardır. Kırmızı floresanın tek sarmalı, yeşil floresanın ise çift sarmalı gösterdiği bu teknik çok yaygın bir kullanıma ulaşamamıştır. Bu yöntem insan hücrelerinde DNA tek sarmal kırıklarının tespitinin sağlandığı ilk yöntem olmuştur. (59).

Bugün Comet olarak adlandırılan tekniğin ilk uygulaması ise yukarıda anlatılan yöntem üzerinden geliştirilerek uygulanmakta olan tekniklerin, 1984 yılında Ostling ve Johanson tarafından modifiye edilmesi ile; hücredeki DNA hasarının doğrudan gösterilmesi şeklinde gerçekleşmiştir. Ostling ve Johanson agarozda süspansiyon edilen radyasyona maruz kalmış hücreleri lam üzerine yayarak, önce lizis işlemine ve ardından elektrophoreze tabi tutmuşlar, sonrasında DNA bağlayıcı floresan boyası ile boyamışlardır (67). Bu işlemleri sonucunda eğer DNA kırık içeriyorsa, gevşemiş ve kırılmış DNA fragmanları nedeni ile elektrik yük kazanmış olan DNA'nın, çekirdekten anoda doğru göç ederek kuyruklu yıldız görünümü kazandığını tespit etmişlerdir. Bu nedenle geliştirilen bu yöntemi Comet olarak adlandırmışlardır. DNA hasarını saptamak için kuyruk uzunluğu ölçülerek, kuyruk uzunluğunun radyasyon dozu ile bağıntılı olduğu gözlemlenmiştir (68).

Ancak nötral şartlarda gerçekleştirilen bu yöntem tek sarmal kırıklarının tespitini sağlayamadığından 1988 yılında Singh ve ark. (69) bu metodu geliştirerek alkali Comet metotunu tanımlamışlardır. Böylece alkali teknikle tespit edilebilen DNA tek sarmal kırıklarının tanımlanması imkânı doğmuştur. Tek Hücre Jel Elektroforezi diye adlandırılan bu metotta uygulanan daha güçlü lizis koşulları proteinlerin % 95'inden fazlasını yok edebilmekte, böylelikle Tek Hücre Jel Elektroforezi tekniği ile bireylerde hücrelerin hemen hepsinde DNA hasar büyüklüğünün doğrudan tespitini sağlamaktadır (70).

Comet testi veya tek hücre jel elektroforezi, farklı hücrelerde DNA kırılmasını ölçmek ve analiz etmek için *in vitro*, *ex vivo* ve *in vivo* olarak uygulanabilen yaygın olarak kullanılan bir tekniktir (71).

Comet tayininin amacı, kimyasal ve fiziksel nedenlerle oluşan genotoksik ve sitotoksik maddelerin canlı hücreleri üzerindeki etkilerini, hücrelerin DNA'larını tek tek inceleyerek tespit etmektir (67).

Comet yöntemi, alkali pH da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı şekilde göç etmeleri esasına dayanır (59).

Maruz kalınan çeşitli etmenlerin canlılar üzerinde yol açtığı genotoksik ve sitotoksik etkilerin bir göstergesi olan DNA hasar düzeylerinin ölçülmesini sağlayan bu yöntemin esası; izole edilen DNA içeren tek hücrelerin lam üzerindeki agar jel içerisinde elektroforetik ortamda yürütülmesi ve hasar seviyesine göre göç eden farklı yük ve molekül ağırlıklarına sahip DNA parçalarının DNA spesifik floresan boya ile boyandıktan sonra, floresan mikroskop altında değerlendirilmesine dayanmaktadır (67).

Elektroforez için farklı pH'ların seçilmesi, farklı derecede hasarın ve hassasiyetin ölçülmesine olanak verir (71). DNA göçünün derecesi, hücredeki DNA hasarının boyutu hakkında bilgi verir. Elektrik akım uygulanması ile kırılmış ve hafiflemiş DNA fragmanları çekirdekten hızla göç eder. Floresan bir boya ile boyanan DNA, hasarlı veya kırıklı ise göç esnasında görünüş olarak kuyruklu yıldız benzer bir

görünüm sergiler. Hasarsız DNA ise küre şeklindeki görünümünü korur. Bu görüntüler floresan mikroskop ile gözle ya da bilgisayar programı ile değerlendirilebilir (60).

Comet'in boyutu ve şekli ile Comet içindeki DNA dağılımı, DNA hasarının derecesi ile ilişkilidir. Elektroforez sırasında, DNA parçaları ve serbest DNA halkaları anota doğru ilerler. DNA parçaları, elektroforez esnasında serbestçe hareket etme eğilimindedir. Kuyruk uzunluğu, DNA'nın hücre dışına ne kadar göç ettiğini belirler. Küçük DNA parçaları en uzağa hareket ettiklerinden, kuyruk uzunluğu çoğunlukla Comet testinin alkali açma basamağı sırasında üretilen DNA fragmanlarının büyüklüğü tarafından belirlenir (72).

Comet yönteminin başlıca avantajları; (a) daha sağlam istatistiksel analizlere izin veren, tek tek hücre seviyesinde verilerin toplanması, (b) numune başına az sayıda hücreye (<10,000) ihtiyaç duyulması, (c) DNA hasarını tespit etme hassasiyeti ve (d) ekolojik olarak maruz kalmış insanlardan maruz kalmış insan popülasyonları ve su organizmalarından elde edilen hücreler de dahil olmak üzere genotoksikolojik çalışmalar ve çevresel izleme amacıyla hem *in vitro* hem de *in vivo* herhangi bir ökaryot tek hücre popülasyonunun kullanılmasıdır (73).

Diğer genotoksikite tayin yöntemleri ile karşılaştırıldığında ise; düşük düzeylerde DNA hasarlarının saptanabilmesindeki yüksek hassasiyeti, tek hücre düzeyinde çalışılabilir olması, kısa sürede ve kolay uygulanabilirliği ve düşük maliyeti Comet yönteminin avantajlarından (52).

Oldukça güvenilir, uygulaması kolay ve uygulama alanı da geniş olan Comet yöntemi son yıllarda hızla artan bir kullanım sıklığına sahiptir. Comet yöntemi ile oksidatif stres, toksik ağır metaller, kimyasal maddeler, çeşitli besinler, solunan toksik materyaller, ilaçlar ve ultraviyole ışınlar gibi çeşitli genotoksik maddelerin DNA sarmalları üzerinde oluşturduğu tek veya çift zincir kırıkları tespit edilebilir. Doğru, hassas, hızlı ve görece ucuz bir yöntem olan Comet'in en büyük avantajlarından biri de az miktarda bir örnek hacmi kullanarak ölçüm yapılabilen bir yöntem olmasıdır (74).

Tek Hücre Jel Elektroforez yöntemi, düşük düzeydeki DNA hasarlarını bile tespit edebilmesi, çok az sayıda hücre ile analizin gerçekleştirilebilmesi, ihtiyaç

duyulan ekipman çeşitliliğinin az olması, uygulanmasının kolay olması, değişik hücre ve doku gruplarına uygulanabilmesi, sonuçların birkaç saat içinde elde edilebiliyor ve değerlendirilebiliyor olması, güvenilir bir metot olması gibi özellikler de içermektedir (75).

Comet yönteminde sonuçların değerlendirilmesinde ve oluşan hasarın belirlenmesinde genel olarak kuyruktaki %DNA, baş kısmındaki %DNA, kuyruk momenti, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu gibi değerler tespit edilerek, hasarın belirlenmesinde kullanılır. Laboratuvarlar arası yapılan çalışmalarda bu değerler arasında Olive kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğunun, DNA hasarını en iyi gösteren değerler olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak Olive kuyruk momenti hesaplanırken, baş ve kuyruğun kütle merkezi arasındaki uzunluk da  $\mu\text{m}$  cinsinden bilinmeli ve görüntü sistemi sayımdan önce kalibre edilmelidir. Ayrıca bu değer, elektroforez koşullarına ve kütle merkezinin programda nasıl tanımlandığına göre değişebilmektedir. Bu nedenle, sonuçların değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında kuyruk içerisindeki DNA fragman yoğunluğunun tüm hücrenin yoğunluğuna göre yüzde değerini ifade eden %kuyruk yoğunluğunun kullanılması önerilmektedir (76-80).

## 2.8. Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemi

Mikroçekirdek (MÇ), hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlar olarak tanımlanmaktadır (81). MÇ, asentrik kromozom fragmanları veya metafaz / anafaz geçişi sonrası *in vivo* veya *in vitro* bölünen hücrelerde, izole kromozomlarda oluşur (82). MÇ sayısındaki artış, çeşitli maddelerin hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle hücrelerde MÇ sayısında artış saptanması somatik hücrelerdeki genomik kararsızlığın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (66).

19. Yüzyılın sonlarında Howell, anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerini incelerken MÇ adı verilen ve sıradan bir ışık mikroskopu ile rahatlıkla gözlenebilen bu küçük çekirdekçiği ilk kez tespit etmiştir (83). 20. yüzyılın son çeyreğinde MÇ

yöntemi Haddle ve arkadaşları tarafından kültüre edilmiş insan lenfositlerinde, kimyasal karsinojenleri belirlemeye yönelik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır (84).

MÇ içeren yalıtkan kromozom parçalarının veya tam kromozomların oluşmasıyla sonuçlanan MÇ testinin amacı sitogenetik hasara neden olan maddeleri belirlemektir (77). MÇ testi, değerlendirilmesi oldukça kolay, ekstra kültür işlemi basamağı olmadan uygulanabilen ve farklı hücre tiplerinde kullanılabilen bir testtir. MÇ testi, klastojenik etkili bileşikler tarafından oluşturulan kromozomal hasarların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan standart genotoksisite test sistemi içerisinde yer alır ve *in vivo* ve *in vitro* olarak uygulanabilir (66).

MÇ, hücre onarım mekanizmalarındaki kusurlar, DNA hasarlarının ve kromozomal sapmaların birikimi ile indüklenebilir. Çeşitli genotoksik maddeler MÇ oluşumuna neden olabilir, hücre ölümüne, genetik istikrarsızlığa veya kanser gelişimine yol açabilir (81).

Memeli *in vivo* MÇ testi, eritroblastların mitotik düzeneğinin veya kromozomların test maddesiyle uyarıldığında ortaya çıkacak hasarları hayvanların, genellikle de kemirgenlerin kemik iliği ve/veya çevresindeki kan hücrelerinden alınan örneklerin incelenmesiyle yapılır (77).

Anöploidi uyaran etmenler, iç iplikçiklerinde işlev bozukluklarına ve sentromer bölünmesinde hatalara yol açarak, klastojenler ise kromozom kırıkları oluşturarak, MÇ oluşumuna neden olur. MÇ yöntemi, kemik iliği, periferik kan lenfositleri ve yanak epitel hücrelerine uygulanan en önemli sitogenetik yöntemlerden biridir. MÇ yöntemi bölünemeyen hücreler veya bölünme kinetiği bilinmeyen/kontrol edilemeyen hücrelerde kullanılamaz (85).

MÇ'ler meydana gelen hasar nerede olursa olsun hücre bölünmesi süresince oluşmaktadır (66). MÇ sayısındaki artış, bazı etken ve maddelerin hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilmektedir (93).

Son yarım asırda özellikle kimyasal ve fiziksel ajanların sebep olduğu sitogenetik hasarın bir göstergesi olarak yararlanılan MÇ çalışmalarının uygulaması

hızla artmaktadır. Günümüzde MÇ testi genotoksik, sitotoksik ve karsinojenik ajanların hücre genomu üzerine olumsuz etkilerinin tespitinde başarıyla uygulanmaktadır (71). DNA kromozomlarında hasara yol açabilecek fiziksel etkenlerin (UV ve IR radyasyon gibi) ve her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve karsinojenik potansiyellerinin tespitinde kullanılabilen MÇ testi, bunun yanı sıra bazı ilaçların piyasaya sürülmeden önce olası toksik etkilerinin ve güvenilirliğinin araştırılmasında da kullanılabilmektedir. Ayrıca kanserin izlenmesinde bir biyoizleme testi olarak MÇ testi uygulanmaktadır (66).

Kanser genetiği üzerine yapılan çalışmalarda da MÇ testi hücrelerde meydana gelen morfolojik bozuklukların, kromozom kırıklarının, premalign değişikliklerin tespitinde bir biyo-gösterge olarak yararlanılmaktadır. Karsinojenlere maruz kalmış bireylerde artmış kanser riskini belirlemek amacıyla da MÇ testinden yararlanılabilir (66).

Sitokinezi bloke edilmiş MÇ yöntemi, *in vivo* memeli eritrositlerinde (Test no: 474) ve *in vitro* memeli hücrelerinde (Test no:487) OECD tarafından valide bir yöntem olarak kabul edilmiştir (66).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Planlanan bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2015/18-02, GO-15/86-05) (Bkz. EK 1).

Çalışmada, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne başvuruda bulunmuş aktif olarak kaynak işçiliğine devam eden 48 erkek işçi çalışma grubu olarak seçilmiştir. Çalışmada yer alan tüm kaynak işçilerine gönüllü onam formları, çalışma hakkında bilgilendirilerek ve açıklama yapılarak imzalatılmıştır (Bkz. EK 2). Daha sonra bireylerden yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, sigara, alkol ve ilaç kullanımları, geçirilen hastalıklar, iş geçmişi, koruyucu ekipman (gözlük, maske, eldiven ve özel elbise) kullanımı, çalışma süreleri ile kendileri ve ailelerindeki kanser ilişkili hastalık geçmişi ile ilgili soruları içeren anket formlarını yüz yüze görüşme ile doldurmaları istenmiştir (Bkz. EK 3).

Çalışmada yer alan işçilerde en az 1 yıldır aktif olarak kaynak işçiliği yapmakta olma şartı aranmıştır. 1 yıldan daha kısa süredir kaynakçılık yapan, kanser hikayesi bulunan ya da kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış, 18 yaşından küçük, kronik hastalığı bulunan ve kaynak gazına maruz kalmamış işçiler çalışma grubu kapsamına alınmamıştır.

Kontrol grubu; kaynak gazına maruziyeti bulunmayan, yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları ve yaşam koşulları yönünden işçi grubuna benzer şekilde, eşleştirilmiş ofis (masa başı iş) çalışanları arasından seçilmiştir.

Deneyler esnasında sonuç alınan 48 işçinin verileri değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak, işçi grubu ile benzer yaş ve çalışma sürelerine sahip bireyler belirlenerek, kontrol grubu olarak tayin edilmiş, işçi grubu ile de eşleşen 48 kişi değerlendirilmiştir.

### 3.2. Çalışma Grubundan Biyolojik Örneklerin Alınması

Çalışmada biyolojik örnek olarak, kan ve yanak epitel sürüntüsü kullanılmıştır.

Kan örnekleri heparinli vakumlu tüplere, yanak epitel sürüntüleri ise ıslak lamlara alınmıştır. Tüm örneklerin alım işlemleri uzman hekim gözetiminde, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Toplanan kan ve yanak epitel sürüntü örnekleri, gerekli işlemlerin yapılabilmesi için soğuk zincir ile mümkün olan en hızlı şekilde Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na getirilmiştir.

