

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

**SERAMİK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE
BAĞLI OLASI GENOTOKSİK HASARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hatice Gül ANLAR

Farmasötik Toksikoloji Programı

DOKTORA TEZİ

ANKARA

2017

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

**SERAMİK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE
BAĞLI OLASI GENOTOKSİK HASARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hatice Gül ANLAR

Farmasötik Toksikoloji Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN

ANKARA

2017

**SERAMİK İŞÇİLERİNDE MESLEKİ MARUZİYETE BAĞLI OLASI GENOTOKSİK HASARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Hatice Gül ANLAR

Bu çalışma 14.04.2017 tarihinde jürimiz tarafından "Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Üye:

Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Üye:

Prof. Dr. Yalçın DUYDU

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Üye:

Doç. Dr. Gonca ÇAKMAK DEMİRCİGİL

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.

24 Nisan 2017

Prof. Dr. Diclehan ORHAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

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

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

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenikle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

o Tezimin/Raporumun 28.04.2020 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

M. Söğüt

28/04/2017

Ecz. Hatice Gül ANLAR

ETİK BEYAN

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

Hatice

Ecz. Hatice Gül ANLAR

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, mesleğime olan sevgimin daha da artmasını sağlayan, her konuda kapısını çekinmeden çaldığım ve ileride de aynı şekilde çalabileceğimi bildiğim, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum ve her anlamda örnek aldığım çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN'a,

Bilgisini ve deneyimlerini çekinmeden paylaşan, her zaman danışabildiğim değerli hocam Doç. Dr. Sevtap AYDIN'a,

Doktora eğitimime başladığım günden beri bana hep yol gösterici olan, yaptığımız tüm çalışmalarda ve doktora tezimde yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen değerli arkadaşım ve hocam Dr. Ecz. Merve BACANLI'ya,

Katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Gökçe TANER ve Yrd. Doç. Dr. Türker KURT'a,

Doktora eğitimim boyunca verdikleri emeklerinden dolayı anabilim dalımızdaki değerli hocalarıma; dostlukları ve yardımlarından dolayı anabilim dalımızdaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu çalışmaya gönüllü olarak katılan tüm bireylere ve çalışma imkanı verdiklerinden dolayı Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne,

2211/A Yurt İçi Doktora Burs Programı kapsamında sağladıkları destekten dolayı TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı'na

Maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, başarılarımda büyük emekleri olan başta Hacer-Ahmet GÖKTAŞ ve Şirin-Erdoğan ANLAR olmak üzere tüm aileme,

Doktora eğitimimin başlangıcından beri yaşadığım her sıkıntıda benimle birlikte üzülen ve çözüm bulmaya çalışan, beni her zaman sabırla dinleyen, mutluluğumu ve mutsuzluğumu paylaşan, hayatımda olmasından güç aldığım sevgili eşim Umut'a,

tüm içtenliğim ile teşekkür ederim.

Bu tez 115S079 nolu TÜBİTAK projesi ile desteklenmiştir.

ÖZET

Anlar, H.G., Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Genotoksik Hasarın Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2017. Silisyum (Si), başlıca granit, çakmak taşı, kuvars kaya ve taşlarında yer alan, doğada oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Silika (SiO₂) kristallerine mesleki maruziyet, başlıca dökümcülük, diyatome toprağının işlenmesi, seramik ve tuğla yapımı sırasında meydana gelmektedir. Solunabilir kristal silikaya uzun süreli maruziyetin fibrozis ve silikozise neden olduğu bilinmektedir. Akciğer kanseri, tüberküloz, kronik tıkayıcı akciğer hastalığı ve otoimmün hastalıklar gibi bazı hastalıklar da mesleki kristal silika maruziyeti ile ilişkilidir. Kristal silika maruziyetinin reaktif oksijen bileşiklerinin oluşmasına, immün ve genetik göstergelerin bozulmasına neden olduğu rapor edilmiştir. Mesleki kristal silika maruziyeti özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Bu çalışmanın amacı, seramik işçilerinde olası genotoksik etkilerin incelenmesidir. Bu amaçla kristal silikaya maruz kalan seramik işçilerinden (n=99) ve kontrollerinden (n=81) kan ve yanak epitel hücre örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri ve izole lenfositlerde tek hücre jel elektroforez (COMET) yöntemi ile DNA hasarı, yanak epitel hücrelerinde mikroçekirdek (MÇ) sıklığı ve plazma örneklerinde 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kristal silikaya maruz kalan işçilerin kan ve lenfosit örneklerinde DNA hasarının, yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının ve plazma 8-OHdG düzeylerin anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, seramik işçilerinde mesleki kristal silika maruziyetinin, genotoksik hasara neden olarak önemli sağlık sorunlarına yol açabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Silika, comet yöntemi, mikroçekirdek yöntemi, 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin, DNA hasarı.

Destekleyen Kurumlar: TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı (Proje no: 115S079) ve TÜBİTAK BİDEB 2211/A Yurt İçi Doktora Burs Programı.

ABSTRACT

Anlar, H.G., Evaluation of Possible Genotoxic Damage in Ceramic Workers Due to Occupational Exposure, Hacettepe University Institute of Health Sciences, Ph.D. Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2017. Silicon (Si) is the second most abundant element after oxygen that was mainly found in granite, flint, quartz rocks and stones. Exposure to crystalline silica (SiO_2) occurs mainly in foundry, processing of diatomaceous earth, brick and ceramics manufacturing. It is known that long term exposure to respirable crystalline silica cause fibrosis and silicosis. Variable diseases such as lung cancer, pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease and autoimmune diseases have been associated with occupational crystalline silica exposure. It is reported that crystalline silica exposure can increase the formation of reactive oxygen species and deterioration of the immune and genetic parameters. Occupational crystalline silica exposure is still considered as a major health problem all over the world, especially in the developing countries. The aim of this study was to evaluate the possible genotoxic damage in ceramic workers. For this purpose, the blood and buccal epithelial cell samples were taken from the workers exposed to crystalline silica ($n=99$) and their controls ($n=81$). The DNA damage in isolated lymphocytes and whole blood cells by alkaline single cell electrophoresis, micronucleus (MN) frequencies in buccal epithelial cells and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) levels in plasma samples were determined. In this study, it is found that DNA damage in blood and lymphocytes, MN frequencies in buccal epithelial cells and plasma 8-OHdG levels were significantly increased in crystalline silica exposed workers when compared to their controls. These results showed that occupational crystalline silica exposure cause genotoxic damage that may lead to important health problems in ceramic workers.

Key Words: Silica, comet assay, micronucleus test, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, DNA damage.

Supported by The Scientific and Technological Research Council of Turkey (TÜBİTAK) 1002 Short Term R&D Funding Program (Project number: 115S079) and TÜBİTAK BİDEB 2211/A National PhD Scholarship Program.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Partikül Madde Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.2. Partiküllerin Solunum Sistemindeki Davranışları ve Akciğerlerin Savunma Mekanizması	4
2.3. Silikanın Yapısı, Genel Özellikleri, Doğada Bulunuşu ve Kullanım Alanları	8
2.3.1. Silikanın Yapısı	8
2.3.2. Silikanın Genel Özellikleri	9
2.3.3. Silikanın Doğada Bulunuşu ve Kullanım Alanları	10
2.4. Silikaya Maruziyet Yolları	11
2.4.1. Çevresel Maruziyet	11
2.4.2. Mesleki Maruziyet	12
2.5. Silikanın Biyolojik Yazgısı	16
2.6. Silika Toksisitesi	17
2.6.1. Silika Toksisitesinin Mekanizmaları	17
2.6.2. Silika Toksisitesini Etkileyen Faktörler	18
2.6.3. Deneysel Çalışmalarda Görülen Toksik Etkiler	20
2.6.4. İnsanlarda Görülen Toksik Etkiler	22

2.7. Reaktif Oksijen Bileşikleri, Etkileri, Oksidatif DNA Hasarı ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	30
2.7.1. Reaktif Oksijen Bileşikleri	30
2.7.2. Reaktif Oksijen Bileşiklerinin Etkileri ve Oksidatif DNA Hasarı	32
2.7.3. DNA Katım Ürünleri ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)	34
2.8. Türkiye'de ve Dünyada Toz Maddeler ile Kristal Silikaya İlişkin Yasal Düzenlemeler	35
2.9. Çalışmada Kullanılan Yöntemler	44
2.9.1. Tek Hücre Jel Elektrophorez (COMET) Yöntemi	44
2.9.2. Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemi	46
2.9.3. Plazmada 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Tayini	54
3. GEREÇ ve YÖNTEM	55
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	55
3.2. Çalışma Grubundan Biyolojik Örneklerin Alınması	56
3.3. İşçi Grubunun Akciğer Filmleri	56
3.4. İşçi ve Kontrol Grubunun Spirometrik İncelemesi	58
3.5. İşyeri Ortamında Toz Ölçümü	58
3.6. Kullanılan Kimyasal Maddeler	58
3.7. Kullanılan Araç ve Gereçler	59
3.8. Hazırlanan Çözeltiler	61
3.8.1. Tek Hücre Jel Elektrophorez (COMET) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler	61
3.8.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler	63
3.8.3. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Tayininde Kullanılan Çözeltiler	63
3.9. Örneklerin Hazırlanması	65
3.9.1. Plazma Eldesi	65
3.9.2. Lenfosit Eldesi	65

3.10. Yöntemler	65
3.10.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemi	65
3.10.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemi	67
3.10.3. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Değerlendirilmesi	68
3.11. İstatistiksel Yöntemler	69
4. BULGULAR	71
4.1. Demografik Bulgular	71
4.2. Spirometrik İnceleme Sonuçları	81
4.3. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) Sınıflamasına Dayanarak Akciğer Filmlerinin Değerlendirilmesi	82
4.4. İşyeri Ortamında Toz Ölçüm Sonuçları	83
4.5. Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular	83
4.5.1. Lenfositlerde Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular	83
4.5.2. Kan Hücrelerinde Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular	94
4.6. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemine İlişkin Bulgular	93
4.7. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	117
4.8. Parametreler Arası Korelasyonunun Değerlendirilmesi	128
5. TARTIŞMA	129
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	142
7. KAYNAKLAR	146
8. EKLER	
Ek-1: Etik Kurul Onayı	
Ek-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	
Ek-3: Anket Formu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER ve KISALTMALAR

8-OHdG	8- hidroksi-2'-deoksiguanozin
8-oxodG	7-hidro-8-oxo-2'-deoksiguanozin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACGIH	Amerika Devlet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı
AChE	Asetilkolinesteraz
AlO₃	Alüminyum oksit
AP-1	Aktivatör protein-1
ATP	Adenozin trifosfat
ATS	Amerika Toraks Derneği
BALB/c-3T3	Fare fibroblast hücreleri
CAT	Katalaz
CO	Karbon monoksit
COMET	Tek hücre jel elektroforez
DAPI	4,6-diamidino-2-fenilindol
DMSO	Dimetil sulfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
ECVAM	Avrupa Alternatif Metotlar Validasyon Merkezi
ELISA	Enzim bağlı immün yöntem
EPA	Çevre Koruma Ajansı
EtBr	Etidiyum bromür
FEV1	Zorlu soluk vermenin 1.saniyesinde akciğerlerden atılan hava
FVC	Zorlu vital kapasite
GSH	Glutatyon
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hel 299	İnsan embriyonik akciğer fibroblast hücresi
HCl	Hidroklorik asit
HOCl	Hipokloröz asit
HSE	Sağlık ve Güvenlik Dairesi
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
Ig	İmmüoglobülin
IL	İnterlökin

ILO	Uluslararası Çalışma Örgütü
JaCVAM	Japonya Alternatif Metotlar Validasyon Merkezi
KH	Karyohektik
KK	Kondanse kromatin
KL	Karyolitik
LMPA	Düşük erime noktalı agar
M1dG	3-(2-deoksi- β -D-eritro-pentafuranozil)pirimido[1,2- α]purin-10(3H)-1deoksiguanozin
MÇ	Mikroçekirdek
MDA	Malondialdehit
Na₂EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit disodyum
NaCl	Sodyum klorür
NAD⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaHSO₃	Sodyum bisülfid
NaOH	Sodyum hidroksit
NF-κB	Nükleer faktör-kappa B
NIOSH	Amerika Ulusal Meslek Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü
NMPA	Normal erime noktalı agar
NO	Azot oksit
NT	Nükleer tomurcuk
O₂	Moleküler oksijen
O₂⁻	Süperoksit radikali
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
OH[•]	Hidroksil radikali
OSHA	Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PBS	Fosfat tamponlu serum fizyolojik
PEL	İzin verilen maruziyet limiti
PK	Piknotik
R[•]	Karbon merkezli organik radikaller
RO[•]	Alkoksil radikalleri

ROB	Reaktif oksijen bileşikleri
ROO[•]	Peroksil radikalleri
RS[•]	Tiyol radikalleri
RSO[•]	Sülfonil radikalleri
RSO₂[•]	Tiyol peroksil radikalleri
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SHE	Suriye hamster embriyo hücresi
Si	Silisyum
SiCl₄	Silisyum tetraklorür
SiO₂	Silisyum dioksit, Silika
(SiO₄)	Silisyum-oksijen tetrahidrat
SiOH	Silanol
SO₂	Sülfür dioksit
SOD	Süperoksit dismutaz
SS	Standart sapma
TLV	Eşik sınır değeri
TWA	Zaman ağırlıklı ortalama değeri
V79	Çin hamster akciğer fibroblast hücresi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YOYO-1	1,1'-(4,4,8,8-tetrametil-4,8-diazaundekametilen)bis-4-[[3-metilbenz-1,3-oksazol-2-il]metilidin]-1,4-dihidroquinolinyum] tetraiodid
YPSK	Yüksek performanslı sıvı kromatografi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Solunum sistemi elemanları	5
2.2. Monokristal, polikristal ve amorf silika allotroplarının şematik yapısı	8
2.3. GC-MS yöntemi ile ölçülebilen modifiye DNA baz yapıları	34
2.4. 8-OHdG Oluşumu	35
2.5. Mikroçekirdek oluşumu	47
2.6. Normal yanak epitel doku mukozası	49
2.7. Yanak epitel hücrelerinde MÇ ve diğer anomaliler	52
2.8. Yanak epitel hücrelerinde MÇ yönteminde değerlendirilen hücreler	53
3.1. ILO sınıflandırmasında radyografik bulguların şematize edilmesi	57
3.2. Neubauer sayım lamı	66
3.3. Lenfositlerin floresan mikroskop altında görüntüleri	67
4.1. İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	87
4.2. İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	87
4.3. İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	88
4.4. İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	88
4.5. İşçilerde yaşa göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	89
4.6. İşçilerde sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	89
4.7. İşçilerde alkol kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	90
4.8. İşçilerde çalışma süresine göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	90
4.9. İşçilerde eldiven kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	91

4.10.	İşçilerde maske kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	91
4.11.	İşçilerde gözlük kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	92
4.12.	İşçilerde hastalık durumuna göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	92
4.13.	Silikozis hastası işçilerde sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	93
4.14.	İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	97
4.15.	İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	98
4.16.	İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	98
4.17.	İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	99
4.18.	İşçilerde yaşa göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	99
4.19.	İşçilerde sigara kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	100
4.20.	İşçilerde alkol kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	100
4.21.	İşçilerde çalışma süresine göre kan hücrelerindeki DNA hasarına ilişkin bulgular	101
4.22.	İşçilerde eldiven kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	101
4.23.	İşçilerde maske kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	102
4.24.	İşçilerde gözlük kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	102
4.25.	İşçilerde hastalık durumuna göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	103

4.26.	Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	103
4.27.	İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	108
4.28.	İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	109
4.29.	İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	109
4.30.	İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	110
4.31.	İşçilerde yaşa göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	110
4.32.	İşçilerde sigara kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	111
4.33.	İşçilerde alkol kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	111
4.34.	İşçilerde çalışma süresine göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	112
4.35.	İşçilerde eldiven kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	112
4.36.	İşçilerde maske kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	113
4.37.	İşçilerde gözlük kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	113
4.38.	İşçilerde hastalık durumuna göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	114
4.39.	Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular	114
4.40.	İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ dışında diğer hücre anomalilerine ilişkin bulgular	116

4.41.	İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	120
4.42.	İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	121
4.43.	İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	121
4.44.	İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	122
4.45.	İşçilerde yaşa göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	122
4.46.	İşçilerde sigara kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	123
4.47.	İşçilerde alkol kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	123
4.48.	İşçilerde çalışma süresine göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	124
4.49.	İşçilerde eldiven kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	124
4.50.	İşçilerde maske kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	125
4.51.	İşçilerde gözlük kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	125
4.52.	İşçilerde hastalık durumuna göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	126
4.53.	Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	126

TABLOLAR

		Sayfa
2.1.	Partiküllerin boyutlarına göre EPA tarafından sınıflandırılması	4
2.2.	Solunum sisteminin savunma mekanizmaları	6
2.3.	Partiküllerin aerodinamik çaplarına göre farklı bölgelerde birikme miktarları	7
2.4.	ABD’de yıllara göre silikozis nedeniyle ölüm sayısı ve mortalite oranında azalma	24
2.5.	Yönetmelikte belirtilen mesleki maruziyette bazı sınır değerler	37
2.6.	ILO pnömokonyoz değerlendirme kategorisi çizelgesi	38
2.7.	Uluslararası kuruluşlarca kristal silikaya ve solunabilir toza ilişkin mesleki maruziyet limitleri	39
2.8.	Avrupa ülkelerinde kristal silikaya ilişkin mesleki maruziyet limitleri	40
3.1.	ILO sınıflandırmasına göre akciğer filmlerindeki inceleme kriterleri	58
4.1.	İşçi ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri	73
4.2.	İşçi grubundaki bireylere ait bulgular	74
4.3.	Kontrol grubundaki bireylere ait bulgular	78
4.4.	İşçi ve kontrol grubunda spirometrik inceleme sonuçlarına ait bulgular	82
4.5.	İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular	85
4.6.	Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının lenfositlerdeki DNA hasarına etkisi	93
4.7.	İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	96
4.8.	Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının kan hücrelerindeki DNA hasarına etkisi	104

4.9.	İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ sayısına ilişkin bulgular	107
4.10.	Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına etkisi	115
4.11.	İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ dışında diğer hücre anomalilerine ait bulgular	116
4.12.	İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	118
4.13.	Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının plazma 8-OHdG düzeyine etkisi	127
4.14.	İşçi grubunda parametreler arası korelasyonlar	128

1. GİRİŞ

Silisyum (Si) yeryüzünde oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Doğada yaygın olarak bulunuşu ve geniş kullanım alanlarının olması nedeniyle çok çeşitli alanlarda silika maruziyeti olmaktadır. Hava, su ve gıdalar ile bir miktar silika maruziyeti olsa da, mesleki kristal silika maruziyeti toksisite açısından daha önemlidir. Başta seramik, çömlek, döküm, maden ve kot taşlama olmak üzere birçok iş kolunda kristal silika tozlarına mesleki maruziyet söz konusudur. Bu maruziyet özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir.

Silika içeren tozların solunmasının birçok hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Kristal silika, Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından, insanlarda kesin karsinojenik olduğu bilenen maddelerin yer aldığı Grup 1'de sınıflandırılmaktadır. Kristal silika tozlarının solunum yoluyla vücuda girmesi ile başta silikozis olmak üzere akciğer kanseri, tüberküloz gibi solunum sistemi rahatsızlıkları, çeşitli renal ve otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Bu hastalıklar dışında kristal silika tozuna maruz kalmış kişilerde mide ve gırtlak kanseri gibi diğer bazı hastalıkların da görülme oranının artmış olduğuna ilişkin raporlar bulunmaktadır.

Kristal silikanın karsinojenik etkisinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Ancak kanser patojenezinde genetik hasarın rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda kristal silika maruziyetinin söz konusu olduğu meslek gruplarıyla yapılan çalışmalarda, immün ve genetik parametre değişiklikleri ile kristal silika maruziyetine bağlı olarak gelişen hastalıklardaki risk artışı arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Silikaya maruziyetin, reaktif oksijen bileşikleri (ROB) oluşumuna yol açarak bağışıklık sistemi ve genetik parametrelerde bozulmalara neden olabileceği belirtilmektedir (1).

Kristal silika içeren tozlara maruz kalan işçilerde toksik etkilerin araştırıldığı çalışmalar incelendiğinde, maruziyetin daha kapsamlı olarak, duyarlı ve basit yöntemler ile incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında seramik üretiminde çalışıp kristal silika tozlarına maruz kalan işçilerden (n=99) ve toz maruziyeti olmayan ofis çalışanlarından oluşan

kontrol grubundan (n=81) kan ve yanak epitel hücre sürüntü örnekleri alınmıştır. Kan örneklerinde tek hücre jel elektroforez (COMET), yanak epitel hücre örneklerinde mikroçekirdek (MÇ) ve plazmada 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin ölçülmesi ile seramik işçilerinde mesleki silika maruziyetine bağlı olası genotoksik etkilerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Partikül Madde Tanımı ve Sınıflandırılması

Solunum yolu ile toksik maddelere maruz kalma, tüm yaşam boyu kaçınılmaz bir durumdur. Soluduğumuz hava, doğal kaynaklı veya insan faaliyetleri sonucu oluşan pek çok kirleticiyi içermektedir. Özellikle kentsel ve endüstriyel bölgelerdeki havada oluşan (airborn) maddeler solunum yolu ile organizmaya girerek toksik etki gösterebilen kimyasal maddelerdir (2).

Havada oluşan maddeler, bulunuşlarına ve fiziksel özelliklerine göre temel olarak gaz/buhar ve partikül olarak ikiye ayrılmaktadır. Partikül; havada bulunan katı, sıvı veya katı çekirdeğin etrafında çevrili sıvı şeklinde, farklı parçacık boyutu ve kimyasal bileşimi olan parçacıklardır. Partiküller doğada toz, duman, is, sıvı damlacıkları, spor, bakteri, metalik bileşikler, karbon ve inorganik iyonlar gibi hem organik hem de inorganik yapıda bulunabilirler (3).

Tozlar, çapları 1-100 µm civarında olan taneciklerdir. Toksik tozlar 4'e ayrılmaktadır (4). Bunlar;

- a) Özgül akciğer hastalığına neden olan tozlar: Silika, asbest
- b) Sistemik toksik etki gösteren tozlar: Kurşun, kadmiyum tozları
- c) Metal buharları: Çinko oksit
- d) Alerjik etki gösteren tozlar: Polenler ve odun tozu

Partiküller kirleticiler arasında fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle ayrı bir yere sahiptir. Partiküllere solunum yoluyla maruziyet, hem günlük yaşamda hem de mesleki ortamlarda insan sağlığı için tehdit oluşturmaktadır (5, 6).

Lifler ise bitkisel kaynaklı, ipliksi, ince ve uzun yapıda olan, çoğunlukla tekstil sektöründe üretim aşamasında kullanılan hammaddelerdir. Bu tür lifler kendiliğinden oluşabildiği gibi endüstri kaynaklı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Özellikle cam lifi, mineral yün ve ısıya dayanıklı liflerin kullanımındaki artış çeşitli sağlık sorunlarının meydana gelmesine neden olmaktadır (7, 8).

Partiküller çok küçük boyutlu olduklarından havada asılı olarak kalabilirler. Bu nedenle partiküllerin vücudumuza en önemli giriş yolu solunum yoludur. Partiküller

genellikle düzensiz şekillere ve farklı yoğunluklara sahip olduğundan sınıflandırılırken aerodinamik çap ifadesi kullanılır. Aerodinamik çap, partikülün fiziksel çapı ile yoğunluğunun karekökünün çarpımı sonucunda bulunur (9);

$$\text{Aerodinamik çap (da)} = \text{Fiziksel çap (d)} \times \sqrt{\text{Yoğunluk (p)}}$$

Çevre Koruma Ajansı (EPA) havada bulunan kirletici partikülleri, aerodinamik çap değerlerine göre sınıflandırmıştır (Tablo 2.1) (10).

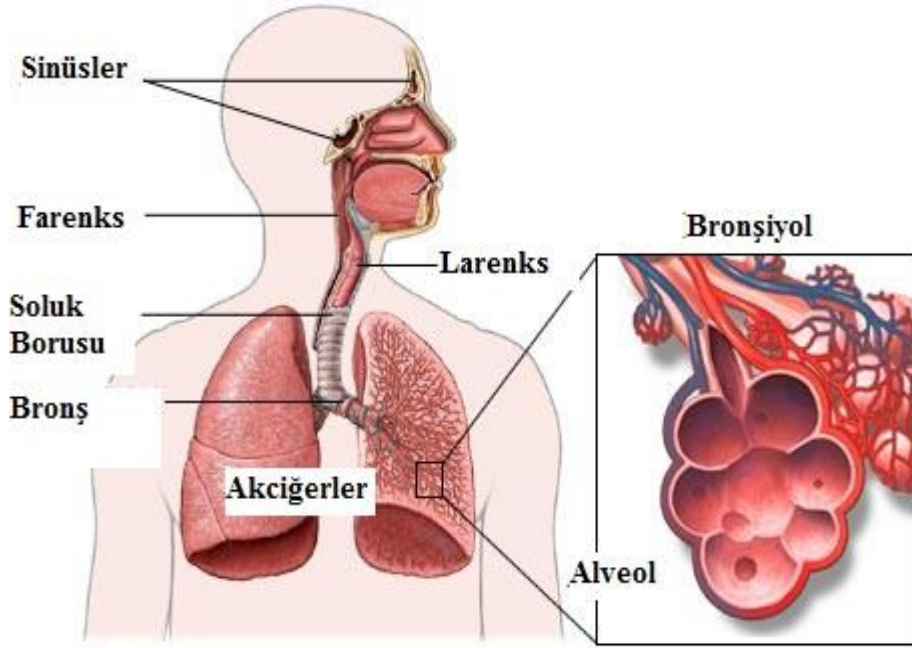
Tablo 2.1. Partiküllerin boyutlarına göre EPA tarafından sınıflandırılması

Partikül sınıfı	Partikül boyutu
Solunabilir partiküller	$da < 10 \mu\text{m}$
Solunabilir ince partiküller	$da \leq 2,5 \mu\text{m}$

IARC'a göre insanda karsinojen etkisi olduğu kesin olarak bilinen maddelerin yer aldığı Grup 1'de bulunan maddeler incelendiğinde, kristal silika, asbest, eriyonit, talk içeren asbest formlu lifler ve bazı odun tozları gibi partikül ve liflerin bir kısmının bu grupta yer aldığı görülmektedir (1).

2.2. Partiküllerin Solunum Sistemindeki Davranışları ve Akciğerlerin Savunma Mekanizması

Solunum sistemindeki hava yolları, nazofareks bölge (üst solunum yolu), trakeabronşiyal bölge (alt solunum yolu) ve pulmoner bölge olarak başlıca üç kısma ayrılır (Şekil 2.1). Burun vasküler muköz membran ile kaplanmıştır. Burnun ön kısmında, kıllar ile muköz ve serömuköz bezler yer alır. Nazofarenks (geniz) solunan tanecikleri tutar. Trakea, bronş ve bronşiyoller genizden gelen havayı alveollere iter. Alt solunum yolları, tüylü (siliya) epitel hücreleri ile kaplanmış, goblet ve mukus salgılayan hücrelerin salgıladığı ince müköz tabaka ile örtülmüştür. Müköz tabaka alveolar membranı saran tabakada sona erer. Alt solunum yollarındaki mukosilyer hareketler ile akciğerlerin derin kısımlarına ulaşan tanecikler üst kısma doğru itilirler. Alt solunum yollarının bitiminde alveoller bulunur (4).



Şekil 2.1. Solunum sistemi elemanları (11)

Solunum sisteminin tozlara ve solunum yolu ile alınan toksik maddelere karşı savunma mekanizmaları, temel olarak üst hava yollarında yer alanlar ve alveoldekiler olmak üzere ikiye ayrılabilir (Tablo 2.2). Burun $5\ \mu\text{m}$ 'den büyük partiküller için önemli bir süzgeç görevi üstlenir. $10\ \mu\text{m}$ 'dan büyük partiküllerin tamamı burunda tutulur. Aerodinamik çapı $5\text{-}30\ \mu\text{m}$ arasında olan partiküllerin büyük bir kısmı genizde, $1\text{-}5\ \mu\text{m}$ olan partiküllerin büyük kısmı ise trankobronşiyal bölgede birikir. Daha küçük çaptaki partiküller, bronşiyollere ve alveollere kadar ulaşabilir. Bu bölgelerde biriken partiküller daha yavaş temizlenir ve akciğerlerde hasar oluşturma riskleri daha fazladır. $1\ \mu\text{m}$ 'den küçük boyutlu olanlar çoğunlukla solunum yoluyla tekrar atılarak veya makrofajlar tarafından fagosite edilerek temizlenir. Büyük boyutlu olanlar, bronşlarda tutulup mukosilyal hareketle gırtlığa sürüklendikten sonra yutulularak sindirim sistemine geçer ve dışarı atılır. Bazı liflerin aerodinamik yapısı hava yollarında ilerlemesine izin vermez ve bu lifler hava yolu duvarlarında birikir. Ancak asbest gibi uzun lifler kendilerini hava akımından koruyup, distal hatta subplevral (akciğer zarının alt kısmı) akciğer bölgelerine kadar ilerleyebilir (6, 12, 13).

Tablo 2.2. Solunum sisteminin savunma mekanizmaları (14)

Üst solunum yolları ve bronşlar	Alveolar boşluk
Anatomik engeller	Alveolar makrofajlar
Öksürük refleksi	Lenfosit aracılı immünite
Mukosilyer temizlenme	Kompleman aktivasyonu
Sekretuvar IgA ve diğer Ig'ler	Nötrofiller
Hava yolu epiteli	

Bir partikülün solunum sisteminde birikmesi, temizlenmesi ya da sistemik emilimi, partikülün fizikokimyasal özelliklerine bağlı savunma mekanizmalarıyla ilişkilidir. Solunum yoluyla alınan maddelerin toksisitelerini değerlendirebilmek için, bu maddelerin akciğerlerde toplanma ve akciğerlerden uzaklaştırılma mekanizmalarının bilinmesi gereklidir. Akciğerlerde toplanan ve uzaklaştırılan tanecik sayısı arasındaki fark akciğerlerde tutulan tanecik sayısını verir (4).

Partiküllerin akciğerde birikmesini etkileyen başlıca mekanizmalar durdurma, sıkışarak kümeleşme, çökme ve difüzyondur (6).

Durdurma, solunum yollarında ilerleyen partikülün yüzeye yeteri kadar yaklaşması sonucu yakalanması olarak ifade edilir. Özellikle 1 μm çapında ve 200 μm uzunluğundaki liflerin bronşiyal bölgede tutulmasında bu mekanizma etkilidir (4).

Sıkışarak kümeleşme; çarpıp durma olarak da ifade edilebilir. Partiküller kütlelerinden kazandıkları doğrultularından dolayı hava yolunun kıvrımlarını izlemek yerine solunum yolundaki kıvrımlara çarparak birikirler. Bu şekilde kümeleşme partikül çapının karesiyle ve hız ile doğru orantılıdır. 1-10 μm boyutlarındaki partiküllerin yaklaşık %20'si bu yolla çöker (12).

Çökme mekanizması, bir partikülün hızının sonlanmasına dayalıdır. Hava, akciğer periferine doğru gittikçe, akım hızı sıfıra yaklaşır. Bundan dolayı havayla beraber ilerleyen 0,5-5 μm 'lik partiküller yerçekimi etkisi ile çökerler. Çökmenin en etkin olduğu bölgeler, bronş dallanmalarıdır (8).

Difüzyon, çapı 0,5 μm 'den küçük partiküller için etkili bir mekanizmadır. Partiküllerin gaz moleküllerinin sürekli hareketi esnasında devamlı bombardımana

tabii tutularak çökmeleri ile difüzyon gerçekleşir. Brown hareketleri olarak da adlandırılan bu mekanizma ile partikül çapı küçüldükçe partikülün akciğer içinde kat ettiği mesafe artmaktadır. Bu özellik, çok küçük partiküllerin akciğerin distal alanlarına daha fazla ulaşabildiğini açıklamaktadır. Partiküllerin akciğere ulaşması, burada temizleme yavaş olduğu için hasar veya fibrozis görülme riskini artırır (15).

Taneciklerin toksisitesinde solunum bölgesinde birikme yeri, tanecik miktarına göre daha önemli bir etkidir. Birikme yeri, hasarın şiddetini, sistemik dolaşıma absorpsiyon derecesini ve taneciklerin solunum sisteminden uzaklaştırılmasını belirler. Taneciklerin solunum sisteminde toplanmaları ise aerodinamik çaplarına, yüzey özelliklerine, kişinin solunum sisteminin fizyolojik ve patolojik özelliklerine bağlıdır. Partiküllerin aerodinamik çaplarına göre solunum bölgelerinde birikme miktarları Tablo 2.3’de gösterilmiştir. Taneciklerin bu toplanma yerini solunum fizyolojisi de etkiler. Örneğin sakın bir solunumda solunan havadaki partiküllerin büyük çoğunluğu atılır. Solunan hava miktarı ve hızı hareketle arttığı için taneciklerin birikmesi artar. Patolojik durumlar da partiküllerin birikmesini etkiler. Örneğin kronik bronşitte müköz tabaka kalınlaşır ve hava yolları kısmen bloke olabilir. Bu durumda taneciklerin sıkışma ve difüzyon ile birikmesi artar. Sigara gibi iritan maddeler de bronkokonstriksiyona neden olarak taneciklerin alt solunum yollarında toplanmasını artırır (4, 6, 16).

Tablo 2.3. Partiküllerin aerodinamik çaplarına göre farklı bölgelerde birikme miktarları (16).

Partikülün aerodinamik çapı (μm)	Orofarinks birikme yüzdesi (%)	Trakeobronşiyal birikme yüzdesi (%)	Alveolar birikme yüzdesi (%)	Ekspirasyon havasındaki partikül yüzdesi (%)
1	0	0	16	84
2	0	2	40	58
3	5	7	50	38
4	20	12	42	26
5	37	16	30	17
6	52	21	17	10
7	56	25	11	8
8	60	28	5	7

Partikülün solunum sistemindeki ilerleyişini, partikülün sahip olduğu aerodinamik özellikler de etkilemektedir. Bazı lifler, aerodinamik yapılarından dolayı hava yolu duvarında birikmektedir. Bazı partiküller ise elektriksel olarak yüklüdür. Özellikle 4 μm 'den küçük partiküllerde, elektriksel yük birikmeyi arttıran bir faktördür (1, 8).

2.3. Silikanın Yapısı, Genel Özellikleri, Doğada Bulunuşu ve Kullanım Alanları

2.3.1. Silikanın Yapısı

Silisyum (Si) periyodik cetvelde IV A grubunda, karbon ile komşu olacak şekilde yer almaktadır ve yeryüzünde oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Silisyum doğada serbest halde veya oksijen ile birleşerek silikat denilen bileşikler halinde bulunabilir. Silisyumun oksijene afinitesi çok yüksek olup, çok güçlü silisyum-oksijen bağları oluşturmaktadır. Silisyumun çevresindeki oksijenle ile bağ kurup meydana getirdiği üç boyutlu yapıya, silisyum dioksit (SiO_2) veya silis denilmektedir. Doğada kendiliğinden bulunan amorf veya kristal silisyum bileşiklerinin temel bileşeni silisyum-oksijen tetrahidrat (SiO_4) yapısıdır (Şekil 2.2). Silika ise silisyum dioksit monomerlerinin polimerizasyonu sonucu oluşan son ürünü ifade eden bir terimdir (17, 18).



Şekil 2.2. Monokristal, polikristal ve amorf silika allotroplarının şematik yapısı

2.3.2. Silikanın Genel Özellikleri

Yerkabuğunun ana bileşenlerinden olan silika, SiO_2 moleküllerinin bileşiminden oluşur ve başlıca granit, çakmak, kuvars kaya ve taşlarında bulunur (19). Silika, kristal ve amorf olarak doğada bulunabilmektedir. Aynı zamanda bu tipler sentetik olarak da elde edilebilmektedir. Kristal silika formları dörde ayrılmaktadır. Bunlar α , β kuvars, α_1 , β_1 , β_2 tridimit, moganit ve α , β kristobalit olarak isimlendirilir. Bu bileşikler serbest silika olarak da bilinir ve metalik katyonlara bağlı olan diğer silikatlardan ayrılır. Tridimit ve kristobalit doğada serbest olarak bulunabileceği gibi, kuvarsın yüksek sıcaklıklarda işlenmesi ile de oluşabilmektedir. Serbest silika cevherleri sıcaklığa ve kimyasal etkilere karşı çok dayanıklıdır. Kristal silikanın doğada en yaygın olarak α formu bulunmaktadır ve bu form çevrede termodinamik olarak kararlı halde bulunur (20, 21).

Sentetik silika türleri keatit, silika W ve porosilden oluşmaktadır. Amorf silika formları doğada kendiliğinden bulabileceği gibi sentetik olarak da üretilmektedir. Opal, biojenik silika, diyatome toprağı, silika lifleri ve vitröz silika doğada kendiliğinden bulunan amorf silika formlarıdır. Opal, doğada bulunan amorf hidröz silika formudur ve kriptokristalin kristobalit içerebilir. Biyojenik silika ise bakteri, mantar, diyatome, sünger ve bitkilerde bulunan bir silika formudur. Diyatome toprağı, diyatome denilen alglerin bozulması sonucu oluşan jeolojik bir üründür. Vitröz silika volkanik bir camdır. Silika lifleri ise bitkilerden elde edilmektedir. Farklı amaçlar için amorf silika farklı şekillerde işlenerek sentetik silika şekilleri elde edilmektedir. Kaynaşmış silika, pirojenik silika, kolloidal silika ve silika jel ise sentetik amorf silika şekillerini oluşturmaktadır. Kaynaşmış silika üretiminde, silika sıvı hale geçene kadar ısıtılmakta ve kristallenmesine izin verilmeden soğutulmaktadır. Pirojenik silika, özellikle silisyum tetraklorür (SiCl_4) gibi uçucu silika bileşiklerinin yanması ile oluşmaktadır. Silika jel, yapışkan, sağlam özellikte olup kolloidal mikroporöz silikanın küresel parçacıklarını oluşturmaktadır (17, 22).

Silika polimorflarının stabilitesi sıcaklık ve basınca bağlı olarak değişmektedir. Düşük sıcaklıkta eriyen fazlar α , yüksek sıcaklıkta eriyen fazlar β olarak isimlendirilmektedir. α kuvars birçok sıcaklık ve basınçta kararlı olup, yerkabuğunun

esas bileşenidir. Tridimit ve kristobalit formları ise yüksek sıcaklıklarda oluşmaktadır (23, 24).

Silika suda çok az çözünmektedir ve amorf formların çözünürlüğü kristal formlardan daha yüksektir. Silikanın çözünürlüğü sıcaklık, pH, diğer metallerin varlığı ve partikül büyüklüğü gibi birçok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Yüksek sıcaklık ve pH'da çözünürlük artmaktadır (23).

Silikanın yüzey özellikleri, sadece kristal yapıya değil aynı zamanda tozun kökenine, termik ve mekanik özelliklerine, diğer kontaminasyonlara bağlı olarak değişebilmektedir. Kristal silika içerisinde en çok bulunan safsızlıklar alüminyum, demir, titanyum, lityum, sodyum, potasyum ve kalsiyumdur. Bu safsızlıkların oranı değişse de genellikle %1 civarında olduğu kabul edilmektedir (1, 17, 25). Silika yüzeyi, havadaki su partikülleri ile etkileşerek, silanol (SiOH) tabakasını oluşturmaktadır. Yavaş veya hızlı olarak gerçekleşebilen bu tepkime sonucunda hidrofobik silanol tabakası tüm yüzeyi kaplayabilmektedir. Silanol tabakasının yoğunluğu ve büyüklüğü, tozun hidrofobik özelliğini belirlemektedir (26).

2.3.3. Doğada Bulunuşu ve Kullanım Alanları

Silika formlarının %12'sini oluşturan kuvars, en çok bulunan silika bileşimidir (22, 27). α kuvars özellikle magmatik kayalar olmak üzere tüm kayalarda, kum ve toprakta, tridimit ve kristobalit, asit volkanik kayalarda, bentonit ise killerde bulunmaktadır (28).

Kuvars ya da diğer isimleri ile ametist ya da sitnin, çok eski zamanlarda beri değerli taş olarak kuyumculukta kullanılmaktadır. Kuvars günümüzde elektronik endüstrisi ve optik bileşenlerin yapımında kullanılmaktadır. Kuvarsın bir başka kullanım alanı ise lazer gibi özel camların yapımıdır. Bu alanların çoğunda eskiden doğal kuvars kullanılmakta iken günümüzde yerini sentetik kuvars bırakmıştır (1, 17).

Diyatome toprağının küçük boyutları ve porları arasındaki boşluğun fazla olması maddeyi süzme için uygun bir malzeme haline getirmektedir. Diyatome toprağı, farmasötik ürünlerin, bira ve şarap gibi içeceklerin, içme ve endüstriyel suların, meyve ve sebze sularının, yağların ve diğer kimyasal maddelerin süzülmesi ve

artılmasında kullanılmaktadır. Boyalarda inceltici ve ovma tozu olarak, ayrıca laboratuvarlarda absorplayıcı ve topaklanmayı önleyici madde olarak da kullanımı bulunmaktadır (1).

Amorf silika formlarının fizikokimyasal ve morfolojik özelliklerine bağlı olarak farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Bu alanlardan bazıları çeşitli sıvıların yoğunlaştırılması, tozların akışının sağlanması ve ısı yalıtımıdır (1).

Silika, cam ve silikon üretiminde prekürsör madde olarak ve nem çekici özelliği nedeniyle ilaç ve gıda endüstrisinde ve Portland çimentosu gibi yapı malzemelerinin üretiminde kullanılmaktadır (22).

2.4. Silikaya Maruziyet Yolları

2.4.1. Çevresel Maruziyet

Hava ile Maruziyet

Ortam havasındaki silika düzeyi hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak yüksek rakımlardaki volkanik kül içerisinde ve bu külün yerleştiği yüzeylerde silika bulunduğu belirlenmiştir. Çöl tozunun içerisinde de silika bulunmaktadır. Bu toz genellikle 10 µm'den küçük partiküllerden oluşmakta ve rüzgar ile başka bölgelere taşınmaktadır. Toz fırtınaları sonucu silika maruziyeti ile gelişen pnömokonyoz olguları, dünyanın bazı bölgelerinde mesleki olmayan pnömokonyoz olguları olarak bildirilmiştir (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 22 şehirde havadaki kuvars düzeyi ölçüldüğünde, küçük kuvars partiküllerinin düzeyinin (partikül çapı<2,5 µm) 0 ila 1,9 µg/m³, büyük kuvars partiküllerinin (2,5 µm< partikül çapı<15 µm) düzeyinin ise 1 ila 8 µg/m³ olduğu görülmüştür. Bu ölçümler sonucu yerleşim yerlerindeki kristal silika konsantrasyonunun 1-10 µg/m³ arasında değiştiği öngörülmektedir (29).

Hawaii'de şeker kamışı yakımı yapılan 7 bölgede ölçüm yapılmış, bu bölgelerin üçünde amorf silikanın yakım sonucu oluşan duman içerisinde bulunduğu tespit edilmiştir (30). Yapılan bir başka çalışmada, şeker kamışı yakımı sırasında amorf silikayla birlikte kristal silikanın da ortaya çıktığı gösterilmiştir (31).

Su ile Maruziyet

Silika, suda kuvars partikülleri ve diyatome toprağı halinde bulunabilmektedir. Silikanın suda çözünürlüğü azdır ancak silisik asit olarak bir miktar çözünmektedir. İklim, suyun bulunduğu yüzey derinliğı ve coğrafik özelliklerine bağılı olarak çeşitli bölgelerde, suda 1 ppm'den 100 ppm'e kadar değışen miktarda silika bulunabildiğı gösterilmiştir (32).

Gıda ile Maruziyet

Amorf silika bazı gıda maddelerine %2 oranında topaklanmayı önleyici madde olarak ilave edilebilmektedir. Bu gıdalar arasında içecekler, soslar, çorbalar, baharatlar ve tatlılar bulunmaktadır. Amorf silika aynı zamanda farmasötik ürünlerde de kullanılmaktadır (33).

2.4.2. Mesleki Maruziyet

Mesleki Kristal Silika Maruziyeti

Kristal silikanın yeryüzünde fazlaca bulunması ve kullanım alanının çok geniş olması nedeniyle birçok alanda mesleki kristal silika maruziyeti söz konusudur. Bu alanlar arasında en dikkat çekenleri seramik endüstrisi, çömlek yapımı, dökümcülük, madencilik, taş ocağı işletmeciliğı ve kot taşlama işçiliğidir (20). Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (OSHA), 1980-1992 yılları arasında, 255 farklı çalışma alanından örnek toplamış ve bu iş yerlerinin %48'inde kristal silika düzeyinin izin verilen maruziyet limitlerini aştığını rapor etmiştir (34).

Diş ve medikal laboratuvarlarında, otomotiv endüstrisinde, gaz ve elektrikle üretim yapan tesislerde, tarımda, cam endüstrisinde, boya, plastik, kozmetik sanayiinde ve değerli taşların işlenmesinde çalışan işçilerin de kristal silikaya mesleki maruziyeti söz konusudur (20).

Seramik İşçiliğı

Tuğla, fayans üretimi gibi hammadde olarak kil veya killi şistin kullanıldığı işlerde, bu hammaddelerin kristal silika içermesi nedeniyle mesleki maruziyet söz konusudur. Özellikle ısıya dayanıklı tuğla üretiminde kristal silika içeriğı çok yüksek

olan malzeme kullanılmaktadır. Çömlekçilik ve banyo malzemesi üretiminde %100 kuvarstan oluşan taş, kile eklenerek üretim yapılmaktadır. Kum da tozlaşma amaçlı kullanılabilen, bu da havadaki kristal silika konsantrasyonunu artırmaktadır. Karıştırma, kalıplama ve sırlama işlerinde 0,1 ila 3 mg/m³ oranında yüksek kristal silika maruziyeti söz konusudur. Fabrikalarda havalandırma olanaklarının ve çalışma koşullarının iyileştirilmesi ile solunabilir kristal silika maruziyetinin 10 ila 20 kat arasında azaltılabileceği rapor edilmiştir (35). İyi tasarlanmış havalandırma donanımları, perdeler, makinelerin havalandırılması için hava jetleri, vakumlu ve ıslak süpürme, toz kaynağının etrafını kapatma gibi uygulamalar toz maruziyetini azaltmada etkili yöntemlerdir. Kristal silika içeren kumun, serbest silika yerine magnezyum demir silikat içeren olivin veya zirkon ile karıştırılması ile de toksisite azaltılabilmektedir (36-39).

Seramik işçiliğinde başlıca mesleki toksik madde olarak kristal silika karşımıza çıksa da, kil yapımında kullanılan talk, sırlama işleminde kullanılan kurşun ve krom bileşikleri gibi başka maddelere de maruziyet olasıdır (40).

Dökümcülük

Dökümcülükte mesleki kristal silika maruziyeti, çamur ve dolgu maddesi yapımında kullanılan kumun içerisinde bulunan kristal silikadan kaynaklanmaktadır. Kum içerisindeki kristal silika oranı %5 ila %100 arasında değişmektedir (1, 22).

Yapılan çalışmalarda, ısıya dayanıklı fırın yapımı, kum taşıma ve işlenmesi ve metal dökümlerin yıkanması gibi işlerde yüksek kristal silika maruziyeti olduğu gösterilmiştir. Demir ve çelik dökümlerine göre, diğer malzemeler ile yapılan döküm işlerinde daha düşük sıcaklıklarda çalışıldığı için kum ile kontaminasyon daha az olmakta ve sonuçta silika maruziyeti de daha düşük olmaktadır (41).

Dökümcülükte, kristal silika maruziyetinin yanısıra polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH), alifatik hidrokarbonlar, metal dumanları, karbon monoksit (CO), sülfür dioksit (SO₂), azot oksit (NO), formaldehit, aminler ve fenoller gibi başka toksik maddelere de maruz kalınabilmektedir (40, 42)

Madencilik

Madencilikte kristal silika maruziyeti cevherin çıkarılması sırasında meydana gelmektedir (1). ABD’de 1984 ve 1989 yılları arasında, 66 farklı madenden örnekler toplanarak örneklerin kuvars içeriği incelenmiştir. Örneklerde ortalama kuvars içeriğinin %14 olduğu görülmüştür (28). Madenlerdeki patlama sonucu CO, NO gibi toksik maddeler ortama salınmaktadır. Bunun dışında kayanın özelliğine bağlı olarak nikel, arsenik, aldehytler, PAH, asbest ve iyonize radyasyon maruziyeti de söz konusu olabilmektedir (1).

Çimento ve Cam Sanayisi

Çimento sanayiinde hammadde olarak kullanılan kil, volkanik tuf ve kum gibi maddelerin işlenmesi sırasında, bu maddelerin içerdiği kristal silika nedeniyle mesleki maruziyet söz konusu olmaktadır. Cam yünü ve diğer cam ürünlerinin üretiminde de temel hammadde olarak kristal silika içeren kum kullanılmaktadır. Cam yünü üretiminde, kristal silikanın kuma eklenmesi maruziyeti artırmaktadır (1, 43).

İnşaat Sektörü

Granit, kayağan taş, kum ve çakmak taşı gibi kristal silika içeriği yüksek kayalar inşaat ve yol yapım malzemelerinin üretiminde kullanılmaktadır. Bu taşların solunabilir kristal silika içeriği en fazla olandan en aza doğru sırasıyla, çakmak taşı, granit, kum taşı ve kireç taşı olarak belirlenmiştir (1). İnşaat sektöründe kayaların delinmesi, kumlama ve betonun çokça kullanılması, kristal silika maruziyetinin ana nedenlerindedir. Ancak en fazla maruziyet kapalı alanlarda yol açılması ve kuru rodaj yapılması ile ortaya çıkmaktadır. Söz konusu işlemler sırasında izin verilen maruziyet limitlerinin 50 kat kadar aşıldığı rapor edilmiştir (44).

OSHA tarafından 1997-2009 yılları arasında çeşitli endüstri kollarından örnekler alınarak bu işletmelerdeki kristal silika düzeyi, izin verilen sınır değerler ile karşılaştırılmıştır. Buna göre inşaat sektöründen alınan örneklerin %19’unda, diğer sektörlerden alınan örneklerin ise %15’inde izin verilen limitlerin 3 katı veya daha fazla kristal silika bulunduğu rapor edilmiştir (21).

Taş Ocağı İşletmeciliği ve İlişkili Diğer İşler

Taş ocağında taş ve kayaların delinmesi, kesilmesi, ölçülü taş kesimi, eleme ve taşıma işlemlerinde kristal silika maruziyeti söz konusudur (21). ABD’de 1930’larda, granit taş ocağı işletmeciliğinde kontrol ölçümleri yapılması zorunlu hale getirilmiş ve bu şekilde 1940’larda toz düzeylerinde 10 ila 100 kat azalma sağlanmıştır. Günümüzde, taş kesimi ve ilişkili işlerde ortalama solunabilir kristal silika düzeyi %0.1 mg/m³’ün altındadır. Sondaj sırasında su nemi uygulanması, havalandırma, granit kesiminde ıslak yöntemlerin ve kontrol kabinlerinin kullanılması gibi tedbirler ile kristal silika maruziyeti azaltılabilmektedir (45, 46).

Danimarka’da yol yapım alanlarından ve ABD’de taş kırım endüstrisinden alınan bazı örneklerde kristobalit bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ABD’de 19 taş kırım tesisinde, kristobalit dışında asbest ve diğer lifli materyaller de tespit edilmiştir (47, 48).

Metal Yüzeylerin Aşındırılması

Silika içeren kumlar, geçmiş yıllarda, metal malzemelerdeki yüzey kaplamasının ve pasın çıkarılmasında kullanılmaktaydı. Bu işlem kapalı mekan olan fabrikalarda ve gemi, kamyon, tren, köprü, tank gibi araçlar üzerinde dış mekanlarda yapılmaktaydı. Metal yüzeylerin aşındırılması amacıyla kristal silika içeren kumların kullanılması halen bazı ülkelerde devam eden bir uygulamadır (1).

Diğer İş Kolları

Demir ve çeliğin işlenmesi, ısıya dayanıklı materyallerin fırın ve ocak yapımında kullanılması ve bunların tamir edilmesi sırasında da kristal silikaya maruz kalınmaktadır. Silikon, ferro silikon ve diğer silikon içeren alaşımların üretilmesinde de kuvars içeren malzeme eritilerek kristal silika maruziyeti söz konusu olmaktadır. Kuru ve rüzgarlı iklimlerde, makine kullanarak yapılan tarımsal uygulamalarda da fazla miktarda toz açığa çıkmakta ve kristal silikaya maruziyet olabilmektedir (49).

Protez yapım işinde, ısıya dayanıklı kaplama, boyama ve süngertaşı ile temizleme uygulamalarında kristal silika açığa çıkabilmektedir. Değerli taşların işlenmesinde silika tozu aşındırıcı olarak kullanıldığı için, işçiler silikaya maruz

kalmaktadır. Hong Kong'ta değerli taşların işlenmesinde, ortalama solunabilir kristal silika içeriği; kırma bölümünde $0,10 \text{ mg/m}^3$, cilalama bölümünde $0,16 \text{ mg/m}^3$ olarak bulunmuştur (50). Hindistan'da akik üretiminde çalışan işçilerde yapılan bir çalışmada, bu işçilerin %70 oranında kristal silika içeren, 186 mg/m^3 toza maruz kaldığı rapor edilmiştir (51).

Mesleki Amorf Silika Maruziyeti

Amorf silikanın toksisitesinin, kristal silikaya göre daha az olduğu düşünülmektedir. Diyatome toprağının çıkarılması, işlenmesi, süzme malzemesi, absorban ve aşındırıcı amaçlarla kullanılması sırasında amorf silikaya mesleki maruziyet söz konusu olabilmektedir (52-54). Silikon, ferro silikon ve diğer silikon içeren alaşımların yapımında, elektrik ark fırınlarının kullanılması ile silika tozları oluşmakta ve bu tozlar ortam havasına salınmaktadır. Bu tozlar içerisinde daha çok kristal silika olmakla birlikte amorf silika da bulunabilmektedir. Elektrik santrallerinden çıkan uçucu külde de kristal silika ile birlikte amorf silikanın bulunduğu tespit edilmiştir (1).

2.5. Silikanın Biyolojik Yazgısı

Silikanın vücuda ana girişi solunum ile meydana gelmektedir. Toksik etkiler, genellikle silikanın akciğerlere ulaşması ve burada birikmesi sonucu oluşur. Silika partiküllerinin oral yolla alınması, kontamine olmuş gıda ve suların tüketilmesi ile veya akciğerlerdeki silika partiküllerinin sindirim kanalına gönderilerek temizlenmesi sırasında görülür. Silika tozlarına ayrıca deri yolu ile de maruz kalınmaktadır (17, 55).

Genellikle, çapı $0,5$ ila $5 \text{ }\mu\text{m}$ olan partiküller ve boy/en oranı 3:1 olan lifler akciğerlerin işlevsel kısımları olan alveoller ve bronşlarda birikir. Daha büyük partiküller ise üst hava yolları ve genize doğru gitme eğilimindedir. Küçük lifler solunan havada asılı kalır ve soluk verme ile dışarı atılır. $5-10 \text{ }\mu\text{m}$ çapa sahip lifler, alt solunum yollarında birikerek hasara neden olabilir. Silika partiküllerinin akciğerlerde birikmesi, partikül çapı kadar soluk hacmi, soluk sayısı ve ekspiratuar rezerv hacmi gibi solunumsal özellikler ile de ilişkilidir (56).

Silika partikülleri, solunum yollarının epitel tabakasına doğrudan bağlanarak uzun süreler boyunca burada kalabilir veya intersitisyel alana veya lenfatik sistem

aracılığıyla lenfoid organlara taşınabilir. Alveolar düzeyde silika partiküllerinin temizlenmesi aylar sürer, hatta büyük bir kısmı burada kalır (57, 58).

Akciğerlerde küçük partiküller normalde makrofajlar tarafından parçalanarak mukosilyer hareketler ile lenf düğümlerine gönderilir. Normal şartlarda lenfatik sistemdeki silika, buradan kana geçerek idrar ile atılır. Sağlıklı kişilerin idrarında 100 ml'de 1 mg silika bulunurken, silikozisli kişilerde, bu oran 0,6-11 mg arasında değişmektedir. Ancak maruz kalınan silika miktarının, akciğerlerin temizleme kapasitesini aşması sonucu silika taşıyan makrofajlar endotel dokuya penetre olup, bu partikülleri intersitisyel alana taşır (59, 60).

Mukosilyer temizleme mekanizması, bronşiyal ve trakeal mukus salgılanmasına bağlıdır. Bu salgılanma, astımlı kişilerde ve β adrenerjik ilaçların kullanımında baskılanmaktadır. Bu durum silikanın toksisitesini değiştirebilir. Yapılan çalışmalarda beyin ve böbrekte silika partiküllerinin varlığı gösterilmiştir. Silikotik nodüllere ise karaciğer, dalak ve kemik iliğinde rastlanmıştır (17, 60).

