



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POTASYUM PERMANGANAT MARUZİYETİNİN
GENOTOKSİK ETKİSİNİN
MİKRONÜKLEUS TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖKHAN GENCER

**DOKTORA TEZİ
HALK SAĞLIĞI ANA BİLİM DALI**

SİVAS-2017

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

**POTASYUM PERMANGANAT MARUZİYETİNİN
GENOTOKSİK ETKİSİNİN
MİKRONÜKLEUS TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖKHAN GENCER

DOKTORA TEZİ

HALK SAĞLIĞI ANA BİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. LEVENT ÖZDEMİR**

SİVAS-2017

“Potasyum Permanganat Maruziyetinin Genotoksik Etkisinin Mikronükleus Tekniği İle Değerlendirilmesi” adlı **Doktora** Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Halk Sağlığı** Ana Bilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

Üye

Üye (Danışman)



ONAY

Bu tez çalışması, tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MÜDÜRÜ

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

ÖZET

POTASYUM PERMANGANAT MARUZİYETİNİN GENOTOKSİK ETKİSİNİN MİKRONÜKLEUS TEKNİĞİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Gökhan GENCER
Doktora Tezi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Levent ÖZDEMİR
2017, 35 Sayfa

Potasyum permanganat ($KMnO_4$) birçok alanda dezenfektan ve tekstil sanayinde ağartıcı madde olarak sık kullanılmaktadır. Potasyum permanganat dokularda asit benzeri etki ile koagülasyon nekrozuna neden olan kuvvetli bir oksidan ajandır. Yüksek dozda maruziyetinde dokularda irritasyon ve inflamasyona, kalp kası ve Santral Sinir Sisteminde toksisiteye neden olur. Genomik hasarlanma ile mikronükleus oluşumu arasında direkt bir korelasyon mevcuttur. Mikronükleuslar hücrenin mitoz bölünmesi sırasında ortaya çıkar ve esas çekirdeğe dâhil olmazlar. Mikronükleus testi, fiziksel etkenlerin ve kimyasal maddelerin hücrelerde meydana getirdiği genotoksitenin araştırılmasını sağlayan oldukça kullanışlı bir biyoizlem testidir. Ayrıca hızlı ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle sıkça kullanılmaktadır.

Biz çalışmamızda potasyum permanganata mesleki maruziyetin DNA stabilizasyonu üzerine etkilerini mikronükleus analizi ile araştırmak istedik. Bu sebeple bir tekstil fabrikasındaki çalışanlar içerisinde kesitsel bir çalışma yaptık. Araştırma grubu olarak; fabrikanın kimyasal bölümünde çalışan ve yaşları 18-50 arasında değişen, çalışma hakkında önceden bilgilendirilmiş, sigara ve ilaç kullanmayan, herhangi bir kronik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan sağlıklı 32 erkekte oluşturuldu. Kontrol grubu olarak ise aynı fabrikada çalışan, aynı özelliklere sahip olan ve kimyasalla maruziyeti olmayan 30 erkekte oluşturuldu. Hasta ve kontrol grubundan heparinize venöz kan örnekleri alınarak lenfosit hücre kültürü yapıldı ve kültür hücreleri ajana bağlı genotoksosite açısından değerlendirildi. Bunun için Cytochalasin B ile karyokinezisi engellenmiş hücrelerde mikronükleus ve binükleer hücre analizleri yapıldı. Elde edilen değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma grubunda mikronükleus ve nükleer tomurcuk sayısı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışmada hem mikronükleus hem de binükleotid sayılarının potasyum permanganat maruziyeti olan grupta, kontrol grubuna göre yüksek bulunması tekstil fabrikasında denim ağartıcı olarak kullanılan potasyum permanganatın genotoksik potansiyeli olabileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Genotoksosite, Mikronükleus, Potasyum permanganat

ABSTRACT

EVALUATION OF GENOTOXIC EFFECTS IN THE MICRONUCLEUS TECHNIQUE WITH POTASSIUM PERMANGANATE EXPOSURE

Dr. Gökhan GENCER

Ph.D. Thesis

Department of *Public Health*

Supervisor: Prof. Dr. Levent ÖZDEMİR

2017, 35 pages

Potassium permanganate (KMnO₄) is used as disinfectant in many areas and bleaching agent in textile industry. Potassium permanganate is a strong oxidizing agent that cause coagulation necrosis by its acid-like effect. High doses of exposure to potassium permanganate causes irritation and inflammation in tissues and toxicity in heart muscles and central nervous system. Genomic damage and micronucleus formation have positive correlation. Micronuclei is formed during mitosis and does not integrate in the main nucleus. Micronuclei test is an useful biomonitoring test which searches genotoxicity caused by physical factors and chemical materials. It is frequently used because it is cheap and easy applied.

In this study we aimed to study the effect of vocational exposure to potassium permanganate on DNA stabilization by micronuclei analysis. We designed a sectional research on textile workers in a factory. We created the research group from the chemical department of the factory aged between 18-50, without any chronic diseases, non-smoker 32 male workers and we informed them in advance about the research. We also had a control group of 30 workers with same features but working in departments without chemical material exposure. Heparinized venous blood samples of all participants were obtained. Lymphocyte cell culture of these participants were prepared to search agent related genotoxicity. For this process we performed micronuclei and binuclear cell analysis after preventing caryokinesis by cytochalasin B in sample cells. We compared both groups with statistical analysis and we found out that research group (chemical exposure) had more micronuclei and nuclear but when compared with control group.

The result of our study, higher micronuclei and binucleotides numbers in research group (chemical exposure) supports that potassium permanganate used as bleaching agent in denim industry has genotoxic potential.

Key Words: Genotoxicity, Micronucleus, Potassium permanganate

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sırasında bana her açıdan destek olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, kişisel geliŐimimde sonsuz sabır gÖsteren danışman hocam Prof. Dr. Levent ÖZDEMİR'e yaptığı katkılardan dolayı en içten teŐekkürlerimi sunarım.

Tezin laboratuvar çalışmaları aŐamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalıŐmalarındaki yardımlarından dolayı Binnur KÖKSAL'a teşekkür ederim.

Tez çalıŐmalarım sırasında bana her konuda sabırla yardımcı olan ve desteğini benden esirgemeyen eŐim Uzm. Dr. Elif SARIÖNDER GENCER'e desteklerinden dolayı teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	I
ONAY	II
YÖNERGE	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	VII
TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ	IX
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KİMYASAL MADDELER	3
2.1.1. Kimyasalların zararlarını belirleyen etmenler	3
2.1.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri	3
2.1.1.2. Maruz kalma şekli ve süresi	3
2.1.1.3. Maruz kalan şahsın fizyolojik özellikleri	3
2.1.1.4. Çevresel özellikler (fiziksel ortam)	3
2.1.2. Tehlikeli kimyasal maddelerin sınıflandırılması	3
2.1.2.1. Fiziko-kimyasal tehlikelerin sınıflandırılması	3
2.1.2.2. Toksikolojik tehlikeler ve tehlikelerin sınıflandırılması	4
2.1.2.3. Çevresel tehlikelerin sınıflandırılması	4
2.1.3. Toksik kimyasalların sınıflandırılması	4
2.1.3.1. Toksik kimyasalların insan vücuduna giriş yolları	4
2.1.3.2. Toksik kimyasalların insan sağlığı üzerine etkileri	5
2.2. POTASYUM PERMANGANAT	7
2.2.1. Terapotik kullanım	9
2.2.2. Endüstriyel kullanım	9
2.2.3. Potasyum permanganatın insan sağlığına etkileri	9
2.2.3.1. Akut zehirlenme	9
2.2.3.2. Toksisite	10
2.2.3.3. Dekontaminasyon	10
2.3. MUTAJEN VE MUTASYON	11
2.3.1. Mutasyon	11

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
2.3.2. Mutajenlerin sınıflandırılması	11
2.3.2.1. Kimyasal mutajenler	11
2.3.2.2. Fiziksel mutajenler	12
2.4. GENOTOKSİSİTE	12
3. YÖNTEM	14
3.1. Mikronükleus oluşum mekanizması ve mikronükleus tekniğinin gelişimi.	14
3.2. CBMN metodu ve kanser ilişkisi.....	15
4. MATERYAL	17
4.1. Kullanılan deney ekipmanları	17
4.2. Kullanılan kimyasal maddeler	17
4.2.1. Giemsa (Merck)	17
4.2.2. Fiksatif	17
4.2.3. Sitokalsin B	17
5. METOD	18
5.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin hazırlanması	20
5.2. Hücre kültürünün yapılması	20
5.3. Preparatların hazırlanması	20
5.4. Boyama işlemi	21
5.5. Mikroskopik inceleme	21
5.6. İstatiksel hesaplamalar.....	22
6. BULGULAR	23
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	24
8. KAYNAKLAR	27
9. ÖZGEÇMİŞ	34
10. EK.1 ETİK KURUL KARARI.....	35

TABLO ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Genotoksik etki göstergeleri açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması	23
Şekil 1.	Toksik maddelerin vücuda girişi, emilimi, yayılması ve atılması	5
Şekil 2.	Endüstriyel toksik maddelerin etkilediği organlar	7
Şekil 3.	Sitokinezin bloklanması yöntemiyle mikronükleus içeren binükleat hücrenin oluşumu	15

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1.	Potasyum permanganat ve formları	8
Resim 2.	Potasyum permanganatın yapısı	8
Resim 3.	Kot beyazlatma işleminin uygulanması	18
Resim 4.	Potasyum permanat işleminin uygulanması	19
Resim 5.	Mikronükleus içermeyen iki binükleer hücre	21
Resim 6.	Bir ve birden fazla mikronükleus içeren binükleotid hücreler	21
Resim 7.	Anafaz köprüleri	22
Resim 8.	Nükleer Tomurcuklanma	22

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

Cyt-B:	Cytochalsin-B
CBMN:	Cytokinesis-Block Micronucleus Cytome (Sitokinezi-Blok Mikronükleus)
KA:	Kromozomal Aberasyon
KKD:	Kardeş Kromatid Değişimi
KMnO₄:	Potasyum Permanganat
NaCl:	Sodyum Klorür

1. GİRİŞ

Toplumlarda önemli sağlık göstergelerinden biri doğuşta beklenen yaşam sresidir. 1900 yılında dünyada ortama yaşam süresi iki cinsiyet ortalaması olarak 30 yıl iken, 1997 yılında 63'e yükselmiştir. Bu rakamlar ABD'de; 1900 ve 1997 yılları için 49 ve 77'dir. Doğuşta beklenen yaşam süresi; Türkiye genelinde 78, erkeklerde 75,3 ve kadınlarda 80,7 yıldır [1]. Doğuşta beklenen yaşam sresindeki bu gelişmede ilaçlar, gıda kontaminasyonunun önlenmesi ve suyun mikropsuz hale getirilmesinde kullanılan kimyasalların önemli payı vardır. Ancak kimyasalların insan ve evre sağlığı için zararlı etkileri olduğu da bilinmektedir.

Birçok alanda kullanılan kimyasallar günümüz yaşamı için vazgeçilmez hale gelmiştir. Gıda üretiminin kalitesini artıran pestisitlerden hijyenik yaşam koşulları oluşturmaya yardımcı temizlik ürünlerine, hastalıkları tedavi eden ilaçlara kadar değişen alanlarda kullanımı olan kimyasallar sağlıklı ve konforlu yaşamın anahtarıdır. Kimyasallar aynı zamanda küresel yaşam standartları için önemli ürünlerin ve endüstriyel gelişim süreçlerinin de kritik bir parçasıdır. Kimyasal maddeler Günümüzde çeşitli amaçlar için kullanılan kimyasal madde sayısı 100 000 civarında olup [2] ve gelişen teknoloji sayesinde her yıl 2000'den fazla yeni kimyasal maddeler üretilmekte ve dünya genelinde artmaya devam etmektedir [3].

Kimyasal maddelerin bu şekilde yaygın olarak kullanılması maruziyeti kaçınılmaz kılmaktadır. Sık ve yaygın kullanılan endüstriyel kimyasallar, iş sağlığı ve güvenliği kapsamında önlemler alınmadığı takdirde akut ve kronik etkilere neden olabilecek maddelerdir. Güvenli kimyasal madde yönetiminin sağlanamadığı ortamlarda; kimyasalların sağlık üzerine olumsuz etkisinin daha fazla olması muhtemeldir. Kimyasalların uygunsuz yönetiminden kaynaklanan zararlı etkilerden insan sağlığını korumak için multisektriyel bir çabaya acilen gereksinim vardır.

