

**T. C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**GAZALTI KAYNAĞINDAN ÇIKAN GAZLARA MARUZ  
KALAN KİŞİLERİN PERİFERAL KAN  
LENFOSİTLERİNDEKİ MİTOTİK İNDEKS,  
REPLİKASYON İNDEKSİ ve MİKRONÜKLEUS  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ceylan ALAKOÇ**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Halil Erhan EROĞLU**

**Yozgat 2010**



**T. C.  
BOZOK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Yüksek Lisans Tezi**

**GAZALTI KAYNAĞINDAN ÇIKAN GAZLARA MARUZ  
KALAN KİŞİLERİN PERİFERAL KAN  
LENFOSİTLERİNDEKİ MİTOTİK İNDEKS,  
REPLİKASYON İNDEKSİ ve MİKRONÜKLEUS  
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ceylan ALAKOÇ**

**Tez Danışmanı**

**Yrd. Doç. Dr. Halil Erhan EROĞLU**

**Yozgat 2010**

**T. C.**  
**BOZOK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEZ ONAYI**

Enstitümüzün Biyoloji Anabilim Dalı 7011030001 numaralı öğrencisi Ceylan ALAKOÇ'un hazırladığı “**Gazaltı Kaynağından Çıkan Gazlara Maruz Kalan Kişilerin Periferal Kan Lenfositlerindeki Mitotik İndeks, Replikasyon İndeksi ve Mikronükleus Parametrelerinin Değerlendirilmesi**” başlıklı YÜKSEK LİSANS tezi ile ilgili TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca 20 / 08 / 2010 günü saat 10:00.'da yapılmış, tezin onayına OY ÇOKLUĞU / OY BİRLİĞİYLE karar verilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Ergin HAMZAOĞLU

Üye : Yrd. Doç. Dr. Halil Erhan EROĞLU (Danışman)

Üye : Yrd. Doç. Dr. Dilek PANDIR

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2010

Enstitü Müdürü  
Prof. Dr. Ergin HAMZAOĞLU

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>ÖZET</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	v
<b>TABLOLAR LİSTESİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	vii
<b>GRAFİKLER LİSTESİ</b> .....	viii
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER.</b> .....	2
2.1. Gazaltı Kaynağı. ....	2
2.1.1. Koruyucu Gaz Kaynakları. ....	3
2.1.1.1. Koruyucu Gaz Kaynağının Tanımı. ....	3
2.1.1.1.1. MIG-MAG Kaynağı. ....	4
2.1.1.1.2. TIG Kaynağı. ....	4
2.2. Toksikoloji. ....	4
2.2.1. Toksikolojinin Tarihçesi. ....	4
2.2.2. Toksikolojinin Alt Dalları. ....	5
2.2.3. Toksikoloji Çalışmalarının Genel Sınırları ve Toksisitenin Ölçülmesi. .	5
2.2.4. Toksik Maddenin Etki Mekanizması. ....	6
2.2.5. Genotoksik Etmenler. ....	7
2.3. Genetik Toksikoloji. . . . .	7
2.3.1. Genotoksisite Testleri. ....	8

2.3.1.1. Mitotik İndeks (Mİ) . . . . .	8
2.3.1.2. Replikasyon İndeksi (Rİ) . . . . .	9
2.3.1.3. Mikronükleus Tekniği (MN) . . . . .	9
2.3.1.3.1 Mikronükleus Tekniğinin Gelişimi. . . . .	9
2.3.1.3.2. Mikronükleus Tekniğinin Kullanım Alanları. . . . .	10
2.3.1.3.3. Mikronükleus Oluşumu . . . . .	11
2.3.1.3.4. Mikronükleus Frekansı. . . . .	13
2.3.1.3.5. Mikronükleus Elde Edilen Hücre ve Dokular. . . . .	14
2.3.1.3.6. Mikronükleusun Şekli ve Sayısı. . . . .	14
2.3.1.3.7. Mikronükleus Büyüklüğü. . . . .	15
<b>3. YÖNTEMLER.</b> . . . . .	17
3.1. Gereçler. . . . .	17
3.1.1. Demirbaş Malzemeler. . . . .	17
3.1.2. Sarf Malzemeler. . . . .	17
3.2. Yöntemler. . . . .	18
3.2.1. Çalışmada Kullanılan Madde ve Çözeltilerin Hazırlanması. . . . .	18
3.2.1.1. Kültür Medyumunun İçeriği. . . . .	18
3.2.1.2. Hipotonik Solüsyonunun Hazırlanması. . . . .	19
3.2.1.3. İbrainov Solüsyonunun Hazırlanması. . . . .	19
3.2.1.4. Fiksatifin Hazırlanması. . . . .	19
3.2.1.5. %5'lik Giemsa Boyasının Hazırlanması. . . . .	19
3.2.1.6. HCl'nin Hazırlanması (5 N) . . . . .	19
3.2.1.7. Sodyum Bisülfid Çözeltilsinin Hazırlanması. . . . .	19
3.2.2. Periferel Kanların Alınması. . . . .	19
3.2.3. Periferel Kan Kültürü. . . . .	21
3.2.3.1. Kültürün Sonlandırılması (Çıkarım) . . . . .	21
3.2.3.2. Preparat Hazırlanması. . . . .	21

3.2.3.3. Preparatların Boyanması. . . . .	22
3.2.3.3.1. Mitotik İndeks ve Replikasyon İndeksi Boyama Yöntemi. . . . .	22
3.2.3.3.2. Mikronükleus Boyama Yöntemi. . . . .	22
3.2.3.4. Mikroskop Değerlendirmesi ve Hesaplama. . . . .	22
3.2.3.4.1. Mitotik İndeks Sayımı ve Hesaplanması. . . . .	22
3.2.3.4.2. Replikasyon İndeksi Sayımı ve Hesaplanması. . . . .	22
3.2.3.4.3. Mikronükleus Sayımı ve Değerlendirmesi. . . . .	23
3.2.4. Fotoğraflama. . . . .	23
3.2.5. İstatistiksel Analiz. . . . .	23
<b>4. BULGULAR. . . . .</b>	<b>24</b>
4.1. Mİ Bulguları. . . . .	27
4.2. Rİ Bulguları. . . . .	31
4.3. MN Bulguları. . . . .	35
<b>5. TARTIŞMA – SONUÇ VE ÖNERİLER. . . . .</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR. . . . .</b>	<b>45</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ. . . . .</b>	<b>51</b>

**GAZALTI KAYNAĞINDAN ÇIKAN GAZLARA MARUZ KALAN  
KİŞİLERİN PERİFERAL KAN LENFOSİTLERİNDEKİ MİTOTİK İNDEKS,  
REPLİKASYON İNDEKSİ ve MİKRONÜKLEUS PARAMETRELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Ceylan ALAKOÇ**

**Bozok Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Biyoloji Anabilim Dalı  
Yüksek Lisans Tezi**

**2010; Sayfa: 51**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Halil Erhan EROĞLU**

**ÖZET**

Gazaltı kaynağı ucuz ve kaliteli kaynak yapabilmeyi sağlaması nedeniyle birçok endüstriyel alanda yaygın bir şekilde kullanılan metotlardan biridir. Bu çalışmada, 23 kaynakçı ve 25 kontrol deneğin periferal kan lenfositleri sitotoksiste için izlendi. Deneklerin yaşları, sigara ve alkol alışkanlıkları, gazaltı kaynağına maruz kalma süreleri ve ilaç kullanımları ile ilgili bilgiler kaydedildi. Araştırma sonuçlarına göre kaynakçıların mitotik indeks, replikasyon indeksi ve mikronükleus oranları gazaltı kaynağına maruz kalmayan kişilere göre oldukça yüksek bulundu. Mitotik indeks ve mikronükleus oranlarında bu artış istatistiksel olarak önemlidir ( $P < 0.05$ ). Genelde gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalma süresinin ve sigara kullanımının artışı ile beraber mitotik indeks, replikasyon indeksi ve mikronükleus oranları da artış gösterdi. Yaşın artışı ile beraber replikasyon indeksi oranları azalma gösterirken, mikronükleus oranları artma göstermiştir. Mitotik indeks sıklığı ve yaş arasında kaynakçılarda pozitif korelasyon, kontrol grubunda ise bu iki değer açısından negatif korelasyon gözlemlendi. Elde edilen sonuçlara göre gazaltı kaynağı gazlarının oluşturduğu risk sebebiyle bu işle uğraşan kaynakçılar bilgilendirilmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Gazaltı kaynağı, mitotik indeks, mikronükleus, kaynakçı, replikasyon indeksi.



# **DETERMINATION OF MITOTIC INDEX IN PERIPHERAL LYMPHOCYTES OF WELDERS EXPOSURE TO METAL ARC WELDING FUMES**

**Ceylan ALAKOÇ**

**Bozok University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Biology  
Master of Science Thesis**

**2010; Page: 51**

**Thesis Supervisor: Assist. Prof. Halil Erhan EROĞLU**

## **ABSTRACT**

The gas metal arc welding is a widely used method for a lot of industrial areas as a cheap and qualified weld supply. In this study, peripheral blood lymphocytes of 23 welders and 25 non-exposed subjects were monitored for cytotoxicity. The informations regarding the subject's age, smoking habits, alcohol consumption, duration of exposure and medicine usage were recorded. According to the research results, mitotic index, replication index and micronucleus rates of the welders were quite higher than non-exposed subjects. This increase is significant as statistically in mitotic index and micronucleus ( $P < 0.05$ ). In generally, the rates of mitotic index, replication index and micronucleus were increased accompanied by the increasing of exposure time to metal arc welding fumes and smoking. While replication index rates were decreasing accompanied by the increasing of the age, micronucleus rates were increased. It was observed that there was a positive correlation between mitotic index frequency and age at welders and there was a negative correlation between mitotic index frequency and age at non-exposed subjects. According to obtained results it should instructed welders who work with gas metal arc welding because of risk caused metal arc welding fumes and taken protective measures.

**Keywords:** Gas metal arc welding, mitotic index, micronucleus, welder, replication index.

## TEŞEKKÜR

Bu tezin tüm aŐamalarında desteklerini esirgemeyen ve çalıŐmalarımı yönlendiren danışmanım ve kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. H. Erhan EROĞLU'na teŐekkürü bir borç bilirim.

Yüksek öğrenim hayatım boyunca beni yönlendiren, her zaman destek gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Ergin HAMZAOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Dilek PANDIR'a teşekkür ederim.

ÇalıŐmalarım esnasında ve hayatımın tüm aŐamalarında her zaman maddi ve manevi destek gördüğüm babam Necip ALAKOÇ, annem Figen ALAKOÇ ve kardeŐim Yasemin ALAKOÇ'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez konumu seçmemde fikir veren ve her zaman moral kaynağım olan eŐim Hasan ŐENER'e teşekkür ederim.

## TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

<b>Tablo 3.1:</b> Çalışma kapsamında kanları alınan, gazaltı kaynağına maruz kalan ve kontrol grubunu oluşturan bireylere ait bilgiler .....	20
<b>Tablo 4.1:</b> Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Mİ oranları .....	27
<b>Tablo 4.2:</b> Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Mİ oranları .....	28
<b>Tablo 4.3:</b> Mİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar .....	29
<b>Tablo 4.4:</b> Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili Mİ oranları .....	30
<b>Tablo 4.5:</b> Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Rİ oranları .....	31
<b>Tablo 4.6:</b> Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Rİ oranları .....	32
<b>Tablo 4.7:</b> Rİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar .....	33
<b>Tablo 4. 8:</b> Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili Rİ oranları....	34
<b>Tablo 4. 9:</b> Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait MN oranları .....	35
<b>Tablo 4.10:</b> Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait MN oranları .....	36
<b>Tablo 4.11:</b> MN oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar .....	37
<b>Tablo 4.12:</b> Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili MN oranları ...	38

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
<b>Şekil 2.1:</b> Nondisjunction .....	11
<b>Şekil 2.2:</b> Anafaz lagging .....	12
<b>Şekil 2.3:</b> Binükleat hücrede birden fazla bulunabilen mikronükleuslar .....	15
<b>Şekil 2.4:</b> Binükleat hücrede iki adet MN x 1500 .....	16
<b>Şekil 4.1:</b> Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı .....	24
<b>Şekil 4.2:</b> Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı ve lenfositler .....	25
<b>Şekil 4.3:</b> Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı ve lenfositler .....	25
<b>Şekil 4.4:</b> Mononükleat (M1), binükleat (M2) ve trinükleat (M3) hücreler .....	26
<b>Şekil 4.5:</b> Binükleat hücrede bulunan bir MN .....	26

## GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa

<b>Grafik 4.1:</b> Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Mİ yüzdelerinin karşılaştırılması .....	29
<b>Grafik 4.2:</b> Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Rİ oranlarının karşılaştırılması .....	33
<b>Grafik 4.3:</b> Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait MN yüzdelerinin karşılaştırılması .....	37

## KISALTMALAR LİSTESİ

ANOVA	:	Tek-Yönlü Varyans Analizi (One-Way Analysis of Variance)
Ar	:	Argon
CA	:	Kromozom Anomalileri
CO <sub>2</sub>	:	Karbondiyoksit
Cr	:	Krom
FCS	:	Fetal Kalf Serum
FISH	:	Floresan In Situ Hibridizasyon
H <sub>2</sub>	:	Hidrojen
HCl	:	Hidroklorik Asit
He	:	Helyum
KCl	:	Potasyum Klorür
M1	:	Mononükleat Hücreler
M2	:	Binükleat Hücreler
M3	:	Trinükleat ve Polinükleat Hücreler
MAG	:	Metal Active Gas
MIG	:	Metal İnert Gaz
Mİ	:	Mitotik İndeks
Mn	:	Manganez
MN	:	Mikronükleus
N <sub>2</sub>	:	Azot
NCE	:	Normokromatik Eritrosit
Ni	:	Nikel
O <sub>2</sub>	:	Oksijen

PCE	:	Polikromatik Eritrosit
PHA	:	Fitohemaglutinin
Rİ	:	Replikasyon İndeksi
SCE	:	Kardeş Kromatid Değişimi
Si	:	Silisyum
SS	:	Standart Sapma
TIG	:	Tungsten İnert Gaz

## 1. GİRİŞ

Gazaltı kaynağından çıkan gazlara maruz kalan kişilerin periferal kan lenfositlerindeki mitotik indeks, replikasyon indeksi ve mikronükleus parametrelerinin değerlendirilmesi bu tez çalışmasının konusunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmada gazaltı kaynağından çıkan gazlara maruz kalan kişilerin kan örneklerinden hazırlanan periferal lenfosit hücre kültürlerinde hücre bölünmelerini önleyici, genotoksik, sitotoksik, mutajenik ve karsinojenik etkilerini görmek için, hücre kültürleri üzerinde mitotik indeks, replikasyon indeksi ve mikronükleus parametrelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Manüel metal gazaltı kaynağı kullanan kaynakçılar toksik ajanlara maruz kalmaktadır. Bununla ilgili yeterince araştırma yapılmamıştır. Kaynakçılar hem toksik ajanlara maruz kaldıklarının hem de maruz kaldıkları ajanların tipleri ve miktarlarının farkında olamayabilirler. Bu nedenle kaynakçıların neye maruz kaldıkları konusunda bilgilendirilmeleri ve eğitilmeleri gerekmektedir. Mesleki olarak manüel metal gazaltı kaynağı kullanmanın, uzun süre toksik gazlara maruz kalmaya neden olacağı ve potansiyel tehlike taşıdığı eğitimlerle kaynakçılara aktarılmasının yanı sıra nasıl koruyucu önlemler alınabileceğinin de aktarılması bir gereklilik haline gelmiştir. Bu çalışma ile mesleki açıdan toksik etmenlere maruz kalmanın genotoksik etkilerinin bilimsel çalışmalarla desteklenmesinin gerekliliği bir kez daha ortaya çıkmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Gazaltı Kaynağı

Son zamanlarda, östenitik paslanmaz çeliklerin özellikle endüstride kullanımının hızla artması sonucu, bu tür çeliklerin kaynaklı birleştirilmeleri daha önemli hale gelmiştir. Paslanmaz çelikler, Tungsten İner Gaz (TIG) ve Metal İner Gaz (MIG) gibi gazaltı kaynak yöntemleri ile kolaylıkla kaynak edilebilmektedir. Özellikle ince kesite sahip paslanmaz çeliklerin birleştirilmesinde TIG kaynağı en uygun yöntem olup, yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, östenitik paslanmaz çeliklerin gazaltı kaynak yöntemleri ile birleştirilmesinde kullanılan koruyucu gazların, birleştirilen paslanmaz çelik parçalarının mikro yapı ve mekanik özelliklerine etkisi, literatür bilgileri ışığında incelenmiştir. Koruyucu gaz olarak kullanılan argon (Ar) gazı içerisine karıştırılan hidrojen (H<sub>2</sub>), karbondioksit (CO<sub>2</sub>) ve azot (N<sub>2</sub>) gazları, kaynak metalinin mikro yapısına dolayısıyla mekanik özelliklerine çok önemli bir şekilde etki eder [1].

Gazaltı kaynağı, kaynak için gerekli ısının, tükenen bir elektrot ile iş parçası arasında oluşan ark sayesinde ortaya çıktığı bir ark kaynak yöntemidir. Kaynak bölgesine sürekli şekilde sürülen, masif haldeki tel elektrot ergiyerek tükendikçe kaynak metalini oluşturur. Elektrot, kaynak banyosu, ark ve iş parçasının kaynağa yakın bölgeleri, atmosferin zararlı etkilerinden kaynak torcundan gelen gaz veya karışım gazlar tarafından korunur. Gaz, kaynak bölgesini tam olarak koruyabilmelidir, aksi takdirde çok küçük bir hava girişi dahi kaynak metalinde hataya neden olur [2].