### 3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

|                                                               |               |
|---------------------------------------------------------------|---------------|
| Aktif Kömür                                                   | Merck         |
| Dimetil Sülfoksit (DMSO)                                      | Sigma-Aldrich |
| Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA)                               | Sigma         |
| Etidiyum Bromür (EtBr)                                        | Sigma-Aldrich |
| Etil Alkol (Etanol)                                           | Sigma-Aldrich |
| Etilendiamin Tetraasetik Asit Disodyum (Na <sub>2</sub> EDTA) | Sigma         |
| Fast Green Boyası                                             | Sigma         |
| Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik (PBS) Tableti                | Sigma         |
| Hidroklorik Asit (HCl) (1 N)                                  | Merck         |
| Histopaque-1077                                               | Sigma         |
| İmmersiyon Yağı                                               | Merck         |
| Ksilen                                                        | Sigma         |
| Metil Alkol (Metanol)                                         | Sigma-Aldrich |
| N-Lauril Sarkosinat Sodyum Tuzu                               | Sigma-Aldrich |
| Normal Erime Noktalı Agar (NMPA)                              | Sigma         |

|                                       |               |
|---------------------------------------|---------------|
| Pararosanilin Hidroklorür             | Sigma         |
| Sodyum Klorür (NaCl)                  | Sigma         |
| Sodyum Hidroksit (NaOH)               | Sigma-Aldrich |
| Sodyum Bisülfid (NaHSO <sub>3</sub> ) | Sigma         |
| Tris                                  | Sigma         |
| Triton X-100                          | Sigma         |

### 3.4. Kullanılan Araç ve Gereçler

|                               |                     |
|-------------------------------|---------------------|
| Buz Kırma Makinesi            | Scotsman            |
| Buzdolabı                     | Beko                |
| Comet Bilgisayar Yazılımı 3.0 | Perceptive Software |
| Deiyonize Su Cihazı           | Barnstead           |
| Derin Dondurucu (-20°C)       | Ariston             |
| Derin Dondurucu (-80°C)       | Revco               |
| Distile Su Cihazı             | Mes                 |
| Elektroforez                  | Biometra Analitik   |
| Elektroforez Güç Kaynağı      | Power Pack P25      |
| Etüv                          | Dedeoğlu            |
| Floresan Mikroskop            | Leica               |
| Hassas Terazî                 | Mettler Toledo      |
| Inverted Mikroskop 1X71       | Leica               |
| Lam (26x76 mm)                | Marienfeld          |
| Lamel (24x60 mm)              | Marienfeld          |
| Manyetik Karıştırıcı 7801     | Stuart Scientific,  |

|                                                      |                          |
|------------------------------------------------------|--------------------------|
| Mikrodalga Fırın                                     | Dottingen, M-21          |
| Mikropipetler                                        | Vestel                   |
| (1-10 µl, 0,5-40 µl, 40-200 µl, 200-1000 µl, 1-5 ml) | Finnpipette, Gilson,     |
| Mikrosantrifüj                                       | Biohit, Eppendorf        |
| pH Metre                                             | Hettich                  |
| pH Metre Elektrotu                                   | NEL pH980                |
| Santrifüj                                            | Hanna HI 1131            |
| Sayım Lamı (Neubauer improved)                       | TD3 Centrifuge, Janetzki |
| Sekiz Kanallı Mikropipet (50-300 µl)                 | T30                      |
| Soğutmalı Santrifüj                                  | Marienfeld               |
| Steril Enjektör (2 ve 10 ml'lik)                     | Eppendorf                |
| Steril Kabin                                         | Rotina 420R              |
| Su Banyosu                                           | Set inject               |
| Terazi                                               | Heraus                   |
| Termometre                                           | Termal Laboratuvar       |
| Ultrasonik Banyo                                     | Aletleri                 |
| Vorteks                                              | Schimidzu Libror EB-     |
| Yatay Çalkalayıcı                                    | 330D                     |
|                                                      | İsolab                   |
|                                                      | Transsonic 460/H         |
|                                                      | Heidolph Reax 2000       |
|                                                      | Edmund Bühler            |

### 3.5. Hazırlanan Çözeltiler

#### 3.5.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

##### 200 mM Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ) Çözeltisi

14,89 g  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  200 ml distile suda çözüldü. pH 10'a ayarlandı. Oda sıcaklığında saklandı.

##### Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA) Çözeltisi

125 mg LMPA sıcak su banyosu kullanılarak 25 ml PBS içerisinde çözüldü. Küçük hacimler halinde buzdolabında saklandı.

##### Elektroforez Tampon Çözeltisi

1705 ml soğuk distile su, 52,8 ml 10 N NaOH ve 8,8 ml 200 mM EDTA çözeltisi karıştırıldı. Deney günü taze hazırlandı.

##### Etanol Çözeltisi (%50)

% 99,8'lik mutlak etanol çözeltisinden 150,3 ml alındı, son hacim distile suyla 300 ml'ye tamamlandı.

##### Etanol Çözeltisi (%75)

% 99,8'lik mutlak etanol çözeltisinden 225,5 ml alındı, son hacim distile suyla 300 ml'ye tamamlandı.

##### Etidiyum Bromür (EtBr) Çözeltisi

10 mg EtBr 50 ml distile suda çözülerek 200  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik stok EtBr çözeltisi hazırlandı.

Boyama sırasında bu stok çözeltiden 1 ml alınıp distile suyla 10 ml'ye tamamlanarak

20  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'lik EtBr çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklandı.

### **Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik Çözeltisi (PBS)**

1 PBS tableti 200 ml distile suda çözüldü. 4°C’de saklandı.

### **Normal Erime Noktalı Agar (NMPA) Çözeltisi**

500 mg NMPA sıcak su banyosunda 50 ml PBS içerisinde çözüldü. Küçük hacimler halinde 4°C’de saklandı.

### **Nötralizasyon Tampon Çözeltisi**

48,5 g Tris 750 ml distile suda çözülüp çözelti pH’sı 7,5’a ayarlandı. Çözeltinin son hacmi distile su ile 750 ml’ye tamamlandı. Oda sıcaklığında saklandı.

### **Stok Lizis Çözeltisi**

146,1 NaCl, 37,2 g Na<sub>2</sub>EDTA ve 1,2 g Tris 500 ml distile suda çözüldü. 10 g NaOH eklenip çözelti pH’sı 10’a ayarlandı. 10 g N-Lauril sarkosinat sodyum tuzu eklendi.

Çözeltinin son hacmi distile su ile 890 ml’ye tamamlanıp maddeler çözününceye kadar karıştırılarak stok lizis çözeltisi hazırlandı. Çözelti oda sıcaklığında saklandı.

### **Lizis Çözeltisi**

178 ml stok lizis çözeltisi, 2 ml Triton X-100 ve 20 ml DMSO karıştırıldı. Çözelti deney günü taze hazırlandı, kullanılacağı zamana kadar 4°C’de bekletildi ve deney sırasında soğuk çözelti kullanıldı.

## **3.5.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler**

### **Metanol Çözeltisi (%80)**

% 99,8’lik metanol çözeltisinden, 80,16 ml alındı, distile su ile 100 ml’ye tamamlanarak iyice karışması sağlandı.

### **Fast Green Boya Çözeltisi**

0,5 g Fast Green boyası 100 ml %99,8'lik etanolde çözöldü. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişede oda ısısında saklandı.

### **Feulgen Reaktifi**

Alüminyum folyo ile kaplanmış erlen içinde 1 g pararosanilin 100 ml kaynar distile suda çözöldü. Sıcaklığın 60°C'ye inmesi beklendikten sonra çözelti filtre kağıdından süzölerek içine 20 ml 1 N HCl ve 2 g sodyum bisölfit eklendi. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişeye alınarak ağzı kapatıldı ve oda ısısında karanlıkta bekletildi. 24 saat sonra içine 300 mg aktif kömür ilave edilerek 1 dk iyice çalkalandı. Çözelti alüminyum folyo ile kaplı bir şişeye filtre kağıdından süzölerek aktarıldı. Kapağı sıkıca kapatılan çözelti gerektiğinde kullanılmak üzere 4°C'de saklandı.

### **1 N HCl Çözeltisi**

83 ml %37'lik HCl distile suyla 1 lt'ye tamamlandı.

### **3.6. Örneklerin Hazırlanması**

Bireylerden alınan kan örneklerinden, tek hücre jel elektroforezi (Comet) yönteminde kullanılmak üzere lenfosit elde edilmiştir.

Heparin içeren kan tüplerine alınan 5 ml kan örneği steril tüplerde, 5 ml PBS ile 1:1 oranında seyreltildi. 2 ml Ficoll (Histopaque-1077) üzerine seyreltilmiş kan örneği pastör pipetiyle yavaşça yayıldı. Ficoll-kan karışımı 25°C'de 2300 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonunda Ficoll üzerindeki interfazda ince bir tabaka halinde bulunan lenfositler pastör pipetiyle dikkatle alındı. Lenfositler steril tüpe konuldu ve lenfositler üzerine PBS eklendi. Lenfosit-PBS karışımı 25°C'de 2300 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Santrifüj sonunda süpernatant atıldı ve çöken lenfositlere 1 ml PBS eklendi, pastör pipetiyle yavaşça karıştırılarak homojen bir çözelti olması sağlandı.

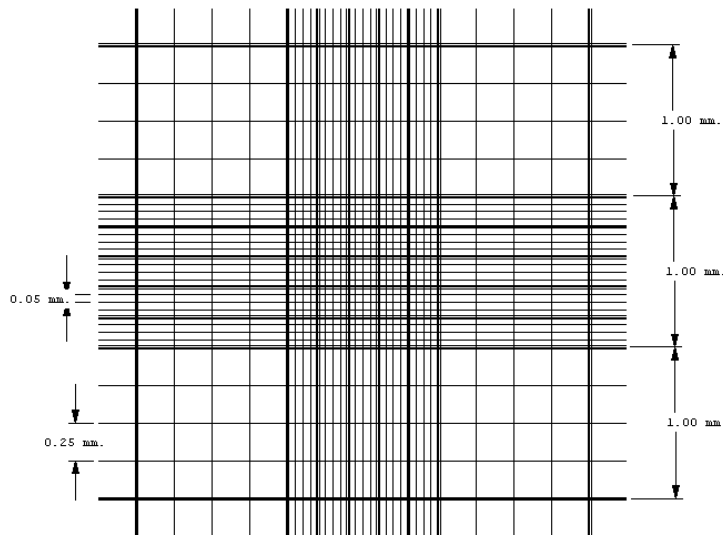
### 3.7. Yöntemler

#### 3.7.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (Comet) Yöntemi

- Kan ve izole lenfositlerden 100 µL bir ependorf tüpe aktarıldı ve üzerine 900 µL tripan mavisi çözeltisi (%0,4 a/h) eklenerek iyice karıştırıldı (Dilüsyon faktörü:10).
- Neubauer sayım lamı üzerine lamel kapatıldı. Yaklaşık 10 µl hücre süspansiyonu tripan mavisi karışımı bekletilmeden sayım lamına uygulandı.
- Işık mikroskobu altında, Neubauer sayım lamını oluşturan dört karenin kenar çizgileri hariç üzerlerindeki parlak ve renksiz olan yaşayan hücreler soldan sağa ve yukarıdan aşağıya gidilerek sayıldı (Şekil 3.1.). Hücre sayımının doğru ve kesin bir şekilde yapılabilmesi için ideal olarak her işlemde 200 ve üzeri hücre sayıldı.

Yaşayan hücrelerin konsantrasyonunu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$ml'deki Yaşayan Hücre Sayısı = \frac{\text{Toplam Hücre Sayısı}}{4} \times 10,000 \times 10$$



Şekil 3.1. Naubauer sayım lamı

- Sayılan hücreler her bir lamda 10.000-20.000 arasında hücre olacak şekilde hesaplanarak 37°C±0,5°C'de eritilmiş 100 µl %0,5'lik LMPA, 50 µl hücre

süspansiyonu ile karıştırıldıktan sonra önceden %1'lik NMPA çözeltisine daldırılıp kaplanmış lamlara yayıldı ve üzerine lamel kapatıldı.

- Lamlar buzlu yüzey üzerinde 5 dakika bekletilerek agarın katılaşması sağlandı.
- Agarın katılaşmasının ardından lam üzerindeki lamel zedelenmeden alındı.
- Lamlar daha önceden hazırlanıp buzdolabında bekletilen soğuk lizis çözeltisine daldırılıp en az 1 saat süreyle buzdolabında bekletildi.
- Elektroforez işlemi için tank soğuk elektroforez çözeltisi ile dolduruldu.
- Lizis işleminin ardından lamlar aralık bırakmayacak ve agar yayılan kısımları üste gelecek şekilde elektroforez tankının içine yerleştirildi.
- Lamlar, elektroforez küvetinin içerisinde akım uygulamadan 20 dakika bekletildi.
- Ardından 25 V ve 300 mA akım uygulayarak 20 dakika elektroforez uygulandı.
- Elektroforez işlemi bittikten sonra alınan lamlar 5 dakika distile suda, takiben 15 dakika nötralizasyon tampon çözeltisinde bekletildi.
- 15 dakika sonunda lamlar sırasıyla 5'er dakika %50'lik, %75'lik ve %99'luk etanol çözeltisinde tutuldu ve okuma öncesinde lamlar kurumaları için en az 1 gün bekletildi.
- Okuma sırasında lamların üzerine 60 µl 20 µg/ml EtBr çözeltisi ilave edildi.
- Her lamda 100 hücre floresan mikroskobunda bilgisayar programı (Comet Analyses Software Version 3.0, Kinetic Imaging Ltd., Liverpool, UK) yardımıyla değerlendirilerek DNA hasar derecesi kuyruk yoğunluğu olarak değerlendirildi.
- Tüm bu işlemler ek bir DNA hasarını önlemek üzere karanlıkta yapıldı.

### 3.7.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek Yöntemi

- Islak tahta spatül yardımıyla, ağzını su ile çalkalamış bireylerden 2'şer adet yanak epiteli sürüntü şeklinde alındı. Sürüntü alınmadan önce, keratinize dokunun temizlenmesi amacıyla tahta spatül ile temizleme yapıldı.
- Alınan sürüntü distile su ile ıslatılmış lamalar üzerine yayılarak, oda sıcaklığında kuruması sağlandı.
- Lamlar % 80 metanol içerisinde 10 dakika bekletilip, tekrar kurutularak sabitleme işlemi yapıldı.
- Lamlar oda sıcaklığında 1 N HCl içerisinde 2 dakika tutuldu. Daha sonra su banyosunda, önceden 60°C'ye ayarlanmış 1 N HCl içerisinde 10 dakika bekletildi.
- Lamlar oda sıcaklığında 10 dakika soğumaya bırakıldı.
- Tekrar oda sıcaklığındaki 1 N HCl'de 2 dakika bekletildi, sonra distile su ile yıkandı.
- Suyun süzülmesi ve lamaların kuruması için 10 dakika beklenildi.
- Tamamen kurutulan lamalar, alüminyum folyo kaplı, kuru şalelerin içerisindeki Feulgen boyasında 90 dakika, karanlıkta, oda sıcaklığında bekletilerek boyandı.
- Boyama işlemi sonrasında lamalar distile su içerisinde 5 dakika bekletilerek yıkandı, sonra kurutuldu.
- Kurutulan lamalar Fast Green boya çözeltisinde 5-10 saniye tutuldu.
- Daha sonra iki ayrı şalede yer alan saf etanolden geçirilerek Fast Green boyası uzaklaştırıldı.
- Boyama işlemi sonrasında lamalar iyice kurutuldu. Kuru lamalar çeker ocak altında ksilen içerisinde 10 dakika bekletilerek boya sabitlendi.
- Sabitleme işlemi sonrasında lamalar iyice kurutuldu.
- Boyanan preparatlarda her birey için 2000 hücrede MÇ sıklıkları ve diğer anomaliler ışık mikroskobu altında, Tolbert ve ark. kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçlar sıklık cinsinden ifade edilmiştir.

### 3.8. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi, SPSS for Windows 20.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygun dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testiyle, varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırılmıştır.

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterilmiştir.

Normal dağılım gösteren gruplar arasındaki farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi, ikiden çok grup olduğunda ise ANOVA testi ile yapılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasında farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup olduğunda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Çoklu karşılaştırmalar için varyanslar homojen olduğunda post-hoc LSD testi, varyanslar homojen olmadığına ise post-hoc Tamhane's T2 testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler Pearson Ki kare testi ile incelenmiştir. Değişkenler arası ilişki dağılımın türüne göre Pearson ve Spearman korelasyon yöntemiyle incelendi.

$p < 0,05$  için sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bilgiler

Bu çalışma Ankara Meslek Hastalıkları hastanesi ile ortak yürütülmüştür. Hastanenin Ankara'da olmasının da etkisiyle kaynak işçilerinin tamamı Ankara'da ve civar illerde yaşayan ve sadece kaynak işçisi olarak çalışan erkek işçilerden oluşmuştur. Buna bağlı olarak kontrol grubunun tamamı da Ankara'da yaşayan, kaynak maruziyeti olmayan, ofis çalışanı olan gönüllü erkeklerden oluşturulmuştur. İşçi ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Çalışmada yer alan kaynak işçilerinin yaş ortalaması  $36,47 \pm 8,94$  (ortalama  $\pm$  SS) şeklinde saptanmıştır. Çalışmada yer alan kaynak işçilerinin %64,6'sının sigara öyküsü bulunmaktadır. %35,4'ü ise hiç sigara kullanmadığını beyan etmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise  $39,83 \pm 9,166$  (ortalama  $\pm$  SS) şeklindedir. Kontrol grubunun %29,2'sinin sigara öyküsü bulunmaktadır. %70,8'i ise hiç sigara kullanmadığını beyan etmiştir. İşçi grubundan sadece 8 kişi (%16,7) alkol kullandığını ifade ederken, kontrol grubunun tamamı alkol kullanmadığını beyan etmiştir.

Kaynak işçilerinin çalışma süreleri incelendiğinde, 0-16 yıl arası çalışan işçi sayısı 30 (%62,5), 17-32 yıl arası çalışan işçi sayısı 18 (%37,5) olmuştur.

Çalışmada ayrıca işçilerin koruyucu ekipman kullanımları da irdelenmiştir. Eldiven kullanımı sorgulandığında çalışmada yer alan işçilerin tamamı eldiven kullandıklarını ifade etmişlerdir. Çalışmaya katılan işçilerin % 6,25'i maske kullanmadığını beyan etmiştir. %2,08'i ise gözlük kullanmadığını beyan etmiştir.