Endüstrileşme insan ve evre sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olan bir süreç olarak devam etmektedir. Risklerin belirlenmesi ve bu risklere karşı koruyucu önlemlerin alınması insan ve evre sağlığının korunması açısından çok önemlidir. Bu konuda yapılmış ve yapılacak bilimsel araştırmalar sürdürülebilir endüstrileşme temelinde de katkılar sağlayacaktır. Endüstride temel amaç; işyerinde verimi yüksek bir seviyeye çıkarmaktır [3]. Endüstrileşme sürecinde iş sağlığı ve güvenliği uygulamaları çalışanların sağlıklı olmalarını ve güvenli bir işyeri ortamında çalışmalarını amaçlamaktadır. Çalışanların işyeri ortamındaki kimyasal maddeler hakkında bilgi sahibi olmaları işyerine ait riskler konusunda farkındalıklarını arttıracaktır.

Kimyasalların kontrol dışı kullanımı evre ve insan sağlığı bakımından olumsuzluklara yol açmaktadır. Kimyasal maddelerin mesleksel maruziyetinin neticesi oluşan biyolojik etkiler toksikolojinin ilgi alanına girmektedir [4]. Kimyasal maddelerin moleküler düzeydeki etkilerini

inceleyen moleküler biyoloji alanında son yıllarda genotoksisite araştırmaları oldukça hız kazanmıştır [5]. Günüümüzde kısa süreli genotoksisite testleri olarak bilinen ve bir kimyasalın genotoksik olup olmadığının belirlenmesinde kullanılan metotlar; kardeş kromatid değişimi (KKD) (Sister Chromatid Exchange=SCE) [6] kromozom aberasyonu (KA) (Chromosome Aberration=CA) [7,8,9] ve mikronükleus [10,11] testleridir.

Kimyasal maddelerin kronik genotoksik etkilerini değerlendirmek için mikronükleus sayımı kullanılan yöntemlerden biridir. Çalışmamızda araştırdığımız potasyum permanganat tekstil üretiminde yoğun olarak kullanılan güçlü bir okside edici ajandır. Diğer okside edici ajanlara göre daha kolay elde edilir olması, ülkemizde oldukça yaygın kullanımına neden olmaktadır [12].

Çalışmamızda; bir tekstil fabrikasında çalışan işçilerde, potasyum permanganatın cilt ve inhalasyon yolu ile maruziyeti sonucu oluşan kronik genotoksik etkilerini araştırıldı. Biyolojik ortamı daha iyi örneklelediği için tam kan lenfosit kültürleri kullanıldı. Genotoksisite biyomarkırı olarak insan periferal lenfositlerinde mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü düzeyleri araştırıldı ve bu suretle potasyum permanganatın mesleksen maruziyetinin olası etkileri sorgulamak istenildi. Bu çalışmanın amacı iş sağlığı ve güvenliği açısından, kullanılan kimyasal madde potasyum permanganatın Sitokinezi-Blok Mikronükleus (CBMN) Metodu kullanılarak kanserojen özelliğinin olup olmadığının araştırılmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KİMYASAL MADDELER

Kimya; maddenin kompozisyon, yapı, değişim ve özelliklerini inceleyen bilim dalıdır. Kimyasal madde; belirli bir kimyasal bileşime sahip madde olarak tanımlanır [13]. Kimyasal madde bileşik ya da element şeklinde olabilir [14]. Toksikoloji ise bu maddelerin sağlık üzerinde oluşturduğu etkileri araştırır ve tedavi yollarını belirler.

Kimyasallar insan sağlığı açısından toksik, tahriş edici, kanserojen, fiziksel özelliklerine göre toz, gaz, sıvı, buhar olarak sınıflandırılabilir.

2.1.1. Kimyasalların zararlarını belirleyen etmenler

2.1.1.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Kimyasal maddenin molekül yapısındaki değişme aktivitesini önemli şekilde artırır veya azaltır. Kimyasal maddenin fiziksel özellikleri, molekül ağırlığı, suda veya diğer çözücülerde çözülebilme özelliği önemli bir faktör olup toksisitesini etkileyebilir.

2.1.1.2. Maruz kalma şekli ve süresi

Kimyasalların vücuda giriş yolu, maruziyet sıklığı ve süresi toksisitesini etkilemektedir.

2.1.1.3. Maruz kalan şahsın fizyolojik özellikleri

Kimyasal maddeye maruz kalan kişinin yaşı, cinsiyeti, sağlık durumu, kişinin kendi sağlığı ile ilgili tutumu ve benzeri özellikleri toksisitede rol oynar [15].

2.1.1.4. Çevresel özellikler (fiziksel ortam)

Çevresel faktörler ortamın sıcaklık, ışık, nem, basınç, radyasyon düzeyini içermektedir. Çevrenin fiziksel koşullarından etkilenerek kimyasal maddelerin fiziksel özellikleri değişebilmekte ve zarar verme özellikleri artabilmektedir [16].

2.1.2. Tehlikeli kimyasal maddelerin sınıflandırılması

Tüm dünyada kimyasalların potansiyel tehlikeleri sınıflandırma ile belirtilmektedir. Bu potansiyel tehlikeler; fiziko-kimyasal, toksikolojik ve çevre ile ilgili olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Potansiyel tehlikelere ait bilgiler, kimyasal maddeye ait Güvenlik Bilgi Formu (GBF) ya da kimyasalın etiketinde yer almaktadır [15].

2.1.2.1. Fiziko-kimyasal tehlikelerin sınıflandırılması

Fiziko-kimyasal tehlikeler; patlayıcı, oksitleyici, alevlenir, kolay alevlenir ve çok kolay alevlenir alt kategorilerine ayrılmaktadır. Yangın ve patlama riski fiziko-kimyasal tehlikenin parçalarındandır. Bu tip tehlikeler genellikle kaza halinde oluşmakta ve etkileri kısa süreli ve akut olarak meydana gelmektedir [17].

2.1.2.2. Toksikolojik tehlikeler ve tehlikelerin sınıflandırılması

İlaçlar dahil tüm kimyasal maddelerin biyolojik sistemde oluşturduğu olumsuzluklar “toksik etki”, bir kimyasalın toksik etki oluşturması ise “toksisite” olarak adlandırılır [18]. Bir kimyasal maddenin toksik etkisi; kimyasal ve fiziksel yapısına, vücuda giriş yoluna, biriktiği doku ve organlara, maruz kalma sıklığına ve çalışanın o kimyasal maddeye tepkisi gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Toksik maddelerin zararları, maruz kalma süresi ve sıklığına bağlı olarak; akut toksisite ve kronik toksisite olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut toksisite, kimyasal maddenin toksik dozuna bir defa veya 24 saatten az bir süre içinde birden fazla teması sonucu meydana gelir ve belirtileri çok kısa bir süre içerisinde görülür. Kronik toksisite ise üç aydan daha uzun süre maruziyet sonucu ortaya çıkan zehirlenmelerdir [18].

2.1.2.3. Çevresel tehlikelerin sınıflandırılması

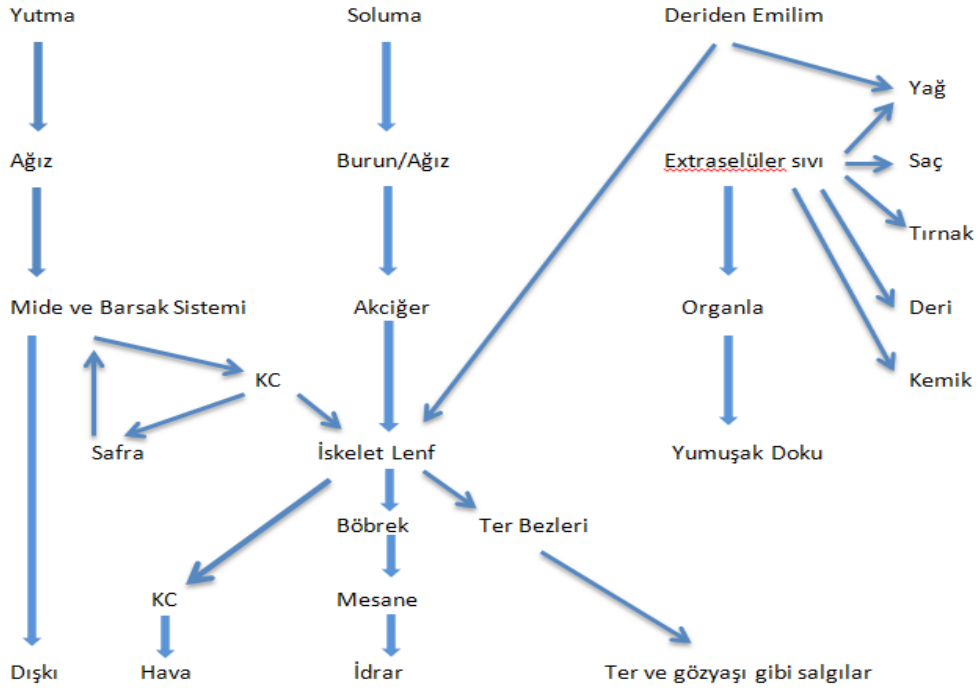
“Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik” kapsamında; çevre ortamına girdiğinde çevrenin bir veya birkaç unsuru için hemen veya sonradan kısa veya uzun süreli tehlikeler gösteren maddeler “çevre için tehlikeli madde” olarak tanımlanmaktadır [19] ve bu maddeler ozon tabakası ve sucul ortam için tehlikeli olabilir.

2.1.3. Toksik kimyasalların sınıflandırılması

İnsan sağlığı üzerine olan zararlarına göre tehlikeli kimyasallar çok toksik, toksik, zararlı maddeler; tahriş edici, aşındırıcı ve alerjik maddeler; kanserojen, mutajen, üreme için toksik maddeler olarak birçok kategoriye ayrılmaktadır [17]. Genel olarak toksik kimyasal maddeler toksik, alerjik ve kanserojen/mutajen olarak başlıca üç ana başlık altında toplanmaktadır [16].

2.1.3.1. Toksik kimyasalların insan vücuduna giriş yolları

Toksik kimyasallar vücuda solunum, sindirim ve deri teması yoluyla girmektedir. Kana karışarak vücudumuza dağılmaktadır. Nefes almak, bir şey yiyip içmek ve temas vücuda giriş için bir fırsattır. Şekil 1’de toksik kimyasal maddelerin vücuda giriş yolları, yayılması ve atılması gösterilmektedir.



Şekil 1: Toksik maddelerin vücuda girişi, emilimi, yayılması ve atılması [20].

2.1.3.2. Toksik kimyasalların insan sağlığı üzerine etkileri

Her gün kimyasal maddeler ile temas etmekteyiz. Bu durum kimyasal maruziyet olarak adlandırılmaktadır. Bazı kimyasallara maruziyet güvenli iken bazıları zararlıdır. İnsanlar kimyasal maruziyete çeşitli şekillerde cevap verirler. Bazı insanlarda kimyasal madde ile temas zararlı olmaz. İnsanların bir bölümü kimyasallara daha duyarlıdır ve hasta olurlar. Bazen hastalık oluşması için kimyasal maddeye uzun süre maruz kalmak gerekir. Kimyasallara maruziyet sonucunda vücuda giren kimyasal madde absorbe edilerek kan dolaşımına ve hedef organa gider. Daha sonra organizmadan atılır veya doza bağlı olarak hedef organda birikir [21].

Bir kimyasal ile temastan dolayı hastalık gelişiminde pek çok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler arasında:

- Hangi tür kimyasala maruz kalındığı
- Maruz kalınan kimyasal madde miktarı
- Maruziyet süresi ve sıklığı
- Vücuda hangi yolla alındığı
- Kişinin sağlık durumu bulunmaktadır.

Kimyasallar ile ilgili muhtemel solunum sistemi hastalıkları; asbestozis, akciğer kanseri, kronik bronşit, fibrozis, amfizem, kandaki oksijen miktarının azalmasıdır. Hastalık yapabilecek kimyasallar içinde; asbest, benzen, kadmiyum, karbonmonoksit sayılabilir. Kurşunla ilgili

endüstriyel zehirlenmelerde solunum yolu önem arz eder. Kurşun duman ve tozları, akciğerlerden kolayca absorbe olur ve doğrudan dolaşıma girerler [22].

Arseniğe uzun süreli ve yüksek yoğunlukta maruz kalınmasına bağlı olarak başlıca deri ve akciğer kanseri sıklığında artış yaptığı bildirilmiştir [23]. Renal sistemde böbrek fonksiyonlarında bozulma, böbrek kanseri, mesane kanseri gibi hastalıklara neden olabilir. Kadmiyum, civa, kurşun, uranyum, klorlu hidrokarbon çözücüler muhtemel kimyasallar arasındadır. Kauçuk üretiminde kullanılan 4-aminobifenil ile boya üretiminde kullanılan benzidin-naftilamin mesane kanserine sebep olur [24].