Gazaltı kaynağının kullanımının avantajlı olmasının nedenlerini şu şekilde sıralayabiliriz: Gazaltı kaynağı örtülü elektrot ark kaynağına göre daha hızlı bir kaynak yöntemi olmasından kaynaklanmaktadır. Çünkü tel şeklindeki kaynak elektrotu kaynak bölgesine sürekli beslediği için kaynakçı örtülü elektrot ark kaynak yönteminde olduğu gibi tükenen elektrotu değiştirmek için kaynağı durdurmak zorunda değildir. Cüruf oluşmadığı için örtülü elektrotlardaki gibi her paso sonrası cüruf temizliği işlemi yoktur ve kaynak metalinde cüruf kalıntısı oluşma

riski olmadığından, daha kaliteli kaynaklar elde edilir. Örtülü elektrot ark kaynağına göre daha düşük çaplı elektrotlar kullanıldığından, aynı akım aralığında yüksek akım yoğunluğuna ve yüksek metal yığıma hızına sahiptir. Gazaltı kaynağı ile elde edilen kaynak metali düşük H<sub>2</sub> miktarına sahiptir. Bu, özellikle sertleşme özelliğine sahip çeliklerde önemlidir. Gazaltı kaynağında derin nüfuziyet sağlanabildiği için bazen küçük köşe kaynakları yapmaya izin verir ve örtülü elektrot ark kaynağına göre daha düzgün bir kök penetrasyonu sağlar. İnce malzemeler çoğunlukla TIG kaynak yöntemi ile ilave metal kullanarak veya kullanmadan birleştirilse de, gazaltı kaynağı ince malzemelerin kaynağına örtülü elektrot ark kaynağından daha iyi sonuç verir. Hem yarı otomatik hem de tam otomatik kaynak sistemlerinde kullanıma çok uygundur [2].

Gazaltı kaynağının bazı dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi, gazaltı kaynak ekipmanları, örtülü elektrot ark kaynağı ekipmanlarına göre daha karmaşık ve daha pahalıdır ve ayrıca taşınmaları da daha zordur. Gazaltı kaynak torcu iş parçasına yakın olması gerektiği için örtülü elektrot ark kaynağı gibi ulaşılması zor alanlarda kaynak yapmak kolay değildir. Sertleşme özelliği olan çeliklerde gazaltı kaynağı ile yapılan kaynak birleştirmeleri çatlamaya daha eğilimlidir. Çünkü örtülü elektrot ark kaynağında olduğu gibi kaynak metalinin soğuma hızını düşüren bir cüruf tabakası yoktur. Gazaltı kaynağı, gaz korumasını kaynak bölgesinden uzaklaştırabilecek hava akımlarına karşı ek bir koruma gerektirir. Bu nedenle, örtülü elektrot ark kaynağına göre açık alanlarda kaynak yapmaya uygun değildir [2].

### **2.1.1. Koruyucu Gaz Kaynakları**

#### **2.1.1.1. Koruyucu Gaz Kaynağının Tanımı**

Kaynak yerinin bir gaz atmosferi ile korunarak yapılan ark kaynağına koruyucu gaz kaynağı denir. Ar ve He gibi soy gazlar kullanılarak MIG kaynak teknikleri ile çeşitli metallerin de kapan kullanılmadan, fazla deformasyona uğramadan kaynak edilmeleri mümkündür. TIG, MIG ve MAG kaynak teknikleri ile çelik, paslanmaz çelik, bakır, nikel (Ni), alüminyum, magnezyum ve bunların alaşımları rahatlıkla kaynatılabilmektedir [3].

#### **2.1.1.1.1. MIG-MAG Kaynağı**

Koruyucu gaz kaynakları içerisinde önemli bir yer tutan MIG-MAG kaynak yöntemleri, kullanılan gaza göre gruplandırılırlar. MIG kaynağı, Metal Inert Gas kelimelerinin ilk harflerinin karşılığıdır. MIG kaynağında He ve Ar asal gazları veya He-Ar karışımı kullanılır. MAG kaynağı ise Metal Active Gas kelimelerinin baş harflerinin karşılığı olarak gelmektedir. MAG kaynak tekniğinde koruyucu olarak aktif bir gaz olan CO<sub>2</sub> gazı kullanılır. MIG ya da çubuk ile paslanmaz çelik manüel metal gazaltı kaynağında kaynak gazları solunması daha tehlikeli olan Cr ile Ni partiküllerini içerir [3].

#### **2.1.1.1.2. TIG Kaynağı**

Elektrik arkının etkisiyle tungsten (volfram) elektrotun oluşturduğu yüksek ısı ile yapılan kaynak yöntemidir. Kaynak, tungsten elektrotun erimeksizin oluşturduğu ısı ile gerçekleştirilir. Tungsten yerine karşılığı olan volframın söylenildiği durumlarda TIG kaynağının adı VIG kaynağı olarak anılır [3].

### **2.2. Toksikoloji**

Zehirli maddelerin insan sağlığına verdiği zarar tarihin çok önceki devirlerinden bu yana bilinmektedir. İlk çağlarda insanlar zehirli maddeleri ok ucuna sürerek düşmanını veya tehlikeli bir hayvanı yok etmede kullanmışlardır. Tokson, ok ucuna sürülen, okla ilgili zehir anlamındadır. Logos ise, bilimi anlatır. Bu kelimelerden türeyen toksikoloji zehir bilimi demektir. Toksikoloji yani zehir-bilim, kimyasallar ile biyolojik sistem arasındaki etkileşimleri, zararlı sonuçları yönünden inceleyen bilim dalıdır. Ya da kimyasalların zararsızlık limitlerini belirleyen bilim dalıdır [4].

#### **2.2.1. Toksikolojinin Tarihçesi**

Toksikoloji denilince akla ilk olarak Paracelsus gelir. 16. yüzyılda Paracelsus'un zehiri tanımlarken kullandığı "her madde zehirdir, zehir olmayan madde yoktur, zehir ile ilacı ayıran dozdur" şeklindeki ifade, bugünkü modern toksikolojinin de çıkış noktasıdır. Toksikoloji alanında 18. yüzyılda da önemli gelişmeler olmuştur. Ramazini 1700'de yayınladığı "Diseases of Workers" isimli

eseri ile mesleki toksikolojinin kurucusu olarak kabul edilir. Modern toksikolojinin kurucusu olarak ise İspanyol Orfila kabul edilir. Orfila 1915 yılında yayınladığı “A general system of toxicology or, a treatise on poisons, found in the mineral, vegetable and animal kingdoms, considered in their relations with physiology, pathology and medical jurisprudence” isimli eserinde toksikolojiyi bir bilim olarak ayırmış ve tanımlamıştır [5].

### **2.2.2. Toksikolojinin Alt Dalları**

Toksikoloji üç ana alt dala sahiptir: Bunlardan sanayi toksikolojisi, hava ve sudaki kimyevi kirleticilerin zararlı etkilerini inceler. Bunun yanında çalışma ve ev ortamında mevcut olanları da konu alır. Ekonomik toksikoloji ise ilaçlarda, yiyeceklere ilave edilen maddelerde, kozmetik, gübre ve veteriner ilaçlarındaki kimyevi maddelerle meşgul olur. Adli toksikoloji de özellikle ölüm veya ciddi yaralanmayla sonuçlanan vakaların tıbbi yönüyle meşgul olur [6].

### **2.2.3. Toksikoloji Çalışmalarının Genel Sınırları ve Toksisitenin Ölçülmesi**

Toksikoloji çalışmalarının genel sınırları aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

- Toksik maddelerin araştırılması
- Toksik maddelerin ortaya çıkarılması
- Toksik maddelerin özellikleri
- Toksik maddelerin etkileri
- Toksik maddelerin düzenlenmesi

Toksisitenin ölçülmesi, derecesinin belirlenmesi karmaşık bir olaydır. Toksisite akut veya kronik olabilir. Ölçüm üzerinde toksik maddenin etkisi yanında; yaş, genetik (kalıtsal) faktörler, cinsiyet, diyet, fizyolojik koşullar gibi bazı faktörlerde etki gösterebilir [5].

Toksisitenin ölçülmesinde ilk aşamada hayvanlar üzerinde deneyler yapılarak, kimyevi maddelerin toksisite derecesi belirlenmeye çalışılır. Bu maksatla pek çok hayvan kullanılır. Fareler bu iş için kullanılan küçük; maymun ve çiftlik hayvanları büyük hayvanlar arasındadır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerin tamamlanmasından ve sonucun insanlar üzerindeki etkisi tahmin edildikten sonra

sınırlı sayıda deneyin insan üzerinde yapılmasıyla makul bir emniyet elde edilir. Buna kimyevi maddelerin insan derisi üzerinde etkisinin araştırılması misal gösterilebilir. Eğer kimyevi maddelerin hastalık veya ölüme sebebiyet verdiği zannedilirse, ölünün kanı, idrarı ve kas parçaları adli toksikolojiye analiz için verilir. Yapılan deneylerle, zararlı kimyevi maddeler ve miktarları tespit edilebilir [6].

#### 2.2.4. Toksik Maddenin Etki Mekanizması

Zehirli maddeler canlı organizmaya girmediği zararsız olup, canlı organizmaya girdiklerinde aktivite kazanırlar ve zehirlenme dediğimiz klinik tablolar ortaya çıkar, canlı varlığın fonksiyonları kaybolur, ölüm meydana gelebilir. Zehirlenme; yeterli miktarda verildiğinde zehir gibi davranabilecek bir kimyasal maddenin dokularda yol açtığı hasarın klinik belirtileridir [4].

Bir toksik maddenin etki mekanizması, farklı şekillerde kendini gösterebilir.

- **Karsinogenesis:** Hücrenin DNA'sında meydana gelen hasarlar kanser oluşumunda en önemli faktördür. Bu hasarların büyük bir kısmı oksidatifdir. Tipik bir insan hücresinin her gün yaklaşık 10000 kez bu oksidatif reaksiyonlara maruz kaldığı saptanmıştır. DNA'nın enzimleri bu hasarların büyük çoğunluğunu onarır. Ancak onaramadıkları zaman içerisinde birikerek kanser riski oluşturur. Şayet hasarlı hücre DNA'sı onarılmadan önce bölünürse, karsinogenesis olarak tanımlanan ilk adım yani genetik değişim meydana gelir. Karsinogenesis kısaca kanser oluşum süreci adı da verilir.
- **Mutagenesis:** Canlıların DNA'larında depolanan kalıtsal bilgilerin değişime uğraması sürecine mutagenesis; mutagenesis veya mutasyona neden olan etkenlere ise mutajenik etkenler adı verilir. Birçok kanserojen etkenlerin aynı zamanda mutajenik etkilerinin de olduğu anlaşılmıştır.
- **Teratogenesis:** Hamilelik sırasında teratogenlere (bebekte anomali yaratan etkenler) maruz kalan anne adaylarının bebeklerinde çeşitli anomaliler gelişebilir. Bu sürece teratogenesis adı verilir.
- **Organ Toksisitesi:** Organ fonksiyonlarını etkileyen toksik etkilere [5, 7-10].

Kanserogenesis, mutagenesis ve teratogenesis yapan maddeler DNA yapısını bozmak veya DNA sentezini inhibe etmek ya da mitoz esnasında iğcik oluşmasını bozmak suretiyle genotoksik etki yaparlar. Mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etki gibi esas itibariyle hücre çekirdeği düzeyinde oluşan ve genellikle kalıcı nitelikte olan toksik etkiler aralarındaki benzerlikler nedeniyle genotoksik etkiler başlığı altında sınıflandırılırlar [8].

### **2.2.5. Genotoksik Etmenler [7].**

#### 1. Kromozomal ve Genetik Etmenler

#### 2. Çevresel Etmenler

##### a. Enfeksiyon Ajanlar

- Virüsler
- Parazitler
- Bakteriler

##### b. Fiziksel Etmenler,

- Radyasyon ve Yüksek Enerjili Işımlar (UV, X,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ışınları)

##### c. Kimyasal Maddeler

- Anorganik Kimyasallar
- Organik Kimyasallar

##### d. Keyif Verici Etmenler

- Alkol
- Tütün ve Sigara
- Uyuşturucu Maddeler

##### e. Bazı Farmakolojik Ajanlar

##### f. Pestisitler

##### g. Doğal Etmenler

- Bitkiler

### **2.3. Genetik Toksikoloji**

Organizmaların genetik yapısında kalıtsal bir farklılaşma oluşturan maddelere genel olarak “Genetik Zehirler” denir. Genetik zehir gonadların gamet hücrelerini

etkileyerek gametlerin sayıca azalmasına neden olur veya gametlerdeki genetik bilgiyi değiştirir. Böylece bu gametlerden oluşan zigot (döllenmiş yumurta) ölmezse anne ve babadan farklı döller oluşur [11].

### 2.3.1. Genotoksisite Testleri

Toksik etmenlerin mutajenik ve genotoksik etkilerinin araştırılmasında prokaryotik ve ökaryotik sistemler kullanılmaktadır [12]. Toksik maddeler deney hayvanlarında *in vitro* ve *in vivo* olarak yaygın şekilde incelenirler. Deney hayvanlarında yapılan genotoksisite incelemelerinin insanlarda da aynı etkiyi öngörme ihtimali yüksektir [8]. *In vivo* ve *in vitro* yaygın olarak kullanılan genotoksisite testleri şunlardır. [13].

- Ames Testi
- Gen Mutasyonları
- Mitotik İndeks (Mİ)
- Replikasyon İndeksi (Rİ)
- Comet Testi
- Kromozom Anomalileri (CA)
- Kardeş Kromatid Değişimi (SCE)
- Mikronükleus Testi (MN)

#### 2.3.1.1. Mitotik İndeks (Mİ)

Aynı cins hücelere ait popülasyonundaki bütün hücrelerin, hücre siklusu süreleri tam olarak aynı değildir. Birçok değişik ve karmaşık faktörlere bağlı olarak, bu hücrelerin hücre siklusu süreleri arasında oldukça büyük varyasyonlara rastlanır. Bir hücre popülasyonundaki hücrelerin hücre siklusları ile ilgili kantitatif verilerin elde edilmesi amacı ile çeşitli ölçümler yapılabilir. Bunlardan birisi de, popülasyondaki mitoz bölünme yapan hücrelerin sayısının saptanması ve bu sayının tüm hücelere oranının hesaplanmasıdır. Bu değere mitotik indeks (Mİ) adı verilir. Eğer bir popülasyondaki hücrelerin tümünün bölündüğünü, hepsinin aynı hücre siklusu süresine sahip olduğunu ve bütün hücrelerin hücre siklusunun çeşitli fazlarına homojen olarak dağıldığını düşünürsek, Mİ değerinden,  $Mİ = T_M / T_C$  eşitliliğini

çıkabiliriz. Burada,  $T_M$  mitoz fazının süresini,  $T_C$  ise hücre siklusunun toplam süresini belirlemektedir [14].

Kromozom morfolojilerinin ve bantlanmalarının ideal olması nedeniyle daha çok insan periferel kan hücreleri iyi bir Mİ elde edilebilmesi tercih edilir.

Normal bir insanın kanında lenfositler çok az bir oranda spontan mitoz göstermektedir. Bu miktar, kromozom çalışmaları için yeterli değildir ve kandan kromozom analizi yapılabilmesi için lenfositlerin suni olarak mitoz sokulması gerekmektedir. İnsan lenfositleri mitojenler ile muamele edildiğinde, hücrelerde DNA sentezi başlamakta ve sonunda mitoz bölünme meydana gelerek hücre sayısında artış sağlanmaktadır [15].

### **2.3.1.2. Replikasyon İndeksi (RI)**

Replikasyon indeksi (RI) hücre bölünme kinetiğinin ölçülmesidir. Her bir doz veya örnek için en azından 400 hücre sayılarak ve 1, 2, 3 veya daha fazla nükleus içeren hücrelerin yüzdeleri belirlenerek hesaplanmaktadır. Bazı hücreler çekirdek bölünmesi geçirmekte fakat sitoplazma bölünmesi geçirmemektedir. Bunun sonucu olarak bir kez bölünme geçiren hücreler 2 nükleusa, 2 bölünme geçiren hücreler 3 veya 4 nükleusa sahip olmaktadır. Henüz bir bölünmesini tamamlamamış mitoz indükleyici ile uyarılmaya cevap veren hücreler sadece bir nükleusa sahiptir. Mitoz indükleyiciye maruz kalmayan hücreler sayıma dahil edilmemektedir [16].

### **2.3.1.3. Mikronükleus Tekniği (MN)**

Bir mutasyon tarama testi olan MN tekniği ile dokularda meydana gelen morfolojik bozukluklar, kromozom kırıkları, premalign değişiklikleri ve karsinojenlere maruz kalmış bireylerde artmış kanser riski ortaya konabilmektedir. [17, 18].

#### **2.3.1.3.1. Mikronükleus Tekniğinin Gelişimi**

MN testi 1950'lerde bitki hücrelerinde kromozom hasarının ölçülmesinde, 1970'lerde hayvan hücrelerinde kimyasal karsinojenleri belirlemeye yönelik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır [19].



Lenfosit kültürlerindeki çalışmalara paralel olarak MN tekniği, eksfoliyatif hücrelere 1982 yılında ilk defa Stich ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır [20]. Bu teknik sayesinde ağız, burun, bronş ve ürotelyal eksfoliyatif hücrelerde kimyasalların ve enfeksiyonların etkilerini değerlendirmek mümkün olmuştur [17]. Hızla çoğalan bu epitelyal dokular çevreleriyle sürekli temas halindedir ve epitelin yüzeyel tabakasını oluşturan eksfoliyatif hücreler kolaylıkla elde edilebilmekte, dolayısıyla uğradıkları genotoksik hasar da kolaylıkla gösterilebilmektedir. Böylece bu hücreler ait oldukları dokularda meydana gelen morfoloji bozukluğunu, kromozom kırıklarını, premalign değişiklikleri ve kanseri gösterebildiklerinden bir biyomarker olarak değerlendirilebilmekte ve karsinojenlere maruz kalmış bireylerde artmış kanser riskini göstermek amacıyla kullanılabilir [17, 18]. MN testi sigara, pestisid ve parazitik enfeksiyonlar gibi çevresel ve mesleki etkileri değerlendirebilmek için kolaylıkla kullanılmaktadır [18].