2.6. Silika Toksisitesi

2.6.1. Silika Toksisitesinin Mekanizmaları

Solunum sisteminde inhalasyonla alınan çeşitli partiküllere, mikroorganizmalara ve toksik maddelere karşı immünolojik ve immünolojik olmayan olmak üzere iki çeşit savunma mekanizması bulunmaktadır. Bu savunma mekanizmalarını geçerek akciğer dokularına ulaşan partiküller, dokularda toksisiteye neden olurlar (61, 62).

Akciğerlerde fibrozise neden olan silikanın toksik etki mekanizmalarını aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- 1) Doğrudan sitotoksik etki: Kristal silikanın yüzeyinde bulunan SiOH gruplarının biyolojik membranlarla hidrojen bağları oluşturarak bu bölgelerde lipaz ve proteazların serbestleşmesine neden olduğu ve böylece hasar meydana geldiği düşünülmektedir (63, 64).
- 2) Pulmoner fagositlerde ve alveoler makrofajlarda serbest radikal yapımının uyarılması: Kristal silika alveoler makrofajlarla etkileştiği zaman

fagositlerin silikayı yok etmek için ROB ürettiği, bu durumun devam etmesiyle ortamdaki serbest radikal miktarının, antioksidan miktarını aşarak hasar oluşturduğu düşünülmektedir (63, 65).

- 3) Alveoler makrofaj ve epitel hücrelerden aracı maddelerin salınması: Kristal silikanın neden olduğu inflamasyonla birlikte aktive olmuş kemokinler, polinükleer lökositler ve makrofajların, akciğer kapillerlerinden hava boşluklarına doğru toplandığı ve proinflamatuvar sitokinler ile aktive olup ROB salgılayarak doku hasarına neden oldukları düşünülmektedir (66, 67).
- 4) Alveoler makrofajlar ve epitel hücrelerinden büyüme faktörlerinin salgılanması: Fibrojenik faktörlerin salınımı, fibroblast proliferasyonunu uyararak kollojen sentezini artırıp fibrozise neden olur (64, 65).

Kristal silikanın toksik etkilerine bağlı gelişen lezyonların, özellikle akciğerin üst loblarında gelişme eğilimi gösterdiği ve erken evrede mediyastinal ya da hiler lenf bezlerinde, daha sonra visceral plevra ve parankimal bölgede yerleştiği belirlenmiştir. Silika moleküllerinin burada fibroblast proliferasyonunu uyararak kollojen sentezini artırdığı, bu durumun ise fibrozis gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Lezyonların giderek büyümesi sonucu basit form ilerleyerek progresif masif fibrozis şekline dönüşmektedir (63, 65).

2.6.2. Silika Toksisitesini Etkileyen Faktörler

Silikanın fibrojenik özelliğini ve dolayısıyla toksisitesini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır. Ancak bu faktörlerin etkileri epidemiyolojik çalışmalarda detaylı olarak incelenmemiştir. Tozun fiziksel ve kimyasal özellikleri, maruziyet derecesini ve silika toksisitesini önemli ölçüde değiştirmektedir. Toz içeriği, partikül büyüklüğü, yüzey alanı, şekli, yoğunluğu, çözünürlüğü, higroskopik ve elektrostatik özellikleri de toksisiteyi etkileyen önemli etkenlerdir (1).

Genel olarak partikül boyutu küçüldükçe, partiküllerin akciğerin işlevsel bölgelerine ulaşma oranının da arttığı kabul edilmektedir. Partikül büyüklüğü, partiküllerin akciğerin hangi bölgesinde birikeceğini gösteren kritik bir faktördür. Ayrıca partikül büyüklüğü çözünürlük ve sitotoksisiteyi de etkilemektedir. Partiküller, akciğerde parçalanma veya kan dolaşımı ile uzaklaştırılmaktadır. Partiküllerin akciğerde birikmesi veya uzaklaştırılmasında, çözünürlüklerinin önemli etkileri

bulunmaktadır. Çözünürlüğü düşük olan maddelerin temizlenmesi daha zordur. Büyük partiküllerin çözünmesi zor olduğundan, akciğer parankiminde yıllar boyu kalabilirler. Partiküllerin emilimi yüzeyden başladığı için yüzey özellikleri de toksisitesine etki eder (68).

Higroskopik özelliği olan tozlar, solunum yollarının alt kısmındaki sıcak ve nemli ortamda su çekerek büyüme özelliği gösterirler (56). Partiküllerin elektriksel yükü de yaptıkları hasarı belli oranda etkilemektedir. Yüzey aktif maddelerin partiküllerin zeta potansiyelini düşürdüğü, elektriksel yükü ve dolayısıyla toksisitesini azalttığı bulunmuştur. İnsan vücudunun pozitif yüklü veya elektron eksikliği olan partiküllere dayanıklılığı, diğer partiküllere dayanıklılığından daha azdır. Madencilerde görülen hastalıkların bazıları, madenin kuru havası ile ilişkili bulunmuştur. Silika partiküllerinin, havadaki nem düşük olduğunda pozitif yüküyle yüklendiği gösterilmiştir. Bu nedenle, hava neminin yüksek tutulması silikanın toksik etkilerinden korunmak için bir yöntem olarak düşünülmektedir. Nem ayrıca küçük partiküllerin birleşerek büyümesini ve böylelikle solunabilir boyutu aşmalarını da sağlayabilir (68).

Tozun doğal özellikleri de toksisitesine etki etmektedir. Silikanın kristal, amorf ve kristobalit polimorflarının, fibrojenik özelliğinin farklı olduğu bilinmektedir (69).

Silika tozunun bileşimi de silikanın neden olduğu zararlı etkileri değiştirebilir. Serbest silika terimi, üç önemli kristal silika formunu kapsamaktadır. Bunlar α -kuvars, kristobalit ve tridimittir. Bunlar silikanın bir veya daha fazla metalle bağ yaptığı silikatlardan oldukça farklıdır. Silika tozunun içerdiği safsızlıklar da toksisiteyi etkilemektedir. Örneğin, alüminyum, silikanın fibrojenik aktivitesini azaltırken, demir bu etkiyi artırır. Silika tozunun işleme yöntemi de toksik etkilerini değiştirebilir. Öğütülmüş silika partiküllerinin toksisitesi, ezilmiş partiküllerden daha fazladır. Bunun nedeninin, öğütmenin partiküllerin yüzeyinin keskinleştiği ve yüzey alanını arttığı, ezilerek küçültülenlerin ise yüzeyindeki pürüzlerinin azalması olabileceği düşünülmektedir (70).

Solunan havadaki silika tozunun konsantrasyonu ve maruziyet süresi toksisiteyi önemli oranda etkilemektedir. Akciğerlerde biriken toz miktarı, bu iki parametre ile hesaplanmaktadır. Hayvan modellerinde, solunan silika tozunun miktarı

ile akciğerlerdeki histolojik reaksiyonların hızı ve yoğunluğu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (68). Havadaki toz konsantrasyonu ve hasar arasındaki bu ilişki, işyerlerinde maruz kalınan toz miktarının düşürülmesi ile silikozis olgularının azaltılmasını sağlamıştır. Ancak maruz kalınan toz miktarı aynı olsa bile bireysel faktörlere bağlı olarak silikozisin gelişimi farklı olmakta, tek bir doz cevap eğrisi elde edilememektedir. Bu durum silikozis gelişmesinde genetik faktörlerin de ön planda olduğunu göstermektedir (69).

Sigara içmenin akciğerlerin partikülleri temizleme kabiliyetini azaltarak, silika tozlarına maruziyete bağlı hasarı artırdığı öne sürülmektedir. Silikozisi olan kişilerde tüberküloz ve romatoid artrit gibi çeşitli hastalıkların görülme oranı artmıştır. Ancak bu hastalıkların mı silikozise zemin hazırladığı yoksa silikozisin mi bu hastalıkların gelişmesine yol açtığı net olarak bilinmemektedir (69).

2.6.3. Deneysel Çalışmalarda Görülen Toksik Etkiler

Sitotoksik Etkiler

Solunabilir kristal silika tozlarının silikozise neden olduğu bilinmektedir ancak akciğer hastalıklarına yol açan hücresel hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmayı açığa çıkarabilmek için çok sayıda *in vitro* ve *in vivo* hayvan çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda silikanın, doğrudan sitotoksik etki ile veya çeşitli inflamatuvar faktörlerin salınımını uyararak hücresel hasara yol açtığı öne sürülmüştür (71).

Genotoksik Etkiler

Bazı çalışmalarda, memeli hücre kültüründe kristal silikanın MÇ oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (72, 73). Diğer taraftan yapılan bazı *in vitro* çalışmalar ile kromozomal sapmalarda, hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz gen mutasyonunda veya anöploidi ve tetraploidi hücre sayısında kristal silika maruziyeti ile artış olduğu gösterilememiştir (74). Pairen ve arkadaşları (75) silika polimorfları olan tridimit (Tridymite 118) ve kuvars (Min-U-Sil 5) partiküllerinin, genotoksik etkilerini, insan lenfosit ve monosit kültüründe değerlendirmiş ve tridimitin 5 ve 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ dozlarında kardeş kromatit değişimini artırdığını göstermişlerdir. Ancak

saflaştırılmış insan lenfositleri aynı doz tridimite maruz kaldığında, kardeş kromatit değişiminde artış olmamıştır. Aynı çalışmada kuvars partiküllerinin genotoksik etkisi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır.

Suriye hamster embriyo (SHE) ve fare fibroblast (BALB/c-3T3) hücrelerinde, kuvarsın doza bağımlı olarak morfolojik değişimlere neden olduğu da gösterilmiştir (76, 77). Gu ve Ong (78) da fare embriyo BALB/c-3T hücrelerinin, Min-U-Sil-5® kuvarsa maruz bırakıldıktan sonra, hücre transformasyonunu artırdığını rapor etmişlerdir. Ancak bu transformasyonun kristal silikanın karsinojenik etkisi ile ilgili olup olmadığını anlamak için daha ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

Kuvars, kristobalit ve tridimit partiküllerinin zincir kırığı gibi deoksiribonükleik asit (DNA) hasarı oluşturmasını inceleyen çalışmalarda, izole DNA üzerine silikanın hasar yaptığı gösterilse de sonuçların *in vivo* çalışmalara uyarlanmasında zorluklar olduğu bilinmektedir. Bu zorluklar arasında çok yüksek dozlarda silika ile çalışılması ve deney şartlarının hücre içi silika maruziyetine uyarlanamayacağı sayılabilir (79-81). Zhong ve arkadaşları (82) COMET yöntemi ile Çin hamster akciğer fibroblast (V79) ve insan embriyonik akciğer fibroblast (Hel 299) hücrelerinde kristal silikanın (Min-U-Sil 5®) DNA hasarını artırdığını göstermişlerdir. Amorf silikanın da memeli hücrelerinde DNA hasarına neden olduğu iddia edilmektedir ancak bu hasar kristal silikanın neden olduğu hasar kadar fazla bulunmamıştır.

Karsinojenite

Çoğunlukla sıçanlara uzun süreli inhalasyon veya intratrakeal uygulama ile kristal silika verilerek yapılan karsinojenite çalışmalarında şu sonuçlara ulaşılmıştır;

1) Genellikle adenokarsinoma veya epidermoid karsinoma şeklinde görülen tümörler geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

2) Tümör gelişen farelerin akciğerlerinde genellikle fibrozis de görülmektedir.

3) Spiethoff ve arkadaşlarının (83) yaptığı inhalasyonla çoklu doz silika uygulaması dışında az sayıda çalışma bulunması nedeniyle, doz-cevap ilişkisi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

4) Çalışma yöntemleri arasında önemli farklılıklar olması nedeniyle intratrakeal ve inhalasyon uygulamaları karşılaştırılmamaktadır.

5) Hayvanlarda yapılan uzun süreli yeni karsinojenite çalışmaları, doz cevap ilişkisi, *in vivo* ortamda kuvars toksisitesinin başlangıcı ve reaktivitesi ile ilgili bilgi sağlasa da, karsinojenite için uygun hücrel ve moleküler modellerin geliştirilebilmesi için ileri *in vitro* çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (84).

2.6.4. İnsanlarda Görülen Toksik Etkiler

Silikozis

Silikozis, çapı 10 µm'den küçük olan solunabilir kristal silika partiküllerinin solunması ve sonrasında akciğerlerde birikmesi ile ortaya çıkan ve genellikle diffüz pulmoner fibrozis şeklinde gözlenen bir hastalıktır. Silikozis asemptomatik olarak görülebilir (1, 20, 85). ABD Sağlık Bakanlığı raporuna göre sigara içmenin silikozis etiyojisinde önemli bir rolü olmadığı iddia edilmektedir (86). Silikozis gelişmesinde etkili faktörün, solunan silika içeren tozun miktarı olduğu öngörülmektedir. Diğer önemli faktörler ise silika tozunun partikül büyüklüğü, partiküllerinin kristal yapıda olup olmadığı ve toza maruz kalınan süredir. Silika maruziyeti ile silikozis tanısının konulması arasında birkaç aydan 30 yıla kadar değişebilen süre bulunmaktadır. Bu faktörlerin silika toksisitesi üzerine etkileri çeşitli çalışmalar ile incelenmiş ancak kesin bir ilişki kurulamamıştır (87-93).

Silikozis gelişebilmesi için 1-1,5 g silikanın absorbe edilmesi gerektiği gösterilmiştir. 1-30 µm büyüklüğündeki silika tanecikleri, en tehlikeli tanecikler olup, %60 oranında akciğerlerde tutulur. Normalde akciğerlerde %0,2 oranında, silikotik akciğerde ise %1 oranında kuru madde üzerinden hesaplanmış silika olduğu gösterilmiştir. Silikoziste solunum güçlüğü, kuru öksürük, göğüste sıkışma, taşikardi ve siyanoz görülen başlıca belirtilerdir (4).

Silika tozunun demir gibi eser elementler ile kontamine olması nedeniyle, silikozis gelişiminde bu elementlerin de etkisi olduğu düşünülmektedir (94, 95).

Havada bulunan silika konsantrasyonuna göre 3 tip silikozis görülür;

1) Kronik silikozis, aynı zamanda klasik silikozis olarak da bilinir ve genellikle düşük konsantrasyonlarda kristal silika maruziyetinden 10 yıl veya daha uzun zaman sonrasında ortaya çıkmaktadır.

2) Hızlandırılmış silikozis, ilk maruziyetten 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.

3) Akut silikozis ise yüksek konsantrasyonda kristal silikaya ilk maruziyetten birkaç hafta ile 5 yıl gibi değişen süreler sonrasında görülen belirtiler ile ortaya çıkmaktadır (20).

Hızlandırılmış silikozis ile kronik silikozisin belirtileri benzerdir. Ancak hızlandırılmış silikozisde klinik ve radyografik belirtiler çok daha hızlı gelişir. Ayrıca hızlandırılmış silikozisde fibrozis daha düzensiz ve daha yaygındır veya göğüs radyografisinde görülmez (96).

Silikoproteinozis olarak da isimlendirilen, akut silikozisin patolojik özellikleri diğer alveolar proteinozislere benzer. Akut silikoziste, pulmoner fibrozis gözlenmeyebilir. Akut silikozis yüksek konsantrasyonda kristal silika maruziyeti olan kumlama, kaya delme ve kuvars öğütülmesi gibi iş kollarında görülmektedir (20).

Güney Afrika'da altın madencileri, Hong Kong'da granit taş ocağı işçileri, Colorado'da metal işçileri ve İskoçya'da kömür işçileri ile yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kronik silikozisin kristal silika maruziyeti kesildikten sonra da gelişebileceğini ve ilerleyebileceğini ortaya koymuştur (89, 97-99). Bu nedenle, silikozis tanısı almış işçinin işyerinden ayrılması veya kötü çalışma koşullarının iyileştirilmesi silikozis ve diğer kristal silika ile ilişkili hastalıkların ilerlemeyeceğini garanti etmemektedir. 600 emekli Vermont granit işçisi ile yapılan bir çalışmada, radyografi sonuçlarının %4,7'sinde silikozis ile uyumlu nodüler opasitler görülmüştür (100). Bu işçilerde ortalama çalışma süresi 31 yıl, ilk maruziyet ile ilk radyografik değerlendirme arasında geçen süre ise yaklaşık 39 yıldır (101, 102). Güney Afrika'da altın madeni işçilerinin otopsi dokuları ile yapılan bir araştırma da işçilerin tozlu ortamda çalışmayı bıraktıktan sonra uzun yıllar boyunca takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur (88). Kaliforniya'da diyatome toprağının çıkarılması ve işlenmesinde çalışan işçiler, Çin'de kalay madeni işçileri ve İskoçya'da kömür madeni

işçileri ile yapılan, yakın tarihli kohort çalışmalar ile de kristal silika maruziyetinin silikozise neden olduğu gösterilmiştir (103-105).

Yang ve arkadaşları (106) tarafından, 1972-1974 yılları arasında, Çin’de madenci veya çömlekçi olarak en az 1 yıl çalışan 33640 işçi, 1994 yılına kadar takip edilerek yıllar boyunca akciğer filmleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak silikozisin kronik bir hastalık olduğu, gelişimi için uzun sürelerin gerekebileceği ancak silikozis başladıktan sonra çok hızlı bir şekilde ilerlediği ifade edilmiştir. Ayrıca işçilerin yıllar içerisinde toz maruziyetinin derecesine bağlı olarak, yaşam kalitelerinin büyük oranda düştüğü de gözlemlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda, silikozis mortalitesinde zaman içinde ciddi şekilde azalma olduğu gösterilmiştir. Bunda etkili olan en önemli faktör, 1970’lerde mesleki maruziyet limitlerinin belirlenerek uygulamaya konulmasıdır. Ayrıca çalışma alanlarında, havalandırma donanımlarının kurulması ve kişisel koruyucu önlemlerin alınması da etkili olmuştur. Silikozis mortalitesinin azalmasını sağlayan bir diğer önemli faktör ise dökümcülük gibi yüksek kristal silika maruziyeti söz konusu olan ağır iş kollarında çalışan işçilerin sayısının azaltılarak, daha çok makinelerin kullanılmaya başlanmasıdır. ABD’de 1970 yılından 2005 yılına kadar silikozis mortalitesindeki azalma Tablo 2.4’te gösterilmiştir (21, 107, 108).

Tablo 2.4. ABD’de yıllara göre silikozis nedeniyle ölüm sayısı ve mortalite oranında azalma

Yıllar	Silikozis nedeniyle ölüm sayısı	Silikozis nedeniyle ölüm oranında bir önceki yıla göre azalma
1970-1974	4263	
1975-1979	2711	%36
1980-1984	1958	%28
1985-1989	1601	%22
1990-1994	1389	%13
1995-1999	1018	%27
2000-2004	809	%20

Diyatome Pnömokonyozu, Talkozis ve Shaver Hastalığı

Diyatome toprağına maruziyet sonucu gelişen diyatome pnömokonyozu, maruziyetten 1-3 yıl gibi kısa süre sonra meydana gelmektedir. Saf talkın yapısında hidrate magnezyum silikat bulunur ve maruziyeti sonrası talkozis denilen akciğer hastalığının gelişmesine neden olur. Bu hastalık özellikle kozmetik, boya ve talk tozu üretiminde çalışan işçilerde görülmektedir. Alüminyum oksit (AlO_3) üretimi sırasında ortama alüminyum ve silika partikülleri yayılmaktadır. Bu maddelere maruziyet ise silikozise göre çok kısa zamanda ortaya çıkan Shaver Hastalığı'na yol açar (4).

Tüberküloz

Silikozis gelişimi sırasında, birçok mikrobiyal veya mantar kaynaklı enfeksiyonlar da gelişebilmektedir (85). Bu enfeksiyonlardan en yaygın olanı tüberkülozdur. Tüberküloz, makrofajların kristal silika tozu ile bağlanması sonucu *Mycobacterium tuberculosis* isimli bakterileri yok edememesinden kaynaklanır (109, 110). Kristal silika maruziyeti olan işçilerin yaklaşık yarısında tüberküloz görülürken, diğer yarısında ise *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium-intracellulare* gibi diğer mikobakterilerden kaynaklı enfeksiyonlar görülmektedir (111). Bu işçilerde ayrıca *Nocardia asteroides* ve *Cryptococcus* kaynaklı enfeksiyonlar da gelişebilmektedir (85). Bu nedenle silikozis tanısı konulmuş veya silikozis olmasa da 25 yıl veya daha uzun kristal silika tozu maruziyeti olan kişilere tüberkülin testi yapılması gerekmektedir (112).

Yapılan çeşitli çalışmalarda silikozis ve tüberküloz arasındaki ilişki gösterilmiştir (113, 114). Kronik silikozis tanısı almış Danimarka döküm işçileri ve Afrika altın madeni işçileri ile yapılan çalışmalar da tüberküloz riskinin, kristal silika maruziyeti olmayan aynı ırk ve yaştaki işçilerden sırasıyla 10 ve 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (114-116). Güney Afrika'da altın madeninde çalışmış 4976 işçi ile yapılan retrospektif tüberküloz çalışması, bu işçilerde tüberküloz sıklığının silikozis olmayan işçilere kıyasla 1,5 kat fazla olduğunu göstermiştir. Yaşlı işçi grubunda, genç işçi grubuna göre tüberküloz insidansının 21 kat daha fazla olduğu da rapor edilmiştir (117). Bazı çalışmalar silikozis olmayan ancak uzun süreli kristal silika maruziyeti bulunan işçilerin de tüberküloz gelişimi açısından risk altında

olduğunu öngörmektedir (118-120). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, silikozis tanısı almamış ancak 25 yıl veya daha uzun süre kristal silika tozuna maruziyeti söz konusu olan 5424 Danimarkalı döküm işçisinde genel nüfusa oranla 3 kat, 335 Güney Afrikalı altın madeni işçisinde ise tüberküloz gelişme riskinin genel nüfusa oranla 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (115, 116).

Charalambous ve arkadaşları (121) tarafından kristal silika maruziyeti olan ve tüberküloz tanısı almış 15 Güney Afrika altın madeni işçisi ile yapılan bir çalışmada, tüberkülozun radyolojik göstergelerinin 2 aylık tedavi sonrasında %87; 6 aylık tedavi sonrasında ise %54 düzeyine indiği gösterilmiştir. Sonuçta kristal silika maruziyeti ile birlikte gelişen tüberkülozun, tedavisinin çok daha zor olduğu ifade edilmiştir.

Diğer Solunum Sistemi Rahatsızlıkları

Solunum yollarındaki daralmanın başlıca nedeni sigara içme olsa da, kristal silika maruziyetine bağlı olarak geri dönüşümlü olmayan daralma görülebilmektedir. Solunum yollarında daralma kronik bronşit, anfizem, astım ve küçük havayolu hastalıkları gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (122).

Kristal silika, astıma neden olan mesleki bir etmen olarak tanımlanmamıştır ve özel olarak astım ve kristal silika maruziyeti ilişkisini inceleyen epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır (123).

Kronik bronşit klinik olarak, haftanın çoğu günlerinde ve arka arkaya 2 yıl içerisinde, en az 3 ay devam eden öksürük ve kronik bronşiyal salgı üretimi ile karakterize bir hastalıktır. Kronik bronşitte hem hava yollarında daralma, hem de gaz değişiminde bozukluklar görülmektedir. Endüstriyel bronşit ya da mesleki bronşit terimi daha çok mesleki maruziyet ile ilgili kronik bronşiti tanımlamak için kullanılsa da, bronşit belirtileri mesleki maruziyet öyküsünden çok daha sonra da ortaya çıkabilmektedir. Kristal silika, asbest ve kömür tozu maruziyeti olan işçilerde bronşit belirtileri görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır. Ancak sigara içme de kronik bronşit ile ilişkilidir ve mesleki maruziyet çalışmalarında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (112).

Amfizem, akciğerlerdeki alveollerin anormal bir şekilde gerilip genişlemesi ve bunun sonucunda alveol zarlarının yırtılması ile karakterize bir hastalıktır. Göğüs

radıyografisinde hiperfiltrasyon, total akciğer kapasitesinde artma, zorlu soluk vermenin 1. saniyesinde akciğerlerden atılan hava miktarında (FEV1) azalma ve kilo kaybı ile kendini göstermektedir. Kristal silika maruziyeti olan işçilerde amfizem araştırmaları çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmış, çalışmalarda sigara içmenin rolü tam olarak açıklanamamıştır (112).

Otoimmün Hastalıklar ve Böbreklerde Olası Toksik Etkiler

Kristal silika maruziyeti olan işçilerde otoimmün hastalıkların görüldüğüne dair çeşitli olgu raporları bulunmaktadır (124-135). En çok rapor edilen otoimmün hastalıklar; skleroderma, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, otoimmün hemolitik anemi ve dermatomitozdur. Ayrıca silikozisli hastalarda immünolojik anormalliklere bağlı olabilen kronik böbrek hastalıkları, kronik troidit, hipertiroidizm, monoklonal gamopati ve poliarterit nodosa gibi çeşitli hastalıklar da bildirilmiştir (132, 136-145). Epidemiyolojik alışmalar ile kristal silika maruziyeti olan işçilerde glomerulonefrit, Wegener's granülo-matoz gibi kronik böbrek hastalıkları nedeniyle meydana gelen ölümlerde istatistiksel olarak anlamlı derece artış olduğu da gösterilmiştir (66). Kristal silika maruziyeti ile glomerulonefrit ve diğer renal hastalıkların patojenezi arasındaki ilişki henüz açıklanamamıştır. Bazı olgu raporları immün kompleks oluşumu gibi immünolojik hasarları işaret ederken, bazı raporlar da silikanın doğrudan toksik etkilerini göstermektedir (142, 146, 147). Meksika'da bildirilen bir olgu raporunda, 63 yaşında, geçmişte 3 yıl boyunca Enerji Bakanlığı'nda silah teknisyeni olarak çalışmış bir erkeğin, ilerleyen yıllarda sistemik vaskülit tanısı ile uzun süre tedavi gördüğü anlatılmaktadır. Ancak bu olgu raporunda, kişide kristal silika dışında berilyum, uranyum, radyasyon gibi diğer toksik maddelere de maruziyet söz konusu olduğu için vaskülit gelişimi doğrudan kristal silikaya bağlanamamıştır (148).

Kristal silika maruziyetinin otoimmün hastalıklara neden olmasındaki hücre-sel mekanizma da halen aydınlatılamamıştır (149). Ancak en çok kabul gören teori, kristal silika tozları solunduğunda makrofajlar tarafından çevrelendiği, fibrinojenik proteinler ve büyüme faktörlerinin salındığı ve sonuçta immün sistemin aktive edildiği yönündedir. Bu aktivasyonun, skleroderma, romatoid artrit, poliarterit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, polimiyozit ve fibrozis gelişiminde rol

oynayabileceği düşünülmektedir (150). Kristal silika maruziyetinin sklerodermaya neden olmasındaki olası mekanizma, solunamayacak büyüklükteki kristal silika partiküllerinin işçilerin derisine geçişi olarak düşünülmektedir (20). Bu durum skleroderma hastalarının deri örneklerinde de gözlenmektedir. Mesleki kristal silika maruziyeti ile otoimmün hastalıkların ilişkisinin aydınlatılabilmesi için ileri klinik ve immünolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akciğer Kanseri

Kristal silikanın olası karsinojenite mekanizması, yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarının paylaşılması ile birlikte bilimsel çevrelerde çok tartışılan ve önemli bir konu haline gelmiştir. Kristal silika nedeniyle meydana gelen kanser mortalitesi ve morbiditesi hakkında birçok çalışma yapılmış olsa da karsinojenite mekanizması halen belirsizliğini korumaktadır. IARC Uzmanlar Komitesi, hayvanlar ve insanlarla yapılmış deneysel ve epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarını değerlendirmiş ve kuvars veya kristobalit şeklinde silikaya mesleki maruziyet sonucu insanlarda kanser geliştiğine dair yeterli kanıt olduğuna karar vermiştir. Kuvars ve kristobalit, IARC tarafından yapılan sınıflandırmada insanlarda karsinojen olduğu bilinenler grubunda (Grup 1) yer alırken, amorf silika karsinojenik etkisi bakımından sınıflandırılmayanlar grubunda (Grup 3) yer almıştır (151, 152).

Amerika Toraks Derneği (ATS) kristal silikaya maruziyet sonucu meydana gelecek istenmeyen etkiler arasına akciğer kanserini de dahil etmiştir. Ancak hiç sigara içmemiş silikozis hastası veya silikaya maruz kalmış ancak silikozis tanısı almamış kişilerdeki akciğer kanseri riski hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Seramik, çömlek ve kiremit üretimi gibi iş kollarında çoklu madde maruziyeti söz konusudur ve bu nedenle artmış akciğer kanseri riski sadece silikaya bağlanamamaktadır. Bu alanda yapılan epidemiyolojik çalışmaların pek çoğunda madencilik, taş ocağı işçiliği, diyatome toprak endüstrisi, seramik, çömlek, cam, tuğla yapım işleri ve dökümcülük gibi iş kollarındaki kanser sıklığı araştırılmıştır. Bu çalışmaların çok azında mesleki silika maruziyeti ile akciğer kanseri arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki bulunamamıştır. Maruziyet süresinin artması, silikozis tanısı konulmuş olması ve silikozis tanısından sonra geçen süre akciğer kanseri riskini artıran faktörler olarak gösterilmektedir (153-158).

Meijers ve arkadaşları (159) tarafından yapılan çalışmada, 1972-1982 yılları arasında, Danimarka'da, 2 yıldan daha uzun süre seramik endüstrisinde çalışan 1794 erkek işçi, 1991 yılına kadar takip edilmiştir. Sonuçta bu süre içerisinde silikozisi olan işçilerin pek çoğunda akciğer kanseri geliştiği gözlemlenmiştir.

Silikanın akciğerlerde fagositozu sırasında ROB salgılandığı, bunun da nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonuna neden olarak silika maruziyetine bağlı gelişen kanser patojenezinde etkili olduğu söylenmektedir (160). Ayrıca kristal silika maruziyetine bağlı olarak epitel hücre çoğalmasındaki artışın da patojenezde etkili olabileceği, bunun nedenlerinin ise hücre çoğalmasındaki artış ile spontan genetik hataların artması ve ROB'nin neden olduğu genetik hasarlı hücrelerin çoğalması olabileceği ifade edilmiştir (161).

Diğer Kanserler

Demir, altın, kurşun ve çinko madeni işçileri, kiremit üretim işçileri, dökümcüler, mücevher işçileri ve çiftçilerde yapılan mortalite çalışmalarda mide kanseri nedeniyle ölüm oranlarında artış olduğu görülmüştür (162-171). Kanada'da 250 erkek hasta ile yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, geçmişte mesleki kristal silika maruziyeti bulunan kişilerde mide kanserinin daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Ancak Cocco ve arkadaşları (172) tarafından yapılan derlemede, doz-cevap ilişkisinin incelenmemesi ve düzeltme faktörlerinin uygulanmaması nedeniyle kristal silikanın gastrik karsinojen olarak değerlendirilmesi için yeterli kanıt olmadığı öngörülmüştür. Kristal silikaya maruz kalmış işçilerde, nazofarengeal veya faringeal, tükürük bezi, karaciğer, kemik, pankreas, deri, özefagal, gastrointestinal sistem, lenfoid sistem, beyin ve mesane kanserleri gibi diğer kanser türlerinin anlamlı derecede artmış olduğuna dair az sayıda rapor da bulunmaktadır. Kristal silika maruziyeti ile bu kanser türleri arasında kesin bir ilişki olduğu gösterilememiştir (155, 173-187).

2.7. Reaktif Oksijen Bileşikleri, Etkileri, Oksidatif DNA Hasarı ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

2.7.1. Reaktif Oksijen Bileşikleri

Bir ya da daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, bağımsız olarak varlığını sürdürebilen molekül, atom veya atom grupları “serbest radikal” olarak tanımlanır ve molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle (R^{\bullet} , R^{\cdot}) ile gösterilir (188, 189). Demir, bakır, mangan ve molibden gibi geçiş metalleri ortaklanmamış elektronlara sahip oldukları halde, serbest radikal olarak kabul edilmezler ancak serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Serbest radikaller elektriksel olarak pozitif yüklü (katyon), negatif yüklü (anyon) veya nötr olabilirler. Moleküler oksijen radikali, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girdiği halde, diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girebilir. Moleküler oksijen, bir radikal olması nedeniyle ROB oluşturma eğilimindedir (190).

Serbest radikaller, diğer moleküllerle reaksiyona girdiklerinde, radikal olmayan bileşik radikal hale gelir. Bu nedenle serbest radikallerin radikal olmayan bileşiklerle reaksiyonları birbirini izleyen zincir reaksiyonlar şeklindedir. Aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak ROB meydana gelmektedir. Mitokondriyal elektron transportu, ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve parçalanma reaksiyonlarında ROB oluşabilir. Serbest oksijen radikalleri; kronik hastalıklar, metabolik aktivite, yaşam ve diyet tarzıyla ilişkili olarak endojen de oluşabilir. Serbest oksijen radikalleri yüksek reaktiviteye sahip oksidan moleküller olup, DNA, lipit, protein gibi hücrenin önemli makro molekülleriyle reaksiyona girerek oksidatif hasar yapabilirler (189-193).

Reaktif oksijen bileşikleri; normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali (OH^{\cdot})'dir. ROB, serbest radikallerin olduğu serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilir ve hücrede karbon merkezli organik radikaller (R^{\cdot}), peroksil radikalleri (ROO^{\cdot}), alkoksil radikalleri (RO^{\cdot}), tiyol radikalleri (RS^{\cdot}), sülfonil radikalleri (RSO^{\cdot}), tiyol peroksil radikalleri (RSO_2^{\cdot}) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olur (189).

Hücreler sahip oldukları enzimler ve antioksidan öğelerle serbest radikalleri indirger. Bu durum, organizmanın belli bir redoks dengesine sahip olduğunu gösterir (194). Ancak bazı durumlarda hücre içi ROB düzeylerinin artışı, oksidatif stresin artışına neden olarak hücre ölümüne yol açabilir. Prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile hücelere zarar vermektedir (192, 193).

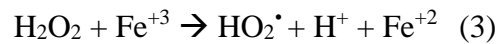
Süperoksit radikali (O_2^{\bullet}), hemen hemen tüm aerobik hücrelerde moleküler oksijenin (O_2) bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur ve çok reaktif değildir. Lipit membranlar bu radikali alma yeteneğine sahip olmadığından üretildiği yerde saklanır. O_2^{\bullet} oluşumu elektron taşıyıcısının redoks durumuna ve ortamdaki oksijen derişimine bağlıdır. Bu özelliğinden dolayı oluştuğu yerden uzak yerlere difüzyonla yayılabilir. Süperoksit radikali ksantin oksidaz gibi flavoenzimler tarafından endojen olarak üretilir. Lipoksijenaz ve siklooksijenaz da süperoksit üretimi yapan diğer enzimlerdir. Fagositik hücrelerde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) bağımlı oksidasyonda da üretimi söz konusudur. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikali kendi başına hücrede hasara yol açamaz. Ancak Haber-Weiss reaksiyonları gibi bir dizi reaksiyon sonucunda oksidatif hasara yol açarak DNA'da önemli hasarlara neden olabilir (189, 191, 192, 195).

Hidroksil (OH^{\bullet}), biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü radikaldir. H_2O_2 'nin demir veya bakır iyonlarıyla reaksiyona girmesi sonucunda oluşur, DNA ve RNA başta olmak üzere hemen hemen tüm hücrel makromoleküllerle reaksiyona girebilir. OH^{\bullet} radikalının DNA'da yaptığı hasarlar arasında; pürin ve pirimidin bazlarına katılarak katım ürünleri oluşumuna neden olması, şeker ve baz yapılarında ciddi hasarlara ve zincir kırıklarına yol açması ve bunların sonucunda da mutasyonlara ve hücre ölümüne neden olması sayılabilir (196).

Hidrojen peroksit serbest oksijen bileşiği olmamasına karşılık biyolojik membranlara geçme özelliğinden dolayı önemlidir. Hipokloröz asit (HOCl) gibi ROB'nin oluşumunda önemli rol oynar. Süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin, iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucu meydana gelir. Biyolojik sistemlerde H_2O_2 'nin asıl üretimi, süperoksidin dismutasyonu ile olur. İki süperoksit

molekölü, süperoksidin dismutasyon reaksiyonunda iki proton alarak H₂O₂ ve moleköler oksijeni oluştururlar (195-196).

DNA'da oksidatif hasarın oluşumunu açıklayan mekanizmalardan biri olan Fenton reaksiyonunda OH• radikali, DNA'ya saldırarak hasar oluşturur. O₂⁻ gibi H₂O₂ de doğrudan DNA'da hasar yapmaz. Reaktivitesi çok yüksek olan OH• radikalinin, hücre içine difüze olarak çekirdeğe geçme olasılığı azdır. Olası mekanizma, membranı kolayca geçebilen H₂O₂'nin, çekirdekte demir ve bakır iyonları ile reaksiyona girerek (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikallerini oluşturmalarıdır (189).



1 ve 2 numaralı reaksiyonlar Fe⁺³/Cu⁺² ile katalizlenen Haber-Weiss reaksiyonları; 3 ve 4 numaralı reaksiyonlar ise Fenton reaksiyonlarıdır (189).

2.7.2. Reaktif Oksijen Bileşiklerinin Etkileri ve Oksidatif DNA Hasarı

Süperoksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen bileşikleri, normal metabolik olaylar sırasında üretilmektedir. Başta mitokondriyal enerji taşınması olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon sonucunda ROB oluşmaktadır (192, 193).

Reaktif oksijen bileşikleri tarafından oluşturulan oksidatif hasarın; lipit, protein ve nükleik asitleri etkileyerek kanser, diyabet, nörodejeneratif (Alzheimer, Parkinson) ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok hastalığa neden olabildiği son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (196).

İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10³ defa oksidatif hasara maruz kaldığı ne sürülmüştür (189). ROB oluşumundaki artış, antioksidan enzim düzeylerinde azalma ve/veya DNA onarım mekanizmalarındaki hatalar, oksidatif DNA hasarının artışına yol açmaktadır. Oksidatif DNA hasarının artışına bağlı olarak DNA'da tek ve çift iplik kırıkları, abazik alanlar, baz modifikasyonları, şeker hasarı

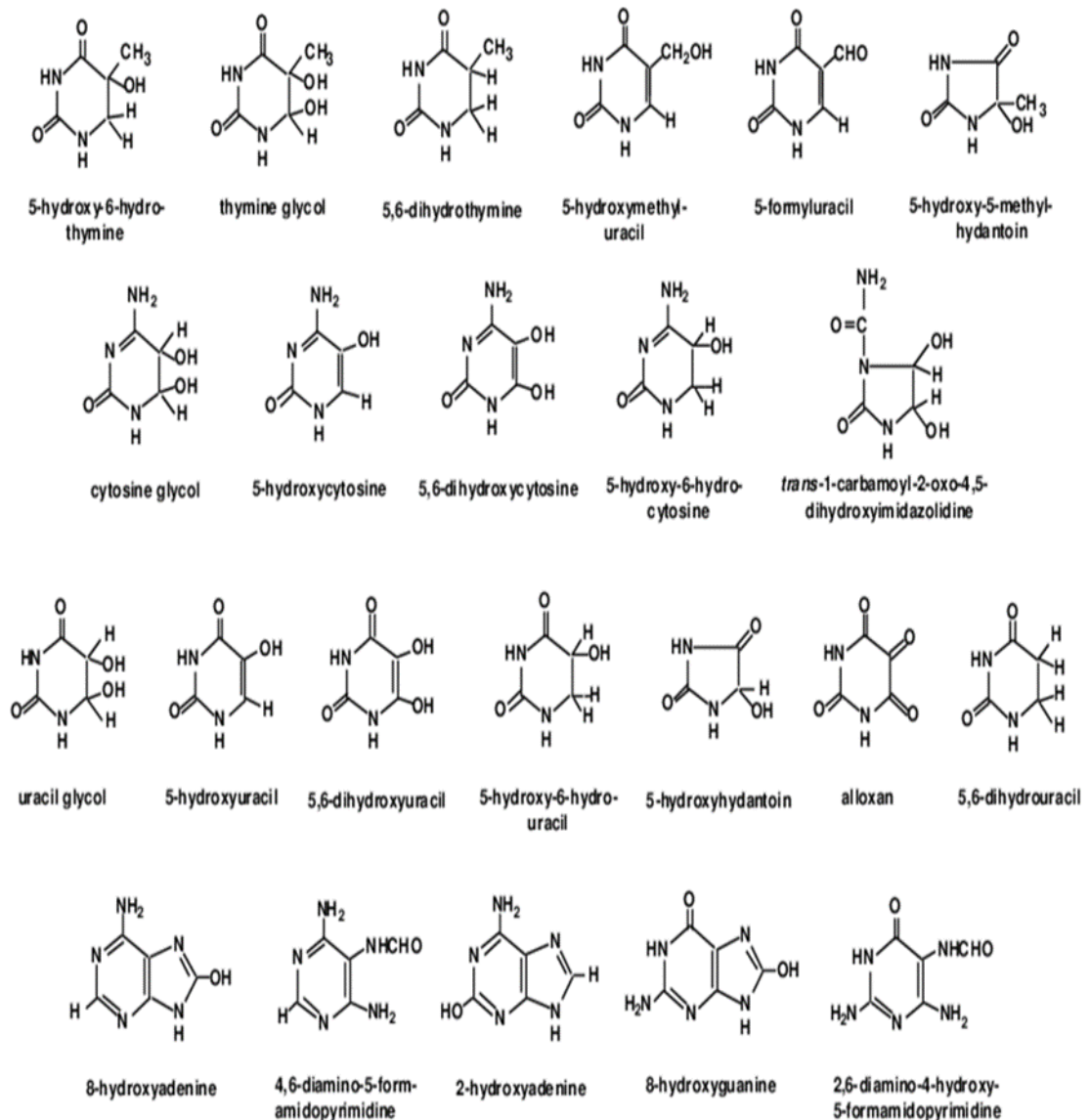
meydana gelebilir veya DNA ile protein arasında çapraz bağlanmalar olabilir (192, 193). DNA'da oluşan hasarlar genel olarak DNA onarım döngüleriyle onarılır. Ancak bazı durumlarda bu onarım gerçekleşemez. Serbest radikallerin onarılamayan DNA atakları, yaşlanma, mutajenez, karsinogenez ve hücre ölümüne neden olabilir (197, 198). DNA hasarının çeşitli hastalıkların etiyojisi ve yaşlanmada önemli olduğu öne sürülmektedir. Çeşitli kanser hücrelerinde ROB bağımlı spesifik DNA modifikasyonlarında artış görülmüştür (199). Mitokondriyal DNA'da nokta mutasyon birikiminin yaşa bağlı olarak artması nedeniyle, mitokondrideki oksidatif DNA hasarının yaşlanma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (200).

DNA'da zincir kırıklarının oluşumundan sonra DNA onarım mekanizması aktive olur ve DNA hasarı yüksek düzeylere ulaştığında, aşırı nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) ve adenzin trifosfat (ATP) tüketimi sonucunda yaygın hasarı önlemek amacıyla programlı hücre ölümü başlar. Hasar orta derecede ise programlı hücre ölümü (apoptoz), fazla ise nekroz gözlenir (201).

Reaktif oksijen bileşikleri, DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazlar gibi proteinleri hedef alarak doğrudan veya dolaylı lipit peroksidasyona neden olarak protein hasarına yol açabilir (202). Hücre ve organel membranlarında yer alan çoklu doymamış yağ asitleri, oksidatif atığa karşı duyarlıdır. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif olarak bozunmasına lipit peroksidasyon denir. Çoklu doymamış yağ asitleri yapısında yer alan bir metilen grubundan bir hidrojen atomu koparmaya yetecek reaktiviteye sahip bir molekülün, bu yağ asidine saldırması ile lipit peroksidasyon olayı başlar. Hidrojen atomunun koparılması ile karbon atomu üzerinde eşlenmemiş bir elektron kalır ve kendisi de reaktif olan, karbon merkezli bir lipit radikal ara ürünü oluşur. Bu ürünün daha sonra O₂ ile birleşmesi sonucu peroksil ve alkoksil radikalleri meydana gelir. Oluşan bu radikaller çoklu doymamış yağ asitleri yapısından hidrojen atomu koparıp zincir başlatabilme özelliğine sahiptir. Peroksidasyon olayında oluşan ara ve son ürünlerden lipit peroksitleri, malondialdehit (MDA), 4-hidroksinonenal gibi aldehit yapılu bileşikler, alkoksil ve peroksil radikalleri, organizmada yer alan protein ve enzim yapılarını bozarak, DNA ile etkileşerek DNA sarmal kırıkları ve DNA katım ürünleri oluştururlar. Ayrıca membran lipitlerini parçalayarak, hücre büyüklüğünü bozarak hücre ölümüne kadar gidebilen hasara neden olurlar (189).

2.7.3. DNA Katım Ürünleri ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

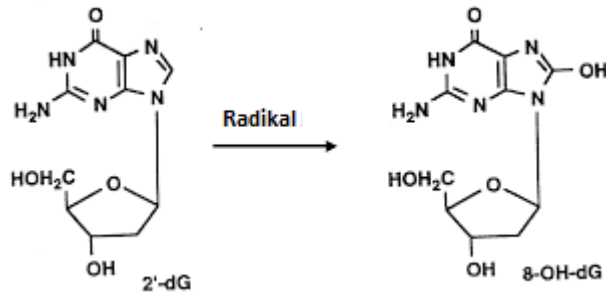
Hidroksil radikali yüksek reaktivitesi nedeniyle oksidatif DNA hasarına neden olduğu bilinen en önemli oksijen türevidir. DNA çift sarmal yapısı adenin, timin, sitozin ve guanin adında dört farklı nükleotit bazları içerir (203-205). Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip oksidasyona en yatkın olan bazdır. ROB, DNA'da 20'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 2.3) (206).



Şekil 2.3. GC-MS yöntemi ile ölçülebilen modifiye DNA baz yapıları

Reaktif oksijen bileşiklerinin, DNA’da yaptığı hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG’dir. 8-OHdG, normal oksidatif metabolizma sırasında üretilen endojen ROB veya ekzojen kaynaklı ROB tarafından DNA’da şekillenen mutajen bir üründür. OH^{*} radikali, guaninin 4, 5 ve 8. pozisyonlarındaki karbon atomları ile reaksiyona girer (208, 209). Modifiye bir baz olan 8-OHdG, guaninin 8.karbon atomuna OH^{*} atakları sonucu oluşur (Şekil 2.4). DNA replikasyonu sırasında G-C’den A-T’ye dönüşüme neden olarak mutasyona eğilimi artırır (206). Bu nedenle 8-OHdG ölçümü, DNA’daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmektedir (210).

8-OHdG konsantrasyonu kanda, idrarda, serebrospinal sıvıda, tükürükte, lökositlerde ve dokularda ölçülebilmektedir. Bazı ölçümlerde DNA ekstraksiyonu gibi ön işlemler gerekebilir. Günümüzde kromatografik olarak idrarda ve ELISA yöntemi ile plazmada 8-OHdG düzeylerinin ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır (211).



Şekil 2.4. 8-OHdG Oluşumu (212)

2.8. Türkiye’de ve Dünyada Toz Maddeler ile Kristal Silikaya İlişkin Yasal Düzenlemeler

Ülkemizde meslek hastalıkları, 5510 sayılı Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu’nda sigortalının çalıştığı veya yaptığı işin niteliğinden dolayı tekrarlanan bir sebeple veya işin yürütüm şartları yüzünden, uğradığı geçici veya sürekli hastalık, bedensel veya ruhsal engellilik halleri olarak tanımlanmıştır (213). Meslek hastalıkları içerisinde en sık karşılanları, tozlara bağlı olarak gelişen pnömokonyozlardır. Tozla Mücadele Yönetmeliği, 5 Kasım 2013 tarihinde T.C.

Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından, 20 Haziran 2012 tarihli ve 6331 sayılı resmi gazete ile İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu kapsamına giren ve çalışanların yaptıkları işlerden dolayı toz maruziyetinin olabileceği işyerlerinde uygulanmak üzere yürürlüğe konulmuştur. Bu yönetmelikle işveren, her türlü tozun meydana geldiği işyerlerinde, çalışanların toz maruziyetini önlemek ve çalışanların toz ile ilgili tehlikelerden korunması için gerekli tüm koruyucu ve önleyici tedbirleri almakla yükümlüdür. İşveren ayrıca tozdan kaynaklanan maruziyetin önlenmesinde; ikame yöntemi uygulayarak, toz oluşumuna neden olabilecek tehlikeli madde yerine çalışanların sağlık ve güvenliği yönünden tehlikesiz veya daha az tehlikeli olan maddelerin kullanılmasını sağlamalıdır. Riski kaynağında önlemek üzere uygun iş organizasyonunun yapılmasını ve toplu koruma yöntemlerinin uygulanmasını; toz çıkışını önlemek için uygun mühendislik yöntemlerinin kullanılmasını; işyerlerinin çalışma şekline ve çalışanların yaptıkları işe göre, ihtiyaç duyulan yeterli temiz havanın bulunmasını; alınan önlemlerin yeterli olmadığı durumlarda çalışanlara tozun niteliğine uygun kişisel koruyucu donanımların verilmesini ve kullanılmasını sağlamakla yükümlüdür. Ayrıca alınan önlemlerin etkinliğini ve sürekliliğini sağlamak üzere yeterli kontrol, denetim ve gözetimlerin yapılmasını; işyerlerinde oluşan atıkların, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı'nın ilgili mevzuatına uygun olarak bertaraf edilmesini de sağlamalıdır. Bu yönetmeliğe göre işyeri sahibinin risk değerlendirmesi yapması da gerekmektedir (214).

Yönetmeliğe göre işyerinde toz ölçümlerinin yapılmasından işveren sorumludur. İşveren, Genel Müdürlükçe ön yeterlik veya yeterlik belgesi verilen laboratuvarlarca işyerindeki toz ölçümünün yapılmasını sağlar. Ayrıca işveren, bu ölçümlerin risk değerlendirmesi sonucuna göre belirlenen periyodik aralıklarla tekrarlanmasını, ölçüm sonuçlarının belirtilen mesleki maruziyet sınır değerleri dikkate alınarak değerlendirilmesini, işyerinde çalışanların toz maruziyetinin bulunduğu koşullarda herhangi bir değişiklik olduğunda bu ölçümlerin tekrarlanmasını da sağlamakla yükümlüdür (214). Tozla Mücadele Yönetmeliği'nde çeşitli mineral ve tozlara mesleki maruziyette sınır değerler OSHA ve diğer uluslararası kuruluşlarca yayımlanan değerler esas alınarak belirlenmiştir. Buna göre, asbest için zaman ağırlıklı ortalama değeri (TWA) 0,1 lif/cm³, %5 ve daha az SiO₂ içeren solunabilir tozlar için 2,4 mg/m³'dir. İçeriği analiz edilmemiş solunabilir

boyuttaki tozlara maruziyet sınır değeri 5 mg/m^3 olup, toplam toz maruziyetinde sınır değeri 15 mg/m^3 'dür. Toz içerisindeki SiO_2 miktarının %5'ten fazla olması durumunda ise, toz içerisindeki SiO_2 yüzdesi sayı olarak 2 ile toplanır. Daha sonra 10 sayısı, elde edilen bu değere bölünerek maruziyet sınır değeri mg/m^3 cinsinden hesaplanır (Tablo 2.5). %5'ten fazla SiO_2 içeren tozlara maruziyet sınır değerinin hesaplanmasındaki formül OSHA tarafından belirlenmiştir. Bu hesaplamada işçinin işyeri ortamında 8 saat çalışma süresinde maruz kalabileceği toz miktarı (TWA değeri) esas alınmıştır. Buna göre toz içerisindeki kristal silika miktarı %100'e ulaştığında, formülde sınır değeri $0,1 \text{ mg/m}^3$ olarak bulunmaktadır ki bu değer kristal silika için kabul edilen maruziyet sınır değeridir. Ancak yapılan çalışmalarda, bu sınır değerinin işçilerin sağlığını korumakta yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenle OSHA, Amerika Ulusal Meslek Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü (NIOSH) tarafından daha önce tavsiye edilen maruziyet sınır değeri olan $50 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ 'ü kristal silika mesleki maruziyet sınır değeri olarak belirlemiştir (21).

Tablo 2.5. Yönetmelikte belirtilen mesleki maruziyette bazı sınır değerler

Kayaç-mineral	TWA
Asbest	$0,1 \text{ lif/cm}^3$
%5 ve daha az SiO_2 içeren solunabilir toz	$2,4 \text{ mg/m}^3$
%5'ten fazla SiO_2 içeren solunabilir toz	$\frac{10 \text{ mg/m}^3}{\% \text{SiO}_2 + 2}$
Solunabilir toz	5 mg/m^3
Toplam toz	15 mg/m^3

mg/m^3 : 20°C sıcaklıkta ve $101,3 \text{ kPa}$ (760 mm cıva basıncı) basınçtaki 1 m^3 havada bulunan maddenin miligram cinsinden miktarı.

Ülkemizde solunabilir toz, aerodinamik eşdeğer çapı $0,1-5$ mikron büyüklüğünde kristal veya amorf yapıda toz ile çapı 3 mikrondan küçük, uzunluğu çapının en az 3 katı olan lifsi tozları; inert toz ise solunumla akciğerlere ulaşmasına rağmen akciğerlerde yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluk yapmayan tozları tanımlamaktadır (214).

Toz ölçümleri belirtilen bu değerlerin üzerinde çıkan işyerlerinde, toz oluşumunun önlenmesi, tozun çalışma ortamına yayılmadan kaynağında yok edilmesi ve tozun bastırılması gibi yöntemler ile toz yoğunluğu düşürülmeye çalışılır. Bu çalışmalar sonucunda toz ölçümü yenilenip, toz yoğunluğunun uyulması gereken değerde olduğu veya altına düştüğü tespit edildiğinde işyerine çalışma izni verilir (214).

Bu Yönetmelik kapsamına giren işyerlerinde 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun 15. maddesinde belirtilen durumlarda ve işyeri hekimince belirlenen sıklıkta Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) pnömokonyoz radyografileri sınıflandırılmasına uygun standartlarda akciğer radyografileri çekilir (Tablo 2.6). Asbest ve türleri ile kuvars içeren tozların bulunabileceği işyerlerinde; risk değerlendirmesi ve ölçüm sonuçları ile çalışanların sağlık durumları dikkate alınarak hangi sıklıkta standart akciğer radyografilerinin çekileceği, işyeri hekimince belirlenir. İhtiyaç duyulması halinde ileri tetkik ve değerlendirme için, okuyucuya gönderilebilir (214).

Tablo 2.6. ILO pnömokonyoz değerlendirme kategorisi çizelgesi

0. Kategori	0/-	0/0	0/1
I. Kategori	1/0	1/1	1/2
II. Kategori	2/1	2/2	2/3
III. Kategori	3/2	3/3	3/+

ILO pnömokonyoz değerlendirme kategorisi çizelgesine göre değerlendirme sonucunda işveren;

- Kategori 0 olarak değerlendirilenlerin aralıklı muayenelerle takibinin yapılmasını,
- Kategori 1 ve üzeri olarak değerlendirilenlerin; Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından yetkilendirilen sağlık hizmet sunucularına sevkini sağlar.

Meslek hastalıkları tıbbi tanısında yetkili sağlık kuruluşu, düzenlediği raporların birer örneğini ilgili işverene gönderir (214). İşveren, ayrıca 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu'nun 16. ve 17. maddelerinde ve 15 Mayıs 2013 tarihli ve 28648 sayılı resmi gazetede yayımlanan Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik'te belirtilen hususlar saklı kalmak kaydıyla çalışanların ve temsilcilerinin eğitim ve bilgilendirilmelerini sağlar. Bu eğitim ve bilgilendirilmelerin özellikle aşağıdaki konuları içermesi gerekmektedir:

- 1) Risk değerlendirmesi sonucunda elde edilen bilgileri,
- 2) İşyerinde bulunan tozun çeşidinin tanımlanması, tozdan kaynaklanan sağlık ve güvenlik riskleri, meslek hastalıkları, mesleki maruziyet sınır değerleri ve diğer yasal düzenlemeler hakkında bilgileri,
- 3) Çalışanların kendilerini ve diğer çalışanları tehlikelerden koruması için yapılması gerekenler ve alınacak önlemleri,
- 4) Kişisel koruyucu donanımların doğru kullanımı ve bakımı (214).

Kristal silika için; Amerika Ulusal Meslek Güvenliği ve Sağlığı Enstitüsü (NIOSH) tarafından tavsiye edilen maruziyet sınır değeri (REL) $0,05 \text{ mg/m}^3$, Amerika Devlet Endüstriyel Hijyenistler Konferansı (ACGIH) eşik sınır değeri (TLV) $0,025 \text{ mg/m}^3$ olarak belirlemiştir. Sağlığa veya hayata kesinlikle zararlı olan kristal silika düzeyi ise NIOSH tarafından 50 mg/m^3 olarak tespit edilmiştir. İçeriği analiz edilmemiş solunabilir tozlar için sınır değer OSHA tarafından 5 mg/m^3 olarak, ACGIH tarafından ise 3 mg/m^3 olarak belirlenmiştir (215) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. Uluslararası kuruluşlarca kristal silikaya ve solunabilir toza ilişkin mesleki maruziyet limitleri

Kuruluş	Madde	Mesleki maruziyet limitleri
NIOSH	Kristal silika	$0,05 \text{ mg/m}^3$
ACGIH		$0,025 \text{ mg/m}^3$
OSHA		$0,1 \text{ mg/m}^3$
OSHA		$0,05 \text{ mg/m}^3$
ACGIH	Solunabilir toz	3 mg/m^3
OSHA		5 mg/m^3

Avrupa'daki bazı ülkelerde kristal silikaya ilişkin maruziyet sınırları Tablo 2.8'de gösterilmiştir (216).