Kurşun asetat ve fosfatın fare ve ratlarda kanserojen etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler ağız ya da parenteral yolla alındıklarında böbreklerde malign tümörlere neden olduğu bildirilmiştir [25].

Civa bileşiklerinin tamamı zehirli olmakla beraber, özellikle metil civa ve alkil bileşikleri çok daha toksiktir ve bu maddelerin solunmasıyla meydana gelen zehirlenmeler çoğu kez ölümle sonuçlanır. Ayrıca civa bileşiklerinin böbrekte birikerek tübüler nekrozise neden olduğu bildirilmiştir [26,27]. Civanın beyinde de biriktiği ve sinir sisteminde motor fonksiyonları etkilediği bilinmektedir [28]. Metil civa, karbonmonoksit ve kurşun üreme sistemi için toksiktir [29].

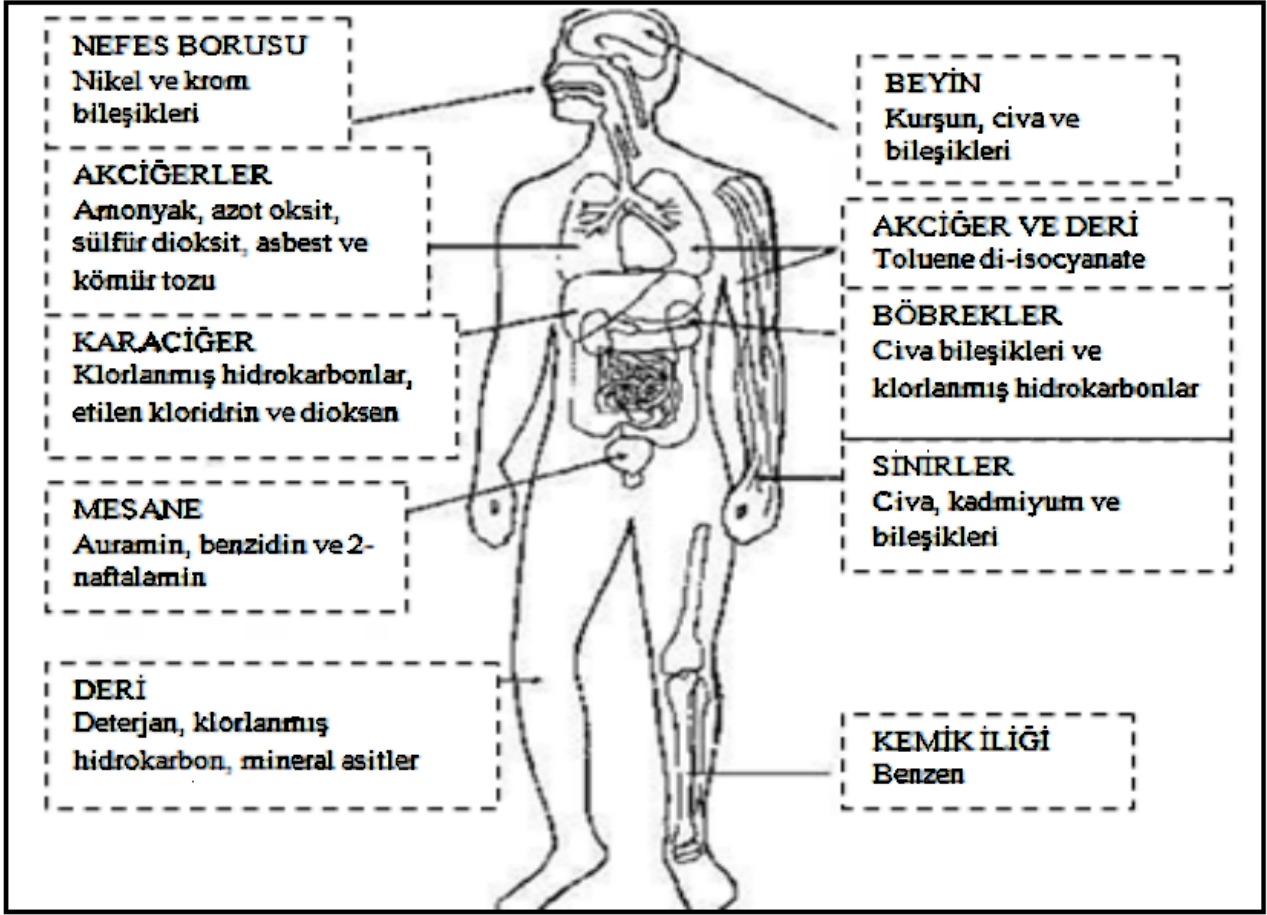
Kardiyovasküler sistemi etkileyen kimyasallar arasında; karbon monoksit, karbon disülfid, nitratlar, metilen klorid sayılabilir. Kalp ve damar sistemini etkileyerek vücuda gerekli oksijenin taşınmasında bozukluklara hatta ölüme neden olabilirler.

Nikel, civa, arsenik, krom, polikarbonlu bifeniller, uçucu organik bileşikler deri için zararlıdır. İritasyon, raş, deride kızarıklık ya da deri renginin açılması, dermatit, pigmentasyon görülebilir. Karbon tetraklorid, metil klorid ve vinil klorid karaciğer için toksiktir. Karaciğerde yağlanma, karaciğer dokusunda hasar, tümörler ve karaciğer hücrelerinin ölümüne yol açabilir.

Bakırın fazla miktarda alınması halinde mukoza iltihaplanması, damar hastalıkları, karaciğer ve böbrek hastalıkları ve depresyonla seyreden merkezi sinir sistemi iritasyonları görülebilir [25].

Kurşun ve kurşun oksit tozu anemi yapar, merkezi sinir sistemini etkiler. Halojenli hidrokarbonlar merkezi sinir sistemine akut olarak etki eder ve şuur kaybına neden olur. Sanayide kullanılan en tehlikeli çözücü olan karbonsülfür çok zehirlidir, sinir sistemine etki eder ve ölümden önce deliryum görülür [25].

Antiasitler, ter kesici ürünler, gıda katkı maddeleri ve aşı adjuvanı üretiminde alüminyum kullanılmaktadır. Farklı nörolojik dokularda bulunan kalsiyumun dağılımı ile alüminyum/manganez arasındaki korelasyonun bozulmasının parkinson hastalığına yol açtığı belirlenmiştir [30].

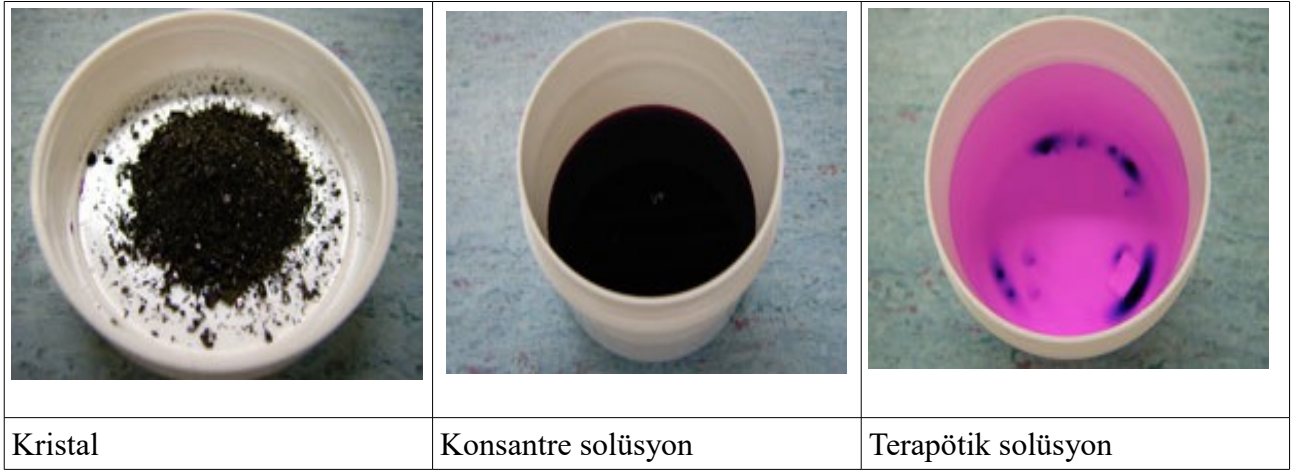


Şekil 2: Endüstriyel toksik maddelerin etkilediği organlar [31].

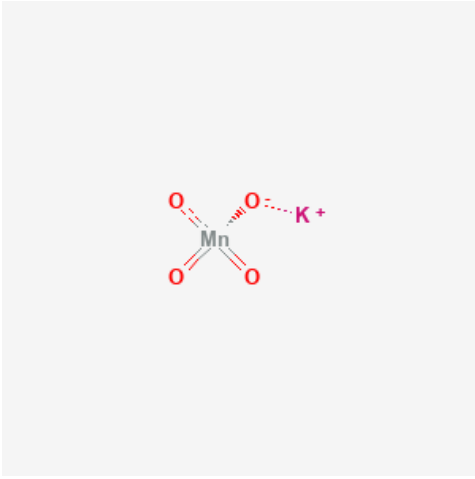
2.2. POTASYUM PERMANGANAT

Potasyum permanganat; kimyasal formülü “ $KMnO_4$ ” olan inorganik bir bileşiktir [32]. Moleküler ağırlığı 158.034 gr/mol'dür. Kristalleri ısıtıldığında $240^{\circ}C$ 'de çözülür [33]. Suda çözünürlüğü $20^{\circ}C$ 'de 6,4 gr/100 ml. olup bu sıcaklıkta buharlaşma ihmal edilebilir düzeyde düşüktür. Sucul canlılar için çok toksiktir.

Suda çözüldüğünde koyu pembe ya da mor bir solüsyon oluşturur. Su buharlaştırıldığında prizmatik morumsu-siyah parlak kristaller bırakır [34]. Koyu mor ya da bronz benzeri kristaller güneş altında metalik mavi bir parıldamaya neden olurken ışık tutulduğunda neredeyse opaktır [35]. Kokusu yoktur ancak buruk bir tadı vardır.



Resim 1. Potasyum permanganat ve formları [36].



Resim 2: Potasyum permanganatın yapısı [37].

Kristal halindeki madde toz veya tablet formunda olup reçetesiz olarak kolayca elde edilebilmektedir [38].

Potasyum permanganat güçlü bir okside edici ajandır. Diğer okside edici ajanlara göre daha kolay elde edildiğinden oldukça yaygın kullanılır [12,39]. Seyreltik çözeltiler sadece hafif tahriş yapar fakat yüksek konsantre solüsyonları ve kuru kristalleri koroziv özelliktedir [40].

2.2.1. Terapotik Kullanım

Potasyum permanganatın fungusit, germisid (mikrop öldürücü), kananayı durdurucu, oksitleyici ve keratoplastik etkileri vardır [41]. Su ve toprakta güçlü dezenfektan etki gösterdiği için tıpta ve salgın ihtimallerine karşı meyve ve sebzelerin yıkanmasında mikrop öldürücü olarak kullanılır [42]. Dermatomikozlarda özellikle tinea pedis, tinea cruris de tedavi amaçlı kullanılır [43]. Potasyum permanganat bakteri ve mantarlara karşı topikal etkilidir. Etkin bir bakterisidal etki için konsantrasyonun 1:5000 veya üzerinde olması gerekmektedir. Ama dokuları

tahriş eder. Genellikle 1:10000 oranında kullanılır. Ancak bakteri ve diğerlerini öldürmek için bir saatten fazla zamana gereksinim vardır. Dermatit ya da egzemanın veziküler dönemini önlemek için nadiren kullanılır [44].

2.2.2. Endüstriyel Kullanım

Potasyum permanganatın endüstriyel kullanım alanları; ağartıcı reçineler, mumlar, yağlar, saman, pamuk, ipek ve diğer liflerdir. Ayrıca dezenfektan, deodorant üretiminde ve fotoğrafçılıkta kullanılır [45].