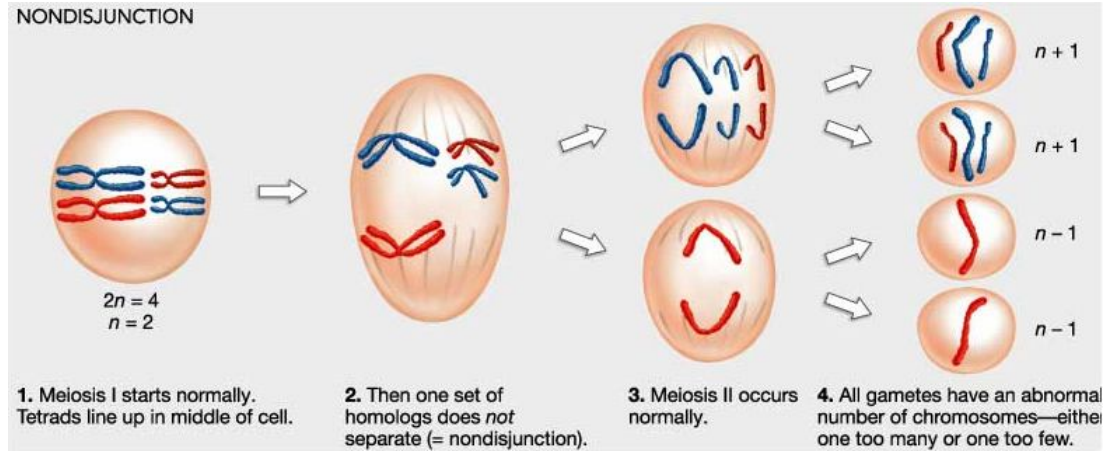
#### **2.3.1.3.2 Mikronükleus Tekniğinin Kullanım Alanları**

1980'den sonra özellikle deney hayvanlarıyla gerçekleştirilen çalışmalarda, kimyasal ve fiziksel ajanların sebep olduğu sitogenetik harabiyetin güvenilir bir göstergesi olarak kullanılan MN çalışmalarının sayısı çok hızlı bir şekilde artmıştır [21].

Fiziksel ajanların etkileri deneysel MN çalışmaları yanında, 13 Eylül 1987'de Goiânia'da (Brezilya) meydana gelen radyolojik kazanın genetik materyalde oluşturduğu hasarı belirlemek için kullanıldı. MN sıklığında iyonize radyasyonun dozuna bağlı çok anlamlı bir artış gözlemlendi ve MN testinin biyolojik dozimetre olarak kullanılması önerildi. Ayrıca Goiânia kazasına maruz kalan insanlardaki sitogenetik değerşiklikler iyonize radyasyon ile yaş ve hayat tarzı (alkol tüketimi, sigara kullanımı vs.) gibi faktörlerin etkisi birlikte ele alınarak değerlendirildi [22]. Daha sonra bu konuda yapılan çeşitli araştırmalar iyonize radyasyonun ve mikro dalga ışınların klastojenik etkisini açıkça ortaya koydu ve ayrıca mikro dalga ışınların, anöploidi uyaran bazı kimyasalların, karakteristik mutajen özelliklerine de sahip olduğu gösterildi [19, 23].

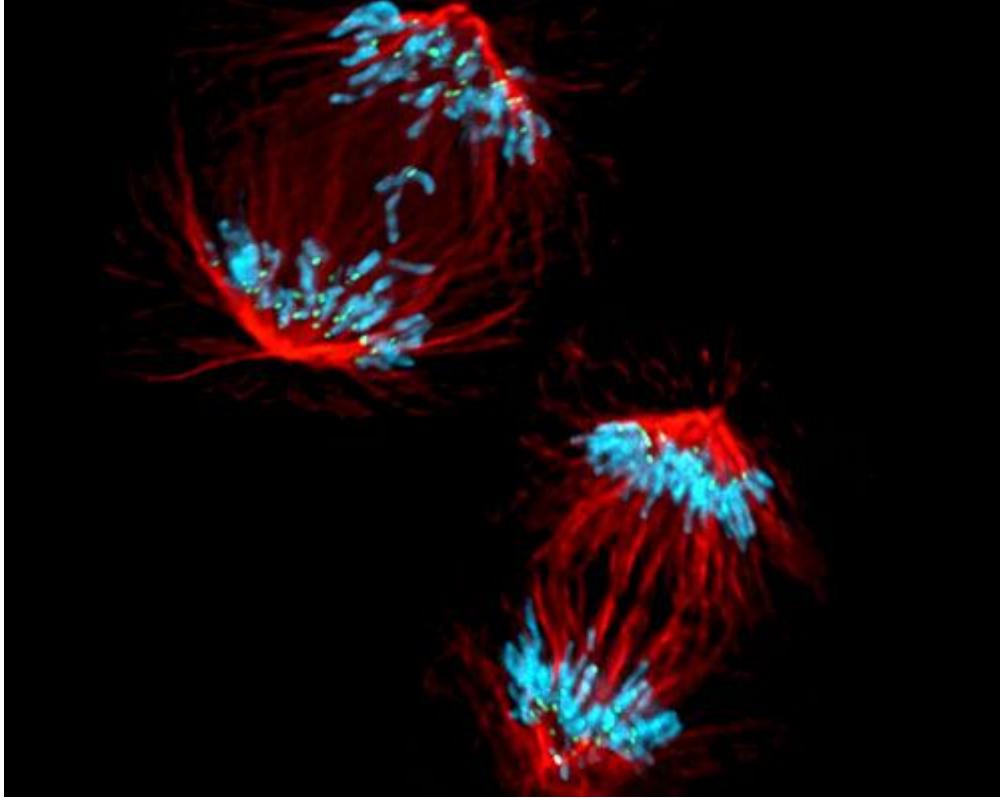
### 2.3.1.3.3. Mikronükleus Oluşumu

MN prosedürü, anafaz safhasındaki kromatin dağılımının bozulması sonrasında oluşmuş mitotik hücrelerin incelenmesi temeline dayanır. Telofaz safhasından sonra, bu yer değiştirmiş kromatin, yavru hücre sitoplazması içinde çekirdekten ayrı, tekli veya çoklu MN olarak gözlenir. MN görülmesindeki sıklık kromozom kırılmalarına veya kayıplarına ve hücre bölünme oranına bağlıdır [24]. Hücre bölünmesi sırasında meydana gelen kromozom anomalileri ya uzunlamasına bölünen kromozomların birbirlerinden ayrılmayarak aynı kutba gitmesi (nondisjunction) (Şekil 2.1) ya da kromozomların anafazda geri kalması (anafaz lagging) (Şekil 2.2) şeklinde olmaktadır [25].



Şekil 2.1: Nondisjunction [26]

MN anafazda kromozom ya da kromozom parçalarının geri kalmasından oluşur. Bir membran içinde kromatin materyali içeren MN, hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve normal hücre nükleusundan ayrılır [27]. Kromozomların anafazda geri kalmalarının nedeni, sentriollerden oluşan mikrotübüllere sentromerlerinden bağlanamamalarıdır. Herhangi bir sebepten dolayı kromozomlardaki bir kırılma sonucu oluşan kromozom parçaları sentromerden yoksun olabilirler ve bundan dolayı mikrotübüllere bağlanmaları mümkün olmayabilir [28].



**Şekil 2.2:** Anafaz lagging [29]

Kromozomların anafazda geri kalmasının diğer bir nedeni de sentromerin özel bir bölgesinde meydana gelen nokta mutasyonu sonucunda, kinetokorun fonksiyonunun değişmesidir. Bu değişiklik sonucunda kromozomlar mikrotübüllere bağlanamaz. Sentromer içinde yer alan bu bölgede CCG bazlarından oluşan zincir, özellikle kinetokor fonksiyonu için önemli bir bölgedir. Anafazda geri kalan kromozomlar, hücre bölünmesi sonunda sitoplazmada membranla çevrili MN'ları oluştururlar. MN'lar kromozom parçaları içerdikleri için nükleus boyaları ile boyanabilmektedir. Eritrositler olgunlaşırken hücre çekirdeği ile MN'lar atılmazlar, sitoplazmada kalıcıdırlar [30].

Hücrede spontan olarak da MN oluşabilir. Spontan MN sayısı hücre bölünmesinin ve asentrik kromozom parçalarının oluşma sıklığına bağlıdır [31]. Spontan MN oluşumuna iki tip mutasyon neden olmaktadır. Bunlardan birincisi, kinetokor proteinlerinde, sentromerde oluşan mutasyonlar ve anafazda kromozom kaybı ya da eşit olmayan kromozom dağılımına yol açan iç iplikçiklerindeki mutasyonlardır. İkincisi ise, asentrik kromozomların oluşumuna neden olan, çevresel

mutajenlere maruz kalmanın bir sonucu olarak tamir edilemeyen DNA zincir kırıklarıdır [32].

Antimitotik maddelerle yapılan bazı çalışmalar, hücrelerin mikrotübülleri oluşturamaması sonucu meydana gelen kromozom sayısındaki artışların ve hücrelerin endomitoz geçirmesinin MN oluşumuna neden olduğunu göstermiştir [33].

#### **2.3.1.3.4. Mikronükleus Frekansı**

MN frekansı, ilk olarak bitkilerdeki meristem hücrelerinde, X ışınlarının neden olduğu kromozom hasarlarının bir göstergesi olarak kullanılmıştır [34]. MN frekansı, genel olarak tüm interfaz hücrelerinde ideal olarak da bir kez bölünme geçiren hücrelerde hesaplanabilir [35, 34]. Bölünmeyen bir hücrede kromozom hasarları MN olarak ifade edilemez. Kültürü yapılan insan lenfositlerinde oluşan spontan MN frekansı, lenfositlerin hayat süresi boyunca oluşan genetik hasar birikiminin bir göstergesini verir. Spontan MN frekansı, çevresel ya da mesleki olarak çeşitli mutajenlere maruz kalmadan gözlenen MN oranıdır. Bu nedenle, bilinen bir mutajene maruz kalmadan önce ve maruz kaldıktan sonra değerlendirilen MN frekansları bir mutajenite göstergesidir [32]. MN sayısındaki artış, çeşitli ajanların hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin indirekt göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Anöploidiyi uyaran ajanlar, sentromer bölünme hatalarına ve iç iplikçiklerinde fonksiyon bozukluklarına yol açarak; klastojenler ise kromozom kırıkları oluşturarak MN oluşumuna katkıda bulunmaktadır [36].

Lenfositlerde MN frekansını etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, X ve gamma ışınları gibi faktörlerdir [37]. Kadınlar ve erkekler MN frekansı açısından karşılaştırıldığında, yaş ve MN arasındaki ilişki kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur [34]. Yenidoğan bebeklerde ve 18-25 yaş grubu bireylerde yapılan iki ayrı çalışmada MN frekansının erkek ve dişi cinsiyete bağlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır [38, 39]. Ancak yaşlılarda yapılan bir diğer çalışmada kadınlarda MN sıklığının yaşlanma ile artış gösterdiği anlaşılmış; ayrıca Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) tekniği ile MN oluşturan

kromozomların kimliği belirlenerek; yaşlı kadınlarda X kromozomlarının otozomal kromozomlardan daha sık olarak MN oluşumuna katıldığı gösterilmiştir. X kromozom kaybı, aynı zamanda monozomik hücrelerde karyotip analizleriyle de doğrulanmıştır. Bu çalışma, MN oluşumu ile karyotip analizlerinde saptanabilen kromozom düzensizlikleri arasındaki paralelliği açıkça ortaya koymaktadır [40]. Bazı çalışmalar ile sigara kullanan kişilerde MN frekansının arttığı gösterilmiştir [41, 42]. Yine aynı şekilde gamma ışını dozuna fazla miktarda maruz kalan kişilerde de MN frekansı artış göstermektedir [43].

#### **2.3.1.3.5. Mikronükleus Elde Edilen Hücre ve Dokular**

MN bölünme yeteneğine sahip olan bütün hücre ve dokularda meydana gelebilir. MN'lar genel olarak birkaç tip hücrede görülürler [44]. Bunlar miyeloblastlar, miyelositler ve eritrositlerdir. Az sitoplazmalı ve büyük nükleuslu olan miyeloblast ve miyelositlerde MN'lar kolay ayırt edilemediği için, bu hücreler tercih edilmezler [45]. MN analizi için en uygun hücre grubu, çekirdeğini yeni atmış genç eritrositlerdir [46] Olgun eritrositlerden biraz daha büyük olan bu hücreler, retikulosit veya polikromatik eritrosit (PCE) olarak adlandırılırlar [31]. Tam olarak olgunlaşmış eritrositler ise kırmızı kan hücreleri veya normokromatik eritrosit (NCE) olarak adlandırılmaktadır [47].

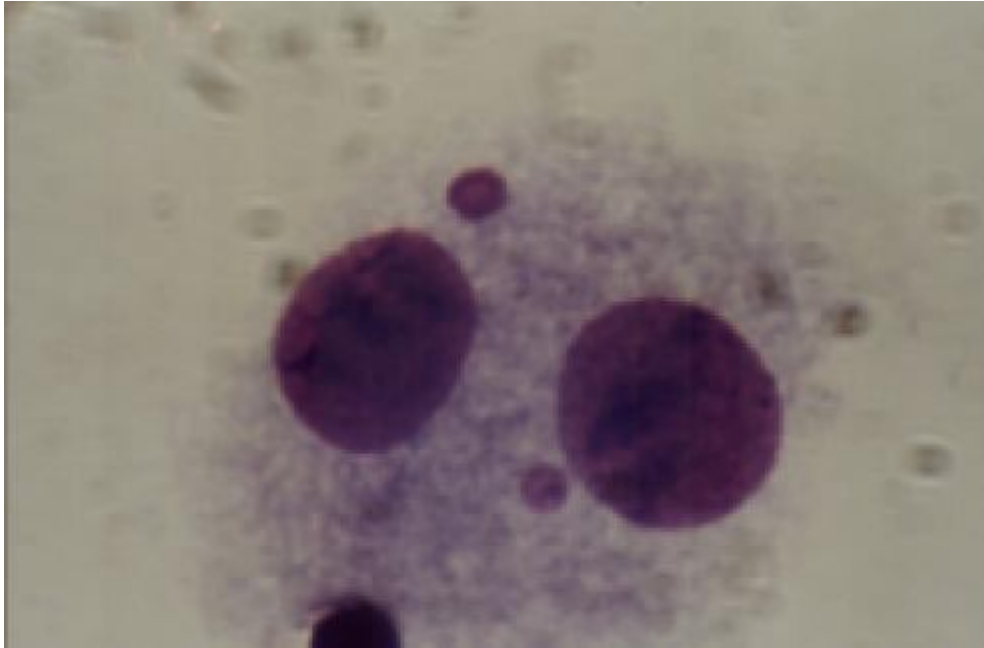
Çeşitli çalışmalarda, kemik iliği ve periferik kanın yanı sıra karaciğerde, fetüste, insan yanak mukoza hücrelerinde, keratinositlerde, spermatidlerde, solungaç ve hepatoma hücrelerinde, değişik kimyasal ajanların genotoksik etkileri MN testi ile değerlendirilmiştir [29, 48-50]. Bu testin yardımı ile çok sayıdaki kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörlerin mutajenik aktiviteleri incelenmiştir [51-54].

#### **2.3.1.3.6. Mikronükleusun Şekli ve Sayısı**

Genel olarak yuvarlak şekilde olan MN'lar bazen badem ya da hilal şeklinde de olabilirler ve bu şekilde atipik MN olarak adlandırılırlar. Genellikle MN içeren hücrelerde, MN bir tane bulunmasına rağmen, kullanılan maddenin klastojenik aktivitesine bağlı olarak, hücrede iki ya da üç tanede olabilmektedir (Şekil 2.3). İki ya da daha fazla MN bulunduran hücrelerde MN'lar birbirlerine yapışık olabilecekleri gibi yüzey çıkıntıları da oluşturabilirler. Bu yapılar ana çekirdeğe ince

ya da kalın bağ ile bağlı olabilirler. Bir ya da birden fazla damla şeklinde veya şekillenmemiş nüklear materyal olarak kibrit çöpü şeklinde de gözlenebilirler. Bunlar değişik yoğunluklarda yuvarlak veya biraz basık yumaklar oluştururlar [55].