Tablo 2.8. Avrupa ülkelerinde kristal silikaya ilişkin mesleki maruziyet limitleri

Ülke	Mesleki maruziyet limitleri (TWA) (mg/m ³)
Avusturya	0,15
Belçika	0,1
Bulgaristan	0,07
Çek Cumhuriyeti	0,1
Danimarka	0,1
Estonya	0,1
Finlandiya	0,2
Fransa	0,1
Yunanistan	0,1
Macaristan	0,15
İrlanda	0,05
İtalya	0,025
Litvanya	0,1
Lüksemburg	0,15
Hollanda	0,075
Norveç	0,1
Polonya	0,3
Portekiz	0,25
Romanya	0,1
Slovakya	0,1
Slovenya	0,15
İspanya	0,1
İsveç	0,1
İsviçre	0,15
İngiltere	0,1

OSHA, silika maruziyet limitlerini; izin verilen maruziyet düzeyi (PEL) olarak vermekte ve bu değer, bir işçinin bir vardiya sırasında maruz kalabileceği maksimum tozu ifade etmektedir. PEL değeri genellikle TWA olarak verilmektedir. Kristal silika için, 2016 yılı öncesinde, OSHA tarafından belirlenen TWA değeri 0,1 mg/m³'tür. Ancak yapılan yeni düzenlemede, TWA değeri 50 µg/m³'e düşürülmüş, çeşitli çalışma kollarına göre maruziyetin bu sınıra çekilebilmesi için 1-5 yıl süre verilmiştir (217).

PEL veya TWA değeri tozun içerisinde bulunan silika miktarına göre değişmektedir. Toz içerisindeki solunabilir kısmın yüzdesine göre hesaplanan PEL değeri daha önemlidir. PEL veya TWA değerinin hesaplanabilmesi için toz içerisindeki kristal silika, kuvars, kristobalit ve tridimit yüzdesinin, toplanan tozun miktarının (mg), örnekler içerisindeki hava miktarının (L veya m³) ve örnek toplama süresinin (dk) bilinmesi gerekmektedir. Bu durumda PEL değeri aşağıdaki gibi hesaplanır;

$$\text{PEL (solunabilir fraksiyon)}=10\div[\% \text{ kuvars}+(\% \text{ kristobalit} \times 2)+(\% \text{ tridimit} \times 2)+2]$$

$$\text{PEL (toplam toz)}=30\div[\% \text{ kuvars} + (\% \text{ kristobalit} \times 2) + (\% \text{ tridimit} \times 2) + 2]$$

$$\text{Maruziyet}=[(\text{mg/m}^3(1) \times \text{zaman (1)}) + (\text{mg/m}^3(2) \times \text{zaman (2)}) + \dots + (\text{mg/m}^3(n) \times \text{zaman (n)})] / 480 \text{ dakika}$$

$$\text{Maruziyetin şiddeti}=\text{Maruziyet} / \text{PEL}$$

Maruziyet şiddeti değerinin 1'den büyük çıkması maruziyetin limitlerin üzerinde olduğunu, 1'den düşük çıkması ise limitlerin altında olduğunu göstermektedir (218).

15 Ağustos 2009 tarihli ve 27320 sayılı resmi gazetede yayımlanan İşyeri Sağlık ve Güvenlik Birimleri ile Ortak Sağlık ve Güvenlik Birimleri Hakkında Yönetmeliğin 57. maddesi uyarınca oluşturulan, Tehlike Sınıfı Belirleme Komisyonu'nun görüşleri doğrultusunda işyerleri, iş sağlığı ve güvenliği açısından az tehlikeli işler, tehlikeli işler ve çok tehlikeli işler olarak sınıflara ayrılmıştır. Buna göre taş ocaklarında yapılan işler (taş çıkarma, kırma ve taş ocağında yapılan kesme işleri) çok tehlikeli işler sınıfının 12.sirasında, mermer ocakları ve blok mermer işlenmesi

13.sirasında, asfalt, bitüm, alçı taşı, mika, kuvars, zımpara ve lüle taşı gibi metal olmayan maddelerin çıkarılması ve bunlarla ilgili işler 15.sirasında, cam ve camdan mamul eşya ve ayna imali (gözlük ve optik camları hariç) 19.sirasında, çini, porselen, fayans ve seramik ve pişmiş topraktan kap kacak imali tehlikeli işler sınıfının 21. sırasında, taş yontma, öğütme ve kırma işleri 22.sirasında yer almaktadır (219).

Ülkemizde meslek hastalıkları listesi, Sosyal Sigortalar Kanunu Sağlık İşlemleri Tüzüğü'nde yer almaktadır. Bu tüzükte meslek hastalıkları;

- A. Kimyasal maddelerle olan meslek hastalıkları,
- B. Mesleki cilt hastalıkları,
- C. Pnömokonyozlar ve diğer mesleki solunum sistemi hastalıkları,
- D. Mesleki bulaşıcı hastalıklar,
- E. Fiziki etkenlerle olan meslek hastalıkları olmak üzere 5 grupta toplanmıştır.

Pnömokonyozun meslek hastalığı sayılabilmesi için, sigortalının, havasında pnömokonyoz yapacak, yoğunluk ve nitelikte toz bulunan, yeraltı veya yerüstü işyerlerinde toplam olarak en az 3 yıl çalışmış olması şarttır. Ancak, havasında yüksek yoğunlukta ve pnömokonyoz yapacak nitelikte toz bulunan yeraltı veya yerüstü işyerlerinde meydana gelmiş, klinik veya radyolojik bulgular ve laboratuvar muayeneleriyle hızla ilerlediği saptanmış olgularda, Sosyal Sigortalar Yüksek Sağlık Kurulu'nun onayı sağlanmak koşuluyla 3 yıllık süre azaltılabilmektedir.

Meslek hastalığı tanısı konulması için gerekenler tüzükte şu şekilde belirlenmiştir;

- Hastalıkla çalışmanın veya çalışma ortamının arasında zorunlu nedensellik bağı olması,
- Kişinin SGK sigortası olması,
- Hastalığın, meslek hastalıkları listesinde yer alması,
- Kişide ilgili hastalık maruziyet değerinin üstünde maruziyetinin olması,

- Hastalığın yükümlülük süresi içerisinde ortaya çıkması,
- Hastalığın yetkili hastanelerde hekim raporuyla belirlenmesi ve sağlık kurulu tarafından onaylanması gerekmektedir (220).

Sonuç olarak bir hastalığın, meslek hastalığı olarak kabul edilip edilmemesi, sürekli iş göremezlik derecesi, sürekli iş göremezlik geliri almakta iken vefat eden sigortalının ölümünün meslek hastalığı sonucu olup olmadığı konularındaki tespit ve nihai karar işlemleri SGK Sağlık Kurulu tarafından yerine getirilmektedir.

İstisnai durumlarda meslek hastalıkları listesinde yer almayan bir hastalık, SGK tarafından incelenip meslek hastalığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca SGK tarafından, maruziyet değerleri vakaya göre değiştirilebilmektedir. Tüzükte yükümlülük süresi, sigortalının meslek hastalığına sebep olan işinden fiilen ayrıldığı tarih ile meslek hastalığının ortaya çıktığı tarih arasında geçen en uzun süreyi ifade etmektedir. Akut silikozis için yükümlülük süresi 1 ay, kronik silikozis için 10 yıl olarak belirlenmiştir (220, 221).

SGK tarafından yapılan istatistiklere göre, 2014 yılında toplam 470 erkek ve 24 kadına meslek hastalığı tanısı konulmuştur. İstatistikler solunum sistemi hastalıkları açısından incelendiğinde, 112 erkek (%23,82) ve 3 kadının (%12,5) solunum sistemi rahatsızlıkları bakımından meslek hastası tanısı aldığı görülmektedir. Bunlardan 16 erkekte kömür işçisi pnömokonyozu, 3 erkekte asbest ve diğer mineral liflerine bağlı pnömokonyoz, 80 erkek 2 kadın olmak üzere 82 kişide diğer silisyum içeren tozlara bağlı pnömokonyoz görülürken, pudraya bağlı pnömokonyoz (talkozis) olgusu hiç görülmemiştir. Bu istatistiklere göre 2014 yılında solunum sistemine bağlı meslek hastalığına yakalanan erkeklerin %74'ünün, kadınlardan ise %66,6'sının pnömokonyoz olduğu görülmektedir (222). Ülkemizde meslek hastalıklarının tanısı ve bildirimindeki eksikler, ILO ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi uluslararası kuruluşlar ile ülkemizde kabul edilen meslek hastalıkları arasındaki kapsam farklılıkları ve meslek hastalıklarının tıbbi kapsamı ile SGK kapsamı arasındaki farklar, var olan tablonun net olarak görülmesini engellemektedir.

2.9. Çalışmada Kullanılan Yöntemler

2.9.1. Tek Hücre Jel Elektroferez (COMET) Yöntemi

COMET yöntemi *in vitro*, *in vivo* ve *ex vivo* sistemlere uygulanabilen, DNA kırıklarını belirleyebilen bir yöntemdir. DNA hasarının belirlenmesi için ilk kez Ostling ve Johanson (223) mikro jel elektroferez tekniğini kullanmış, bu yöntem Singh ve arkadaşları (224) tarafından geliştirilerek günümüzde yararlanılan tek hücre jel elektroferez (COMET) yöntemi oluşturulmuştur. Bu yöntemde DNA zincirindeki tek ve çift iplik kırıkları, alkali oynak bölgeler ve oksidatif DNA baz hasarı belirlenebilmektedir (225) .

Bu yöntemde az miktarda hücre, agar jel içinde mikroskop lamına tutturulur. Hücreler lize edilir ve DNA'nın farklı pH'larda açılması sağlanır. Elektroferez için farklı pH'ların seçilmesi, farklı derecede hasarın ve hassasiyetin ölçülmesine olanak verir. DNA göçünün derecesi, hücredeki DNA hasarının boyutu hakkında bilgi verir (224) .

Hasarsız DNA büyük olduğundan, elektroferezde akım uygulaması ile kuyruk bırakmadan göç ederken, hasar nedeniyle parçalanan DNA küçük parçalar halinde geride kalıp kuyruk oluşturur (226) .

Elektrik akımı, kırılmış ve hafiflemiş DNA fragmanlarının daha hızlı göçünü sağlayacak şekilde çekirdekten göçü sağlar. Daha sonra boyama işlemi yapılarak görüntüleri kuyruklu yıldız benzediklerinden "COMET" diye adlandırılan bu görüntüler ölçülüp değerlendirilir. Boyama yöntemleri arasında en çok tercih edileni etidiyum bromür (EtBr)'dür. EtBr, parlak floresan renk vermesi ve bu ışığın çabuk kaybolmaması sayesinde yarı karanlık ortamda sayım yapılmasına olanak sağlayan ve çift zincir kırıklarına iyi bağlayan bir boyadır. Ayrıca EtBr çok düşük arka plan sinyaline neden olur. 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI), 1,1'-(4,4,8,8-tetrametil-4,8-diazaundekametilen) bis-4-[[3-metilbenz-1,3-okzazol-2-il]metilidin] 1,4 dihidro quinolinyum] tetraiodid) (YOYO-1), propidyum iyodür ve SYBR® kullanılan diğer floresan boyalardır. YOYO çok güçlü floresan ışık veren düşük DNA içeren hücrelerde kullanılan ancak pahalı ve uzun süreli saklanamayan bir boyadır. SYBR® de çok güçlü floresan ışık verir ancak sayım sırasında bu ışık azalabilmektedir. Yapılan

çalışmalarda EtBr'ün etkinliğinin bu boyalardan farklı olmadığı gösterilmiştir. Gümüş boya floresan mikroskop gerekmezsiniz sayım olanağı sağlayan, ucuz bir yöntemdir. Ancak sayım daha uzun sürmekte ve arka plan sinyali fazla olabilmektedir (223, 224, 227-230).

COMET yönteminde sonuçların değerlendirilmesinde genel olarak kuyruktaki %DNA, baş kısmındaki %DNA, kuyruk momenti, kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu vb. değerler kullanılır. Laboratuvarlar arası yapılan çalışmalarda bu değerler arasında Olive kuyruk momenti ve kuyruk yoğunluğunun, DNA hasarını en iyi gösteren değerler olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak Olive kuyruk momenti hesaplanırken, baş ve kuyruğun kütle merkezi arasındaki uzunluk da μm cinsinden bilinmelidir. Bu nedenle görüntü sistemi sayımdan önce kalibre edilmelidir aksi halde laboratuvarlar arası karşılaştırma yapmak mümkün olmamaktadır. Diğer yandan, bu değerin verildiği pek çok çalışmada uzunluk birimi gösterilmemiştir. Ayrıca bu değer, elektroforez koşullarına ve kütle merkezinin programda nasıl tanımlandığına göre değişebilmektedir. Bu nedenle, sonuçların değerlendirilmesinde ve yorumlanmasında kuyruk içerisindeki DNA fragman yoğunluğunun tüm hücrenin yoğunluğuna göre yüzde değerini ifade eden %kuyruk yoğunluğunun kullanılması önerilmektedir (225, 231-234). COMET değerlendirmesinin yapılması amacıyla birçok bilgisayar programı mevcuttur.

Belirlenen DNA hasarının derecesi birçok fiziksel ve teknik faktöre bağlıdır. Lisis koşulları (tuz konsantrasyonu, pH, lisis süresi vb.) sonuçları etkileyebilir. Lisis çözeltilisindeki tuz kalıntıları DNA göçünü engelleyebilir, tuzun hiç olmaması da daha düşük elektroforez voltajı kullanılmasını gerektirebilir (235). Agar konsantrasyonunu artırma ve elektroforez süresini azaltma, DNA hasarının belirlenme olasılığını artırır (236, 237).

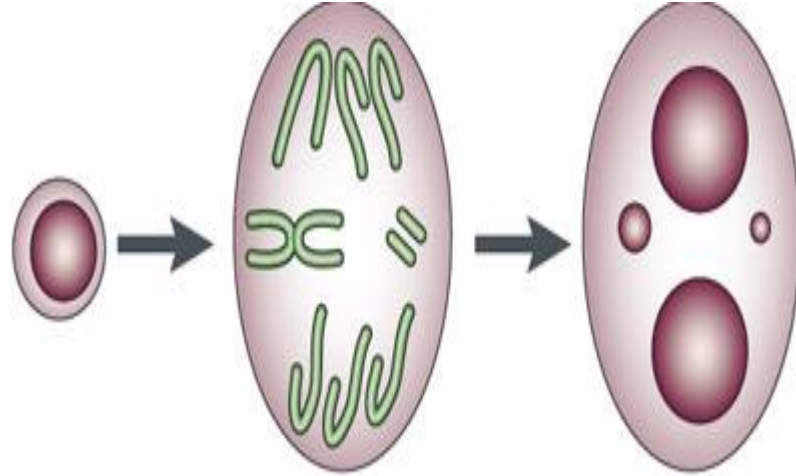
COMET yöntemi farklı hücre tiplerinde çalışmaya olanak verir. Ancak lenfositler, kanın kolay şekilde alınabilmesi ve iyi sonuç vermesi nedeniyle en çok tercih edilen hücrelerdir (238). Lenfositlerde DNA hasarının belirlenmesini örnek vericisinin yaşı, fiziksel aktivitesi ve sigara kullanıp kullanmadığı etkileyebilir. Lenfositler dışında sperm, yanak ve nazal epiteli ve plasental hücreler de yöntemde kullanılabilir (239-243) .

COMET yöntemi radyasyon biyolojisinde, DNA çarpaz bağlarının belirlenmesinde, oksidatif hasarın belirlenmesinde, genetik toksikoloji ve apoptoz çalışmalarında kullanılmaktadır (244) .

Alkali COMET yöntemi uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, yöntem validasyon çalışmaları yakın zamanda başlamıştır. Japonya Alternatif Metotlar Validasyon Merkezi (JaCVAM) ve Avrupa Alternatif Metotlar Validasyon Merkezi (ECVAM) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, *in vivo* memeli hayvan hücrelerinde COMET yöntemi Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) tarafından 26 Eylül 2014 tarihinde 489 test numarası ile valide bir yöntem olarak kabul edilmiştir (234, 245).

2.9.2. Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemi

MÇ, hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkan, esas çekirdeğe dahil olmayan, tam kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan oluşumlar olarak tanımlanmaktadır ve literatürde ‘*Howell-Jolly*’ cisimcikleri olarak da bilinir (Şekil 2.5). MÇ, mitozun metafaz-anafaz geçişi sırasında, iki kardeş hücrenin içine katılamayan asentrik fragmanlardan veya tam kromozomdan oluşur (246). MÇ sayısındaki artış, çeşitli maddelerin hücrelerde oluşturduğu sayısal ve yapısal kromozom düzensizliklerinin dolaylı göstergesi olarak değerlendirilmektedir (247). Anöploidi uyaran etmenler, iğ iplikçiklerinde fonksiyon bozukluklarına ve sentromer bölünmesinde hatalara yol açarak, klastojenler ise kromozom kırıkları oluşturarak, MÇ oluşumuna neden olur. MÇ yöntemi bölünemeyen hücreler veya bölünme kinetiği bilinmeyen/kontrol edilemeyen hücrelerde kullanılamaz (248). MÇ’ler meydana gelen hasar nerede olursa olsun hücre bölünmesi süresince oluşmaktadır (247).



Şekil 2.5. Mikroçekirdek oluşumu

MÇ yöntemi, 1950’lerde bitki hücrelerinde kromozom hasarının ölçülmesinde, 1970’lerde hayvan hücrelerinde ve daha sonra Haddle ve arkadaşları tarafından kültüre edilmiş insan lenfositlerinde, kimyasal karsinojenleri belirlemeye yönelik bir test olarak kullanılmaya başlanmıştır (249).

MÇ yöntemi, kemik iliği, periferal kan lenfositleri ve yanak epitel hücrelerine uygulanan en önemli sitogenetik yöntemlerden biridir (248). Farklı çalışmalarda karaciğer, akciğer, böbrek, bağırsak, embriyo, üriner epitel hücreleri, deri fibroblastları ve yumurtalık hücreleri gibi birçok hücreye de uygulanabilir. Sitokinezi bloke edilmiş MÇ yöntemi, in vivo memeli eritrositlerinde (Test no: 474) ve in vitro memeli hücrelerinde (Test no:487) OECD tarafından valide bir yöntem olarak kabul edilmiştir (247) .

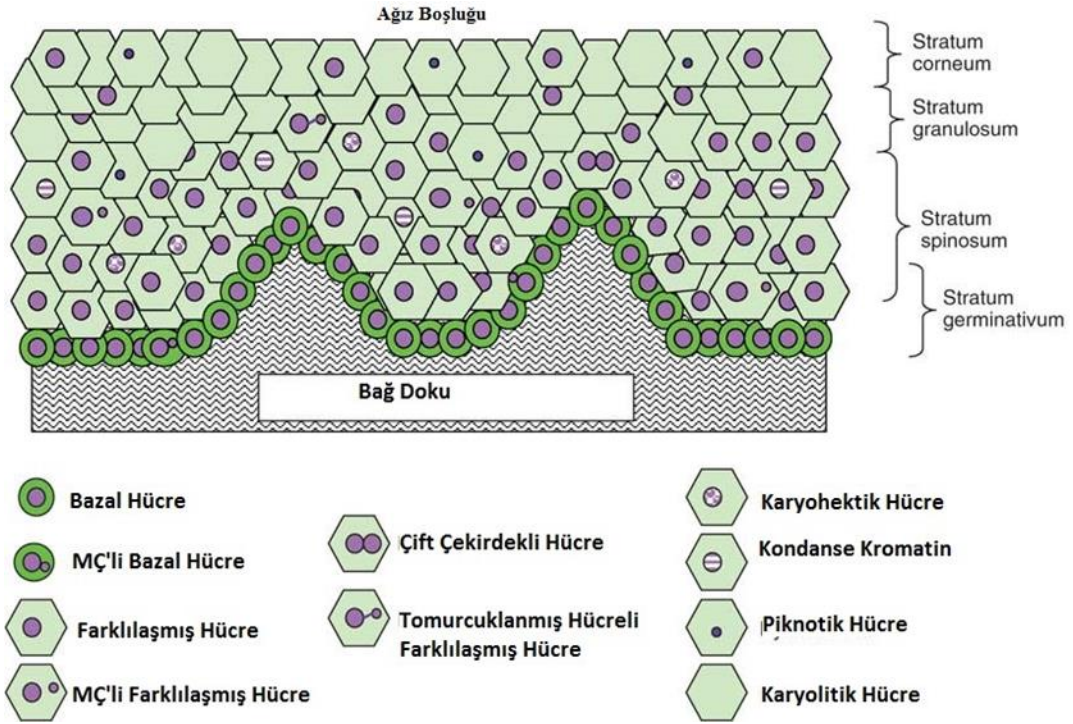
Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemi

Yanak epitel hücreleri inhalasyon veya oral yolla kimyasal maddelerin vücuda girişi sırasında ilk bariyer olup, karsinojen maddeleri aktif ürünlere metabolize etme yeteneğine sahiptir (250-253). Kanser tiplerinin %90’ı epitel hücrelerden köken almaktadır (254). Bu nedenle, ağız içi epitel hücreleri inhalasyon ve oral yolla vücuda giren erken genotoksik etkilerin ana hedefidir (255).

Yanak epitel hücrelerinin toplanması, kan ve doku biyopsisi alınması gibi yöntemlerle kıyaslandığında basit ve acısız bir yöntemdir. Bu nedenle yanak epitel hücrelerinde MÇ yöntemi, dünya çapında genotoksik hasarın izlenmesinde sıkça

kullanılan bir yöntem olmuştur. Epitel dokular; tüm vücut yüzeylelerini, vücut boşluklarını ve bezlerin etrafını saran hücresel, vasküler tabakalardan oluşan ve çevre ile devamlı olarak temasta olan, hızlı bir şekilde çoğalan dokulardır. Eksfoliyeye hücreler; serviks, vajina, burun, dil, damak ve yanaktan küçük fırçalar, tahta çubuklar ya da ucuna pamuk sarılı çubuklarla kolayca toplanabilir. İstenen sıklıkta numune alınabilir. Özofagus ve bronş dokularından numune almak daha zordur ve tekrar numune almak için belli bir süre geçmesi gerekir. İdrardan ise santrifüj yolu ile eksfoliyeye epitel hücreler elde edilebilir (255). Eksfoliyeye hücreler canlı olmadıkları için bu hücrelerde MÇ değerlendirmesi interfaz aşamasında yapılmalıdır. Dolayısıyla bu hücrelerde, hücre kültürü gerektiren geleneksel sitogenetik yöntemler kullanılmaz (256).

Epitel dokularda MÇ testi uygulanmadan önce, o dokuda MÇ oluşum kinetiklerini bilmek gerekir. Epitel hücreler, dokuda bulunan hücrelerin tabaka sayısına ve yüzeysel hücrelerin şekline göre sınıflandırılır. Örneğin serviks ve ağız boşluğu gibi dokularda çok tabakalı skuamöz epiteller bulunmaktadır (Şekil 2.6). Bu dokular bazal, ara, yüzeysel hücrelerden oluşur. Bazal tabaka, kendi kendini yenileyebilen kök hücrelerinden meydana gelir. Bu hücreler, kardeş hücreleri oluşturmak üzere yüzeyle doğru ilerlerler. En dışta kalan *stratum korneum* keratinize tabakadır ve dokunun yıpranıp, dökülen hücrelerini oluşturur. Bu tabakanın altında *stratum granülozum* ve *stratum spinozum* yer alır. En alt kısımda yer alan *stratum germinativumda* ise bazal hücreler bulunmaktadır. Hücrelerin bölünmesi, olgunlaşması ve yüzeysel tabakalara doğru göç etmesi için gerekli süre incelenen dokuya göre değişmekle birlikte, genel olarak yaklaşık 25 gündür. Ayrıca fiziksel, kimyasal veya enfeksiyöz etmenlerin neden olduğu irritasyon, dokuların yenilenme hızını etkileyebilir (246).



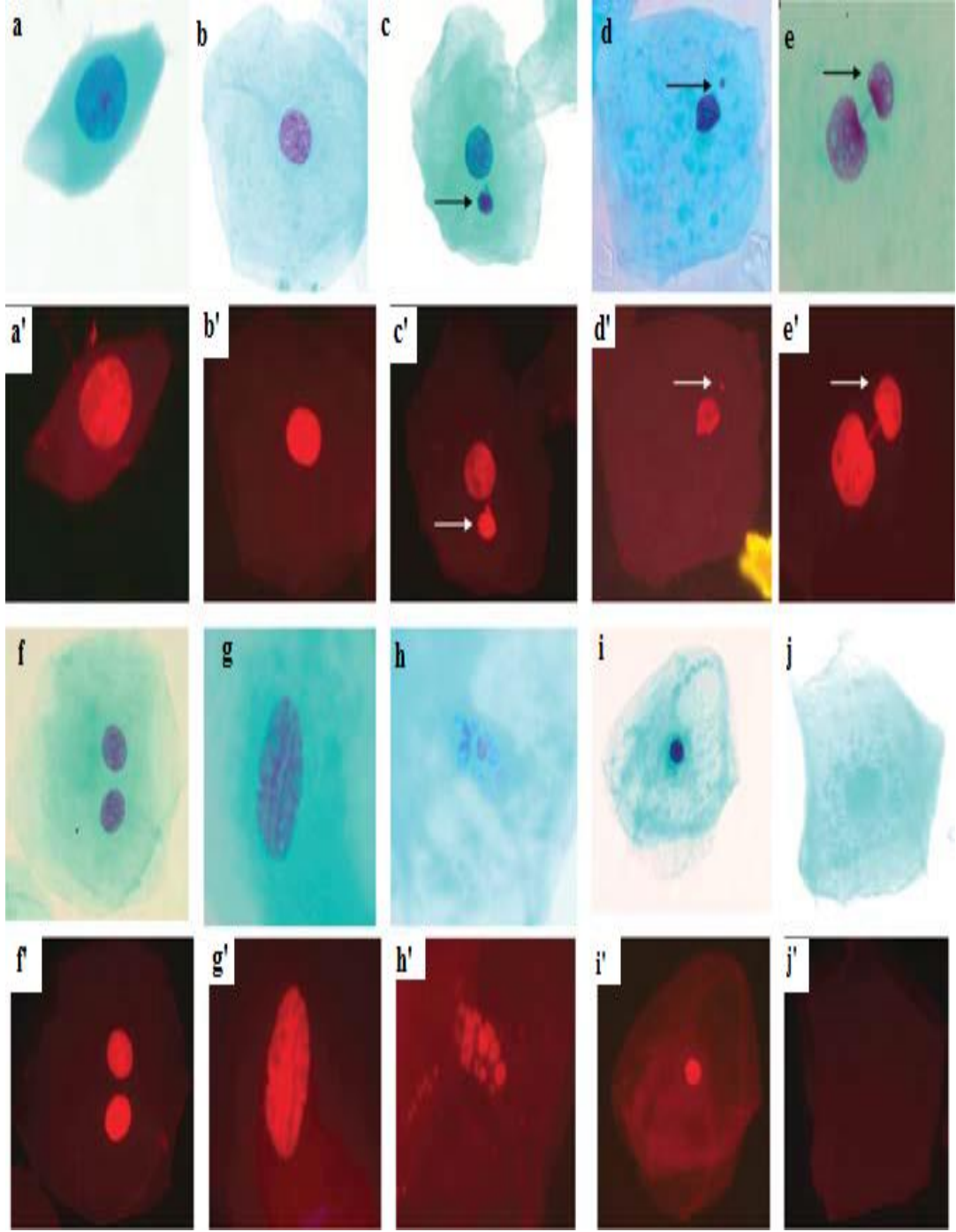
Şekil 2.6. Normal yanak epitel doku mukozası

Epitelin bazal hücrelerinde meydana gelen kromozomal hasar sonucu MÇ oluşur. Hücre bölünmesi sonucunda sitoplazmada hücre çekirdeğinden ayrı olarak, etrafı membran ile çevrili bu yapı, daha sonra olgunlaşıp atılır. Hedef doku, epitel dokusu olduğu zaman, eksfoliyasyon hücrelerinde MÇ testi, lenfositlere uygulanan MÇ testinden daha avantajlıdır. Doku tipleri arasında ekstrapolasyon önlenerek doğrudan hedef doku incelenebilir. Lenfositlerin mitoz bölünme için uyarılması gerekirken, epitel hücrelerinin uyarılmasına gerek yoktur. Ayrıca kısa süreli sitogenetik etkiler ile uzun süreli karsinojenik etkiler arasındaki ilişki, epitel hücrelerde daha iyi incelenebilmektedir (246). Bu yöntemde kişilerin yanak içlerinden tahta spatül, küçük başlı diş fırçası veya metal spatül ile hücreler alınır. Örnekleme yapılırken her iki yanaktan, geniş bir alandan sürüntü alınmalıdır. Aynı anda tekrarlayan sürüntüler daha az farklılaşmış hücrenin toplanmasına neden olabilir. Akut maruziyetin değerlendirilmesi için, her yedi günde bir, en az bir örnek alınması ve örnekleme 28. günde veya daha sonra tekrar edilmesi idealdir. Kronik maruziyet durumunda ise her 3 ayda en az bir kez olmak üzere, birden fazla örnekleme yapılması önerilir. Örnek alındıktan sonra hücrelerin sabitlenmesi için metanol:glasiyel asetik asit (3:1) veya

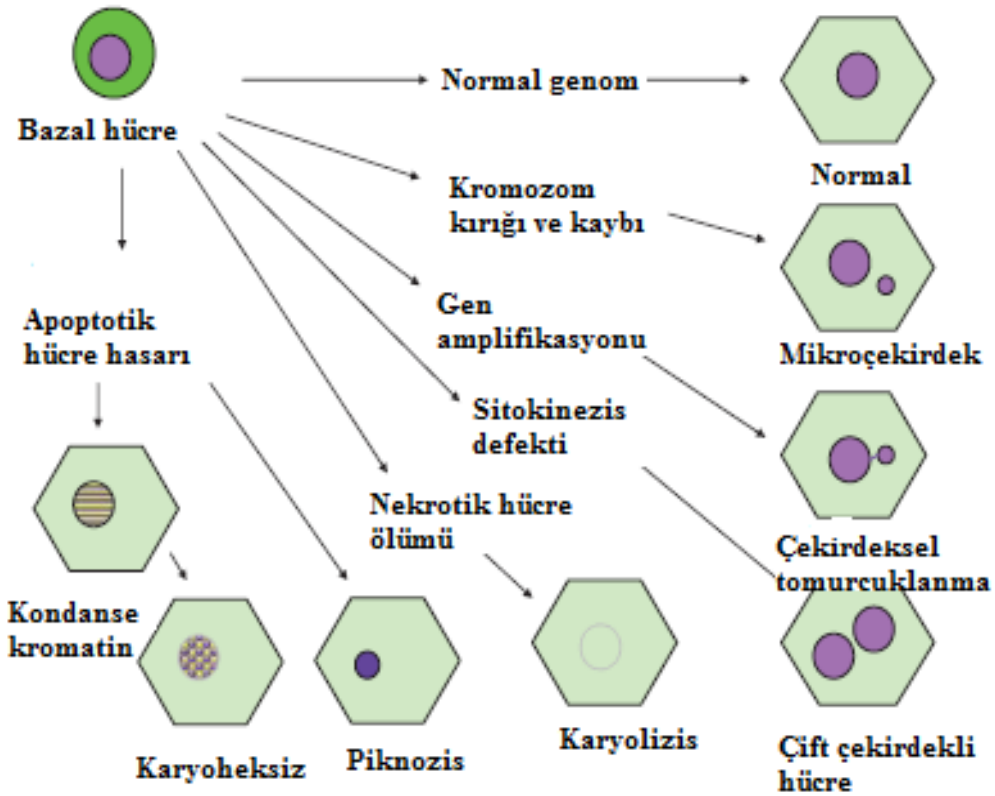
%80 metanol gibi alternatif yöntemler kullanılabilir. Epitel hücrelerin boyanması için de farklı boyama yöntemleri bulunmaktadır. Ancak Giemsa ve Leishmann's gibi Romanowsky boyalarında sıklıkla görülen yanlış pozitif sonuçların azaltılması açısından, Feulgen ve Akridin Turuncusu gibi DNA'ya özgün boyaların kullanılması tercih edilmelidir. Boyama tekniklerinin farkını incelemek amacıyla, sigara içen ve içmeyen kişilerde, yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının incelendiği bir çalışmada, Romanowsky boyaları kullanıldığında, sigara içerenlerdeki MÇ sıklığı içmeyenlerden 4-5 kat fazla bulunmuştur. Ancak DNA'ya özgül boyalar kullanıldığında, yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığı arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Feulgen boyasının en önemli özelliği, DNA'nın kırmızı filtrelili floresan ışık (580-620 nm emisyon dalga boyunda) altında parlak kırmızı renkle görülmesi ve böylece değerlendirmede yanlış pozitif sonuçların önlenmesidir (246, 257, 258).

MÇ sayısını belirlemek amacıyla mikroskop lamalarında hazırlanan örneklerde genellikle 1000 canlı hücre incelenir ve bu hücreler içerisinde MÇ taşıyanlar belirlenir. Ayrıca incelenen iki çekirdekli hücrelerde toplam MÇ sayısı saptanarak, MÇ taşıyan iki çekirdekli hücrelerin oranı ve toplam MÇ sayısının incelenen iki çekirdekli hücre sayısına bölünmesiyle hücre başına düşen MÇ ortalaması ve %MÇ hesaplanır (248). Yanak epitel hücrelerinde MÇ yönteminde hücrelerin sayılmasında Tolbert ve arkadaşlarının (259) tanımladığı kriterler baz alınmaktadır. Bu kriterlerde; hücreler normal ve anomalili hücreler olarak ikiye ayrılır. Normal bazal hücreler farklılaşmış hücrelere kıyasla daha küçük ve oval olup, daha büyük çekirdek/sitoplazma oranına sahiptir. Farklılaşmış hücrelerin şekli daha köşeli ve yassıdır. Normal bazal ve farklılaşmış hücrelerde çekirdek dışında DNA içeren yapılar görülmez. MÇ, oval veya yuvarlak yapıda olup, ana çekirdek çapının 1/3 ila 1/16'sı kadardır. Yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının alt sınırı, 0,5-2,5 MÇ/1000 hücre olduğu gösterilmiştir. Birden çok MÇ içeren hücreler sağlıklı bireylerde nadiren görülür. MÇ sayımı, farklılaşmış hücrelerde yapılmaktadır. Bazal hücrelerde de MÇ görülebilir ancak düşük sıklıkta olduğu için değerlendirilmesi pratik değildir. Yanak epitel hücreleri MÇ dışında diğer anomalileri değerlendirmeye de olanak sağlar (Şekil 2.7). Nükleer tomurcuk (NT) ana çekirdeğin uç kısmında yer alan, daha ince ve belirgin bir yapıdır ve kırık yumurta (broken egg) olarak da isimlendirilir. NT ve ana çekirdek birbirlerine çok yakın mesafede bulunurlar ve birbirlerine bağlı görünürler.

NT çekirdekle aynı morfolojidedir ve aynı boyanma özellikleri gösterir ancak boyutu, ana çekirdek boyutunun yarısı ile $1/4$ 'ü arasında değişmektedir. NT oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak yanlış DNA tamiri veya amplifiye olmuş DNA'nın kaybı ile ilişkilendirilmektedir (246). Binükleer hücreler bir hücre içerisinde iki ana çekirdek içerir. Bu hücrelerin önemi bilinmemektedir ancak sitokinez hatalarına işaret ettiği düşünülür (260). Yoğun kromatinli hücrelerde çekirdeğin bazı bölgelerinde kromatinler toplanmışken, bazı bölgelerinde kaybolmuştur. Kromatinlerin bu şekilde toplanması sırasında çekirdek parçalanması da görülebilir. Bu hücreler apoptoz erken evresine işaret ediyor olabilir. Karyohektik hücreler, kondanse kromatinli hücrelere göre daha yoğun toplanmış kromatinli çekirdeğe sahiptir. Çekirdek parçalanmasını gösteren yoğun benekli yapı, ilerleyen aşamalarda çekirdeğin dağılması ile kaybolur. Bu çekirdekler apoptozisin ileri evrelerine işaret ediyor olabilir ve MÇ oluşumu açısından değerlendirilmez (250). Piknotik hücreler, küçük, büzülmüş çekirdekli hücrelerdir. Yoğun dansiteli çekirdekleri, normal farklılaşmış çekirdeğin $1/3$ ile $2/3$ 'ü arasındadır. Piknotik hücrelerin oluşumuna yol açan mekanizma ve bu hücrelerin biyolojik önemi tam olarak bilinmemektedir. Ancak hücre ölümüne doğru giden hücreler olduğu bilinmektedir. Karyolitik hücreler ise hücre ölümünün ileri safhasını gösterir ve çekirdekleri tamamen kaybolmuştur. Feulgen ile boyandığında çekirdeğin gölgesi görünür ve çekirdek DNA'sı tamamen tükenmiştir (246) (Şekil 2.8).



Şekil 2.7. Yanak epitel hücrelerinde MÇ ve diğer anomaliler; (a,a') bazal hücre, (b,b') farklılaşmış hücre, (c,c') MÇ'li erken farklılaşmış hücre, (d,d') MÇ'li farklılaşmış hücre, (e,e') nükleer tomurcuklu farklılaşmış hücre, (f,f') binükleer hücre, (g,g') kondanse kromatinli hücre, (h,h') karyohektik hücre, (i,i') piknotik hücre, (j,j') karyolitik hücre



Şekil 2.8. Yanak epitel hücrelerinde MÇ yönteminde değerlendirilen hücreler

In vitro MÇ yöntemi ekotoksikoloji, beslenme, kanser risk değerlendirmesi sırasında radyasyon hassasiyetinin belirlenmesi, radyasyon tedavisinin düzenlenmesi, yeni ilaç ve tarımsal kimyasal maddelerin sitogenetik özelliklerinin araştırılması amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (261-264). Yanak epitel hücrelerinde MÇ sigara içme, tütün çiğneme, radyoterapi, mutajenik ve karsinojenik kimyasal maddelere mesleki maruziyetin değerlendirildiği ve kanserden korunma yöntemlerinin araştırıldığı çalışmalarda, non invaziv ve kolay bir yöntem olması nedeniyle çokça kullanılmaktadır (265-268). Yapılan bir çalışmada oral kanserli hastalarda radyoterapi sonrası, yanak epitel hücrelerinde MÇ sayısının 16 kat artmış olduğu gösterilmiştir (260). Ayrıca bu yöntem Bloom's ve Down sendromu gibi çeşitli hastalıkların teşhisinde de kullanılmaktadır (269, 270). Bu nedenle yanak epitelinde MÇ yönteminin tanıya yardımcı yönü de dikkat çekmektedir (246).

2.9.3 Plazmada 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Tayini

Plazmada 8-OHdG düzeyinin tayini için enzim bağı immün yöntem (ELISA) kullanılmıştır (Cayman, DNA/RNA Oxidative Damage ELISA Kit). ELISA yöntemi, son yıllarda ELISA okuyucu dışında pahalı aletlere gereksinim duyulmaması, kısa zamanda ve az miktarda örnek ile çalışılabilmesi ile diğer yöntemlere üstünlük sağlamıştır. Bu kit ile DNA'daki 8-OHdG, RNA'daki 8-hidroksiguanozin ve hem DNA hem RNA'daki 8-hidroksiguanin düzeyleri ölçülebilmektedir. ELISA kitinde; 8-OHdG monoklonal antijeninin örnek, standart veya önceden plakanın kuyucuklarına bağlanmamış 8-OHdG'lere yarışmalı olarak bağlanma özelliğinden yararlanılmaktadır. Standart veya örnekteki 8-OHdG'ye bağlanan antijenlerin yıkanması ile sadece sabit 8-OHdG'ler kuyucukta kalır ve bunlar ikinci bir antijen varlığında belirlenir. Tekrar yıkama işlemi sonunda bağlanmamış ikincil antijenler de uzaklaştırılarak ve ortama katılan *Ellman's* reaktifi ile sarı renk oluşumu gözlenir ve daha sonra 405-420 nm'de spektrofotometrik tayin yapılır. Kullanılan ölçüm aralığı 10,3-3000 pg/ml ve ölçüm duyarlılığı 30 pg/ml'dir (271).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Planlanan bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (2014/11-10, KA-14038) (Bkz. EK 1).

Çalışmada yer alan bireyler, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'ne başvuruda bulunmuş ve Çorum ilinde faaliyet gösteren bir seramik fabrikasında çalışan, silika maruziyeti olan 100 erkek işçiden seçilmiştir. Fabrikada seramik banyo mobilyaları üretilmekte olup, çalışmamızdaki işçiler dökümhane, sırlama, rötuş, fırınlama, keçeleme, yaş ürüne şekil verme ve taşlama gibi seramik üretim aşamasındaki farklı bölümlerde çalışmaktadırlar. Çalışmamızda işçilerin çoğu (%39,3) üretim bölümünde alçı kalıplara elle veya makine ile döküm yapan dökümhane işçilerinden oluşmaktadır. Tüm bireylere gönüllü onam formları açıklama yapılarak imzalatılmıştır (Bkz. EK 2). Daha sonra bireylerden yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, sigara, alkol, ilaç kullanımları, geçirilen hastalıklar, iş geçmişi, koruyucu ekipman (gözlük, maske, eldiven ve özel elbise) kullanımı, toz ve kimyasal madde maruziyeti ve kendileri ve ailelerindeki solunum yollarıyla ilişkili hastalık geçmişi ile ilgili soruları içeren anket formlarını yüz yüze görüşme ile doldurmaları istenmiştir (Bkz. EK 3).

Çalışmada yer alan işçilerde en az 1 yıl süreyle fabrikada çalışmış olma şartı aranmış, bu süreden daha kısa sürede çalışan işçiler, 18 yaşından küçük, kronik hastalığı bulunan, kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış, viral enfeksiyon geçirmiş ve silika tozuna maruz kalmamış bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubu; toz ve kimyasal madde maruziyeti bulunmayan, yaş, cinsiyet, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları ve yaşam koşulları yönünden işçi grubuna benzer şekilde, eşleştirilmiş 100 ofis çalışanı arasından seçilmeye çalışılmıştır. İşçilerden 1 kişi ve kontrol grubundan 19 kişi çalışma şartlarına uymaması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

3.2. Çalışma Grubundan Biyolojik Örneklerin Alınması

Çalışmada biyolojik örnek olarak, kan ve yanak epitel sürüntüsü kullanılmıştır. Kan örnekleri heparinli ve EDTA'lı vakumlu tüplere, yanak epitel sürüntüleri ise ıslak lamlara alınmıştır. Tüm örneklerin alım işlemleri uzman hekim gözetiminde Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde yapılmıştır. Toplanan kan ve yanak epitel sürüntü örnekleri, gerekli işlemlerin yapılabilmesi için en kısa zamanda soğuk zincir ile Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'na getirilmiştir.

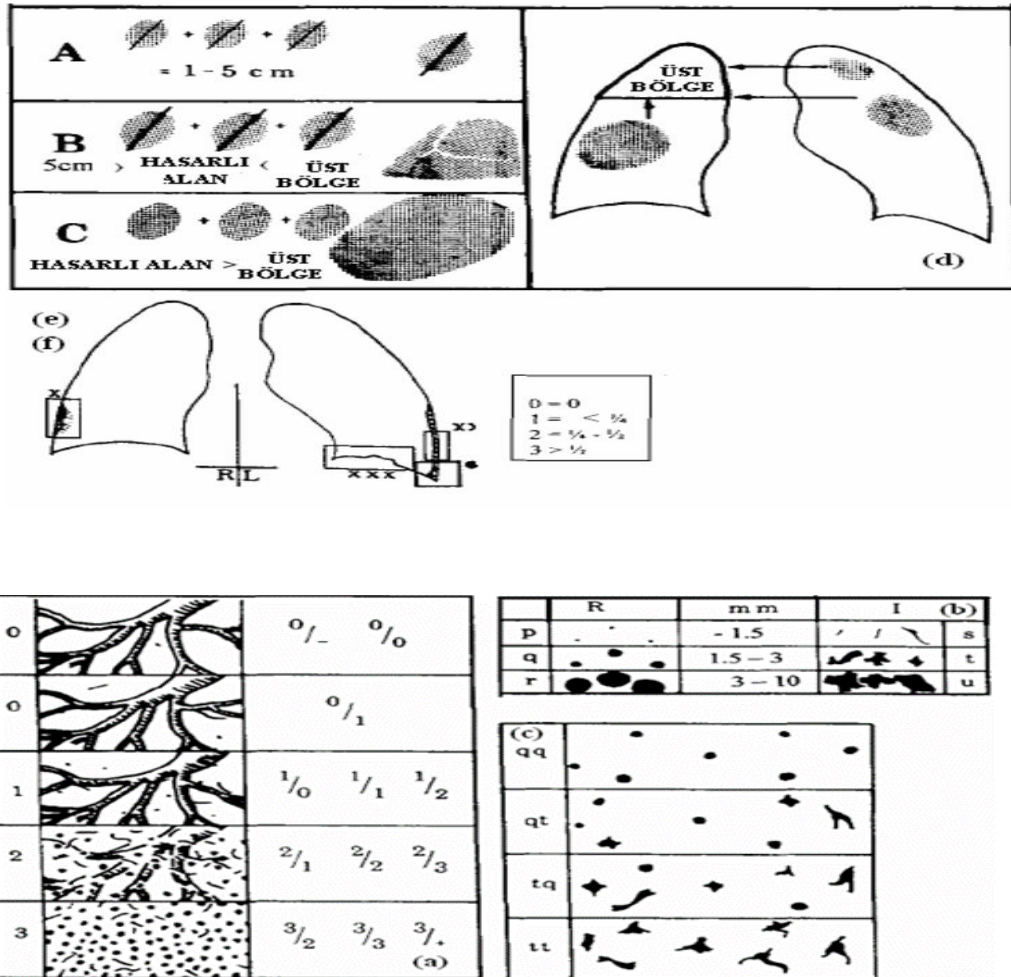
3.3. İşçi Grubunun Akciğer Filmleri

İşçilerde silikozis varlığını ve varsa derecesini belirleyebilmek için çalışmada yer alan işçilerin akciğer filmleri, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi Radyoloji Kliniği'nde kısa maruziyet süresi ve yüksek voltaj tekniği kullanılarak çekilmiştir. Bu filmler bir uzman tarafından ILO standartlarına uygun olarak değerlendirilmiştir (Şekil 3.1) (Tablo 3.1). ILO standartlarına göre radyolojik görüntüler küçük veya büyük opasiteler şeklinde olabilir. Küçük opasiteler yuvarlak veya düzensiz opasiteler şeklindedir ve büyüklükleri 1 cm'den daha azdır. Küçük-yuvarlak opasiteler çaplarına göre p, q, r sembolleri ile gösterilir. 1,5 mm'den küçük yuvarlak opasiteler p, 1,5-3 mm boyutundakiler q, 3-10 mm boyutundakiler r olarak isimlendirilir. Düzensiz opasitelerde ise opasitenin kısa boyutu olan kalınlığına göre s, t, u sembolleri kullanılır. Büyük opasiteler A, B, C sembolleri ile gösterilir ve 1 cm'den büyük boyuttadırlar. A sembolü, büyüklüğü 1-5 cm arasındaki opasitelere işaret eder. Bir taneden çok olan opasitelerin akciğerlerde kapladığı toplam alan bir akciğer alanının 1/3'ünden az yer kaplıyorsa B, daha geniş alan kaplayan opasiteler C sembolleri ile gösterilir. Radyolojide saptanan opasiteler, büyüklüklerinin yanı sıra akciğer alanlarındaki yaygınlığı (profüzyon) yönünden de sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmada 0-3 arasında 4 tane ana ve 3 tane alt olmak üzere toplam 12 sınıf bulunmaktadır. Buna göre;

- Sınıf 0; normal görünümü,
- Sınıf 1; her iki akciğer alanının üçte birinden daha az alana yayılmış opasiteler,

- Sınıf 2; her iki akciğer alanında daha yaygın görünümü,
- Sınıf 3; akciğer alanlarının tamamına yayılmış olan görünümü bildirmektedir.

Akciğer radyolojisinin değerlendirilmesi sırasında opasitelerin yaygınlığını ve büyüklüğünü ifade eden ikili semboller kullanılır. Örneğin; 0/1 ve s/t veya 2/1 ve q/r. İlk örnekte yaygınlık 0 ile 1 arasında ancak 0 yaygınlığın daha hakim olduğu, büyüklük bakımından da s opasiteler daha fazla olmak üzere s ve t opasitelerin bulunduğu işaret edilmektedir. İkinci örnekte ise yaygınlık bakımından sınıf 2 daha baskın olmak üzere 2 ile 1 arası yaygınlık ve q opasiteler hakim olmak üzere q ve r opasiteler ifade edilmektedir. Radyolojik sembol olarak 1/1 ve s/s kullanılmışsa, yaygınlık düzeyi 1 olan s opasitelerin varlığı belirtilmektedir (272).



Şekil 3.1. ILO sınıflandırmasında radyografik bulguların şematize edilmesi

Tablo 3.1. ILO sınıflandırmasına göre akciğer filmlerindeki inceleme kriterleri

Sınıflandırma Türü	Sınıf Sayısı
Opasitelerin yoğunluklarına göre (a)	12
Opasitelerin boyutuna göre (b)	3
Opasitelerin şekline göre (c)	4
Opasitelerin kapladıkları alana göre (d)	3
Akciğerde hasar olan bölgeye göre (e)	3
Opasitelerin oluşturduğu riske göre (f)	4

3.4. İşçi ve Kontrol Grubunun Spirometrik İncelemesi

Spirometri, bir bireyin soluma ile içine aldığı ya da dışarı verdiği hava hacminin, zamanın bir göstergesi olarak değerlendirildiği fizyolojik bir yöntemdir. Çalışma grubunda yer alan işçilerin ve kontrol grubunun solunum işlevlerinin değerlendirilmesi amacıyla spirometrik inceleme, Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi'nde kuru pistonlu spirometre ile yapılmıştır. Solunum fonksiyon testleri ATS standartlarına göre değerlendirilmiş, elde edilen sonuçlar kişilerin yaş, cinsiyet ve boyuna göre beklenen değerlerinin yüzdesi olarak ifade edilmiştir (273).

3.5. İşyeri Ortamında Toz Ölçümü

İşyeri ortamındaki solunabilir toplam toz miktarı, ulusal akreditasyona sahip bir laboratuvar tarafından, yaka dozimetresi kullanılarak ölçülmüştür. Kullanılan selüloz membran filtrelerin por çapı 0,8 μm 'dir. Sağlık ve Güvenlik Dairesi (HSE) tarafından belirlenmiş olan MDHS 14/3 yöntemi ile yapılan gravimetrik analizlerin sonucunda, toz konsantrasyonları mg/m^3 cinsinden ifade edilmiştir.

3.6. Kullanılan Kimyasal Maddeler

8-OHdG Ölçüm Kiti	Cayman
Aktif Kömür	Merck
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Sigma-Aldrich
Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA)	Sigma

Etidiyum Bromür (EtBr)	Sigma-Aldrich
Etil Alkol (Etanol)	Sigma-Aldrich
Etilendiamin Tetraasetik Asit Disodyum (Na ₂ EDTA)	Sigma
Fast Green	Sigma
Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik (PBS) Tableti	Sigma
Hidroklorik Asit (HCl) (1 N)	Merck
Histopaque-1077	Sigma
İmmersiyon Yağı	Merck
Ksilen	Sigma
Metil Alkol (Metanol)	Sigma-Aldrich
N-Lauril Sarkosinat Sodyum Tuzu	Sigma-Aldrich
Normal Erime Noktalı Agar (NMPA)	Sigma
Pararosanilin Hidroklorür	Sigma
Sodyum Klorür (NaCl)	Sigma
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Sigma-Aldrich
Sodyum Bisülfid (NaHSO ₃)	Sigma
Tris	Sigma
Triton X-100	Sigma

3.7. Kullanılan Araç ve Gereçler

Buz Kırma Makinesi	Scotsman
Buzdolabı	Beko
Comet Bilgisayar Yazılımı 3.0	Perceptive Software
Deiyonize Su Cihazı	Barnstead
Derin Dondurucu (-20°C)	Ariston
Derin Dondurucu (-80°C)	Revco
Distile Su Cihazı	Mes
Elektroforez	Biometra Analitik
Elektroforez Güç Kaynağı	Power Pack P25
Etüv	Dedeoğlu

Floresan Mikroskop	Leica
Hassas Terazi	Mettler Toledo
Inverted Mikroskop 1X71	Leica
Lam (26x76 mm)	Marienfeld
Lamel (24x60 mm)	Marienfeld
Manyetik Karıştırıcı	Stuart Scientific, 7801 Dottingen, M-21
Mikrodalga Fırın	Vestel
Mikropipetler (1-10 µl, 0,5-40 µl, 40-200 µl, 200-1000 µl, 1-5 ml)	Finnpipette, Gilson, Biohit, Eppendorf
Mikrosantrifüj	Hettich
pH Metre	NEL pH980
pH Metre Elektrodu	Hanna HI 1131
Radyografi Cihazı	Trophy UFXRAY, 500 mA, TM
Santrifüj	TD3 Centrifuge, Janetzki T30
Sayım Lamı (Neubauer improved)	Marienfeld
Sekiz Kanallı Mikropipet (50-300 µl)	Eppendorf
Soğutmalı Santrifüj	Rotina 420R
Spektrofotometre	Spectramax M2
Spektrofotometre Bilgisayar Yazılımı	SoftMax Pro Software
Spirometre	Zan 100, nSpire Health Inc.
Steril Enjektör (2 ve 10 ml'lik)	Set inject
Steril Kabin	Heraus
Su Banyosu	Termal Laboratuvar Aletleri
Terazi	Schimidzu Libror EB-330D
Termometre	İsolab
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H

Vorteks	Heidolph Reax 2000
Yaka Dozimetresi	Buck, Libra Plus-5
Yatay Çalkalayıcı	Edmund Bühler

3.8. Hazırlanan Çözeltiler

3.8.1. Tek Hücre Jel Elektroferez (COMET) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

200 mM Disodyum Etilendiamin Tetraasetik Asit (Na₂EDTA) Çözeltisi

14,89 g Na₂EDTA 200 ml distile suda çözüldü. pH 10'a ayarlandı. Oda sıcaklığında saklandı.

Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA) Çözeltisi

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

Elektroferez Tampon Çözeltisi

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

Etanol Çözeltisi (%50)

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

Etanol Çözeltisi (%75)

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

Etidiyum Bromür (EtBr) Çözeltisi

10 mg EtBr 50 ml distile suda çözülerek 200 µg/ml'lik stok EtBr çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltiden boyama sırasında 1 ml alınıp distile suyla 10 ml'ye tamamlanarak 20 µg/ml'lik EtBr çözeltisi hazırlandı. Oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklandı.

Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik Çözeltisi (PBS)

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

Normal Erime Noktalı Agar (NMPA) Çözeltisi

500 mg NMPA sıcak su banyosu kullanılarak 50 ml PBS içerisinde çözüldü. Küçük hacimler halinde 4°C'de saklandı.

Nötralizasyon Tampon Çözeltisi

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

Stok Lizis Çözeltisi

146,1 NaCl, 37,2 g Na₂EDTA, 1,2 g Tris 500 ml distile suda çözüldü. 10 g NaOH eklenip çözelti pH'sı 10'a ayarlandı. 10 g N-Lauril sarkosinat sodyum tuzu eklendi. Çözeltinin son hacmi distile su ile 890 ml'ye tamamlanıp maddeler çözününceye kadar karıştırılarak stok lizis çözeltisi hazırlandı. Çözelti oda sıcaklığında saklandı.

Lizis Çözeltisi

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

3.3.2. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yönteminde Kullanılan Çözeltiler

Metanol Çözeltisi (%80)

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

Fast Green Boya Çözeltisi

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

Feulgen Reaktifi

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

1 N HCl Çözeltisi

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

3.8.3. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Tayininde Kullanılan Çözeltiler

ELISA Kitinin İçeriği

- 8-OHdG Immunoassay Plakası
- ELISA Monoklonal Antikoru
- Asetilkolinesteraz İzleyici Çözelti

- 8-OHdG Standardı
- ELISA Tamponu (10X)
- Yıkama Tamponu (400X)
- Polisorbat 20
- *Ellman's* Reaktifi
- Plaka kapağı

ELISA Tamponu

Konsantre ELISA tamponu (10X), 90 ml ultra saf su ile seyreltilerek hazırlandı.

Yıkama Tamponu

Konsantre yıkama tamponu (400X), 2 litre ultra saf su ile seyreltildikten sonra 1 ml Polisorbat 20 eklenerek hazırlandı.

8-OHdG Standart Çözeltileri

100 µl konsantre standart çözeltisi, 900 µl ultra saf su ile karıştırılarak 30 ng/ml'lik stok çözelti elde edildi. Daha sonra ELISA tamponu ile seyreltme yapılarak, 3000 pg/ml, 1333 pg/ml, 592,6 pg/ml, 263,4 pg/ml, 117,1 pg/ml, 52,0 pg/ml, 23,1 pg/ml ve 10,3 pg/ml'lik 8 adet standart çözelti hazırlandı.