Ayrıca su dezenfeksiyonunda, kar üzerinde uyarı işaretleri oluşturmada, film ve televizyon endüstrisinde kostüm ve sahne donanımında eskitme efekti için kullanılmaktadır. Organik bileşiklerin sentezinde, yaşam kitlerindeki fişeklerde ateşleyici olarak kullanılır. Potasyum permanganatın en yoğun konsantrasyonları denim kumaşta renk açıcı (indigo boya) olarak kullanılır [46]. Bu amaçla tekstil endüstrisinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Ham pamuğun işlenmesi sürecinde pamuğun daha sonraki aşamalarda performansını arttırmak için arka arkaya üç adımdan oluşan haşıl sökme, yıkama ve ağartma işlemleri uygulanır. Ağartmanın amacı; ağartıcı maddelerin yardımıyla lifte en az bozulmayla boyama maddesini tahrip ederek solmuş kumaşlar üretmektir [47]. Potasyum permanganat stabil değildir. Okside olabilen maddelerin varlığında manganey ayrışarak katı kahverengi manganey dioksitine dönüşür. Kontrollü asidik koşullarda, suda çözünür manganey tuzları etkili bir ağartma sağlamaktadır. Bergon akrilik ya da polyester kumaşlarda yünden gelen rengi çıkarmaya yarayan permanganat ağartması için farklı formül ve konsantrasyonlar bildirmişlerdir [48-50].

2.2.3. Potasyum permanganatın insan sağlığına etkileri

2.2.3.1. Akut zehirlenme

Potasyum permanganat zehirlenmesi yaygın değildir. Solunum, dolaşım ve gastrointestinal sistem belirtileriyle ortaya çıkar. Potasyum permanganat alımının gastrointestinal belirtileri ödem, yanıklar ve ülserasyonlar sonucu olan disfaji, odinofaji, mide bulantısı ve kusmadır [51]. Potasyum permanganatın yüksek konsantrasyonda ya da katı halde yutulması farenks ve ağız mukozasında kahverengi renk değişikliğine ve ödeme sebep olur. Öksürük, larenks ödemi ve stridor, ağız ve yutak mukozasında nekroz, oligüri veya anüri ile sarılık görülebilir [14]. Akut potasyum permanganat zehirlenmesine bağlı komplikasyonlar arasında karaciğer ve böbrekte hasar, üst hava yolu obstrüksiyonu, kanama eğilimi ve methemoglobinemi bulunur [52,53]. Oral alımda letal dozu (LD50) 1090 mg/kg'dır. [33]

Potasyum permanganat kuvvetli bir oksidan ajan olduğundan mukozalara iritan etkisi oldukça güçlüdür. Bu sebeple temas ettiği dokularda koagülasyon nekrozuna neden olur. Yüksek dozdaki akut maruziyetinde ise dokularda iritasyon ve inflamasyondan, kalp kası ve santral sinir sisteminde toksisiteye kadar geniş bir yan etki profili vardır [14,54,55].

Tanımlanan bir vakada intihar amaçlı KMnO_4 yutulmasını takiben, akut hepatorenal toksisite nedeniyle hasta ölümü bildirilmiştir. Klinik seyri, aşırı doz parasetamol kullanımına benzerlik taşımaktadır. N-asetil sisteinin ilk birkaç saat içinde potasyum permanganat zehirlenmesi olan tüm hastalara verilmesi tavsiye edilir [56]. Yetişkin kadınlarda potasyum permanganatın yutulması gastrik lezyonlara sebep olur [57]. Potasyum permanganatın yutulması sonucunda pilor stenozu olgusu tanımlanmıştır ancak çok nadir görülür [58].

Deri maruziyeti: Konsantrasyon çözelti ile temas eden deride şiddetli tahriş ve yanmaya neden olabilir. Seyreltilmiş çözeltiler ile temas sonucunda deride sertleşme ve mor kahverengi lekelenmeye neden olabilir [45].

Göz maruziyeti: Potasyum permanganat kristallerinin gözle teması ciddi hasar meydana getirir. Temas eden alanda manganoksit tarafından koyu kahverengi bir lezyon meydana gelir. Konjonktivalarda şişlik, subkonjonktival hemoraji, uzamış temas sonucunda korneada renk değişikliği ve bulanıklık oluşur. Genellikle kendiliğinden düzelir. Potasyum permanganatın güçlü bir çözelti halinde uygulanması sonucunda korneada yoğun beyaz opaklık (total lökemi) bildirilmiştir [55].

Solunumsal maruziyet: Potasyum permanganat solunum yollarında tahriş, üst solunum yolu ödemi, göğüs sıkışması ve öksürüğe yol açar [45]. Aspirasyonu akut trakeobronşite ve bronkopnömoniye neden olabilir [59]. Potasyum permanganat üretimi yapan işçilerde pnömoni insidansında 35 kat artış bildirilmiştir [60].

Gastrointestinal sistem maruziyeti: Yutulmasından sonra ağız ve gastrointestinal sistem için kostik yaralanma tablosu ortaya çıkabilir [45].

Genitoüriner sistem maruziyeti: Potasyum permanganatın vajinal kullanımında vajinal veya servikal yanma ve erozyon oluşabilir. Ayrıca ileri aşamalarda komplikasyon olarak yoğun kanama, şok ve düşük yapabilir [45].

Potasyum permanganat vajina mukozalarında veya üretrada şiddetli yanmaya, kanamaya ve vasküler kollapsa neden olur. Vajina duvarının perforasyonu sonucunda peritonit (ateş ve abdominal ağrı) oluşabilir [14].

2.2.3.2. Toksikite

Bir yetişkin için olası ölümcül doz 10 gr'dır [14]. Yetişkinlerde 3 gr. alımından sonra ciddi gastrointestinal yanıklar bildirilmiştir. Potasyum permanganat kristallerinin bir çay kaşığı yenmesi bir çocuğun ölümüne neden olmuştur [45].

2.2.3.3. Dekontaminasyon

Oral maruziyet: Gastrik dekontaminasyonun rolü belirsizdir. Ancak tahriş edici yapısı nedeniyle kusturmamak gerekir. Hastaya bol su içirilmelidir [33]. Nötrleştirme, gastrik lavaj ve aktif kömür ile yapılabilir.

Göz maruziyeti: pH nötr olana kadar oda sıcaklığında bol miktarda %0.9 serum fizyolojik veya su ile kontakt lensler ve maruz kalan gözler yıkanır. Eğer yıkamadan 15 dakika sonra iritasyon, ağrı, şişme, lakrimasyon, fotofobi devam ediyorsa göz muayenesi yapılmalıdır.

Deri maruziyeti: Kirlenmiş giysiler çıkarılır, koroziv partiküller fırçalanarak uzaklaştırılır ve devamında bolca yıkanır.

Solunumsal maruziyet: Hasta temiz havaya taşınır. Solunum sıkıntısı için monitörize edilir. Eğer öksürük veya nefes alma güçlüğü gelişirse solunum yolu tahrişi, bronşit veya pnömoni için değerlendirilir. %100 oksijen uygulanır. Eğer bronkospazm oluşursa inhale beta adrenarjik agonistler uygulanır [45].

Kişisel Koruyucu olarak kirlenen giysiler derhal değiştirilmelidir. Potasyum permanganat ile çalışıldıktan sonra derhal yüz ve eller yıkanmalıdır. Ayrıca cilt temasını engellemek amacıyla koruyucu krem kullanılmalıdır [33,61]

2.3. MUTAJEN VE MUTASYON

2.3.1. Mutasyon

Mutasyon terimi ilk defa Hugo De Vries tarafından akşam sefası (*Oenatra lamarckiana*) ile yaptığı çaprazlamalarda gözlemlediği varyasyonu tanımlamak için kullanılmış olup, her canlı türünün kendine özgü genetik bilgisinde herhangi bir nedenle meydana gelen ve kalıtsal olan değişiklere denir. Mutasyonlar doğada kendiliğinden meydana gelebilir. Ayrıca mutajen adı verilen DNA yapısını değiştirebilen fiziksel ve kimyasal etkenler tarafından da meydana getirilebilirler.

Mutajenler DNA molekülünde çeşitli hasarlar oluştururlar. Bu hasarlar hücrede DNA onarım mekanizmaları tarafından onarılmaya çalışılır ve meydana gelen hasarların çoğu onarılmaktadır [61].

Mutajenler DNA üzerindeki etkilerini ya doğrudan ya da sentezlenen proteinlere bağlanarak dolaylı yolla gösterirler. Bazen hücrenin ölümden kurtulabilmesi için DNA'da meydana gelen hasar mecburen yanlış olarak onarılır. Onarım mekanizmalarının çalışmasını kontrol eden genlerin mutasyona uğraması veya beslenme, ısı ve nem gibi çevre şartlarının etkisiyle de DNA'da meydana gelen hasar onarılmadan kalabilir. Bu durumda hücredeki mutasyona bağlı olarak kanser oluşumu meydana gelebilir [62,63].

2.3.2. Mutajenlerin sınıflandırılması

2.3.2.1. Kimyasal mutajenler

Çoğunlukla endüstriyel yan ürünler olup mutasyona sebep olduğu bilinen maddelerdir. Bunların özelliği elektrofilik (elektron kaybetmiş) gruplara sahip olmalarıdır. Elektrofilik özellikteki kimyasal maddelerin en önemli hedefi DNA molekülüdür. Bu sebeple diğer moleküllerin (DNA-

RNA) yapısında bulunan nükleofilik (elektronca zengin) amino, sülfidril ve hidroksil grupları ile kovalent bağlar oluştururlar.

2.3.2.2. Fiziksel mutajenler

Isı, pH, radyasyon ve ışınlar [Mor ötesi, İyonize (X ve gama), Non-iyonize (UV, 260 nm dalga boyu)]

2.4. GENOTOKSİSİTE

Gelişen teknolojiyle birlikte birçok genotoksik ajanın mutajenik ve karsinojenik etkisi ile karşı karşıya kalmaktayız. İlaçlar ve gıda katkı maddeleri gibi kimyasalların kullanımının hızla artışıyla, insan genomunda herhangi bir olumsuz etkilenimin olup olmadığının tespit edilmesi zorunlu hale gelmiştir. İnsanlarda kimyasal veya fiziksel mutajenlerin maruziyeti ile etkilerinin görülmesi arasındaki süre belirsizdir. Ayrıca insanda neden olduğu etkileri değerlendirmek zorlu bir süreçtir.

İnsanlarda çevresel ve mesleki etkenlerden kaynaklanabilecek toksik etkileri ve hastalıkları öngörebilmek için; bireydeki maruziyet düzeyini, etki biçimini ve/veya duyarlılığı gösteren yöntemlere ihtiyaç vardır. Genotoksisite testleri, kimyasal maddelerin mutasyonlara, kromozomal anormalliklere ve DNA hasarlarına sebep olup olmadığını tespit etmek, bu kimyasalların etki mekanizmalarını anlamak amacıyla 1970'lerden beri kullanılmaktadır. Günümüze kadar birçok test geliştirilmiştir [64].

Fiziksel etmenlerin ve kimyasal maddelerin DNA üzerindeki etkilerini görmek için *invivo* ve *invitro* testler kullanılır. Genotoksik ajanların canlılar üzerindeki sitogenetik etkilerinin anlaşılması için en önemli kriterler, bir maddenin kromozom aberasyonları, kardeş kromatid değişimleri ve mikronükleus oluşturabilme özelliğidir.

Mutajen ve kanserojenlerin genotoksik risklerini belirlemede kullanılan en hassas yöntemlerden biri periferik kan lenfositlerindeki kromozom anormalligi frekansının değerlendirilmesidir [9]. Kromozom aberasyonları insanların genotoksik ajanlara maruz kalmasından sonra ortaya çıkan önemli biyolojik sonuçlardan birisidir [65].

Genotoksik riski belirlemede kullanılan diğer yöntemlerden biri, periferik kan lenfositlerindeki kardeş kromatid değişimi frekansının belirlenmesidir [6].

Mutajen ve kanserojen olduğu bilinen maddelere maruz kalan insan ve hayvanların hücrelerinde kardeş kromatid değişimi frekansının arttığı bulunmuştur [66,67]. Genotoksisite ve kanserojenitenin belirlenmesinde kullanılan sitogenetik metodlardan bir diğeri ise mikronükleus testidir [10,11]. Mikronükleus tekniği sonunda elde edilen hücrelerin sayma kolaylığı sayesinde binlerce hücrenin sayılarak kimyasala maruz kalmış hücreler ile kontrol hücreleri arasında küçük farklılıkların belirlenmesini sağlar.

İnsan biyogösterge çalışmaları toksisite ve karsinojenitenin varlığını dolayısıyla hastalığın erken tespitini sağlayan etkili yöntemlerdir. Bu çalışmalar pahalı olmayan yöntemler olmasının yanında deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar arasında köprü görevi de görürler. Bu testler birçok kimyasal maddenin genetik toksisitesinin belirlenmesinde ve takibinde kullanılmaktadır. Ancak hiçbir test genotoksisite araştırması için tek başına yeterli değildir.