Çalışmada yer alan kaynak işçileri ve kontrol grubunda yer alan ofis çalışanlarının tamamı erkek bireyler olduğun için, cinsiyet ile genotoksik hasar arasındaki ilişki bu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir. Kaynak işçileri ve ofis çalışanlarının tamamı Ankara ve civar illerde yaşamını sürdüren bireyler olduğu için yaşanan yer de genotoksik hasar ile ilişkisi bu çalışma kapsamında değerlendirilmeyen kriterlerdendir.

**Tablo 4.1.** İşçi ve kontrol gruplarına göre bireylerin temel demografik özellikleri

| <b>Değişkenler</b>                | <b>Kontrol Grubu<br/>(n=48)</b> | <b>İşçi Grubu (n=48)</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| <b>Yaş (yıl) *</b>                | 39,83 ± 9,166                   | 36,47 ± 8,94             |
| <b>Yaş Grupları</b>               |                                 |                          |
| 18-34                             | 29,58 ± 2,52 (%39,58)           | 28,05 ± 4,25 (%39,58)    |
| ≥35                               | 46,55 ± 4,32 (%60,42)           | 35,62 ± 5,35 (%60,42)    |
| <b>Sigara Öyküsü</b>              |                                 |                          |
| Yok                               | 34 (%70,8)                      | 17 (%35,4)               |
| Var                               | 14 (%29,2)                      | 31 (%64,6)               |
| <b>Alkol Öyküsü</b>               |                                 |                          |
| Yok                               | 48 (%100)                       | 40 (%83,3)               |
| Var                               | 0 (%0)                          | 8 (%16,7)                |
| <b>Çalışma Süresi</b>             |                                 |                          |
| 0-16 yıl                          |                                 | 30 (%62,5)               |
| 17-32 yıl                         |                                 | 18 (%37,5)               |
| <b>Koruyucu Ekipman Kullanımı</b> |                                 |                          |
| <b>Eldiven</b>                    |                                 |                          |
| Hayır                             |                                 | 0 (%0,0)                 |
| Bazen                             |                                 | 0 (%0,0)                 |
| Evet                              |                                 | 48 (%100,0)              |
| <b>Maske</b>                      |                                 |                          |
| Hayır                             |                                 | 3 (%6,25)                |
| Bazen                             |                                 | 0 (%0,0)                 |
| Evet                              |                                 | 45 (%93,75)              |
| <b>Gözlük</b>                     |                                 |                          |
| Hayır                             |                                 | 1 (%2,08)                |
| Bazen                             |                                 | 0 (%0,0)                 |
| Evet                              |                                 | 47 (%97,92)              |

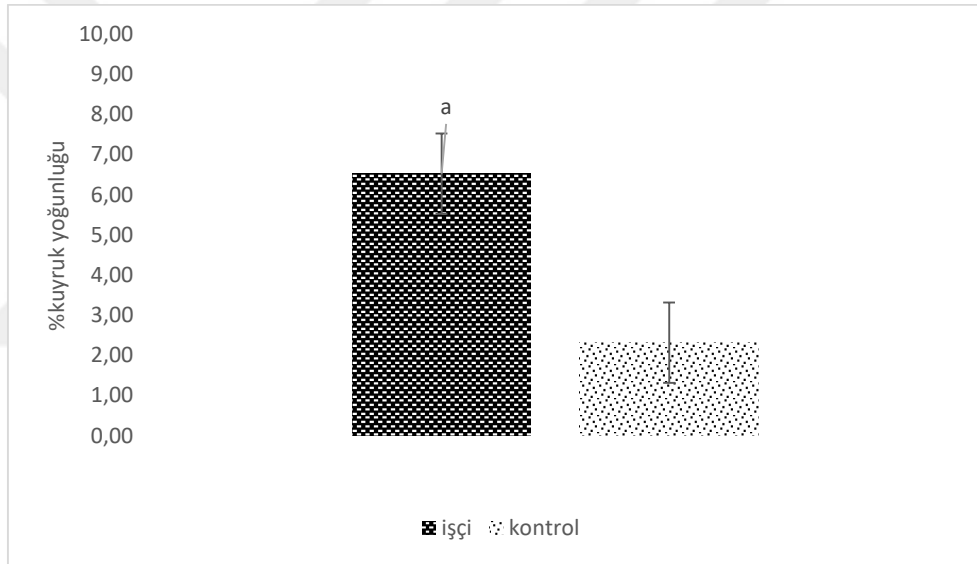
\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

## 4.2. Genotoksisite Testlerine İlişkin Bulgular

### 4.2.1. Tek Hücre Jel Elektrophorez (Comet) Yöntemine İlişkin Bulgular

#### 4.2.1.1 Lenfosit DNA'sına İlişkin Bulgular

Tek hücre Jel Elektrophorez (Comet) yöntemi ile yapılan çalışmada; kuyruk yoğunluğu üzerinden değerlendirilen DNA hasarının işçilerin lenfositlerinde, kontrol grubundaki bireylerin lenfositlerindeki DNA hasarından önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.2.) (Şekil 4.1.).

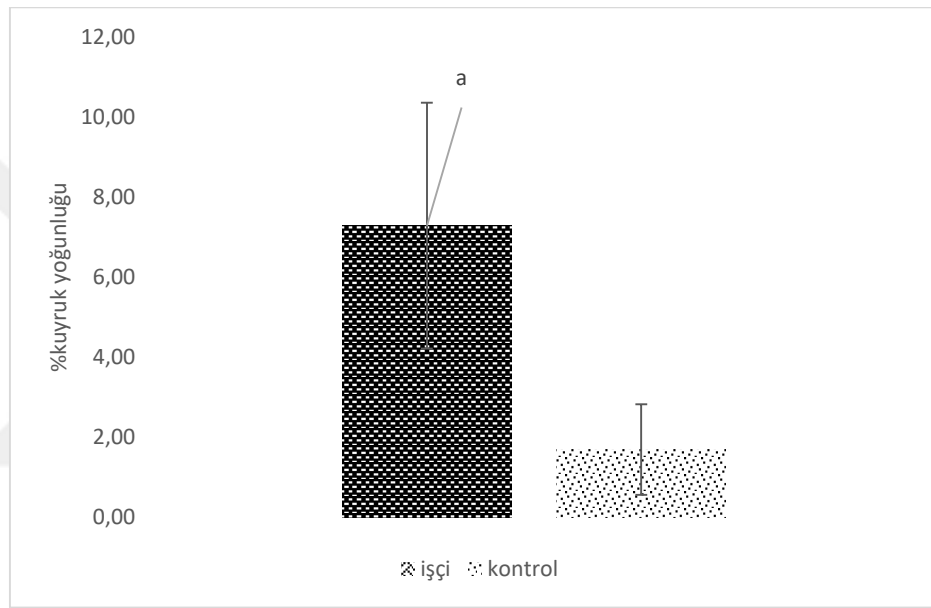


**Şekil 4.1.**– İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı farkını gösterir grafik

\* Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

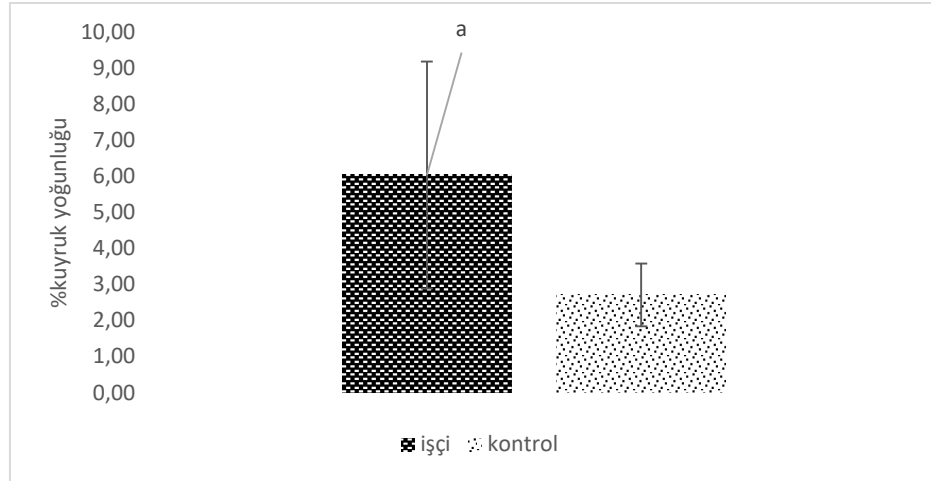
İşçilerin yaşlarının lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, 35 yaş üzerindeki işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarının 35 yaş altı yaş grubundaki işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.2.).

Kontrol grubu ile işçi grubu karşılaştırıldığında ise aynı yaş grupları arasında, kontrol grubu ile işçi grubu arasındaki istatistiki fark, tüm yaş gruplarında anlamlı olup, işçi gruplarında kontrol gruplarına göre daha fazla DNA hasarı tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4) (Şekil 4.2.a, 4.2.b). Bu sonuç çalışmada yer alan bireylerin ayrıldığı 18-34 yaş arası grupta da 35 yaş ve üzeri grupta da aynı şekilde elde edilmiştir. Her iki yaş grubunda da işçilerin lenfositlerinde DNA hasarı kontrol grubuna göre daha fazla tespit edilmiş olup, anlamlı fark göstermektedir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.2.).



**Şekil 4.2.a** – “18 – 34” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı

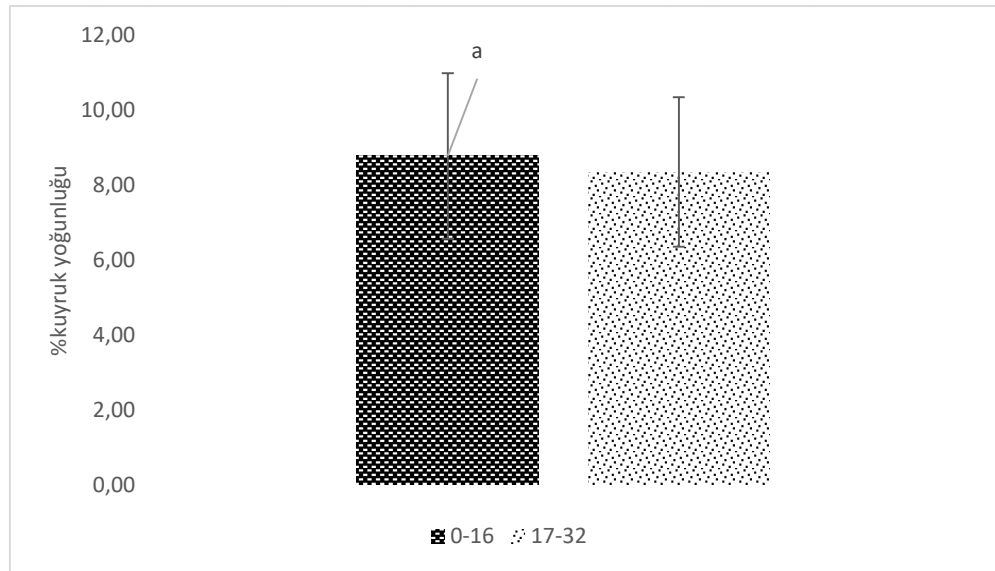
\*Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.2.b** “≥ 35” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı

\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).

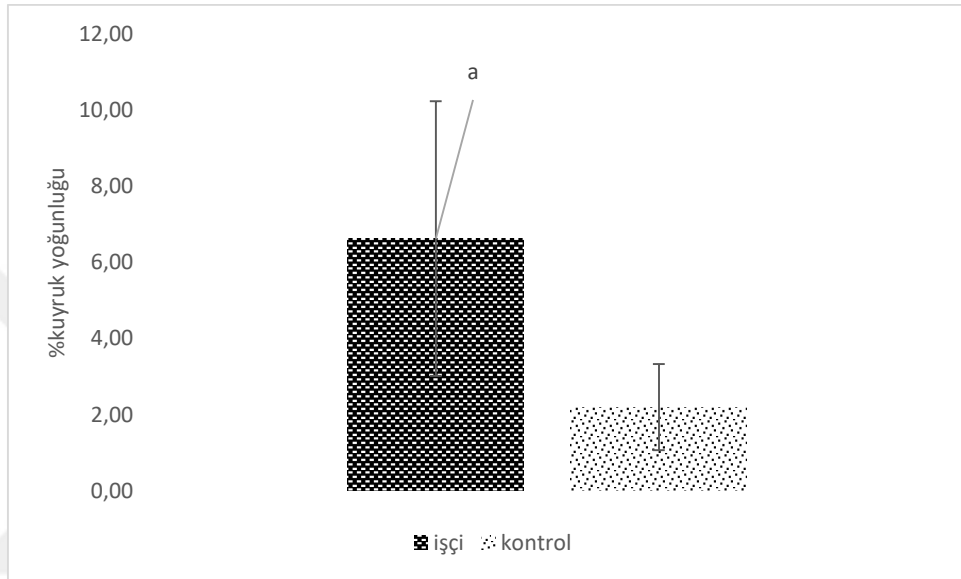
İşçilerin çalışma sürelerinin lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresinin DNA hasarında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür (Şekil 4.3.).



**Şekil 4.3.** İşçilerde çalışma süreleri grupları arasında lenfositlerde DNA hasarı

\* Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Çalışma sürelerine karşılık lenfositlerde tespit edilen DNA hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ).

Sigara kullanan işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarının, kullanmayan işçilerdeki DNA hasarına göre daha fazla olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sigara kullanımı olan kontrol grubu ile işçi grubu kıyaslandığında işçi grubunda daha fazla hasar tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.2.) (Şekil 4.4.).



**Şekil 4.4.** Sigara kullanan işçi ve kontrol grubu arasında lenfositlerde DNA hasarı

\* Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Sigara içen işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; lenfositlerde tespit edilen DNA hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

Alkol kullanan işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı ile, kullanmayan işçilerdeki DNA hasarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda alkol kullanımı beyan eden hiç denek olmadığından, alkol kullanan işçi ve kontrol grupları arasında bir kıyaslama yapılamamıştır.

Koruyucu ekipman kullanımının işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarına etkisinin incelenebilmesi için işçilere eldiven, maske ve gözlük kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. Çalışmaya katılan 48 işçinin tamamı eldiven kullandığını, 1'i gözlük kullanmadığını, 3'ü maske kullanmadığını ifade etmiştir. Eldiven kullanmadığını beyan eden hiçbir işçi olmadığından eldiven kullanımının

DNA hasarına etkisi değeriendirilememiştir. Gözlük ve maske kullanımının etkisi de sadece sırasıyla bir ve üç işçi tarafınca kullanılmadığı beyan edildiği için istatistiksel olarak değeriendirilmesi uygun görülmemiştir.



**Tablo 4.2.** İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular \*

| Değişkenler                       | Kuyruk Yoğunluğu     |                          |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|
|                                   | Kontrol Grubu (n=48) | İşçi Grubu (n=48)        |
| <b>Yaş Grupları</b>               |                      |                          |
|                                   | 2,316 ± 1,099        | 6,52 ± 3,13 <sup>#</sup> |
| 18-34                             | 1,69 ± 1,13          | 7,28 ± 3,07              |
| ≥35                               | 2,71 ± 0,87          | 6,04 ± 3,15              |
| <b>Sigara Öyküsü</b>              |                      |                          |
| Yok                               | 2,197 ± 1,134        | 6,34 ± 2,17              |
| Var                               | 2,605 ± 0,986        | 6,62 ± 3,61              |
| <b>Alkol Öyküsü</b>               |                      |                          |
| Yok                               | 0,000 ± 0,000        | 5,86 ± 1,74              |
| Var                               | 2,31 ± 1,09          | 6,65 ± 3,35              |
| <b>Çalışma Süresi</b>             |                      |                          |
| 1-16 yıl                          |                      | 7,23 ± 3,52              |
| 17-32 yıl                         |                      | 5,73 ± 2,49              |
| <b>Koruyucu Ekipman Kullanımı</b> |                      |                          |
| <b>Eldiven</b>                    |                      |                          |
| Hayır                             |                      | 0**                      |
| Bazen                             |                      | 0                        |
| Evet                              |                      | 6,52 ± 3,13              |
| <b>Maske</b>                      |                      |                          |
| Hayır                             |                      | 4,36 ± 1,28              |
| Evet                              |                      | 6,587 ± 3,16             |
| <b>Gözlük</b>                     |                      |                          |
| Hayır                             |                      | 4,362 ± 0 ***            |
| Evet                              |                      | 6,57 ± 3,20              |

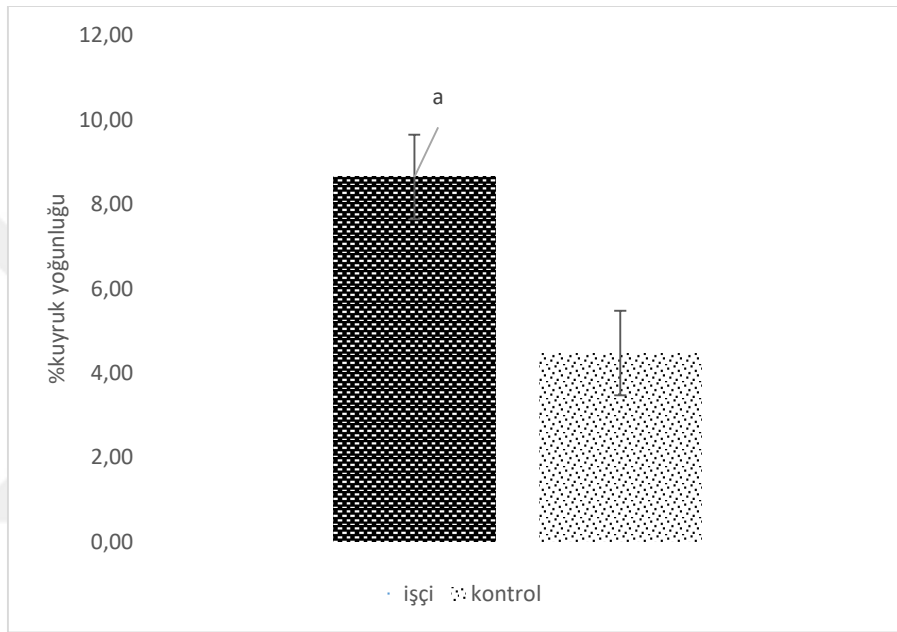
\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. <sup>#</sup> Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05). <sup>##</sup> Gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05).