Asetilkolinesteraz İzleyici Çözeltisi

6 ml ELISA tamponunda çözülerek hazırlandı.

ELISA Monoklonal Antikor Çözeltisi

6 ml ELISA tamponunda çözülerek hazırlandı.

***Ellman's* Reaktifi**

20 ml ultra saf su ile çözülerek hazırlandı.

3.9. Örneklerin Hazırlanması

Bireylerden alınan kan örneklerinden, tek hücre jel elektroforezi yönteminde kullanılmak üzere lenfosit, 8-OHdG düzeylerini belirlemek üzere de plazma elde edilmiştir.

3.9.1. Plazma Eldesi

Plazma eldesi için EDTA içeren kan tüpleri 4000 rpm'de 5 dk süreyle santrifüj edildi. Üstteki sarı plazma kısmı beyaz bulutsu tabakaya zarar verilmeden eppendorf tüplere alındı. Örnekler analiz edilinceye kadar -80°C 'de saklandı.

3.9.2. Lenfosit Eldesi

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

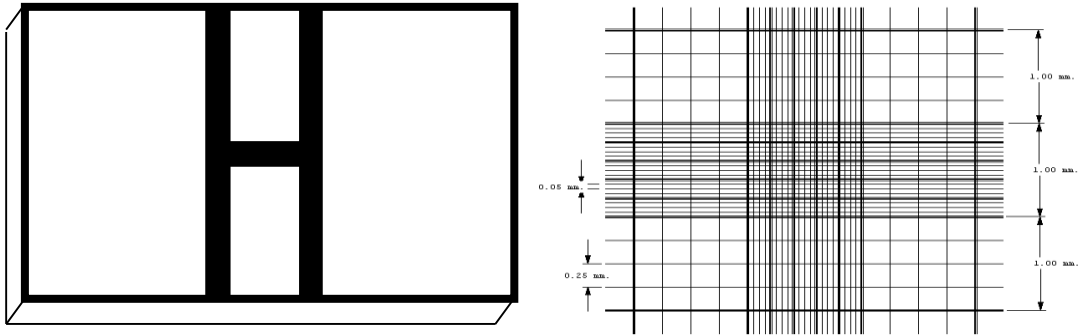
3.10. Yöntemler

3.10.1. Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemi

- Kan ve izole lenfositlerden 100 μL bir eppendorf tüpe aktarıldı ve üzerine 900 μL tripan mavisi çözeltisi (%0,4 a/h) eklenerek iyice karıştırıldı (Dilüsyon faktörü:10).
- Neubauer sayım lamı üzerine lamel kapatıldı. Yaklaşık 10 μl hücre süspansiyonu-trippan mavisi karışımı bekletilmeden sayım lamına uygulandı.
- Işık mikroskobu altında, Neubauer sayım lamını oluşturan dört karenin kenar çizgileri hariç üzerlerindeki parlak ve renksiz olan yaşayan hücreler soldan sağa ve yukarıdan aşağıya gidilerek sayıldı (Şekil 3.2). Hücre sayımının doğru ve kesin bir şekilde yapılabilmesi için ideal olarak her işlemde 200 ve üzeri hücre sayıldı.

Yaşayan hücrelerin konsantrasyonunu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı:

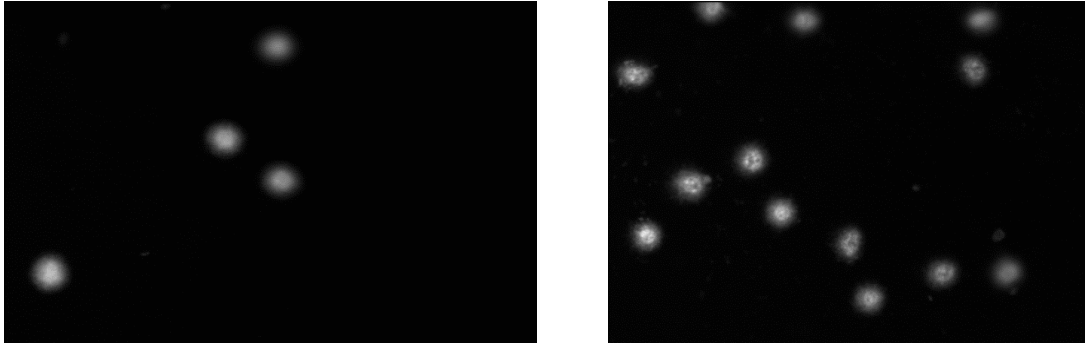
$$ml' deki Yaşayan Hücre Sayısı = \frac{\text{Toplam Hücre Sayısı}}{4} \times 10,000 \times 10$$



Şekil 3.2. Neubauer sayım lamı

- Sayılan hücreler her bir lamda 10.000-20.000 arasında hücre olacak şekilde hesaplanarak 37°C±0,5°C'de eritilmiş 100 µl %0,5'lik LMPA, 50 µl hücre süspansiyonu ile karıştırıldıktan sonra önceden %1'lik NMPA çözeltisine daldırılıp kaplanmış lamlara yayıldı ve üzerine lamel kapatıldı.
- Lamlar buzlu yüzey üzerinde 5 dakika bekletilerek agarın katılaşması sağlandı. Agarın katılaşmasının ardından lam üzerindeki lamel zedelenmeden alındı.
- Lamlar daha önceden hazırlanıp buzdolabında bekletilen soğuk lizis çözeltisine daldırılıp en az 1 saat süreyle buzdolabında bekletildi.
- Elektroforez işlemi için tank soğuk elektroforez çözeltisi ile dolduruldu.
- Lizis işleminin ardından lamlar aralık bırakmayacak ve agar yayılan kısımları üste gelecek şekilde elektroforez tankının içine yerleştirildi.
- Lamlar, elektroforez küvetinin içerisinde akım uygulamadan 20 dakika bekletildi.
- Ardından 25 V ve 300 mA akım uygulayarak 20 dakika elektroforez uygulandı.
- Elektroforez işlemi bittikten sonra alınan lamlar 5 dakika distile suda, takiben 15 dakika nötralizasyon tampon çözeltisinde bekletildi.

- 15 dakika sonunda lamalar sırasıyla 5'er dakika %50'lik, %75'lik ve %99'luk etanol çözeltilisinde tutuldu ve okuma öncesinde lamalar kurumaları için en az 1 gün bekletildi.
- Okuma sırasında lamaların üzerine 60 µl 20 µg/ml etidiyum bromür çözeltilisi ilave edildi.
- Her lamda 100 hücre floresan mikroskopunda bilgisayar programı yardımıyla değerlendirilerek DNA hasar derecesi kuyruk yoğunluğu olarak değerlendirildi (Şekil 3.3)
- Tüm bu işlemler ek bir DNA hasarını önlemek üzere karanlıkta yapıldı.



Şekil 3.3. Lenfositlerin floresan mikroskop altında görüntüleri

3.10.2. Yanak Epitel Hücrelerinde MÇ Yöntemi

- Islak tahta spatül yardımıyla, ağzını su ile çalkalamış bireylerden 2'şer adet yanak epiteli sürüntü şeklinde alındı. Sürüntü alınmadan önce, keratinize dokunun temizlenmesi amacıyla tahta spatül ile temizleme yapıldı.
- Alınan sürüntü distile su ile ıslatılmış lamalar üzerine yayılarak, oda sıcaklığında kuruması sağlandı.
- Lamalar %80 metanol içerisinde 10 dakika bekletilip, tekrar kurutularak sabitleme işlemi yapıldı.
- Lamalar oda sıcaklığında 1 N HCl içerisinde 2 dakika tutuldu. Daha sonra su banyosunda, önceden 60 °C'ye ayarlanmış 1 N HCl içerisinde 10 dakika bekletildi.
- Lamalar oda sıcaklığında 10 dakika soğumaya bırakıldı.
- Tekrar oda sıcaklığındaki 1 N HCl'de 2 dakika bekletildi.

- Lamlar distile su ile yıkandı.
- Suyun süzülmesi ve lamların kuruması için 10 dakika beklenildi.
- Tamamen kurutulan lamlar, alüminyum folyo kaplı, kuru şalelerin içerisinde 90 dakika Feulgen boyası içerisinde, karanlıkta, oda sıcaklığında bekletilerek boyandı.
- Boyama işlemi sonrasında lamlar distile su içerisinde 5 dakika bekletilerek yıkandı, sonra kurutuldu.
- Kurutulan lamlar Fast Green boya çözeltisinde 5-10 saniye tutuldu.
- Daha sonra iki ayrı şalede yer alan saf etanolden geçirilerek Fast Green boyası uzaklaştırıldı.
- Boyama işlemi sonrasında lamlar iyice kurutuldu. Kuru lamlar çeker ocak altında ksilen içerisinde 10 dakika bekletilerek boya sabitlendi.
- Sabitleme işlemi sonrasında lamlar iyice kurutuldu.
- Boyanan preparatlarda her birey için 2000 hücrede mikroçekirdek sıklıkları ve diğer anomaliler ışık mikroskobu altında, Tolbert ve ark. (259) kriterlerine göre değerlendirildi. Sonuçlar sıklık cinsinden ifade edilmiştir.

3.10.3. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Değerlendirilmesi

- ELISA tamponu, yıkama tamponu, 8-OHdG standart çözeltileri, AChE izleyici çözeltisi ve ELISA monoklonal antikor çözeltisi hazırlandı.
- Spesifik olmayan bağlanmanın ölçüleceği kuyucuklara 100 µl, maksimum bağlanmanın ölçüleceği kuyucuklara 50 µl seyreltilmiş ELISA tamponu eklendi.
- Belirlenen kuyucuklara, 3000, 1333, 592,6, 263,4, 117,1, 52, 23,1 ve 10,3 pg/ml konsantrasyonlarda hazırlanmış olan 8 adet standart çözeltilerden 50 µl konuldu.
- Örnekler 1:25-1:100 aralığında 3 farklı konsantrasyonda dilüe edildi.
- Örneklerin çalışılacağı kuyucuklara 50 µl örnek, kör ve total aktivite kuyucukları hariç diğer tüm kuyucuklara 50 µl AChE izleyici çözeltisi eklendi.
- Kör, spesifik olmayan bağlanmanın ölçüleceği ve total aktivite kuyucukları hariç tüm kuyucuklara 50 µl ELISA monoklonal antikor çözeltisi konuldu.
- Plakanın üzeri kapatılarak 18 saat 4 °C'de inkübe edildi.
- *Ellman's* reaktifi hazırlandı.

- Kuyucuklar boşaltılıp dilue yıkama tamponuyla 5 kez yıkanarak tampondan arındırıldı.
- Her kuyucuğa 200 µl *Ellman's* reaktifi eklendi.
- Total aktivitenin ölçüleceği kuyucuklara 5 µl AChE izleyici çözeltisi konuldu.
- Örneklerin üstü kapatılarak, karanlıkta, 110 dk yatay çalkalayıcıda inkübe edildi.
- Plakaların altı herhangi bir kirlilik kalmaması için silindikten sonra kapağı açıldı.
- Örneklerin absorbansı 405-420 nm aralığında, maksimum bağlanma kuyucuklarındaki absorbans kör çıkarıldıktan sonra 0,3-1 aralığında olana dek periyodik olarak okundu.
- Tüm absorbans değerlerinden kör ve spesifik olmayan bağlanmanın ölçüldüğü kuyucuklardaki absorbanslar çıkarıldıktan sonra, maksimum bağlanmanın ölçüldüğü kuyucuklardaki absorbansa bölünerek düzeltilmiş absorbans değerleri elde edildi.
- Standart konsantrasyonları, düzeltilmiş absorbans değerlerine karşı regresyon alındıktan sonra dilüsyon faktörü ile çarpılıp ortalama alınarak örneklerdeki 8-OHdG konsantrasyonu pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.11. İstatistiksel Yöntemler

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

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

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

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

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

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

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamızda yer alan bireylerin tamamı aynı coğrafi bölgede yaşayan ve benzer yaşam şartlarına sahip kişiler arasından seçilmiştir. Çalışma grubumuzun tamamı erkeklerden oluşmaktadır.

Çalışmada yer alan işçiler aynı seramik fabrikasında çalışan bireylerdir. İşçilerin yaş ortalaması $35,5 \pm 5,8$ (ortalama \pm SS) olup, işçilerin %66,7'si sigara içerken, %33,3'ü sigara içmemektedir. İşçilerin günlük kullandıkları sigara adedi $10,77 \pm 10,28$ (ortalama \pm SS) olduğu, %16,2'sinin alkol kullandığı, %83,8'inin ise alkol kullanmadığı belirlenmiştir. İşçi grubundaki bireyler çalışma süresine göre sınıflandırıldığında, %13,1'inin 16 yıl veya daha uzun süre, %19,2'sinin 11-15 yıl, %46,5'inin 6-10 yıl ve %21,2'sinin 1-5 yıl seramik işinde çalışmış olduğu görülmüştür. Fabrikada işçilerin koruyucu donanım kullanımına yönelik alışkanlıklarını değerlendirmek üzere, işçilere eldiven, maske, gözlük ve koruyucu elbise kullanıp kullanmadıkları sorulmuştur. İşçilerin %61,6'sı genellikle, %21,2'si bazen eldiven kullandığı söylerken, %17,2'si eldiven kullanmadığını ifade etmiştir. İşçilerin %30,3'ü maske kullanmadığını, %69,7'si ise maske kullandığını belirtmiştir. Çalışma sırasında gözlük kullananların oranı %34,3 iken, işçilerin %8,1'i bazen gözlük kullandığını, %57,6'sı ise gözlük kullanmadığını söylemiştir. Uygulanan ankete göre işçilerin hiçbirinin çalışma ortamında özel elbise giymediği de tespit edilmiştir.

Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $44,7 \pm 9,6$ (ortalama \pm SS) olup hepsi ofis çalışanı olan kişilerdir. %40,7'si sigara içmekte, %59,3'ü ise sigara içmemektedir. Kontrol grubundaki bireylerin tamamı hiç alkol kullanmadıklarını ifade etmiştir.

Çalışmamızda yer alan bireylere ait bulgular Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te yer almaktadır. Çalışmamızda yer alan bireylerin tamamı erkeklerden oluştuğu için cinsiyetin değerlendirilen parametrelere etkisi bulunmamaktadır. Ayrıca bireylerin hepsi aynı bölgede, benzer şartlarda yaşamakta olduğu için bu farklılıkların da incelenen parametreler üzerine etkisi bulunmamaktadır. Kontrol grubunun, işçi

grubuna benzer olması için çalışılmıştır ancak toz maruziyeti olmayan, aynı bölgede yaşayan ve çalışmamızdaki yer alan işçi sayısına uygun sayıda erkek kontrol grubu bulmanın zorlukları nedeniyle işçiler ile kontrol grubu arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır. Tablo 4.1’de görüleceği üzere işçi grubunun kontrol gruba göre daha genç olduğu ve sigara içme oranının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). İşçi grubunda 16 kişi alkol aldığını ifade ederken, kontrol grubunda hiç kimse alkol aldığını söylememiştir ($p<0,05$). Kontrol grubunda, işçi grubuna göre sigara ve alkol kullanımındaki farklılığın nedeninin, kontrol grubunun işçilere göre yaşlı bireylerden oluşmasının doğal sonucu olduğu düşünülmektedir. Belirtilen bu farklılıklar nedeniyle yaş, sigara ve alkol kullanımının değerlendirilen parametrelere etkisinin olup olmadığı ayrıca incelenmiştir.

Tablo 4.1. İşçi ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri*

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
Yaş (yıl) *	44,7±9,6	35,5±5,8
Yaş Grupları		
18-29	11 (% 13,6)	16 (% 16,1)
30-42	12 (% 14,8)	75 (% 75,8)
>42	58 (% 71,6)	8 (% 8,1)
Sigara Öyküsü		
<i>Yok</i>	48 (% 59,3)	33 (% 33,3)
<i>Var</i>	33 (% 40,7)	66 (% 66,7)
Alkol Öyküsü		
<i>Yok</i>	81 (% 100)	83 (% 83,8)
<i>Var</i>	0 (% 0)	16 (% 16,2)
Çalışma Süresi		
<i>1-5 yıl</i>		21 (% 21,2)
<i>6-10 yıl</i>		46 (% 46,5)
<i>11-15 yıl</i>		19 (% 19,2)
<i>≥ 16 yıl</i>		13 (% 13,1)
Koruyucu Donanım Kullanımı		
<u>Eldiven</u>		
<i>Hayır</i>		17 (% 17,2)
<i>Bazen</i>		21 (% 21,2)
<i>Evet</i>		61 (% 61,6)
<u>Maske</u>		
<i>Hayır</i>		30 (% 30,3)
<i>Evet</i>		69 (% 69,7)
<u>Gözlük</u>		
<i>Hayır</i>		57 (% 57,6)
<i>Bazen</i>		8 (% 8,1)
<i>Evet</i>		34 (% 34,3)

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. İşçi grubundaki bireylere ait bulgular

Sıra No	FEV1/FVC Ölçümü	Tanı	Silikozis Kategorisi	Yaş	Alkol	Sigara	Eldiven	Maske	Gözlük	Özel Elbise	Çalışma Süresi
1	85	Silikozis Q/Q 2/2	2	39	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	15
2	83	Silikozis P/ES 1/0	1	43	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Bazen	Hayır	17
3	88	Silikozis P/P 1/1	1	30	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	6,5
4	81	Silikozis P/T 1/1	1	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	11
5	82	Normal	0	31	Hayır	Bırakmış	Evet	Evet	Evet	Hayır	8
6	88	Normal	0	33	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	9
7	74	Normal	0	38	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	14
8	82	Silikozis P/P 1/0	1	26	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	4
9	86	Silikozis Q/Q 2/2	2	41	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Evet	Hayır	15
10	82	Silikozis Q/Q 3/2+C	3	45	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	7
11	79	Silikozis P/Q 1/1	1	46	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	19
12	80	Silikozis P/S 1/0	1	40	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	22
13	80	Normal	0	36	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	11
14	71	Normal	0	40	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	9
15	81	Silikozis Q/AR 2/1 A	2	44	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	13
16	85	Silikozis şüphesi	0	28	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	9
17	82	Silikozis şüphesi	0	36	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	7
18	89	Silikozis P/P 1/0	1	33	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	8
19	81	Normal	0	34	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	9
20	66	Normal	0	35	Hayır	Bırakmış	Evet	Evet	Hayır	Hayır	9
21	91	Silikozis P/P 1/1	1	29	Evet	Hayır	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	7
22	76	Silikozis Q/P 1/1	1	36	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	14
23	91	Silikozis P/P 1/0	1	42	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	12
24	70	Normal	0	32	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	5
25	87	Silikozis şüphesi	0	36	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	15

Tablo 4.2. İşçi grubundaki bireylere ait bulgular (devam)

26	90	Silikozis şüphesi	0	32	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4
27	91	Normal	0	24	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	1,5
28	87	Normal	0	35	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	4
29	79	Silikozis P/S 1/1	1	39	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	4
30	83	Normal	0	40	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	10
31	80	Silikozis şüphesi	0	28	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	4,5
32	81	Silikozis P/Q 1/0	1	32	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	9
33	89	Normal	0	37	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	9
34	87	Normal	0	33	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	10
35	72	Silikozis şüphesi	0	32	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	12
36	90	Silikozis P/T 1/1	1	42	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	19
37	84	Normal	0	37	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	4
38	83	Normal	0	41	Hayır	Evet	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	14
39	73	Silikozis P/P 1/0 AX	1	41	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	19
40	79	Silikozis şüphesi	0	35	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	11
41	78	Silikozis P/S 1/1	1	43	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	17
42	81	Normal	0	40	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	6
43	82	Normal	0	42	Hayır	Hayır	Bazen	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	16
44	78	Normal	0	34	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	8
45	86	Normal	0	41	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	10
46	75	Silikozis Q/Q 3/3 AX	3	40	Hayır	Evet	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	17
47	82	Silikozis P/P 1/0	1	40	Hayır	Bırakmış	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	17
48	75	Silikozis şüphesi	0	34	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	5
49	88	Normal	0	36	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	14
50	87	Normal	0	31	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	7

Tablo 4.2. İşçi grubundaki bireylere ait bulgular (devam)

51	69	Silikozis P/S 1/0	1	29	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	7
52	81	Normal	0	33	Evet	Evet	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	6
53	78	Silikozis şüphesi	0	34	Hayır	Evet	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	9
54	81	Silikozis P/S 1/2	1	42	Hayır	Evet	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	19
55	75	Silikozis P/P 1/0	1	29	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır	7,5
56	76	Silikozis P/P 1/2	1	32	Hayır	Hayır	Bazen	Evet	Hayır	Evet	Hayır	5
57	77	Normal	0	35	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	11
58	77	Silikozis P/P 1/0	1	42	Hayır	Hayır	Bazen	Evet	Hayır	Bazen	Hayır	15
59	65	Normal	0	32	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	10
60	82	Normal	0	40	Hayır	Bırakmış	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	9
61	79	Silikozis S/P 2/2	2	59	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır	9
62	84	Silikozis P/S 1/0	1	32	Hayır	Hayır	Bazen	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	7
63	80	Normal	0	38	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	10
64	80	Silikozis P/S 1/1	1	34	Hayır	Hayır	Bazen	Hayır	Hayır	Bazen	Hayır	9
65	85	Silikozis P/P 1/0	1	32	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	8
66	77	Silikozis P/P 1/0	1	39	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	Evet	Evet	Hayır	14
67	83	Silikozis P/P 1/1	1	34	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	8
68	79	Normal	0	38	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Bazen	Hayır	14
69	90	Normal	0	32	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	10
70	84	Normal	0	42	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Evet	Bazen	Hayır	16
71	83	Normal	0	39	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır	16
72	83	Normal	0	33	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Bazen	Hayır	9
73	89	Normal	0	38	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	4
74	86	Normal	0	34	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	Bazen	Hayır	4
75	77	Silikozis P/P 1/0	1	34	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Hayır	10

Tablo 4.2. İşçi grubundaki bireylere ait bulgular (devam)

76	82	Silikozis Q/Q 1/2	1	41	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	10
77	81	Normal	0	43	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	9
78	83	Normal	0	41	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	13
79	80	Silikozis P/P 1/0	1	45	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	12
80	89	Silikozis P/S 1/0	1	36	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	5
81	86	Normal	0	37	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	15
82	83	Silikozis P/P 1/0	1	32	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	5,5
83	80	Normal	0	34	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	5
84	80	Normal	0	31	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	4
85	80	Silikozis İLO P/P 1/0	1	29	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	2
86	82	Normal	0	37	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	10
87	79	Normal	0	33	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	6
88	82,53	Normal	0	26	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	2
89	79	Normal	0	37	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	10
90	75	Normal	0	34	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	5
91	82	Normal	0	31	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	8
92	79	Normal	0	32	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	11
93	87	Normal	0	29	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	8
94	84	Normal	0	28	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	13
95	84	Normal	0	26	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	3
96	83	Normal	0	25	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	3
97	75	Normal	0	26	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	1,5
98	81	Normal	0	25	Hayır	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	Evet	Hayır	5,5
99	85	Normal	0	26	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet	Hayır	6

Tablo 4.3. Kontrol grubundaki bireylere ait bulgular

Sıra No	FEV1/FVC Değeri	Yaş	Alkol	Sigara
1	64	56	Hayır	Hayır
2	78	53	Hayır	Evet
3	86	44	Hayır	Hayır
4	82	56	Hayır	Hayır
5	71	54	Hayır	Evet
6	63	54	Hayır	Hayır
7	84	27	Hayır	Hayır
8	79	30	Hayır	Hayır
9	86	45	Hayır	Hayır
10	81	51	Hayır	Evet
11	83	51	Hayır	Evet
12	84	49	Hayır	Evet
13	77	28	Hayır	Hayır
14	82	53	Hayır	Evet
15	77	36	Hayır	Hayır
16	79	49	Hayır	Hayır
17	86	49	Hayır	Hayır
18	82	55	Hayır	Evet
19	87	31	Hayır	Hayır
20	81	43	Hayır	Evet
21	84	46	Hayır	Hayır
22	78	46	Hayır	Hayır
23	80	45	Hayır	Evet
24	80	52	Hayır	Hayır
25	78	35	Hayır	Hayır
26	87	33	Hayır	Hayır
27	84	41	Hayır	Evet
28	82	50	Hayır	Evet

Tablo 4.3. Kontrol grubundaki bireylere ait bulgular (devam)

29	82	33	Hayır	Hayır
30	82	44	Hayır	Hayır
31	86	29	Hayır	Hayır
32	90	53	Hayır	Hayır
33	83	31	Hayır	Hayır
34	81	55	Hayır	Evet
35	81	46	Hayır	Hayır
36	76	51	Hayır	Evet
37	79	48	Hayır	Evet
38	83	54	Hayır	Hayır
39	75	50	Hayır	Evet
40	84	54	Hayır	Hayır
41	75	53	Hayır	Evet
42	85	26	Hayır	Hayır
43	80	54	Hayır	Evet
44	89	31	Hayır	Hayır
45	81	49	Hayır	Hayır
46	82	33	Hayır	Hayır
47	86	52	Hayır	Evet
48	85	52	Hayır	Evet
49	84	53	Hayır	Evet
50	79	46	Hayır	Evet
51	78	47	Hayır	Evet
52	81	47	Hayır	Hayır
53	84	45	Hayır	Evet
54	78	53	Hayır	Evet
55	81	54	Hayır	Hayır
56	80	28	Hayır	Hayır

Tablo 4.3. Kontrol grubundaki bireylere ait bulgular (devam)

57	86	30	Hayır	Evet
58	71	50	Hayır	Hayır
59	86	52	Hayır	Evet
60	85	47	Hayır	Hayır
61	78	57	Hayır	Evet
62	85	46	Hayır	Evet
63	82	60	Hayır	Evet
64	81	51	Hayır	Evet
65	76	55	Hayır	Evet
66	83	47	Hayır	Evet
67	90	35	Hayır	Hayır
68	85	44	Hayır	Hayır
69	85	53	Hayır	Bırakmış
70	81	46	Hayır	Hayır
71	79	46	Hayır	Hayır
72	85	46	Hayır	Hayır
73	84	32	Hayır	Evet
74	87	29	Hayır	Hayır
75	86	53	Hayır	Hayır
76	86	25	Hayır	Hayır
77	80	28	Hayır	Hayır
78	82	52	Hayır	Hayır
79	87	32	Hayır	Hayır
80	83	26	Hayır	Hayır
81	77	53	Hayır	Hayır

4.2. Spirometrik İnceleme Sonuçları

Seramik üretiminde çalışan işçilerin ve kontrol grubundaki bireylerin akciğer işlevlerini değerlendirmek amacıyla yapılan spirometrik inceleme ile zorlu soluk vermenin 1.saniyesinde dışarı atılan hacim (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC) ölçülerek FEV1/FVC değerleri hesaplanmıştır. Birçok hastalıkta FEV1 değeri düşük bulunabileceğinden, akciğer hastalığı tanısı koymak için en uygun gösterge FEV1/FVC oranıdır. Bu oranın %75 ve daha düşük bulunması hava yolu tıkanıklığını gösterir (274).

İşçilere ve kontrol grubuna ait spirometrik inceleme sonuçları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de verilmiştir. Tüm işçilerin FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri $81,43 \pm 5,31$ (ortalama \pm SS), kontrol grubunun FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri $81,31 \pm 5,22$ (ortalama \pm SS) olarak bulunurken, FEV1/FVC değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p > 0,05$).

İşçilerin FEV1/FVC oranları değerlendirildiğinde, yaklaşık %13'ünün FEV1/FVC oranlarının %75 ve %75'ten daha düşük olduğu bulunmuştur.

FEV1/FVC oranı sigara içen işçilerde $81,50 \pm 4,7$ (ortalama \pm SS), sigara içmeyen işçilerde $81,27 \pm 6,4$ (ortalama \pm SS) olarak saptanmıştır. Sigara içen ve içmeyen işçilerin FEV1/FVC değerleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri silikozis hastası işçilerde $81,28 \pm 5,03$ (ortalama \pm SS), silikozis şüphesi taşıyan işçilerde $80,88 \pm 5,75$ (ortalama \pm SS) olarak bulunurken, silikozis hastası olmayan işçilerde $81,62 \pm 5,53$ (ortalama \pm SS) olarak belirlenmiştir. Silikozis tanısına ek olarak, solunum işlevlerinin kötüleşmesi hastalığın ileri evrede olduğunu ve bu durumun kişinin yaşamsal aktivitelerini etkileyeceğini göstermektedir. Çalışmada silikozis hastası olan ve olmayan işçilerin spirometrik inceleme sonuçları arasındaki fark anlamlı olarak görülmemiştir (Tablo 4.4) ($p > 0,05$). Bu bilgi, çalışmadaki silikozis hastası işçilerin %84'ünün 1. kategori yani başlangıç düzeyinde olması ile uyumludur.

Tablo 4.4. İşçi ve kontrol grubunda spirometrik inceleme sonuçlarına ait bulgular*

Değişkenler	FEV1/FVC	
	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
	81,31±5,22	81,43±5,31
Sigara Kullanımı		
<i>Hayır</i>		81,27±6,4
<i>Evet</i>		81,50±4,7
Hastalık Durumu		
<i>Silikozis hastası</i>		81,28±5,03
<i>Silikozis şüphesi</i>		80,88±5,75
<i>Normal</i>		81,62±5,53

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

4.3. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) Sınıflamasına Dayanarak Akciğer Filmlerinin Değerlendirilmesi

ILO sınıflandırılmasına göre işçilerin akciğer filmlerinin değerlendirilmesi sonucu seramik üretiminde çalışan işçilerden 38 kişinin silikozis hastası olduğu, 9 kişinin silikozis şüphesi taşıdığı, 52 kişinin ise normal olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Silikozis hastası işçilerden 32'sinin kategori 1'de, 4'ünün kategori 2'de ve 2'sinin kategori 3'te yer aldığı belirlenmiştir (Tablo 4.2). Kategori 1'de yer alan bireylerin çoğunun (%43,7) dökümhane işçisi olarak çalıştığı tespit edilmiştir. Kategori 2'de yer alan bireylerden ikisi yaş mamüle şekil verme, ikisi ise rötuşlama bölümünde çalışmaktadır. Kategori 3'de yer alan bireylerden biri dökümhane, biri ise rötuşlama işçisidir.

Silikozis hastası işçilerin, sigara içme durumu incelendiğinde 23'ünün (%60,5) sigara içtiği, 15'inin (%39,5) ise sigara içmediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızdaki işçilerin yaklaşık %50'sinin silikozis hastası olduğu veya silikozis şüphesi taşıdığı saptanmıştır. Silikozis hastalığının kategorisinin artması, hastalığın daha ileri evrede olduğunu göstermektedir (272). Buna göre çalışmadaki

silikozis hastası işçilerin çoğunda hastalığın başlangıç evresinde olduğu gözlenmiştir. Tozla Mücadele Yönetmeliği'ne göre kategori 0 olarak değerlendirilen işçilerin aralıklı muayenelerle takiplerinin yapılması, kategori 1 ve üzeri olarak değerlendirilenlerin ise SGK tarafından yetkilendirilen sağlık hizmet sunucularına sevkinin sağlanması gerekmektedir (214).

4.4. İşyeri Ortamında Toz Ölçüm Sonuçları

İşyeri ortamındaki solunabilir toplam toz miktarı fabrikanın farklı bölümlerine göre $0,89 \text{ mg/m}^3$ - $4,12 \text{ mg/m}^3$ aralığında değişmektedir. Alçı kalıp bölümü en düşük, sırlama bölümü ise en yüksek toz miktarına sahip fabrika kısmı olup, fabrikadaki ortalama toz miktarı $3,58 \text{ mg/m}^3$ dür.

Sırlama bölümünde, gözenekli yapıya sahip pürüzlü yüzeylerin sır tabakasıyla kaplanarak pişme sonrası camsı bir yüzey elde edilerek pürüzsüz, rahat temizlenebilir ve estetik bir görünüm sağlanmaktadır. Sır hazırlanmasında kil, kaolin, kuvars, zirkon gibi mineraller, çeşitli boyalar ve kimyasal maddeler kullanılmaktadır.

Toz ölçüm sonuçları incelendiğinde fabrikadaki solunabilir toz ölçüm ortalamasının, ülkemizde ve uluslararası kuruluşlarca izin verilen maruziyet limiti olan 5 mg/m^3 'ün altında olduğu görülmektedir (214). Ancak işçilerin yaklaşık yarısının silikozis hastası olduğu göz önüne alındığında, çalışmamızda yer alan işçilerde silika maruziyetinin söz konusu olduğu açıkça görüldüğünden, bu durum ölçüm sonuçlarının düzenli ve uygun yapılmadığını göstermektedir.

4.5. Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular

4.5.1. Lenfositlerde Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular

İşçilerin lenfositlerindeki DNA hasarının kontrol grubundaki bireylerin lenfositlerindeki DNA hasarından önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.1).

18-29 yaş grubundaki işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 30-41 yaş grubundaki işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 42 yaşından büyük işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı 42 yaşından büyük kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.2).

Sigara içen işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı, sigara içen kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından yüksek olsa da fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Sigara içmeyen işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı, sigara içmeyen kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından yüksek olsa da fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

Alkol kullanmayan işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı, kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından yüksek olsa da fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4). Kontrol grubunda alkol kullanan birey bulunmadığı için, alkol kullanan işçiler ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır.

İşçilerin yaşlarının lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, yaş artışıyla birlikte DNA hasarının da arttığı, 42 yaş üzerindeki işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarının diğer yaş grubundaki işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.5).

Sigara ve alkol kullanan işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarının, kullanmayan işçilerdeki DNA hasarına göre daha fazla olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.6) (Şekil 4.7).

İşçilerin çalışma sürelerinin lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla birlikte DNA hasarının da arttığı, 16 yıldan daha fazla süreyle çalışan işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarının, diğer işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.8).

Koruyucu donanım kullanımının işçilerin lenfositlerinde görülen DNA hasarına etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.9) (Şekil 4.10) (Şekil 4.11).

İşçilerin silikozis hastası olup olmamasının lenfositlerdeki DNA hasarına etkisi incelendiğinde, silikozis hastası olan işçilerdeki DNA hasarının diğer işçilerden daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.12).

Sigara içen ve sigara içmeyen silikozis hastası işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.13).

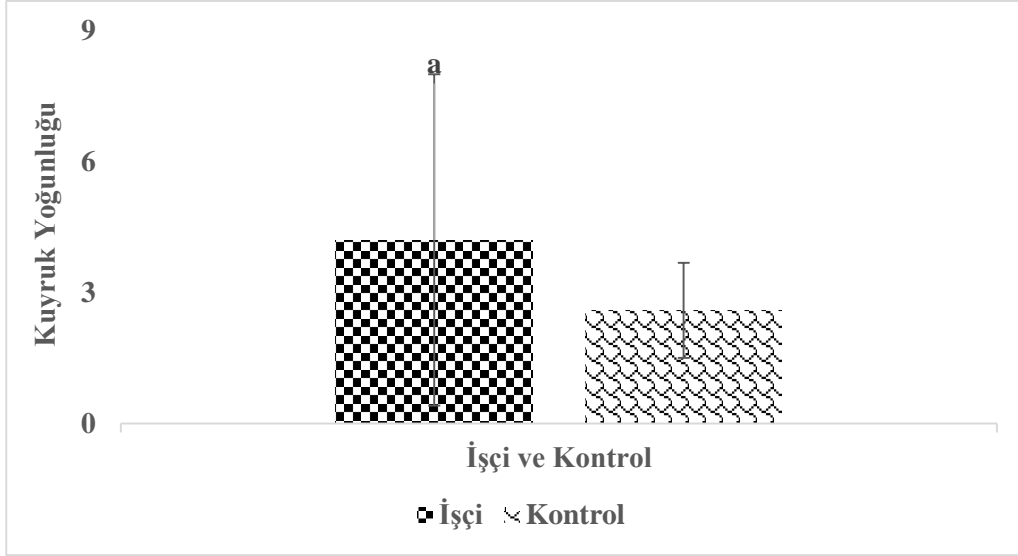
Tablo 4.5. İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

Değişkenler	Kuyruk Yoğunluğu	
	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
	2,591±1,089	4,203±3,79 ^a
Yaş Grupları		
18-29	1,331±0,718	4,458±2,438 ^b
30-42	1,793±1,357	3,229±2,667 ^c
>42	3,026±0,747	11,837±5,039 ^{d,e}
Sigara Kullanımı		
Hayır	2,355±1,115	2,658±1,566
Evet	2,942±0,966	3,846±2,933
Alkol Kullanımı		
Hayır	2,591±1,089	3,179±2,108
Evet	0,000±0,000	4,935±4,566
Çalışma Süresi		
0-5 yıl		3,638±1,880
6-10 yıl		2,661±2,223
11-15 yıl		4,820±4,880
≥ 16 yıl		5,533±4,936 ^f

Tablo 4.5. İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*
(devam)

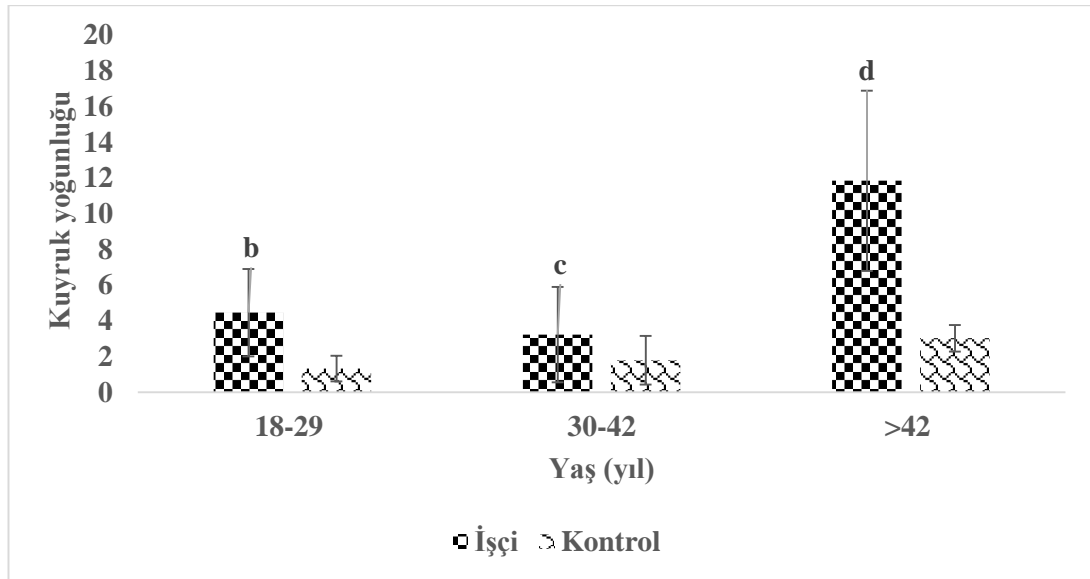
Koruyucu Donanım Kullanımı	
<u>Eldiven</u>	
<i>Hayır</i>	4,090±2,783
<i>Bazen</i>	2,315±1,189
<i>Evet</i>	3,657±2,826
<u>Maske</u>	
<i>Hayır</i>	2,728±2,505
<i>Evet</i>	3,622±2,575
<u>Gözlük</u>	
<i>Hayır</i>	2,710±2,151
<i>Bazen</i>	3,873±2,696
<i>Evet</i>	4,057±2,860
Hastalık Durumu	
<i>Silikozis hastası</i>	5,596±5,026
<i>Silikozis şüphesi</i>	2,840±2,274
<i>Normal</i>	3,203±2,149
<i>Sigara içen silikozisli işçiler</i>	4,397±4,434
<i>Sigara içmeyen silikozisli işçiler</i>	5,985±5,018

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^e42 yaşından büyük işçiler, diğer yaş gruplarındaki işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^fÇalışma süresi 16 yıl ve daha uzun olan işçiler, daha az çalışma süresine sahip işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).



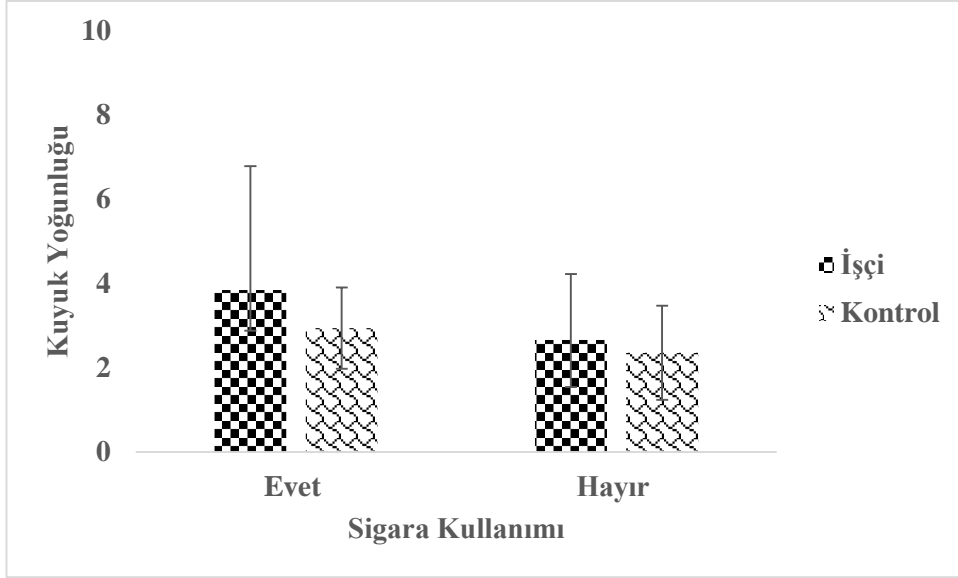
Şekil 4.1. İşçi ve kontrol gruplarında lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).



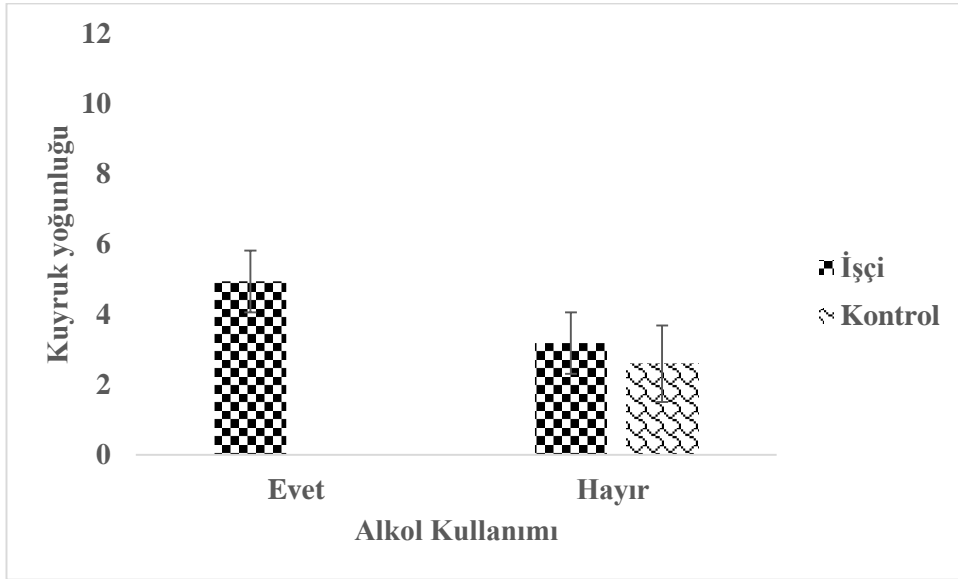
Şekil 4.2. İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).



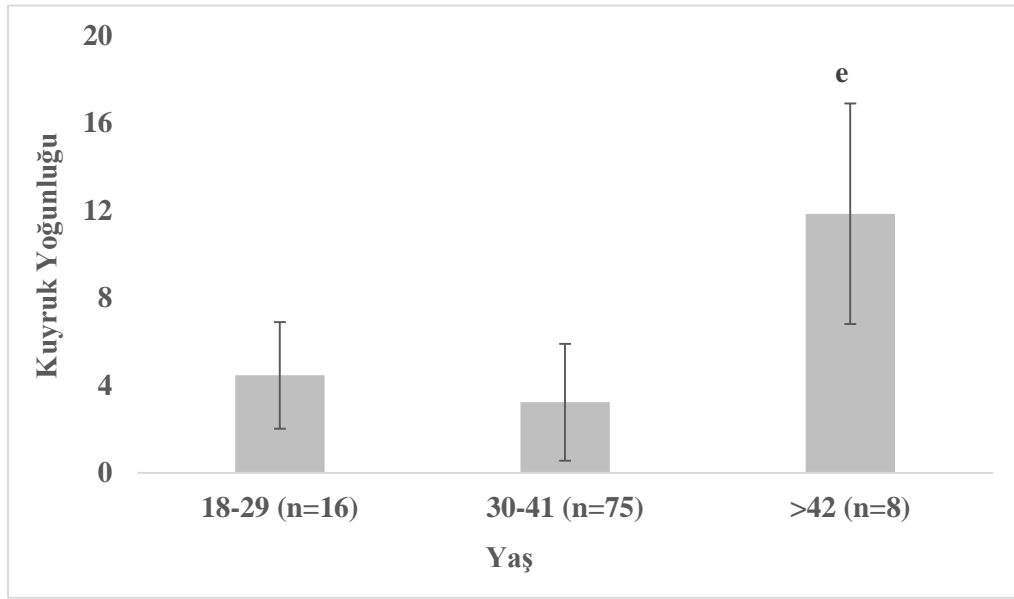
Şekil 4.3. İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir



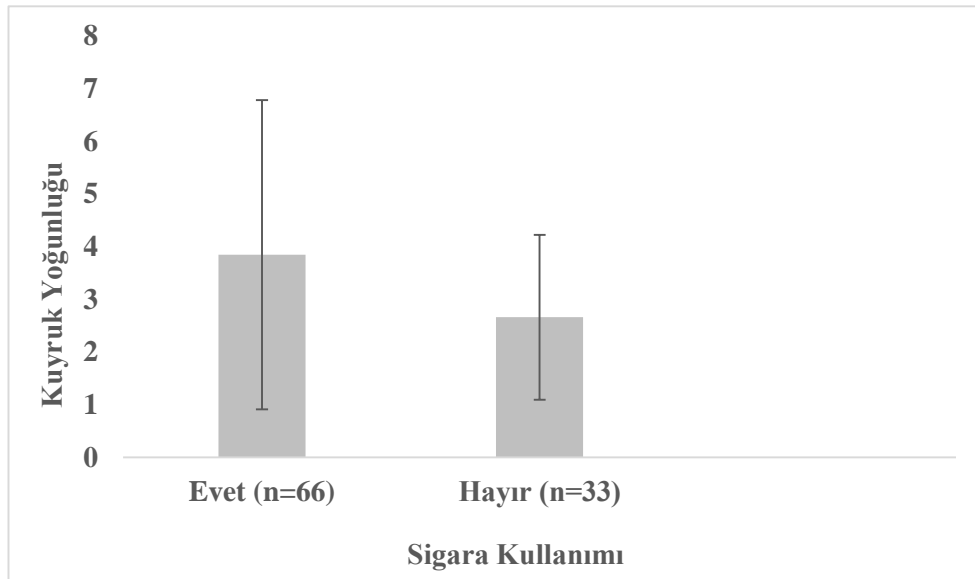
Şekil 4.4. İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



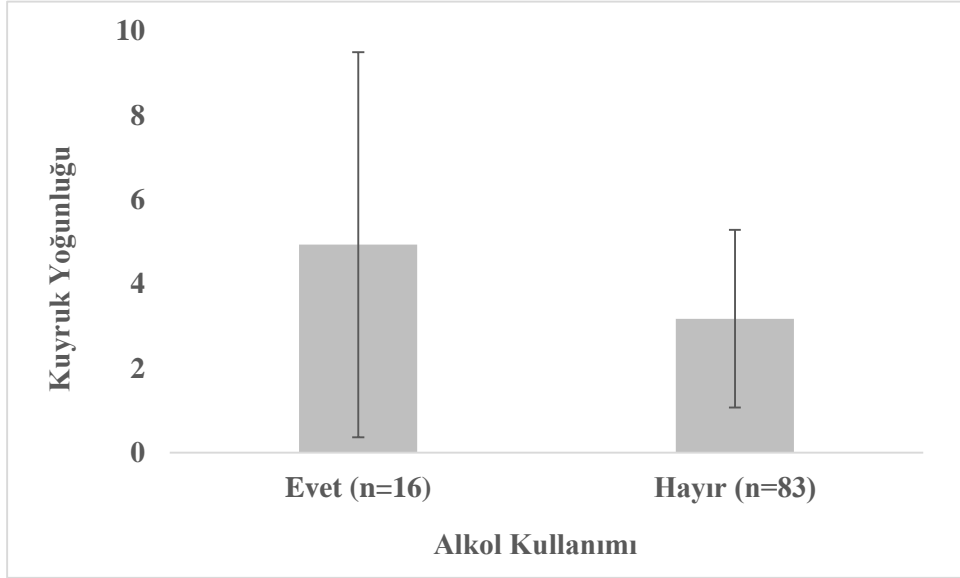
Şekil 4.5. İşçilerde yaşa göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^e42 yaşından büyük işçiler, diğer yaş gruplarındaki işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).



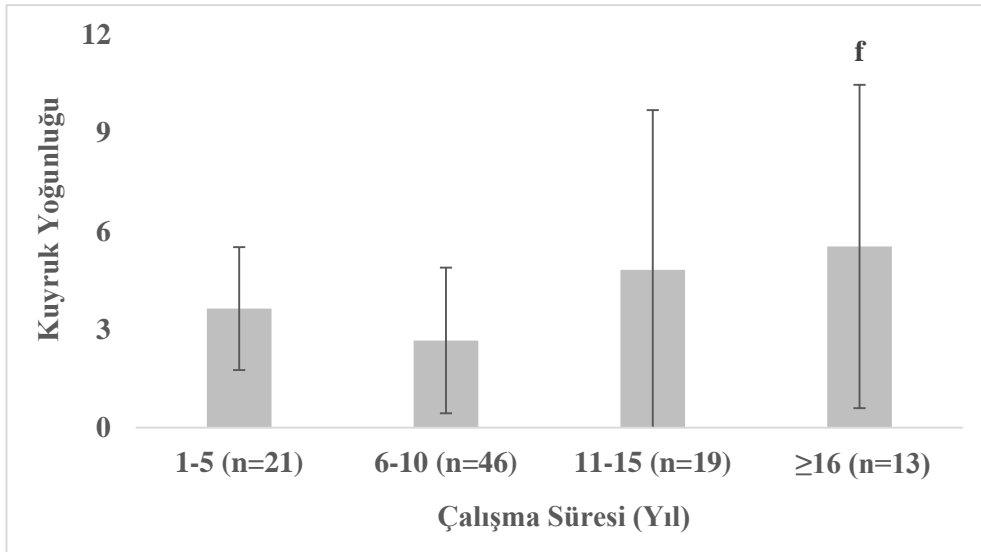
Şekil 4.6. İşçilerde sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



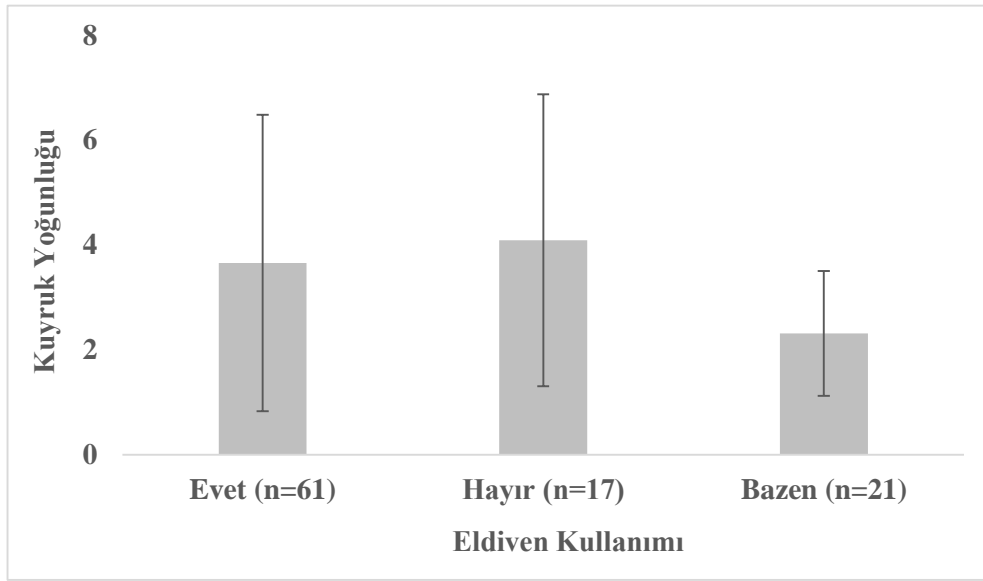
Şekil 4.7. İşçilerde alkol kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



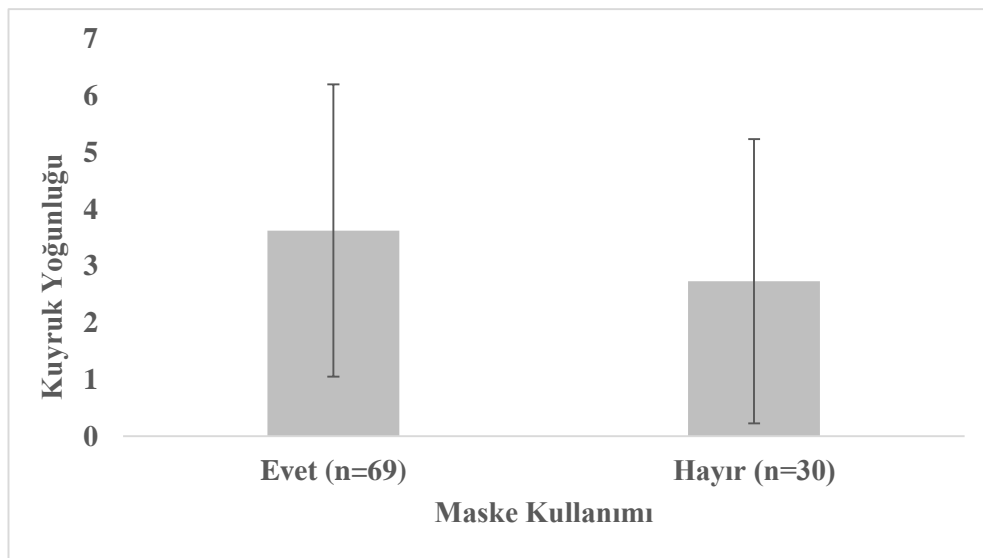
Şekil 4.8. İşçilerde çalışma süresine göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^fÇalışma süresi 16 yıl ve daha uzun olan işçiler, daha az çalışma süresine sahip işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



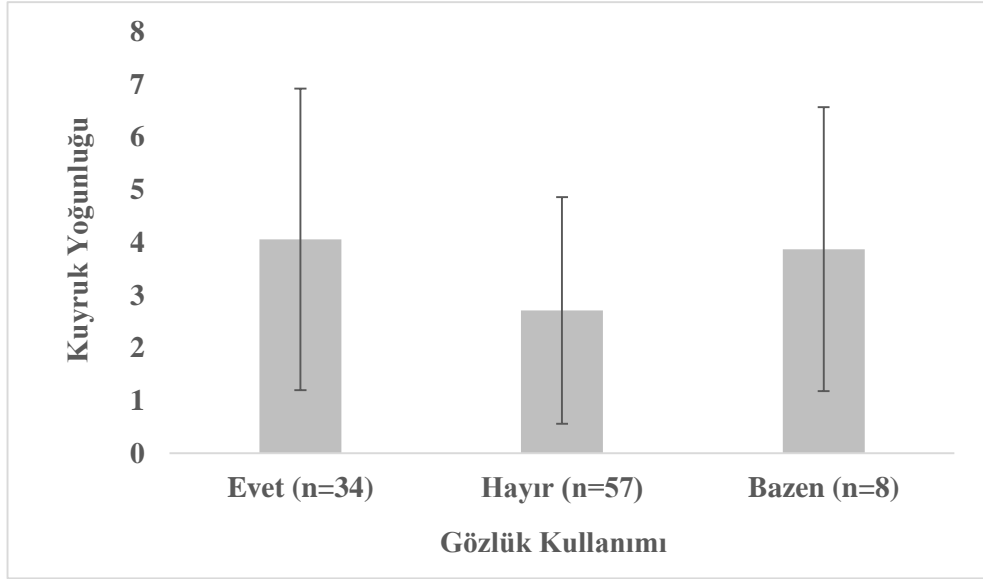
Şekil 4.9. İşçilerde eldiven kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



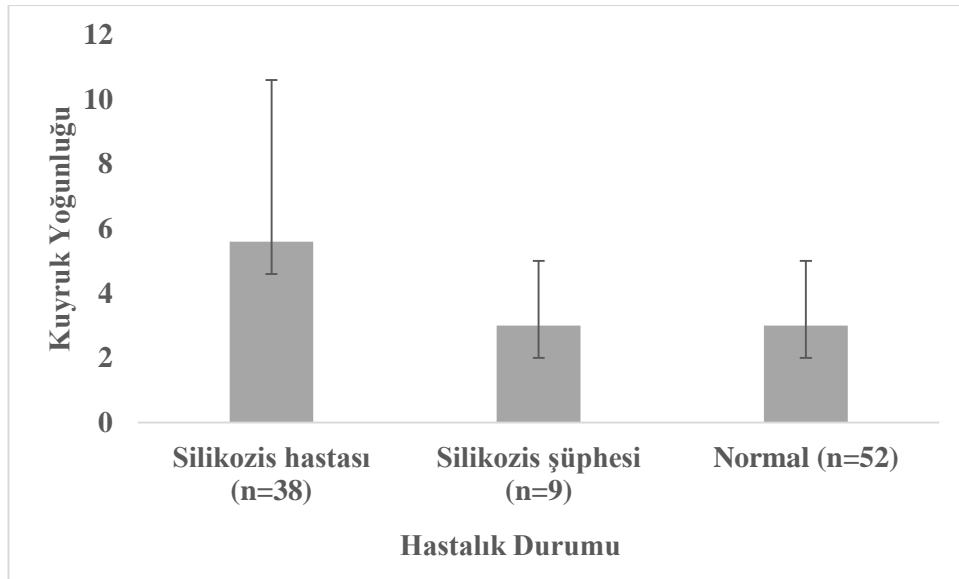
Şekil 4.10. İşçilerde maske kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



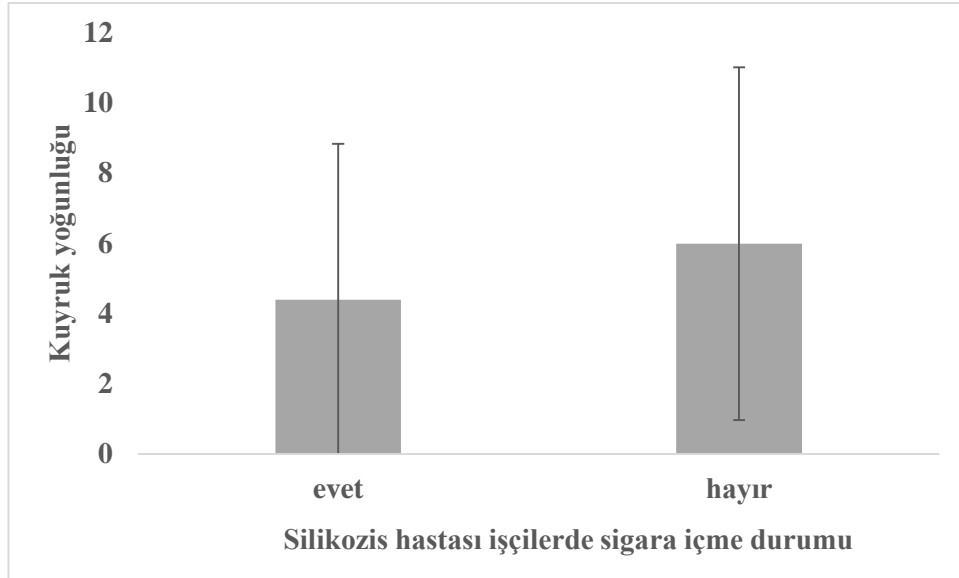
Şekil 4.11. İşçilerde gözlük kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.12. İşçilerde hastalık durumuna göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.13. Silikozis hastası işçilerde sigara kullanımına göre lenfositlerde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının, lenfositlerdeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, yaş artışıyla birlikte lenfositlerdeki DNA hasarının anlamlı olarak arttığı görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Sigara kullanımının lenfositlerdeki DNA hasarını anlamlı olarak artırdığı saptanırken ($p<0,05$), alkol kullanımı lenfositlerdeki DNA hasarını artırsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının lenfositlerdeki DNA hasarına etkisi*

Değişkenler	Kuyruk Yoğunluğu
Yaş Grupları	
18-29	2,707 ±2,475
30-42	2,868±2,439
>42	3,772±2,895 ^a

Tablo 4.6. Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının lenfositlerdeki DNA hasarına etkisi* (Devam)

Sigara Kullanımı	
<i>Hayır</i>	2,447±1,263
<i>Evet</i>	3,415 ±2,253 ^b
Alkol Kullanımı	
<i>Hayır</i>	2,814±1,574
<i>Evet</i>	4,935±4,566

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^a42 yaşından büyük bireyler, diğer yaş gruplarındaki bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^bSigara kullanan bireyler, kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.5.2. Kan Hücrelerinde Tek Hücre Jel Elektroforez (COMET) Yöntemine İlişkin Bulgular

İşçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarının da kontrol grubundaki bireylerin kan hücrelerindeki DNA hasarından önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.14).