3. YÖNTEM

3.1. Mikronükleus oluşum mekanizması ve mikronükleus tekniğinin gelişimi

Mikronükleus oluşumu ilk olarak Howell ve arkadaşları tarafından eritrositlerde saptanmıştır ve bu yapılar “nükleer materyal fragmenti” denmiştir. Jolly tarafından ise “intraglobuler korpusküller” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle Howell-Jolly cisimciği adı da verilmektedir. Kromozom hasarının gözlenmesi, fiziksel ve kimyasal ajanların ökaryot hücrelerin genetik materyalinde önemli değişikliklere neden olabileceğinin ilk kesin kanıtıydı [68].

Mikronükleuslar, nükleusa dahil olamamış kromozom parçalarıdır. Ancak meydana gelebilmesi için hücrenin nükleus bölünmesi geçirmesi gereklidir. Mikronükleus içeriğini; yapısal hasarlardan sonra oluşan kırıklar neticesinde kromozomdan ayrılan parçalar ile sayısal anomalilerden sonra oluşan kromozomların kutuplara çekilmesinde meydana gelen hatalar sonucunda geride kalan kromozomlar oluştururlar [69].

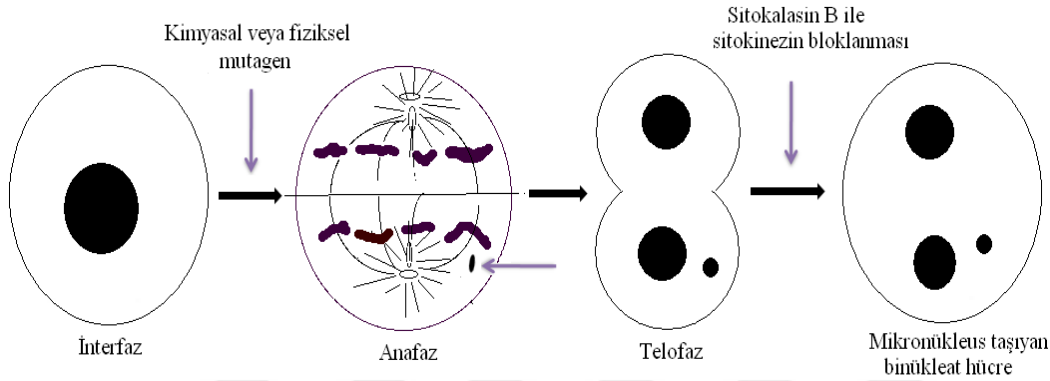
Mikronükleus test yöntemini ilk kez Boller ve Schmid 1970’te ve Heddle 1973’te ajanların genotoksik etkisini ölçmek için kemik iliği eritrositlerinde kullanmışlardır [70]. 1980’de MacGregor ve arkadaşları tarafından bu yöntem periferik kandaki polikromatik eritrositlerde denenmiş ve en az kemik iliği metodundaki kadar hassas olduğu görülmüştür. Dolayısıyla bu yöntem hayvanları öldürmeden daha fazla sayıda örnek alınmasına imkan verdiği için daha avantajlı sayılmıştır [71]. Countryman ve Heddle 1976 yılında yaptıkları çalışmalarında, lenfositlerde mikronükleus oluşumunu belirlemişler ve bir takım kriterler oluşturmuşlardır [72]. Heddle ve Countryman’ın kriterlerine göre: Mikronükleus esas nükleustan ayrı olmalı ayrıca belirgin nükleus zarıyla çevrili yuvarlak veya oval olmalıdır. Mikronükleus çapı, ana nükleusun 1/3’ü kadar veya daha küçük olmalıdır. Boya alma yoğunluğu esas çekirdek ile aynı olmalıdır. Mikronükleuslar asıl çekirdeğe bağlı veya bitişik olmamalı veya mikronükleer sınırlar nükleer sınırlardan ayırt edilebilir olmalıdır. Ayrıca nükleer olmayan partiküllerden farklı olarak ışığı yansıtmamalı ve feulgen pozitif veya diğer DNA’ya özel reaksiyonlarda pozitif reaksiyon göstermelidir [71].

Lenfosit kültürlerindeki çalışmalara paralel olarak mikronükleus tekniği, eksfoliyatif hücrelere 1982 yılında ilk defa Stich ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır [73]. Bu teknik sayesinde ağız, burun, bronş ve ürotelyal eksfoliyatif hücrelerde kimyasalların ve enfeksiyonların etkilerini değerlendirmek mümkün olmuştur [74,75]. Hızla çoğalan bu epitelyal dokular çevreleriyle sürekli temas halindedir ve epitelin yüzeysel tabakasını oluşturan eksfoliyatif hücreler kolaylıkla elde edilebilmekte, dolayısıyla uğradıkları genotoksik hasar da kolaylıkla gösterilebilmektedir. Eksfoliyatif hücrelerde uygulanan mikronükleus tekniğinde Fuelgen-Fast Green boyama yöntemi kullanılmakta, hücrenin çekirdeği parlak pembe, sitoplazması ise açık yeşil boyanmaktadır.

Daha sonraları 1985 ve 1986 yıllarında Fenech ve Morley tarafından Sitokinezi-Blok (Cytokinesis-Block) Mikronükleus (CBMN) Metodu geliştirilmiştir.

3.2. CBMN metodu ve kanser ilişkisi

Mikronükleus ve nükleoplazmik köprü, nükleer tomurcuk gibi diğer nükleer anomaliler genotoksik olayların ve kromozomal dengesizliklerin biyomarkırlarıdır. Bu genom hasarları aynı anda CBMN Metodu yöntemi kullanılarak ölçülebilir [13].



Şekil 3: Sitokinezin bloklanması yöntemiyle mikronükleus içeren binükleat hücrenin oluşumu [76].

CBMN Metodu, Fenech ve Morley tarafından küf mantarlarının metabolitlerinden elde edilen sitokalasin-B (Cyt-B) ile mitoz geçiren hücrelerde sitokinezi durdurma esasına dayanmaktadır. Lenfosit kültürüne Cyt-B eklenmesiyle, hücrede ilk nükleus bölünmesi tamamlanır. Cyt-B mikrofilament aktivitesini inhibe ederek sitokinezisi durdurur. Fakat sitoplazmik bölünmesini gerçekleştirmediği için binükleuslu hücreler oluşur. Dolayısıyla nükleus bölünmesini tamamlamış fakat sitoplazmik bölünmesini gerçekleştirilememiş olan binükleer hücreler rahatça sayılabilmekte ve mikronükleus hücrelerin oranı saptanabilmektedir [77].

CBMN testi, fiziksel ve kimyasal etkenlerin hücrelerde oluşturduğu genotoksisitenin belirlenmesinde, bazı ilaçların piyasaya sürülmeden önce güvenilirliğinin araştırılmasında ve kanser tanısının konulması ile takibinde yaygın olarak kullanılır [76]. Mikronükleus frekansı ile kanser gelişimi arasındaki direk ilişki birçok bulgu ile desteklenmektedir.

Mikronükleus çalışmaları 13 Eylül 1987'de Brezilya'nın Goinia şehrinde meydana gelen radyolojik kazanın genetik materyalde oluşturduğu hasarı belirlemek için kullanılmıştır. Mikronükleus sıklığında iyonizan radyasyonun dozuna bağlı çok anlamlı bir artış gözlenmiş ve mikronükleus testinin biyolojik dozimetre olarak kullanılması önerilmiştir. Ayrıca Goinia kazasına maruz kalan insanlardaki sitogenetik değişiklikler iyonizan radyasyon ile yaş ve hayat tarzı (alkol tüketimi, sigara kullanımı) gibi faktörlerin etkisi birlikte ele alınarak değerlendirilmiştir [78].

Mavournin ve arkadaşları, kimyasalların canlılar üzerindeki etkilerini belirleyebilmek için 1990 yılına kadar yapılan tüm mikronükleus test sonuçlarını toplayıp değerlendirmeye almışlardır. Yapılan araştırma sonucunda memelilerin kan ve kemik iliğinde *invivo* çalışılmış olan 414 bileşikten sadece 220'sinin kriterlere uygun test edilebildiği ortaya çıkmıştır. Ayrıca uygun test edilebilen kimyasallar arasında karsinojenlerin oranı %91 olarak saptanmış; fakat negatif testlerin azlığının önemli bir eksiklik olduğu fark edilmiştir [79].

Cheng ve arkadaşları 1996 yılında yaptıkları çalışmada kanser hastalarının hedef dokularında olduğu gibi periferik lenfositlerinde de mikronükleus frekansının arttığını tespit etmişlerdir [80]. Rudd ve arkadaşları; Bloom sendromu veya Ataxia telangiectasia gibi hastalıklardan etkilenen bireylerde yüksek mikronükleus frekansının bulunduğunu ve kanser riski taşıdıklarını bulmuşlardır [81]. Fenech ve arkadaşlarının 1999 yılında uluslararası işbirliği ile yaptıkları insan mikronükleus projesindeki bulguları mikronükleus oluşumu ile kanser arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [72].

Maluf ve arkadaşları; CBMN yöntemiyle Down sendromlu ve Fanconi anemili hastalarda mikronükleus frekanslarının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Down sendromlu bireylerin malign hastalıklar için yüksek riske sahip bir grubu olduğunu belirterek, bu hücrelerin çeşitli mutajen, radyasyon, virüs ve kimyasallara karşı aşırı hassas olduğu için periferik kanlarında mikronükleus frekansının yükseldiğini belirlemişlerdir (82). Bonassi ve arkadaşlarına göre periferik kan lenfositlerindeki yüksek mikronükleus frekansı insanlarda kanser riskinin arttığını göstermektedir. Bu bulgular açıkça mikronükleus ve kanser arasında bağ olduğunu göstermektedir [83].

4. MATERYAL

4.1. Kullanılan deney ekipmanları

4.1.1. Vortex

4.1.2. Etüv

4.1.3. Santrifüj

4.1.4. Image analyzer cihazı (mikroskop); Koordinat cetveli ve immersiyon objektifi olan OLYMPUS marka binoküler ışık mikroskobu preparat incelemeleri sırasında kullanılmıştır. Fotoğraflar ise yine mikroskopta dijital olarak çekilmiştir.

4.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

4.2.1. Giemsa (Merck): Merck firmasından temin edilmiştir.

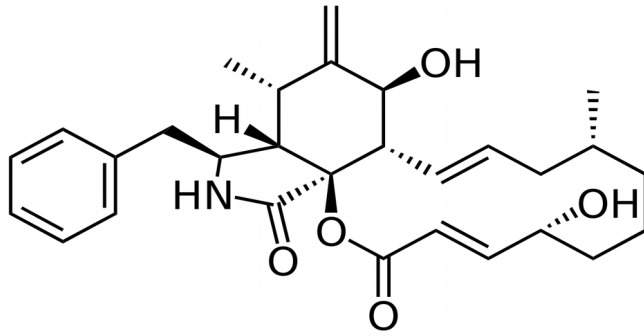
4.2.2. Fiksatif: İki farklı fiksatif kullanılmıştır. İlk fiksatif 1 kısım glasiyal asetik asit 5 kısım metanol ile karışımının, 1/1 oranında %0.9 NaCl ile seyreltilmesiyle (1/5/6) hazırlanmıştır. İkinci fiksatif ise 1 hacim glasiyal asetik asit ve 5 hacim metanol (1/5) karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

4.2.3. Cytochalasin B (Sigma) Hücrenin bölünmesi esnasında sitokinezi engelleyerek iki nükleuslu hücreler oluşturmasını sağlar.

Kimyasal Adı: Cytochalasin B

Kapalı Formülü: $C_{29}H_{37}NO_5$

Açık Formülü:



Molekül ağırlığı: 479,61 g/mol

Erime/Kaynama Noktası: 218-223 °C

Safılık Düzeyi: %98

CAS No: 14930-96-2

Sigma No: C-6762 [84]

5. METOD

Bu kesitsel çalışma Sivas ilinde bir tekstil fabrikasında 2008-2009 yılları arasında yapılmıştır. Organize sanayi bölgesi içerisinde 12.250 m² üretim alanına sahip olan fabrikada yaklaşık ofis bölümünde 50, üretim bölümünde ise 550 işçi çalışmaktadır. Fabrikada istenilen renk, beden ve modele göre kot üretilmektedir. Fabrikada sırasıyla kesim bölümünde kalıplar üzerinden kumaşlar kesilmekte, dikiş bölümünde dikilmekte, daha sonra modele göre kimyasal bölümde beyazlatma eskitme amacıyla potasyum permanganat ile muamele yapılmaktadır. İşlemlerden geçen kotlar yıkama bölümünde yıkanmaktadır. Daha sonrasında ütüleme ve ambalajlama bölümünde son kontrollerden geçen kotlar paketlenmektedir. Fabrikadaki bölümlerin arası duvarlarla ayrılmış durumdadır. Fabrikada bir revir bulunmakta olup kişilere ait sağlık kayıtları dosyalanmaktadır. Tüm işçiler şehir merkezinden belli saatlerde servislerle fabrikaya gelmektedirler. Yine öğle yemekleri de fabrikada çıkartılmaktadır. Kimyasal bölümü ayrı bir havalandırmaya sahip olup, ayrıca diğer bölümlerle direkt geçiş bağlantısı yoktur. Kimyasal ve yıkama bölümünden çıkan atık sular fabrikanın arka kısmında bulunan arıtma bölümünden geçerek arıtılmaktadır.