\*\* Eldiven kullanmadığını beyan eden hiç örnek olmadığından değerlendirilemez.

\*\*\* Sadece 1 işçi gözlük kullanmadığını belirttiğinden sonuç istatistiksel olarak değerlendirilebilir değildir.

#### 4.2.1.2 Tam Kan DNA'sına İlişkin Bulgular

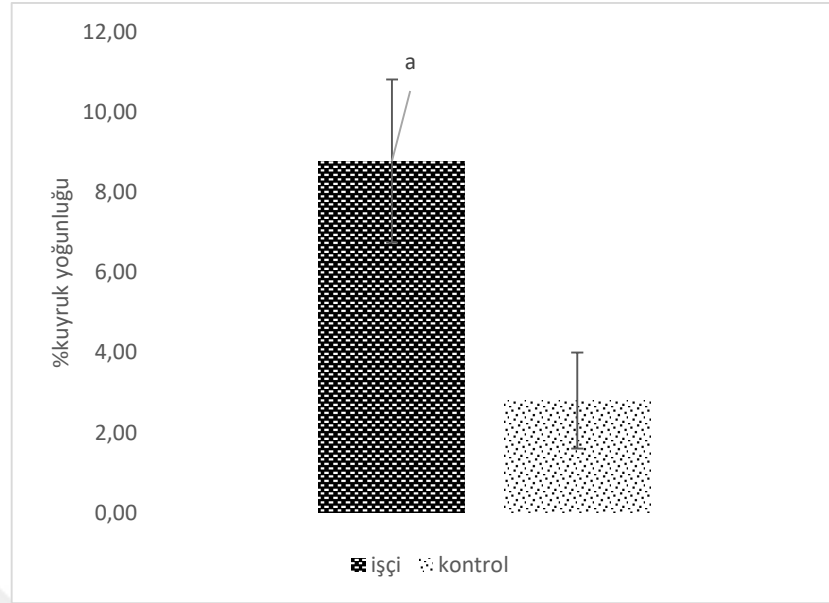
İşçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarının kontrol grubundaki bireylerin kan hücrelerindeki DNA hasarından önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.5.).



**Şekil 4.5.** İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular \*

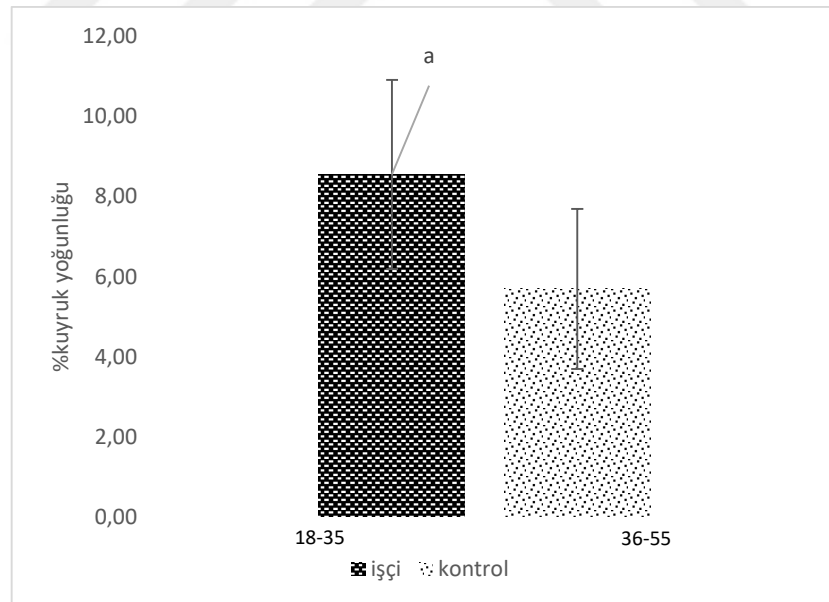
\* Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

İşçilerin yaşlarının kan hücrelerindeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, yaş artışıyla birlikte DNA hasarında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte kontrol grubundaki aynı yaş aralıklarındaki gruplar ile işçi grupları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. İşçilerdeki DNA hasarının tüm yaş gruplarında kontrol grubundan daha fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.6.a, 4.6.b).



**Şekil 4.6.a** “18 – 34” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında tam kanda DNA hasarı\*

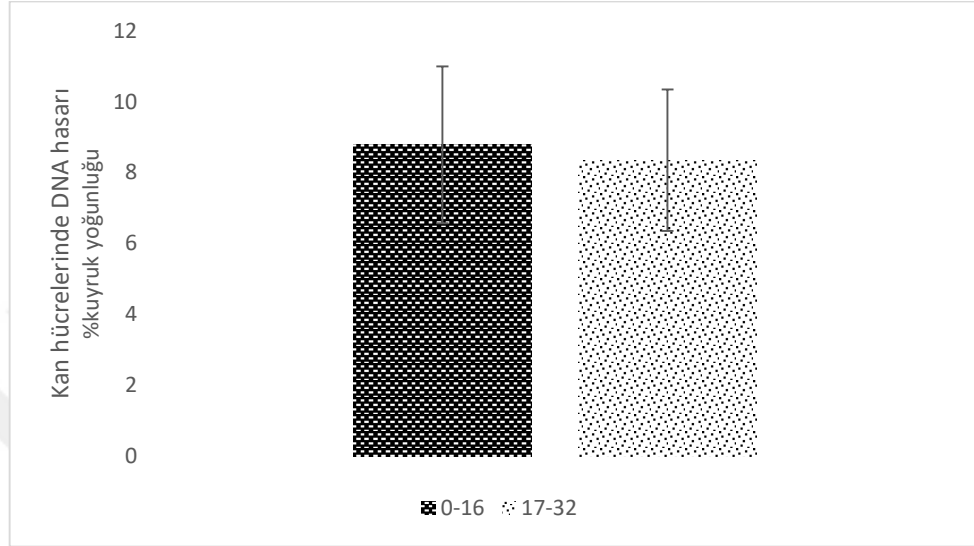
\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.6.b** “≥ 35” yaş grubunda İşçi ve Kontrol grupları arasında tam kanda DNA hasarı\*

\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

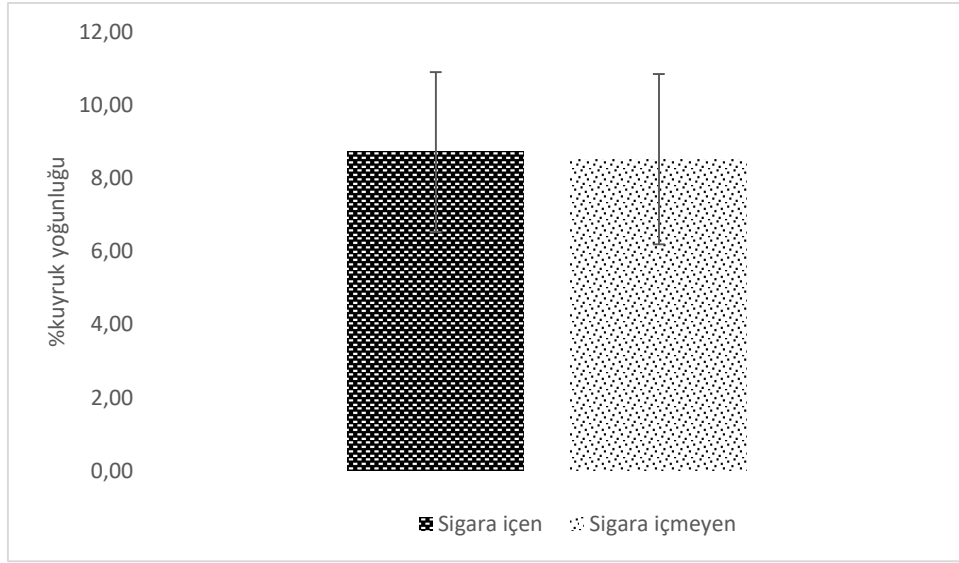
İşçilerin çalışma sürelerinin kan hücrelerindeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla birlikte DNA hasarında anlamlı bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür (Tablo 4.3.) (Şekil 4.7.).



**Şekil 4.7.** İşçilerde çalışma süreleri grupları arasında kan hücrelerinde DNA hasarı farkı

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Çalışma sürelerine karşılık lenfositlerde tespit edilen DNA hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

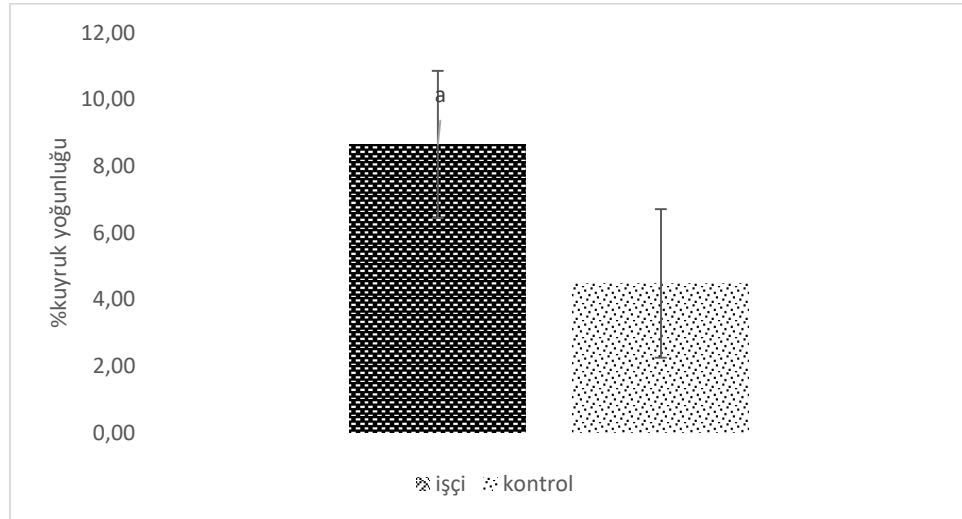
Sigara kullanan işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarının kullanmayan işçilerdeki DNA hasarına göre daha fazla olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.8.).



**Şekil 4.8.** İşçilerde sigara kullanımı ile kan hücrelerinde DNA hasarı farkı \*

\*Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # Çalışma sürelerine karşılık lenfositlerde tespit edilen DNA hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Sigara kullanımı olan kontrol grubu ile işçi grubu kıyaslandığında işçi grubunda daha fazla hasar tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.3.) (Şekil 4.9.).



**Şekil 4.9.** Sigara kullanan işçilerle sigara kullanan kontrol grubu arasında kanda DNA hasarı farkı\*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- Sigara içen işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; lenfositlerde tespit edilen DNA hasarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

Alkol kullanımının da işçilerde DNA hasarında anlamlı bir fark ortaya çıkarmadığı görülmüştür. Ancak beyan edilen alkol kullanım oranı çok düşük kaldığı için bu verinin karşılaştırılması doğru bulunmamıştır. Koruyucu ekipman kullanımının da işçilerin kan hücrelerinde görülen DNA hasarına etkisinin olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3.).



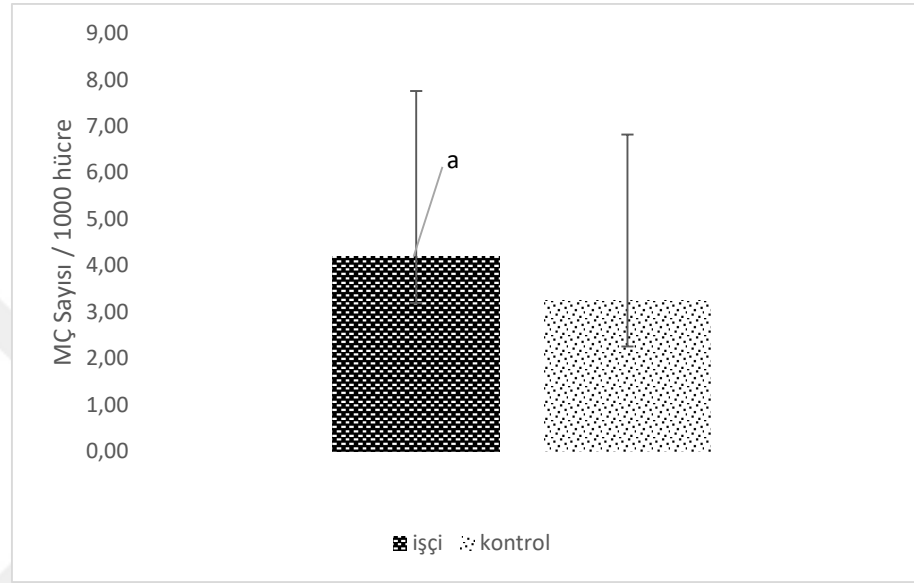
**Tablo 4.3.** İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular \*

| Değişkenler                       | Kuyruk Yoğunluğu     |                          |
|-----------------------------------|----------------------|--------------------------|
|                                   | Kontrol Grubu (n=48) | İşçi Grubu (n=48)        |
|                                   | 4,475 ± 2,228        | 8,64 ± 2,21 <sup>#</sup> |
| <b>Yaş Grupları</b>               |                      |                          |
| 18-34                             | 2,80 ± 1,20          | 8,78 ± 2,04 <sup>#</sup> |
| ≥35                               | 5,69 ± 2,00          | 8,55 ± 2,36 <sup>#</sup> |
| <b>Sigara Öyküsü</b>              |                      |                          |
| Yok                               | 4,29 ± 2,38          | 8,52 ± 2,31              |
| Var                               | 4,93 ± 1,79          | 8,72 ± 2,18              |
| <b>Alkol Öyküsü</b>               |                      |                          |
| Yok                               | 5,380 ± 2,390        | 8,74 ± 2,13              |
| Var                               | 0,000 ± 0,000        | 8,23 ± 2,63              |
| <b>Çalışma Süresi</b>             |                      |                          |
| 1-16 yıl                          |                      | 8,78 ± 2,10              |
| 17-32 yıl                         |                      | 8,35 ± 2,46              |
| <b>Koruyucu Ekipman Kullanımı</b> |                      |                          |
| <b>Eldiven</b>                    |                      | ***                      |
| Hayır                             |                      | 8,64 ± 2,21              |
| Evet                              |                      |                          |
| <b>Maske</b>                      |                      | 8,13 ± 3,34              |
| Hayır                             |                      | 8,68 ± 2,16              |
| Evet                              |                      |                          |
| <b>Gözlük</b>                     |                      | 6,64 ± 0                 |
| Hayır                             |                      | 8,56 ± 2,15              |
| Evet                              |                      |                          |

\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. <sup>#</sup> Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05). <sup>##</sup>Gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05). \*\*\* Eldiven kullanmadığını beyan eden hiç örnek olmadığından değerlendirilememiştir.

#### 4.2.2. Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemine İlişkin Bulgular

İşçilerin ve kontrol grubunun yanak içinden alınan bukkal sürüntü örnekleriyle gerçekleştirilen epitel hücrelerinde MÇ değerlendirmesinin sonucunda işçi grubundaki MÇ sayılarının kontrol grubundaki bireylerin MÇ sayısından anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4.) (Şekil 4.10.).



**Şekil 4.10.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan MÇ sayıları.\*

\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan MÇ sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).