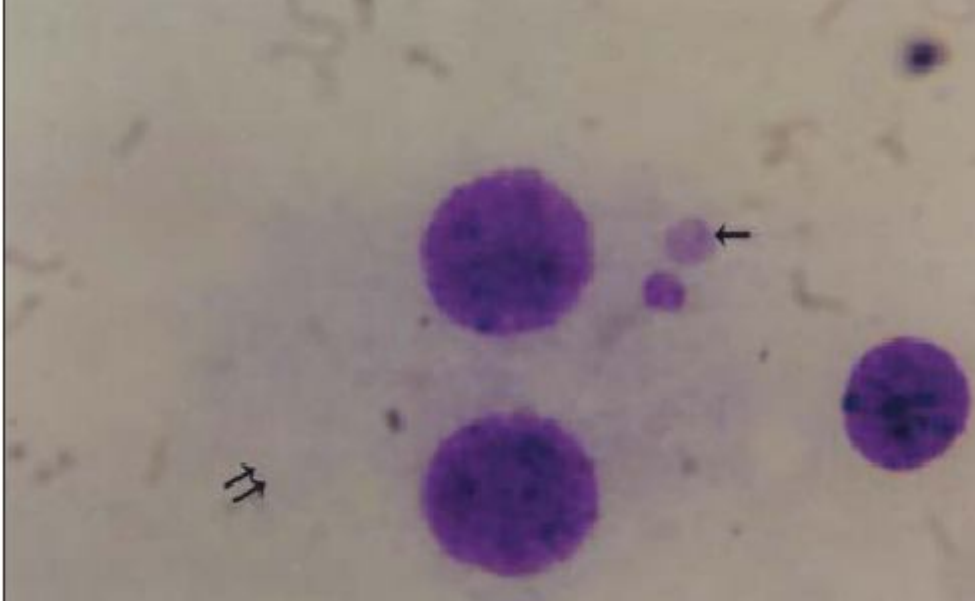
Lenfositler mitojenik bir uyarıya karşı aynı cevabı vermezler. Lenfositlerin üreme frekansındaki değişim, MN sayısını kuvvetlice etkiler. Herhangi bir mutajen faktöre maruz kalan canlılarda, mitotik veya mayotik hataların oluşma olasılığı artar ve bu artışa bağlı olarak MN sayısında bir artış söz konusu olabilir.



**şekil 2.3:** Binükleat hücrede birden fazla bulunabilen mikronükleuslar [56]

#### **2.3.1.3.7. Mikronükleus Büyüklüğü**

MN'lar ana nükleus yanında küçük kromatin partikülleri halinde görülen, şekil ve boyama bakımından ana nükleusa benzeyen yapılardır. Ancak büyüklüğü tartışmalara neden olmaktadır. Kimi kaynaklara göre ana çekirdeğin 1/15-1/20'si kadardır [57]. Kimilerine göre ise bu büyüklük ana çekirdeğin 0.5-0.8'i kadardır. Fakat genel olarak MN'nin çapı çekirdek çapının 1/3-1/16'sı kadardır (şekil 2.4) [55].



**Şekil 2.4:** Binükleat hücrede iki adet MN x 1500 [58]

MN'lar gerçek çekirdek ile herhangi bir bağlantı yapmazlar. MN ölçülerine bakılarak kromozomların üzerinde ne tip değişiklikler olduğunu söylemek mümkündür. Örneğin; büyük MN oluşması, kromozomları sentromerlerinden tutan ve kutuplara çeken mikrotübüllerin bozulmasına bağlıdır. Bu durumda MN bir bütündür veya birkaç kromozomdan oluşabilir. Küçük MN oluşması ise genel olarak kromozomun yapısal bozukluğu ile ilgilidir [59].

### 3. YÖNTEMLER

Bu araştırma; Bozok Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Sitogenetik Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Demirbaş Malzemeler

1. CO<sub>2</sub>'li İnkübatör (HERA Cell 150)
2. Etüv (Nüve FN500)
3. Santrifüj (Nüve NF800)
4. Araştırma Işık Mikroskobu (Olympus BX51)
5. Işık Mikroskobu (Olympus CX21)
6. Dijital Fotoğraf Makinesi (Olympus C 5050 Z)
7. Bilgisayar (LG Pentium 4)
8. Derin Dondurucu (Arçelik)
9. Buzdolabı (Indesit)
10. Hassas Terazı (VİBRA)
11. Otomatik Pipet (Capp 0.2-2, 5-50, 10-100 µL – Microlit 10-100, 100-1000 µL)
12. Saf Su Cihazı (Millipore)

##### 3.1.2. Sarf Malzemeler

1. Kültür Medyumu (Peripheral Blood Karyotyping Medium) (Biological Industries, Katalog Numarası 01-201-1B)
2. Hücre Kültür Tüpü (Greiner bio-one CELLSTAR<sup>®</sup>, Katalog Numarası 164 160)
3. Kolşisin (Biological Industries, Katalog Numarası 12-003-1C)
4. Sitokalsin-B (Sigma, Katalog Numarası 14930-96-2)
5. Potasyum Klorür (MERCK Katalog Numarası 104936.1000)
6. Glasiyal Asetik Asit (MERCK, Katalog Numarası 1.00063.2500)
7. Metanol (MERCK, Katalog Numarası 1.06009.2500)
8. Giemsa (MERCK, Katalog Numarası 1.09204.0500)
9. Gurr Buffer Tablet (GIBCO, Katalog Numarası 10582-013)



10. Sodyum Bisülfid (MERCK, Katalog Numarası 106357)
11. Bazik Fuksin (MERCK, Katalog Numarası 42510)
12. Fast Green (MERCK, Katalog Numarası 42053)
13. Hidroklorik Asit (MERCK, Katalog Numarası 113386)
14. Etil Alkol (% 96'lık)
15. İmmersiyon Yağı (MERCK, Katalog Numarası 09403569)
16. Lam (ISOLAB)
17. Plastik Pastör Pipet (ISOLAB, Katalog Numarası 108-04-001)
18. Cam Pastör Pipet (ISOLAB, Katalog Numarası 108-03-001)
19. Pipet ucu (Beyaz, 0.1-10 µl) (Corning Incorporated, Katalog Numarası 10807006)
20. Pipet ucu (Sarı, 1-200 µl) (Corning Incorporated, Katalog Numarası 00907001)
21. Pipet ucu (Mavi, 100-1000 µl) (Corning Incorporated, Katalog Numarası 27906031)
22. Kurutma Kağıdı (Macherey-Nagel, Katalog Numarası 751-75)
23. Enjektör (10 ml) (Set<sup>®</sup>, Katalog Numarası C03306)
24. Cam Malzemeler (Mezür, Beher, Erlen, Şale)
25. Eppendorf Tüpü (LP Italiana SPA)

## **3.2. Yöntemler**

### **3.2.1. Çalışmada Kullanılan Madde ve Çözeltilerin Hazırlanması**

#### **3.2.1.1. Kültür Medyumunun İçeriği**

Çalışmada kullanılan 100 mL RPMI 1640 Peripheral Blood Karyotyping Medium; Serum (Fetal Kalf Serum - FCS), Mitoz uyarıcı (Fitohemaglutinin – PHA), Antibiyotik (Gentamisin), L-Glutamin içerir.

Ticari olarak satılan medyum derin dondurucuda -20°C'de son kullanma tarihine kadar muhafaza edilir. Derin dondurucudan çıkarılarak çözünen medyum ise buzdolabında +4°C'de 10 gün saklanabilir.

### **3.2.1.2. Hipotonik Solüsyonunun Hazırlanması**

2.796 g potasyum klorür (KCl) 500 mL distile su içerisinde çözünür.

Elde edilen hipotonik solüsyonu (0.075 M KCl) oda sıcaklığında muhafaza edilir.

### **3.2.1.3. İbrainov Solüsyonunun Hazırlanması**

92 mL Distile Su

5 mL Glasial Asetik Asit

3 mL Metanol içerir.

Solüsyon her kullanımda yeni hazırlanmalıdır.

### **3.2.1.4. Fiksatifin Hazırlanması**

3 Hacim Metanol:1 Hacim Asetik Asit ile karıştırılır.

### **3.2.1.5. %5'lik Giemsa Boyasının Hazırlanması**

5 mL Giemsa Gurr Tamponu ile 100 mL'ye tamamlanır.

### **3.2.1.6. HCl'nin Hazırlanması (5 N)**

58.5 mL distile su üzerine 41.5 mL %37'lik saf HCl eklenir.

### **3.2.1.7. Sodyum Bisülfid Çözeltisinin Hazırlanması**

1 g Sodyum bisülfid

210 mL distile su

10 mL 5 N HCl içerir.

## **3.2.2. Periferel Kanların Alınması**

İdeal olarak kan örneği heparinli steril bir tüpe alınır ve karıştırılarak pıhtılaşması önlenir. Tüpteki heparinize kan buzdolabında +4°C'de 5 güne kadar bekletilebilir ve kültür için kullanılabilir. Ancak kanın kültüre edilmeden bekletilmesi hücrelerin canlılığını etkilemekte ve dolaylı olarak kimi kromozom kusurlarına neden olabilmektedir. Bunun için kanın alındığı andan itibaren en geç 24 saat içinde kültürü yapılmalı ve daha uzun süreli beklemlerden sakınılmalıdır.

Çalışmamızda kullanılan periferik kan örnekleri ekim yapılacak gün alınarak, aynı gün içerisinde kullanıldı. Çalışma kapsamında kanları alınan, gazaltı kaynağına maruz kalan ve kontrol grubunu oluşturan bireylere ait bilgiler Tablo 3.1’de verilmiştir.

	<b>Kontrol (n = 25)</b>	<b>Kaynakçı (n = 23)</b>
Yaş (Ortalama ± SS)	27.36 ± 14.82	27.17 ± 5.65
Sigara Kullanımı - n (%)		
+	16 (64%)	14 (60.87%)
-	9 (36%)	9 (39.13%)
Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalma süresi (Yıl ± SS)	-	8.39 ± 6.86
Alkol tüketimi	-	-
İlaç kullanımı	-	-

n: Birey sayısı

SS: Standart sapma

**Tablo 3.1:** Çalışma kapsamında kanları alınan, gazaltı kaynağına maruz kalan ve kontrol grubunu oluşturan bireylere ait bilgiler

Tablo 3.1’e göre çalışmada 2 farklı gruba ait 48 erkek bireyin kanları kullanıldı. Birinci grubu Yozgat’ta gazaltı kaynağında çalışan 23 kaynakçı oluşturdu. Yaşları 16-42 arasında değişen bu kişilerin gaz kaynağına maruz kalma süreleri 1-20 yıl arasında değişmektedir. Tüm kaynakçılar ~% 20 Cr ve % 10 Ni içeren paslanmaz çelik manüel metal gazaltı kaynağı kullanmaktadır (MIG). Kontrol grubunu oluşturan 25 donör genel popülasyondan seçilmiştir. Bu kişiler çalıştıkları ortamlarda gazaltı kaynağı gazlarına ve bilinen herhangi fiziksel ve kimyasal ajanlara maruz kalmayan bireylerdir. Kontrol grubunu oluşturan kişilerin yaşları 14-60 arasında değişmektedir. Kaynakçı ve kontrol grubu bireyleri herhangi bir viral enfeksiyonu olmayan, ilaç ve alkol kullanmayan kişilerden seçilmiştir. En az bir yıl süreyle ve günde 5 sigaradan fazla sigara kullanan kişiler sigara içiyor olarak kabul edilmiştir.

### **3.2.3. Periferel Kan Kültürü**

1. Her birey için 37°C’de ısıtılmış 5 mL medyum kullanıldı.
2. Kültür ortamlarına heparinize 0.4 mL kan ilave edildi.
3. Tüplerin kapağı kapatılarak altüst edildi ve 37°C’de 72 saat CO<sub>2</sub>’li inkübatöre kaldırıldı. Ekim yapılan tüpler çıkarım tarihine kadar günde birkaç kez altüst edildi.
4. Mikronükleus değerlendirilmesi için kültürlere 44. saatte 6 µg/mL sitokalasin-B ilave edildi.

#### **3.2.3.1. Kültürün Sonlandırılması (ıkarım)**

1. Ekim yapılan kültür tüplerinin her birine 70. saatte 100 µL kolşisin ilave edildi ve altüst edilerek etüve kaldırıldı. Tüpler etüvde 2 saat bekletildi.
2. 2000 rpm’de 4 dakika santrifüj edildi.
3. Süpernatant atılarak pellet resüspanse edildi.
4. 10 mL 37°C’de ısıtılmış hipotonik solüsyonu ilave edilen tüpler 4 dakika oda ısısında bekletildi.
5. 2000 rpm’de 4 dakika santrifüj edildi.
6. Süpernatant atılarak pellet resüspanse edildi.
7. Pellet zerine oda ısısında bekletilmış ibrainov solüsyonundan 5 mL ilave edildi.
8. Hemen 2000 rpm’de 4 dakika santrifüj edildi.
9. Süpernatant atılarak pellet resüspanse edildi.
10. Pellet zerine 5 mL metanol ilave edildi.
11. Hemen 2000 rpm’de 4 dakika santrifüj edildi.
12. Süpernatant atılarak pellet resüspanse edildi.
13. Pellet zerine derin dondurucuda bekletilmış fiksatiften 5 mL ilave edildi.
14. Elde edilen hücreler preparasyon aşamasına kadar –20°C’de bekletildi.

#### **3.2.3.2. Preparat Hazırlanması**

1. Çıkarım işleminden sonra –20°C’de muhafaza edilen rezervler, derin dondurucudan çıkarılarak 2000 rpm’de 4 dakika santrifüj edildi.
2. Süpernatant atılarak pellet resüspanse edildi.
3. Metanol içerisinde buzlukta saklanan ıslak soğuk lamlar alınarak, üzeri soğuk fiksatif ile yıkandı.

4. Farklı yerlere gelecek şekilde 2-3 damla hücre süspansiyonundan lam üzerine damlatıldı. 2-3 saniye beklendi ve sonra üzeri tekrar soğuk fiksatif ile yıkandı.
5. Hazırlanan preparat ışık mikroskopunda incelendi. Metafaz alanının miktarı ve düzgün dağılıp dağılmadığı kontrol edildi.

### **3.2.3.3. Preparatların Boyanması**

#### **3.2.3.3.1. Mitotik İndeks ve Replikasyon İndeksi Boyama Yöntemi**

1. Preparatlar %5'lik giemsa ile 6.5 dakika boyandı.
2. Preparatlar 2 kez saf sudan geçirilerek boyanın fazlası alındı.

#### **3.2.3.3.2. Mikronükleus Boyama Yöntemi**

1. Preparatlar 5 N HCl içerisinde 20 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
2. Preparatlar musluk suyundan geçirildi.
3. Preparatlar karanlıkta Shift ayıracında 240 dakika bekletilerek boyandı.
4. Preparatlar 3 şale sodyum bisülfid çözeltilerinin her birinde 2 dakika bekletilerek yıkandı.
5. Preparatlar musluk suyunda en az 30 dakika bekletildi.
6. Preparatlar %5'lik Fast green solüsyonunda 30 dakika boyandı.
7. Preparatlar saf sudan geçirilerek boyanın fazlası alındı.

### **3.2.3.4. Mikroskop Değerlendirmesi ve Hesaplama**

#### **3.2.3.4.1. Mitotik İndeks Sayımı ve Hesaplanması**

Mİ değerlendirmesinde 1000 hücre sayılarak metafaza giren hücre sayısına oranlandı. Mİ (%) oranları aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır.

$$Mİ (\%) = \frac{\text{Mitoz (metafaz) Geçiren Hücre Sayısı}}{\text{Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

#### **3.2.3.4.2. Replikasyon İndeksi Sayımı ve Hesaplanması**

Rİ değerlendirilmesinde 500 hücre sayılarak Rİ aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$RI (\%) = (M1 + 2M2 + 3M3) / \text{Toplam H\u00fccre Sayısı (=500)}$$

M1: Monon\u00fckleat H\u00fccreler

M2: Bin\u00fckleat H\u00fccreler

M3: Trin\u00fckleat ve Polin\u00fckleat H\u00fccreler [60, 61].

### **3.2.3.4.3. Mikron\u00fckleus Sayımı ve De\u011ferlendirmesi**

MN de\u011ferlendirmesinde, 500 h\u00fccrenin MN sayıları belirlendi. Sonu\u00e7lar %MN şeklinde elde edildi. MN de\u011ferlendirilmesi a\u\u015fa\u011fdaki kriterler dikkate alınarak yapıldı.

1. MN rengi \u00e7ekirdek rengi ile aynı olmalıdır.
2. De\u011ferlendirilecek h\u00fccrenin sitoplazması i\u00e7erisinde n\u00fckleusun g\u00f6r\u00fcnmesi gerekir.
3. MN genellikle yuvarlak olmalıdır.
4. \u00c7ekirde\u011fi olmayan dejenere h\u00fccreler de\u011ferlendirmeye alınmamalıdır.
5. Mikroskop incelemesi 40 veya 60'lık objektif kullanılarak yapılır [62].

### **3.2.4. Foto\u011fraflama**

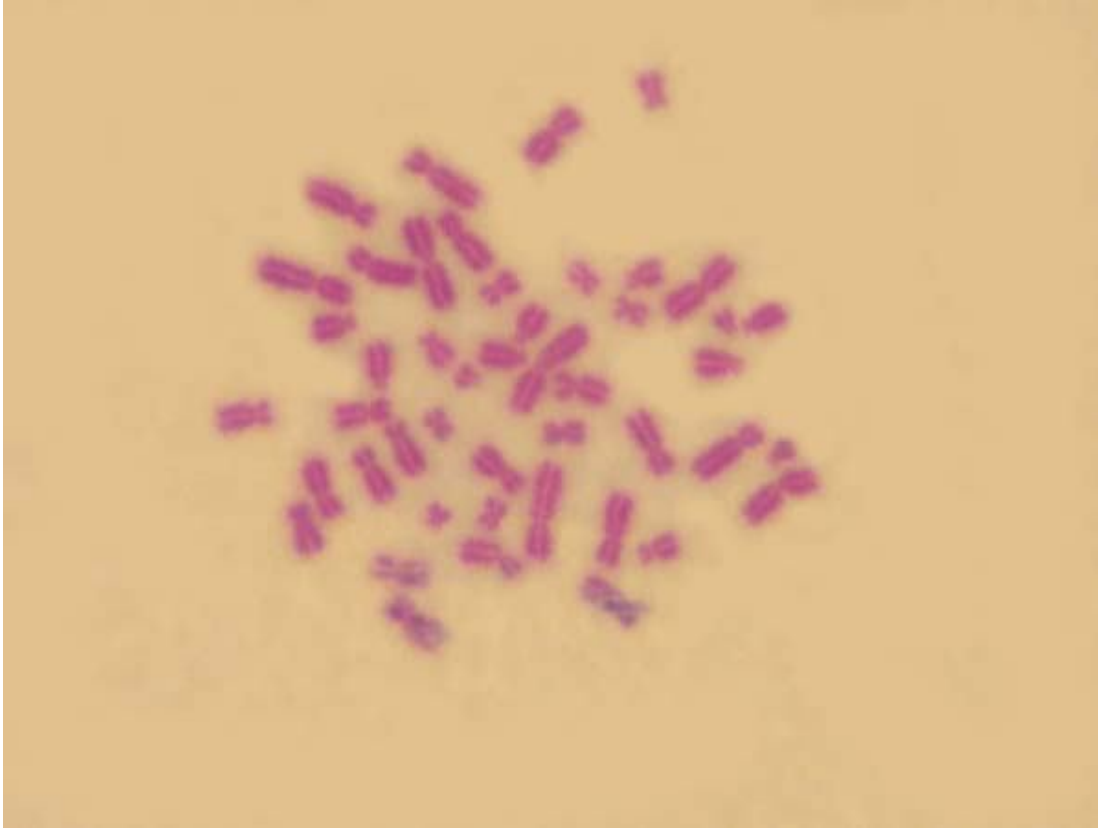
Foto\u011fraflama i\u015lemi Olympus BX51 ara\u015tırma mikroskobuna ba\u011flanabilen Olympus C 5050 Z dijital fotoğraf makinesi kullanılarak yapıldı. Foto\u011fraflama i\u015leminde 100X objektif kullanıldı.