Resim 3: Kot beyazlatma işlemi [85]



Resim 4: Potasyum permanat işleminin uygulanması [86]

Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 03.03.2009 tarih ve 09/24 sayılı kararı ile alınan Etik Kurul Onayı ile gerçekleştirilmiştir (Ek 1). Çalışmaya davet edilen gönüllülerden katılmayı kabul edenlere araştırma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışma grubu tekstil fabrikasında denim ağartma ünitesinde potasyum permanganat içerikli kimyasallara sürekli olarak cilt ve solunum yolu ile maruziyet riski olan yaşları 18-50 arasında değişen ve çalışma hakkında önceden bilgilendirilmiş, sigara ve sürekli olarak ilaç kullanmayan, herhangi bir kronik hastalığı ve enfeksiyonu olmayan gönüllü 32 sağlıklı erkek işçiden oluşmaktadır. İşçilerin öz geçmişlerinde sigara kullanım öyküsü de bulunmamaktadır. Kontrol grubu aynı fabrikada idari ve masa başı işlerde çalışan dolayısıyla kimyasalla maruziyeti riski az veya hiç olmayan, benzer yaş grubunda olan ve sigara içmeyen gönüllü 30 sağlıklı erkek işçiden oluşmaktadır. Her iki grupta bulunan kişiler en az bir yıldır aynı fabrikada çalışmaktadır.

Kontrol grubunu fabrika dışından tamamen farklı kişilerden seçebilirdik. Ancak kontrol grubunu da yine aynı fabrikadan seçme sebebimiz; kişilerin sosya-ekonomik düzeylerinin benzer olması, mesailerinin benzer olması, işyerine geliş gidişlerinde aynı servisleri kullanması, aynı yemekhaneyi kullanmalarıdır. Bu sayede kontrol grubundaki dış etkenlerin farklılıklarını en aza indirmeyi düşündük.

Kişilerden alınan periferik lenfosit hücre kültürlerinde CBMN testi ile elde edilen mikronükleus, nükleer tomurcuk ve nükleoplazmik köprü frekansları hesaplanmış, sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Deney ekipmanı olarak vortex, etüv, santrifüj, image analyzer cihazı (mikroskop) kullanılmıştır.

5.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin hazırlanması

Kimyasal madde olarak Giemsa boyası Merck firmasından (Cat.No.9204) temin edilmiş olup, deneylerimizde Sorensen tamponu içinde hazırlanmış %5'lik boya eriyiği kromozomları ve mikronükleus testinde nükleusları boyamak için kullanılmıştır. Bir hacim asetik asitin 3 hacim metanol ile karıştırılması sonucu hazırlanan fiksatif kullanılmıştır. Mikronükleus deneyleri için birinci fiksatif; 5 hacim metanol, 1 hacim glasiyal asetik asit ve 6 hacim %0.9 NaCl karıştırılarak hazırlanmıştır. Diğer iki fiksatif ise 1 hacim glasiyal asetik asit ve 5 hacim metanolün karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Fiksatifler, her preparasyonda kullanılmadan iki saat önce hazırlanarak buzdolabında saklanmıştır. Cytochalasin B (Sigma) mikronükleus testinde, hücre bölünmesi sırasında sitokinezi engellemek ve iki nükleuslu hücreler oluşturmak amacıyla kullanılmıştır. (Kapalı formülü; $C_{29}H_{37}NO_5$)

Sivasta organize saniyi bölgesinde faaliyet gösteren işyerlerinde çalışan ve potasyum permanganata maruz kaldığı düşünülen, 32 çalışan (18-50 yaşları arasında erkek) ve kontrol grubu olarak da aynı fabrikada çalışan potasyum permanganata maruz kalmayan, sigara kullanmayan 30 kişi (18-50 yaş arasında erkek) olmak üzere toplam 62 kişiden etik kurulu raporu (Ek 1) doğrultusunda, steril enjektörlerle periferik kan alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerden alınan örnekler, 5 cc steril enjektör ile alkollü pamukla cilt temizlendikten ve kurutulduktan sonra antekübital venöz kandan elde edildi. Enjektörler hafifçe sallanarak kan örnekleri homojenize edildi.

5.2. Hücre kültürünün yapılması

Çalışmaya katılan bireylerden alınan örnekler; steril flow kabinde, 5 ml besiyerine altışar damla olacak şekilde kan ekimi yapıldı. Kapakları kapatıldıktan sonra parafilm ile sarıldı ve tüpler hafifçe çalkalanarak 37°C'lik etüve kaldırıldı. 37°C'de 44 saatlik inkübasyondan sonra 7 µg/ml'lik sitokalsin B ilave edildi, tüpler hafifçe sallanarak homojenize edildi. Tekrar parafilmelenen tüpler 37°C'de 26 saat daha inkübe edildi.

5.3. Preparatların hazırlanması

Etüvden çıkarılan tüpler 1000 devirde 8 dakika santrifüj edildi. Süpernatant (santrifüj edildiğinde üstte kalan sıvı) atıldı. Dipte kalan hücrelerin üzerine 8 ml hipotonik solüsyonu vorteks üzerinde damla damla eklendi. Tüpler 4 dakika +4°C'de bekletildi ve 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Tüplere vorteks uygulamasıyla 8 ml soğuk fiksatif damla damla ilave edildi. Tüpler buz dolabında 15 dakika bekletildikten sonra 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı.

Tüplere vorteks ile ikinci fiksatif uygulaması yapıldıktan sonra 2-3 damla %2'lik formaldehit eklendi. Tüpler 5 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 1000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Vorteks ile üçüncü fiksatif uygulaması yapıldıktan sonra 1000 devirde 10

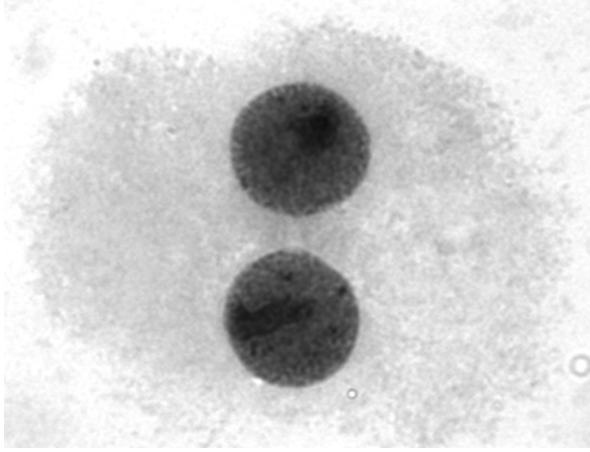
1 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı. Hücreler homojenize edildi. Tüpün dibinde kalan 0.5-0.7 mililitrelik sıvı içinden pastör pipeti ile bir miktar çekilerek nemli lam üzerine üç damla damlatıldı. Her kan örneği için üç preparat hazırlandı. Etiketlenen preparatlar oda sıcaklığında 24 saat kurumaya bırakıldı.

5.4. Boyama işlemi

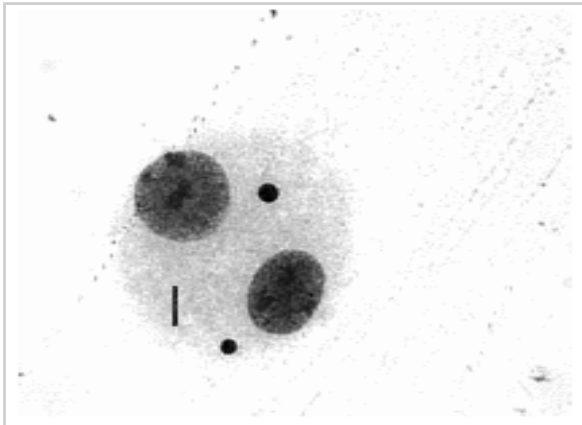
Hazırlanan lamlar şale içerisindeki %5'lik Giemsa boyada 8 dakika bekletilerek boyandı. Boyanan preparatlar saf su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutuldu.

5.5. Mikroskopik İnceleme

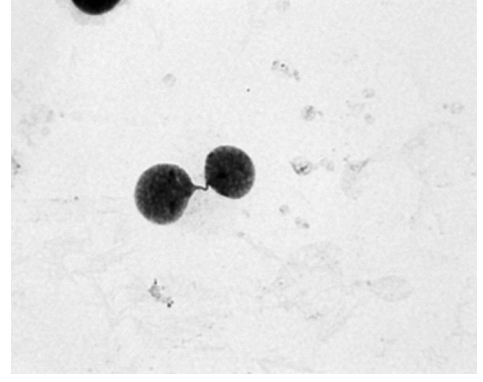
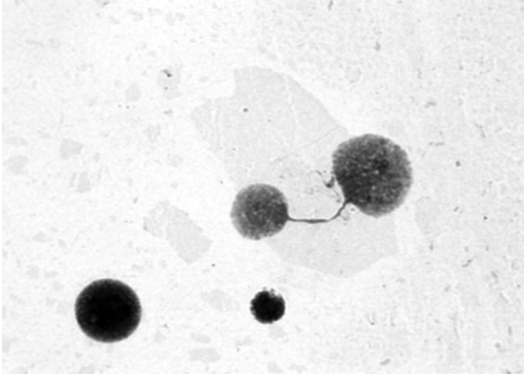
Preparatlar image analyzer cihazında X40 büyütme ile incelenmiş ve çapı ana nükleusun çapının 1/3'ü ile 1/16'sı arasında olan, ana nükleus ile aralarındaki sınır net olarak seçilebilen ve ana nükleus ile benzer boyanma özelliklerine sahip olan mikronükleuslar değerlendirmeye alınmıştır.



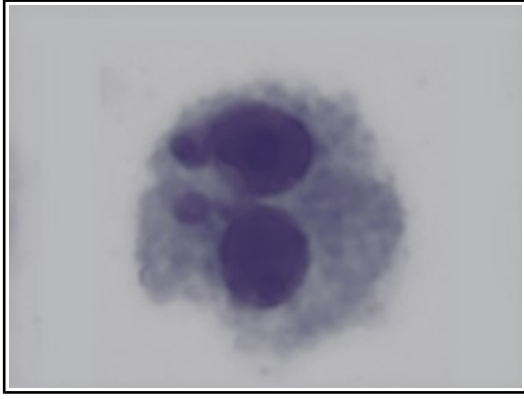
Resim 5. Mikronükleus içermeyen iki binükleer hücre



Resim 6. Bir ve birden fazla mikronükleus içeren binükleotid hücreler



Resim 7. Anafaz köprüleri



Resim 8. Nükleer Tomurcuklanma

Her birey için hazırlanan preparatlardan yaklaşık 1000 binükleer hücre incelenmiş mikronükleus, nükleoplazmik köprü, nükleer tomurcuk sayıları not edilmiştir.

5.6. İstatistiksel Hesaplamalar

İstatistiksel değerlendirmede veriler SPSS 9.0 programına girilmiş ve iki grubun ortalamaları Student-T testi ile karşılaştırılmıştır.

$P < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

Yaş ortalaması kontrol grubunda 30.5 ± 0.8 , çalışma grubunda ise 31.5 ± 1.2 'dir. Genotoksik etkinin değerlendirilmesi için kullanılan parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

	ÇALIŞMA (n=32)	KONTROL (n=30)	
	X±SEM	X±SEM	p
Yaş	31.5 ± 1.2	30.5 ± 0.8	0.49
Mikronükleus	30.0 ± 3.0	17.8 ± 1.4	$p < 0.05$
Nükleer tomurcuk	19.3 ± 1.9	10.2 ± 0.8	$p < 0.05$
Nükleoplazmik Köprü	3.9 ± 0.6	2.9 ± 0.7	0.34

Tablo 1. Genotoksik etki göstergeleri açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışma grubu ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda mikronükleus ortalaması kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat yüksektir. İki grup ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Nükleer tomurcuk sayısı ortalaması değerlendirildiğinde de çalışma grubunda ortalamanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda nükleoplazmik köprü sayısı ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnsanlar günlük yaşamlarında veya çalışma ortamlarında genotoksik ajanların mutajenik ve karsinojenik etkileri ile karşılaşmaktadırlar. Bu nedenle mutajenik ve karsinojenik maddelerin etkilerinin araştırılması önem kazanmıştır [87-89]. Bu çalışmada potasyum permanganata mesleki maruziyetin DNA stabilizasyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Mikronükleus yöntemi ile çeşitli kimyasal maddelerin genotoksik etkisi olup olmadığını araştıran birçok çalışmada vardır. Lovreglio düşük düzeyde benzene maruz kalan işçilerde yaptığı çalışmada kromozomal aberasyonları ve mikronükleus oluşumunu incelemiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında kromozomal aberasyon ve mikronükleus sayıları açısından bir farklılık tespit etmemiştir [90].