18-29 yaş grubundaki işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 30-42 yaş grubundaki işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 42 yaşından büyük işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı 42 yaşından büyük kontrol grubunun kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.15).

Sigara içen işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı, sigara içen kontrol grubunun kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içmeyen işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı, sigara içmeyen kontrol grubunun kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.16).

Alkol kullanmayan işçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı, kontrol grubunun lenfositlerindeki DNA hasarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.17). Kontrol grubunda alkol kullanan birey bulunmadığı için, alkol kullanan işçiler ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır.

İşçilerin yaşlarının kan hücrelerindeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, yaş artışıyla birlikte DNA hasarının da arttığı, 42 yaş üzerindeki işçilerin kan hücrelerinde görülen DNA hasarının diğer yaş gruplarındaki işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.18).

Sigara kullanımının işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı üzerine etkisi bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.12). Alkol kullanan işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarının kullanmayan işçilerdeki DNA hasarına göre daha fazla olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.19).

İşçilerin çalışma sürelerinin kan hücrelerindeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla birlikte DNA hasarının da arttığı, 16 yıldan daha fazla süreyle çalışan işçilerin kan hücrelerinde görülen DNA hasarının diğer işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarıyla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.20).

Koruyucu donanım kullanımının kan hücrelerinde görülen DNA hasarına etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.21) (Şekil 4.22) (Şekil 4.23). Koruyucu donanım kullanımının genotoksik etki ile ilişkili bulunmaması şaşırtıcı olmakla birlikte, bu durum işçiler ile yapılan daha detaylı görüşmelerde öğrenildiği üzere kullanılan koruyucu donanımların özel olmaması, genel kullanım amaçlı ve basit olması ile açıklanabilir.

Silikozis hastası olan işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı, diğer işçilere göre yüksek bulunsun da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.24).

Sigara içen ve sigara içmeyen silikozis hastası işçilerin kan hücrelerindeki DNA hasarı arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.25).

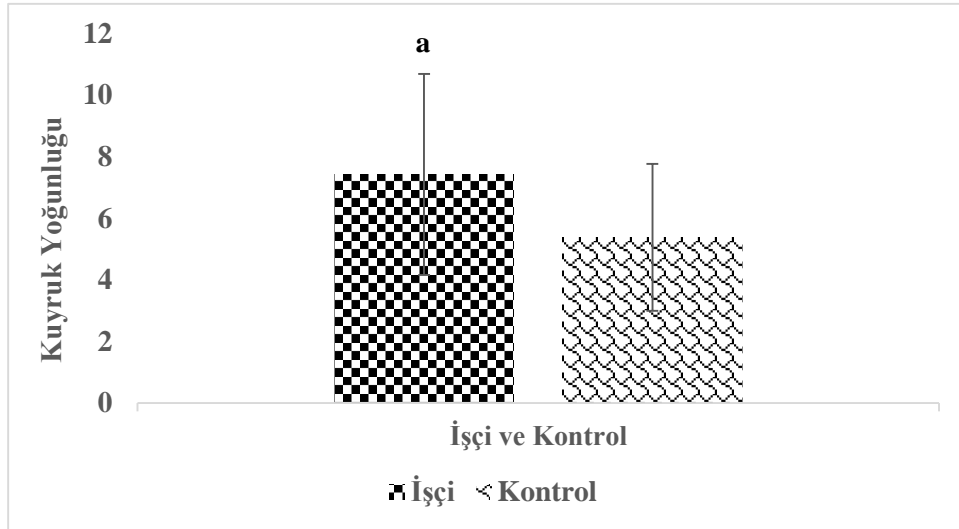
Tablo 4.7. İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

Değişkenler	Kuyruk Yoğunluğu	
	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
	5,380±2,390	7,426±3,265 ^a
Yaş Grupları		
18-29	2,785±1,494	5,814±2,487 ^b
30-42	2,750±0,634	7,060±2,547 ^c
>42	6,536±1,823	13,530±3,623 ^{d,e}
Sigara Kullanımı		
Hayır	4,896±2,466	7,230±2,783 ^f
Evet	5,796±2,091	6,854±2,458 ^g
Alkol Kullanımı		
Hayır	5,380±2,390	6,788±2,494 ^h
Evet	0,000±0,000	7,790±2,727
Çalışma Süresi		
0-5 yıl		6,541±2,889
6-10 yıl		7,199±3,341
11-15 yıl		8,270±3,449
≥ 16 yıl		10,610±5,809 ⁱ
Koruyucu Donanım Kullanımı		
<u>Eldiven</u>		
Hayır		6,465±2,673
Bazen		7,529±2,189
Evet		6,933±2,627
<u>Maske</u>		
Hayır		7,826±2,150
Evet		6,669±2,625
<u>Gözlük</u>		
Hayır		7,793±2,280
Bazen		5,529±3,420
Evet		5,479±2,360

Tablo 4.7. İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*
(Devam)

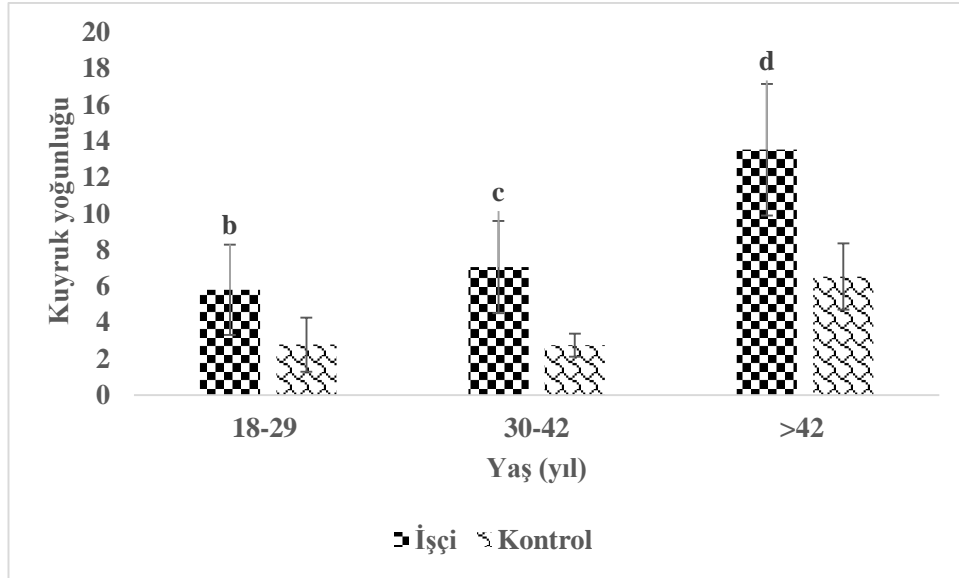
Hastalık Durumu	
<i>Silikozis hastası</i>	7,940±4,086
<i>Silikozis şüphesi</i>	7,125±2,201
<i>Normal</i>	7,124±2,836
<i>Sigara içen silikozisli işçiler</i>	7,872±2,833
<i>Sigara içmeyen silikozisli işçiler</i>	8,516±4,993

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^e42 yaşından büyük işçiler, diğer yaş gruplarındaki işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^fSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^gSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^hAlkol kullanmayan işçiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ⁱ16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



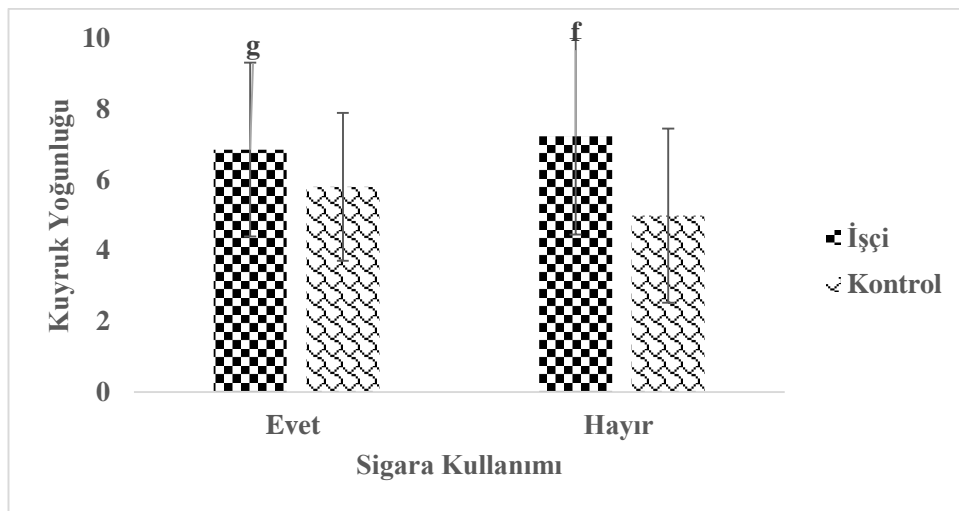
Şekil 4.14. İşçi ve kontrol gruplarında kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



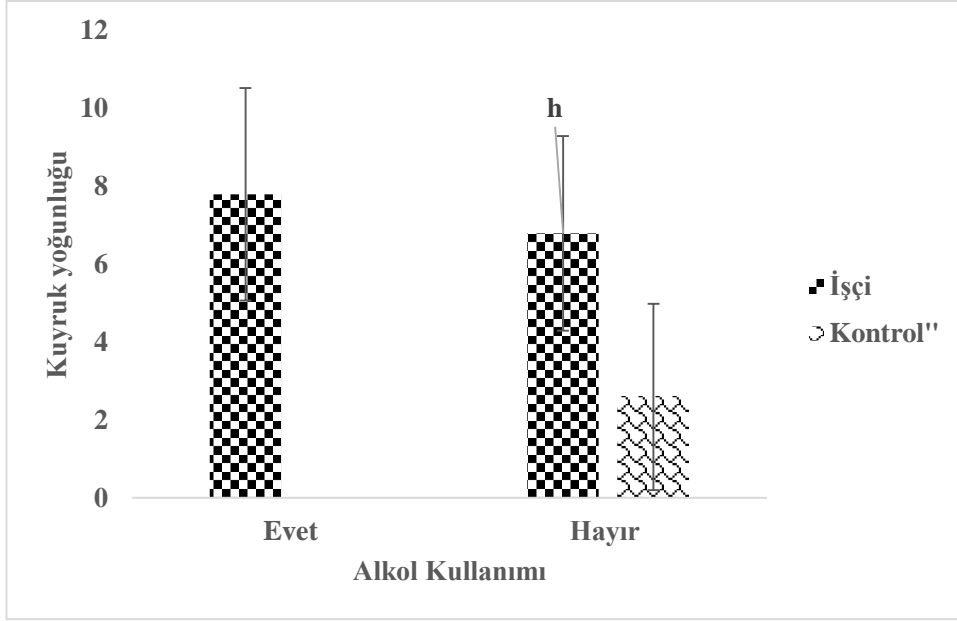
Şekil 4.15. İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



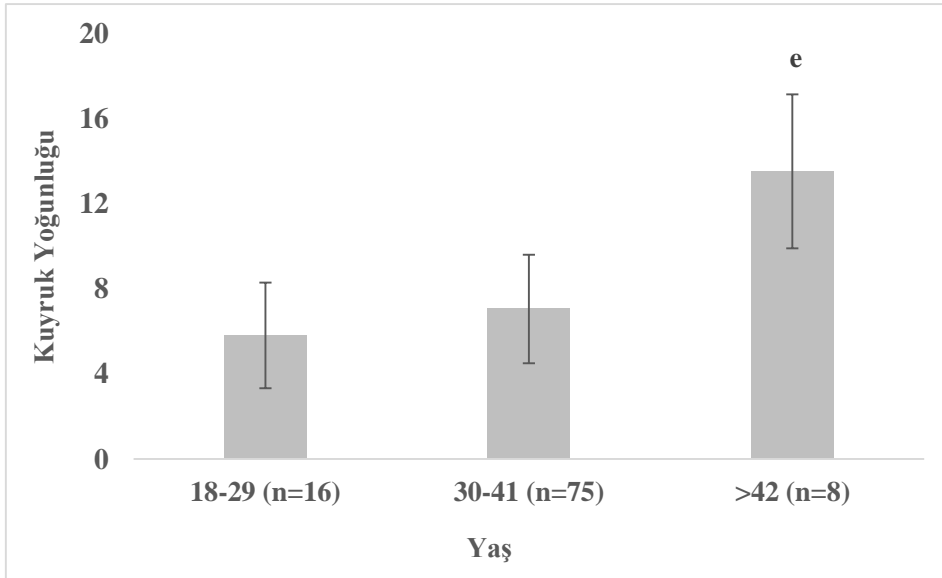
Şekil 4.16. İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^fSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^gSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



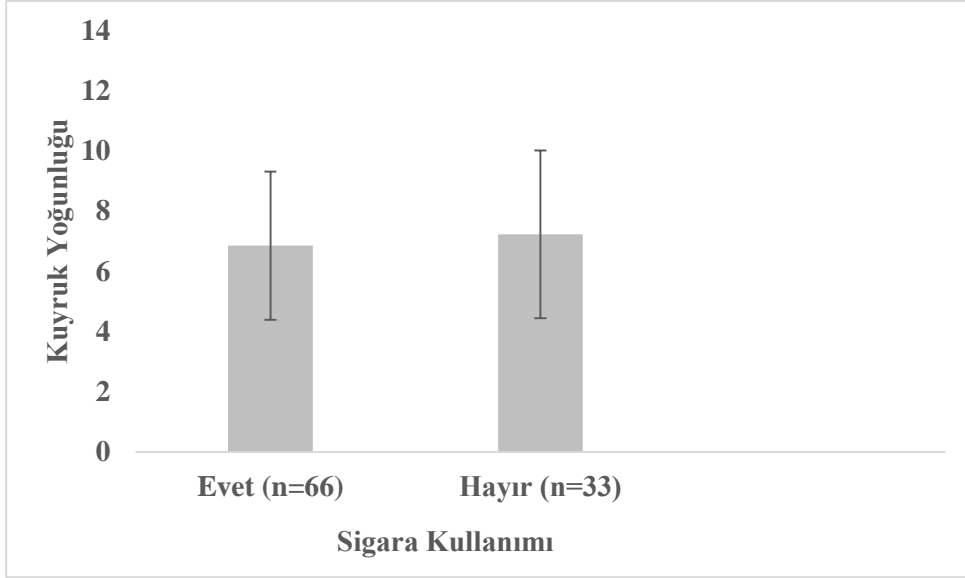
Şekil 4.17. İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^hAlkol kullanmayan işçiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



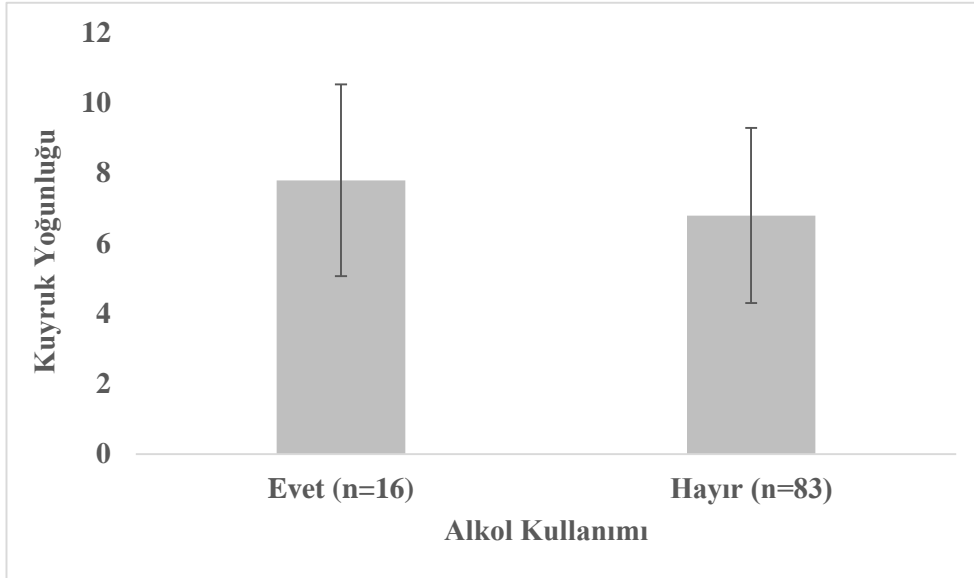
Şekil 4.18. İşçilerde yaşa göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ($p<0,05$). ^e42 yaşından büyük işçiler, diğer yaş gruplarındaki işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



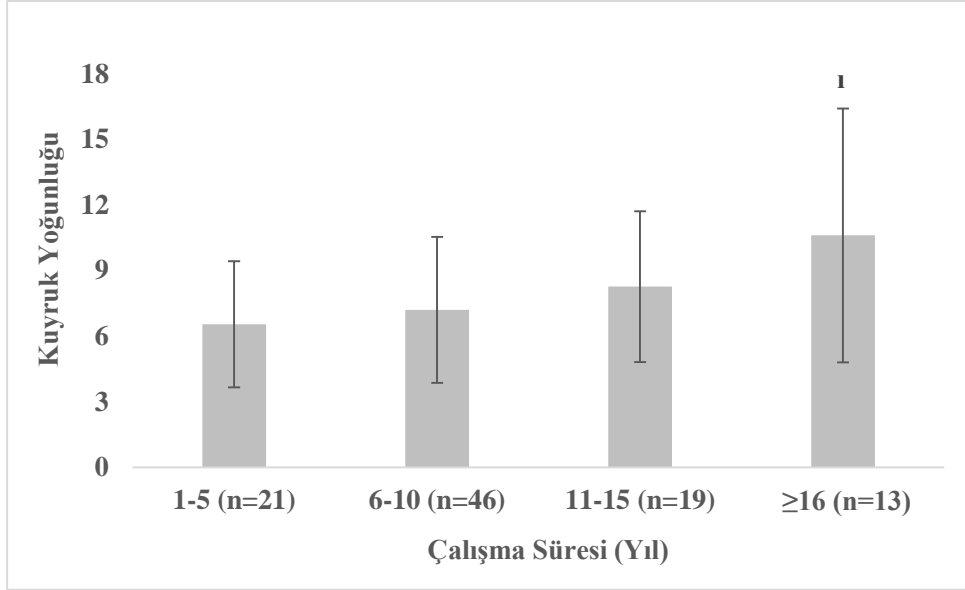
Şekil 4.19. İşçilerde sigara kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



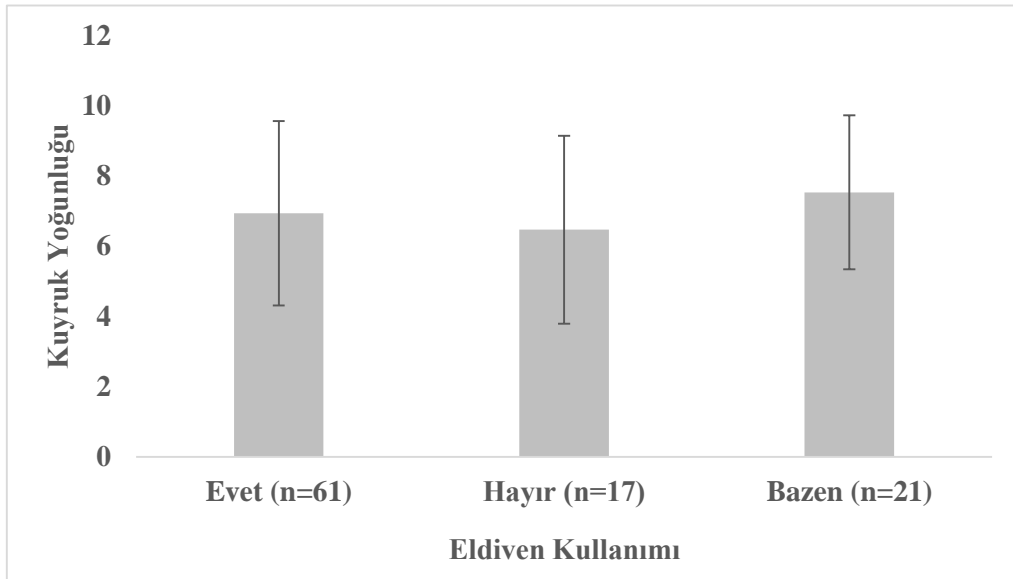
Şekil 4.20. İşçilerde alkol kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



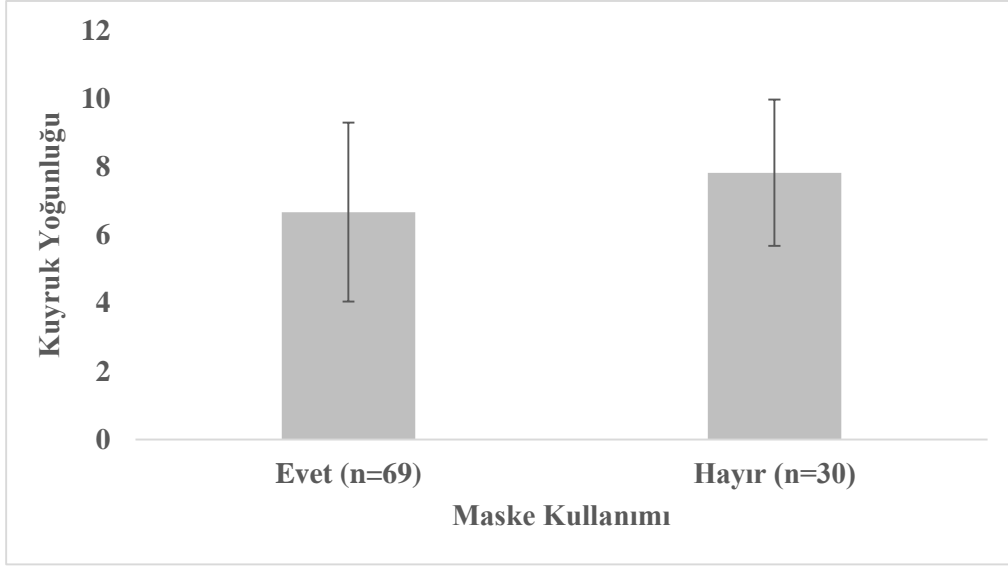
Şekil 4.21. İşçilerde çalışma süresine göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir ($p<0,05$). '16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



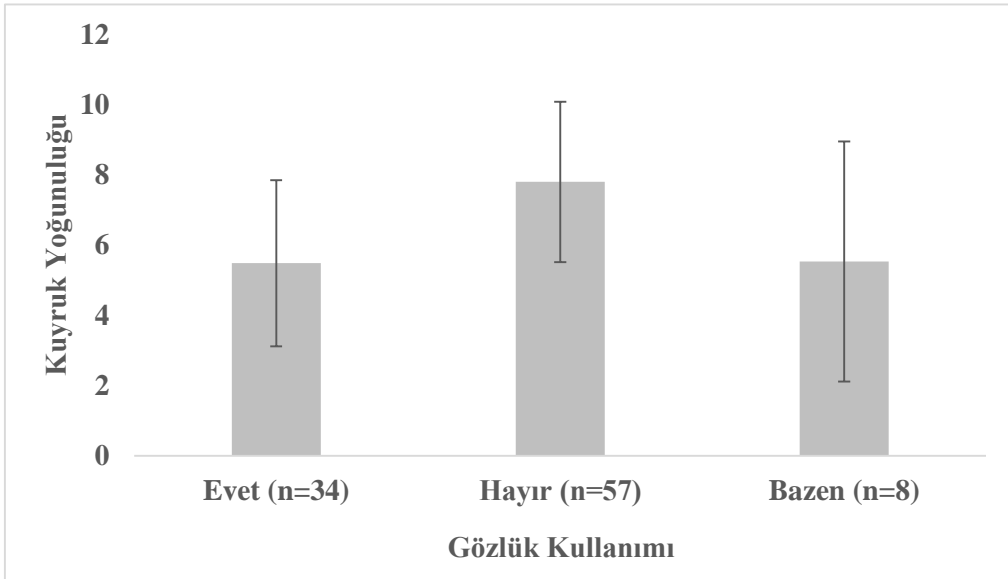
Şekil 4.22. İşçilerde eldiven kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



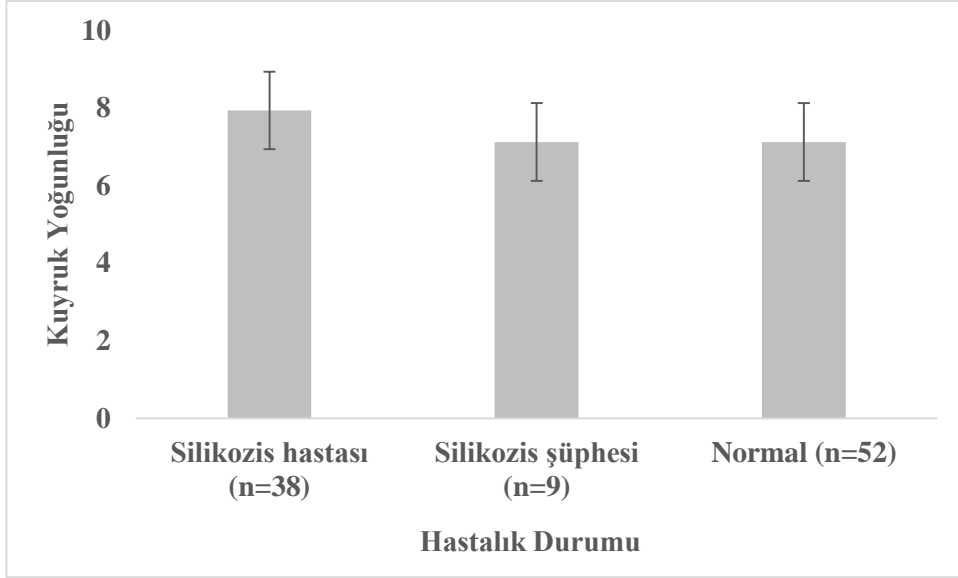
Şekil 4.23. İşçilerde maske kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



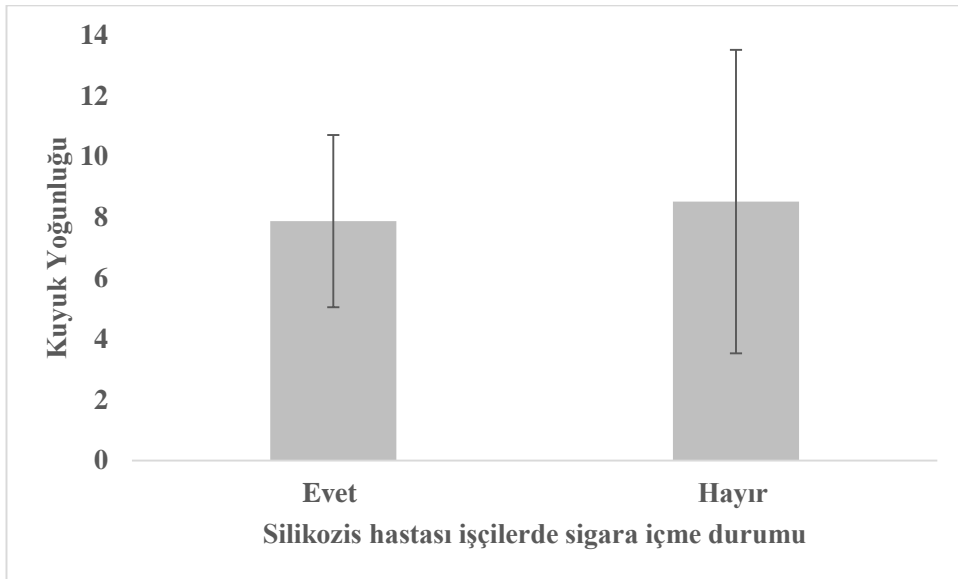
Şekil 4.24. İşçilerde gözlük kullanımına göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.25. İşçilerde hastalık durumuna göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.26. Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre kan hücrelerinde DNA hasarına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının, kan hücrelerindeki DNA hasarına olan etkisi incelendiğinde, yaş artışıyla birlikte kan hücrelerindeki DNA hasarının anlamlı olarak arttığı görülmektedir ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Sigara kullanımının kan hücrelerindeki DNA hasarını artırdığı ancak farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8). Alkol kullanan bireylerin kan hücrelerindeki DNA hasarı, alkol kullanmayan bireylerin kan hücrelerindeki DNA hasarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının kan hücrelerindeki DNA hasarına etkisi*

Değişkenler	Kuyruk Yoğunluğu
Yaş Grupları	
18-29	4,747±2,618
30-42	6,290±2,860 ^a
>42	7,498±3,209 ^b
Sigara Kullanımı	
Hayır	5,900±2,821
Evet	6,509±2,3856
Alkol Kullanımı	
Hayır	6,074±2,533
Evet	7,790±2,727 ^c

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^a30-42 yaş arasındaki bireyler, 18-29 yaş grubundaki bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^b42 yaşından büyük bireyler, 18-29 yaş grubundaki bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^cAlkol kullanan bireyler, kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Lenfositlerde ve kan hücrelerinde yapılan tek hücre jel elektroforez yöntemi karşılaştırıldığında, sonuçların benzer olduğu görülmüştür. Hem kan hücrelerinde hem de lenfositlerde, işçi grubundaki DNA hasarı kontrol grubuna göre anlamlı derece yüksek bulunmuştur. 42 yaşından büyük işçiler ile çalışma süresi 16 yıldan fazla olan işçilerde, lenfositlerdeki ve kan hücrelerindeki DNA hasarının anlamlı ölçüde artmış olduğu da görülmüştür. Ayrıca kan hücreleri ve lenfositlerdeki DNA hasarının alkol kullanan ve silikozis hastası olan işçilerde, diğer işçilere göre anlamlı olmasa da artış gösterdiği ancak koruyucu donanım kullanımı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.

4.6. Yanak Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek (MÇ) Yöntemine İlişkin Bulgular

İşçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sayısının kontrol grubundaki bireylerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sayısından önemli derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.27).

18-29 yaş grubundaki işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 30-41 yaş grubundaki işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı aynı yaş grubundaki kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 42 yaşından büyük işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, 42 yaşından büyük kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.28).

Sigara içen işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, sigara içen kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içmeyen işçi grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, sigara içmeyen kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.29).

Alkol kullanmayan işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, kontrol grubunun yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından anlamlı derecede yüksek

bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.30). Kontrol grubunda alkol kullanan birey bulunmadığı için, alkol kullanan işçiler ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır.

İşçilerin yaşlarının yanak epitel hücre MÇ sıklığına etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.31).

İşçilerin sigara kullanımlarının yanak epitel hücre MÇ sıklığına etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.32). Alkol kullanan işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı kullanmayan işçilerin yanak epitel hücre MÇ sıklığına göre anlamlı derecede fazla olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.33).

İşçilerin çalışma sürelerinin MÇ sayılarına olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla birlikte MÇ sayısının da arttığı, 16 yıldan daha fazla süreyle çalışan işçilerin yanak epitel hücrelerinde görülen MÇ sayısının diğer işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sayısından daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.34).

Koruyucu donanım kullanımının yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığına etkisi olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.35) (Şekil 4.36) (Şekil 4.37).

Silikozis hastası işçilerin, silikozis hastası olmayan işçilere göre MÇ sayısının yüksek olduğu belirlense de, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.38).

Sigara içen ve sigara içmeyen silikozis hastası işçilerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklıkları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.39).

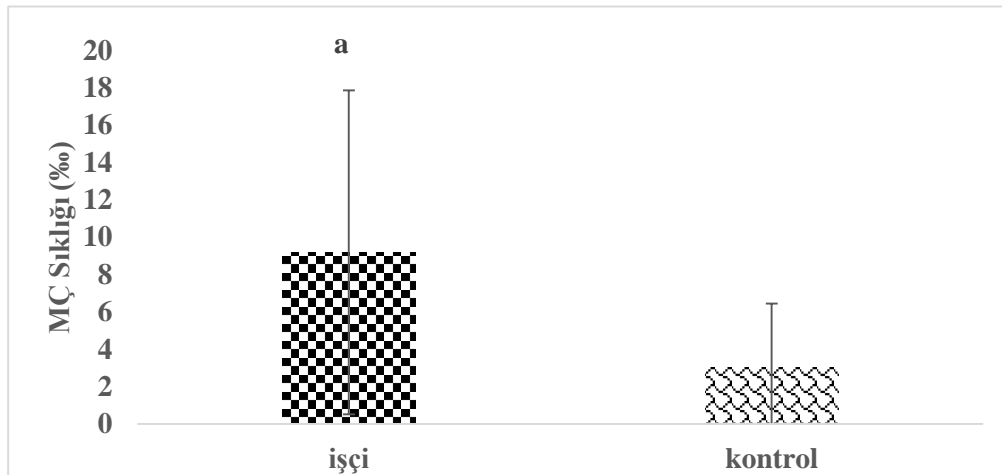
Tablo 4.9. İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ sayısına ilişkin bulgular*

Değişkenler	MÇ Sıklığı (%)	
	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
	3,000±3,445	9,181±8,664 ^a
Yaş Grupları		
18-29	3,222±3,993	10,857±12,707 ^b
30-42	1,182±1,779	8,571±8,649 ^c
>42	3,659±3,468	8,000±6,964 ^d
Sigara Kullanımı		
Hayır	2,942±0,966	9,300±6,400 ^e
Evet	3,125±1,197	7,618±8,766 ^f
Alkol Kullanımı		
Hayır	3,000±3,445	7,412±8,080 ^g
Evet	0,000±0,000	11,000±5,000 ^h
Çalışma Süresi		
0-5 yıl		4,625±5,236
6-10 yıl		8,958±9,452
11-15 yıl		5,727±3,952
≥ 16 yıl		11,667±9,34 ⁱ
Koruyucu Donanım Kullanımı		
<u>Eldiven</u>		
Hayır		3,444±2,783
Bazen		8,923±1,189
Evet		8,651±2,826
<u>Maske</u>		
Hayır		4,846±4,964
Evet		8,769±8,045
<u>Gözlük</u>		
Hayır		11,760±9,462
Bazen		6,875±6,446
Evet		4,571±3,893

Tablo 4.9. İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ sayısına ilişkin bulgular* (Devam)

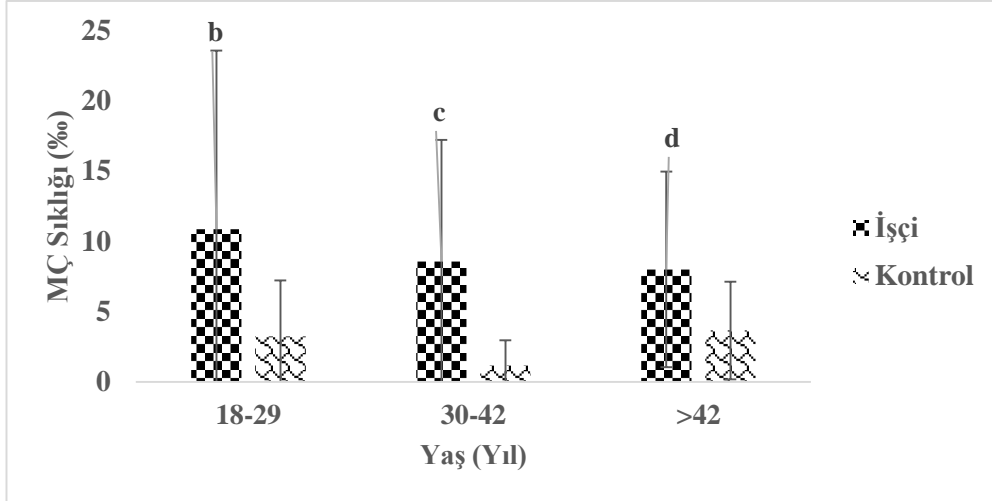
Hastalık Durumu	
<i>Silikozis hastası</i>	9,763±9,017
<i>Silikozis şüphesi</i>	11,222±11,638
<i>Normal</i>	8,403±7,900
<i>Sigara içen silikozisli işçiler</i>	12±9,266
<i>Sigara içmeyen silikozisli işçiler</i>	11±11,704

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^eSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^fSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^gAlkol kullanmayan işçiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^hAlkol kullanan işçiler, alkol kullanmayan işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ⁱ16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



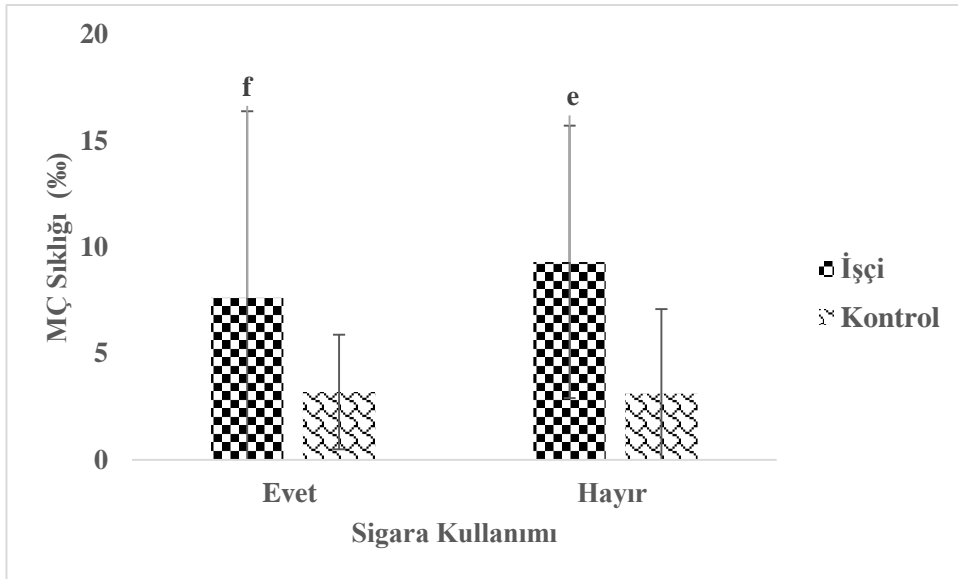
Şekil 4.27. İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^a Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



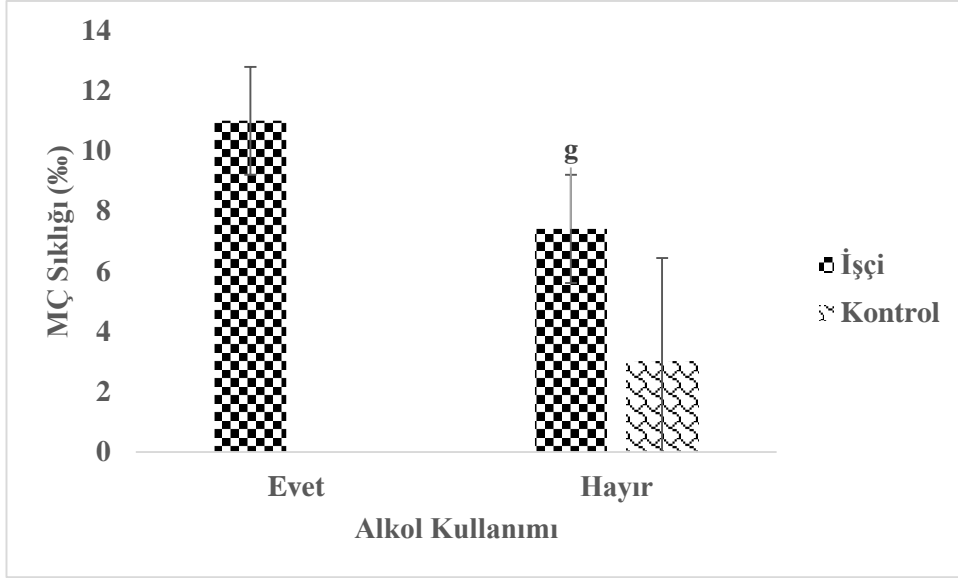
Şekil 4.28. İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



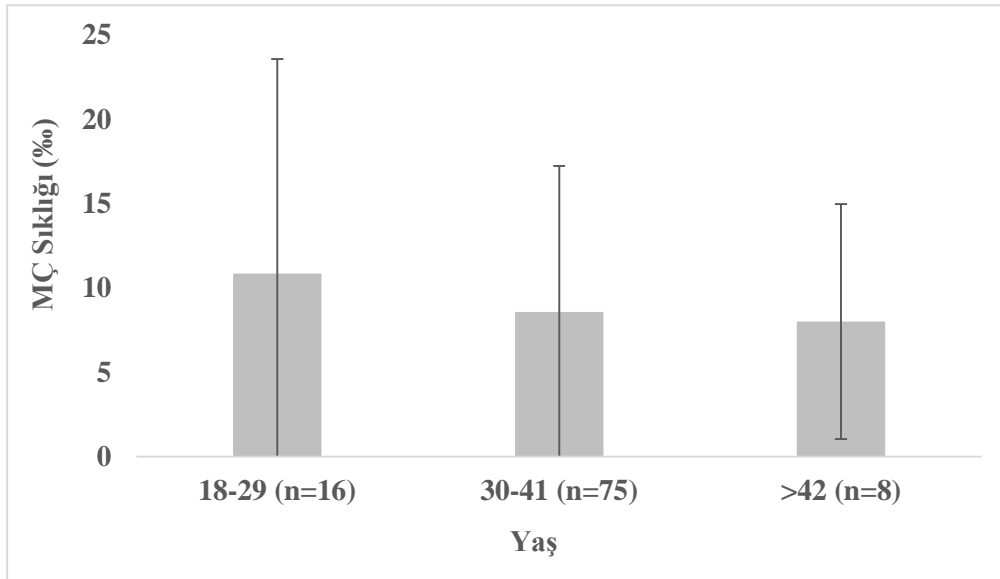
Şekil 4.29. İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^eSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^fSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



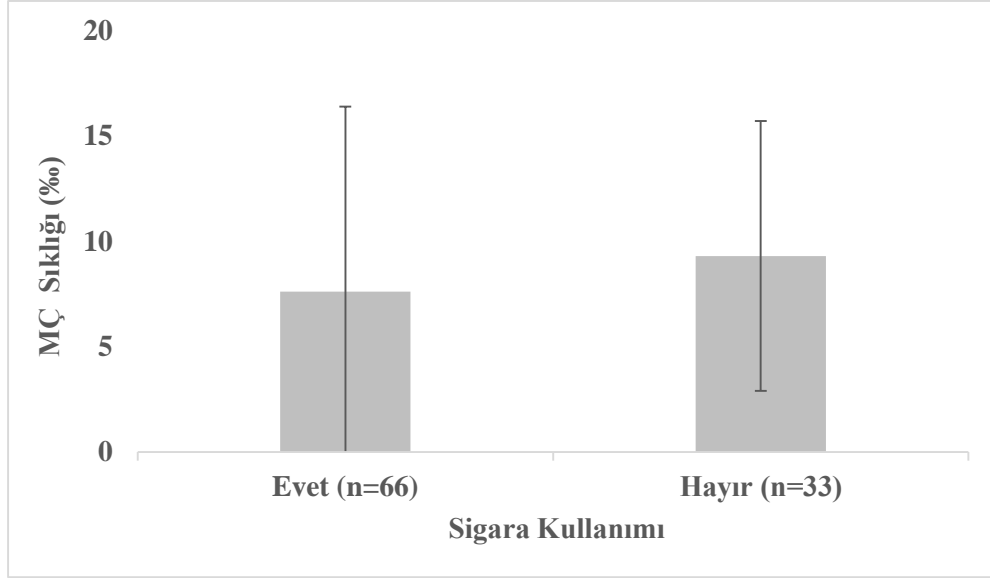
Şekil 4.30. İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aAlkol kullanmayan işçiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



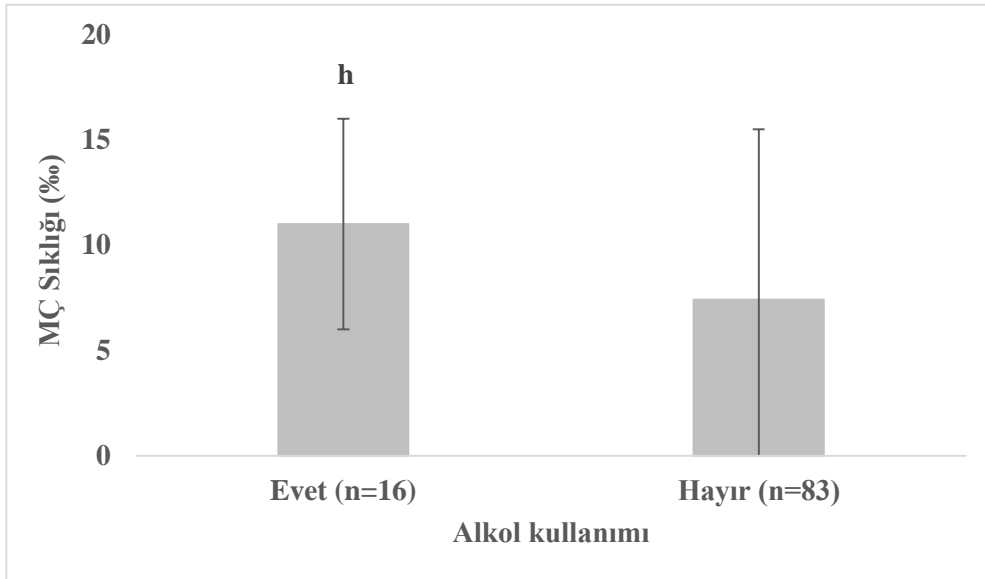
Şekil 4.31. İşçilerde yaşa göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



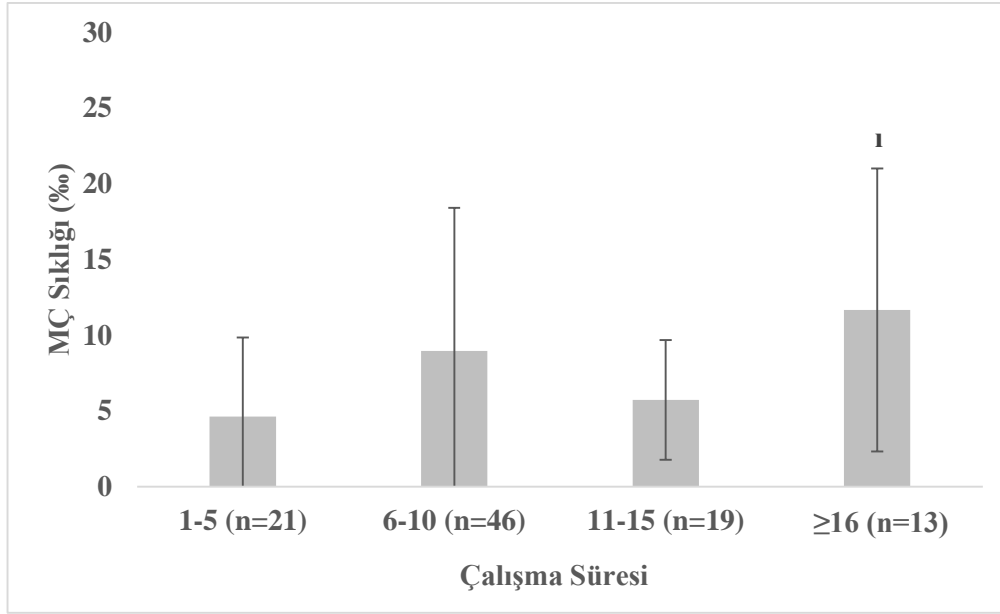
Şekil 4.32. İşçilerde sigara kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



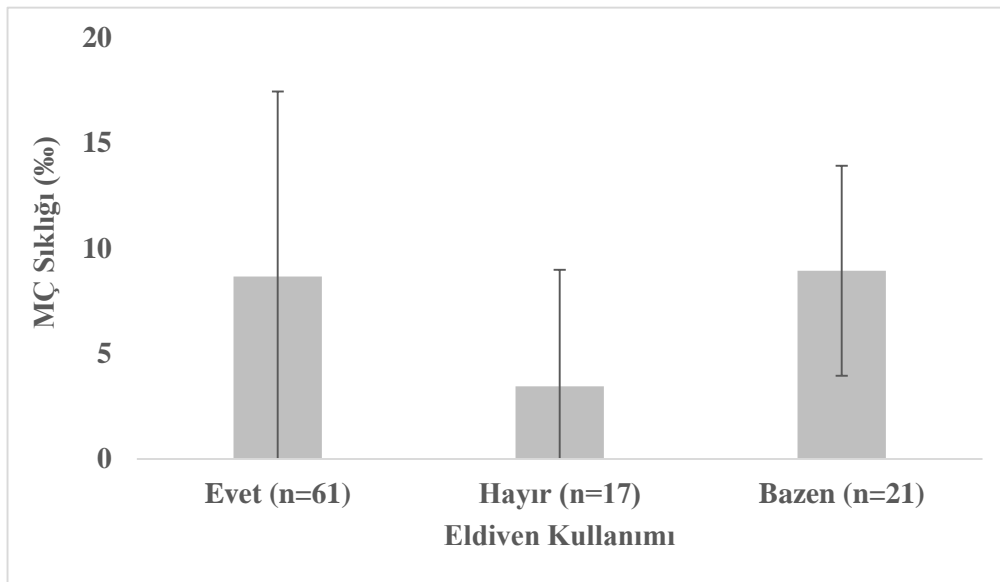
Şekil 4.33. İşçilerde alkol kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. (p<0,05). ^hAlkol kullanan işçiler, alkol kullanmayan işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).