### **3.2.5. İstatistiksel Analiz**

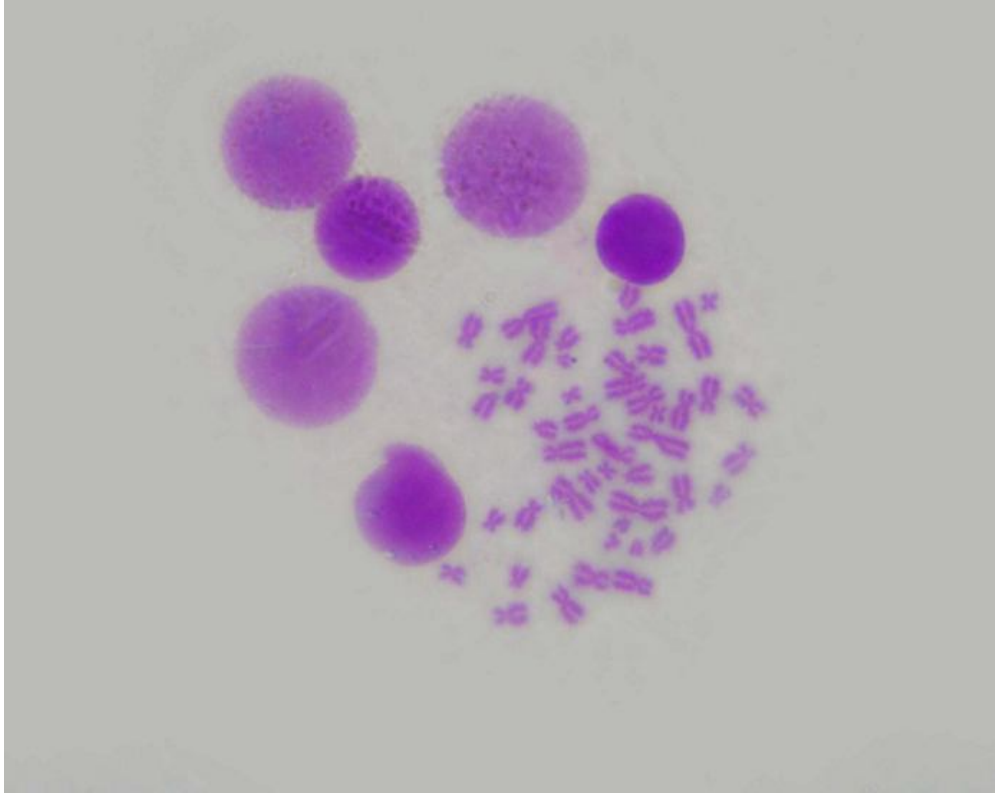
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 10.0 bilgisayar yazılım programı kullanıldı. MI, RI ve MN ortalamaları a\u00e7ısından kontrol grubu ve kaynak\u00e7ılar arasındaki farklar  $P < 0.01$  \u00f6nem derecesinde Student t testi kullanılarak belirlendi. MI, RI ve MN \u00fczerine maruz kalma s\u00fcresi, sigara kullanımı ve ya\u015f parametrelerinin etkilerinin istatistiksel \u00f6nemi tekrarlı \u00f6l\u00e7\u00fcmelerde varyans analizi (ANOVA) kullanılarak belirlendi. Gruplar arasındaki farklılıklar Tukey-Kramer testi ile  $P < 0.05$  \u00f6nem derecesinde belirlendi.

## 4. BULGULAR

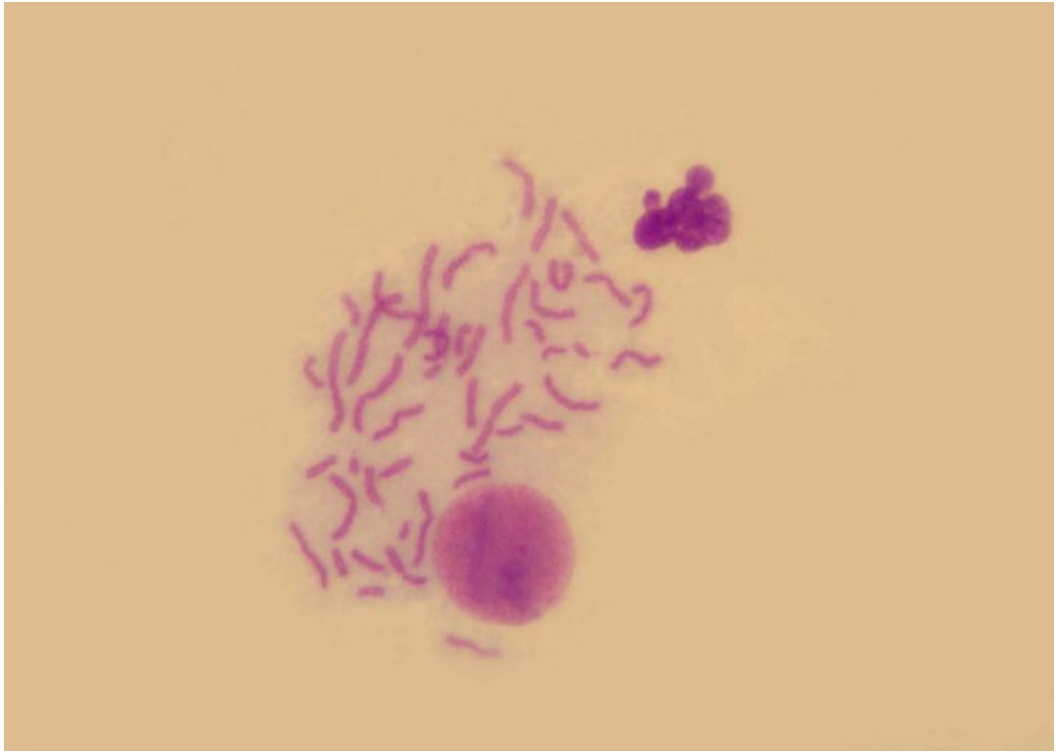
Bu çalışmada gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan ve kalmayan kişiler arasında genotoksik açıdan fark olup olmadığı araştırıldı. Her donör için kültür ve çıkarım işlemlerinden sonra hazırlanan preparatlardan Mİ, Rİ ve MN oranları belirlendi. Mİ değerlendirilmesinde, preparatlardaki mitoz girmiş metafaz alanları sayıldı (Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3). Preparatlardaki toplam lenfosit hücre sayıları da belirlendi (Şekil 4.2 ve 4.3). Hücre ve metafaz sayıları değerlendirilerek sonuçlar % Mİ şeklinde elde edildi. Rİ değerlendirilmesinde, preparatlardaki mononükleat, binükleat ve trinükleat hücreler (Şekil 4.4) sayılarak Rİ verileri elde edildi. MN değerlendirilmesinde ise MN'lar (Şekil 4.5) sayılarak toplam hücrelere oranlandı ve sonuçlar % MN şeklinde elde edildi.



**Şekil 4.1:** Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı

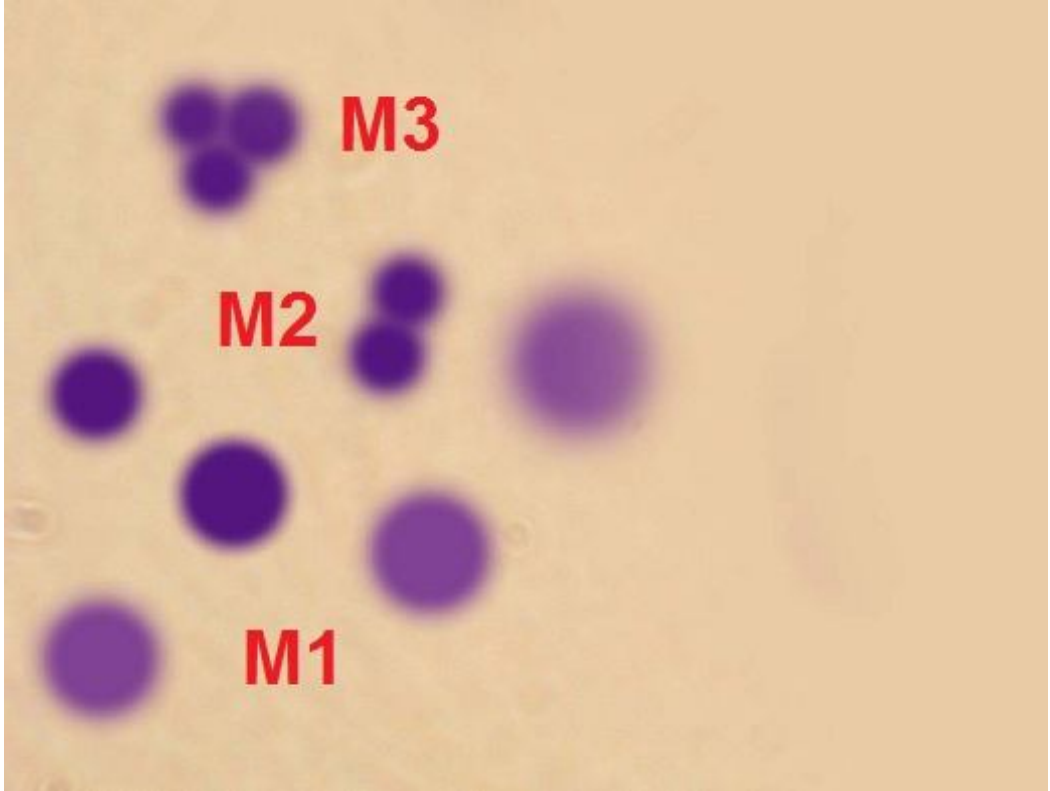


**Şekil 4.2:** Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı ve lenfositler

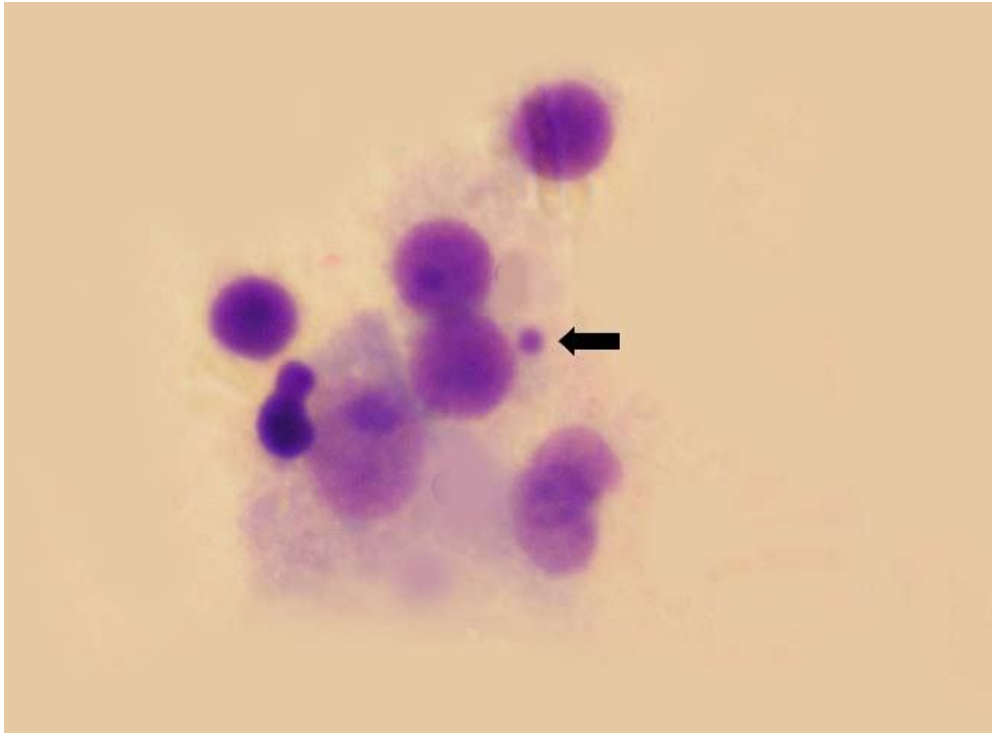


**Şekil 4.3:** Mitoz bölünmeye girmiş metafaz alanı ve lenfositler





**Şekil 4.4:** Mononükleat (M1), binükleat (M2) ve trinükleat (M3) hücreler



**Şekil 4.5:** Binükleat hücrede bulunan bir MN

#### 4.1. Mİ Bulguları

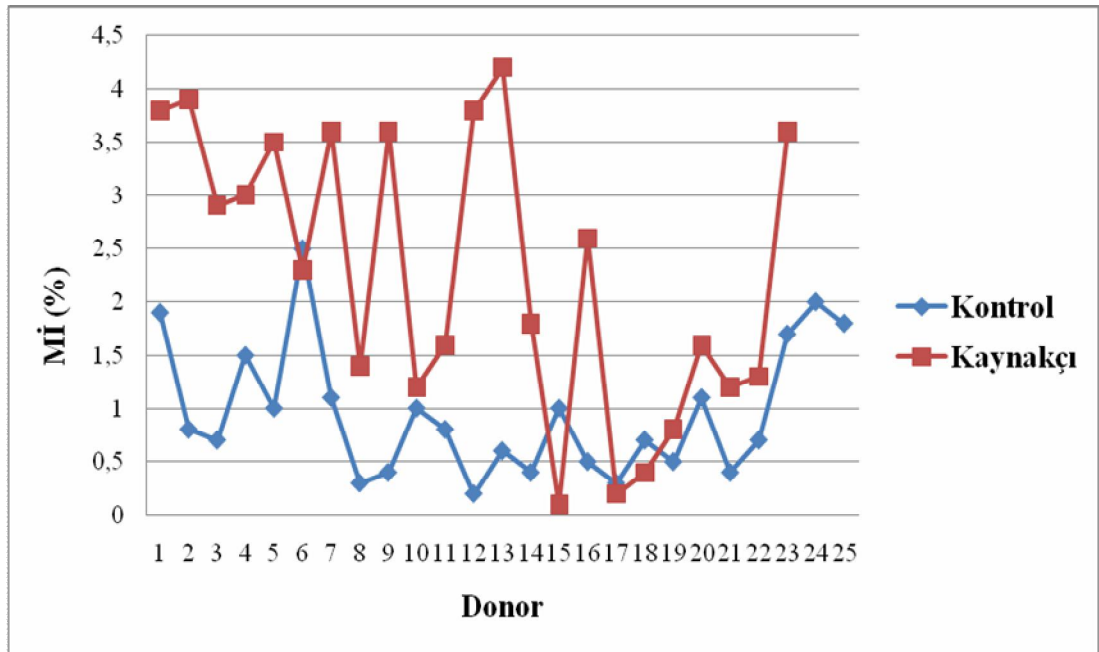
Donor (n)	Yaş	Sigara	Toplam Hücre	Toplam Metafaz	Mİ (%)
1	23	+	1000	19	1.9
2	18	-	1000	8	0.8
3	26	+	1000	7	0.7
4	25	+	1000	15	1.5
5	20	-	1000	10	1.0
6	22	+	1000	25	2.5
7	14	+	1000	11	1.1
8	16	+	1000	3	0.3
9	16	-	1000	4	0.4
10	18	+	1000	10	1.0
11	21	+	1000	8	0.8
12	18	+	1000	2	0.2
13	18	+	1000	6	0.6
14	15	+	1000	4	0.4
15	18	-	1000	10	1.0
16	17	+	1000	5	0.5
17	60	-	1000	3	0.3
18	47	+	1000	7	0.7
19	57	-	1000	5	0.5
20	38	+	1000	11	1.1
21	56	-	1000	4	0.4
22	53	-	1000	7	0.7
23	23	+	1000	17	1.7
24	23	+	1000	20	2.0
25	22	-	1000	18	1.8

**Tablo 4.1:** Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Mİ oranları

<b>Donor (n)</b>	<b>Yaş</b>	<b>Sigara</b>	<b>Çalışma Süresi (Yıl)</b>	<b>Toplam Hücre</b>	<b>Toplam Metafaz</b>	<b>Mİ (%)</b>
1	25	-	11	1000	38	3.8
2	35	+	16	1000	39	3.9
3	23	-	15	1000	29	2.9
4	30	+	17	1000	30	3.0
5	42	+	20	1000	35	3.5
6	24	-	15	1000	23	2.3
7	27	+	1	1000	36	3.6
8	25	+	9	1000	14	1.4
9	32	-	10	1000	36	3.6
10	38	-	20	1000	12	1.2
11	16	-	1	1000	16	1.6
12	27	+	13	1000	38	3.8
13	25	+	8	1000	42	4.2
14	24	+	3	1000	18	1.8
15	32	+	15	1000	1	0.1
16	23	-	8	1000	26	2.6
17	22	+	4	1000	2	0.2
18	27	-	1	1000	4	0.4
19	23	+	1	1000	8	0.8
20	24	+	1	1000	16	1.6
21	26	+	1	1000	12	1.2
22	27	+	2	1000	13	1.3
23	28	-	1	1000	36	3.6

**Tablo 4.2:** Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Mİ oranları

Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Mİ oranları tablo 4.1’de, gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Mİ oranları da tablo 4.2’de verilmiştir. Kontrol grubunun Mİ oranları % 0.2-2.5 arasında değişmesine rağmen kaynakçılarının Mİ oranları daha geniş bir aralık da dağılım göstermektedir (% 0.1-4.2). Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişilerin Mİ oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.1). Mİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $P < 0.01$ ) (Tablo 4.3).