Kuru temizleme sektöründe kullanılan perkloroetilene uzun süreli maruz kalmanın insan periferel kan hücrelerinde mikronükleuslara neden olduğu rapor edilmiştir [91].

Kuzey Çin'de yapılan bir çalışmada sülfirik asit fabrikasında çalışan ve kronik olarak sülfür dioksit maruz kalan 40 işçinin periferel kan lenfositlerinde kromozomal aberasyonların ve kardeş kromatid değişimlerinin kontrol gruplarına göre önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir [92]. Arıkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; dezenfektan ve koruyucu özelliğinden dolayı çok yaygın olarak kullanılan benzalkonyum klorürün insan lenfositleri üzerindeki genotoksik etkisi invitro mikronükleus testi ile araştırılmış ve çalışılan konsantrasyonların hiçbirinde mikronükleus değerlerinde anlamlı artış gözlenmemiştir [93].

Mikronükleus frekansını bukkal mukoza epitelinde araştıran bir başka çalışma ise matbaa işçilerinde yapılmıştır. Maruz kaldıkları kimyasal ajanların mutajenik etkilerinin olup olmadığı araştırılmış; çalışma sonucunda matbaa işçilerinde normal populasyona göre ağız mukoza hücrelerinde mikronükleus ve binükleer hücre oranlarının arttığı gözlenmiştir [94].

Bu çalışmada DNA stabilizasyonunu değerlendirmek için periferel kanda CBMN yöntemi kullanılmıştır. Çalışma popülasyonunda kimyasala maruz kalan grup ile kontrol grubu sigara içmeyen erkek bireylerden seçilmiştir. Sigaranın kanserojen olduğu kanıtlanmış olmakla birlikte genotoksisite çalışmalarında mikronükleus frekansı üzerine etkileri net değildir [95]. Sigara ile mikronükleus sayıları arasında ilişki bir çok çalışmada incelenmiştir. Bonassi içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde mikronükleus frekansında artış gözlenmediğini, en önemli artışın genotoksik ajanlara mesleki olarak maruz kalmayan ağır sigara içicilerinde olduğunu belirtmiştir [96]. Çalışmamızda her iki grupta da sigara içen olmadığı için sigaranın mikronükleus, nükleoplazmik köprü ve nükleer tomurcuk üzerine etkisi sınırlandırılmıştır. Katılımcı seçiminin bu şekilde sınırlandırılması ile sigara gibi genotoksik etkisi olabilecek diğer çevresel faktörlerin her iki grup içinde benzer olması sağlamaya çalışılmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu. Yapılan çalışmalarda periferik kanda veya bukkal mukozada gözlenen mikronükleus sıklığının yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir [97]. Gençlerde yaşlı kişilere göre ve erkeklerde kadınlara göre daha az mikronükleus gelişimi gösterilmiştir [98].

Potasyum permanganat dezenfektan, koku giderici ve sıkılaştırıcı özelliklere sahip bir oksitleyici ajandır. Potasyum permanganatın genotoksik etkisi ile ilgili literatür kısıtlı olup kronik mesleki maruziyetin uzun dönem etkilerini araştıran literatürde çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.

De Meo yaptığı çalışmada potasyum permanganat, manganaz sülfat ve manganaz kloritin genotoksik etkisini değerlendirmiştir. İnsan lenfositlerinde doz cevap ilişkili DNA hasarını yalnızca manganaz kloritin başlattığını bildirmiştir [99]. Kaya ve arkadaşları un ağartma maddesi olarak kullanılan potasyum bromatın periferik kan lenfositlerinde mikronükleus formasyonunu artırdığını bildirmişlerdir [100]. Lima çalışmasında insan lenfosit kültürlerinde yalnızca yüksek dozlarda manganaz muamelesi ile genotoksik etki gözlendiğini bildirmiştir [101].

Baron ve Moss yaptıkları araştırmada çocuklarda antiseptik özelliği nedeniyle enfekte egzamaların tedavisinde kullanılan potasyum permanganat tabletinin tam olarak çözünmeden 18 aylık bir bebeğin üzerine oturması sonucu kostik bir yanma meydana geldiğini bildirmişlerdir [102].

1997 yılında Ong ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonucunda potasyum permanganat tabletlerinin yanlışlıkla yutulması neticesinde son 12 yıl içerisinde iki ölüm olduğu bildirilmiştir [53].

Yaptığımız bu çalışmada tekstil sanayinde kullanılan kimyasal maddelerin, tüm genetik bilginin şifrelendiği ve DNA'nın paketlenildiği kromozomlarda meydana getirebileceği hataları belirlemek için periferik lenfositlerde mikronükleus ve binükleotid sayımı yapılmıştır. Hem mikronükleus hem de binükleotid sayıları potasyum permanganat maruziyeti olan grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Bu sonuç tekstil fabrikasında denim ağartıcı olarak kullanılan potasyum permanganatın genotoksik potansiyeli olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak bu kimyasala maruziyet süresi ve maruziyet miktarında değerlendirildiği başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Mikronükleus ve nükleer tomurcuk frekanslarının kontrol grubuna göre yüksek bulunması genotoksitenin bir göstergesi olabilir. Çalışanlar için klastrojenik ve mutajenik yönden risk faktörlerinin artmış olabileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak son yıllardaki çalışmalar göstermiştir ki; hem sayısal hem de yapısal olarak kromozomlardaki düzensizliklerin indirekt göstergesi olarak değerlendirilen mikronükleus testi fiziksel ve kimyasal ajanların sitogenetik etkilerinin belirlenmesi amacıyla çalışmalarda güvenle kullanılabilir.

Ayrıca bu sektörde çalışanlar için eğitim programları düzenlenmeli, mesleki riskler yönünden bilgilendirilmelidir. İş güvenliği şartlarının sağlanması, hastalıklardan korunmak için çalışanların periyodik kontrollerine özen gösterilmesi, iş yeri çevresinin riskleri en aza indirecek şekilde kontrolü, koruyucu önlemlerin alınması işçilerin sağlığı açısından çok önemlidir. Bu konuda, çok merkezli, daha büyük çalışmaların yapılması gelecekte tekstil sanayinde karşılaşılabilecek önemli sağlık sorunlarının önlenmesine katkıda bulunacaktır.

Çalışma İle ilgili Kısıtlılıklar; İşyeri çalışma sahasında kimyasalların ortam ölçümlerinin ve kişisel maruziyet ölçümlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Ortam ölçümleri çalışmanın en aktif ve buharlaşmanın en fazla olduğu zamanlarda yapılmalıdır. Ancak bizim çalışmamızda bununla ilgili herhangi bir ortam ölçüm değeri bulunmamaktadır.

Kişisel maruziyet ölçümlerinde ise tehlikeli maddelerin biyokimyasal veya biyolojik etkilerinin varlığında çalışanlardan alınan kan, idrar gibi biyolojik materyallerin analizi yapılmalıdır. Ayrıca bu değerlendirmede, çalışma koşulları tehlikeli maddenin özellikleri ve bireysel özellikler (alkol alımı, sigara içme) potansiyel değişiklik yapan faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak bu çalışmada bireysel özellikler açısından sadece sigara içme faktörü haricinde son bir ay içerisinde herhangi bir enfeksiyon geçirmemiş ve ilaç kullanmamış olmasını göz önüne alındı fakat alkol kullanımı gibi faktörleri göz önüne alınmadı. Ayrıca kimyasal maddeye maruziyetin net olarak değerlendirilebilmesi için işyeri ortam ölçümü ile çalışanların biyolojik izleminin birlikte yürütülmesi gerekliydi.

8. KAYNAKLAR

1. İstatistik Kurumu, Hayat Tabloları, 2013-2015 <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21509> (Erişim: 19/05/2017)
2. Karakaya A.E. (2005): Gıda Katkı Maddeleri ve Gıda Kontaminantları Web Sayfası, <http://www.turktox.org.tr/gida/index.php?p=toksikoloji> (Erişim: 07/05/2015).
3. Agüloğlu S, Ortakaya C; (1992) “Eritromycin’in İnsan Kromozomları Üzerine İn Vitro Etkileri.” XI. Ulusal Biyoloji Kongresi, Elazığ. Genel Biyoloji: 33-43.
4. Hahn T., Botzenhart K., Schweinsberg F. (2001), “Toxic Effects Of Solvent Exposure”, Handbook Of Solvents. Edit: G. Wypych. ChemTech Publishing. P. 1315-1404
5. Güner U., (2014) Trakya Üni. Fen Fakültesi Toksikoloji Ders Notları, http://www.academia.edu/6520109/toksikoloji_ders_notlar%c4%b1_v2 (Erişim:27.02.2015).
6. Tucker J.D., Auletta A., Cimino M.C., et Al (1993). “Sister-Chromatid Exchange: Second Report Of The Gene-Tox Program”. Mutation Research, 297: 101
7. Carrano A.V. and Natarajan A.T., (1988). “International Commission for Protection Against Environmental Mutagens and Carcinogens. Consideration For Population Monitoring Using Cytogenetic Techniques.” Mutation Research., 204: 379-406.
8. Anderson D., (1988). “Human Biomonitoring.” Mutation Reserach, 204: 353-541
9. Hagmar L., Brogger A., Hansteen İ.L. et Al (1994). “Cancer Risk in Human Predicted By İncreased Levels Of Chromosomal Aberrations İn Lymphocytes: Nordic Study Group On The Health Risk Of Chromosome Damage.” Cancer Research, 54: 2919-2922.
10. Heddle J.A., Cimino M.C., Hayashi M., et Al (1991). “Micronuclei As An Index of Cytogenetic Damage: Past, Present, And Future.” Environmental and Molecular Mutagenesis, 18: 277-291.P
11. Fenech M.,(2002) “Biomarkers Of Genetic Damage For Cancer Epidemiology.” Toxicology, 181-182: 411-416. P.
12. Philip A. Vella, Joseph A. Munder. (1993) “Emerging Technologies İn Hazardous Waste Management” Washington, Dc: American Chemical Society; 85-105 P.
13. Hill J., Petrucci R., McCreary T., Perry S. (2005), General Chemistry (4th Ed.) New Jersey: Pearson Prentice Hall; 5 P
14. Dreisbach R. (1987) Handbook Of Poisoning: Prevention, Diagnosis & Treatment. (12th Ed.) Appleton & Lange; p.365
15. Öksüz Ç., (2014) “Tehlikeli Kimyasal Maddelerle Yapılan Çalışmalarda Maruziyet Risk Değerlendirmesi ve Bir Uygulama Örneği” T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü İş Teftiş Kurulu Başkanlığı , İş Müfettişi Yardımcılığı Etüdü, S;3,5