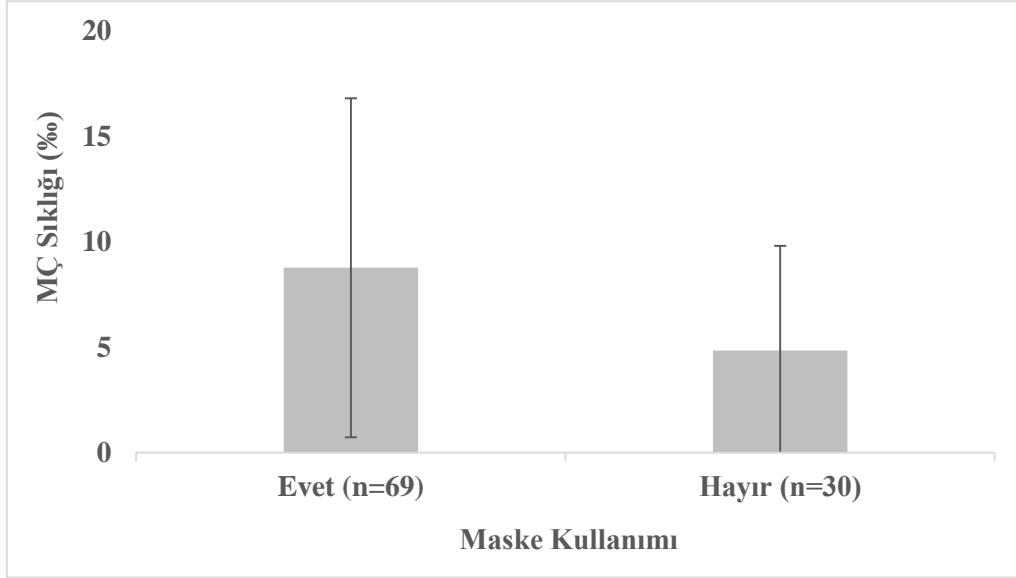
Şekil 4.34. İşçilerde çalışma süresine göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ($p<0,05$). '16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



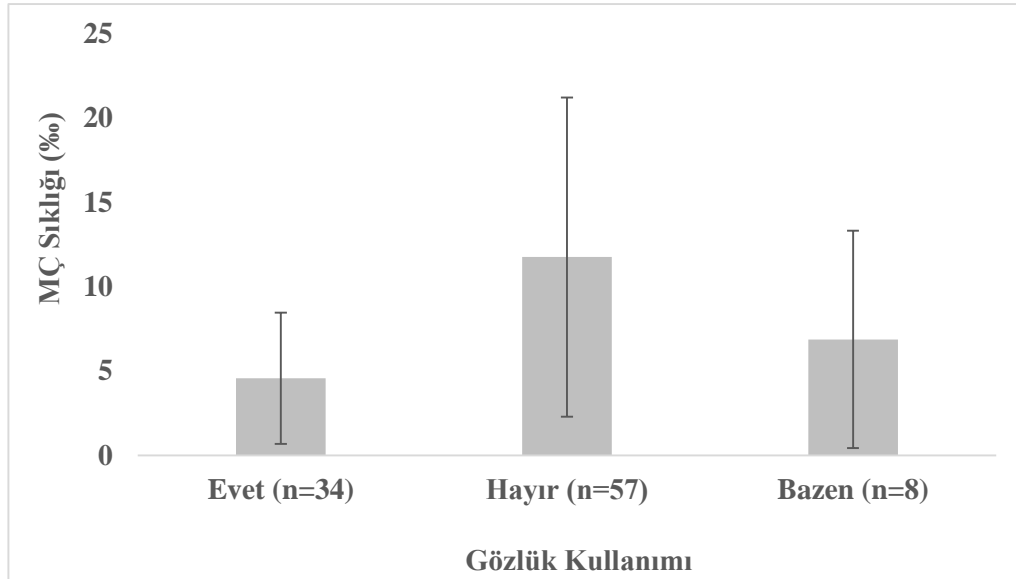
Şekil 4.35. İşçilerde eldiven kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



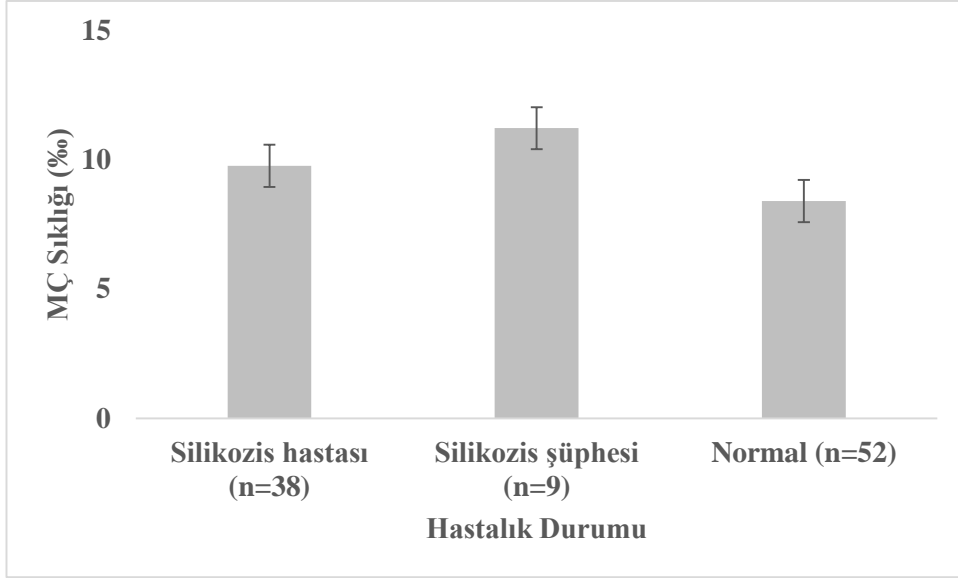
Şekil 4.36. İşçilerde maske kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



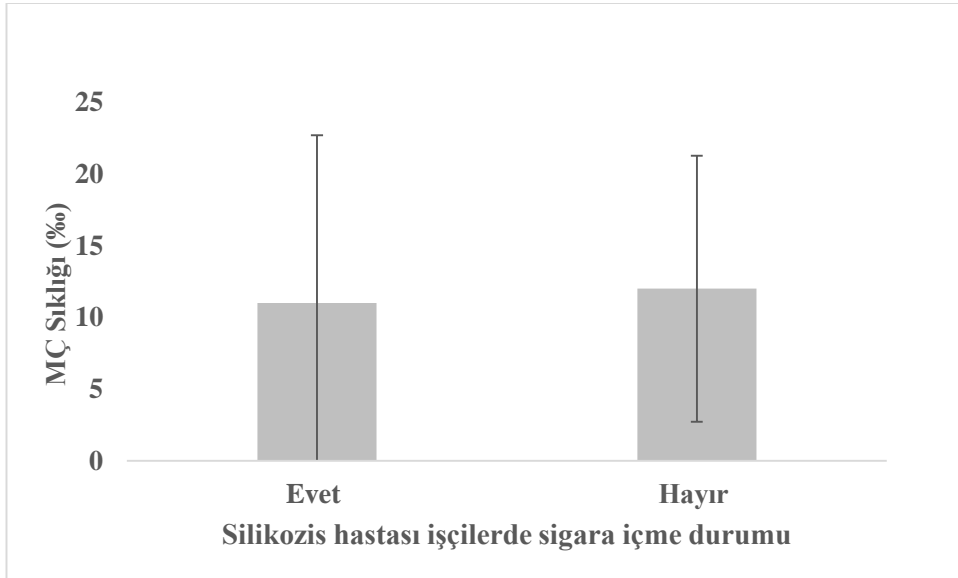
Şekil 4.37. İşçilerde gözlük kullanımına göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.38. İşçilerde hastalık durumuna göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.39. Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının, yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığına etkisi incelendiğinde, yaşın MÇ sıklığına etkisi olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4.10). Sigara kullanan bireylerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, sigara kullanmayan bireylerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığından yüksek bulursa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.10). Alkol kullanan bireylerin yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı, alkol kullanmayan bireylerden daha yüksek olsa da fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığına etkisi*

Değişkenler	MÇ Sıklığı (‰)
Yaş Grupları	
18-29	6,870±6,225
30-42	7,739±8,640
>42	5,417±6,334
Sigara Kullanımı	
Hayır	6,868±7,776
Evet	6,891±7,683
Alkol Kullanımı	
Hayır	6,521±7,795
Evet	10,125±6,042

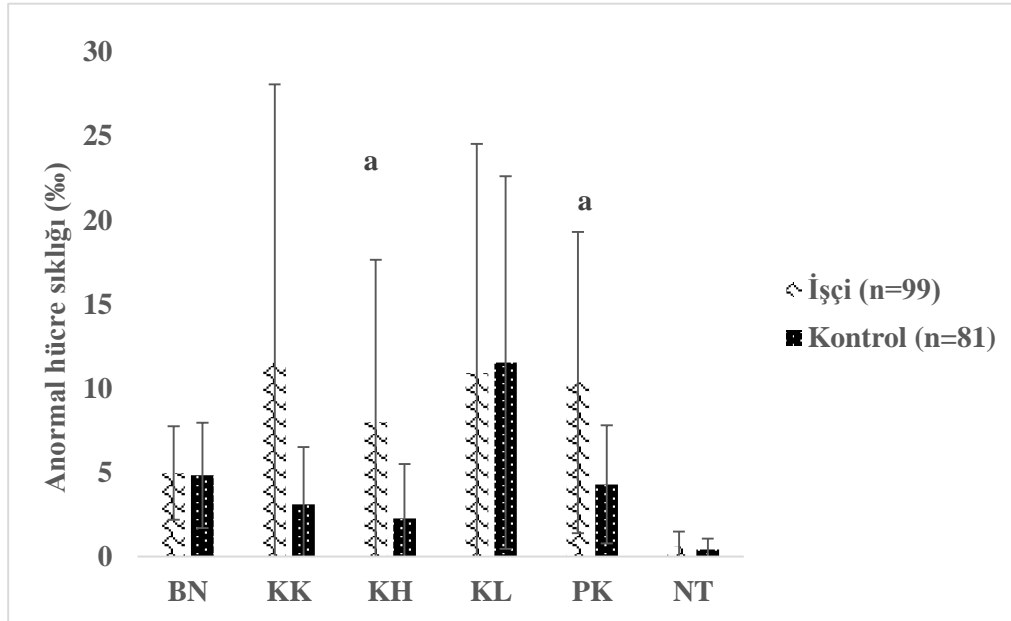
*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

İşçi ve kontrol grubunun MÇ dışında binükleer (BN), kondanse kromatin (KK), karyohektik (KH), karyolitik (KL), piknotik (PK) ve nükleer tomurcuk (NT) gibi diğer hücre anomalileri karşılaştırıldığında, KL hücre dışında tüm anomalilerin işçi grubunda yüksek olduğu görülmüştür. Bu hücrelerden, hücre ölümünün göstergeleri olan KH ve PK hücre sıklıklarının işçilerde kontrole göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.11) (Şekil 4.40).

Tablo 4.11. İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ dışında diğer hücre anomalilerine ait bulgular*

	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
BN (%o sıklık)	4,836±3,131	4,980±2,781
KK (%o sıklık)	3,115±3,411	11,525±16,542
KH (%o sıklık)	2,279±3,231	8,010±9,646 ^a
KL (%o sıklık)	11,541±11,079	10,919±13,616
PK (%o sıklık)	4,295±3,509	10,354±8,955 ^a
NT (%o sıklık)	0,426±0,644	0,616±0,877

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. (p<0,05). ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.



Şekil 4.40. İşçi ve kontrol gruplarında yanak epitel hücrelerinde MÇ dışında diğer hücre anomalilerine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. (p<0,05). ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

4.7. Plazmada 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) Düzeylerinin Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

İşçilerin plazma 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubundaki bireylerin 8-OHdG düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.41).

18-29 yaş grubundaki işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri, aynı yaş grubundaki kontrol grubunun plazma 8-OHdG düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 30-41 yaş grubundaki işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri, aynı yaş grubundaki kontrol grubunun plazma 8-OHdG düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). 42 yaşından büyük işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri aynı yaş grubundaki kontrol grubunun plazma 8-OHdG düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.42).

Sigara içen işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri, sigara içen kontrol grubunun 8-OHdG düzeylerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sigara içmeyen işçi grubunun plazma 8-OHdG düzeyleri, sigara içmeyen kontrol grubunun plazma 8-OHdG düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.43).

Alkol kullanmayan işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri, kontrol grubunun plazma 8-OHdG düzeylerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.44). Kontrol grubunda alkol kullanan birey bulunmadığı için, alkol kullanan işçiler ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır.

İşçilerin yaşlarının 8-OHdG düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, 42 yaşından büyük işçilerde 8-OHdG düzeylerinin diğer işçilere göre daha yüksek olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.45).

Sigara kullanan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin, kullanmayan işçilerdeki 8-OHdG düzeylerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.46). Alkol kullanan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin kullanmayan işçilerdeki 8-

OHdG düzeylerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.47).

İşçilerin çalışma sürelerinin 8-OHdG düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, çalışma süresi artışıyla birlikte 8-OHdG düzeylerinin de arttığı, 16 yıldan daha fazla süreyle çalışan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin diğer işçilerin 8-OHdG düzeyleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.48).

Koruyucu donanım kullanımının işçilerin 8-OHdG düzeylerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.49) (Şekil 4.50) (Şekil 4.51).

Silikozis hastası olan işçilerin plazma 8-OHdG düzeyleri, silikozis şüphesi taşıyan ve silikozis hastası olmayan işçilere göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.52).

Sigara içen silikozis hastası işçiler ile sigara içmeyen silikozis hastası işçilerin, plazma 8-OHdG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.12) (Şekil 4.53).

Tablo 4.12. İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

Değişkenler	8-OHdG (pg/ml)	
	Kontrol Grubu (n=81)	İşçi Grubu (n=99)
	33,096±24,853	148,131±2,565 ^a
Yaş Grupları		
18-29	36,856±27,863	153,366±73,925 ^b
30-42	32,172±26,909	141,340±75,389 ^c
>42	33,170±24,372	167,443±124,068 ^d
Sigara Öyküsü		
Yok	30,530±24,059	163,871±94,605 ^e
Var	20,785±0,000	240,238±174,026 ^{f,g}

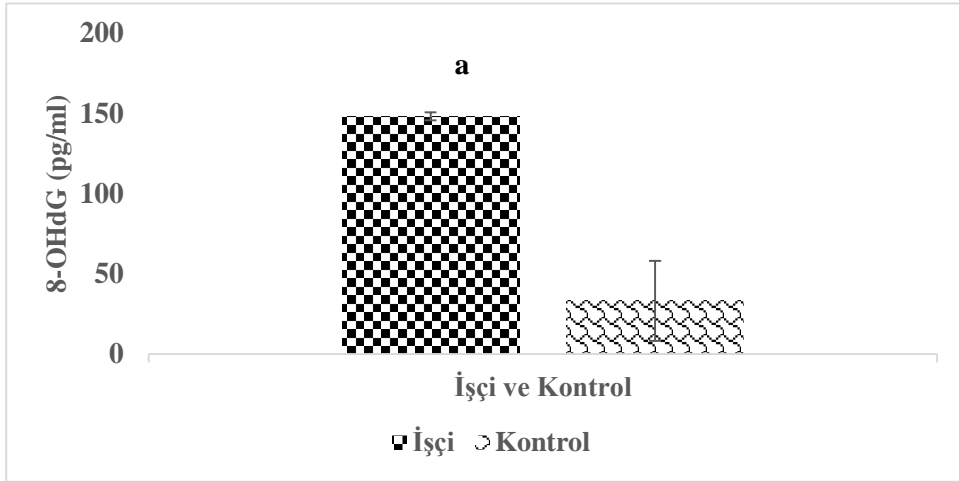
Tablo 4.12. İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular* (Devam)

Alkol Öyküsü		
<i>Yok</i>	33,096±24,853	146,801±78,347
<i>Var</i>	0,000±0,000	167,204±63,376 ^h
Çalışma Süresi		
<i>0-5 yıl</i>		120,898±58,369
<i>6-10 yıl</i>		161,433±79,347
<i>11-15 yıl</i>		173,899±111,075
<i>≥ 16 yıl</i>		225,248±176,312 ^l
Koruyucu Donanım Kullanımı		
<u>Eldiven</u>		
<i>Hayır</i>		155,024±79,565
<i>Bazen</i>		128,040±87,557
<i>Evet</i>		131,466±70,390
<u>Maske</u>		
<i>Hayır</i>		141,654±73,515
<i>Evet</i>		151,692±92,332
<u>Gözlük</u>		
<i>Hayır</i>		143,902±82,710
<i>Bazen</i>		156,410±76,005
<i>Evet</i>		109,190±63,221

Tablo 4.12. İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular* (Devam)

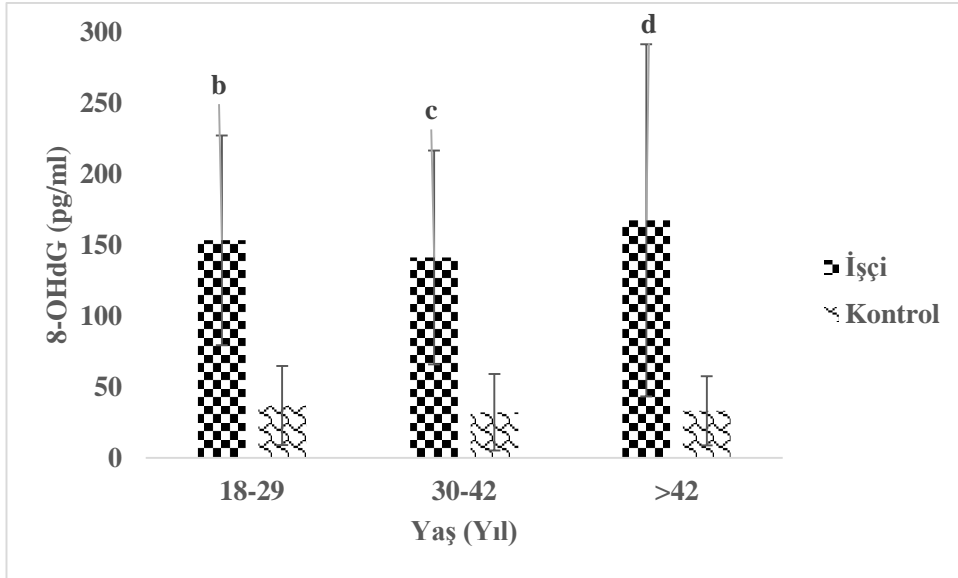
Hastalık Durumu	
<i>Silikozis hastası</i>	151,640±72,077
<i>Silikozis şüphesi</i>	103,848±106,000
<i>Normal</i>	146,688±81,202
<i>Sigara içen silikozisli işçiler</i>	156±129,035
<i>Sigara içmeyen silikozisli işçiler</i>	204,250±144,918

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^aKontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^eSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^fSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^gSigara kullanan işçiler, sigara kullanmayan işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ^hAlkol kullanmayan işçiler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05). ⁱ16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).



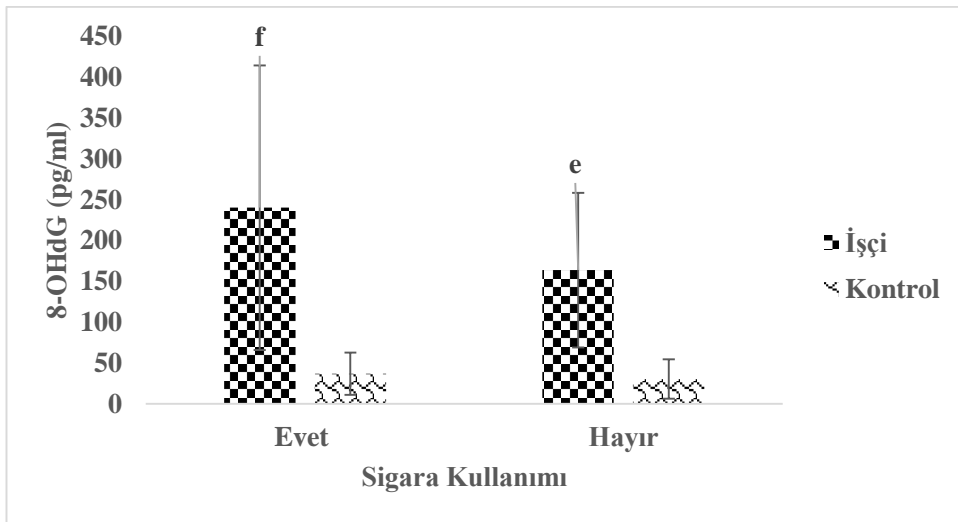
Şekil 4.41. İşçi ve kontrol gruplarında plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^a Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0,05).



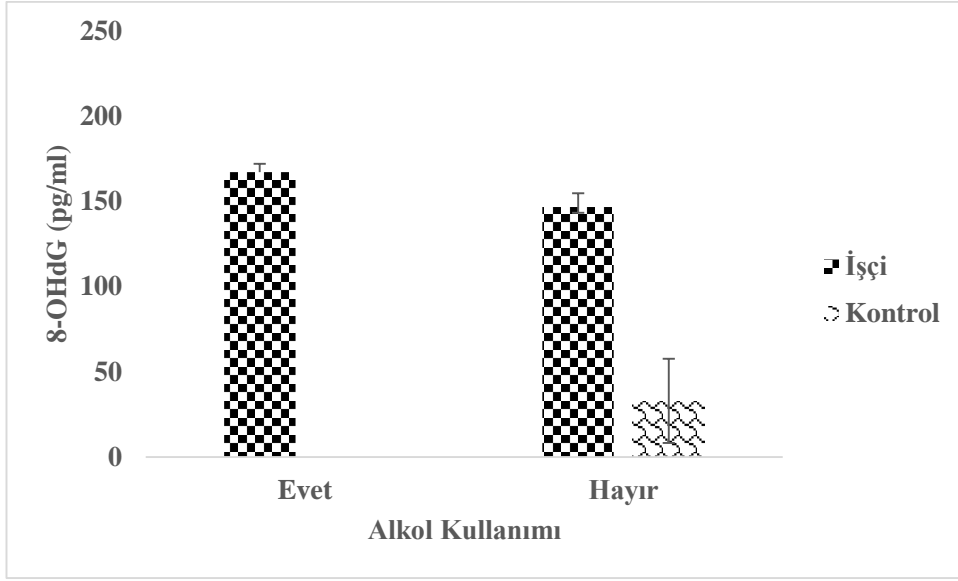
Şekil 4.42. İşçi ve kontrol gruplarında yaşa göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^b18-29 yaş arası işçiler, 18-29 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^c30-42 yaş arası işçiler, 30-42 yaş arası kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^d42 yaşından büyük işçiler, 42 yaşından büyük kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



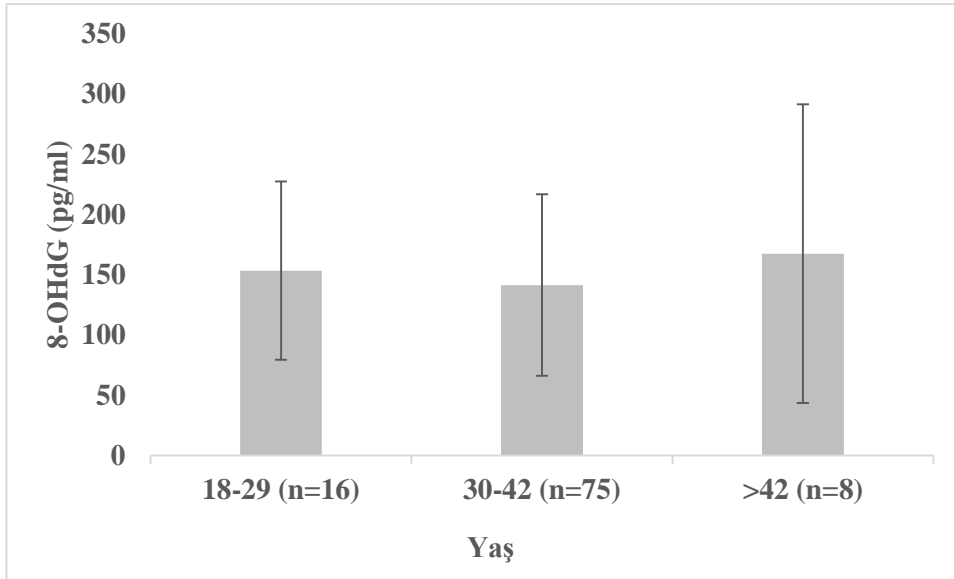
Şekil 4.43. İşçi ve kontrol gruplarında sigara kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^eSigara kullanmayan işçiler, sigara kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^fSigara kullanan işçiler, sigara kullanan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



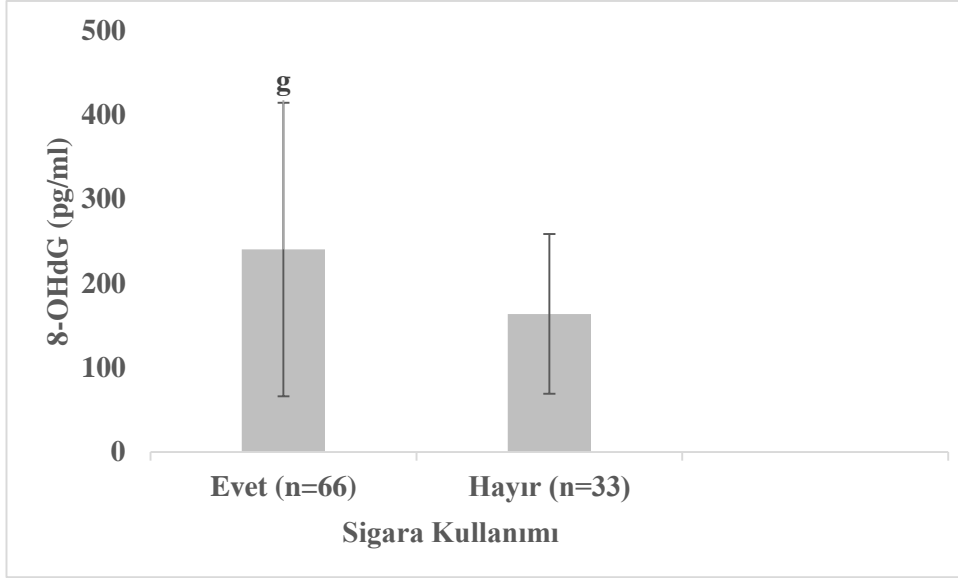
Şekil 4.44. İşçi ve kontrol gruplarında alkol kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



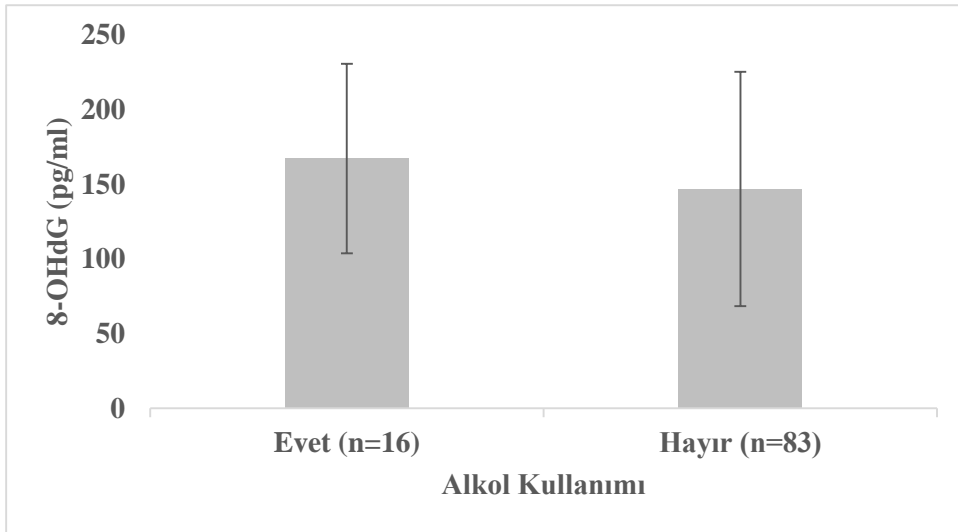
Şekil 4.45. İşçilerde yaşa göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



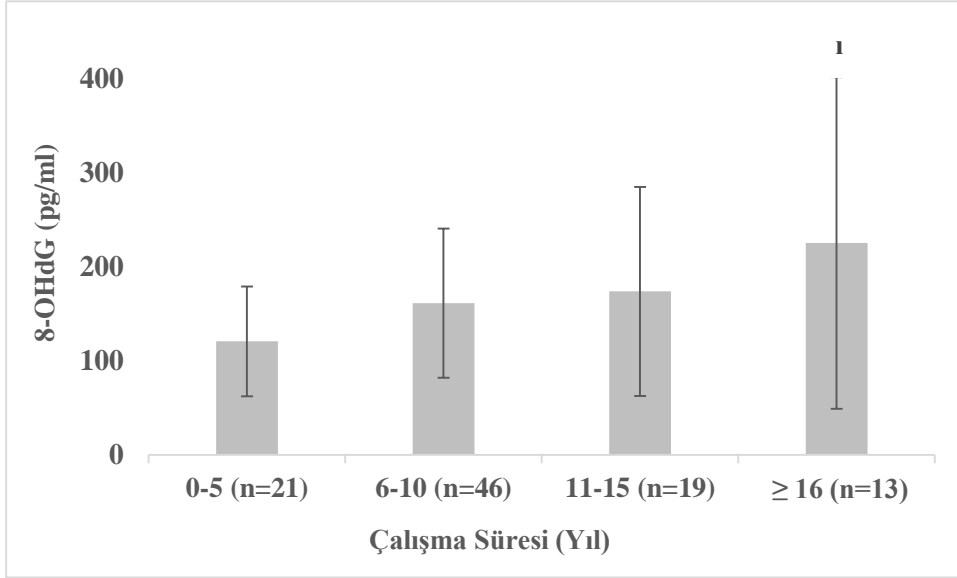
Şekil 4.46. İşçilerde sigara kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^gSigara kullanan işçiler, sigara kullanmayan işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).



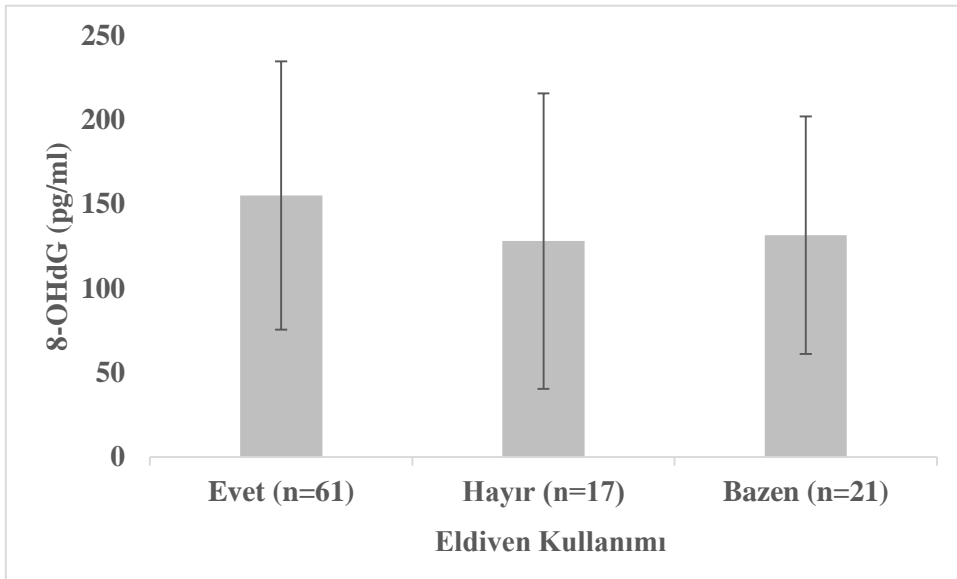
Şekil 4.47. İşçilerde alkol kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



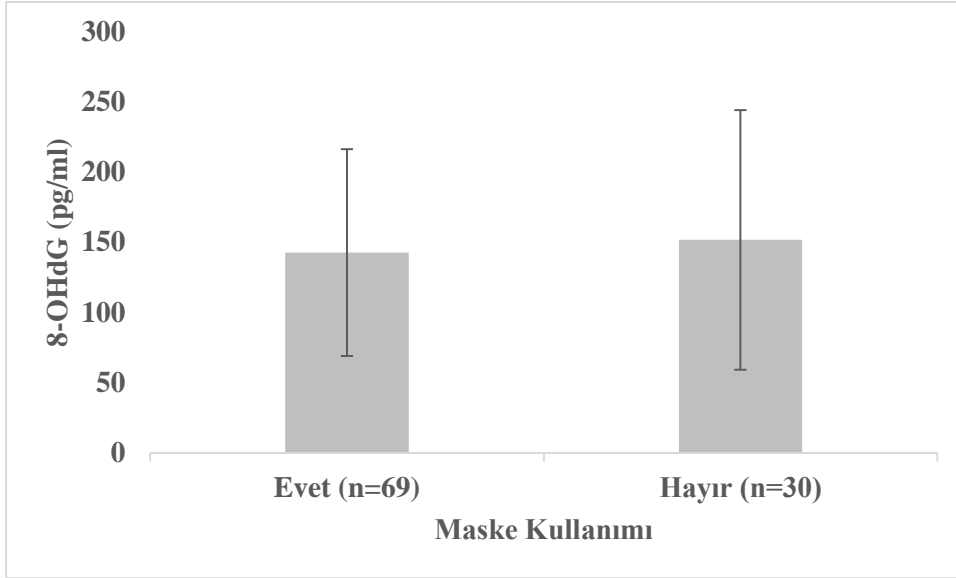
Şekil 4.48. İşçilerde çalışma süresine göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. '16 yıldan fazla çalışma süresine sahip işçiler, diğer işçiler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,05$).



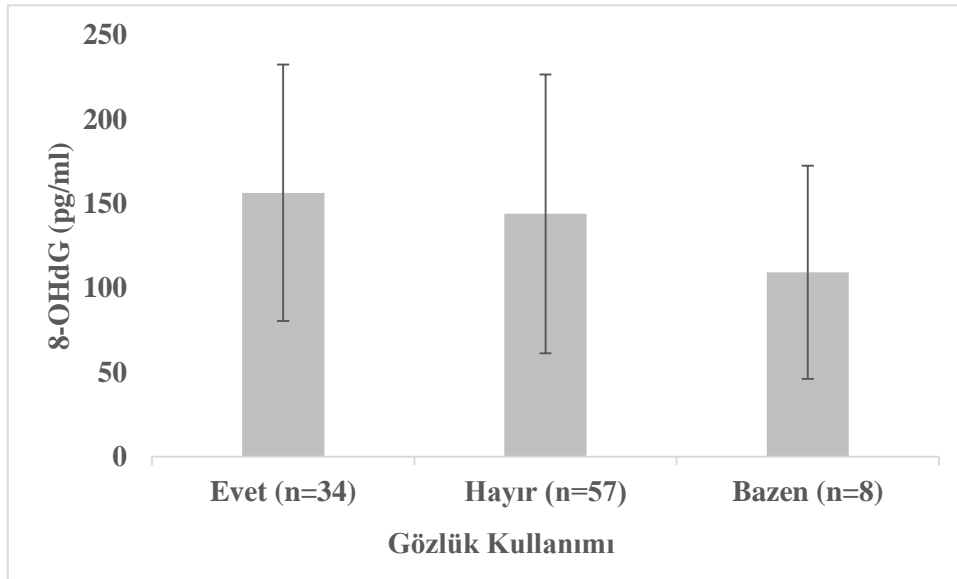
Şekil 4.49. İşçilerde eldiven kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



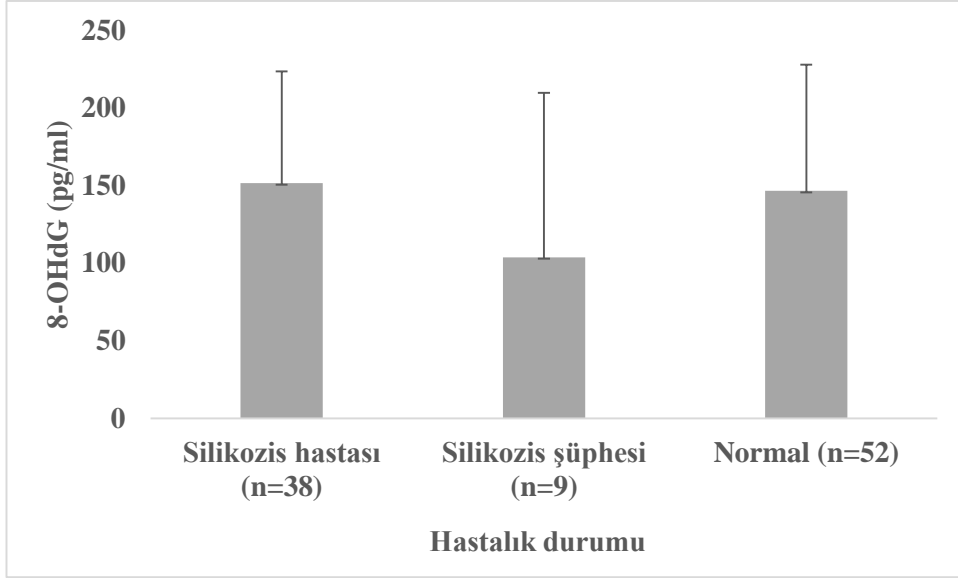
Şekil 4.50. İşçilerde maske kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



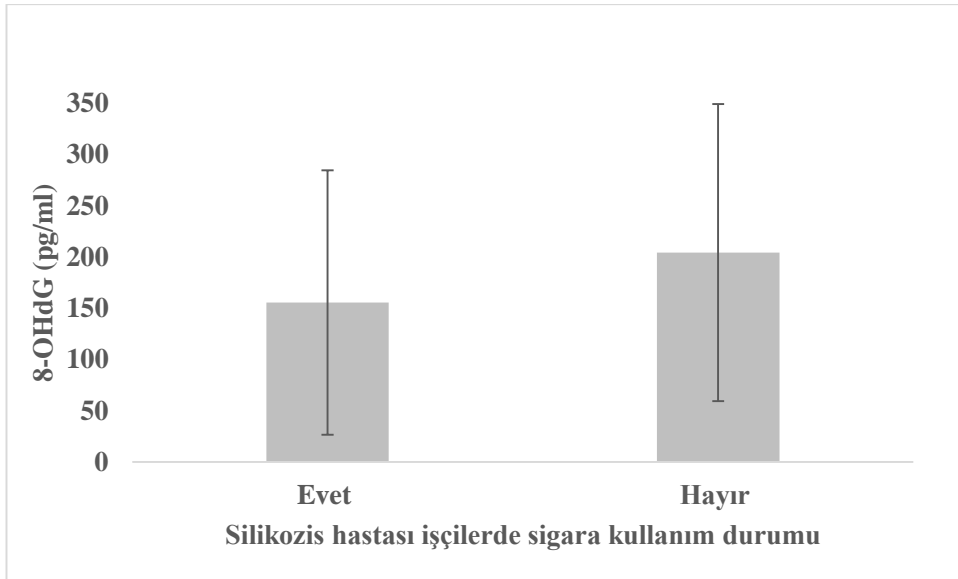
Şekil 4.51. İşçilerde gözlük kullanımına göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.52. İşçilerde hastalık durumuna göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.



Şekil 4.53. Silikozis hastası işçilerde sigara içme durumuna göre plazmada 8-OHdG düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular*

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir.

Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının, plazma 8-OHdG düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, 18-29 ve 30-42 yaş grubundaki bireylerin, 42 yaşından büyük bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek plazma 8-OHdG düzeylerine sahip olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 4.13). Sigara kullanan bireylerin kullanmayan bireylere göre, alkol kullanan bireylerin alkol kullanmayan bireylere göre anlamlı derecede yüksek plazma 8-OHdG düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tüm çalışma grubunda yaş, sigara ve alkol kullanımının plazma 8-OHdG düzeyine etkisi*

Değişkenler	Kuyruk Yoğunluğu
Yaş Grupları	
18-29	115,674±82,524 ^a
30-42	125,007±80,475 ^b
>42	50,855±68,802
Sigara Kullanımı	
Hayır	82,914±89,951
Evet	105,160±75,064 ^c
Alkol Kullanımı	
Hayır	89,908±83,231
Evet	144,707±61,141 ^d

*Ortalama±Standart Sapma (SS) olarak verilmiştir. ^a18-29 yaş arasındaki bireyler, 42 yaşından büyük bireyler ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^b30-42 yaş aralığındaki bireyler, 42 yaşından büyük bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). ^cSigara kullanan bireyler, kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).^dAlkol kullanan bireyler, kullanmayan bireyler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

4.8. Parametreler Arası Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Seramik işçilerinde, ölçülen parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanan korelasyonlar Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. İşçi grubunda parametreler arası korelasyonlar

Tespit Edilen Korelasyon		Korelasyon Katsayısı
Yaş	Sigara	0,239 ^{*,b}
	Çalışma Süresi	0,657 ^{** ,b}
	Lenfosit Kuyruk Yoğunluğu	0,280 ^{*,a}
	Kan Kuyruk Yoğunluğu	0,281 ^{** ,b}
Yanak Epitel Hücrelerinde MÇ Sıklığı	Kan Kuyruk Yoğunluğu	0,246 ^{*,b}
Sigara	8-OHdG	0,214 ^{*,b}
Lenfosit Kuyruk Yoğunluğu	Kan Kuyruk Yoğunluğu	0,427 ^{** ,a}

*p< 0,05, **p< 0,01 ^a:Pearson test, ^b:Spearman test

5. TARTIŞMA

Yapı malzemesi olarak kullanılan kiremit, tuğla gibi ürünlerinin yapımında temel hammadde olarak yüksek oranda kristal silika içeren kil kullanılmaktadır. Çömlekçilik ve banyo malzemesi yapımında da çakmak taşı, kile eklenmektedir. Seramik endüstrisinde uygulanan kumlama ve sırlama işlemi havadaki kristal silika miktarını artırmaktadır. Seramikçilik ve çömlekçilikte, fırınlarda yüksek sıcaklıkta yakım yapıldığı için kuvarsın yanı sıra kristobalit maruziyeti meydana gelmektedir. Bunun dışında talk ve sırlama için kullanılan kromatlar ve kurşun bileşikleri gibi toksik maddelere de maruziyet söz konusudur (1, 275).

Seramikçilikte kumun karıştırılması, döküm ve sırlama işlemleri, en yüksek kristal silika maruziyetinin görüldüğü alanlardır. Maruziyet düzeyinin düşürülmesi için toz kaynağının çevrenmesi, su sisi ya da nem kullanılması, silisyum içermeyen toz madde kullanımı ve daha iyi havalandırma olanaklarının sağlanması gibi önlemler alınmaktadır (36, 38). İtalya'da yapılan bir çalışmada seramik endüstrisinde, 1960'lardaki maruziyet düzeylerinin 1990'lardakinin 3-5 kat fazla olduğu gösterilmiştir (276).

Bu çalışmanın amacı Türkiye'de yaygın bir iş kolu olan seramik endüstrisinde çalışan işçilerde, mesleki kristal silika maruziyetine bağlı olası genotoksik etkilerin değerlendirilmesidir. Geçmişte ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde, çömlekçilik, dökümcülük, taş ocağı işçileri gibi farklı alanlarda silika maruziyetinin etkilerinin az sayıda işçi ile değerlendirildiği gözlenmektedir. Silika maruziyetinin genotoksik etkilerine ilişkin çalışmalar da oldukça az sayıdadır. Çalışmamızda DNA hasarını belirlemek için kan hücreleri ve izole lenfositlerde COMET yöntemi; klastojenik etkinin belirlenmesi için de solunabilir kristal silika partiküllerinin hedef hücreleri olan yanak epitel hücrelerinde MÇ değerlendirmesi yapılmıştır. Oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesi olan 8-OHdG düzeyleri de plazmada tayin edilmiştir. Çalışmamızın sonucunda izole lenfositlerde ve kan hücrelerinde DNA hasarının işçilerde, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. İşçilerde, kontrole göre lenfositlerdeki DNA hasarının yaklaşık 2 kat, kan hücrelerindeki DNA hasarının ise yaklaşık 1,5 kat artmış olduğu belirlenmiştir. İşçilerde yaş ve çalışma süresi arttıkça, DNA hasarının anlamlı derecede

arttığı görülmüştür. Sigara ve alkol kullanımı DNA hasarını artırmış olsa da bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Koruyucu ekipman kullanımının DNA hasarı üzerinde doğrudan etkisi olmadığı görülürken, işçilerle yaptığımız ayrıntılı sözel görüşmelerde toza karşı etkili olan maskelerin çalışmayı zorlaştırdığı için kullanılmadığı, daha çok basit maske, eldiven, gözlük gibi donanımların kullanılmalarının tercih edildiği öğrenilmiştir. Silikozis hastası işçilerdeki DNA hasarı, diğer işçilere göre daha yüksek olarak bulunsa da fark istatistiksel açıdan anlamlı görülmemiştir.

İşçilerde yanak epitel hücrelerinde MÇ sayısının kontrole göre yaklaşık 3 kat, KH sayısının 4 kat ve PK sayısının ise 2 kat artmış olduğu saptanmıştır. İşçi grubunda çalışma süresi ve alkol kullanımı MÇ sayısını anlamlı ölçüde artırmıştır. Gözlük kullanmayan işçilerin, kullanan işçilere göre bukkal epitel hücre MÇ sayıları daha yüksek bulunmuştur ancak eldiven ve maske kullanımında bu durumun ters bir şekilde olduğu saptanmıştır. İşçiler ile yaptığımız detaylı görüşmelerde, işçilerin koruyucu donanım kullandıklarını belirtmelerine rağmen, koruyucu donanımları düzenli olarak kullanmadıkları ve kullanılan donanımların toza karşı yetersiz olduğu öğrenilmiştir. İşçilerin koruyucu donanım kullanmadıklarını beyan etmekten kaçındıkları da saptanmıştır. İşçilerin yaşlarının, sigara kullanımlarının ve hastalık durumlarının ise yanak epitel hücrelerinde MÇ sayılarına etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Mesleki kristal silika maruziyetine bağlı genotoksik etkilerin değerlendirildiği çalışmalarda, COMET, MÇ ve kardeş kromatit değişimi gibi farklı yöntemler kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda bu yöntemlere ek olarak immünotoksik etkilerin de incelendiği görülmektedir. Halder ve De (277) tarafından, Hindistan'da maden ve taş ocaklarında çalışan, sigara içmeyen 45 kadın işçi ve yaşa göre eşleştirilmiş 20 kontrol ile yapılan bir çalışmada, işçilerden kan ve yanak epitel hücre sürüntüleri alınarak COMET ve MÇ deneyleri yapılmıştır. Ayrıca hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri de ölçülmüştür. İşçilerde periferik kan lenfositlerinde DNA hasarının ve yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığının anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Hemoglobin ve hemotokrit düzeyleri işçilerde kontrol grubuna göre daha düşüktür. Ayrıca bu işçilerin pek çoğunun öksürük, diyare, soğuk algınlığı, baş ağrısı ve ateş şikayetleri olduğu da rapor edilmiştir. Bu sonuçlara benzer şekilde, bu tez çalışmasında

da işçilerde kan hücreleri ve izole lenfositlerde DNA hasarının ve yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığının kontrole göre yüksek olduğu saptanmıştır.

Hindistan'da çömlek yapımında çalışan 50 işçi ile yapılan bir başka çalışmada, işçi grubunda kontrole göre kromozomal anormallikler, MÇ sıklığı, DNA hasarı ve immünoglobülin (Ig) A düzeylerinin artmış olduğu, IgM düzeylerinin ise azalmış olduğu gösterilmiştir (278). Elde ettiğimiz sonuçlar da bu çalışmaya paralel şekilde, kristal silika maruziyeti olan işçilerde DNA hasarının ve MÇ sıklığının artmış olduğunu göstermektedir.

İnşaat sektöründe çalışan işçilerin başta kristal silika olmak üzere çimentonun içerdiği çoğu karsinojenik olan çeşitli maddelere maruz kaldığı bilinmektedir. İnşaat işçileri ile Hindistan'da yapılmış ilk araştırma özelliğine sahip bir çalışmada, 96 işçi ve 68 kişilik kontrol grubunda DNA hasarı kan lökositlerinde COMET ve MÇ yöntemleri ile değerlendirilmiştir. DNA tamir kapasitesi de XPD geni analizi ile incelenmiştir. İşçilerde, eşleştirilmiş kontrollere göre COMET kuyruk uzunluğunda ve MÇ sıklığında artma saptanmıştır. Ayrıca bu işçilerde, DNA hasar tamir kapasitesinin de azalmış olduğu gösterilmiştir (279). Bu çalışmada COMET göstergeleri arasında günümüzde en duyarlı ve tercih edilen gösterge olan kuyruk yoğunluğu (%) değerlendirildiğinde, kan hücrelerinde DNA hasarının ve yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının işçilerde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tünel yapım işçileri de kuvars ve diğer partikülleri içeren tozlara ve çeşitli gazlara maruz kalmaktadır. İtalya'da 39 tünel işçisi ve eşleştirilmiş 34 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, kan hücrelerinde primer ve okside DNA hasarı, kardeş kromatit değişimi ve MÇ değerlendirmeleri ve ksenobiyotik metabolize edici enzimlerden olan CYP1A1 ve GSTM1'deki polimorfizmler incelenmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, işçilerde kontrol grubuna göre primer ve okside DNA hasarında ve kardeş kromatit değişiminde bir farklılık bulunamamıştır. Ancak MÇ sıklığının işçilerde anlamlı derecede artmış olduğu gösterilmiştir. CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmleri ile analiz edilen göstergeler arasında bir ilişki de tespit edilememiştir. Sonuç olarak araştırmacılar, kan hücrelerinde MÇ değerlendirmesinin, tünel işçileri gibi iç mekanlarda karsinojenik maddelere maruz kalan işçilerde, kanser

riskinin öngörülebilmesi için önemli bir gösterge olduğunun altını çizmektedirler (280). Bu çalışmada da, işçilerde solunabilir kristal silika partiküllerinin hedef hücreleri olan yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Japonya'da yapılan bir çalışmada, bazıları aynı zamanda kanser hastası olan pnömokonyozis tanısı almış kişilerdeki genetik hasar ve immünotoksik etkiler incelenmiştir. 94 kişilik hasta ve kontrol grubu ile yapılan çalışmada, hasta grubunda kontrole göre lenfositlerdeki MÇ ve kardeş kromatit değişimi sayısının arttığı gösterilmiştir. Çalışmanın dikkat çekici bir noktası da, hasta grubu içerisinde sadece yüksek kristal silika tozu maruziyeti olanlarda değil, aynı zamanda düşük kristal silika maruziyeti olan işlerde çalışanlarda da bu hasarın tespit edilmiş olmasıdır. Ayrıca pnömokonyozis derecesi ileri olmayan kişilerde bile MÇ ve kardeş kromatit sıklığının anlamlı derecede atmış olduğu görülmüştür. Kristal silika tozuna maruziyetin immün sisteme etkileri incelendiğinde ise, hasta grubunda kontrole göre, immün sistem göstergesi CD4/CD8 oranının, özellikle ileri derecede pnömokonyozu olan hastalarda azalmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak kristal silikanın neden olduğu zararlı etkilerde sitogenetik hasarın ve immünotoksik etkilerin rolü olabileceği iddia edilmiştir (281).

Yaş ortalaması 31 olan 50 erkek taş kırım işçisi ve yaş ortalaması 30 olan 25 ofis çalışanı ile yapılan bir çalışmada, işçilerde kontrole göre periferik kan lenfositlerinde kardeş kromatit değişimi ve kromozomal sapmalarda önemli derecede artış gösterilmiştir. Bu çalışmada işçilerin çalışma ortamındaki kumun %50-60 oranında SiO₂ içerdiği de rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada maruziyet süresi ile kardeş kromatit değişimi ve kromozomal aberasyon arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (282).

Ülkemizde de çömlek ve döküm işçileri ile yapılan çalışmalarda, işçilerde kontrol grubuna göre DNA hasarının artmış olduğu COMET yöntemi ile gösterilmiştir. Ayrıca IgG, IgA, IgM, T ve B hücre düzeylerinin işçilerde anlamlı derecede azalmış olduğu saptanmıştır (283, 284). Kristal silika maruziyetinin genotoksik hasarın yanısıra immün sistemde de değişikliklere neden olduğunu

gösteren bu çalışmaya benzer olarak, bu tez çalışmasında işçilerdeki DNA hasarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğu görülmüştür.

Kristal silika maruziyetinin immünotoksik etkisinin olduğu çimento işçileri ile yapılan bir başka çalışmada da gösterilmiştir. Bu çalışmada, işçilerde kontrole göre interlökin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-10 ve interferon gama düzeylerinin kontrole göre çok yüksek olduğu ve bu durumun kristal silika maruziyeti olan işçilerde otoimmün hastalıkların fazla olmasını açıkladığı saptanmıştır (285).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, cam sanayi, kumlama ve taş kırım gibi kristal silika maruziyeti olan farklı alanlarda çalışan işçilerde mesleki maruziyete bağlı genotoksik etkiler, kan lenfositleri ve nazal epitel hücrelerde MÇ sıklığı ile değerlendirilmiştir. 50 erkek işçi ve 29 kontrol ile yapılan bu çalışmada, lenfositlerdeki MÇ sıklığının işçilerde kontrol grubuna göre 2 kat, nazal epitel hücrelerde ise 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, sigara içmenin lenfosit ve nazal epitel hücre MÇ sıklığını da artırdığını ancak bu artışın anlamlı olmadığı, yaş artıca her iki MÇ sıklığının da arttığını, çalışma süresinin kan hücrelerinde MÇ sıklığını arttırdığı ancak nazal epitel hücrelerdeki MÇ sıklığının çalışma süresi ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu işçilerin akciğer radyografilerinde, %24'ünde anomalilerin başladığı da bildirilmiştir. Sonuç olarak, periferik lenfositlerin solunabilir toksik maddeler için hedef organ olmasa da; nazal epitel hücrelere ek olarak lenfositlerde de MÇ sıklığında artış gözlediklerini ve bunun kristal silika maruziyetine bağlı kronik genetik hasarın göstergesi olabileceği bildirilmiştir (286). Bu çalışma ile benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığının işçilerde, kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu görülmüştür. Bahsedilen çalışmadan farklı olarak araştırmamızda çalışma süresinin MÇ sıklığındaki artış ile ilişkili olduğunu ancak sigara içme ve yaşın MÇ sıklığı ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Literatür incelendiğinde kristal silika maruziyetinin biyokimyasal parametrelerde ve oksidatif stres göstergelerinde de değişikliğe neden olabileceği görülmektedir. Mısır'da seramik işçileri (n=40) ile yapılan bir çalışmada, akyuvar ve alyuvar sayısında, apoptoz ve lipid peroksidasyon göstergelerinde anlamlı derecede artış, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon (GSH) ve IgG düzeylerinde ise anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (287).

Kristal silikanın *in vitro* olarak toksik etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise sıçan alveolar makrofajları kristal silikaya maruz bırakıldıktan sonra, reaktif oksijen bileşikleri, SOD ve CAT enzim düzeyleri ölçülmüş, genotoksik etkileri de COMET yöntemi ile incelenmiştir. Çalışmada kristal silika konsantrasyonuna bağlı olarak oksidatif stresin ve genotoksik hasarın arttığı saptanmıştır. Kristal silikanın toksik etkilerinde, oksidatif stresin temel mekanizma olabileceği öne sürülerek, bu toksik etkilerden korunmak için antioksidan kullanımının etkili olabileceği iddia edilmiştir (288).

Çalışmamızda işçilerde, plazma 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat artmış olduğu gösterilmiştir. İşçilerin yaşlarının 8-OHdG düzeylerine olan etkisi incelendiğinde, 42 yaşından büyük işçilerde 8-OHdG düzeylerinin diğer işçilere göre daha yüksek olduğu ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Sigara kullanan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin, kullanmayan işçilerdeki 8-OHdG düzeylerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Alkol kullanan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin kullanmayan işçilerdeki 8-OHdG düzeylerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiş olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İşçilerin çalışma sürelerinin artışıyla birlikte 8-OHdG düzeylerinin de arttığı, 16 yıldan daha fazla süreyle çalışan işçilerin 8-OHdG düzeylerinin diğer işçilerin 8-OHdG düzeylerinden daha yüksek olduğu görülmüştür. Koruyucu donanım kullanımının işçilerin 8-OHdG düzeylerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Silikozis hastalığı ile 8-OHdG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.

Çeşitli iş kollarında çalışan ve kristal silika maruziyeti olan ancak silikozis hastası olmayan 63 işçi ve silikozis hastası olan 42 emekli işçi ile yapılan bir çalışmada, işçilerin kan ve idrar örneklerinde yüksek performanslı sıvı kromatografi (YPSK) yöntemi ile 8-OHdG düzeyleri belirlenmiştir. 8-OHdG düzeyleri açısından, silikozis hastası olan veya olmayan işçilerde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca 8-OHdG düzeyleri ile çalışma süresi, yapılan iş, sigara kullanımı veya yaş arasında da bir ilişki kurulamamıştır (289). Bu çalışmaya benzer şekilde, çalışmamızda da işçilerde 8-OHdG düzeyinin kontrole göre yüksek olduğu, bu düzeylerin silikozis hastası olan ve olmayan işçilerde anlamlı bir fark göstermediği ancak bu çalışmadan farklı olarak sigara kullanımının ve çalışma süresindeki artışın 8-OHdG düzeylerini anlamlı ölçüde değiştirdiği görülmüştür.

İtalya'nın Tuscany bölgesinde, taş ocağı, çömlekçilik, seramik ve mermer yapımında çalışan 135 işçi ve 118 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada, 3-(2-deoksi-β-D-eritro-pentafuranozil)pirimido[1,2-α]purin-10(3H)-1deoksiguanozin (M1dG) katım ürünleri, nazal epitel hücrelerde kütle spektrometresi ile incelenmiştir. M1dG katımları, sigara içen kişilerde, içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İş gruplarına göre kıyaslama yapıldığında ise, taş ocağı ve mermercilikte M1dG katım ürünlerinin düzeyinin yükselmiş olduğu ancak seramik ve çömlek işçilerinde önemli bir artışın olmadığı görülmüştür. Ayrıca çoklu maruziyet değerlendirmesinde, kristal silika dışında organik solvan ve kaynak dumanı maruziyeti olan işçilerde de kontrole göre M1dG katımlarının önemli derece artmış olduğu rapor edilmiştir (290). Çalışmamızda, bir başka katım ürünü olan 8-OHdG'in plazma düzeyinin işçilerde, kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptamıştır.

Hollanda'da kristal silika maruziyeti olan kömür madeni işçilerinde DNA hasarının incelenmesi amacıyla, 38 emekli kömür madeni işçisi ve 24 eşleştirilmiş sağlıklı kontrolde, YPSK yöntemi ile kan 7-hidro-8-oxo-2'-deoksiguanozin (8-oxodG) düzeyleri ve silikozis dereceleri değerlendirilmiştir. 8-oxodG düzeyinin silikozisi olan ve olmayan işçilerde farklılık göstermediği, ancak DNA hasarının işçilerde kontrole göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 8-oxodG düzeylerinin yaş, sigara içimi gibi faktörlere bağlı olarak değişmediği görülmüştür (291). Bu çalışmada da benzer şekilde, işçilerde plazma 8-OHdG düzeylerinin kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğu, silikozis hastası olan işçilerde, plazma 8-OHdG düzeyi hasta olmayan işçilere göre daha yüksek olsa da, farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Mesleki kristal silika maruziyetinin en önemli sonuçlarından biri silikozistir. Silikozis, pnömokonyozlar başlığı altında toplanan, akciğerin toz hastalıklarından en hızlı seyreden ve ölümcül olanlarından biridir. Solunabilir büyüklükteki kristal silika partiküllerinin solunması sonucu oluşan, çoğunlukla radyografiyle saptanabilen bir akciğer hastalığıdır. Silikozis riski özellikle küçük atölyelerde ve korunma önlemleri olmadan çalıştırılan işçilerde yüksektir. Mesleki kristal silika maruziyet sınır değerlerinin ortaya konulmasına ve koruyucu yöntemlerinin geliştirilmesine rağmen, silikozis günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur (20).

Çalışmamızda seramik işçilerinin yaklaşık %50'sinin silikozis hastası olduğu veya silikozis şüphesi taşıdığı görülmüştür. Silikozis hastası işçilerin ise yaklaşık %84'ünün kategori 1'de, %10,5'unun kategori 2'de ve %5,5'inin kategori 3'te yer aldığı belirlenmiştir. Buna göre çalışmadaki silikozis hastası işçilerin çoğunun hastalığın başlangıç evresinde olduğu gözlenmiştir. İşçilerde silikozis hastalığının DNA hasarına ve plazma 8-OHdG düzeylerine etkisi incelendiğinde, silikozis hastası işçilerde DNA hasarı ve plazma 8-OHdG düzeylerinin daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür.