**Grafik 4.1:** Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Mİ oranlarının karşılaştırılması

Donor	Toplam Hücre	Toplam Metafaz	Mİ (%) ± SS
Kontrol	25000	239	0.956 ± 0.616
Kaynakçı	23000	524	2.278 ± 1.325 *
Toplam	48000	763	1.589 ± 1.209

\* Student's t-test:  $P < 0.01$  (kontrol grubundan farklı)

SS: Standart sapma

**Tablo 4.3:** Mİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar

Parametre	Kontrol (n = 25) Mİ (%) ± SS	Kaynakçı (n = 23) Mİ (%) ± SS
Sigara		
+	1.062 ± 0.677 (16) <sup>a</sup>	2.171 ± 1.442 (14) <sup>b</sup>
-	0.766 ± 0.466 (9) <sup>a</sup>	2.444 ± 1.183 (9) <sup>b</sup>
Çalışma Süresi (Yıl)		
≥ 8		2.792 ± 1.239 (13) <sup>a</sup>
< 8		1.610 ± 1.110 (10) <sup>b</sup>
Yaş		
≥ 30	0.616 ± 0.285 (6) <sup>a</sup>	2.550 ± 1.539 (6) <sup>b</sup>
< 30	1.063 ± 0.658 (19) <sup>a</sup>	2.182 ± 1.280 (17) <sup>b</sup>

<sup>a, b</sup> ANOVA: P < 0.05

SS: Standart sapma

**Tablo 4.4:** Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili Mİ oranları

Tablo 4.4.'e göre sigara içen ve içmeyen kişiler arasında MI oranları bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (P > 0.05). Aksine hem sigara içenler hem de içmeyenler açısından kontrol grubu ve kaynakçılar arasında istatistiksel olarak önemli fark bulunmuştur (P < 0.05). Bununla beraber istatistiki açıdan önemli olmasa da en yüksek Mİ değerleri (% 3.8, 3.9 ve 4.2) sigara içen kişilerde görülmüştür. Çalışma süresi bakımından kaynakçılar gazaltı kaynağına 8 yıldan az ve 8 yıldan fazla maruz kalmalarına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildikleri zaman, çalışma süresinin artışı ile beraber Mİ oranlarında da artış görülmüştür (P < 0.05). Çalışma süreleri 8 yıl ve daha fazla olan 13 kaynakçının Mİ ortalamaları 2.792 ± 1.239 bulunmasına rağmen, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının Mİ ortalamaları 1.610 ± 1.110 bulunmuştur. Hem kontrol grubu hem de kaynakçılarda yaş parametresi bakımından Mİ oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (P > 0.05). Kontrol grubundaki kişilerin Mİ oranları ve yaşları arasında negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Yaşın artışı ile beraber Mİ oranları azalmaktadır. Aksine kaynakçılarda yaş ile Mİ oranları bakımından pozitif korelasyon elde edilmiştir.

#### 4.2. Rİ Bulguları

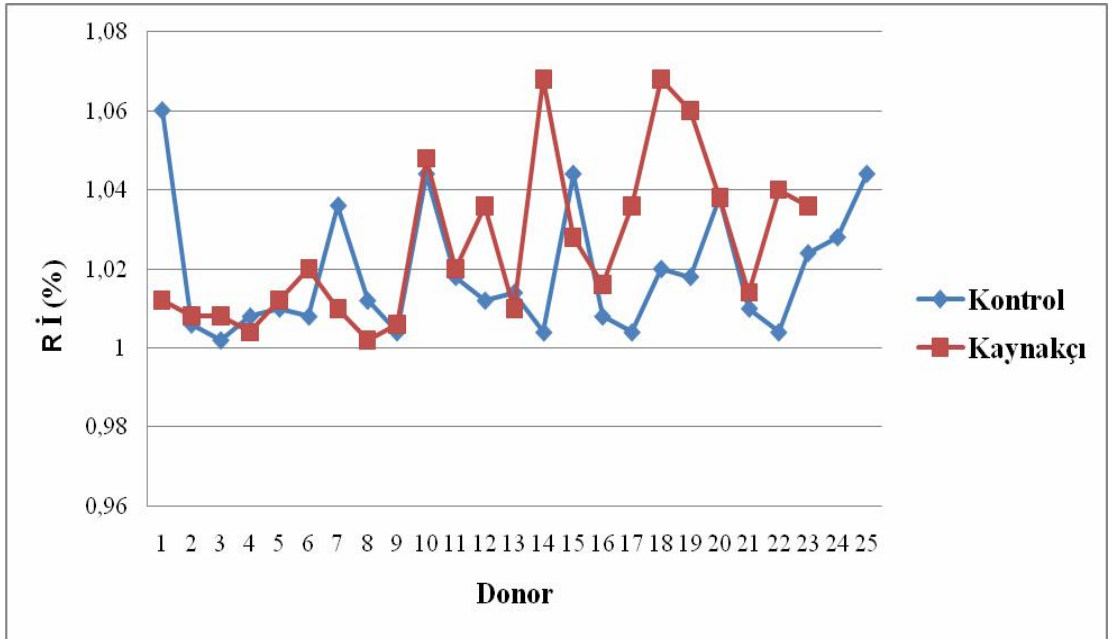
Donor (n)	Yaş	Sigara	Toplam Hücre	M1	M2	M3	Rİ (%)
1	23	+	500	474	22	4	1.060
2	18	-	500	498	1	1	1.006
3	26	+	500	499	1	0	1.002
4	25	+	500	496	4	0	1.008
5	20	-	500	496	3	1	1.010
6	22	+	500	496	4	0	1.008
7	14	+	500	485	12	3	1.036
8	16	+	500	494	6	0	1.012
9	16	-	500	498	2	0	1.004
10	18	+	500	480	18	2	1.044
11	21	+	500	493	5	2	1.018
12	18	+	500	495	4	1	1.012
13	18	+	500	494	5	1	1.014
14	15	+	500	498	2	0	1.004
15	18	-	500	482	14	4	1.044
16	17	+	500	497	2	1	1.008
17	60	-	500	498	2	0	1.004
18	47	+	500	492	6	2	1.020
19	57	-	500	492	7	1	1.018
20	38	+	500	484	13	3	1.038
21	56	-	500	496	3	1	1.010
22	53	-	500	498	2	0	1.004
23	23	+	500	490	8	2	1.024
24	23	+	500	487	12	1	1.028
25	22	-	500	480	18	2	1.044

**Tablo 4.5:** Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Rİ oranları

Donor (n)	Yaş	Sigara	Çalışma Süresi (Yıl)	Toplam Hücre	M1	M2	M3	Rİ (%)
1	25	-	11	500	495	4	1	1.012
2	35	+	16	500	496	4	0	1.008
3	23	-	15	500	497	2	1	1.008
4	30	+	17	500	498	2	0	1.004
5	42	+	20	500	495	4	1	1.012
6	24	-	15	500	492	6	2	1.020
7	27	+	1	500	495	5	0	1.010
8	25	+	9	500	499	1	0	1.002
9	32	-	10	500	498	1	1	1.006
10	38	-	20	500	481	14	5	1.048
11	16	-	1	500	492	6	2	1.020
12	27	+	13	500	485	12	3	1.036
13	25	+	8	500	496	3	1	1.010
14	24	+	3	500	474	18	8	1.068
15	32	+	15	500	487	12	1	1.028
16	23	-	8	500	492	8	0	1.016
17	22	+	4	500	483	16	1	1.036
18	27	-	1	500	472	22	6	1.068
19	23	+	1	500	476	18	6	1.060
20	24	+	1	500	485	11	4	1.038
21	26	+	1	500	494	5	1	1.014
22	27	+	2	500	480	20	0	1.040
23	28	-	1	500	483	16	1	1.036

**Tablo 4.6:** Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Rİ oranları

Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait Rİ oranları tablo 4.5’de, gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Rİ oranları da tablo 4.6’da verilmiştir. Kontrol grubunun Rİ oranları 1.002-1.060 arasında değişmesine rağmen kaynakçılarının Rİ oranları daha geniş bir aralık da dağılım göstermektedir (1.002-1.068). Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişilerin Rİ oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.2). Rİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.01$ ) (Tablo 4.7).



**Grafik 4.2:** Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait Rİ oranlarının karşılaştırılması

Donor	Toplam Hücre	Toplam			Rİ ± SS
		M1	M2	M3	
Kontrol	12500	12292	176	32	1.019 ± 0.016
Kaynakçı	11500	11245	210	45	1.026 ± 0.020
<b>Toplam</b>	<b>24000</b>	<b>23537</b>	<b>386</b>	<b>77</b>	<b>1.022 ± 0.018</b>

Student's t-test:  $P > 0.01$  (kontrol grubu ve kaynakçılar arasında fark yok)  
SS: Standart sapma

**Tablo 4.7:** Rİ oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar



Parametre	Kontrol (n = 25) Rİ ± SS	Kaynakçı (n = 23) Rİ ± SS
Sigara		
+	1.021 ± 0.016 (16)	1.026 ± 0.020 (14)
-	1.016 ± 0.016 (9)	1.026 ± 0.020 (9)
Çalışma Süresi (Yıl)		
≥ 8		1.016 ± 0.013 (13)
< 8		1.039 ± 0.021 (10)
Yaş		
≥ 30	1.015 ± 0.012 (6)	1.017 ± 0.017 (6)
< 30	1.020 ± 0.017 (19)	1.029 ± 0.021 (17)

ANOVA:  $P > 0.05$  (bütün parametreler arasında kontrol grubu ve kaynakçılar açısından fark yok)  
SS: Standart sapma

**Tablo 4.8:** Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili Rİ oranları

Tablo 4.8.'e göre sigara içen ve içmeyen kişiler arasında RI oranları bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Benzer şekilde hem sigara içenler hem de içmeyenler açısından da kontrol grubu ve kaynakçılar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Bununla beraber istatistiki açıdan önemli olmasa da en yüksek Rİ değerleri (kontrol grubu için 1.060 ve kaynakçılar için 1.068) sigara içen kişilerde görülmüştür. Çalışma süresi bakımından kaynakçılar gazaltı kaynağına 8 yıldan az ve 8 yıldan fazla maruz kalmalarına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildikleri zaman, RI oranları bakımından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). MI oranlarının aksine çalışma süresinin artışı ile beraber Rİ oranlarında istatistiksel olarak önemli olmasa da azalma görülmüştür. Çalışma süreleri 8 yıl ve daha fazla olan 13 kaynakçının Rİ ortalamaları  $1.016 \pm 0.013$  bulunmasına rağmen, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının Rİ ortalamaları  $1.039 \pm 0.021$  bulunmuştur. Hem kontrol grubu hem de kaynakçılarda yaş parametresi bakımından Rİ oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Hem kontrol grubundaki kişilerde hem de kaynakçılarda Rİ oranları ve yaş arasında negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir.

### 4.3. MN Bulguları

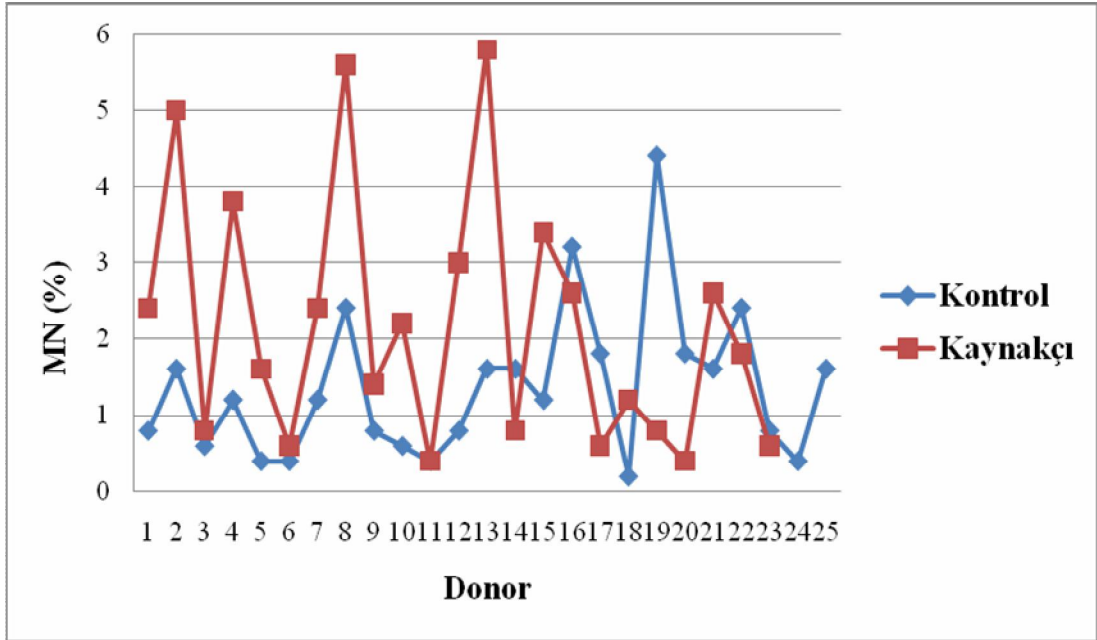
Donor (n)	Yaş	Sigara	Toplam Hücre	Mikronükleus	MN(%)
1	23	+	500	4	0.8
2	18	-	500	8	1.6
3	26	+	500	3	0.6
4	25	+	500	6	1.2
5	20	-	500	2	0.4
6	22	+	500	2	0.4
7	14	+	500	6	1.2
8	16	+	500	12	2.4
9	16	-	500	4	0.8
10	18	+	500	3	0.6
11	21	+	500	2	0.4
12	18	+	500	4	0.8
13	18	+	500	8	1.6
14	15	+	500	8	1.6
15	18	-	500	6	1.2
16	17	+	500	16	3.2
17	60	-	500	9	1.8
18	47	+	500	1	0.2
19	57	-	500	22	4.4
20	38	+	500	9	1.8
21	56	-	500	8	1.6
22	53	-	500	12	2.4
23	23	+	500	4	0.8
24	23	+	500	2	0.4
25	22	-	500	8	1.6

**Tablo 4.9:** Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait MN oranları

<b>Donor (n)</b>	<b>Yaş</b>	<b>Sigara</b>	<b>Çalışma Süresi (Yıl)</b>	<b>Toplam Hücre</b>	<b>Mikronükleus</b>	<b>MN(%)</b>
1	25	-	11	500	12	2.4
2	35	+	16	500	25	5.0
3	23	-	15	500	4	0.8
4	30	+	17	500	19	3.8
5	42	+	20	500	8	1.6
6	24	-	15	500	3	0.6
7	27	+	1	500	12	2.4
8	25	+	9	500	28	5.6
9	32	-	10	500	7	1.4
10	38	-	20	500	11	2.2
11	16	-	1	500	2	0.4
12	27	+	13	500	15	3.0
13	25	+	8	500	29	5.8
14	24	+	3	500	4	0.8
15	32	+	15	500	17	3.4
16	23	-	8	500	13	2.6
17	22	+	4	500	3	0.6
18	27	-	1	500	6	1.2
19	23	+	1	500	4	0.8
20	24	+	1	500	2	0.4
21	26	+	1	500	13	2.6
22	27	+	2	500	9	1.8
23	28	-	1	500	3	0.6

**Tablo 4.10:** Gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait MN oranları

Kontrol grubunu oluşturan kişilere ait MN oranları tablo 4.9'da, gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait MN oranları da tablo 4.10'da verilmiştir. Kontrol grubunun MN oranları % 0.2-4.4 arasında değişmesine rağmen, kaynakçılarının MN oranları daha geniş bir aralık da dağılım göstermektedir (% 0.4-5.8). Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişilerin MN oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.3). MN oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $P < 0.01$ ) (Tablo 4.11).