Alkol kullanımının MÇ sayısı üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sigara kullanımının da MÇ sayısı üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. İşçilerin çalışma sürelerinin MÇ sayılarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla MÇ sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

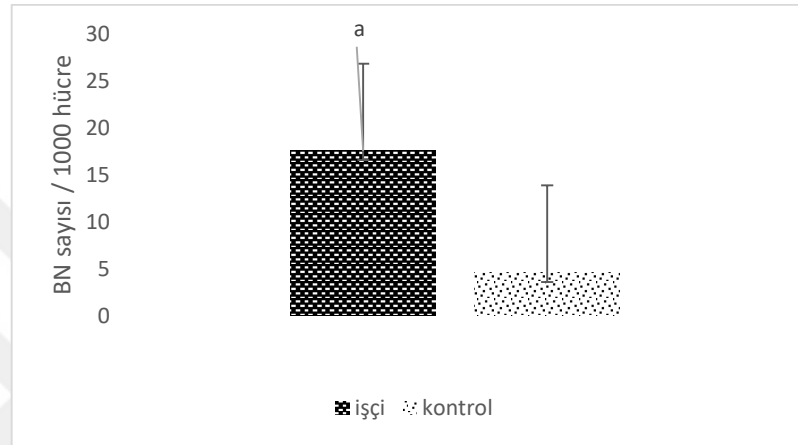
Koruyucu ekipman kullanımının MÇ sayısına etkisi incelenirken işçilerin tamamının eldiven kullandığını beyan etmesi nedeni ile eldiven kullanımı ile MÇ sayısı arasındaki ilişki incelenememiştir. Maske ve gözlük kullanımı ile MÇ sayıları arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde MÇ sayısına ilişkin bulgular \*

| Değişkenler                       | MÇ Sayısı/1000 hücre |                           |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------------|
|                                   | Kontrol Grubu (n=48) | İşçi Grubu (n=48)         |
|                                   | 3,25 ± 3,97          | 4,19 ± 3,57 <sup>##</sup> |
| <b>Yaş Grupları</b>               |                      |                           |
| 18-34                             | 2,05 ± 3,23          | 4,78 ± 3,34               |
| ≥35                               | 4,18 ± 4,30          | 3,78 ± 3,73               |
| <b>Sigara Öyküsü</b>              |                      |                           |
| Yok                               | 3,22 ± 4,29          | 5,11 ± 4,22               |
| Var                               | 3,33 ± 3,28          | 3,62 ± 3,05               |
| <b>Alkol Öyküsü</b>               |                      |                           |
| Yok                               | 3,25 ± 3,97          | 4,30 ± 3,49               |
| Var                               | 0,0 ± 0;0            | 3,62 ± 4,17 <sup>##</sup> |
| <b>Çalışma Süresi</b>             |                      |                           |
| 1-16 yıl                          |                      | 4,31 ± 3,49               |
| 17-32 yıl                         |                      | 4,00 ± 3,80 <sup>##</sup> |
| <b>Koruyucu Ekipman Kullanımı</b> |                      |                           |
| <b>Eldiven</b>                    |                      |                           |
| Hayır                             |                      | 0,0 ± 0;0                 |
| Bazen                             |                      | 0,0 ± 0;0                 |
| Evet                              |                      | 4,19 ± 3,57 <sup>##</sup> |
| <b>Maske</b>                      |                      |                           |
| Hayır                             |                      | 3,33 ± 2,51               |
| Evet                              |                      | 4,25 ± 3,65 <sup>##</sup> |
| <b>Gözlük</b>                     |                      |                           |
| Hayır                             |                      | 6,0 ± 0;0                 |
| Bazen                             |                      | 0,0 ± 0;0                 |
| Evet                              |                      | 4,38 ± 3,68               |

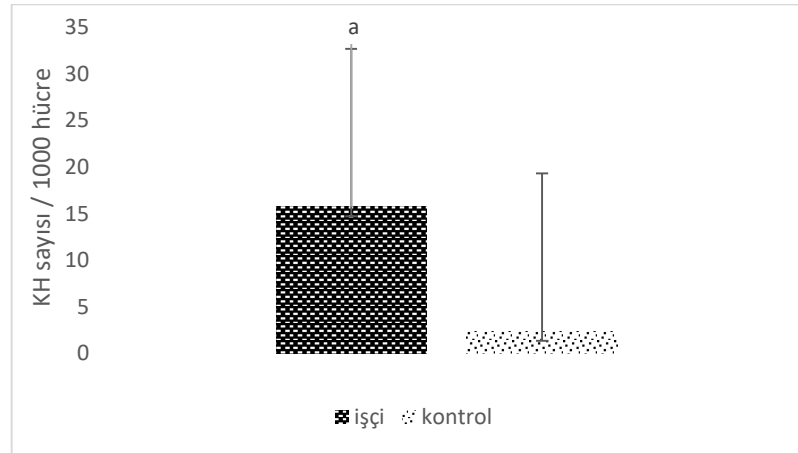
\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. <sup>#</sup> Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05). <sup>##</sup>Gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0.05).

MÇ dışındaki anormal hücre frekansları değerlendirildiğinde binüklear (BN), kondanse kromatin (KK), karyohektik (KH), karyolitik (KL) hücre frekanslarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Piknotik (PK), nükleer tomurcuk (NT) ve anormal hücre gibi diğer hücre anomalileri karşılaştırıldığında, işçi grubunda PK, NT ve anormal hücre değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmış, ancak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.5.) (Şekil 4.11 – 4.16).



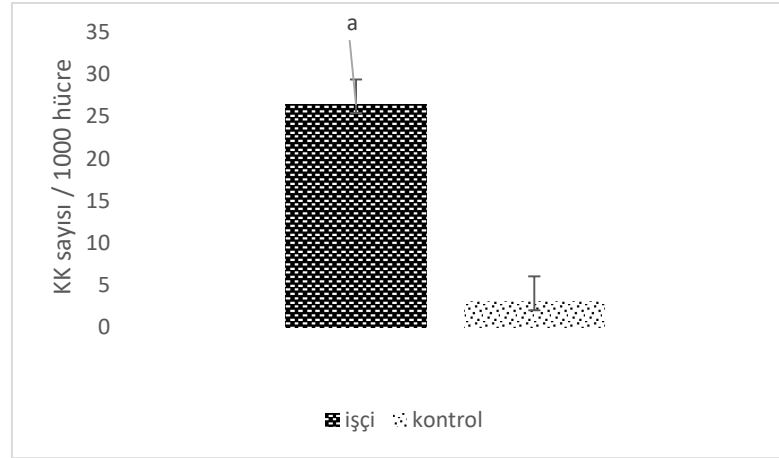
**Şekil 4.11.** – İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan BN sayıları.\*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan BN sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



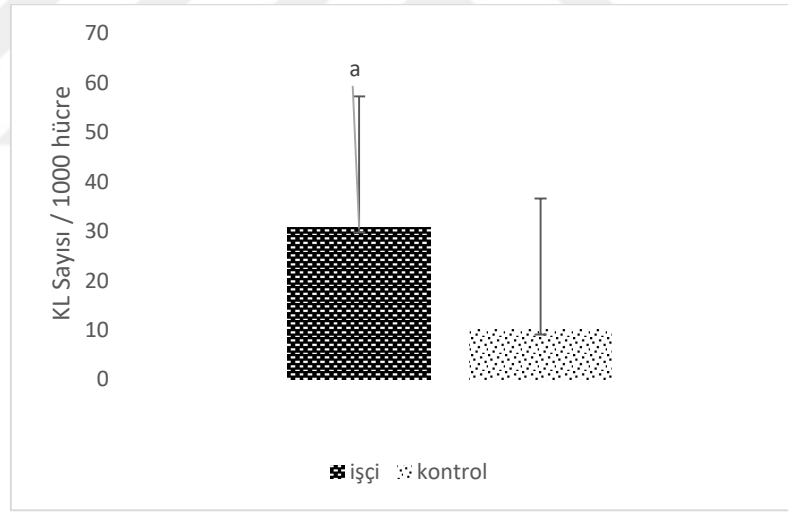
**Şekil 4.12.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KH sayıları.\*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a- işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan KH sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p<0.05$ ).



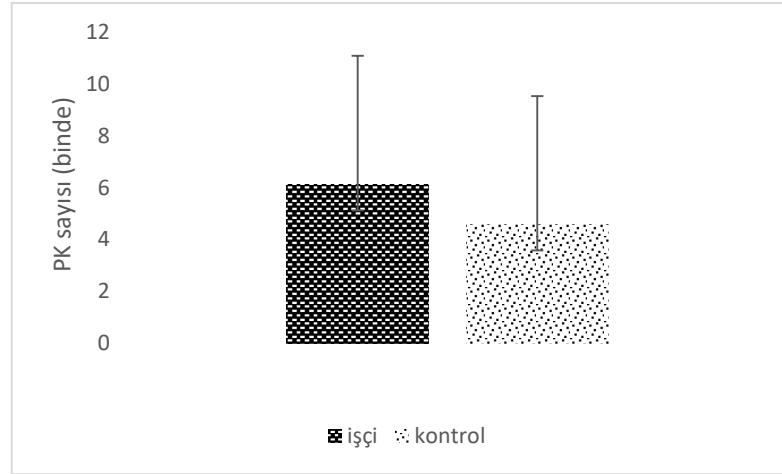
**Şekil 4.13.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KK sayıları. \*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a - işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan KK sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).



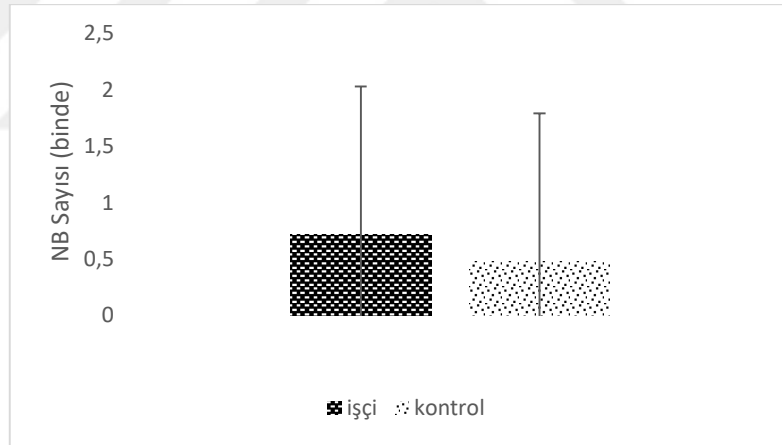
**Şekil 4.14.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan KL sayıları. \*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. a - işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan KL sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.15.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan PK sayıları. \*

\* Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan PK sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



**Şekil 4.16.** İşçilerle kontrol grubu arasında epitel hücrelerinde saptanan NB sayıları. \*

\*Ortalama  $\pm$  Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. # işçi ve kontrol grubu üyeleri kıyaslandığında; epitel hücrelerinde saptanan NB sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.5.** İşçi ve kontrol gruplarında epitel hücrelerinde MÇ oluşumlarına ait bilgiler\*

|                        | Kontrol Grubu<br>(n=48) | İşçi Grubu<br>(n=48)         |
|------------------------|-------------------------|------------------------------|
| BN (Binükleer hücre)   | 4.58 ± 3.25             | 17,565 ± 9,294 <sup>a</sup>  |
| KK (Kondanse kromatin) | 3.02 ± 3.63             | 26,391 ± 21,086 <sup>a</sup> |
| KH (Karyoheksis)       | 2.33 ± 3.65             | 15,717 ± 16,977 <sup>a</sup> |
| KL (Karyolitik hücre)  | 10.07 ± 11.73           | 30,717 ± 26,554 <sup>a</sup> |
| PK (Piknotik hücre)    | 4.58 ± 3.71             | 6,130 ± 4,956 <sup>#</sup>   |
| NB (Nükleer tomurcuk)  | 0.48 ± 0.68             | 0,717 ± 1,310 <sup>#</sup>   |

\*Ortalama ± Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. <sup>a</sup> Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05). <sup>#</sup>Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p>0.05).

## 5. TARTIŞMA

Kaynak, genel olarak materyallerin istenen ve hedeflenen şekilde bir araya getirilmesi için uygulanan bir işlem olarak tanımlanır. Bu işlem; Tunç çağından bu yana, küçük ve büyük ölçekli tüm endüstriyel alanlarda, yaygın olarak uygulanan, temel amacı iki metal parçayı ısı ve/veya basınç kullanarak birleştirmek olan işlemdir. Kaynak işlemi günümüzde, otomotiv, savunma, havacılık gibi yüksek teknolojiye üretim yapılan sanayi dallarından, farklı alanlarda imalat-onarım vb. işlemler gerçekleştirilen küçük işletmelerde yapılan basit endüstriyel işlemlere kadar pek çok alanda kullanılmaktadır. Dolayısıyla kaynak işçiliği, en küçük ölçeklisinden en büyük ölçeklisine kadar tüm sanayi işletmelerinde çok yaygın karşılaşılan bir meslektir. Uygulama yaygınlığı dikkate alındığında, sağlık üzerine bilinen olası pek çok olumsuz etki riski olan kaynak işçiliğinin, doğru ve etkin korunma yöntemleri ile yapılmasının ve kaynak işçilerinin sağlık durumlarının düzenli ve ayrıntılı incelenmesinin önemi daha da anlaşılır hale gelmektedir (32, 90).

Kaynakçılığın sağlık üzerine olumsuz etkilerinin temelinde, kaynak işlemi sırasında açığa çıkan duman (kaynak gazı) yer almaktadır. Kaynak dumanına maruziyet, kaynak işleminin gerçekleştirildiği çoğu iş ortamında yaygın olarak karşılaşılan bir sorundur. Basit bir eğitim sonrası hayata geçirilebilen bu meslek icra edilirken ciddi korunma önlemlerinin alınması gerekmektedir. Bilinen en yaygın etkisi gözde iritasyon göstermesidir ve çoğunlukla sadece bu etkisine önlem alınmaktadır. Oysa tehlike arz eden temel etken; kaynak işlemi sırasında açığa çıkan gözle görülen ve/veya görülmeyen kaynak gazı olarak tanımlanan dumandır. Kaynak işlemi sırasında kullanılan malzeme ve materyale bağlı olarak farklı gazlar açığa çıkar. Kaynak dumanı; işlem sırasında erimiş metalden yayılan elementlerle, işlem esnasında ortam havasında bulunan oksijen, azot gibi etmenlerin de birleşimi ile farklı element ve bileşikler içeren kompleks bir gazdır. Ayrıca bazı kaynak işlemlerinde koruyucu gaz olarak kullanılan He, Ar gibi soy-gazlar da havaya ve kaynak gazına karışmaktadır (91, 92).

Kaynak işçiliğinde mesleki maruziyet sonucunda karşılaşılabilecek en büyük risk ortaya çıkan ısıma nedeniyle gözlerde meydana gelen hasar olsa da asıl hedef organ solunum ve sinir sistemidir (95). Çalışma esnasında Meslek Hastalıkları

Hastanesi'ne kaynak işçileri tarafınca yapılan başvuruların büyük çoğunluğunun bu iki sistem üzerine etkilerden kaynaklandığı ve çoğunlukla bir süre hastanede yatarak tedavi gördükleri gözlenmiştir. Bununla birlikte koruyucu kıyafet uygulamasının yetersiz kaldığı durumlarda cilt ile ilgili rahatsızlıkların da olduğu bilinmektedir. 2017 yılında Heltoft ve ark. (39) tarafından 4333 metal kaynak işçisinin 15 yıl boyunca izlenmesi sonucunda yapılmış bir kohort çalışmasında boyun bölgesinde görülen kanser sıklığının kaynakçılarda arttığı ancak diğer bölgesel deri kanserlerinin kaynakçılıkla ilişkisinin kesin olarak ortaya konulmadığı bildirilmiştir. Kaynak işlemi esnasında üretilen morötesi ışın, cilt kanserinin potansiyel bir nedeni olarak görülmektedir. Bununla birlikte, kaynakçılarda cilt kanseri sıklığına UV radyasyonun katkısı kesin olarak bilinmemektedir (31). Bazı kişilerin Cr veya Ni'nin neden olduğu dermatit veya cilt döküntüsü ile sonuçlanabilecek bir hassasiyet geliştirebildiği belirtilmektedir (9).

Kaynak işçiliğinde mesleki maruziyetin üreme sistemi ile ilgili rahatsızlıklara da yol açtığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Birçok çalışmada, kaynak işçilerinde ortalama sperm sayıları ve sperm kalitesinde azalma eğilimi gösterilmiştir (7, 40). Bunun yanı sıra kaynak dumanında bulunan Cr ve Ni gibi ağır metallere maruziyet sonucu böbreklerde hasar oluştuğuna dair çalışma sonuçları da bulunmaktadır (19).

Tüm bu riskler nedeni ile kaynak işçiliği esnasında korunma tedbirlerinin tam ve doğru şekilde alınarak işlemin uygulanması büyük önem arz etmektedir. Çalışma süreleri ve maruziyetin sıklığı da göz önünde bulundurularak, kaynak işçilerinin düzenli olarak ayrıntılı sağlık kontrollerinden geçirilmeleri gerekmektedir.