Cavariani ve arkadaşları (276) tarafından seramik işçileri ile yapılan çalışmada ortalama 30 yıl çalışma süresi sonucunda, silikozis sıklığının %48 oranında olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde Şakar ve arkadaşları (292) da seramik işçilerinde silika maruziyetine bağlı olarak silikozis riskinin yüksek olduğunu ve bu riskin yaş ve çalışma süresi ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada yer alan işçilerin %46'sının, 6-10 yıldır seramik işçisi olarak çalıştığı ve %50'sinin silikozis tanısı almış yada silikozis şüphesi taşımakta olduğu gözlenmiştir.

Yaş aralığı 50-74 olan, 371 kömür madeni işçisi ile yapılan kohort çalışmada da kristal silika maruziyeti ile silikozis gelişimi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur. Bu çalışmada, kısa süreli bile olsa özellikle 1-2 mg/m³ konsantrasyonlardan fazla kristal silikaya maruziyetin, silikozis riskini artırdığı vurgulanmıştır (105). Benzer şekilde Rosenman ve arkadaşları (67) da silikozis oluşumunun bireysel farklılıklardan etkilendiği ve silikozisin kronik kristal silika maruziyetinin yanısıra, kısa süreli akut maruziyet sonucu da gelişebileceğini göstermişlerdir.

Mesleki kristal silika maruziyeti, silikozis dışında diğer solunum sistemi hastalıkları ve özellikle tüberküloz ile de ilişkili bulunmuştur (20). Yaş ortalaması 42 olan, 20 kömür madeni işçisi ile yapılan bir çalışmada, akciğerdeki kristal silika miktarı, insan akciğer dozimetre modeli ile hesaplanmıştır. Çalışmada işçi sayısının az olmasına rağmen, akciğerlerde biriken solunabilir kristal silika konsantrasyonu ile işçilerde solunum yollarındaki inflamasyon arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (293). Yine Afrika altın madeni işçileri ile yapılan bir çalışmada, silikozis tanısı almamış işçilerde bile tüberküloz insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (120).

İngiltere’de maden işçileri ile yapılan bir çalışmada ise geçmişte kristal silika maruziyeti olan tüberküloz hastalarında, hastalığın iyileşmesinin geciktiği ve tamamen iyileşmenin sağlanamadığı görülmüştür (121).

Ülkemizde, Polatlı ve arkadaşlarının (294) kuvars kırım ve öğütme işinde çalışan 67 işçi ile yaptığı çalışmada, işçilerde silikozis ile birlikte kronik bronşit gibi diğer akciğer hastalıklarının da yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir. Bu işçilerde sigara içme oranının da yüksek olduğuna dikkat çekilerek, sigara ve kuvarsın birbirlerinin zararlı etkisini artırdığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda da işçilerde sigara içme oranı %66, silikozis oranı ise %38,3 olarak saptanmıştır.

Kristal silika maruziyeti, solunum yolları hastalıkları dışında kanser gelişimi açısından da risk taşımaktadır. IARC tarafından, kristal silika insan karsinojeni (Grup1) olarak sınıflandırılmıştır. Amorf formdaki silika ise IARC tarafından insanlarda karsinojenik etkisi bakımından sınıflandırılmayanlar (Grup 3) grubundadır (1).

İsveç Pnömonyozis Ajansı’nda 1958-83 yılları arasında morbidite ve 1951-85 yılları arasında mortalite yönünden, seramik endüstrisinde çalışan 280 erkek silikozis hastası incelenmiştir. Çalışmadaki işçilerin çoğunun seramik endüstrisinde 25 yaşından önce çalışmaya başladığı, bu kişilerde tüberküloz ve diğer solunum sistemi hastalıklarının ve akciğer kanseri nedeniyle ölüm oranının artmış olduğu, diğer taraftan silikozis olgularının daha seyrek görüldüğü bildirilmiştir (295).

Lynge ve arkadaşları (296) Norveç, İsveç, Finlandiya ve Danimarka’da kristal silika maruziyeti bulunan çeşitli iş kollarında çalışan işçilerin akciğer kanseri sıklık ve ölüm oranlarını araştırmıştır. Tüm İskandinav ülkelerinde çömlekçilerde ve ayrıca İsveç’te madencilerde, akciğer kanseri sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.

1950-1980 yılları arasında çalışmış 5414 Vermont granit işçisi ile yapılan kohort çalışma ile kristal silika maruziyeti ile akciğer kanseri, tüberküloz ve böbrek hastalığı arasında ilişki saptanmıştır (297). Yine Vermont granit işçileri ile yapılan bir başka çalışmada ise kristal silika maruziyeti, silikozis ve diğer solunum yolları hastalıkları nedeniyle ölüm oranı ile ilişkili bulunurken, aynı ilişki böbrek hastalıklarında gösterilememiştir (298).

Kristal silika maruziyeti olan diyatome toprak madeni işçileri ile yapılan çalışmalar ile işçilerde akciğer kanseri nedeniyle ölüm oranının yüksek olduğu ve mesleki maruziyet limitlerinin koruma için yeterli olmadığı da bildirilmiştir (54, 104).

Kristal silika maruziyeti ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için, 2952 yeni tanı almış akciğer kanseri hastası ve 3104 kontrol grubu ile 1998-2002 yılları arasında, 7 Avrupa ülkesinde, çok merkezli bir araştırma yapılmıştır. Çalışma sonucunda, kristal silika maruziyetinin akciğer kanseri için önemli risk faktörü olduğu, bu riskin diğer mesleki karsinojenlere maruziyet veya sigara içme ile açıklanamayacağı ve bu riskin akciğer kanserinin başlıca tüm histolojik tiplerinde ve farklı çalışma alanlarında mevcut olduğu gösterilmiştir (299).

Hollanda'da 1794 seramik işçisiyle yapılan kapsamlı bir çalışmada kristal silika maruziyetinin silikozis gelişimi ile birlikte akciğer kanseri riskini de artırdığı gösterilmiştir (159). İtalya'da 642 kadın seramik işçisiyle de benzer sonuçlar elde edilmiştir (300). Tornling ve arkadaşları (295) da kristal silikaya maruz kalan İsveçli seramik işçilerinde akciğer kanseri görülme riskinin ülke ortalamasından 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Kanada'da farklı yıllarda, maden işçilerinde silikozis olgularının araştırıldığı bir kohort çalışmada, silikozis hastası 1190 maden işçisi ve 289 diğer endüstri işçisi incelenmiş ve silikozis başlangıç yaşı ortalama 57 iken, ölüm yaşı ortalama 68 olarak bulunmuştur. Bu işçilerde akciğer kanseri vakalarının artmış olduğu görülmüştür. Granit ve taş ocağı işçilerinde akciğer kanserine bağlı ölüm oranının en yüksek olduğu gösterilmiştir (301, 302).

Ülkemizde, mesleki toz maruziyeti ile gırtlak kanseri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, İstanbul Okmeydanı Hastanesi'nde 1979-84 yılları arasında tedavi gören 940 erkek kanser olgusu, geçmişe dönük olarak incelenmiştir. Sonuçta kristal silika ve pamuk tozuna maruz kalan işçilerde gırtlak kanseri olgularının artmış olduğu; ancak asbest ve odun tozu gibi diğer toz maruziyetleri ile gırtlak kanseri arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (303). Bu çalışma göz önüne alındığında, solunabilir kristal silika partiküllerinin toksisitesini değerlendirmek ve karsinojenik etkinin temeli olan genotoksik hasarın öngörülebilmesi açısından, yanak epitel hücrelerinin önemi anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda işçilerin yaklaşık %13'ünün, hava yolu tıkanıklığının göstergesi olan FEV1/FVC oranlarının, %75 ve %75'ten daha düşük olduğu bulunmuştur. FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri silikozis hastası işçilerde 81,28, silikozis şüphesi taşıyanlarda 80,88, silikozis hastası olmayan işçilerde ise 81,62 olarak saptanmıştır. Tüm işçilerin FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri ise 81,43, kontrol grubunun FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri ise 81,31'dir. Sigara içen işçilerde FEV1/FVC oranlarının ortalama değeri 81,50 iken sigara içmeyenlerde 81,27'dir. Çalışmada işçi ve kontrol grubu arasındaki spirometrik inceleme sonuçları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Ayrıca silikozis hastalık durumu ve sigara içmenin, işçilerde spirometrik inceleme sonuçlarını anlamlı olarak etkilemediği de görülmüştür. Silikozis tanısına ek olarak solunum fonksiyonlarındaki kötüleşme, hastalığın daha ileri evrede olduğunu ve kişinin yaşamsal aktivitelerinin etkileneceğini göstermektedir. Bu durum çalışmamızdaki silikozis hastası işçilerin çoğunun kategori 1'de yer alması ile uyumludur.

ABD'de bulunan bir dökümhanede geçmişte çalışmış ve halen çalışmakta olan 1072 işçi ile yapılan bir çalışmada, özellikle sigara içen işçilerde solunum işlevlerinde kötüleşme saptanmıştır (304). Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızdaki işçilerde solunum fonksiyonlarında kötüleşme olmadığı, ayrıca sigara kullanan işçilerin solunum fonksiyon sonuçlarının diğer işçilere göre anlamlı derecede farklı olmadığı gözlenmiştir.

İran'da seramik işçilerinde (n=50) soluk verme ile atılan MDA düzeyleri, solunum fonksiyon testleri ve toz miktarı ölçümü yapılmıştır. Kaplama bölümünde en yüksek toz maruziyeti olduğu görülürken, toz miktarı ve bu bölümlerde çalışan işçilerdeki MDA düzeyleri arasında pozitif anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak toz miktarı ile solunum fonksiyon testleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (305). Çalışmamızda en yüksek toz maruziyetinin sırlama bölümünde olduğu belirlenirken, benzer şekilde işçi ve kontrol grupları arasında spirometrik inceleme sonuçlarında fark gözlenmemiştir.

İran'da çini ve seramik üretiminin çokça yapıldığı Yazd bölgesinde 176 işçi ve 115 kontrol ile yapılan bir çalışmada, işçilerde solunum şikayetlerinin kontrole göre artmış olduğu saptansa da, solunum fonksiyon test sonuçlarında bir anormallik

saptamamıştır (306). Bu çalışmaya benzer şekilde bu tez çalışmasında da işçi ve kontrol grupları arasında spirometrik inceleme sonuçlarına göre anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.

Ülkemizde, İzmir’de bulunan bir seramik fabrikasındaki 166 işçi ile yapılan bir çalışmada işyerindeki solunabilir toz konsantrasyonu $2,53 \text{ mg/m}^3$, solunabilir kuvars konsantrasyonu ise $0,047 \text{ mg/m}^3$ olarak bulunmuştur. Bu değerler, kabul edilebilir sınırlarda olsa da, özellikle sırlama bölümünde toz maruziyetinin çok fazla olduğu gözlemlenmiştir. İşçilerde çeşitli solunum şikayetleri saptanırken, işçilerin %6’sında silikozis ile uyumlu bulgular gözlenmiştir (307). Bu araştırmaya uyumlu olarak bu tez çalışmasında da en yüksek toz maruziyetinin sırlama bölümünde olduğu görülmüştür. Çalışmamızdaki fabrikada ortalama solunabilir toz konsantrasyonunun ve silikozis oranının, bu araştırmadan daha yüksek olduğu gözlenmiştir

Bu çalışmada, işyeri ortamındaki solunabilir toz miktarının $0,89$ ila $4,12 \text{ mg/m}^3$ aralığında değiştiği ve ortalama solunabilir toz miktarının $3,58 \text{ mg/m}^3$ olduğu belirlenmiştir. Toz ölçüm sonuçları incelendiğinde fabrikadaki solunabilir toz ölçüm ortalamasının, ülkemizde ve uluslararası kuruluşlarca izin verilen maruziyet limiti olan 5 mg/m^3 ’ün altında olduğu görülmektedir. Ancak çalışmamızda yer alan seramik işçilerinin yaklaşık yarısının silikozis hastası olduğu göz önüne alındığında, toz ölçüm sonuçlarının uygun şekilde yapılmadığı ortaya çıkmaktadır.

Aziz ve arkadaşlarının (308) Mısır’da 150 seramik işçisi ile yaptıkları çalışmada, söz konusu işyerindeki kristal silika konsantrasyonunun izin verilen limit değerlerin üzerinde olduğu ve kısa süreli mazuriyetin bile solunum fonksiyonlarını olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

Tayvan’da yapılan bir çalışmada, ortamdaki ve işçilerin alveollerindeki kristal silika toz miktarı ölçülmüştür. Ortamdaki toz içerisindeki kristal silika içeriği, %0,22-33,04 arasında değişirken, kristal silika konsantrasyonu seramik eşya fabrikasında $0,11-5,48 \text{ mg/m}^3$, çini seramik fabrikasında $0,46-1763,30 \text{ mg/m}^3$ olarak bulunmuştur. Özellikle çini seramik fabrikasında, öğütme yapan işçilerin en yüksek oranda kristal silikaya maruz kaldıkları görülmüştür (309).

Ankara'da bulunan 3 taş ocağında yapılan çalışmada, solunabilir toz konsantrasyonları 16 mg/m³, 13 mg/m³ ve 15 mg/m³, solunabilir kuvars konsantrasyonları ise 0,13 mg/m³, 0,15 mg/m³ ve 0,17 mg/m³ olarak ölçülmüştür. 194 işçi ile yapılan bu çalışmada, işçilerin %6,2'sinde kronik bronşit, %17,1'inde patolojik bulgular saptanmıştır. %22,6'sında ILO sınıflamasına göre 1/0 ve üzeri yoğunlukta opasiteler görülürken, direkt toza maruz kalan işçilerde silikozis sıklığı %32,1, doğrudan maruz kalmayanlarda ise %15,1 olarak saptanmıştır (310). Bu çalışmaya göre, çalışmamızdaki solunabilir toz konsantrasyonu daha düşük olsa da, işçilerdeki silikozis oranının çok daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, fabrikadaki toz ölçümünün uygun olmayan şekilde yapıldığı görüşünü desteklemektedir.

Yaş ortalaması 37 olan 520 Afrika altın madeni işçisi ile yapılan çalışmada ise ortamdaki solunabilir toz miktarı ortalama 0,37 mg/m³, kuvars miktarı 0,053 mg/m³ olarak bulunmuştur. Silikozis oranı %19 olarak belirlenirken, işçilerde çalışma süresi arttıkça silikozis riskinin arttığı görülmüştür. Bu çalışma, mesleki silika maruziyetinin izin verilen düzeyin altında olduğu durumlarda bile silikozis oranının yüksek olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (311). Alman porselen endüstrisinde, solunabilir silika miktarı, silikozis ve akciğer kanseri sıklığının incelendiği bir çalışmada, yılda 4 mg/m³ veya ortalama 0,15 mg/m³ kristal silika maruziyeti ile silikozis riski arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Ancak benzer ilişki akciğer kanserinde gösterilememiştir (312). Bu tez çalışmasında, fabrikadaki solunabilir toz ölçümü belirlenen limit değerlerin altındadır ancak işçilerin yaklaşık yarısı silikozis hastasıdır veya silikozis şüphesi taşımaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Silisyum, yeryüzünde oksijenden sonra en çok bulunan ikinci elementtir. Seramikçilik, çömlekçilik, dökümcülük, taş ocağı, madencilik, cam sanayi gibi çok sayıda iş kolunda çalışan bireyler, değişen oranlarda kristal silikaya maruz kalmaktadır. Kristal silikanın toksik etkileri epidemiyolojik çalışmalar, hayvan deneyleri ve *in vitro* çalışmalar ile uzun yıllardan beri araştırılmaktadır. IARC tarafından Grup 1 insan karsinojeni olarak sınıflandırılan silikanın toksik etkilerinden korunmak için toksisite mekanizmasının ve toksik dozlarının tam olarak bilinmesi gerekmektedir. Ayrıca ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde kristal silika maruziyeti nedeniyle gelişen başta silikozis olmak üzere çeşitli hastalıklar halen devam eden bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Alınan iş güvenliği önlemleri ve tozla mücadele ile ilgili yasal hükümlerin uygulamadaki etkinliklerinin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bütün bu hedeflere ulaşabilmenin yolu bilimsel araştırmalardan ve uygun düzenlemelerden geçmektedir.

Mesleki kristal silika maruziyeti ile silikozis ve kanser başta olmak üzere diğer bazı hastalıklar arasındaki ilişki çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Kansere yol açan basamaklarda genotoksik etkinin rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada seramik işçilerinde kanda COMET yöntemi, yanak epitel hücrelerinde MÇ sıklığı ve plazma 8-OHdG düzeyleri incelenerek, mesleki kristal silika maruziyetine bağlı DNA hasarı belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

- İşçilerde kontrol grubuna göre kan ve izole lenfositlerde DNA hasarının ve bukkal epitel hücre MÇ sıklığının yüksek olduğu,
- İşçilerde kontrol grubuna göre bukkal epitel hücrelerinde MÇ dışında KH ve PK değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu,
- Oksidatif DNA hasarının duyarlı bir göstergesi kabul edilen 8-OHdG düzeylerinin işçilerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır.
- İşyeri ortamında yapılan solunabilir toz ölçüm değeri, ülkemizde kabul edilen sınır değeri geçmediği gözlenirse de çalışmamızdaki işçilerin %50'sinin silikozis hastası olduğu veya bu yönde şüphe taşıdığı göz önüne alınırsa, bu işçilerde mesleki kristal silika maruziyeti olduğu açıkça görülmektedir.

- COMET yöntemi ile 42 yaşından büyük işçiler ile çalışma süresi 16 yıldan fazla olan işçilerde, lenfositlerdeki ve kan hücrelerindeki DNA hasarının anlamlı ölçüde artmış olduğu,
- Bukkal MÇ yöntemi ile alkol kullanan işçiler ile çalışma süresi 16 yıldan fazla olan işçilerde yanak epitel hücre MÇ sıklığının anlamlı derecede fazla olduğu,
- Plazma 8OHdG tayini ile sigara kullanan işçiler ile çalışma süresi 16 yıldan fazla olan işçilerde, plazma 8OHdG düzeyinin anlamlı ölçüde artmış olduğu görülmüştür.
- Bu durum maruziyet süresinin artması ile genotoksik hasarın biriktiğini göstermektedir.
- Her 3 yöntemde de silikozis hastalığı ve koruyucu donanım kullanımı ile değerlendirilen parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.
- Buna göre çalışmamızda tespit edilen genotoksik etkilerin silikozis hastalığının sonucunda değil, kristal silika maruziyeti sonucunda meydana geldiği yorumu yapılabilir.
- Koruyucu donanım kullanımının genotoksik etki ile ilişkili bulunmaması şaşırtıcı olmakla birlikte, bu durum işçiler ile yapılan daha detaylı sözel görüşmelerde öğrenildiği üzere kullanılan koruyucu donanımların özel olmaması, genel kullanım amaçlı ve basit olması ile açıklanabilir. Ayrıca işçilerin bu donanımları kullanmadıklarını beyan etmekten çekindikleri de görülmüştür.

Bu sonuçlar ışığında kristal silika maruziyetinin seramik işçilerinde genotoksik hasara neden olduğunu söylenebilir. Ancak çalışmada sadece solunabilir toz ölçümü yapılması, bu toz içerisindeki kristal silika yüzdesinin araştırılmaması, DNA hasarının incelendiği COMET yönteminde, DNA tamir kapasitesi incelenememesi ve kan hücrelerinde MÇ yönteminin bazı teknik zorluklar nedeniyle yapılamaması gibi eksik noktalar da bulunmaktadır.

Kristal silika, mesleki toksik madde olarak en çok çalışılan maddelerden biri olmasına rağmen silikozis ve karsinojenik etkisi gibi etkilerinin mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Öncelikle kristal silika maruziyetine bağlı olarak gelişen akciğer hastalıklarının erken göstergelerinin geliştirilmesi ve bu hastalıkların tanımlanabilmesi için girişimsel olmayan, basit değerlendirme yöntemlerinin

geliştirilmesi ve silikotik nodüllerin, otoimmün hastalıkların ve DNA hasarının mekanizmasının aydınlatılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Kristal silika polimorflarının toksisitesi ve patojenitesinin karşılaştırılıp, kristal silika partiküllerinin yüzey özelliklerinin toksisiteye etkisinin değerlendirilmesi, kristal silikanın karsinojenitede başlatıcı mı geliştirici mi olduğunun belirlenmesi ve doz-cevap ilişkisinin ortaya konulması, ulusal ve uluslararası silikozis prevalans ve insidans verilerinin toplanarak, koruyucu tedbirlerin yeterliliğinin değerlendirilmesi önemlidir. İş yerinde kristal silika ile birlikte maruz kalınan diğer kimyasal maddelerinin sinerjist etkilerinin daha iyi değerlendirilmesi de araştırılması gereken konuların başında gelmektedir.

Bütün bu bilgiler ışığında kristal silika maruziyetinin ve toksisitesinin azaltılabilmesi için maruziyet değerlendirme çalışmalarında, birden çok yöntem, paralel olarak kullanılmalı ve özellikle kristal silikanın hedef hücreleri olan nazal ve yanak epitel hücrelerindeki anormallikler değerlendirilmelidir. Çalışmalarda *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerin birlikte kullanılmasına özen gösterilmeli, bireylerde kristal silikanın neden olduğu genotoksik etkinin değerlendirilmesine ek olarak, akciğer parametreleri, solunum testlerinin sonuçları ve işyeri toz ölçüm sonuçlarına yer verilmelidir. Genotoksikite çalışmalarının insanlarda maruziyetin hızlı ve etkin bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak üzere biyogösterge olabilmesine yönelik çalışmaların yapılması da önemlidir.

Toz maruziyetinin yoğun olduğu işyerlerinde, ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeler ile öngörülen toz ölçümleri tarafsız laboratuvarlar tarafından düzenli olarak yapılmalı, bu alanlardaki işçi sayısı en aza indirilmeli, toz maruziyetinin azaltılması için iyi havalandırma gibi mühendislik uygulamaları, tozu kaynağında yok etmek için su sisi gibi uygulamalar hayata geçirilmeli ve işçilerin toza karşı etkili eldiven, maske, gözlük ve özel elbise kullanması sağlanmalıdır.

Ülkemizde, %5 ve daha az SiO₂ içeren solunabilir tozlar için mesleki maruziyet sınırı 2,4 mg/m³ iken toz içerisindeki SiO₂ miktarının %5'ten fazla olması durumunda toz içerisindeki SiO₂ yüzdesi sayı olarak 2 ile toplanır, 10 sayısı elde edilen bu değere bölünerek maruziyet sınır değeri mg/m³ cinsinden hesaplanır. 2016 yılında, OSHA tarafından 50 µg/m³ olarak belirlenen solunabilir kristal silika TWA değeri ülkemizde de kabul edilmelidir. Diğer yandan, işyeri hekimlerine, işverenlere, işçilere ve diğer

ilgili kişilere yönelik eğitim programları dzenlenerek, kişilerin bilgilendirilmesi de kristal silika maruziyetine bağlı toksik etkilerin azaltılması için uygulanması gereken önemli bir noktadır.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Silica, Some Silicates, Coal Dust and Para-aramid Fibrils, Lyon: IARC; 1997.
2. Kocbach A, Li Y, Yttri KE, Cassee FR, Schwarze PE, Namork E. Physicochemical Characterisation of Combustion Particles from Vehicle Exhaust and Residential Wood Smoke. *Particle and Fibre Toxicology*. 2006;3(1): 1-10.
3. Wilson WE, Chow JC, Claiborn C, Fusheng W, Engelbrecht J, Watson JG. Monitoring of Particulate Matter Outdoors. *Chemosphere*. 2002;49(9):1009-43.
4. Greenberg MI. *Occupational, Industrial and Environmental Toxicology*. Pennsylvania: Elsevier Science; 2003.
5. Nemery B, Bast A, Behr J, Borm P, Bourke S, Camus P, et al. Interstitial Lung Disease Induced by Exogenous Agents: Factors Governing Susceptibility. *European Respiratory Journal*. 2001;18(32S): 30S-42S.
6. Heyder J. Deposition of Inhaled Particles in the Human Respiratory Tract and Consequences for Regional Targeting in Respiratory Drug Delivery. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2002;1(4): 315-20.
7. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). *Toxicology of Man-Made Organic Fibers*. Brüksel: ECETOC; 1996.
8. Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King Jr TE, Schraufnagel D, Murray JF, et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: Elsevier Inc., 2010.
9. Hahn FF, Barr EB, Menache MG, Seagrave J. Particle Size and Composition Related to Adverse Health Effects in Aged, Sensitive Rats. *Research Report (Health Effects Institute)*. 2005;129: 1-73.
10. Particulate Matter (PM) Pollution [İnternet]. 2016 [Erişim Tarihi 5 Haziran 2016]. Erişim adresi: <https://www.epa.gov/pm-pollution/particulate-matter-pm-basics>.
11. Anatomy of the Respiratory System-Medical Chart [İnternet]. 2015. [Erişim Tarihi 1 Haziran 2015]. Erişim adresi: <http://www.nucleuscatalog.com/anatomy-of-the-respiratory-system/view-item?ItemID=1979>

12. Stuart BO. Deposition and Clearance of Inhaled Particles. *Environmental Health Perspectives*. 1984;55: 369-90.
13. Salvi S, Holgate S. Mechanisms of Particulate Matter Toxicity. *Clinical and Experimental Allergy*. 1999;29(9): 1187-94.
14. Nicod L. Pulmonary Defence Mechanisms. *Respiration*, 1999; 66(1): 2-11.
15. Kaya A, Karadağ M, Metintaş M, Özlü T. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi, 2010.
16. O'Callaghan C, Barry PW. The Science of Nebulised Drug Delivery. *Thorax*. 1997;52(2S): S31-44.
17. Seiler HG, Sigel H, Sigel A. *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*. New York: Marcel Dekker; 1988.
18. Weill H, Jones R, Parkes W. *Silicosis and Related Diseases*. Parkes WR, editor. *Occupational Lung Disorders*. Londra: Butterworth-Heinemann Ltd; 1994.
19. Martin KR. The Chemistry of Silica and its Potential Health Benefits. *The Journal of Nutrition Health and Aging*. 2007;11(2): 94-7.
20. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). *NIOSH Hazard Review-Health Effects of Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica*, Cincinnati: NIOSH; 2002.
21. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). *Occupational Exposure to Respirable Crystalline Silica-Review of Health Effects Literature and Preliminary Quantitative Risk Assessment*, Washington: OSHA; 2010.
22. Flörke OW, Graetsch HA, Brunk F, Benda L, Paschen S, Bergna HE, et al. *Silica* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co; 2008.
23. Iler RK. *The Colloid Chemistry of Silica and Silicates*. New York: Cornell University Press; 1955.
24. Bergna HE. *The Colloid Chemistry of Silica*. Washington: American Chemical Society; 1994.
25. Heaney PJ, Banfield JF. Structure and Chemistry of Silica, Metal Oxides, and Phosphates. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*. 1993;28(1): 185-233.

26. Bolis V, Fubini B, Marchese L, Martra G, Costa D. Hydrophilic and Hydrophobic Sites on Dehydrated Crystalline and Amorphous Silicas. *Journal of the Chemical Society*. 1991;87(3): 497-505.
27. Slabaugh WH, Parsons TD. *General Chemistry*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1971.
28. Greskevitch MF, Turk AR, Dieffenbach AL, Roman JM, Groce DW, Hearl FJ. Quartz Analyses of the Bulk Dust Samples Collected by the National Occupational Health Survey of Mining. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1992;7(8), 527-31.
29. Hardy TS, Weill H. Crystalline Silica: Risks and Policy. *Environ Health Perspect*. 1995;103(2): 152-5.
30. Boeniger MF, Fernback J, Hartle R, Hawkins M, Sinks T. Exposure Assessment of Smoke and Biogenic Silica Fibers During Sugar Cane Harvesting in Hawaii. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1991;6(1): 59-66.
31. Le Blond JS, Horwell CJ, Williamson BJ, Oppenheimer C. Generation of Crystalline Silica from Sugarcane Burning. *Journal of Environmental Monitoring*. 2010;12(7): 1459-70.
32. Siever R. Silicon-Abundance in Natural Waters. Wedepohl KH, editors. *Handbook of Geochemistry*. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1972.
33. Villota R, Hawkes JG, Cochrane H. Food Applications and the Toxicological and Nutritional Implications of Amorphous Silicon Dioxide. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*. 1986;23(4): 289-321.
34. Freeman CS, Grossman EA. Silica Exposures in Workplaces in the United States Between 1980 and 1992. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995;21(2S): 47-9.
35. Landrigan PJ, Cherniack MG, Lewis FA, Catlett LR, Hornung RW. Silicosis in a Grey Iron Foundry. The Persistence of an Ancient Disease. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1986;12(1): 32-9.
36. Buringh E, Belt R, Van Der Wal JF. Dust Control Measures in Dutch Brickworks. *The Annals of Occupational Hygiene*. 1990;34(5): 483-97.

37. O'Brien D, Froehlich PA, Gressel MG, Hall RM, Clark NJ, Bost P. et al. Silica Exposure in Hand Grinding Steel Castings. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1992;53(1): 42-8.
38. Cooper TC, Gressel MG, Froehlich PA, Caplan PE, Mickelsen RL, Valiante D. et al. Successful Reduction of Silica Exposures at a Sanitary Ware Pottery. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1993;54(10): 600-6.
39. Flynn MR, Susi, P. Engineering Controls for Selected Silica and Dust Exposures in the Construction Industry-A Review. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 2003;18(4): 268-77.
40. Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM. *Silica, Silicosis and Cancer*. New York: Praeger Publications Inc.; 1986.
41. Oudiz J, Brown JW, Ayer HE, Samuels S. A Report on Silica Exposure Levels in United States Foundries. *American Industrial Hygiene Association Journal*. 1983;44(5), 374-6.
42. International Agency for Research on Cancer (IARC). *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans-Some Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures*, Lyon: IARC; 2010.
43. Lippmann M. Exposure Assessment Strategies for Crystalline Silica Health Effects. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1995;10(12): 981-90.
44. Tharr D, Lofgren DJ. Case Studies: Silica Exposure for Concrete Workers and Masons. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1993;8(10): 832-6.
45. Davis LK, Wegman DH, Monson RR, Froines J. Mortality Experience of Vermont Granite Workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1983;4(6): 705-23.
46. Davies L, Robertson A, Agius R, Cowie H, Cherrie J, Hutchison P. The Use of Compliance Monitoring for Assessing Quarry Workers' Exposures to Respirable Dust and Quartz. *Annals of Occupational Hygiene*. 1994;38(inhaled particles VII): 559-70.
47. Guenel P, Breum NO, Lynge E. Exposure to Silica Dust in the Danish Stone Industry. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1989;15(2): 147-53.

48. Kullman GJ, Greife AL, Costello J, Hearl FJ. Occupational Exposures to Fibers and Quartz at 19 crushed Stone Mining and Milling Operations. *American Journal of Industrial Medicine*. 1995;27(5): 641-60.
49. Corsi G, Piazza G. The Possible Occurrence of Silicosis in Subjects Employed in the Production of Silicon-Iron. *Medicina del Lavoro*. 1970;61(2): 109-22.
50. Ng T, Tsin T, O'Kelly F, Chan S. A Survey of the Respiratory Health of Silica-exposed Gemstone Workers in Hong Kong. *American Review of Respiratory Disease*. 1987;135(6): 1249-54.
51. Rastogi S, Gupta B, Chandra H, Mathur N, Mahendra P, Husain T. A Study of the Prevalence of Respiratory Morbidity Among Agate Workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1991;63(1): 21-6.
52. Checkoway H, Heyer N, Demers P, Breslow N. Mortality Among Workers in the Diatomaceous Earth Industry. *British Journal of Industrial Medicine*. 1993;50(7): 586-97.
53. Tucker D, Reger R, Morgan WKC. Effects of Silica Exposure Among Railroad Workers. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1995;10(12): 1081-5.
54. Rice FL, Park R, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Crystalline Silica Exposure and Lung Cancer Mortality in Diatomaceous Earth Industry Workers: A Quantitative Risk Assessment. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(1): 38-45.
55. Lu FC, Kacew S. *Lu's Basic Toxicology: Fundamentals, Target Organs and Risk Assessment*. Florida: CRC Press; 2002.
56. Klaassen CD, Amdur MO. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. Londra ve New York: McGraw-Hill Education; 1996.
57. Tran CL, Kuempel ED, Castranova V. A Rat Lung Model of Exposure, Dose and Response to Inhaled Silica. *Annals of Occupational Hygiene*. 2002;46(1): 14-7.
58. Castranova V, Porter D, Millecchia L, Ma JY, Hubbs AF, Teass A. Effect of Inhaled Crystalline Silica in a Rat Model: Time Course of Pulmonary Reactions. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2002;234-235(1-2): 177-84.

59. Bowden D, Adamson I. The Role of Cell Injury and the Continuing Inflammatory Response in the Generation of Silicotic Pulmonary Fibrosis. *The Journal of Pathology*. 1984;144(3): 149-61.
60. Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J. *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
61. Uçar N, Saka D, Coşkun Ö, Sarı A. Akciğerin Savunma Mekanizmaları. *Solunum Hastalıkları*. 2002;13: 153-60.
62. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: A Review. *Disease-a-Month*. 2007;53(8): 394-416.
63. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Inc; 1997.
64. Saffiotti U. Silicosis and Lung Cancer: A Fifty-Year Perspective. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2004;76(2S): 30-7.
65. Castranova V. From Coal Mine Dust to Quartz: Mechanisms of Pulmonary Pathogenicity. *Inhalation Toxicology: International Forum for Respiratory Research*. 2000;12(3S): 7-14.
66. Steenland K, Brown D. Silicosis Among Gold Miners: Exposure-Response Analyses and Risk Assessment. *American Journal of Public Health*. 1995;85(10): 1372-7.
67. Rosenman KD, Reilly MJ, Kalinowski DJ, Watt FC. Silicosis in the 1990s. *Chest*. 1997;111(3): 779-86.
68. Bagchi N. What Makes Silica Toxic? *British Journal of Industrial Medicine*. 1992;49(3): 163-6.
69. Davis GS. Pathogenesis of Silicosis: Current Concepts and Hypotheses. *Lung*, 1986;164(3): 139-54.
70. Goldstein RH, Fine A. Fibrotic Reactions in the Lung: The Activation of the Lung Fibroblast. *Experimental Lung Research*. 1986;11(4): 245-61.
71. Lapp NL, Castranova V. How Silicosis and Coal Workers' Pneumoconiosis Develop-A Cellular Assessment. *Occupational Medicine*. 1993;8(1): 35-56.

72. Oshimura M, Hesterberg TW, Tsutsui T, Barrett JC. Correlation of Asbestos-Induced Cytogenetic Effects with Cell Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells in Culture. *Cancer Research*. 1984;44(11): 5017-22.
73. Nagalakshmi R, Nath J, Ong T, Whong WZ. Silica-Induced Micronuclei and Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Lung (V79) and Human Lung (Hel 299) Cells. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 1995;335(1): 27-33.
74. Price-Jones MJ, Gubbings G, Chamberlain M. The Genetic Effects of Crocidolite Asbestos; Comparison of Chromosome Abnormalities and Sister-Chromatid Exchanges. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 1980;79(4): 331-6.
75. Paireon JC, Jaurand MC, Kheuang L, Janson X, Brochard P, Bignon J. Sister Chromatid Exchanges in Human Lymphocytes Treated With Silica. *British Journal of Industrial Medicine*. 1990;47(2): 110-5.
76. Hesterberg TW, Barrett JC. Dependence of Asbestos and Mineral Dust-induced Transformation of Mammalian Cells in Culture on Fiber Dimension. *Cancer Research*. 1984;44(5): 2170-80.
77. Saffiotti U, Ahmed N. Neoplastic Transformation by Quartz in the BALB/3T3/A31-1-1 Cell Line and the Effects of Associated Minerals. *Teratogenesis Carcinogenesis Mutagenesis*, 1995;15(6): 339-356.
78. Gu ZW, Ong T. Potential Mechanisms of Silica Induced Cancer. Castranova V, Vallyathan V, Wallace WE, editors. *Silica and Silica-Induced Lung Diseases*. New York: Boca Raton, CRC Press; 1996
79. Daniel LN, Mao Y, Umberto S. Oxidative DNA Damage by Crystalline Silica. *Free Radical Biology and Medicine*. 1993;14(5): 463-72.
80. Shi X, Mao Y, Daniel LN, Saffiotti U, Dalal NS, Vallyathan V. Silica Radical-induced DNA Damage and Lipid Peroxidation. *Environmental Health Perspectives*. 1994;102(10S): 149-54.
81. Daniel LN, Mao Y, Wang TC, Markey CJ, Markey SP, Shi X, Saffiotti U. DNA Strand Breakage, Thymine Glycol Production, and Hydroxyl Radical Generation Induced by Different Samples of Crystalline Silica in Vitro. *Environmental Research*. 1995;71(1): 60-73.

82. Zhong BZ, Whong WZ, Ong TM. Detection of Mineral Dust Induced DNA Damage in Two Mammalian Cell Lines Using the Alkaline Single Cell Gel/Comet Assay. *Mutation Research*. 1997;393(3): 181-7.
83. Spiethoff A, Wesch H, Wegener K, Klimisch HJ. The Effects of Thorotrast and Quartz on the Induction of Lung Tumors in Rats. *Health Physics*. 1992;63(1): 101-10.
84. Holland LM. Animal Studies of Crystalline Silica: Results and Uncertainties. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1995;10(12): 1099-103.
85. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. *American Review of Respiratory Disease Journal*. 1976;113(5): 643-65.
86. Surgeon General. *The Health Consequences of Smoking: Cancer and Chronic Lung Disease in the Workplace*. Maryland: Public Health Services; 1985.
87. Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG. Correlation Between Radiological and Pathological Diagnosis of Silicosis: An Autopsy Population Based Study. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;24(4): 427-45.
88. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Risk of Silicosis in a Cohort of White South African Gold Miners. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;24(4): 447-57.
89. Kreiss K, Zhen B. Risk of Silicosis in a Colorado Mining Community. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996;30(5): 529-39.
90. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the Pathogenesis of Asbestosis and Silicosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157(5): 1666-80.
91. Erdogdu G, Hasirci V. An Overview of the Role of Mineral Solubility in Silicosis and Asbestosis. *Environmental Research*. 1998;78(1): 38-42.
92. Fubini B. Surface Chemistry and Quartz Hazard. *The Annals of Occupational Hygiene*, 1998;42(8): 521-30.
93. Donaldson K, Borm PJ. The Quartz Hazard: A Variable Entity. *The Annals of Occupational Hygiene*. 1998;42(5): 287-94.
94. Vallyathan V, Castranova V, Pack D, Leonard S, Shumaker J, Hubbs AF et al. Freshly Fractured Quartz Inhalation Leads to Enhanced Lung Injury and Inflammation. Potential role of free radicals. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(3): 1003-9.

95. Castranova V, Vallyathan V, Ramsey DM, McLaurin JL, Pack D, Leonard S et al. Augmentation of Pulmonary Reactions to Quartz Inhalation by Trace Amounts of Iron-containing Particles. *Environ Health Perspectives*. 1997;105(5S): 1319-24.
96. Abraham JL, Wiesenfeld SL. Two Cases of Fatal PMF in an Ongoing Epidemic of Accelerated Silicosis in Oilfield Sandblasters: Lung Pathology and Mineralogy. *The Annals of Occupational Hygiene*. 1997;41(1): 440-7.
97. Hessel P, Sluis-Cremer G, Hnizdo E, Faure M, Thomas RG, Wiles F. Progression of Silicosis in Relation to Silica Dust Exposure. *Annals of Occupational Hygiene*. 1988;32(inhaled particles VI): 689-96.
98. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK, Baskind E, Murray J. Emphysema and Airway Obstruction in Non-smoking South African Gold Miners with Long Exposure to Silica Dust. *Occupational Environmental Medicine*. 1994;51(8): 557-63.
99. Hnizdo E, Murray J, Klempman S. Lung Cancer in Relation to Exposure to Silica Dust, Silicosis and Uranium Production in South African Gold Miners. *Thorax*. 1997;52(3): 271-5.
100. Graham W, Vacek PM, Morgan WK, Muir DC, Sisco-Cheng B. Radiographic Abnormalities in Long-tenure Vermont Granite Workers and the Permissible Exposure Limit for Crystalline Silica. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*;2001;43(4): 412-7.
101. Ashe HB, Bergstrom DE. Twenty-six Years' Experience with Dust Control in the Vermont Granite Industry. *Industrial Medicine and Surgery*. 1964;33: 73-8.
102. Graham W, Ashikaga T, Hemenway D, Weaver S, O'Grady R. Radiographic Abnormalities in Vermont Granite Workers Exposed to Low Levels of Granite Dust. *Chest Journal*. 1991;100(6): 1507-14.
103. Chen W, Zhuang Z, Attfield M, Chen B, Gao P, Harrison J. Exposure to Silica and Silicosis Among Tin Miners in China: Exposure-Response Analyses and Risk Assessment. *Occupational Environmental Medicine*. 2001;58(1): 31-7.
104. Park R, Rice F, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Exposure to Crystalline Silica, Silicosis, and Lung Disease Other than Cancer in Diatomaceous Earth Industry Workers: A Quantitative Risk Assessment. *Occupational Environmental Medicine*. 2002;59(1): 36-43.

- 105.**Buchanan D, Miller B, Soutar C. Quantitative Relations Between Exposure to Respirable Quartz and Risk of Silicosis. *Occupational Environmental Medicine*. 2003;60(3): 159-64.
- 106.**Yang H, Yang L, Zhang J, Chen J. Natural Course of Silicosis in Dust-Exposed Workers. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*. 2006;26(2): 257-60.
- 107.**Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Morbidity and Mortality Weekly Report, Silicosis Mortality, Prevention, and Control*. Atlanta: CDC; 2005.
- 108.**The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). *Work-related lung disease surveillance report 2007*. Morgantown: NIOSH; 2008.
- 109.**Ng TP, Chan SL. Factors Associated with Massive Fibrosis in Silicosis. *Thorax*. 1991;46(4): 229-32.
- 110.**Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007;11(5): 474-84.
- 111.**Owens MW, Kinasewitz GT, Gonzalez E. Case Report: Sandblaster's Lung with Mycobacterial Infection. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1988;295(6): 554-7.
- 112.**Beckett W, Abraham J, Becklake M, Christiani D, Cowie R, Davis G. et al. Adverse Effects of Crystalline Silica Exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155(2): 761-8.
- 113.**Balmes J. Silica Exposure and Tuberculosis: An Old Problem with Some New Twists. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1990;32(2): 114-5.
- 114.**Althouse RB, Bang KM, Castellan RM. Tuberculosis Comortality with Silicosis-United States, 1979–1991. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*. 1995;10(12): 1037-41.
- 115.**Sherson D, Lander F. Morbidity of Pulmonary Tuberculosis Among Silicotic and Nonsilicotic Foundry Workers in Denmark. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1990;32(2): 110-3.

- 116.**Cowie RL. The Epidemiology of Tuberculosis in Gold Miners with Silicosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(5 Pt 1): 1460-2.
- 117.**Kleinschmidt I, Churchyard G. Variation in Incidences of Tuberculosis in Subgroups of South African Gold Miners. *Occupational and Environmental Medicine*. 1997;54(9): 636-41.
- 118.**Hnizdo E, Murray J. Risk of Pulmonary Tuberculosis Relative to Silicosis and Exposure to Silica Dust in South African Gold Miners. *Occupational and Environmental Medicine*. 1998;55(7): 496-502.
- 119.**Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT. Occupational Silica Exposure and Risk of Various Diseases: An Analysis Using Death Certificates from 27 States of the United States. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60(2): 122-9.
- 120.**TeWaternaude JM, Ehrlich RI, Churchyard GJ, Pemba L, Dekker K, Vermeis M et al. Tuberculosis and Silica Exposure in South African Gold Miners. *Occupational and Environmental Medicine*. 2006;63(3): 187-92.
- 121.**Charalambous S, Churchyard GJ, Murray J, De Cock KM, Corbett EL. Persistent Radiological Changes Following Miliary Tuberculosis in Miners Exposed to Silica Dust. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2001;5(11): 1044-50.
- 122.**Snider GL. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Definition and Implications of Structural Determinants of Airflow Obstruction for Epidemiology. *The American Review of Respiratory Disease*. 1989;140(3 Pt 2): S3-8.
- 123.**Chan-Yeung M, Malo J. Aetiological Agents in Occupational Asthma. *European Respiratory Journal*. 1994;7(2): 346-71.
- 124.**Erasmus LD. Scleroderma in Goldminers on the Witwatersrand with Particular Reference to Pulmonary Manifestations. *South African Journal of Laboratory Clinical Medicine*. 1957;3(3): 209-31.
- 125.**Jones RN, Turner-Warwick M, Ziskind M, Weill H. High Prevalence of Antinuclear Antibodies in Sandblasters' Silicosis. *The American Review of Respiratory Disease*. 1976;113(3): 393-5.

126. Suratt PM, Winn WC, Jr Brody AR, Bolton WK, Giles RD. Acute Silicosis in Tombstone Sandblasters. *The American Review of Respiratory Disease*. 1977;115(3): 521-9.
127. Agarwal R, Vasan RS, Singh RR, Saxena SP, Bhadoria DP, Srivastava AK et al. Trigeminal and Peripheral Neuropathy in a Patient with Systemic Sclerosis and Silicosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1987;5(4): 375-6.
128. Fukata S, Tamai, H, Nagai K, Matsubayashi S, Nagato H, Tashiro T et al. A Patient with Hereditary Spherocytosis and Silicosis Who Developed an IgA(lambda) Monoclonal Gammopathy. *Japanese Journal of Medical Science and Biology*. 1987;26(1): 81-3.
129. Yanez Diaz S, Moran M, Unamuno P, Armijo M. Silica and Trichloroethylene-induced Progressive Systemic Sclerosis. *Dermatology*. 1992;184(2): 98-102.
130. Pelmeur PL, Roos, JO, Maehle WM. Occupationally-induced Scleroderma. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1992;34(1): 20-5.
131. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nunez-Roldan A. Multiple Clinical and Biological Autoimmune Manifestations in 50 Workers After Occupational Exposure to Silica. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993;52(7): 534-8.
132. Yamamoto T, Furuse Y, Katayama I, Nishioka K. Nodular Scleroderma in a Worker Using a Silica-Containing Abrasive. *The Journal of Dermatology*. 1994;21(10): 751-4.
133. Anandan S, Othman M, Cheong I, Chin GL. Scleroderma Secondary to Silica Exposure-A Case Report. *Singapore Medical Journal*. 1995;36(5): 559-61.
134. Masson C, Audran M, Pascaretti C, Chevaller A, Subra JF, Tuchais E. Silica-associated Systemic Erythematosus Lupus or Mineral Dust Lupus? *Lupus*. 1997;6(1): 1-3.
135. Özorun K, Uçan H, Tutkak H, Caner N, Yücel M. Systemic Lupus Erythematosus Arising in a Patient with Chronic Silicosis. *Rheumatology International*. 1997;16(5): 217-8.
136. Giles RD, Sturgill BC, Suratt PM, Bolton WK. Massive Proteinuria and Acute Renal Failure in a Patient with Acute Silicoproteinosis. *American Journal of Medicine*. 1978;64(2): 336-42.

137. Hauglustaine D, Van Damme B, Daenens P, Michielsens P. Silicon Nephropathy: A Possible Occupational Hazard. *Nephron*. 1980;26(5): 219-24.
138. Bolton WK, Suratt PM, Strugill BC. Rapidly Progressive Silicon Nephropathy. *American Journal of Medicine*. 1981;71(5): 823-8.
139. Banks DE, Milutinovic J, Desnick RJ, Grabowski GA, Lapp NL, Boehlecke BA. Silicon Nephropathy Mimicking Fabry's Disease. *American Journal of Nephrology*. 1983;3(5): 279-84.
140. Slavin RE, Swedo JL, Brandes D, Gonzalez-Vitale JC, Osornio-Vargas A. Extrapulmonary Silicosis: A Clinical, Morphologic, and Ultrastructural study. *Human Pathology*. 1985;16(4): 393-412.
141. Osorio AM, Thun MJ, Novak RF, Van Cura EJ, Avner ED. Silica and Glomerulonephritis: Case Report and Review of the Literature. *American Journal of Kidney Diseases*. 1987;9(3): 224-30.
142. Bonnin A, Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chalopin JM, Rifle G. Silicosis Associated with Crescentic IgA Mesangial Nephropathy. *Nephron*. 1987;47(3): 229-30.
143. Arnalich F, Lahoz C, Picazo ML, Monereo A, Arribas JR, Martinez Ara, J. Polyarteritis Nodosa and Necrotizing Glomerulonephritis Associated with Long-Standing Silicosis. *Nephron*. 1989;51(4): 544-7.
144. Neyer U, Woss E, Neuweiler J. Wegener's Granulomatosis Associated with Silicosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1994;9(5): 559-61.
145. Wilke R, Salisbury S, Abdel-Rahman E, Brazy P. Lupus-like Autoimmune Disease Associated with Silicosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(9): 1835-8.
146. Kallenberg CG. Renal disease-Another Effect of Silica Exposure? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(7): 1117-9.
147. Wilke RA. Occupational Exposure to Silica and End-Stage Renal Disease. *The Journal of the American Medical Association*. 1997;278(7): 546-7.
148. Mulloy KB. Silica Exposure and Systemic Vasculitis. *Environmental Health Perspectives*. 2003;111(16): 1933-8.

149. Otsuki T, Sakaguchi H, Tomokuni A, Aikoh T, Matsuki T, Kawakami Y. Soluble Fas mRNA is Dominantly Expressed in Cases with Silicosis. *Immunology*. 1998;94(2): 258-62.
150. Hausteiner UF, Andereggs U. Silica Induced Scleroderma-Clinical and Experimental Aspects. *The Journal of Rheumatology*. 1998;25(10): 1917-26.
151. Goldsmith DF. Research and Policy Implications of IARC's Classification of Silica as a Group 1 Carcinogen, Indoor and Built Environment. 1999;8(2): 136-42.
152. International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. [Internet]. 2016. [Erişim Tarihi 1 Haziran 2016]. Erişim adresi: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
153. Costello J, Graham WG. Vermont Granite Workers' Mortality Study. *American Journal of Industrial Medicine*. 1988;13(4): 483-97.
154. Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung Cancer Risk Among Refractory Brick Workers Exposed to Crystalline Silica: A Retrospective Cohort Study. *Epidemiology*. 1991;2(4): 299-305.
155. Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H. Increased Incidence of Lung and Skin Cancer in Finnish Silicotic Patients. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1994;36(6): 616-22.
156. Costello J, Castellan RM, Swecker GS, Kullman GJ. Mortality of a Cohort of U.S. Workers Employed in the Crushed Stone Industry, 1940-1980. *American Journal of Industrial Medicine*. 1995;27(5): 625-40.
157. Dong D, Xu G, Sun Y, Hu P. Lung Cancer Among Workers Exposed to Silica Dust in Chinese Refractory Plants. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995;21(2S): 69-72.
158. Amandus HE, Shy C, Castellan RM, Blair A, Heineman EF. Silicosis and Lung Cancer Among Workers in North Carolina Dusty Trades. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995;21(2S): 81-3.
159. Meijers JM, Swaen GM, Slangen JJ. Mortality and Lung Cancer in Ceramic Workers in The Netherlands: Preliminary Results. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996;30(1): 26-30.

160. Castranova V. Signaling Pathways Controlling the Production of Inflammatory Mediators in Response to Crystalline Silica Exposure: Role of Reactive Oxygen/Nitrogen Species, *Free Radical Biology & Medicine*. 2004;37(7): 916-25.
161. Johnston CJ, Driscoll KE, Finkelstein JN, Baggs R, O'Reilly MA, Carter J et al. Pulmonary Chemokine and Mutagenic Responses in Rats After Subchronic Inhalation of Amorphous and Crystalline Silica. *Toxicological Sciences*. 2000;56(2): 405-13.
162. Katsnelson BA, Mokronosova KA. Non-Fibrous Mineral Dusts and Malignant Tumors: An Epidemiological Study of Mortality. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1979;21(1): 15-20.
163. Sparks PJ, Wegman DH. Cause of Death Among Jewelry Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1980;22(11): 733-6.
164. Radford EP, Renard KG. Lung Cancer in Swedish Iron Miners Exposed to Low Doses of Radon Daughters. *The New England Journal of Medicine*. 1984;310(23): 1485-94.
165. Stubbs HA, Harris J, Spear RC. A Proportionate Mortality Analysis of California Agricultural Workers, 1978-1979. *American Journal of Industrial Medicine*. 1984;6(4): 305-20.
166. Lawler AB, Mandel JS, Schuman LM, Lubin JH. A Retrospective Cohort Mortality Study of Iron Ore (Hematite) Miners in Minnesota. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1985;27(7): 507-17.
167. Blair A, Malke H, Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K. Cancer Among Farmers. A review. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1985;11(6): 397-407.
168. Mur JM, Meyer-Bisch C, Pham QT, Massin N, Moulin JJ, Cavelier C et al. Risk of Lung Cancer Among Iron Ore Miners: A Proportional Mortality Study of 1,075 Deceased Miners in Lorraine, France. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1987;29(9): 762-8.
169. Dubrow R, Gute DM. Cause-specific Mortality Among Rhode Island Jewelry Workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1987;12(5): 579-93.

170. Kusiak R, Liss GM, Gailitis MM. Cor Pulmonale and Pneumoconiotic Lung Disease: An Investigation Using Hospital Discharge Data. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;24(2): 161-73.
171. Hayes RB, Dosemeci M, Riscigno M, Blair A. Cancer Mortality Among Jewelry Workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1993;24(6): 743-51.
172. Cocco P, Ward MH, Buiatti E. Occupational Risk Factors for Gastric Cancer: An Overview. *Epidemiologic Reviews*. 1996;18(2): 218-34.
173. Decoufle P, Wood DJ. Mortality Patterns Among Workers in a Gray Iron Foundry. *American Journal of Industrial Medicine*. 1979;109(6): 667-75.
174. Steenland K, Beaumont J. A Proportionate Mortality Study of Granite Cutters. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;9(2): 189-201.
175. Silverstein M, Maizlish N, Park R, Silverstein B, Brodsky L, Mirer F. Mortality Among Ferrous Foundry Workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1986;10(1): 27-43.
176. Forastiere F, Lagorio S, Michelozzi P, Perucci CA, Axelson O. Mortality Pattern of Silicotic Subjects in the Latium Region, Italy. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989;46(12): 877-80.
177. Kneller RW, Gao YT, McLaughlin JK, Gao RN, Blot WJ, Liu MH, et al. Occupational Risk Factors for Gastric Cancer in Shanghai, China. *American Journal of Industrial Medicine*. 1990;18(1): 69-78.
178. Amandus HE, Shy C, Wing S, Blair A, Heineman EF. Silicosis and Lung Cancer in North Carolina Dusty Trades Workers. *American Journal of Industrial Medicine*. 1991;20(1): 57-70.
179. Chen J, McLaughlin JK, Zhang JY, Stone BJ, Luo J, Chen RA, et al. Mortality Among Dust-Exposed Chinese Mine and Pottery Workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 1992;34(3): 311-6.
180. Fu H, Jing X, Yu S, Gu X, Wu K, Yang J, et al. Quantitative Risk Assessment for Lung Cancer from Exposure to Metal Ore Dust. *Biomedical and Environmental Sciences*. 1992;5(3): 221-8.
181. Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, Ojajdrvi A. Pancreatic Cancer and Occupational Exposures. *Epidemiology*. 1995;6(5): 498-502.

182. Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. Diet and Other Risk Factors for Cancer of the Salivary Glands: A Population-Based Case-Control Study. *International Journal of Cancer*. 1996;67(2): 194-8.
183. Xu Z, Pan GW, Liu LM, Brown LM, Guan DX, Xiu Q, et al. Cancer Risks Among Iron and Steel Workers in Anshan, China, Part I: Proportional Mortality Ratio Analysis. *American Journal of Industrial Medicine*. 1996;30(1): 1-6.
184. Rafnsson V, Gunnarsdóttir H. Lung Cancer Incidence Among an Icelandic Cohort Exposed to Diatomaceous Earth and Cristobalite. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1997;23(3): 187-92.
185. Rafnsson V, Gunnarsdottir H, Kilunen M. Risk of Lung Cancer Among Masons in Iceland. *Occupational and Environmental Medicine* 1997;54: 184-8.
186. Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, et al. Nested Case-Control Study of Esophageal Cancer in Relation to Occupational Exposure to Silica and Other Dusts. *American Journal of Industrial Medicine*. 1999;35(3): 272-80.
187. Carta P, Aru G, Manca P. Mortality from Lung Cancer Among Silicotic Patients in Sardinia: An Update Study with 10 More Years of Follow Up. *Occupational and Environmental Medicine*. 2001;58(12): 786-93.
188. Hochstein P, Atallah AS. The Nature of Oxidants and Antioxidant Systems in the Inhibition of Mutation and Cancer. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1988;202(2): 363-75.
189. Halliwell B, Gutteridge JM. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York: Oxford University Press; 2015.
190. Halliwell B. Oxidants and Human Disease: Some New Concepts. *The FASEB Journal*. 1987;1(5): 358-64.
191. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Source, Biochemistry, and Role in Human Disease. *The American Journal of Medicine*. 1991;91(3): S14-S22.
192. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA Damage: Mechanisms, Mutation, and Disease. *The FASEB Journal*. 2003;17(10): 1195-214.
193. Evans MD, Cooke MS. Factors Contributing to the Outcome of Oxidative Damage to Nucleic Acids. *Bioessays*. 2004;26(5): 533-42.