**Grafik 4.3:** Kontrol grubunu oluşturan ve gazaltı kaynağına maruz kalan kaynakçılara ait MN yüzdelerinin karşılaştırılması

Donor	Toplam Hücre	Mikronükleus	MN (%) $\pm$ SS
Kontrol	12500	169	1.352 $\pm$ 0.978
Kaynakçı	11500	249	2.165 $\pm$ 1.645 *
Toplam	24000	418	1.741 $\pm$ 1.387

\* Student's t-test:  $P < 0.01$  (kontrol grubundan farklı)

SS: Standart sapma

**Tablo 4.11:** MN oranları bakımından kontrol grubu ve kaynakçılar arasındaki farklar

Parametre	Kontrol (n = 25) MN (%) ± SS	Kaynakçı (n = 23) MN (%) ± SS
Sigara		
+	1.125 ± 0.822 (16) <sup>ac</sup>	2.685 ± 1.842 (14) <sup>b</sup>
-	1.755 ± 1.147 (9) <sup>abc</sup>	1.355 ± 0.847 (9) <sup>c</sup>
Çalışma Süresi (Yıl)		
≥ 8		2.938 ± 1.723 (13) <sup>a</sup>
< 8		1.160 ± 0.820 (10) <sup>b</sup>
Yaş		
≥ 30	2.033 ± 1.370 (6) <sup>ab</sup>	2.900 ± 1.407 (6) <sup>b</sup>
< 30	1.136 ± 0.742 (19) <sup>a</sup>	1.905 ± 1.682 (17) <sup>ab</sup>

<sup>a, b</sup> ANOVA: P < 0.05

SS: Standart sapma

**Tablo 4.12:** Gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalan kişiler ve kontrol grubuna ait kişilerin yaş, çalışma süreleri ve sigara alışkanlıkları ile ilgili MN oranları

Tablo 4.12.'ye göre sigara içen ve içmeyen kişiler arasında MN oranları bakımından, kontrol grubu bireyleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmazken (P > 0.05), kaynakçılar açısından ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuştur (P < 0.05). Kontrol grubu ve kaynakçılar arasında sigara içmeyenler açısından önemli bir bulunmazken (P > 0.05), sigara içenler açısından ise istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmuştur (P < 0.05). En yüksek MN değerleri (% 5.8, 5.6 ve 5.0) sigara içen ve uzun süre kaynağa maruz kalan kaynakçılarda görülmüştür. Çalışma süresi bakımından kaynakçılar gazaltı kaynağına 8 yıldan az ve 8 yıldan fazla maruz kalmalarına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildikleri zaman, çalışma süresinin artışı ile beraber MN oranlarında da önemli oranda bir artış görülmüştür (P < 0.05). Çalışma süreleri 8 yıl ve daha fazla olan 13 kaynakçının MN ortalamaları % 2.938 ± 1.723 bulunmasına rağmen, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının MN ortalamaları % 1.160 ± 0.820 bulunmuştur. Hem kontrol grubu hem de kaynakçılarda yaş parametresi bakımından MN oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (P > 0.05). Hem kontrol grubundaki kişilerde hem de kaynakçılarda MN oranları ve yaş arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA – SONUÇ VE ÖNERİLER

İnsanlar günlük yaşamlarında veya çalışma ortamlarında genotoksik ajanların mutajenik ve karsinojenik etkileri ile karşılaşmaktadırlar. Gelişen teknoloji ile birlikte üretilen yeni kimyasallar, ilaçlar, gıda katkı maddeleri, tarım ilaçları ve çevreye verilen atıklar canlıların genetik yapısında mutasyon oluşturma ihtimalini taşımaktadırlar. Bu nedenle çalışma ortamlarında genotoksik, mutajenik ve karsinojenik maddelere maruz kalma durumunda olan kişilerin sitotoksik ve genotoksik açıdan değerlendirilmeleri önem kazanmıştır.

Gazaltı kaynağı gazları zararlı ve potansiyel toksik gaz karışımlarıdır. Bu çalışmada gazaltı kaynağı kullanan kaynakçıların periferal kan lenfositlerindeki MN, Mİ ve Rİ oranları belirlenerek, gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalmanın *in vitro* sitotoksik ve genotoksik etkisi araştırıldı. Literatürde kaynakçıların periferal lenfositleri kullanılarak yapılmış birçok çalışma yer almaktadır. Knudsen ve arkadaşları kaynakçıların periferal lenfositlerindeki kromozom anomalilerini ve kardeş kromatid değişimi oranlarını incelemişler ve kromozomal anomali sıklığındaki artışı rapor etmişlerdir [63]. Jelmert ve arkadaşları da bir yıl arayla yaptıkları iki çalışmalarında gazaltı kaynağına maruz kalma ile periferal kan lenfositlerinde sitogenetik ve kromozomal zararların arttığını göstermişlerdir [64, 65]. Iarmarcovai ve arkadaşları da gazaltı kaynağının genotoksik etkilerini belirlemek için, genetik polimorfizm durumlarını araştırmışlardır [66]. Bu çalışma kaynakçıların periferal lenfositleri ile ilgili raporlara *in vitro* ilave sonuçlar sağlayacağı için önemli bir çalışmadır. Ayrıca Türk popülasyonunda kaynakçılar üzerinde yapılmış *in vitro* herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürdeki bu eksiklik de bu çalışma ile giderilmeye çalışılmıştır.

Mutajenik, karsinojenik ve klastojenik etkisi olan ajanların ve ortamların MN oranını arttırdığı bilinmektedir [67]. Literatürde MN oranını etkileyen birçok faktörden bahsedilmektedir. Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, viral enfeksiyon, X ışınları gibi [37]. Bulgar popülasyonunda yapılan bir araştırmaya göre, her iki cinsiyetteki kişilerin lenfositlerindeki MN oranına bakılmış ve MN oranının yaşla

birlikte arttığı gözlenmiştir. Kadınlarda hem sigara kullanan, hem de sigara kullanmayanlarda MN oranının yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir [41]. Ayrıca kadınlar ve erkekler MN oranı açısından karşılaştırıldığında, yaş ve MN oranı arasındaki ilişki kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur [35]. Çalışmamızda kullanılan kanlar, alkol ve ilaç kullanmayan, sağlıklı (herhangi bir viral enfeksiyonu bulunmayan) bireylerden alınmıştır. Bu şekilde genotoksik etkiyi arttıracak bu etmenlerin ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Yine kanları alınan kişilere ait gazaltı kaynağında çalışma süresi, sigara kullanımı ve yaş gibi bilgiler öğrenilmiştir.

MN sonuçlarına göre (Tablo 4.11), 23 kaynakçının MN ortalamaları 25 kontrol grubu bireyinin ortalamalarına göre oldukça yüksek bulunmuştur. MN oranlarındaki bu artış kaynakçılarda genotoksikite ve karsinogenesis için bir risk olabilir. Bunun nedeninin ise çalışmamızdaki kaynakçıların kullandığı ve kısaca MIG olarak adlandırılan paslanmaz çelik manüel metal gazaltı kaynağı kaynak gazlarında bulunan Cr ve Ni partikülleri olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü IARC'ye göre, kaynak gazları ve bu gazlarda büyük oranlarda bulunan Cr ve Ni kanserojen potansiyele sahiptir [68]. Özellikle Cr'un akciğer kanserini indüklediği birçok çalışmada rapor edilmiştir [68, 69]. Kaynak işlemleri sürecinde Cr'un Cr<sup>VI</sup> formu meydana gelmektedir ve bu gaz çok yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu zaman potansiyel kanserojen rol oynayabileceği belirtilmektedir [68]. Bununla birlikte biyolojik materyallerde Cr<sup>VI</sup>'nın konsantrasyonunu ölçmek mümkün değildir. Çünkü okside edici özelliği ile insan vücudunda bulunan birçok madde ile reaksiyona girebilmektedir. Cr<sup>VI</sup> hücre zarlarından geçebilmektedir. Bunun sonucu olarak da hücrenin içeriğini sınırlandırsa da, eritrositlere ve kanın yapısına da giriş yapabilmektedir. Hekzavalent Cr iyonunun aksine trivalent Cr iyonu hücre zarlarından geçemez [70]. Trivalent ve hekzavalent Cr iyonları arasındaki bu farklılık sayesinde kanserojen ve genotoksik potansiyele sahip Cr<sup>VI</sup>'nin konsantrasyonunu ölçmek mümkün olabilmektedir. Kandaki Cr konsantrasyonunun ölçülmesi ile internal olarak kromata maruz kalma hesaplanabilir [71, 72]. Kromat iyonlarının bu özellikleri çalışma ortamlarında toksik etmenlere maruz kalan kişilerin biyolojik incelemeleri açısından çok önemlidir.

MN değerlerinin dağılım grafiğine göre (Grafik 4.3), MN oranları kontrol grubunda % 0.2-4.4 arasında değişmesine rağmen, kaynakçılarda daha geniş bir dağılım aralığı göstermiştir (% 0.4-5.8). Kontrol grubu bireylerinde gözlenen en yüksek MN değerleri % 4.4, 3.2 ve 2.4'tür. Bu değerler yaşlı veya sigara kullanan bireylerden alınmıştır. Kaynakçılarda ise en yüksek MN değerleri % 5.8, 5.6 ve 5.0'dir. Bu değerlerde uzun süre gazaltı kaynağına maruz kalan ( $\geq 8$ ) ve sigara kullanan kişilerden alınmıştır. Sigara kullanımı ve MN oranları arasındaki pozitif korelasyon daha önce birçok çalışmada rapor edilmiştir [73, 74].

8 yıldan az ve 8 yıldan fazla çalışan kaynakçılarda gazaltı kaynağına maruz kalmaları durumu değerlendirildiğinde (Tablo 4.12), alışma süresinin artışı ile beraber MN oranlarında da önemli oranda bir artış görülmüştür. 8 yıl ve daha fazla çalışan 13 kaynakçının MN ortalamaları %  $2.938 \pm 1.723$  iken, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının MN ortalamaları %  $1.160 \pm 0.820$  olarak tespit edilmiştir. MN ortalamalarında görülen yaklaşık % 3'lk artış gazaltı kaynağına uzun süre maruz kalmanın genotoksik ve kanserojen riski hakkında açık bir fikir vermektedir.

Yaş parametresi bakımından kontrol grubunda da kaynakçılarda da, MN oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak her iki grupta da, MN oranları ve yaş kıyaslamalarında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Vaglenov ve arkadaşları ile Fenech ve Morley çalışmalarında, yaşa bağlı olarak MN oranlarında yükselme meydana geldiğini belirtmişlerdir [41, 35].

MN oranlarını arttırıcı etki gösteren gazaltı kaynağı gazları, sigara ve yaş gibi etmenlerin DNA'da çapraz bağlar yapmış olabileceği düşünülebilir. DNA'da oluşan çapraz bağlar, muhtemelen daha çok MN oluşumundan sorumludurlar [28].

Mİ ve Rİ hücre bölünme oranlarının değerlendirilmesinde kullanılan sitogenetik testlerdir. Mİ mitoz fazındaki hücrelerin oranını verir. Mİ inhibisyonu ve indüklenmesi çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilir. Mİ oranındaki azalma hücresel ölüm veya hücre proliferasyon kinetiğinde gecikme ile açıklanabilir [60]. Hücresel lmde bazı hücreler G1 evresinin sonuna doğru G1 fazından çıkarak hiçbir zaman bölünmenin olmadığı duruma geçebilirler. Bu evre G0 olarak bilinir. Hücre bölünme



yeteneğini kaybettiği gibi S ve G2 evresine geçilmediği için DNA sentezi de gerçekleşmez, hatta hücreler nekroz (kimyasal ve fiziksel zarar görmeleri takiben ortaya çıkan patolojik hücre ölümü) veya apoptoza (çekirdekte başlayan fizyolojik hücre ölümü) bile girebilir. Hücre proliferasyon kinetiğindeki gecikme mitotik gecikme olarak da ifade edilir. Mitotik gecikme, kültür süresi içerisinde ortaya çıkabilen genetik hasarların tamiri nedeniyle mitoz geçiren hücrelerin sıklığının değişebilmesidir [75]. Mİ indüklenmesi ise hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve karsinogenesis ile açıklanabilir.

Mİ sonuçlarına göre (Tablo 4.3), 23 kaynakçının Mİ ortalamaları 25 kontrol grubu bireyinin ortalamalarına göre oldukça yüksek bulunmuştur. Mİ oranlarındaki bu artışın kaynakçılarda genotoksisite ve karsinogenesis için bir risk olabileceğini ve bunun nedeninin ise MN bulgularında da belirtildiği gibi kaynak gazlarındaki Cr ve Ni olabileceğini düşünmekteyiz.

Mİ değerlerinin dağılım grafiğine göre (Grafik 4.1), Mİ oranları kontrol grubunda % 0.2-2.5 arasında değişmesine rağmen, kaynakçılarda daha geniş bir dağılım aralığı göstermiştir (% 0.1-4.2). Kontrol grubu bireylerinde gözlenen en yüksek Mİ değerleri % 2.5, 2.0 ve 1.9'dur. Bu değerler sigara kullanan bireylerden alınmıştır. Kaynakçılarda ise en yüksek Mİ değerleri % 4.2, 3.9 ve 3.8'dir. Bu değerler hem uzun süre gazaltı kaynağına maruz kalan ( $\geq 8$ ) hem de sigara kullanan kişilerden alınmıştır. Literatürde sigara kullanımı ve Mİ arasındaki pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Akbaş ve arkadaşları insan lenfositleri ile yaptıkları çalışmada, Mİ oranını sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha yüksek bulmuşlardır [76].

8 yıldan az ve 8 yıldan fazla çalışan kaynakçıların gazaltı kaynağına maruz kalmaları durumu değerlendirildiğinde (Tablo 4.4), çalışma süresinin artışı ile beraber Mİ oranlarında da önemli oranda bir artış görülmüştür. 8 yıl ve daha fazla çalışan 13 kaynakçının Mİ ortalamaları %  $2.792 \pm 1.239$  iken, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının Mİ ortalamaları %  $1.610 \pm 1.110$  olarak tespit edilmiştir. Mİ ortalamalarında görülen yaklaşık % 2'lik artış gazaltı kaynağına uzun süre maruz kalmanın, hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalmasına ve kanser riskinin artmasına neden olabileceğini göstermektedir.

Yaş parametresi bakımından kontrol grubundaki kişilerin Mİ oranları ve yaşları arasında negatif bir korelasyon gözlemlenmesine rağmen, kaynakçıların Mİ oranları ve yaşları arasında pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Sonuçlarımıza göre yaşa bağlı olarak Mİ azalmaktadır, fakat gazaltı kaynağı gazlarına maruz kalmaya bağlı olarak Mİ oranı indüklendiği için kaynakçılarda negatif yerine pozitif korelasyon ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Walker yaşlanmaya bağlı olarak Mİ oranlarında hızlı bir azalma meydana geldiğini rapor etmiş ve bunu düşüş indeksi olarak tanımlamıştır [77].

Rİ sonuçlarına göre (Tablo 4.7), 23 kaynakçının Rİ ortalamaları 25 kontrol grubu bireyinin ortalamalarına göre istatistiksel olarak önemli olmasa da yüksek bulunmuştur. Rİ oranlarındaki bu artışın kaynakçılarda genotoksisite ve karsinogenesis için bir risk olabileceğini ve bunun nedeninin ise diğer bulgularda da belirtildiği gibi kaynak gazlarındaki Cr ve Ni olabileceğini düşünmekteyiz.

Rİ değerlerinin dağılım grafiğine göre (Grafik 4.2), Rİ oranları kontrol grubunda 1.002-1.060 arasında değişmesine rağmen, kaynakçılarda daha geniş bir dağılım aralığı göstermiştir (1.002-1.068). Kontrol grubu bireylerinde gözlenen en yüksek Rİ değerleri 1.060, 1.044 ve 1.038'dir. Bu değerler sigara kullanan bireylerden alınmıştır. Kaynakçılarda ise en yüksek Rİ değerleri 1.068, 1.060 ve 1.048'dir. Bu değerler uzun süre gazaltı kaynağına maruz kalan ( $\geq 8$ ) veya sigara kullanan kişilerden alınmıştır.

8 yıldan az ve 8 yıldan fazla çalışan kaynakçıların gazaltı kaynağına maruz kalmaları durumu değerlendirildiğinde (Tablo 4.8), çalışma süresinin artışı ile beraber Rİ oranlarında Mİ oranlarının aksine azalma görülmüştür. Fakat bu azalma da istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. 8 yıl ve daha fazla çalışan 13 kaynakçının Rİ ortalamaları  $1.016 \pm 0.013$  iken, çalışma süreleri 8 yıldan daha az olan 10 kaynakçının Rİ ortalamaları  $1.039 \pm 0.021$  olarak tespit edilmiştir.

Yaş parametresi bakımından kontrol grubunda da kaynakçılarda da, Rİ oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ancak her iki grupta da, Rİ oranları ve yaş kıyaslamalarında negatif bir korelasyon gözlemlenmiştir. Pastor ve arkadaşları

çalışmalarında, artan yaşa bağlı olarak Rİ oranlarında azalma meydana geldiğini belirtmişlerdir [78].

Sonuç olarak, gazaltı kaynağına maruz kalma ile MN, Mİ ve Rİ oranlarında artış meydana gelmesi, kaynak ile çalışan kişilerin uzun süre bu gazlara maruz kalmalarının potansiyel kanser riski ile karşı karşıya kalabileceklerine bir delil oluşturmaktadır. Bu çalışmanın sonuçları, gelecek çalışmalar içinde yön tayin edecek temel sonuçlar olarak düşünülebilir. Hem bizim sonuçlarımıza göre hem de önceki raporlara göre, gazaltı kaynağı gazları kaynakçılar için bir risk teşkil etmektedir. Manüel metal gazaltı kaynağı kullanan kaynakçılar toksik ajanlara maruz kalmaktadır. Kaynakçılar hem toksik ajanlara maruz kaldıklarının hem de maruz kaldıkları ajanların tipleri ve miktarlarının farkında olamayabilirler. Bunun sonucu olarak da kaynakçıların bazı konularda eğitilmelerinin ve bilgilendirilmelerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bunlardan en önemlisi mesleki olarak manüel metal gazaltı kaynağı kullanmanın, uzun süre toksik gazlara maruz kalmaya neden olacağının ve potansiyel tehlike taşıdığına eğitimlerle kaynakçılara aktarılmasıdır. Diğer önemli bir konu ise çalışma şartlarında koruyucu önlemlerin nasıl alınacağına eğitimin verilmesidir. Unutulmamalıdır ki “mesleki maruz kalmaya karşı en iyi çare korunmadır.”