Bu tezin ve son yıllarda kaynak işçiliğinde sağlık riskleri üzerine yapılan çalışmaların büyük kısmında ele alınan konu mesleki maruziyetin genotoksik etkileridir. Yapılan araştırma ve çalışmalarda kaynak işçilerinin mesleki maruziyet sonucunda sağlıklı gönüllülere kıyasla bazı genotoksik ve immün göstergeler yönünden farklılık gösterdiğine dair sonuçlar elde edilmiştir. Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin DNA hasarında artışa neden olarak genetik parametrelerde değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak mesleki maruziyet ile genetik bozukluklar ve diğer çevresel etkenler arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler yeterli değildir. (31, 43-46).

Suresh ve ark. (10) kaynak işçilerinde yapısal kromozomal sapmaların varlığını inceledikleri çalışmada, metal bileşiklerine maruziyetin, görünür kromozomal hasarı, istenmeyen genetik ve somatik etkileri artırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Popp ve ark. (44) tarafınca yapılan bir çalışmada da; kaynak işçilerinde DNA-protein çapraz bağlarında artış gözlenmiştir. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar da kontrol grubuna kıyasla kaynak işçilerinde genotoksik hasarın anlamlı derecede fazla olduğunu ortaya koymuştur.

Comet yöntemi farklı hücre tiplerinde çalışmaya olanak vermektedir (89). Literatür taramalarında söz konusu yöntemin sadece insan hücreleri değil, tüm canlı hücreleri üzerinde yapılan çalışmalarda yaygın olarak kullanıldığı görülmüştür.

Bununla birlikte tek hücre jel elektroforezi (Comet) yöntemi; OECD'nin yayınladığı, kabul görmüş test kılavuzlarında; *“TG 489: In vivo Memeli Alkali Comet Analizi”* şeklinde yer almış ve tanımlanmıştır (61).

Mikroçekirdek yöntemi de; hücrelerde oluşmuş MÇ sayısının belirlenmesi esasına dayanan ve genotoksik etkilerin belirlenmesinde yararlanılabilecek başka bir testtir ve bu yöntem de kullanımı yaygın olan bir diğer yöntemdir. MÇ yöntemi de OECD'nin yayınladığı kabul görmüş test mevzuatlarında Kromozomal aberasyonların tespitinde kullanılan testler başlığı altında *“TG 474: Memeli eritrosit mikronükleus testi”* adıyla yer almaktadır (61).

Iarmarcovai ve ark. (48) 30 kaynak işçisi ile yaptıkları çalışmada kan ve lenfositlerde genotoksik DNA hasarını Comet testi ile tayin etmişler ve kontrol grubuna kıyasla hem kanda, hem de lenfositlerde DNA hasarında anlamlı derecede artış tespit etmişlerdir. Popp ve ark. (44) da yine tam kan ve lenfositte Comet yöntemi ile DNA hasarını analiz ettikleri çalışmalarında, kaynak işçilerinde anlamlı derecede yüksek DNA hasarı göstermişlerdir. Bu tez çalışmasında yapılan analizler ve değerlendirmelerin sonucu da, yukarıdaki çalışmalarla benzer biçimde elde edilmiştir. Hem kan, hem de lenfosit DNA'sına ilişkin tek hücre jel elektroforez (Comet) yöntemi ile elde edilen sonuçlar paralellik göstermiş ve kuyruk yoğunluğu üzerinden değerlendirilen DNA hasarının işçilerin lenfositlerinde ve tam kan örneklerinde de, kontrol grubundaki bireylerden anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Danadevi ve ark. (50) 102 kaynak işçisi ile yaptıkları çalışmada tüm yaş gruplarında işçilerde DNA hasarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla olduğunu tespit etmelerine rağmen işçilerin yaşları ile DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemişlerdir. Bu tez çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiş, kontrol grubu ile işçi grubu karşılaştırıldığında; aynı yaş grupları arasında, kontrol grubu ile işçi grubu arasındaki istatistiki fark, tüm yaş gruplarında anlamlı olup, işçi gruplarında kontrol gruplarına göre daha fazla DNA hasarı tespit edilmiştir. İşçilerin yaşlarının, lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, 35 yaş üzerindeki işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarının 35 yaş altı yaş grubundaki işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). İşçilerin çalışma sürelerinin de Danadevi ve ark. (50) tarafınca yapılan çalışmada olduğu gibi, hem lenfositlerdeki hem de kandaki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresinin DNA hasarında anlamlı bir fark oluşturmadığı görülmüştür ( $p>0,05$ ). Bu durum maruz kalınan kaynak dumanı dozu ile ilişkilendirilebilir olsa da bu çalışma kapsamında işçilerin çalışma ortamlarında herhangi bir ölçüm yapılmamıştır. Bu durum son yıllarda yaygınlaşan ve daha çok genç kaynak işçileri tarafınca kullanılan lazer kaynakçılığı gibi yöntemlerin daha fazla risk taşıması ile de ilişkilendirilebilir. Danadevi ve ark. (50) bu durumu çalışma ortamındaki kaynak dumanının yoğunluğu ve maruziyetin dozu ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Kaynak işçilerinde sigara veya alkol kullanımının DNA hasarına katkısını da inceleyen Danadevi ve ark. (50) sigara veya alkol kullanımı ile DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemiştir. Bu tez çalışmasında da benzer şekilde sigara veya alkol kullanan işçilerin hem lenfositlerindeki hem de tam kan örneklerindeki DNA hasarının, kullanmayan işçilerdeki DNA hasarı arasındaki fark kan örneğinde de lenfosit örneğinde de istatistiksel olarak anlamlı değildir. Sigara kullanımı olan kontrol grubu ile işçi grubu kıyaslandığında ise sigara kullanan işçi grubunda daha fazla hasar tespit edilmiş olup aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ).

İşçilerde koruyucu ekipman kullanımının DNA hasarına olan etkisi değerlendirildiğinde, eldiven kullanmadığını beyan eden hiçbir işçi olmadığından eldiven kullanımının DNA hasarına etkisi incelenememiştir. Gözlük ve maske kullanımının etkisi de sadece sırasıyla bir ve üç işçi tarafınca kullanılmadığı beyan

edildiği için istatistiksel olarak değerlendirilmesi uygun görülmemiştir. Koruyucu ekipman kullanımının da işçilerin kan hücrelerinde görülen DNA hasarına etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Ancak koruyucu ekipman kullanımı konusunda işçilerle örnek toplama esnasında kurulan iletişimde, işçilerin beyanlarının doğru olmadığı gözlenmiştir. İşçiler birebir diyaloglarda gözlük dışındaki koruyucu ekipmana erişim ve kullanım konusunda ciddi eksikliklerden bahsederken bu durumun formlara doğru aktarılmadığı tespit edilmiştir.

Danadevi ve ark. (50) kaynak işçilerinde genotoksik hasarı bukkal epitel hücreleri üzerinden inceledikleri çalışmalarında, işçilerin kontrol grubuna kıyasla MÇ sayılarında anlamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. İşçilerde tespit edilen MÇ sayılarının, yaşları ve çalışma süreleri ile de anlamlı biçimde artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu tez çalışmasında da işçilerin ve kontrol grubunun yanak içinden alınan bukkal sürüntü örnekleriyle gerçekleştirilen epitel hücrelerinde MÇ değerlendirmesinin sonucunda işçi grubundaki MÇ sayılarının kontrol grubundaki bireylerin MÇ sayısından anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir. Ancak buna ek olarak işçilerin çalışma sürelerinin MÇ sayılarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla MÇ sayısı arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu sonuç aynı grubun incelendiği Comet sonuçları ile paraleldir.

Iarmarcovai ve ark. (48) 30 kaynak işçisi ile yaptıkları MÇ çalışmasında sigara ve alkol kullanımı ile DNA hasarı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu tez çalışmasında da benzer biçimde alkol ve sigara kullanımının MÇ sayısı üzerine etkisi incelendiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte sigara kullanımı ile MÇ sayısının anlamlı derecede arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hoffmann ve ark. (86) ve Okuwa ve ark. (87) sigara içenlerde MÇ sayısının anlamlı derecede arttığı yönünde sonuçlar elde etmişlerdir. Ishikawa ve ark. (88) da alkol kullanımı ile MÇ sayısının anlamlı derecede arttığını gösteren bir çalışma yayınlamışlardır.

Koruyucu ekipman kullanımının MÇ sayısına etkisi incelenirken işçilerin tamamının eldiven kullandığını beyan etmesi nedeni ile eldiven kullanımı ile MÇ

sayısı arasındaki ilişki incelenememiştir. Maske ve gözlük kullanımı ile MÇ sayıları arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

MÇ dışındaki anormal hücre frekansları değerlendirildiğinde binükleer (BN), kondanse kromatin (KK), karyohektik (KH), karyolitik (KL) hücre frekanslarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ) (Tablo 6). Piknotik (PK), nükleer tomurcuk (NT) ve anormal hücre gibi diğer hücre anomalileri karşılaştırıldığında, işçi grubunda PK, NT ve anormal hücre değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmış, ancak anlamlı fark bulunmamıştır. 2015 yılında Meksika’da Jara-Etinger ve ark. (94) tarafından, kaynak işçilerinde MÇ düzeylerine dair yapıp yayınlanan çalışmada da aynı anormal hücrelere bakılmış olup, BN ve KH miktarlarında anlamlı artış tespit edilmişken diğer hücre tiplerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin; çalışma ortamındaki havalandırma koşulları, korunma yöntemleri, toplam çalışma süresi, maruziyet sıklığı, ortamdan kaynak dumanının uzaklaştırılması için yeterli mekanizmaların varlığı gibi pek çok faktör doğrultusunda sonuçları değişmektedir. Pek çok sistem üzerine olumsuz etkileri yapılan çalışmalar ve IARC, OSHA gibi kuruluşlarca yayınlanan bildirilerle tespit edilen kaynak dumanının bu olumsuz etkilerinin doğru ve etkin korunma yöntemleriyle belirli düzeyde engellenebilir olduğu öngörülmektedir. Ancak gelişmiş ülkeler haricindeki ülkelerde korunma yöntemlerinin yetersiz ve yanlış uygulandığı, ihmal edildiği bilinmektedir. Görme ve sinirler üzerine etkisi iyi bilinen kaynak işçiliğinde gözlük kullanımı temel bir korunma yöntemi olarak oturmuş olsa da genotoksik hasarın temel nedeni olan kaynak gazına dair aynı düzeyde önlem alınmadığı görülmektedir. Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin olumsuz etkilerinin incelendiği pek çok çalışmada net sonuçlar elde edilememiş, çevresel ve genetik faktörler gibi diğer faktörlerin de genotoksik hasara etkileri açısından değerlendirilmesine duyulan ihtiyaca işaret edilmiştir. Bununla birlikte yapılan çalışmaların neredeyse tamamında kaynak işçiliğinin genotoksik hasar bulgularını artırdığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

Bu tez çalışmasında da genotoksik hasarın tespiti için COMET ve MÇ yöntemleri kullanılmıştır. İşçi ve kontrol grubundan toplanan kan ve bukkal sürüntü örnekleri ile gerekli analizler yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın neticesinde; kaynak işçiliğinde gerçekleşen mesleki maruziyetin, kontrol grubuna kıyasla analiz edilen her yöntemde DNA üzerinde genotoksik hasara neden olduğu ortaya koyulmuştur. Bu durum olası kanser vakalarının kaynak işçilerinde topluma göre daha sık gözlenmesi ile sonuçlanabilecek ciddi bir durumdur. Çalışma boyunca örnek alınan işçilerle kurulan iletişim esnasında çalışma şartlarının ağırlığı ve korunma önlemlerinin yetersizliği net şekilde ifade edilmiştir. Bununla birlikte formlara bu durumun yansımaması örnek bulmamızı da oldukça zorlaştıran işini kaybetme korkusunun bir neticesi olarak görülebilir. Sağlık üzerine ciddi etkileri, yapılmış pek çok çalışma ile gösterilmiş kaynak işçiliğinde acilen korunma önlemlerinin eksiksiz yerine getirilmesi, çalışma sürelerinin yasal

sınırlar koyularak düzenlenmesi ve tüm bunların düzenli ve etkin biçimde denetlenmesi gereksinimi açık biçimde ortadadır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Komaç. E. Askaynak Teknik Eğitim El Kitabı. [Internet]. 2009 [Erişim tarihi: 01.06.2018] Erişim adresi: [www.askaynak.com.tr/yayinlar/teknik-yayinlar/teknik-egitim-el-kitabi](http://www.askaynak.com.tr/yayinlar/teknik-yayinlar/teknik-egitim-el-kitabi)
- 2- Kaynak İşlerinde İş Kazası Ve İşe Bağlı Sağlık Problemlerine Neden Olan Faktörler Ve Kkd Kullanımının Bu Faktörlere Etkileri Üzerine Çevresel Ve Teknik Araştırma Kaymaz Ö. Ankara: T.C. Çalışma Ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı Ve Güvenliği Genel Müdürlüğü; 2014
- 3- Kaynak İşlerinde İş Sağlığı Ve Güvenliği. Tan O. İstanbul: YTÜ MYO; 2008.
- 4- History of Welding [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://literacy.kent.edu/eureka/EDR/5/Middletown/Industrial%20Fields/History%20of%20Welding.pdf>
- 5- Welding [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/mono49-8.pdf>
- 6- Welding fumes –IARC [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-5.pdf>
- 7- Danadevi K., Rozati R., Reddy P.P., Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. Reproductive Toxicology. 2003;17: 451–456.
- 8- Hjollund N.H., Bonde J.P. , Ernst E., Lindenberg S., Andersen A.N., Olsen J. Spontaneous abortion in IVF couples—a role of male welding exposure. Hum Reprod. 2005 Jul;20(7):1793-1797.
- 9- Safety and Health - Fact Sheet No:4 Chromium and Nickel in Welding Fume. 2013; American Welding Society.
- 10- Suresh K., Lakshman Kumar B., Manikantan P., Chanadirasekar R., Sasikala K. Occupational Exposure to Welding Fumes: Influence of Xrcc1 Polymorphic Variants on Chromosome Aberrations. ASIAN J. EXP. BIOL. SCI. 2011;2(1): 293-298
- 11- Williams M., Todd G.D., Roney N., Toxicological Profile for Manganese. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US) [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=102&tid=23>
- 12- Müezzinoğlu A. Kaynak Alanında Tehlike Değerlendirmesi Kaynak Kongresi IX. Ulusal Kongre ve Sergisi Bildiriler Kitabı: 405-410.
- 13- Mesleki Yeterlilik Kurumu - Kaynak Operatörü Ulusal Yeterlilik Kitapçığı 11UY0016-4 Kaynak Operatörü Seviye 4 Revizyon No: 01 MYK Ankara 2015
- 14- Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar ve Tanı Rehberi [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi:

[www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip\\_saglik\\_tani\\_rehberi.pdf](http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip_saglik_tani_rehberi.pdf)

- 15- İSGİP, Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İSGGM, KOBİ'ler için İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Rehberi: Risk Değerlendirmesi, İSG Performans İzleme ve Sağlık Tehlikeleri-Metal Sektörü [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://www.csgb.gov.tr/media/4594/rehber18.pdf>
- 16- Jane Li G., Zhang L.-L., 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(3): 241–248.
- 17- OSHA Training Institue. Module 16 Welding Cutting and Brazing [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [https://www.osha.gov/dte/grant\\_materials/fy06/46f6-ht30/16\\_welding2.ppt](https://www.osha.gov/dte/grant_materials/fy06/46f6-ht30/16_welding2.ppt)
- 18- Welding Fumes and Gases[Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [https://www.ccohs.ca/oshanswers/safety\\_haz/welding/fumes.html](https://www.ccohs.ca/oshanswers/safety_haz/welding/fumes.html)
- 19- Golbabaie F., Seyedsomea M., Ghahri A, H Shirkhanloo H., Khadem M., Hassani H., Sadeghi N., Dinari B. Assessment of Welders Exposure to Carcinogen Metals from Manual Metal Arc Welding in Gas Transmission Pipelines, Iran. *Iranian J Publ Health.* 2012;41(8): 61-70
- 20- Chromium (VI) Compounds [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-9.pdf>
- 21- 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.56331.pdf](http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.56331.pdf)
- 22- Kişisel Koruyucu Donanımların İşyerlerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [https://www.csgb.gov.tr/media/8936/0036\\_kkdtaslak.pdf](https://www.csgb.gov.tr/media/8936/0036_kkdtaslak.pdf)
- 23- Kişisel Koruyucu Donanımların İşyerlerinde Kullanılması Hakkında Yönetmelik Eki Kişisel Koruyucu Donanım Listesi
- 24- Kaynak Operatörü Mesleki Yeterlilik [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [http://www.efsiad.org.tr/E-Icerik/E-Icerik\\_Sayfalar/resimler/kaynak\\_operatvr\\_\\_4\\_01.pdf](http://www.efsiad.org.tr/E-Icerik/E-Icerik_Sayfalar/resimler/kaynak_operatvr__4_01.pdf)
- 25- Types of Welding[Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [https://www.ccohs.ca/oshanswers/safety\\_haz/welding/fumes.html](https://www.ccohs.ca/oshanswers/safety_haz/welding/fumes.html)
- 26- Metal Sektörü İşyerlerinde İş Sağlığı ve Güvenliği Rehberi. Ankara; Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Teftiş Kurulu Başkanlığı. Haziran 2009
- 27- Welding[Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://www.britannica.com/technology/welding>
- 28- Kaynak ve Kaynak Yöntemleri[Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://www.ekipmuhendislik.com.tr/kaynak-ve-kaynak-yontemleri.html>
- 29- How Many Types of Welding Are There? [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://sciencing.com/many-types-welding-there-8046145.html>