194. Imlay JA. Pathways of Oxidative Damage. *Annual Reviews in Microbiology*. 2003;57(1): 395-418.
195. Laitonjam WS. Natural antioxidants (NAO) of Plants Acting as Scavengers of Free Radicals. Atta-ur R, editors. *Studies in Natural Products Chemistry*. Amsterdam: Elsevier; 2012.
196. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of Free Radicals and Catalytic Metal Ions in Human Disease: An Overview. *Methods in Enzymology*. 1990;186: 1-85.
197. Dizdaroğlu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(3): 225-42.
198. Dizdaroğlu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. Free Radical-induced Damage to DNA: Mechanisms and Measurement. *Free Radical Biology and Medicine*. 2002;32(11): 1102-5.
199. Allen R, Tresini M. Oxidative Stress and Gene Regulation. *Free Radical Biology and Medicine*. 2000;28(3): 463-99.
200. Michikawa Y, Mazzucchelli F, Bresolin N, Scarlato G, Attardi G. Aging-dependent Large Accumulation of Point Mutations in the Human mtDNA Control Region for Replication. *Science*. 1999;286(5440): 774-9.
201. Matés JM, Sánchez-Jiménez FM. Role of Reactive Oxygen Species in Apoptosis: Implications for Cancer Therapy. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2000;32(2): 157-70.
202. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Role in Inflammatory Disease and Progression to Cancer. *Biochemical Journal*. 1996;313(Pt 1): 17-29.
203. Pilger A, Rudiger HW. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of Oxidative DNA Damage Related to Occupational and Environmental Exposures. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2006;80(1): 1-15.
204. Dizdaroğlu M, Jaruga P. Mechanisms of Free Radical-induced Damage to DNA. *Free Radical Research*. 2012;46(4): 382-419.
205. Kroese LJ, Scheffer PG. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(11): 1-8.

- 206.** McDorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA Damage from Potassium Bromate Exposure in Long-Evans Rats is not Enhanced by a Mixture of Drinking Water Disinfection by-products. *Chemico-biological Interactions*. 2005;152(2): 107-17.
- 207.** Dizdaroglu M. Chemical Determination of Oxidative DNA Damage by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Methods in Enzymology*. 1994;234: 16.
- 208.** De Martinis BS, de Lourdes Pires Bianchi M. Methodology for Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Analysis by HPLC with Electrochemical Detection. *Pharmacological Research*. 2002;46(2): 129-31.
- 209.** Yokuş B, Çakır DÜ. İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2002;22(5): 535-43.
- 210.** Helbock HJ, Beckman KB, Ames BN. 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as Biomarkers of Oxidative DNA Damage. *Methods in Enzymology*. 1988;300: 156-66.
- 211.** Yin B, Whyatt RM, Perera FP, Randall MC, Cooper TB, Santella RM. Determination of 8-hydroxydeoxyguanosine by an Immunoaffinity Chromatography-Monoclonal Antibody-based ELISA. *Free Radical Biology & Medicine*. 1995;18(6): 1023-32.
- 212.** Hattori Y, Nishigori C, Tanaka T, Uchida K, Nikaido O, Osawa T, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine is Increased in Epidermal Cells of Hairless Mice After Chronic Ultraviolet B Exposure. *Journal of Investigative Dermatology*. 1996;107(5): 733-7.
- 213.** 5510 Sayılı Sosyal Sağlık Sigortası ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. 26200 Sayılı Resmi Gazete; 2006.
- 214.** Tozla Mücadele Yönetmeliği. 28812 Sayılı Resmi Gazete; 2013.
- 215.** Occupational Safety & Health Administration (OSHA). Silica, Crystalline Quartz (Respirable Fraction). [İnternet]. 2012. [Erişim tarihi 1 Haziran 2016]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dts/chemicalsampling/data/CH_266740.html
- 216.** Industrial Minerals (IMA Europe). Occupational Exposure Limits in mg/m³ 8 hours TWA–Respirable dust- in EU 27¹ + Norway & Switzerland. [İnternet].

2010. [Erişim tarihi 10 Haziran 2016]. Erişim adresi: http://www.ima-europe.eu/sites/ima-europe.eu/files/publications/OEL_FULL_TABLE_May_2010_Europe.pdf
- 217.** Occupational Safety & Health Administration (OSHA). OSHA's Final Rule to Protect Workers from Exposure to Respirable Crystalline Silica. [İnternet]. 2016. [Erişim tarihi 15 Haziran 2016]. Erişim adresi: <https://www.osha.gov/silica/>
- 218.** Occupational Safety & Health Administration (OSHA). Permissible Exposure Limits for Silica. [İnternet]. 2016. [Erişim tarihi 20 Haziran 2016]. Erişim adresi: https://www.osha.gov/dsg/etools/silica/compare_to_limit/pel/pel.html
- 219.** İş Sağlığı ve G¼venlięine İlişkin Tehlike Sınıfları Listesi Tebliği. 27417 Sayılı Resmi Gazete; 2009.
- 220.** Sosyal Sigorta Sağlık İşlemleri T¼z¼ę¼. 14223 Sayılı Resmi Gazete; 1972.
- 221.** Çalışma ve Sosyal G¼venlik Bakanlığı. Meslek Hastalıkları Rehberi. Ankara: Çalışma ve Sosyal G¼venlik Bakanlığı; 2013.
- 222.** Sosyal G¼venlik Kurumu. 2014 Yılı İstatistik Yıllığı. Ankara: Sosyal G¼venlik Kurumu; 2015.
- 223.** Ostling O, Johanson K. Microelectrophoretic Study of Radiation-induced DNA Damages in Individual Mammalian Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984;123(1): 291-8.
- 224.** Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A Simple Technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells. *Experimental Cell Research*. 1988;175(1): 184-91.
- 225.** Cemeli E, Baumgartner A, Anderson D. Antioxidants and the Comet Assay. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2009;681(1): 51-67.
- 226.** McArt DG, McKerr G, Howard CV, Saetzler K, Wasson GR. Modelling the Comet Assay. *Biochemical Society Transactions*. 2009;37(4): 914-7.
- 227.** Collins AR, Dobson VL, Duřinská M, Kennedy G, řtětina R. The Comet Assay: What Can It Really Tell Us? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1997;375(2): 183-93.

- 228.** Angelis KJ, Dusinska M, Collins AR. Single Cell Gel Electrophoresis: Detection of DNA Damage at Different Levels of Sensitivity. *Electrophoresis*. 1999;20(10): 2133-8.
- 229.** Tice R, Agurell E, Anderson D, Burlinson B, Hartmann A, Kobayashi H, et al. Single Cell Gel/Comet Assay: Guidelines for in vitro and in vivo Genetic Toxicology Testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2000;35(3): 206-21.
- 230.** Gichner T, Mukherjee A, Veleminsky J. DNA Staining with the Fluorochromes EtBr, DAPI and YOYO-1 in the Comet Assay with Tobacco Plants After Treatment with Ethyl Methanesulphonate, Hyperthermia and DNase-I. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;605(1-2): 17-21.
- 231.** Kumaravel TS, Jha AN. Reliable Comet Assay Measurements for Detecting DNA Damage Induced by Ionising Radiation and Chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006;605(1-2):7-16
- 232.** Burlinson B, Tice RR, Speit G, Agurell E, Brendler-Schwaab SY, Collins AR, et al. Fourth International Workgroup on Genotoxicity Testing: Results of the in vivo Comet Assay Workgroup. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2007;627(1): 31-5.
- 233.** Kumaravel TS, Vilhar B, Faux SP, Jha AN. Comet Assay Measurements: A Perspective. *Cell Biology and Toxicology*. 2009;25(1): 53-64.
- 234.** Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Guidelines for the Testing of Chemicals-In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay. Paris: OECD; 2014.
- 235.** Olive P, Wlodek D, Durand R, Banath J. Factors Influencing DNA Migration from Individual Cells Subjected to Gel Electrophoresis. *Experimental Cell Research*. 1992;198(2): 259-67.
- 236.** Olive PL, Banáth JP, Durand RE. Heterogeneity in Radiation-Induced DNA Damage and Repair in Tumor and Normal Cells Measured Using the "Comet" Assay. *Radiation Research*. 1990;122(1): 86-94.

237. Tice RR, Strauss GH. Assessment of Radiation-Induced DNA Damage in Human Blood Lymphocytes Using the Single-Cell Gel Electrophoresis Technique. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1992;271(3): 243-52.
238. Faust F, Kassie F, Knasmüller S, Boedecker RH, Mann M, Mersch-Sundermann V. The Use of the Alkaline Comet Assay with Lymphocytes in Human Biomonitoring Studies. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2004;566(3): 209-29.
239. Singh NP, Danner DB, Tice RR, McCoy MT, Collins GD, Schneider EL. Abundant Alkali-Sensitive Sites in DNA of Human and Mouse Sperm. *Experimental Cell Research*. 1989;184(2): 461-70.
240. Singh NP, Danner DB, Tice RR, Brant L, Schneider EL. DNA Damage and Repair with Age in Individual Human Lymphocytes. *Mutation Research/DNAging*. 1990;237(3): 123-30.
241. Hartmann A, Plappert U, Raddata K, Grünert-Fuchs M, Speit G. Does Physical Activity Induce DNA Damage? *Mutagenesis*. 1994;9(3): 269-72.
242. Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Microgel Electrophoresis Assay (Comet Test) and SCE Analysis in Human Lymphocytes from 100 Normal Subjects. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1994;307(1): 323-33.
243. Anderson D. Factors That Contribute to Biomarker Responses in Humans Including a Study in Individuals Taking Vitamin C Supplementation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2001;480-481: 337-347.
244. Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. The Comet Assay: A Comprehensive Review. *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*. 1995;339(1): 37-59.
245. Uno Y, Kojima H, Omori T, Corvi R, Honma M, Schechtman LM, et al. JaCVAM-Organized International Validation Study of the in vivo Rodent Alkaline Comet Assay for Detection of Genotoxic Carcinogens: II. Summary of Definitive Validation Study Results. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2015;786-788: 45-76.

246. Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E et al. Buccal Micronucleus Cytome Assay. *Nature Protocols*. 2009;4(6): 825-37.
247. Şekeroğlu V, Atlı-Şekeroğlu Z. Genotoksik Hasarın Belirlenmesinde Mikronükleus Testi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011;68(4): 241-52.
248. Fenech M. The in vitro Micronucleus Technique. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2000;455(1): 81-95.
249. Demirel S, Zamani AG. Mikronükleus Tekniği ve Kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*. 2002;12(3): 123-7.
250. Autrup H, Seremet T, Arenholt D, Dragsted L, Jepsen A. Metabolism of Benzo [a] pyrene by Cultured Rat and Human Buccal Mucosa Cells. *Carcinogenesis*. 1985;6(12): 1761-5.
251. Liu Y, Sundqvist K, Belinsky SA, Castonguay A, Tjälve H, Grafstrom RC. Metabolism and Macromolecular Interaction of the Tobacco-Specific Carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Cultured Explants and Epithelial Cells of Human Buccal Mucosa. *Carcinogenesis*. 1993;14(11): 2383-8.
252. Vondracek M, Xi Z, Larsson P, Baker V, Mace K, Pfeifer A, et al. Cytochrome P450 Expression and Related Metabolism in Human Buccal Mucosa. *Carcinogenesis*. 2001;22(3): 481-8.
253. Spivack SD, Hurteau GJ, Jain R, Kumar SV, Aldous KM, Gierthy JF, et al. Gene-Environment Interaction Signatures by Quantitative mRNA Profiling in Exfoliated Buccal Mucosal Cells. *Cancer Research*. 2004;64(18): 6805-13.
254. Rosin MP. The Use of the Micronucleus Test on Exfoliated Cells to Identify Anti-clastogenic Action in Humans: A Biological Marker for the Efficacy of Chemopreventive Agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1992;267(2): 265-76.
255. Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, et al. The Micronucleus Assay in Human Buccal Cells as a Tool for Biomonitoring DNA Damage: The HUMN Project Perspective on Current

- Status and Knowledge Gaps. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2008;659(1–2): 93-108.
- 256.** Moore LE, Warner ML, Smith AH, Kalman D, Smith MT. Use of the Fluorescent Micronucleus Assay to Detect the Genotoxic Effects of Radiation and Arsenic Exposure in Exfoliated Human Epithelial Cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 1996;27(3): 176-84.
- 257.** Casartelli G, Monteghirfo S, De Ferrari M, Bonatti S, Scala M, Toma S. et al. Staining of Micronuclei in Squamous Epithelial Cells of Human Oral Mucosa. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*. 1997;19(6): 475-81.
- 258.** Nersesyan A, Kundi M, Atefie K, Schulte-Hermann R, Knasmuller S. Effect of Staining Procedures on the Results of Micronucleus Assays with Exfoliated Oral Mucosa Cells. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006;15(10): 1835-40.
- 259.** Tolbert PE, Shy CM, Allen JW. Micronuclei and Other Nuclear Anomalies in Buccal Smears: Methods Development. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*. 1992;271(1): 69-77.
- 260.** Bonassi S, Fenech M, Lando C, Lin YP, Ceppi M, Chang WP, et al. HUMAN MicroNucleus Project: International Database Comparison for Results with the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay in Human Lymphocytes: I. Effect of Laboratory Protocol, Scoring Criteria, and Host Factors on the Frequency of Micronuclei. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2001;37(1): 31-45.
- 261.** Shibamoto Y, Streffer C, Fuhrmann C, Budach V. Tumor Radiosensitivity Prediction by the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay. *Radiation Research*. 1991;128(3): 293-300.
- 262.** Fenech M, Rinaldi J. A Comparison of Lymphocyte Micronuclei and Plasma Micronutrients in Vegetarians and Non-Vegetarians. *Carcinogenesis*. 1995;16(2): 223-30.
- 263.** Kirsch-Volders M, Elhajouji A, Cundari E, Van Hummelen P. The in vitro Micronucleus Test: A Multi-Endpoint Assay to Detect Simultaneously Mitotic Delay, Apoptosis, Chromosome Breakage, Chromosome Loss and Non-disjunction. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 1997;392(1): 19-30.

- 264.** Scott D, Barber J, Levine E, Burrill W, Roberts SA. Radiation-Induced Micronucleus Induction in Lymphocytes Identifies a High Frequency of Radiosensitive Cases Among Breast Cancer Patients: A Test for Predisposition? *British Journal of Cancer*. 1998;77(4): 614-20.
- 265.** Stich HF, Curtis JR, Parida BB. Application of the Micronucleus Test to Exfoliated Cells of High Cancer Risk Groups: Tobacco Chewers. *International Journal of Cancer*. 1982;30(5): 553-9.
- 266.** Stich HF, Rosin MP. Quantitating the Synergistic Effect of Smoking and Alcohol Consumption with the Micronucleus Test on Human Buccal Mucosa Cells. *International Journal of Cancer*. 1983;31(3): 305-8.
- 267.** Stich HF, Rosin MP, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK. Remission of Oral Leukoplakias and Micronuclei in Tobacco/Betel Quid Chewers Treated with Beta-Carotene and with Beta-Carotene Plus Vitamin A. *International Journal of Cancer*. 1988;42(2): 195-199.
- 268.** Kashyap B, Reddy PS. Micronuclei Assay of Exfoliated Oral Buccal Cells: Means to Assess the Nuclear Abnormalities in Different Diseases. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2012;8(2): 184-91
- 269.** Rosin MP, German J. Evidence for Chromosome Instability in vivo in Bloom Syndrome: Increased Numbers of Micronuclei in Exfoliated Cells. *Human Genetics*. 1985;71(3): 187-91.
- 270.** Thomas P, Harvey S, Gruner T, Fenech M. The Buccal Cytome and Micronucleus Frequency is Substantially Altered in Down's Syndrome and Normal Ageing Compared to Young Healthy Controls. *Mutation Research*. 2008;638(1-2): 37-47.
- 271.** Mizushima Y, Kan S, Yoshida S, Sasaki S, Aoyama S, Nishida T. Changes in Urinary Levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine Due to Aging and Smoking. *Geriatrics & Gerontology International*. 2001;1(1-2): 52-5.
- 272.** International Labor Organisation (ILO). Guidelines for the Use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Geneva: ILO; 2011.
- 273.** Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R. Standardization of Spirometry-2005 Update. *European Respiratory Journal*. 2005;26(2): 319-38.

- 274.** Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: GINA Executive Summary. *European Respiratory Journal*. 2008;31(1): 143-78.
- 275.** Burgess WA. *Recognition of Health Hazards in Industry; A Review of Materials and Processes*. New York:John Wiley & Sons; 1995.
- 276.** Cavariani F, Di Pietro A, Miceli M, Forastiere F, Biggeri A, Scavalli P, et al. Incidence of Silicosis Among Ceramic Workers in Central Italy. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1995;21(2): 58-62.
- 277.** Halder A, De M. Increase in DNA Damage in Lymphocytes and Micronucleus Frequency in Buccal Cells in Silica-exposed Workers. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2012;16(1): 34-7.
- 278.** Balamuralikrishnan B, Balachandar V, Subramaniam MD, Alagumuthu KK, Sureshkumar S, Arun M, et al. Assessment of Genotoxic and Humoral Immune System Alterations in Silica Exposed Workers from Pottery Industries in South India. *Stochastic Environmental Research and Risk Assessment*. 2014;28(7): 1801-14.
- 279.** Sellappa S, Prathyumnann S, Balachandar V. DNA Damage Induction and Repair Inhibition Among Building Construction Workers in South India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010;11(4): 875-80.
- 280.** Villarini M, Moretti M, Fatigoni C, Agea E, Dominici L, Mattioli A, et al. Evaluation of Primary DNA Damage, Cytogenetic Biomarkers and Genetic Polymorphisms for CYP1A1 and GSTM1 in Road Tunnel Construction Workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 2008;71(21): 1430-9.
- 281.** Kawami M, Ebihara I. Cytogenetic Damage and Cell-mediated Immunity in Pneumoconiosis. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 1999;19(1-2): 103-8.
- 282.** Sobti RC, Bhardwaj DK. Cytogenetic damage and occupational exposure. *Environmental Research*. 1991;56(1): 25-30.
- 283.** Başaran N, Shubair M, Ündeğer Ü, Canpınar H, Kars A. Alterations in Immune Parameters in Foundry and Pottery Workers. *Toxicology*. 2002;178(2): 81-8.

- 284.** Başaran N, Shubair M, Undeger U, Kars A. Monitoring of DNA Damage in Foundry and Pottery Workers Exposed to Silica by the Alkaline Comet Assay. *American Journal of Industrial Medicine*. 2003;43(6): 602-10.
- 285.** Carlsten C, De Roos A, Kaufman J, Checkoway H, Wener M, Seixas N. Cell Markers, Cytokines, and Immune Parameters in Cement Mason Apprentices. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(1): 147-53.
- 286.** Demircigil GC, Coskun E, Vidinli N, Erbay Y, Yilmaz M, Cimrin A, et al. Increased Micronucleus Frequencies in Surrogate and Target Cells from Workers Exposed to Crystalline Silica-containing Dust. *Mutagenesis*. 2010;25(2): 163-9.
- 287.** Abdelatty M, Ebeid M, Salem T. Epidemiological Study on the Effect of Ceramic Dust on Egyptian Worker Health. *The Medical Journal of Cairo University*. 2014;82(2): 169-75.
- 288.** Zhang Z, Shen H-M, Zhang Q-F, Ong C-N. Involvement of Oxidative Stress in Crystalline Silica-induced Cytotoxicity and Genotoxicity in Rat Alveolar Macrophages. *Environmental Research*. 2000;82(3): 245-52.
- 289.** Pilger A, Germadnik D, Schaffer A, Theiler A, Pils P, Sluka F, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine in Leukocyte DNA and Urine of Quartz-exposed Workers and Patients with Silicosis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2000;73(5): 305-10.
- 290.** Peluso ME, Munnia A, Giese RW, Chellini E, Ceppi M, Capacci F. Oxidatively Damaged DNA in the Nasal Epithelium of Workers Occupationally Exposed to Silica Dust in Tuscany Region, Italy. *Mutagenesis*. 2015;30(4): 519-25.
- 291.** Schins RP, Schilderman PA, Borm PJ. Oxidative DNA Damage in Peripheral Blood Lymphocytes of Coal Workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1995;67(3): 153-7.
- 292.** Şakar A, Kaya E, Çelik P, Gencer N, Temel O, Yaman N, vd. Seramik Fabrikası İşçilerinde Silikozis. *Tüberküloz ve Toraks*. 2005;53: 148-55.
- 293.** Kuempel E, Attfield M, Vallyathan V, Lapp N, Hale J, Smith R, et al. Pulmonary Inflammation and Crystalline Silica in Respirable Coal Mine Dust: Dose Response. *Journal of Biosciences*. 2003;28(1): 61-9.

294. Polatlı M, Türkan H, Akdilli A, Çildağ O. Kuvars İşçilerinde Silikozis Riski. Solunum Hastalıkları. 2001;12: 90-5.
295. Tornling G, Hogstedt C, Westerholm P. Lung Cancer Incidence Among Swedish Ceramic Workers with Silicosis. IARC Scientific Publications. 1990;97: 113-9.
296. Lynge E, Kurppa K, Kristofersen L, Malker H, Sauli H. Occupational Groups Potentially Exposed to Silica Dust: A Comparative Analysis of Cancer Mortality and Incidence Based on the Nordic Occupational Mortality and Cancer Incidence Registers. IARC Scientific Publications. 1990;97: 7-20.
297. Attfield MD, Costello J. Quantitative Exposure-response for Silica Dust and Lung Cancer in Vermont Granite Workers. American Journal of Industrial Medicine. 2004;45(2): 129-38.
298. Vacek PM, Verma DK, Graham WG, Callas PW, Gibbs GW. Mortality in Vermont Granite Workers and Its Association with Silica Exposure. Occupational and Environmental Medicine. 2011;68(5): 312-8.
299. Cassidy A, Mannelje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational Exposure to Crystalline Silica and Risk of Lung Cancer: A Multicenter Case–Control Study in Europe. Epidemiology. 2007;18(1): 36-43.
300. Forastiere F, Goldsmith DF, Sperati A, Rapiti E, Miceli M, Cavariani F, et al. Silicosis and Lung Function Decrements Among Female Ceramic Workers in Italy. American Journal of Epidemiology. 2002;156(9): 851-6.
301. Finkelstein M, Kusiak R, Suranyi G. Mortality Among Miners Receiving Workmen's Compensation for Silicosis in Ontario: 1940-1975. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 1982;24(9): 663-7.
302. Finkelstein M, Liss GM, Krammer F, Kusiak RA. Mortality Among Workers Receiving Compensation Awards for Silicosis in Ontario 1940-85. British Journal of Industrial Medicine. 1987;44(9): 588-94.
303. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational Dust Exposure and the Risk of Laryngeal Cancer in Turkey. Scandinavian Journal of Work, Environment & Health. 2002;28(4): 278-84.
304. Hertzberg VS, Rosenman KD, Reilly MJ, Rice CH. Effect of Occupational Silica Exposure on Pulmonary Function. Chest Journal. 2002;122(2): 721-8.

- 305.** Sakhvidi MJ, Biabani Ardekani J, Firoozichahak A, Zavarreza J, Hajaghazade M, Mostaghaci M, et al. Exhaled Breath Malondialdehyde, Spirometric Results and Dust Exposure Assessment in Ceramics Production Workers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2015;28(1): 81-9.
- 306.** Halvani G, Zare M, Halvani A, Barkhordari A. Evaluation and Comparison of Respiratory Symptoms and Lung Capacities in Tile and Ceramic Factory Workers of Yazd. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*. 2008;59(3): 197-204.
- 307.** Çımrın A.H. SC, Kıyak F., Ceylan E., Kurtar N., İtil O., Alkan Y., Günay T. Seramik Fabrikası Çalışanlarında Solunumsal Bulgular ve Silikozis Sıklığı. *Tüberküloz ve Toraks*. 1999;47(4): 456-62.
- 308.** Aziz HM, Ahmed SB, Saleh IA. Respiratory Hazards Among Egyptian Ceramics Workers. *Researcher*. 2010;2(6): 65-73.
- 309.** Liao CM, Wu BC, Cheng YH, You SH, Lin YJ, Hsieh NH. Ceramics Manufacturing Contributes to Ambient Silica Air Pollution and Burden of Lung Disease. *Environmental Science and Pollution Research*. 2015;22(19): 15067-79.
- 310.** Karadağ ÖK, Akkurt İ, Önal B, Altınörs M, Bilir N, Ersoy N, vd. Taş Ocakları İşçilerinde Silikozis ve Solunumsal Bulgular. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2001;49(1): 73-80.
- 311.** Churchyard G, Ehrlich R, Pemba L, Dekker K, Vermeijs M, White N, et al. Silicosis Prevalence and Exposure-response Relations in South African Goldminers. *Occupational and Environmental Medicine*. 2004;61(10): 811-6.
- 312.** Mundt KA, Birk T, Parsons W, Borsch-Galetke E, Siegmund K, Heavner K, et al. Respirable Crystalline Silica Exposure–response Evaluation of Silicosis Morbidity and Lung Cancer Mortality in the German Porcelain Industry Cohort. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2011;53(3): 282-9.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Silikozisi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
		<input type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>	20.10.2014 imza tarihli	
	<input checked="" type="checkbox"/>	22.09.2014 ve 20.10.2014 imza tarihli	
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014 / 11 – 10 (KA-14038) Onay Tarihi: 20.11.2014 (İlk değerlendirme tarihi: 07.08.2014)		
	Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Merve BACANLI'nın sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof. Dr. Nürşen BAŞARAN, Ecz. Hatice Gül GÖKTAŞ, Ecz. Dilek DERİN TOKAÇ, Doç. Dr. Ömer Hınc YILMAZ, Dr. Ceylan BAL ve Dr. Engin TUTKUN ile birlikte çalışacakları "Silikozisi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi" başlıklı proje öneri dosyası ile ilgili belge ve dökümanlar, araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, araştırmann/çalışmanın gerçekleştirilmesinde tıbbi etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. Çalışma kapsamının ilaç dışı olması nedeniyle ilaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer almamakta ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmemektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. F. Alev TÜRKER				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım*	İmza
Prof. Dr. F. Alev Türker Başkan	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zafer Çehreli, Başkan Yardımcısı	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Gümrük	Çocuk Sağl. ve Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Sağl. ve Hst. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ecz. F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nürten Akarsu	Tıbbi Genetik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	Ankara Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ümit Yaşar	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyostatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

Ek-1. (devam) Etik Kurul Onayı

619

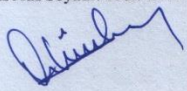
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Silikozi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 06100 Altındağ / ANKARA
	TELEFON	+90 (312) 305 1082
	FAKS	+90 (212) 310 0580
	E-POSTA	klinetik@hacettepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Merve BACANLI		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Farmasötik Toksikoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	Yoktur		
	DESTEKLEYİCİ	TÜBİTAK		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Yoktur		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>	
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>		
Diğer ise belirtiniz: Silikozis hastası seramik üretiminde çalışan bireylerin maruz kaldıkları toz ve diğer kimyasalların neden olduğu olası toksik etkilerin değerlendirilmesi ve özellikle oksidatif stres ve genotoksosite nedeniyle oluşan birçok kronik hastalığın istenmeyen etkileri göz önüne alındığında, seramik üretiminde çalışan bireylerdeki risklerin değerlendirilmesi ve bu bireylerin ileri yaşamlarını iyi bir şekilde geçirmesi için koruyucu önlemlerin belirlenmesi amaçlanmaktadır.				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21/07/2014	1.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21/07/2014	1.1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. F. Alev TÜRKER
İmza: 

Not: Etik Kurul Başkanı'nın her sayfada imzası yer almalıdır.

EKLER

Ek-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Çalışmanın Adı: Silikozisi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Merve BACANLI

Diğer Araştırmacıların Adı: Nurşen BAŞARAN, Hatice Gül GÖKTAŞ, Dilek DERİN TOKAÇ, Ömer Hınç YILMAZ, Ceylan BAL, Engin TUTKUN

“**Silikozisi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi**” isimli çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amacı ile yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Açıklama:

Yer kabuğunun esas elemanı olan silika, başlıca granit, çakmak taşı, kuvars kaya ve taşlarında bulunur. Silika moleküllerinin bir araya gelmesi ile oluşan kristal formları kuvars, tridimit ve kristobalit olarak isimlendirilir. Yeraltından çıkarılan cevher ne olursa olsun çok miktarda silisyum dioksit (SiO_2 ; silika) ile karışmış durumdadır.

Silikozis, silika olarak bilinen kristal yapıdaki SiO_2 'nin inhalasyonuna bağlı olarak gelişen mesleksel bir akciğer hastalığıdır. Kristal yapıdaki silika tozlarının solunması, akciğerde bu tozların birikmesine ve çeşitli reaksiyonlar sonucu akciğerde fibrozis gelişmesine neden olur. Silikozis gelişiminde silikanın kristal yapısı, ortamdaki silika yoğunluğu, maruziyet süresi gibi faktörler rol oynamaktadır. Silika kristallerine maruziyet, koruyucu tedbirlerin alınmadığı taş ocaklarında ve maden ocaklarında,

tünel kazılması, madenin işlenmesi ve öğütülmesi, kayaların delinmesi ve kırılması gibi işlemler sırasında meydana gelmektedir. Silikozis açısından riskli diğer işler yine kum, kaya, taş veya madenlerin kullanıldığı ya da işlendiği dökümcülük, cam sanayi, seramik ve çanak çömlek yapımı, kiremit, çimento üretimi ve kumlama işlemleridir. Silikaya maruziyet derecesine göre hastalık akut, hızlanmış ya da kronik formda seyreder. Silikozisin başlangıç dönemlerinde hiçbir belirti ve fiziksel muayene bulgusu saptanmazken bu evrede hastalığın varlığını belirleyebilen tek bulgu röntgen filminde lineer gölgelerde artma ya da serpilmiş ufak (1.5 mm den küçük) nodüler gölgelerdir. Maruziyetin sürmesi durumunda akciğerlerdeki bu opasiteler boyut ve sayıca artarak yaygınlaşır. Akciğerlerde oluşan bu fibrotik değişiklikler nedeni ile hastada semptomlar görülmeye başlar ve bu semptomlar solunum fonksiyon testleri ile saptanabilir. Silikozisin karakteristik belirtisi nefes darlığıdır. Ayrıca öksürük, bitkinlik, iştahsızlık ve kilo kaybı görülür. Silika maruziyetinin silikozis dışında, tüberküloz, akciğer kanseri gibi çeşitli kanselerin gelişme riskini artırdığı da gösterilmiştir. Silikozisin bilinen bir tedavisi yoktur. Sadece koruyucu önlemler alınarak hastalığın gelişmesi engellenebilir.

Son yıllarda kristal silikaya maruziyetin söz konusu olduğu meslek gruplarıyla yapılan çalışmalarda, immün ve genetik parametre değişiklikleri ile kristal silikaya maruziyete bağlı olarak gelişen hastalıklardaki risk artışı arasında bir ilişki olabileceği iddia edilmektedir. Kristal silikaya maruziyetin reaktif oksijen bileşikleri oluşumuna neden olarak bağışıklık sistemi ve genetik parametrelerde bozulmalara neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak kristal silika ile bağışıklık sistemi, genetik bozukluklar ve ilgili hastalıklar arasındaki ilişki hakkındaki bilgiler yeterli değildir. Bu projenin amacı, lenfositlerde ve ağız içi epitel hücrelerinde genetik hasarı, serum immunoglobulin düzeylerini ve ayrıca antioksidan enzim aktivitelerini değerlendirerek kristal silikaya maruz kalan işçilerdeki olası immünolojik ve genetik değişiklikleri incelemektir. Bu amaçla kristal silikaya maruz kalan işçilerden ve eşleştirilmiş kontrollerinden kan ve ağız içi epitel doku örnekleri alınacaktır. Kan alındıktan sonra alınan yerde çok az acı hissi duyulabilir ve morarma olabilir. Ancak kısa bir süre sonra geçer ve hiç bir zararı yoktur. Kan almanın hiçbir yan etkisi de bulunmamaktadır. Ağız içi epitel doku alınması çok basit, acısız ve zararsız bir işlemdir.

Çalışma kapsamında doktorunuz, araştırmada yer alan diğer araştırmacılar kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Size ait bulgular üçüncü kişilere, onayınız dışında hiçbir şekilde açıklanmayacaktır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksinim duyduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

Adı-soyadı: Dr. Merve BACANLI

Görevi: Araştırma görevlisi, proje yöneticisi

Telefon: 0312 309 29 58

Araştırma sırasında herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda, Dr. Engin TUTKUN'a aşağıdaki telefon ve adresten ulaşabilirsiniz.

Ev Adresi:

İş Adresi:

Ev Telefonu:

İş Telefonu:

Cep Telefonu:

OLUR ALMA FORMU

İlişik metindeki açıklama şahsıma yapıldı. Bu çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü:

Adı Soyadı:

İmza:

Açıklama Yapan:

Adı Soyadı:

İmza:

Tanık:

Adı Soyadı:

İmza:

EKLER

Ek-3. Anket Formu

Tarih:

Adres (İl olarak belirtiniz):

Adı-Soyadı:

Doğum tarihi:

Boy: m

Ağırlık: kg

1. İş geçmişi:

İşinizi tam olarak belirtiniz. Örneğin dökümhane, sırlama, rötüş, kalıp yapımı işçisi gibi...

İşe Başlama (yıl)	İşten Ayrılma (yıl)	Meslek (İş)

2. Çalışma Şartlarımız:

Eldiven kullanıyor musunuz ? evet: hayır: bazen:

Maske kullanıyor musunuz ? evet: hayır: bazen:

Gözlük kullanıyor musunuz ? evet: hayır: bazen:

Özel elbise kullanıyor musunuz? evet: hayır: bazen:

3. Kimyasal maddelere maruz kaldınız mı?

evet: hayır:

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

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

.....
Ne sıklıkla maruz kaldınız ?

sürekli: sıklıkla: nadiren:

.....yılından yılına kadar

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

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

(..... yılından yılına kadar)

.....
Ne sıklıkla maruz kaldınız?

sürekli: sıklıkla: nadiren:

.....yılından yılına kadar

5. Sigara kullanımı:

Sigara kullanıyor musunuz? evet: hayır:

Hiç sigara kullandınız mı? evet: hayır:

Cevabınız evetse;

.....yılından yılına kadar, günde adet

Bulduğum ortamda sigara içiliyor: sigara içilmiyor:

6. Alkol kullanımı:

Alkol kullanıyor musunuz? evet: hayır:

Hiç alkol kullandınız mı? evet: hayır:

Cevabınız evetse hangi sıklıkla alkol kullanıyorsunuz ?

.....

7. Herhangi bir hastalığınız var mı ?

.....

8. İlaç kullanıyor musunuz ?

evet: hayır:

Cevabınız evetse; ilaçların ismi:

9. Ailenizde akciğer hastalığı olan var mı?

evet: hayır:

Cevabınız evetse, hastalığın ismini yazınız:

.....

Akrabalık derecenizi belirtiniz:

.....

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı ve Soyadı : Hatice Gül ANLAR

Doğum Yeri : Konya

Doğum Tarihi : 17/09/1989

Medeni Durumu : Evli

Adresi : Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji
Anabilim Dalı 01330 Sarıçam/ADANA

Telefon : (0322) 338 73 34

e-mail : haticegulgoktas@gmail.com

Görevi : Araştırma Görevlisi

Ünvanı : Eczacı

Yabancı Dil : İngilizce (YÖKDİL 83,75)



1. EĞİTİM

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Gazi Üniversitesi	2012
Doktora	Farmasötik Toksikoloji	Hacettepe Üniversitesi	2017

2. MESLEKİ DENEYİM

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma görevlisi	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013-2017
Araştırma görevlisi	Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2017-

3. ARAŞTIRMA KONULARI

- Mesleki toksikoloji
- Çeşitli fenolik bileşiklerin sitotoksik ve genotoksik etkileri

- Comet testi, mikronükleus testi (MN), nötral red testi (NRU), MTT testi

4. BURS ve ÖDÜLLER

- TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Daire Başkanlığı (BİDEB) Yurtiçi Doktora Bursu (2013-2017)
- Kalıcı Organik Kirleticiler (Pops) Farkındalık Çalıştayı: Seralarda ve Diğer Çevresel Ortamlarda Pestisit Ve Pops Kalıntıları (Uluslararası Katılımlı), 10-12 Mart 2014, Kuşadası/Türkiye, Çalıştay kayıt ve konaklama desteği.

5. YAYINLAR

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

- 1) Bacanlı, M., Aydın, S., Taner, G., **Göktaş, H.G.**, Şahin, T.T., Başaran, A.A., Başaran N. The Protective Role Of Ferulic Acid On Sepsis-Induced Oxidative Damage In Wistar Albino Rats. Environmental Toxicology and Pharmacology, 38(3), 774–782, 2014.
- 2) Bacanlı, M., Aydın, S., Taner, G., **Göktaş, H.G.**, Şahin, T.T., Başaran, A.A., Başaran N. Does Rosmarinic Acid Treatment Have Protective Role Against Sepsis-Induced Oxidative Damage in Wistar Albino Rats, Human and Environmental Toxicology, 35(8), 877-886, 2016.
- 3) **Anlar, H.G.**, Bacanlı, M., İritaş, S.B., Bal, C., Kurt, T., Tutkun, E., Yılmaz, Ö.H., Başaran N. Effects of Occupational Silica Exposure on Oxidative Stress and Immune System Parameters in Ceramic Workers in Turkey. Journal of Toxicology and Environmental Health (JTEH) Part A, 2016 (Kabul edildi.)

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- 1) **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Başaran N. İlaçların Neden Olduğu Karaciğer Hasarı ve Hasarın Belirlenmesinde Kullanılan Biyogöstergeler- Drug Induced Liver Injury and Biomarkers Used for its Determination: Review, Türkiye Klinikleri Eczacılık Bilimleri Dergisi, 3(1), 17-26, 2014.
- 2) Bacanlı M., **Göktaş H.G.**, Sarıgöl Z., Aydın S., Başaran AA., Başaran N. Antioxidant Capacities and Cytotoxic Properties of Natural Phenolic Compounds in Different Cell Lines. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 34 (2), 133-146, 2014.

- 3) **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Kutluk B., Başaran AA., Başaran N. Cytotoxic Activity of Resveratrol in Different Cell Lines Evaluated by MTT and NRU Assays. Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences 13(1), 27-34, 2016.
- 4) **Anlar H.G.**, Başaran N. Mikrobiyom ve İnsan Sağlığı. Microbiome and Human Health: Review, Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 5(1), 46-51, 2016.
- 5) Bacanlı M., **Anlar, H.G.**, Başaran, N., Arı, N., Başaran, A.A. Beneficial Effects of Commonly Used Phytochemicals in Diabetes Mellitus, Acta Pharmaceutica Scientia, 54(1), 9-20, 2016.
- 6) Bacanlı, M., **Anlar, H.G.**, Arı, N., Başaran, A.A., Başaran, N. Bitkisel Ekstre Piknogenolün® Diabetes Mellitus Tedavisine Etkileri, Türkiye Klinikleri Eczacılık Bilimleri Dergisi, 6(1), 25-31, 2017.
- 7) Bacanlı, M., **Anlar, H.G.**, Başaran, A.A., Başaran, N. Assessment of Cytotoxicity Profiles of Different Phenolics: Comparison of Neutral Red and MTT Assays in Different Cells in Different Time Periods, Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016 (Kabul edildi.)

Uluslararası Kongre Bildirileri

Sözlü Bildiriler:

- 1) **Göktaş H.G***, Bacanlı M., Başaran AA., Başaran N. The Cytotoxicity Profile of Resveratrol in Human Cervical Cancer (HeLa) and Chinese Hamster Lung Fibroblast (V79) Cells. 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 Haziran 2015, Ankara/Türkiye.
- 2) **Göktaş H.G***, Bacanlı M., Aydın S., Taner G., Şahin T., Başaran AA., Başaran N. Protective Effects of Rosmarinic Acid on Sepsis-induced DNA Damage in the Liver of Wistar Albino Rats. 11th International Comet Assay Workshop ICAW2015, 1-4 Eylül 2015, Antwerp/Belçika.
- 3) **Göktaş H.G***, Bacanlı M., Başaran N., Başaran AA. Comparison of the Cytotoxic Activities of Natural Phenolic Compounds in Human Cervical Cancer (HeLa) Cells by NRU and MTT Assays, 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology, 21-25 Ekim 2015, Çeşme-İzmir/Türkiye.
- 4) Basaran N., Bacanlı M., Aydın S., Taner G., **Göktaş H.G.**, Sarıgöl Z., Şahin T., Tokaç M., Basaran AA. Protective effects of Phenolic Compounds on DNA Damage Induced by Oxidative Stress Related Disorders. 9th Congress of the

Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology, 21-24 Ekim 2015, Çeşme- İzmir/Türkiye

- 5) Başaran N., **Anlar H.G.**, Bacanlı M., Shubair M., Bal C., Tutkun E., Yılmaz H. Effects of Exposure to Hazardous Substances in Pottery and Ceramic Workers. 2nd International Congress of Forensic Toxicology, 26-30 Mayıs 2016, Ankara/Türkiye. (The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety 2(1);70, 2017)
- 6) Basaran N., **Anlar H.G.**, Bacanlı M., Bal C., Tutkun E., Yılmaz H. Evaluation of DNA Damage and Changes in Oxidative Stress Parameters of Ceramic Workers. International Conference on Occupational & Environmental Toxicology 2016, 21-23 Haziran 2016, Porto/Portekiz.

Poster Bildirileri:

- 1) Vardar D.O., **Göktaş H.G.**, Hocaoğlu I., Yağcı Acar H.F., Başaran N. Effects of Silver Sulfide Quantum Dot Coated with Ag₂S-(2-mercaptopropionic acid) and Ag₂S-(Meso-2,3-Dimercapto Succinic acid) Induced Cytotoxicity by Neutral Red Uptake Assay. 7th International Nanotoxicology Congress, 23-26 Nisan 2014, Antalya/Türkiye.
- 2) Bacanlı M., Aydın S., Taner G., **Göktaş H.G.**, Şahin T., Başaran A.A., Başaran N. Effects of Ferulic Acid on Oxidative Stress Parameters in Livers and Kidneys of Wistar Albino Rats. 50th Congress of European Societies of Toxicology, 7-10 Eylül 2014, Edinburgh/İngiltere. (Toxicology Letters 229S;S40-S252, 2014)
- 3) **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Başaran A.A., Başaran N. Genotoxic and Antigenotoxic Effects of Galangin. 50th Congress of European Societies of Toxicology, 7-10 Eylül 2014, Edinburgh/İngiltere. (Toxicology Letters 229S;S40-S252, 2014)
- 4) **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Başaran N. Drug Induced Liver Injury and Biomarkers Used for Its Determination, 1st International Congress and Workshop of Forensic Toxicology 29-30 Kasım 2014, Ankara/Türkiye. (The Turkish Journal of Occupational / Environmental Medicine and Safety, 1(1S);28, 2015)
- 5) **Göktaş H.G.**, Basaran N., Başaran A.A. Cytotoxic Activities of Three Phenolics Against Human Breast Adenocarcinoma Cells (MDA MB-231): Comparison of Two In Vitro Assays. 54th SOT Annual Meeting and ToxExpo, 22-26 Mart 2015, San Diego/ABD. (The Toxicologist, 144 (1);439, 2015)

- 6) Bacanlı M., **Göktaş H.G.**, Sarıgöl Z., Aydın S., Başaran AA., Başaran N. Antioxidant Capacities of Curcumin, Resveratrol and Rosmarinic Acid. 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 Haziran 2015, Ankara/Türkiye.
- 7) Bacanlı M., **Göktaş H.G.**, Sarıgöl Z., Aydın S., Başaran AA., Başaran N. Comparison of Cytotoxicity of Curcumin, Resveratrol and Rosmarinic Acid in Different Cell Lines. 51st Congress of European Societies of Toxicology, 13-16 Eylül 2015, Porto/Portekiz. (Toxicology Letters 238S (2015) S56-S383)
- 8) Bacanlı M., Aydın S., Taner G., **Göktaş H.G.**, Şahin T., Başaran A.A., Başaran N. Effects of Rosmarinic Acid on Oxidative Stress Parameters in Livers and Kidneys of Sepsis Induced Wistar Albino Rats. 51st Congress of European Societies of Toxicology, 13-16 Eylül 2015, Porto/Portekiz. (Toxicology Letters 238S (2015) S56-S383)
- 9) Bacanlı M., **Göktaş H.G.**, Başaran A., Başaran N. Evaluation of Genotoxic and Antigenotoxic Effects of Galangin by Micronucleus Assay. International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development, 15-17 Ekim 2015, Eskişehir/Türkiye.
- 10) Bacanlı M., **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Başaran N., Başaran A.A. Determination of Cytotoxic Effects of Different Phenolic Compounds in V79 Cell Line by MTT Assay. 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology, 21-25 Ekim 2015, Çeşme-İzmir/Türkiye.
- 11) **Göktaş H.G.**, Bacanlı M., Kutluk B., Başaran A., Başaran N. Evaluation of Cytotoxic Activity of Resveratrol in Some Cancer Cells. 9th Congress of Toxicology in Developing Countries, 7-10 Kasım 2015, Natal/Brezilya. (Applied Research in Toxicology, 1(1);140, 2015)
- 12) **Anlar H.G.**, Bacanlı M., Başaran A.A., Başaran N. Evaluation of Genotoxic and Antigenotoxic Effects of Puerarin by Micronucleus Assay on Mammalian Cell Lines, 2nd International Congress and Workshop of Forensic Toxicology, 26-30 Mayıs 2016, Ankara/Türkiye. (The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety 2(1);129, 2017)
- 13) Bacanlı M., **Anlar H.G.**, Başaran A.A., Başaran N. Does Puerarin Have Genotoxic Properties on Mammalian Cell Lines. 2nd International Congress and Workshop of Forensic Toxicology, 26-30 Mayıs 2016, Ankara/Türkiye. (The Turkish Journal of Occupational/Environmental Medicine and Safety 2(1);128, 2017)

- 14) Bacanlı M., **Anlar H.G.**, Basaran N., Basaran A.A. Cytotoxic Activities of Five Compounds with High Polarity in BT-474 Breast Cancer Cell Line by NRU and MTT Assays, 9th Joint Natural Products Conference 2016, 24-27 Temmuz 2016 Kopenhag/Danimarka. (Planta Med, 81(S01);S1-S381, 2016)
- 15) **Anlar H.G.**, Bacanlı M., Basaran N., Basaran A.A. Are Some Natural Compounds with High Polarity Cytotoxic in Healthy Cells? 9th Joint Natural Products Conference 2016, 24-27 Temmuz 2016, Kopenhag/Danimarka. (Planta Med 81(S01);S1-S381, 2016)
- 16) Basaran A.A, Bacanlı M., Aydın S., **Anlar H.G.**, Tokaç D., Basaran N. Comet Assay in the Determination of the Genotoxicity and Antigenotoxicity of Medicinal Plant Compounds. 9th Joint Natural Products Conference 2016, 24-27 Temmuz 2016 Kopenhag/Danimarka. (Planta Med 81(S 01); S1-S381, 2016)
- 17) **Anlar H.G.**, Bacanlı M., İritaş S, Bal C, Tutkun E., Yılmaz H., Başaran N. Effects of Duration of Silica Exposure to DNA Damage in Ceramic Workers in Turkey, 52nd Congress of European Societies of Toxicology, 4-7 Eylül 2016, Seville/İspanya. (Toxicology Letters 258S;S62-S324, 2016)
- 18) **Anlar H.G.**, Bacanlı M., İritaş S, Bal C, Tutkun E., Yılmaz H., Başaran N. The Effects of Protective Equipments on Silica Induced DNA Damage in Ceramic Workers, 52nd Congress of European Societies of Toxicology, 4-7 Eylül 2016, Seville/İspanya. (Toxicology Letters 258S;S62-S324, 2016)
- 19) Bacanlı M., **Anlar H.G.**, Başaran A.A., Başaran N. The Genotoxic and Antigenotoxic Properties of Citrus Phenolic Limonene on Mammalian Cell Lines, 52nd Congress of European Societies of Toxicology, 4-7 Eylül 2016, Seville/İspanya. (Toxicology Letters 258S;S62-S324, 2016)
- 20) Bacanlı M., **Anlar H.G.**, Başaran A.A., Başaran N. Genotoxicity Evaluation of Limonene on Mammalian Cell Lines by Micronucleus Assay, 52nd Congress of European Societies of Toxicology, 4-7 Eylül 2016, Seville/İspanya. (Toxicology Letters 258S;S62-S324, 2016)
- 21) Başaran N., Bacanlı M., **Anlar H.G.**, Başaran A.A. Does Ursolic Acid Have Genotoxic Properties on Mammalian Cell Lines? The XIV International Congress of Toxicology (ICTXIV), 2-6 Ekim 2016, Merida/Meksika. (Toxicology Letters 259S;S73-S247, 2016)
- 22) **Anlar H.G.**, Bacanlı M., Taner G., İritaş S, Kurt T., Tutkun E., Yılmaz H., Başaran N. Effects of Working Conditions to Buccal Micronucleus

Frequencies in Turkish Ceramic Workers, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.

- 23) Bacanlı M., Anlar H.G., Aydın S., Çal T., Arı N., Ündeğer Bucurgat Ü., Başaran A.A., Başaran N. Streptozotosin ile Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Limonenin Koruyuculuğunun Değerlendirilmesi, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies, 26-29 Nisan 2017, İstanbul/Türkiye.

Ulusal Kongre Bildirileri

Sözlü Bildiriler:

- 1) Başaran N., Bacanlı M., **Anlar HG.**, Bucurgat ÜÜ. Pestisitlerin İmmün Sisteme Olası İstenmeyen Etkileri, III. Ulusal Vektör Mücadelesi Sempozyumu, 10-13 Kasım 2016, Antalya/Türkiye.
- 2) **Anlar H.G***, Başaran N. Mikrobiyom ve İnsan Sağlığı, 13.Türkiye Eczacılık Kongresi, 21-24 Aralık 2016, İstanbul/Türkiye.

6. GÖREV ALDIĞI PROJELER

TÜBİTAK tarafından desteklenen projeler:

- 1) Deneysel Diyabet Oluşturulan Wistar Albino Sıçanlarda Pknogenol, Sinamik Asit, Ursolik Asit ve Limonen'in Oksidatif Stres ve Genotoksosite Üzerine Etkisi, TÜBİTAK 3001 Başlangıç AR-GE Destekleme Projesi, Proje no: 114S919.
- 2) Silikozisi Olan Seramik İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi, TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Projesi, Proje no: 115S079.

Hacettepe Üniversitesi tarafından desteklenen projeler:

- 1) "Cladion" İsimli Antibakteriyel Kaplamama Materyalinin Sitotoksik ve Genotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Döner Sermaye Projesi.
- 2) Bitkisel Kaynaklı Fenolik Yapıdaki Çeşitli Bileşiklerin Farklı Hücre Tiplerinde Sitotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Destek Projesi, Proje no: HÜBAB-014D07301005.

- 3) Kaynak İşçilerinde Mesleki Maruziyete Bağlı Olası Toksik Etkilerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Hızlı Destek Projesi, Proje no: THD-2015-7282.
- 4) Ankara İli İçme Sularında Ağır Metal Düzeylerinin Belirlenmesi, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Hızlı Destek Projesi, Proje no: THD-2016-9360.

Diğer kurumlar tarafından desteklenen projeler:

- 1) Bor Maruziyetinin İnsanların Üreme Fonksiyonu Üzerindeki Toksik Etkilerinin Araştırılması-II, Eti Maden-Boren.

7. MESLEKİ YETERLİLİKLER

- Deneysel Hayvanı Kullanım Sertifikası, Hacettepe Üniversitesi Yerel Etik Kurulu, 18.02.2014.

8. KATILDIĞI KONGRE, SEMPOZYUM, KONFERANS VE ÇALIŞTAYLAR

Uluslararası etkinlikler:

- 1) 7th International Nanotoxicology Congress, 23-26 Nisan 2014, Antalya/Türkiye.
- 2) 1st International Congress and Workshop of Forensic Toxicology 29-30 Kasım 2014, Ankara/Türkiye.
- 3) 50th Congress of European Societies of Toxicology, 7-10 September 2014, Edinburgh/İngiltere.
- 4) 54th SOT Annual Meeting and ToxExpo, 22-26 Mart 2015, San Diego/ABD.
- 5) 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), 9-12 Haziran 2015, Ankara/Türkiye
- 6) 2nd International HUNITEK Symposium, 13-14 Ekim 2015, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye.
- 7) 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology (TurkHeltox), 21-25 Ekim 2015, İzmir/Türkiye.
- 8) 11th International Comet Assay Workshop, 1-4 Eylül 2015, Antwerp/Belçika.
- 9) 2nd International Congress and Workshop of Forensic Toxicology, 26-30 Mayıs 2016, Ankara/Türkiye.

Ulusal Etkinlikler:

- 1) Kalıcı Organik Kirleticiler (Pops) Farkındalık Çalıştayı: Seralarda ve Diğer Çevresel Ortamlarda Pestisit Ve Pops Kalıntıları (Uluslararası Katılımlı), 10-12 Mart 2014, Kuşadası/Türkiye.
- 2) Kozmetik Analizleri Konferansı, 4 Aralık 2014, Hacettepe Üniversitesi Ankara/Türkiye.
- 3) ÖYP Kongresi-2, Hacettepe Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü, 20-21 Mayıs, Ankara/Türkiye.
- 4) Dr. Blanca Laffon (University of A Coruña, Unit of Toxicology, İspanya) “Genetic Toxicology: Fundamentals and Methodologies”, Dr. Vanessa Valdíglesias (University of A Coruña, Unit of Toxicology, İspanya) “Nanotoxicology: An Emerging Discipline in Toxicology Research” isimli seminer. 27 Mayıs 2013, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara/Türkiye.
- 5) Sporcu Sağlığı ve Doping Sempozyumu, 30 Mayıs 2013, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye.
- 6) Eczacılık Eğitiminde Yeni Hedef: Akreditasyon Toplantısı, 15 Mayıs 2013, Ankara/Türkiye.
- 7) Kozmetik Ürünlerde Teknik Dosya Hazırlanması, Testler ve Değerlendirmeler Toplantısı, 19 Haziran 2014, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye.
- 8) 1. Ulusal Eczacılık Eğitimi ve Akreditasyon Kongresi, 9-10 Mayıs 2016, Hacettepe Üniversitesi, Ankara/Türkiye.
- 9) 13. Türkiye Eczacılık Kongresi, 21-24 Aralık 2016, İstanbul/Türkiye.
- 10) IV. Toksikoloji Sempozyumu-Toksikolojide Kariyer Günleri, 21-22 Ocak 2017, Eskişehir/Türkiye.

9. KATILDIĞI KURSLAR VE EĞİTİMLER

- 1) Türk Eczacıları Birliği Danışman Eczacı Meslek İçi Eğitim Programı, 25 Aralık 2011, Ankara/Türkiye.
- 2) Türk Eczacıları Birliği Kozmetik ve Dermokozmetik Meslek İçi Eğitim Programı, 10-11 Mart 2012, Ankara/Türkiye.

- 3) Kozmetik Ürünlerin Güvenlilik Değerlendirmesi Kursu, Türk Toksikoloji Derneği-T.C. Sağlık Bakanlığı-Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, 7-9 Haziran 2013, Ankara/Türkiye.
- 4) Eurotox Advanced Toxicology Course, European Societies of Toxicology, 6-10 Ekim 2013, Volos/Yunanistan.
- 5) LWM Makale Yazma Kursu-I, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Acta Media, 23 Ekim 2013, Ankara/Türkiye.
- 6) Evidence Based Research Design-Method and Practice, Hacettepe Üniversitesi- Cornell Weill Medical College Uzaktan Eğitim Programı, 13-14 Ocak 2014, Ankara/Türkiye.
- 7) EndNote Referans Yönetim Sistemi Eğitimi, Hacettepe Üniversitesi, 21 Mart 2014, Ankara/Türkiye.
- 8) LWM Makale Yazma Kursu-II, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Acta Media, 21 Mayıs 2014, Ankara/Türkiye.
- 9) Author Workshop: How to Publish a Scientific Journal Article (by Springer), 26 Mayıs 2014, Ankara/Türkiye.
- 10) Laboratuvar Güvenliği Eğitim Programı, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 17-18 Ekim 2014, Ankara/Türkiye.
- 11) Resmi Yazışma Kuralları Eğitimi, Hacettepe Üniversitesi, 11 Aralık 2014, Ankara/Türkiye.
- 12) Comet Assay Hands-On Training Session, In Vivo Comet Assay, 30 Ağustos-1 Eylül 2015, Antwerp/Belçika.
- 13) Genotoxicity and Methods of Analysis, Eğiticiler: Prof.Dr. Yalçın Duydu, Prof. Dr. Benu Karahalil, 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology, 21-25 Ekim 2015, Çeşme-İzmir/Türkiye.
- 14) DNA Damage, Repair and Disease, Eğitici: Prof. Dr. Miral Dizdaroğlu, 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with participation of Hellenic Society of Toxicology, 21-25 Ekim 2015, Çeşme-İzmir/Türkiye.
- 15) Eurotox Basic Toxicology Course 2016, European Societies of Toxicology, 4-8 Nisan 2016, Zagreb/Hırvatistan.