## KAYNAKLAR

1. Yılmaz, R., Barlas, Z., Paslanmaz Çeliklerin Gazaltı Kaynak Yöntemi ile Birleştirilmesinde Koruyucu Gaz Kompozisyonunun Mikroyapı ve Mekanik Özelliklere Etkisi, Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 11(3), 391-400, 2005.
2. Magmaveld., Gazaltı Kaynakları, [http://www.oerlikon.com.tr/pls/oerlikon/!TEC\\_PKG.arc\\_welding\\_process?lng=trk&selected\\_menu=21&selected\\_submenu=3](http://www.oerlikon.com.tr/pls/oerlikon/!TEC_PKG.arc_welding_process?lng=trk&selected_menu=21&selected_submenu=3)
3. T.C. Millî Eğitim Bakanlığı MEGEP (Mesleki Eğitim Ve Öğretim Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi), Metal Teknolojisi Mig Mag İle Yatayda Küt Ek Kaynağı, Ankara, 2006.
4. Psikoloji Arşivi., Adli Toksikoloji, [http://www.psikolojikdanisma.net/adli\\_toksikoloji.htm](http://www.psikolojikdanisma.net/adli_toksikoloji.htm)
5. Hodgson, E., Introduction to Toxicology (Chapter 1), In: Hodgson, E. (ed.), A Textbook of Modern Toxicology, s. 3-12, John Wiley & Sons, Inc., USA, 2004
6. Karakaya, A.E., Toksikolojinin Temel Kavramları, Bölüm 1.7 <http://tr.wikipedia.org/wiki/Toksikoloji>
7. Zor, D.L., Kanserojenik, Mutajenik ve Teratojenik Kimyasallar, Anadolu Üniversitesi, Açık Öğretim Fakültesi, s. 399-434, <http://www.aof.anadolu.edu.tr/kitap/IOLTP/2282/unite19.pdf>.
8. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları, s. 129-151, 7. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1994.
9. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Mutajenik Etkinlik ve Mutajenezis, s. 315-322, 7. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1994.
10. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Karsinojenik Etkinlik ve Kimyasal Karsinogenezis, s. 323-346, 7. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 1994.
11. Vural, N., Toksikoloji, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 2005.
12. Çakır, Ş., Bazı Organik Fosforlu İnsektisitlerin *Drosophila melanogaster*'in Yaşama Yüzdesi Üzerine Etkisi, GÜ, Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 24(3), 71-80, 2004.

13. Cunny, H., Hodgson, E., Toxicity Testing (Chapter 21), In: Hodgson, E. (ed.), A Textbook of Modern Toxicology, s. 353-397, John Wiley & Sons, Inc., USA, 2004.
14. Özalpan A., Temel Radyobioloji, s. 85-87, Haliç Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 2001.
15. Eroğlu, H.E., Mesane Kanseri Hastaların Doku Örneklerinde Propolis ve Mitomisin-C'nin Mikronükleus, Kardeş Kromatid Değişimi, Kromozom Analizi ve Mitotik İndeks Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, 2004.
16. Holland, N.T., et al., Micronucleus Frequency and Proliferation in Human Lymphocytes After Exposure to Herbicide 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid *In vitro* and *In vivo*, *Mutat. Res.*, 521(1-2), 165-178, 2002.
17. Stich, H.F., Rosin, M.P., Micronuclei in Exfoliated Human Cells as A Tool for Studies in Cancer Risk and Intervention, *Cancer Lett.*, 22, 241-253, 1984.
18. Lehucker-Michel, M.P., et al., The Micronucleus Assay in Human Exfoliated Urothelial Cells: Effects of Smoking, *Mutagenesis*, 10, 329-332, 1995.
19. Jagetia, G.C., Evaluation of Micronuclei Frequency in the Cultured Peripheral Blood Lymphocytes of Cancer Patients Before and After Radiation Treatment, *Mutat. Res.*, 491, 9-16, 2001.
20. Stich, H.F., Stich, W., Parida, B.B., Elevated Frequency of Micronucleated Cells in the Buccal Mucosa of Individuals at High Risk for Oral Cancer: Betel Quid Chewers, *Cancer Lett.*, 17, 125-134, 1982.
21. Mavournin, K.H., The *In vivo* Micronucleus Assay in Mammalian Bone Marrow and Peripheral Blood: A Report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program, *Mutat. Res.*, 239, 29-80, 1990.
22. Cruz, A.D., et al., Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiania (Brazil) radiological accident, *Mutat. Res.*, 313, 57-68, 1994.
23. Fucic, A., et al., X-Rays, Microwaves and Vinyl Chloride Monomer: Their Clastogenic and Aneugenic Activity, Using the Micronucleus Assay on Human Lymphocytes, *Mutat. Res.*, 282, 265-271, 1992.
24. Acar, H., et al., Micronucleus Incidence and Their Chromosomal Origin Related to Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Patients: Detection by Micronucleus and FISH Techniques, *Teratogen. Carcin. Mut.*, 21(5), 341-347, 2001.
25. Guttenbach, M., Schakowski, R., Schmid, R., Aneuploidy and Ageing: X Chromosome Exclusion into Micronuclei, *Hum. Genet.*, 94, 295-298, 1994.

26. The Consequences of Meiotic Mistakes, <http://www.uic.edu/classes/bios/bios100/lectf03am/nondisjunction.jpg>
27. Möller, M., et al., Genotoxicity Induced by Furocoumarin Hydroperoxides in Mammalian Cells Upon UVA Irradiation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 216, 693-701, 1995.
28. Emecen, G., Ünlü, H., Memelilerde Pestisitlerin Sitogenetik Etkilerinin Mikronükleus Testi ile Araştırılması, *Tr. J. of Biology*, 19, 1-9, 1995.
29. Dartmouth researchers identify potential cancer target. Dartmouth College Office. Dartmouth of Public Affairs Press Release. Posted 01/16/09 • Media Contact: Susan Knapp (603) 646-3661.
30. Hayes, W.A., *Principles and Methods of Toxicology*, p. 750, Raven New York Press, 1984.
31. Heddle, A.J., Stuart, E., Salomone, M.F., *The Bone-Marrow Micronucleus Test: Handbook of Mutagenicity Test Procedures*, Kilbey, B.J. Elsevier Science Publ. BV Second Edition, 20, 441-457, 1984.
32. Fenech, M., *The Cytokinesis-Block Micronucleus Technique: A Detailed Description of the Method and Its Application to Genotoxicity Studies in Human Populations*, *Mutat. Res.*, 285, 35-44, 1993.
33. Rudd, N.L., et al., Kinetochores Analysis of Micronuclei Allows Insights into the Actions of Colcemid and Mitomycin C, *Mutat. Res.*, 261(1), 57-68, 1991.
34. Ramalho, A., Sunjevaric, I., Natarajan, A.T., Use of the Frequencies of Micronuclei as Quantitative Indicators of X-Ray-Induced Chromosomal Aberrations in Human Peripheral Blood Lymphocytes: Comparison of Two Methods, *Mutat. Res.*, 207(3-4), 141-146, 1988.
35. Fenech, M., Morley, A.A., Cytokinesis-Block Micronucleus Method in Human Lymphocytes: Effect of *In vivo* Ageing and Dose X-Irradiation, *Mutat. Res.*, 161, 193-198, 1986.
36. Ford, J.H., Schultz, C.J., Correll, A.T., Chromosome Elimination in Micronuclei: A Common of Hypoploidy, *Am. J. Hum. Genet.*, 43, 733-740, 1988.
37. Müller, W.U., Micronuclei: A Biological Indicator of Radiation Damage, *Mutat. Res.*, 366, 163-169, 1996.
38. Çora, T., Yenidoğan Periferel Kan Lenfosit Kültürlerinde Fototerapinin Uyardığı Mikronükleuslar, *S.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 8, 345-351, 1992.
39. Acar, A., Durakbaşı, H.G., Paydak, F., Alüminyum Sülfatın İnsan Periferel Kan Lenfosit Kültürlerinde Mikronükleus Uyarımı Üzerine Etkileri, *S.Ü. Tıp Fak. Derg.*, 11, 139-144, 1995.

40. Richard, F., Muleris, M., Dutrillaux, B., The Frequency of Micronuclei with X Chromosome Increases with Age in Human Females, *Mutat. Res.*, 316, 1-7, 1994.
41. Vaglenov, A.K., Karadjov, A.G., Micronucleus Frequencies in Bulgarian Control Populations, *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 3(3), 187-194, 1997.
42. Ölmez, E., Eroğlu, H.E., Cinsiyet ve Sigara Kullanımının İnsan Periferik Kan Lenfositlerinde Mikronükleus Üzerine Etkisi, 14. Ulusal Biyoloji Öğrenci Kongresi, Selçuk Üniversitesi, Konya, 71, 3-6 Eylül, 2007.
43. Köksal, G., Dalcı, D., Pala, F.S., Micronuclei in Human Lymphocytes: The <sup>60</sup>Co Gamma-Ray Dose-Response, *Mutat. Res.*, 359, 151-157, 1996.
44. Heddle, J.A., A Rapid *In vivo* Test for Chromosomal Damage, *Mutat. Res.*, 18, 187-190, 1973.
45. Schmid, W., The Micronucleus Test, *Mutat. Res.*, 31, 9-15, 1975.
46. Maier, P., Schmid, W., Ten Model Mutagens Evaluated by the Micronucleus Test, *Mutat. Res.*, 40(4), 325-337, 1976.
47. Aaron, C.S., Sorg, R., Zimmer, D., The Mouse Bone Marrow Micronucleus Test: Evaluation of 21 Drug Candidates, *Mutat. Res.*, 223(2), 129-140, 1989.
48. Agarwal, D.K., et al., Cytogenetic Effects of Deltamethrin on Rat Bone Marrow, *Mutat. Res.*, 311(1), 133-138, 1994.
49. Degrassi, F., Tanzarella, C., Immunofluorescent Staining of Kinetochores in Micronuclei: A New Assay for the Detection of Aneuploidy, *Mutat. Res.*, 203(5), 339-345, 1988.
50. Haynes, P., Lambert, T.R., Mitchell, I.D., Comparative *In vivo* Genotoxicity of Antiviral Nucleoside Analogues; Penciclovir, Acyclovir, Ganciclovir and the Xanthine Analogue, Caffeine, in the Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay, *Mutat. Res.*, 369(1-2), 65-74, 1996.
51. Catena, C., et al., Micronuclei and 3AB Index in X-Irradiated Human Lymphocytes in G0 and G1 Phases, *Mutat. Res.*, 311(2), 231-237, 1994.
52. Fracasso, M.E., et al., Mutagenic Activity in Wastewater Concentrates from Dye Plants, *Mutat. Res.*, 298(2), 91-95, 1992.
53. Chu, S., et al., Induction of Micronuclei in Peripheral Erythrocytes of *Misgurnus anguillicaudatus* by Polychlorinated, *B. Environ. Contam. Tox.*, 57(2), 179-82, 1996.

54. Mersch, J., Beauvais, M.N., Nagel, P., Induction of Micronuclei in Haemocytes and Gill Cells of Zebra Mussels, *Dreissena polymorpha*, Exposed to Clastogens, *Mutat. Res.*, 371, 47-55, 1996.
55. Zhuleva, L., Dubinin, I., Use of the Micronucleus Test for Assessing the Ecological Situation in Regions of the Astrakhan District, *Genetika*, 30(7), 999-1004, 1994.
56. Demirel, S., Zamani, A. G., Mikronükleus Tekniği ve Kullanım Alanları Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, *Konya, Genel Tıp Dergisi*, 12(3):123-127; 2002.
57. Rooney, U.E., Czepulkowski, B.H., *Human Cytogenetics A Practical Approach*, (2 ed), Oxford University, New York Press, 1992.
58. Gürel., E., et al., Can Micronucleus Technique Predict The Risk of Lung Cancer In Smokers, *İstanbul Üniversitesi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53(3): 225-230; 2005.
59. Jensen, C.G., et al., Primary Cilia Cycle in PtK1 Cells: Effect of Colcemid and Taxol on Cilia Formation and Resorption, *Cell Motil. Cytoskel.*, 7, 187-197, 1987.
60. Rojas, E., et al., Mitotic Index and Cell Proliferation Kinetics for the Identification of Antineoplastic Activity, *Anti-Cancer Drug.*, 4, 637-640, 1993.
61. Zotti-Martelli, L., et al., Individual Responsiveness to Induction of Micronuclei in Human Lymphocytes After Exposure *In vitro* to 1800-MHz Microwave Radiation, *Mutat. Res.*, 582(1-2), 42-52, 2005.
62. Scarpato, R., Migliore, R., Comparison of Spontaneous Structural Chromosome Aberration Frequency in 48 h Cultured Human Lymphocytes Mitotically Arrested by Different Colchemid Treatments, *Mutat. Res.*, 361, 35-39, 1996.
63. L.E. Knudsen, T. Boisen, J.M. Christensen, J.E. Jelnes, G.E. Jensen, J.C. Jensen, K. Lundgren, C. Lundsteen, B. Pedersen, K. Wassermann, P. Wilhardt, H.C. Wulf, U. Zebitz, Biomonitoring of genotoxic exposure among stainless steel welders, *Mutat. Res.* 279 (1992) 129–143.
64. Ø. Jelmert, I.L. Hansteen, S. Langård, Chromosome damage in lymphocytes of stainless steel welders related to past and current exposure to manual metal arc welding fumes, *Mutat. Res.* 320 (1994) 223–233.
65. Ø. Jelmert, I.L. Hansteen, S. Langård, Cytogenetic studies of stainless steel welders using the tungsten inert gas and metal inert gas methods for welding, *Mutat. Res.* 342 (1995) 77–85.
66. G. Iarmarcovai, I. Sari-Minodier, T. Orsire, M. DeMeo, P. Gallice, C. Bideau, D. Iniesta, J. Pompili, J.L. Berge-Lefranc, A. Botta, A combined analysis of



XRCC1, XRCC3, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and centromere content of micronuclei in welders, *Mutagenesis* 21 (2006) 159–65.

67. Demirel, S., Zamani, A.G., Mikronükleus Tekniği ve Kullanım Alanları, *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-127, 2002.
68. IARC, Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: chromium, nikel and welding, Vol. 49, Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1990, pp. 447–525.
69. ACGIH, Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices, Cincinnati, Ohio, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991, pp. 312–315.
70. J.S. Gray, K. Sterling, The tagging of red cells and plasma protein with radioactive chromium, *J. Clin. Invest.* 29 (1950) 1604–1613.
71. J. Lewalter, U. Korallus, C. Harzdorf, H. Weidemann, Chromium bond detection in isolated erythrocytes: a new principle of biological monitoring of exposure to hexavalent chromium, *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 55 (1985) 305–318.
72. H.J. Wiegand, H. Ottenwalder, H.M. Bolt, Fast uptake kinetics *in vitro* of Cr(VI) by red blood cells of man and rat, *Arch. Toxicol.* 57 (1985) 31–34.
73. D.M. DeMarini, R. Gudi, A. Szkudlinska, M. Rao, L. Recio, M. Kehl, P.E. Kirby, G. Polzin, P.A. Richter, Genotoxicity of 10 cigarette smoke condensates in four test systems: Comparisons between assays and condensates, *Mutat. Res.* 650 (2008) 15–29.
74. J. Lou, G. Zhou, G. Chu, J. Jiang, F. Huang, S. Zheng, Y. Lu, X. Li, J. He, Studying the cyto-genotoxic effects of 12 cigarette smoke condensates on human lymphoblastoid cell line *in vitro*, *Mutat. Res.* 696 (2010) 48–54.
75. Eroğlu H.E, Türkiye *Helichrysum* Mill. (asteraceae) taksonlarının genotoksik etkilerinin belirlenmesi. Doktora Tezi, Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kayseri, 2008.
76. Akbaş E, Çelik A, Dericci E et al. The investigation of cigarette smoking on the lymphocyte life time and genotoxic effects. *Turkish Journal of Geriatrics* 4: 15-18, 2001.
77. Walker PMB. The mitotic index and interphase processes. Biophysics Research Unit. King's College, London; 1952: pp. 8-15.
78. S. Pastor, S. Gutiérrez, A. Creus, A. Cebulska-Wasilewska, R. Marcos, Micronuclei in peripheral blood lymphocytes and buccal epithelial cells of Polish farmers exposed to pesticides, *Mutat. Res.* 495 (2001) 147–156.

## ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kocaeli’nde doğan Ceylan ALAKOÇ, ilk, orta ve lise öğrenimini sırasıyla Yalova Saffet Çam İlkokulu, Yalova Gazi Osman Paşa Ortaokulu ve Yozgat Atatürk Lisesinde tamamlamıştır. 2003 yılında kazandığı Erciyes Üniversitesi Yozgat Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2007 yılında başarıyla bitirmiştir ve aynı yıl tezsiz yüksek lisans eğitimine Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Ortaöğretim Fen ve Matematik Alanlar Eğitimi / Biyoloji Öğretmenliği Anabilim Dalında başlamış, Ağustos 2008de tamamlamıştır.

2009 yılında yüksek lisans eğitimine Bozok Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında başlamıştır. Yrd. Doç. Dr. Halil Erhan EROĞLU danışmanlığında hazırladığı “Gazaltı Kaynağından Çıkan Gazlara Maruz Kalan Kişilerin Periferik Kan Lenfositlerindeki Mitotik İndeks, Replikasyon İndeksi ve Mikronükleus Parametrelerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışması ile yüksek lisans öğrenimine devam etmektedir.

### İletişim Bilgileri

Adres: Bozok Üniversitesi FEF Biyoloji Bölümü Divanlı Yolu 10. km.

66200 YOZGAT

Telefon: (354) 242 10 21 / 0539 729 88 77

Faks: (354) 242 10 44

E-posta: ceylanalakoc@gmail.com