- 30- Different Types Of Welding Processes [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://weldinghelmetpros.com/different-types-of-welding-processes>
- 31- Health Effects of Welding. *Critical Reviews in Toxicology*. 2003;33(1), 61-103.
- 32- Çevik B., Apay S., Akıncıoğlu S. Kaynak Personelinin Sağlığı ve İş Güvenliği. *Mühendis ve Makine*. 2009;52(616): 43-45.
- 33- Costa M., Zhitkovich A., Toniolo P. DNA-Protein Cross-Links in Welders: Molecular Implications. *Cancer Research*. 1993;53: 460-463.
- 34- Gonser M., Hogan T. Arc Welding Health Effects, Fume Formation Mechanisms, and Characterization Methods[Internet]. 2011 [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://www.intechopen.com/books/arc-welding/arc-welding-health-effects-fume-formation-mechanisms-and-characterization-methods>
- 35- Antonini J.M., Lewis A.B., Roberts J.R., Whaley D.A. Pulmonary effects of welding fumes: Review of worker and experimental animal studies.
- 36- Lippmann M. *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety* .Chapter 10 Respiratory System [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://www.iloencyclopaedia.org/contents/part-i-47946/respiratory-system>
- 37- Cosgrove M. Arc welding and airway disease. *Weld World*. 2015;59: 1-7.
- 38- *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*. Chapter 12 Skin Diseases. Birmingham D.J. [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <http://www.ilocis.org/documents/chpt12e.htm>
- 39- Heltoft K.N., Slagor R.M., Agner T., Bonde J.P. Metal arc welding and the risk of skin cancer. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2017;90(8): 873–881.
- 40- Kumar S., Zaidi S.S.A., Gautam A.K., Dave L.M. and Saiyed H.N. "Semen Quality and Reproductive Hormones among Welders—a Preliminary Study." *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2003;8: 64–67.
- 41- Hjollund N.H., Bonde J.P., Ernst E., Lindenberg S., Andersen A.N., Olsen J. Spontaneous abortion in IVF couples--a role of male welding exposure. *Human reproduction*. 2005;20(7): 1793-1797.
- 42- Trougakos I. P., Gonos E. S. Regulation of clusterin/ apolipoprotein J, a functional homologue to the small heat shock proteins, by oxidative stress in ageing and age-related diseases. *Free Radical Research*. 2006;40(12): 1324–1334.
- 43- Zhang Xu-H., Zhang X., Wang Xu-C., Jin Li-F., Yang Zhang-P., Jiang Cai-X., Chen Q., Ren Xiao-B., Cao Jian-Z., Wang Q., Zhu Yi-M. Chronic occupational exposure to hexavalent chromium causes DNA damage in electroplating workers. *BMC Public Health*. 2011;11: 224
- 44- Popp W., Werfel U., Langen V., Eickhoff I., Schoonbrood J., Vahrenholz C., Brauksiepe A, Norpoth K. Elevated DNA single-strand breakage frequencies in

- lymphocytes of welders exposed to chromium and nickel. *Carcinogenesis*. 1998;19(3): 413–418.
- 45- Rim K.T. Oxidative DNA damages by chemical exposures at work. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012;3: 957-971
  - 46- Yadav J.S., Yadav A.S., Sharma T. Chromosome Damage in Lymphocytes of Stainless Steel Welders. *IJHG*. 2001;1(3): 195-202.
  - 47- Yoon C.S., Paik N.M., Kim J.H. Fume Generation and Content of Total Chromium and Hexavalent Chromium in Flux-cored Arc Welding. *The Annals of Occupational Hygiene*. 2003;47(8): 671–680.
  - 48- Iarmarcovai G., Sari-Minodier I., Chaspoul F., C.Botta C., De Me'o M., Orsiero T., Berge'-Lefranc J.L., Gallice P., Botta A. Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms. *Mutagenesis*. 2005;20(6): 425–432.
  - 49- Kile M.L., Fang S., Baccarelli A.A., Tarantini L., Cavallari J., Christiani D.C. A panel study of occupational exposure to fine particulate matter and changes in DNA methylation over a single workday and years worked in boilermaker welders. *Environmental Health*. 2013;12: 47-53
  - 50- Danadevi K, Rozati R, Banu BS, Grover P. Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays. *Mutagenesis*. 2004;19(1): 35-41
  - 51- DNA nedir? [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: <https://sinirbilim.org/yasamin-kitabi-dna-nedir/>
  - 52- Bedir A., Bilgici B., DNA Hasarı Analizinde  $\mu$ -FADU ve COMET Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2004;2(3): 97-103
  - 53- Onur E., Tuğrul B., Bozyiğit F. DNA Damage and Repair Mechanisms. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2009;7(2): 61-70
  - 54- Fenech M., Knasmueller S., Bolognesi C., Bonassi S., Holland N., Migliore L., Palitti F., Natarajan A.T., Kirsch-Volders M. Molecular mechanisms by which in vivo exposure to exogenous chemical genotoxic agents can lead to micronucleus formation in lymphocytes in vivo and ex vivo in humans. *Mutation Research* 2016;770: 12–25.
  - 55- Huang Y., Fenech M., Shi Q. Micronucleus formation detected by live-cell imaging. *Mutagenesis*. 2011;26(1): 133–138.
  - 56- Collins A.R. The comet assay for DNA damage and repair. *Molecular Biotechnology*. 2004;26: 249-261.
  - 57- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. DNA Damage and Repair and Their Role in Carcinogenesis. *Molecular Cell Biology*. 4th edition; Section 12.4. New York: W. H. Freeman; 2000.

- 58- Phillips D.H., Arlt V.M. Genotoxicity: damage to DNA and its consequences. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. 2009;1: 87-110.
- 59- Fidan A.F. DNA Hasar Tespitinde Tek Hücre Jel Elektroforezi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. 2014;8(1): 41-52
- 60- Dinçer Y., Kankaya S. DNA Hasarının Belirlenmesinde Comet Assay. *J Med Sci* 2010;30(4): 1365-73
- 61- OECD Test Guidelines For Testing Of Chemicals: Introduction To The OECD Guidelines On Genetic Toxicology Testing 2014
- 62- Debeleş-Bütüner B., Kantarcı G. Mutasyon , Dna Hasarı ,Onarım Mekanizmaları ve Kanslerle İlişkisi" *Ankara Ecz. Fak. Derg. J. Fac. Pharm, Ankara* 2006;35(2): 149-170
- 63- Burlinson B., Tice R.R., Speit G., Agurell E., Brendler-Schwaab S.Y., Collins A.R. Fourth International Workgroup on Genotoxicity testing: Results of the in vivo Comet assay workgroup. *Mutation Research*. 2007;627: 31–35.
- 64- Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*. 2009;4(6): 825-37.
- 65- Fairbain D.W., Olive P.L., O'Neill, K.L., The comet assay: a comprehensive review. *Mutation Research*. 1995;229: 37-59.
- 66- Şekeroğlu V, Atlı-Şekeroğlu Z. Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011;68(4): 241-52.
- 67- Dikilitaş M., Koçyiğit A. Canlılarda Tek Hücre Jel Elektroforez Yöntemi İle DNA Hasar Analizi: Comet Analiz Yöntemi *HR.Ü.Z.F. Dergisi*. 2010;14(2): 77- 89.
- 68- Ertürk Ş., “Sevofüloranın DNA Hasarı Üzerine Etkilerinin Bening Ve Maling Olgularda Comet Assay Yöntemi İle Değerlendirilmesi” *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalı . Uzmanlık Tezi*. (2001)
- 69- Singh N.P., McCoy M.T., Tice R.R., Schneider E.L. A Simple Technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells. *Experimental Cell Research*. 1988;175(1): 184-91.
- 70- Liao W., McNutt M.A., Wei-Guo Zhu The comet assay: A sensitive method for detecting DNA damage in individual cells. *Methods*. 2009;48: 46–53
- 71- Cemeli E., Baumgartner A., Anderson D. Antioxidants and the Comet Assay. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2009;681(1): 51-67.
- 72- Kumaravel T.S., Jha A.N. Reliable Comet assay measurements for detecting DNA damage induced by ionising radiation and chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;605(1- 2): 7-16.
- 73- Kumaravel T.S., Vilhar B., Faux S.P., Jha A.N. Comet Assay measurements: a perspective. *Cell Biology and Toxicology*. 2009;25(1): 53-64.

- 74- Singh N.P. The comet assay: Reflections on its development, evolution and applications. *Mutation Research* 2016;767: 23–30.
- 75- Tice R. R., Agurell E., Anderson D., Burlinson B., Hartmann A., Kobayashi H., Miyamae Y., Rojas E., Ryu J.-C., Sasaki Y. F. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for In Vitro and In Vivo Genetic Toxicology Testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2000;35: 206-221
- 76- Collins A.R. Measuring oxidative damage to DNA and its repair with the comet assay. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014;1840: 794–800.
- 77- Araldi R.P., Corre<sup>^</sup>a de Melo T., Mendes T.P., Bruno Heidi B., Nozima N., Ito E.T., Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2015;72: 74-82.
- 78- Speit G., Vasquez M., Hartmann A. The comet assay as an indicator test. *Mutation Research* 2009;681: 3–12.
- 79- Collins, A.R. Investigating oxidative DNA damage and its repair using the comet assay. *Mutation Research*. 2009;681(1): 24-32.
- 80- Sreelatha G., Muraleedharanb A., Sathidevia P.S., Chandb P., Rajkumar R.P. Quantification of DNA damage by the analysis of silver stained comet assay images  
*IRBM* 2015;36: 306–314.
- 81- Luzhna L., Kathiria P., Kovalchuk O. Micronuclei in genotoxicity assessment from genetics to beyond. *Frontiers in Genetics*. 2013; 4: Article 131
- 82- Kirsch-Volders M., Bonassi S., Knasmueller S., Holland N., Bolognesi C., Fenech M.F. Commentary: Critical questions, misconceptions and a road map for improving the use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay for in vivo biomonitoring of human exposure to genotoxic chemicals. *Mutation Research*. 2014;759: 49–58
- 83- Sabharwal R., Verma P., Syed M.A., Sharma T., Subudhi S.K., Mohanty S., Gupta S. Emergence of micronuclei as a genomic biomarker. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2015;36(4): 212–218.
- 84- Demirel S, Zamani AG. Mikronükleus Tekniği ve Kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*. 2002;12(3): 123-127.
- 85- Fenech M. The in vitro Micronucleus Technique. *Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;455(1): 81-95.
- 86- Hoffmann H. Högel J., Speit G. The effect of smoking on DNA effects in the comet assay: a meta-analysis. *Mutagenesis*, 2005;20(6): 455–466.
- 87- Okuwa K., Tanaka M., Fukano Y., Nara H., Nishijima Y., Nishino T. In vitro micronucleus assay for cigarette smoke using a whole smoke exposure system: a comparison of smoking regimens. *Exp. Toxicol. Pathol*. 2010;62(4): 433-440.

- 88- Ishikawa H1, Yamamoto H, Tian Y, Kawano M, Yamauchi T, Yokoyama K. Effects of ALDH2 gene polymorphisms and alcohol-drinking behavior on micronuclei frequency in non-smokers. *Mutat Res.* 2003;541(1-2): 71-80.
- 89- Ganapathy S., Muraleedharan A., Sathidevi P.S., Chand P., Rajkumar R.P. CometQ: An automated tool for the detection and quantification of DNA damage using comet assay image analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2016;133: 143-154
- 90- Turan A. Kaynak İşlerinde İş Güvenliği. *Mühendis ve Makine.* Cilt:57 Sayı:263 Syf:24-28.
- 91- Meslek Hastalıkları ve İş ile İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi [Internet]. [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip\\_saglik\\_tani\\_rehberi.pdf](http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip_saglik_tani_rehberi.pdf)
- 92- Meslek Hastalıkları Rehberi [Internet]. 2011 [Erişim tarihi: 01.06.2018]. Erişim adresi: [https://www.csgeb.gov.tr/media/8910/0013\\_meslek\\_has\\_rehberi.pdf](https://www.csgeb.gov.tr/media/8910/0013_meslek_has_rehberi.pdf)
- 93- Nersesyan A., Fenech M., Bolognesi C., Mišík M., Setayesh T., Wultscha G., Bonassid S., Thomasb P., Knasmüllera S. Use of the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus assay in occupational biomonitoring of genome damage caused by in vivo exposure to chemical genotoxins: Past, present and future. *Mutation Research.* 2016;770: 1–11.
- 94- Jara-Ettinger A.C., López-Tavera J.C., Zavala-Cerna M.G., Torres-Bugarín O. Genotoxic Evaluation of Mexican Welders Occupationally Exposed to Welding-Fumes Using the Micronucleus Test on Exfoliated Oral Mucosa Cells: A Cross-Sectional, Case-Control Study. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0131548
- 95- Koh D.-H., Kim J.-I. , Kim K.-H., . Yoo S.-W. Welding fume exposure and chronic obstructive pulmonary disease in welders. *Occupational Medicine.* 2015;65: 72–77.

## 8. EKLER

### EK-1. Etik Kurul Onayı:



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 4246 **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

Konu :

**Toplantı Tarihi** : 21 HAZİRAN 2018 PERŞEMBE  
**Toplantı No** : 2018/16  
**Proje No** : GO 15/86 (Onay Tarihi: 18.02.2015)  
**Karar No** : GO 15/86 - 02

Kurulumuzun 18.02.2015 tarihli toplantısında GO 15/86 kayıt numarası ile onaylanmış olan, Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Uzm. Dr. Meşide GÜNDÜZÖZ, Dr. Ceylan BAL, Dr. Engin TUTKUN, Doç. Dr. Ömer Hüseyin YILMAZ, Uzm. Ecz. Dilek Derin TOKAÇ ve Ecz. Hatice Gül GÖKTAŞ ile birlikte çalışacakları genotoksik etkilerin incelendiği alt iş paketinin İldeniz AKSU'nun tezi olan "*Kaynak İşçilerinde Mesteki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi*" başlıklı proje için vermiş olduğunuz dilekçeniz incelenmiş ve oksidatif stres ve immün göstergeler alt iş paketinin Uzm. Ecz. Dilek TOKAÇ'ın "*Kaynak İşçilerinde Mesteki Maruziyete Bağlı Olası Oksidatif Stres ve İmmün Göstergelerindeki Değişikliklerin İncelenmesi*" başlıklı doktora tezinin tamamlanmasında kullanılabilirliği araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan **uygun bulunmaktadır**. Bu çalışmadan üretilecek yayınlarda her iki tez çalışmasına atıf yapılması gereklidir.

- |                                         |                                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Nürten AKARSU (Başkan)     | 10. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)        |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye)   | 11. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)    |
| İZİMLİ                                  | İZİMLİ                                 |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye)     | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)       |
| 4. Prof. Dr. Yedek S. S. S. (Üye)       | 13. Doç. Dr. H. Hüseyin TURNAGÖL (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZUGLU (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özyay GÖKÖZ (Üye)   |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)      | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye)    |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lüle DOĞAN (Üye)      | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye)  |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)  | 17. Av. Meltem ONURLU (Üye)            |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)   |                                        |

**EK-2**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)**

**(Versiyon:1.1)**

**(KAYNAK İŞÇİLERİ GRUBU İÇİN)**

**(08/12/2014)**

Kaynak işlemi, metalleri, oksiasetilen, elektrik arkı, gaz alevi ile çeşitli şekillerde kesme ve aynı yöntemle birleştirme işlemidir.

Endüstride; oto sanayi, gemi sanayi, kazan imalathanelerinde, kapı, pencere, mobilya imalathanelerinde, kamu ve özel kesime ait her türlü fabrikanın bakım ve onarım atölyelerinde gerçekleştirilen kaynakçılık işlemi, işlem sırasında oluşan kaynak gazının içeriği nedeni ile mesleki hastalıklara neden olabilme açısından iyi irdelenmelidir.

Son yıllarda kaynak gazına maruziyetin söz konusu olduğu meslek gruplarıyla yapılan çalışmalarda, immün ve genetik parametre değişiklikleri ile başta krom ve nikel olmak üzere bazı metallere maruziyete bağlı olarak gelişen hastalıklardaki risk artışı arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Kaynak işçilerinde mesleki maruziyetin DNA hasarında artışa neden olarak genetik parametrelerde bozulmalara neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak mesleki maruziyet ile genetik bozukluklar ve diğer çevresel etkenler arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler yeterli değildir.

“Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi” başlıklı araştırmamızın amacı, lenfositlerde ve ağız içi epitel hücrelerinde genetik hasar, serum immün biyogösterge düzeyleri ve antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirerek kaynak gazına maruz kalan işçilerdeki olası immünolojik ve genetik değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla kaynak gazına maruz kalan işçilerden ve eşleştirilmiş herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı kontrollerinden kan ve ağız içi epitel doku örnekleri alınacaktır.

Sizin de kaynak işçileri grubunda yer alacak şekilde bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, kaynak işlerinde çalışan bireylerin maruz kaldıkları kaynak gazı ve metallerin neden olduğu olası toksik etkilerin değerlendirilmesidir. Özellikle DNA hasarında artış ve genotoksisite nedeniyle oluşan istenmeyen etkileri göz önüne alındığında, kaynak işlerinde çalışan bireylerdeki risklerin değerlendirilmesi ve bu bireylerin ileri yaşamlarını iyi bir şekilde geçirmesi için koruyucu önlemlerin belirlenmesidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan ve yanak içi bölgesinden kazımak şeklinde bukkal epitel hücre örnekleri almamız gerekmektedir. Alınan kanda DNA hasarı, oksidatif stres ve immün biyogöstergeleri gibi değerler ölçülecek ve bukkal epitel hücrelerinde olası genotoksik hasar değerlendirilecektir.

***Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

***Bukkal epitel hücre örneği alınması sırasında oluşabilecek riskler:*** 1-) Tahta spatül sürülmesine bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz 2-) Az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence size sunulmaktadır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Ecz. İl Deniz AKSU'yu (0312) 287 18 89 (iş) veya 0505 406 93 66 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

## OLUR ALMA FORMU

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. “*Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi*” konulu araştırma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.) sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

### Gönüllü

Adı Soyadı:

İmza:

### Açıklama Yapan

Adı Soyadı:

İmza:

### Tanık

Adı Soyadı:

İmza:

**EK-3. ANKET:**

**Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin  
Değerlendirilmesi Konulu Araştırmaya Ait Anket Formu  
(Versiyon: 1.1)  
(08/12/2014)**

Tarih:

Adres (İl olarak belirtiniz):

Adı-Soyadı:

Doğum tarihi:

Boy: ..... m

Ağırlık: ..... kg

Alkol kullanımı:

hayır:

☐:☐

Sigara kullanımı:

hayır:

☐ evet:☐

İlaç kullanımı:

hayır:

☐ evet:☐

Kullanılan ilaçların adı:

.....

.....

.....

**Geçirilen Hastalıklar**

Appendektomi:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Tonsillektomi:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Diyabet:

..... (Yıl)

☐ evet:☐

hayır:

Tüberküloz:

..... (Yıl)

☐ evet:

☐

hayır:

Diğer:



## Anket

### 1. İş geçmişi:

6 aydan fazla çalıştığınız işleri belirtiniz. Mesleğinizi (işinizi) tam olarak belirtiniz. Örneğin ‘işçi’ yerine ‘boyama ürünleri üretiminde çalışan kimyasal işçisi’, ‘gemi yapımında çalışan boyacı’, ‘yolları katranlamada çalışan yol yapımı işçisi’, ‘boyama/reklendirme alanında çalışan tekstil işçisi’ vb. gibi belirtiniz. Yaptığınız işle ilgili bazı önemli ipuçlarını belirtiniz.

| İşe Başlama<br>(yıl) | İşten<br>Ayrılma<br>(yıl) | Meslek (İş) |
|----------------------|---------------------------|-------------|
|                      |                           |             |

### 2. Çalışma Şartlarınız

Eldiven kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Maske kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Gözlük kullanıyor musunuz ?

evet: ☐

hayır: ☐

Özel elbise kullanıyor musunuz?

evet: ☐

hayır: ☐

3. **Kimyasal maddelere maruz kaldınız mı?** evet: ☐ hayır: ☐

Cevabınız evetse, bazılarının adlarını söyleyebilir misiniz? Hangi yolla kullanıldılar?

( ..... zamandan.....zamana dek)

Ne sıklıkla maruz kaldınız

sürekli: ☐ sıklıkla: ☐ nadiren: ☐

.....yılından ..... yılına kadar

4. **Toz maddelere maruz kaldınız mı?** evet: ☐ hayır: ☐

Cevabınız evetse, bazılarının adlarını söyleyebilir misiniz? Hangi yolla kullanıldılar?  
(..... yılından ..... yılına kadar)

Ne sıklıkla maruz kaldınız

sürekli: ☐ sıklıkla: ☐ nadiren: ☐

.....yılından ..... yılına kadar

5. **Ağrı kesici kullanıyor musunuz? Geçmişte ağrı kesici kullandınız mı?**

evet: ☐ hayır: ☐

Cevabınız evetse, hangileri

-----  
 Hangi sıklıkla.....ne zamandır.....kullanıyorsunuz?

## 6. Tütün alışkanlığı

Tütün kullanıyor musunuz?

evet:

☐

hayır:

☐

Hiç tütün kullandınız mı?

evet:

☐

hayır:

☐

Cevabınız evetse, ne içtiniz ve kaç adet içtiniz?

Günde içilen sigara adeti

☐

.....yılından ..... yılına kadar

## Tütün tüketimiyle ilgili ek bilgiler

-----

## 7. 10 yıl ya da daha fazla bir zaman önce ilaçla tedavi edilmiş olan üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiniz mi?

Hiç

☐

Yılda en fazla 1 kez

☐

Yılda pekçok kez

☐

## 8. Ailenizde akciğer hastalığı olan var mı?

evet:

☐

hayır:

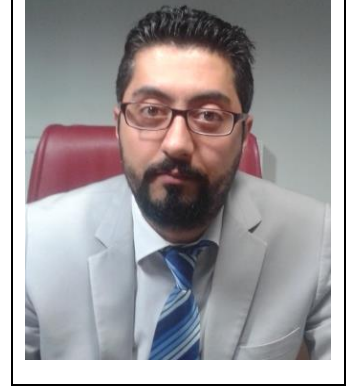
☐

Cevabınız evetse, hangileri?

-----

Akrabalık derecenizi belirtiniz (örneğin büyükbaba, büyükanne, ebeveynler, kardeşler, çocuklar) -----

## 9. ÖZGEÇMİŞ:



|                                                                                                                                                                                                                |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>A)KİŞİSEL BİLGİLER:</b>                                                                                                                                                                                     |                                          |
| Adı ve Soyadı : İldeniz AKSU                                                                                                                                                                                   | Doğum Tarihi: 07.06.1984                 |
| Meslek ve Unvanı: Uzman Eczacı                                                                                                                                                                                 | Doğum Yeri: BURDUR                       |
| Uyruğu: T.C.                                                                                                                                                                                                   | Cinsiyet : Erkek                         |
| Medeni Hali: Evli                                                                                                                                                                                              | SSK Sicil No: 4102200502109              |
| İkamet Adresi :<br>Terrace Çorlu Evleri Hürriyet Mah. – Çorlu Tekirdağ                                                                                                                                         |                                          |
| Telefon Numarası : Cep Telefonu : 0533 215 00 47 e-mail:<br><a href="mailto:ildenizaksu@polifarma.com.tr">ildenizaksu@polifarma.com.tr</a><br><a href="mailto:ildenizaksu@gmail.com">ildenizaksu@gmail.com</a> |                                          |
| Ehliyet: Var                                                                                                                                                                                                   | Sınıfı : B Alındığı tarih: Eylül 2002    |
| Acil Durumlarda Aranacak Kişiler :                                                                                                                                                                             |                                          |
| Polifarma Fabrika                                                                                                                                                                                              | 0282 675 14 04 Yakınlık Derecesi: İşyeri |

| <b>B) EĞİTİM BİLGİLERİ:</b> |                                            |                                         |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| <u>Öğrenim Kademeleri:</u>  | <u>Okul Adı:</u>                           | <u>Bölümü:</u>                          | <u>Okulun Bulunduğu İl:</u> | <u>Mezuniyet Tarihi:</u> |
| Doktora                     | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | Farmasötik Toksikoloji                  | Ankara                      | Programa devam ediyor.   |
| Yüksek Lisans               | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | Tıbbi Ürünlerde Ruhsatlandırma Esasları | Ankara                      | Haziran 2009             |
| Lisans                      | Hacettepe Üniversitesi                     | Eczacılık                               | Ankara                      | Ekim 2006                |
| Lise                        | Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi        | Fen Bilimleri                           | Isparta                     | Haziran 2002             |
| İlköğretim                  | Burdur Anadolu Lisesi                      | -                                       | Burdur                      | Haziran 1999             |

| <b>C-ALINAN GÖREV, KURS VE SEMİNERLER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Proje, Etüt, ve Araştırmalar :</p> <p>1) Farmakoekonomik Çalışmalar, Analizler, Kullanılışı ve Uygulanışı (Yüksek Lisans Bitirme Projesi)</p> <p>2) Türk Eczacılar Birliği Üreme Sağlığı Programı 'Üniversite Gençlerinde Cinsel Sağlık, Cinsel Haklar ve Üreme Sağlığı Konularında Farkındalık Yaratma Projesi' Akran Eğitimcisi Eğitimi</p> <p>3) I. Uluslararası Akdeniz Eczacılık Kongresi (Ekim 2005)</p> <p>Yayınlar : I. Uluslar arası Akdeniz Eczacılık Kongresi - <i>Eczacılık Fakültelerinde Uzmanlık Sertifikalı Standart İlk Yardım Eğitimi Verilmesi ve Konunun Türkiye Açısından Önemi</i></p> |

| <b>D-YABANCI DİLLER VE DERECELERİ</b>                                    |                    |                    |                    |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <u>Dil:</u>                                                              | <u>Konuşma:</u>    | <u>Yazma:</u>      | <u>Okuma:</u>      |
| İngilizce*<br>(ODTÜ Yabancı Dil Kursları - alınan sertifika derecesidir) | Advance            | Advance            | Advance            |
| Almanca                                                                  | Başlangıç seviyesi | Başlangıç seviyesi | Başlangıç seviyesi |

| <b>E-STAJ ve İŞ TECRÜBESİ</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                           |               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|---------------|
| <u>Firma / İşletme Adı:</u>       | <u>Tarih / Süre:</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <u>Departman:</u>             | <u>Görev:</u>             | <u>Yer:</u>   |
| POLİFARMA İlaç San. Tic.A.Ş.      | 01.03.2018 -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | İnsan Kaynakları              | Eğitim Şefi               | TEKİRDAĞ      |
| POLİFARMA İlaç San. ve Tic. A.Ş.  | 01.04.2011-28.02.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ruhsatlandırma                | Ruhsatlandırma Müdürü     | ANKARA        |
| ADEKA İlaç San. ve Tic. A.Ş.      | 02.08.2010-31.03.2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ruhsatlandırma                | Kamu İlişkileri Uzmanı    | ANKARA        |
| GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  | 15.09.2009-31.07.2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Başeczacılık (Hast. Eczanesi) | Eczacı                    | İSTANBUL      |
| INTENDIS İlaç Tic. Ltd. Şti.      | 01.12.2006-31.07.2009                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ruhsatlandırma                | Resmi İlişkiler Sorumlusu | ANKARA        |
| Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.     | 6 hafta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ruhsatlandırma                | Stajyer                   | Gebze - İZMİT |
| Yeni Yağmur Eczanesi              | 6 hafta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Eczane                        | Stajyer                   | ANKARA        |
| <b>F- İŞ TANIMLARI</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                           |               |
| POLİFARMA – Eğitim Şefi           | <p>İşe giriş oryantasyon (uyum) eğitimlerinin organizasyonu ve verilmesi,</p> <p>Tüm çalışanlara periyodik yıllık eğitimlerin organizasyonu ve verilmesi,</p> <p>Yetkinlik ve yöneticilik eğitimlerinin organizasyonu ve verilmesi,</p> <p>Online eğitimlerin organizasyonu ve hazırlanması,</p> <p>Tüm bu eğitimlerin kayıtlarının tutulması, denetimlerde eğitim gerekliliklerinin sunulmasının sağlanması</p>                                                                                                                                    |                               |                           |               |
| POLİFARMA – Ruhsatlandırma Müdürü | <p>AR-GE planına alınan ürünlerin ruhsatlandırılması için gerekliliklerin değerlendirilmesi</p> <p>Ruhsatlandırma süreçlerinin takibi (Yurtiçi ve Yurtdışı)</p> <p>Ürün fiyatlarının belirlenmesi, fiyat başvurularının yapılması</p> <p>Geri ödeme koşulları belirlenerek başvuru dosyalarının hazırlanması</p> <p>Geri ödeme süreçlerinin takibi, pazar erişiminin sağlanması</p> <p>Geri ödeme, fiyatlandırma, ruhsatlandırma, Farmakovijilans regülasyonlarının takibi</p> <p>Ruhsatlandırma ve Farmakovijilans ile ilgili SOP (SÇT) yazımı</p> |                               |                           |               |

|                                |                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADEKA – Kamu İlişkileri Uzmanı | Ruhsatlı ve ruhsatlandırma aşamasındaki tüm ürünlerin bütün yasal süreçlerinin takibi                                                                                                        |
| GATA – Hastane Eczacılığı      | Reçete kontrolü ve reçete karşılanması<br>Klinik ve poliklinik eczanelerinin ilaç tüketimlerinin takibi ve analizi<br>İhale alım adetlerinin ve ihtiyaçlarının belirlenmesi<br>Stok kontrolü |

**G- ASKERLİK DURUMU:** Yapıldı. (08.2009 – 08.2010 – GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi)

**H- FİZİKSEL BİLGİLER:**

|                                                             |          |              |
|-------------------------------------------------------------|----------|--------------|
| Kan Grubu: B Rh +                                           | Kilo :84 | Boy : 184 cm |
| Geçirilen Önemli Rahatsızlıklar ve Tıbbi Operasyonlar : YOK |          |              |
| Sigara Kullanımı: YOK                                       |          |              |

**I- REFERANSLAR:**

| <u>Adı Soyadı, Ünvanı:</u> | <u>Çalıştığı Kurum:</u>                    | <u>Görevi - İletişim:</u>                                                      |
|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Ecz. Halil Tunç Köksal     | İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası       | Genel Sekreter Yardımcısı<br>+90 312 431 96 07 / +90 530 931 32 88             |
| Ecz. Sena Akbaş            | Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd.Şti.         | Ruhsatlandırma Müdürü<br>+90 530 407 27 04                                     |
| Dr. Ecz. Enis Güneş        | *(INTENDIS'te çalışılan dönemde)           | Ruhsatlandırma Müdürü*<br>+90 532 366 29 97                                    |
| Prof. Dr. Nurşen Başaran   | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı<br>+90 312 310 35 45 / +90 533 347 32 63 |
| Prof. Dr. Sevda Şenel      | Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi | Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı<br>+90 312 310 12 41                       |

**J- SERTİFİKALI EĞİTİMLER**

EĞİTMEN UZMANLIK PROGRAMI

|                                                                                       |                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>UZMAN EĞİTİCİ EĞİTİMİ</b>                                                          | İZGÖREN AKADEMİ<br>17 Mart 2018 – 29 Nisan 2018                                                                      |
| <b>SUNUM TEKNİKLERİ EĞİTİMİ</b>                                                       | İZGÖREN AKADEMİ 2017                                                                                                 |
| <b>ÜRÜN MÜDÜRLÜĞÜ EĞİTİMİ</b>                                                         | İSTANBUL BİLGİ ÜNİVERSİTESİ<br>27 Eylül – 22 Kasım 2014                                                              |
| <b>İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ –<br/>FARMAKOVİJİLAN SORUMLUSU EĞİTİMİ</b>       | Ürün Güvenliği Sorumlularına Yönelik<br>Farmakovijilans Eğitimi - İEGM –17.03.2011                                   |
| <b>e-DATA MANGEMENT of PHARMACEUTICAL<br/>REGISTRATIONS and INTRODUCTION to e-CTD</b> | Health Sciences - TOPRA - 01.11.2007<br>e-CTD UYGULAMALARI                                                           |
| <b>ODTÜ YABANCI DİLLER YÜKSEK OKULU DİL SERTİFİKASI</b>                               | ORTA DOĞU TEKNİK ÜNİVERSİTESİ<br>YABANCI DİLLER YÜKSEKOKULU - 30.06.2007<br>SEVİYE : ADVANCED (İLERİ DÜZEY)          |
| <b>Bilinen Bilgisayar Programlama Dilleri, Programları ve Sistemleri :</b>            | Microsoft Windows Office (Word, Excel, Power-Point, Publisher, Movie-Maker, Paint, Photo Browser),<br>Outlook, Adobe |