16. Işık Coşkunes F., (2008) “Kanserojen Kimyasal Maddeler ve İş Sağlığı ve Güvenliği”, T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, İş Sağlığı ve Güvenliği Uzmanlık Tezi, S.11,12
<https://www.csgb.gov.tr/media/1981/fatmanurcoskunes.pdf> (Erişim: 23.02.2015).
17. Anonim (2010), T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı, Çevre Yönetimi Genel Müdürlüğü, Kimyasallar Yönetimi Dairesi Başkanlığı, Sınıflandırma ve Etiketleme Rehberi, Ankara, S.6.,30.
18. Ergun B., (2010) “Toksikoloji, Besin Güvenliği ve Çevre Sağlığı”, T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını, Eskişehir, S.1.,6
19. Anonim (2013). Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmelik, 12.08.2013 Tarih ve 28733 Sayılı Resmi Gazete.
20. Demir S., (2010) “Tehlikeli Kimyasal Maddelerin İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetimi”, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, S.10.
21. Gürbüz N., (2006) “Endüstride Kullanılan Kimyasal Maddelerin Toksikolojik Etkileri”, Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi, S.38.
22. Güley. M., Vural N., (1976) “Toksikoloji”, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 38.
23. World Health Organization (WHO). (1996) Guidelines For Drinking- Water Quality, Volume 2, Health Criteria And Other Supporting Information, Second Ed., Geneva.
24. Boffetta P., Sarcci R., Kogevinas M. et Al (1998) “Occupational Carcinogens” Encyclopaedia Of Occupational Health And Safety, Volume 2, (4th Edition), İLO
25. Güler Ç., Çobanoğlu Z., (1997) “Kimyasallar ve Çevre”, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, Ankara, S:30, 35
26. Niemi A. et Al, (1991) “The Lead, Cadmium And Mercury Concentrations İn Muscle, Liver And Kidney From Finnish Pigs And Cattle During 1987-1988.” Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung, 192: 427- 429.
27. Skaare J.V. et Al (1990) “Levels Of Polychlorinated Biphenyls, Organochlorine Pesticides, Mercury, Cadmium, Copper, Selenium, Arsenic, And Zinc İn The Harbour Seal, Phoca Vitulina İn Norwegian Waters,” Environmental Pollution, 66: 309-324.
28. World Health Organization (WHO). (1995) Principles And Methods For Assessing Direct Immunotoxicity Associated With Exposure To Chemicals Criteria No. 180.
29. Health Effects of Chemical Exposure Fs.Pdf. The Agency For Toxic Substances and Disease Registry. [http://www.atsdr.cdc.gov/emes/public/docs/health effects of chemical exposure fs.pdf](http://www.atsdr.cdc.gov/emes/public/docs/health%20effects%20of%20chemical%20exposure%20fs.pdf) (Erişim: 11.04.2015)

30. World Health Organization (WHO).(1989) Food Additives Series: 24, Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Cambridge
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je01.htm> (Erişim: 14.04.2016)
31. İnternational Labor Organization (ILO). Chemicals in The Workplace,
<http://actrav.itcilo.org/actravenglish/telearn/osh/kemi/chemicaa.htm> (Erişim:14.04.2015)
32. Lide, Dr (Ed.). (2000) CRC Handbook Of Chemistry and Physics. 81st Edition. CRC Press LLC, P. 4-80
33. Potasyum Permanganat Güvenlik Bilgi Formu, <http://www.kimyaevi.org/d02/105080.pdf>
(Erişim:14.05.2017)
34. Burriel F., Lucena F., Arribas S., Hernandez J. (1985) Quımica Analıtica Cualitativa. P. 688.
35. Budavari S. (1996) “Potassium Permanganate” The Merck Index - An Encyclopedia Of Chemicals, Drugs and Biologicals. Whitehouse Station, Merck And Co., P. 1317.
36. Ed Rook A., Wilkinson D., Ebling F., Champion R., Burton J. (2015) Textbook Of Dermatolog. Fourth Edition. Blackwell Scientific Publications.
<http://www.dermnetnz.org/treatments/permanganate.html> (Erişim: 22.10.2015).
37. Potassium Permanganate, Pubchem,
https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/potassium_permanganate#section=2d-structure
(Erişim: 13.02.2015)
38. Ellenhorn M., Schonwald S., Ordog G., Et Al, (1997) Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis And Treatment Of Human Poisoning. Williams & Wilkins; 1606–1607
39. Sax N.I. (1984) Dangerous Properties Of Industrial Materials. 6th Ed. New York, Ny: Van Nostrand Reinhold, P. 1006
40. Gosselin R.E., Smith R.P., Hodge H.C. (1984) Clinical Toxicology Of Commercial Products. 5th Ed. Williams And Wilkins, P. II-109
41. American Hospital Formulary Service. (1984). Volumes I And II. Washington, American Society Of Hospital Pharmacists, P. 84:04
42. Yan Y.E, Schwartz F.W. (1999) “Oxidative Degradation And Kinetics Of Chlorinated Ethylenes By Potassium Permanganate”. Journal of Contaminant Hydrology, p:343–65.
43. Goodman L.S. and Gilman A. (Eds.) (1975) “The Pharmacological Basis Of Therapeutics”. 5th Ed. Macmillan Publishing Co., Inc., P. 998
44. Gilman A.G., Goodman L. S. and Gilman A. (Eds.). (1980) “Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics”. 6th Ed. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., P. 974
45. Rumack B., (2016) “Poisindex(R) Information System” Communications in Computer and Information Science Volume 167. Micromedex Inc., Englewood, Co,;

46. Potassium Permanganate, https://tr.wikipedia.org/wiki/potasyum_permanganat (Erişim: 21.05.2015)
47. Abdel-Halim E. (2012) “An Effective Redox System For Bleaching Cotton Cellulose”. Carbohydrate Polymers. ;Volume 90: 316–21.
48. Bergon W.V. (1970) “Bleaching And Printing. In Wool Handbook”. New York: Interscience Publishers; 221,377
49. Potassium Permanganate. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=potassium_permanganate&oldid (Erişim: 21.09.2015)
50. Elias K. (2015) “Effect of Processing Time and Concentration of Potassium Permanganate on Physico-Mechanical Properties of Denim Jeans During Stone Washing” Science Innovation 2015; 3(6): 68-71
51. Johnson T., (2004) “Unintentional İngestion of Potassium Permanganate” Pediatric Emergency Care, Volume 20: 185–187.
52. Hershkovitz E., Weizman Z. (1991) “Potassium Permanganate Poisoning İn İnfancy.” Harefuah : 512-513.
53. Ong K., Tan T., Cheung W. (1997) “Potassium Permanganate Poisoning; A Rare Cause of Fatal Self-Poisoning.” Journal of Accident & Emergency Medicine ; Volume 14(1): 43–45.
54. Anonim (2015), ÇSGB Meslek Hastalıkları ve İşle İlgili Hastalıklar Tanı Rehberi; 48 http://www.isgum.gov.tr/rsm/file/isgdoc/isgip/isgip_saglik_tani_rehberi.pdf (Erişim:03.05.2016)
55. Grant W.M. (1986) “Toxicology Of The Eye.” 3rd Ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas Publisher., P. 756
56. Young Rj Et Al.; (1996) “Fatal acute hepatorenal failure following potassium permanganate ingestion” Human & Experimental Toxicology: 15 (3): 259-261
57. Mayer J. Et Al; (1972) “Gastric Lesions Caused by İngestion of Potassium Permanganate Tablets”, Chirurgie 98 (8): 487-491
58. Dagli A. Et Al;(1973) “Pyloric stenosis following ingestion of potassium” permanganate. The American Journal of Digestive Diseases, 18 (12): 1091-4
59. Decker W.(1983) “Toxicology of solanine: an overview”, Veterinary and Human Toxicology 25 (1): 13-15
60. World Health Organization (WHO); Environmental Health Criteria 17: Manganese P.83 (1981) <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc017.htm> (Erişim:24.02.2015)
61. Delebeç-Bütüner B., Kantarcı G., (2006) “Mutasyon, DNA Hasarı, Onarım Mekanizmaları ve Kanslerle İlişkisi”, Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi, 35 (2): 149-170.

62. Kirsch-Volders M., Vanhauwaert A., Eichenlaub-Ritter U., Decordier I., (2003) "Indirect Mechanisms Of Genotoxicity", *Toxicology Letters* , 140-141: 63-74.
63. Mateuca R., N. Lombaert N., Aka P.V., Decordier I., Kirsch-Volder M., (2006) "Chromosomal Changes: Induction, Detection, Methods and Applicability in Human Biomonitoring", *Biochimie*, 88: 1515-31.
64. Yüzbaşıoğlu D., Zengin N., Ünal F. (2014) "Gıda Koruyucuları ve Genotoksisite Testleri", *Gıda(Gıda Teknolojisi Derneği Yayını)* , 39 (3): 179-186
65. Obe G., Pfeiffer P., Savage J.R.K. Et Al; (2002), "Chromosomal Aberrations: Formation, Identification and Distribution." *Mutation Research*, 504: 17-36.
66. Perry P. and Evans H. J., (1975). "Cytological Detection of Mutagen-Carcinogen Exposure by Sister Chromatid Exchange." *Nature*, 258: 121-125
67. Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R. Et Al; (2000). "IPCS Guidelines For The Monitoring of Genotoxic Effects of Carcinogens in Humans", *Mutation Research*, 463: 111-172
68. Scott D., Bridges B.A., Sobels F.H. (Eds.). (1977) "Molecular Mechanisms in The Induction of Chromosome Aberrations in: Progress in Genetic Toxicology." New York: Elsevier North Holland Biomedical Press; O. : 57-74
69. Fenech M. (1993) "The Cytokinesis-Block Micronucleus Technique and its Application To Genotoxicity Studies in Human Populations", *Environmental Health Perspectives Supplements*; 101(3): 101-7.
70. Kirsh-Volders M., Sofuni T., Aardema M. Et Al;(2003), "Report From the in Vitro Micronucleus Assay Working Group." *Mutation Research*, 540: 153-163
71. Almassy Z., Krepinski A.B. Et Al; (1987), "The Present State And Perspectives Of Micronucleus Assay In Radiation Protection. A Review" *Applied Radiation and Isotopes*, 38: 241-249
72. Fenech M., Holland N., Chang W.P. Et Al; (1999), "The Human Micronucleus Project-An International Collaborative Study on the Use Of The Micronucleus Technique For Measuring DNA Damage in Humans", *Mutation Research*, 428: 271-283.
73. Stich H. F., Stich W., Parida B. B., (1982) "Elevated Frequency of Micronucleated Cells in the Buccal Mucosa of Individuals At High Risk For Oral Cancer: Betel Quid Chewers", *Cancer Letters*,17: 125-34
74. Rosin M.P., Gilbert A.M., (1990) "Modulation of Genotoxic Effects in Humans: Mutation And The Environment", Part E: Environmental Genotoxicity Risk and Modulation, p;51-9.
75. Stich H.F., Rosin. M.P., (1984) "Micronuclei in Exfoliated Human Cells As a Tool For Studies in Cancer Risk and Intervention", *Cancer Letters*, 22:241-53 .

76. Şekeroğlu V., Atlı-Şekeroğlu Z. (2011) “Genotoksik Hasarın Belirlenmesinde Mikronükleus Testi.” Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi ; 68(4): 241-52.
77. Fenech M., Morley A. (1985) “Measurement Of Micronuclei In Lymphocytes.” Mutation Research; 147: 29-36
78. Cruz A.D., McArthur A.G. Et Al; (1994) “Human Micronucleus Counts Are Correlated With Age, Smoking and Cesium-137 Dose In The Goiania (Brazil Radiological Accident)”, Mutation Research, 313:57-68
79. Mavournin K.H., Blakey D.H., Cimino M.C. Et Al; (1990) “The In Vivo Micronucleus Assay in Mammalian Bone Marrow and Peripheral Blood: A Report Of The U.S.Environmental Protection Agency Gene-Tox Program”, Mutation Research, 239: 29-80
80. Cheng, T. J., Christiani, D. C. Et Al; (1996). “Increased Micronucleus Frequency in Lymphocytes from Smokers with Lung Cancer”, Mutation Research, 349: 43-50.
81. Rudd N., Hoar D., Greentree C. Et Al;. (1988) “Micronucleus assay in human fibroblasts: a measure of spontaneous chromosomal instability and mutagen hypersensitivity”, Environmental and Molecular Mutagenesis ;12(1): 3-13.
82. Maluf S.W., Erdtmann B, (2001) “Genomic İnstability in Down Syndrome and Fanconi Anemia Assessed by Micronucleus Analysis and Single-Cell Gel Electrophoresis”, Cancer Genetics and Cytogenetics, 124: 71-75
83. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, Fenech M. (2011), “Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies”, Mutagenesis; 26(1): 93-100
84. Çelik R. (2013) “4-Metilimidazol’un İnsan Periferal Lenfositlerinde İn vitro Etkileri”, Cukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Adana.
85. http://www.yerelgundem.com/uploads/haberler/2009/10/13/0212743_b.jpg (Erişim:16.02.2017).
86. <http://www.toraks.org.tr/uploadfiles/newsimages/611201610518.jpg> (Erişim:16.02.2017).
87. Eroğlu H.E., Tatlışen A., Özkul Y. (2004) “Mesane Kanserli Hastaların Doku Örneklerinde Propolis ve Mitomisin-C’nin Mikronükleus, Kardeş Kromatid Değişimi, Kromozom Analizi ve Mitotik İndeks Parametrelerine Etkisinin Karşılaştırılması”, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 13(2): 15-20
88. Matsuno T., Jung S., Matsumoto Y. Et Al; (1997) “Preferential Cytotoxicity to Tumor Cells of 3,5-Diprenyl-4-Hydroxycinnamic Acid (Artepillin C) İsolated From Propolis.” Anticancer Research; 17(5a): 3565–8.
89. Silici S., Özkul Y., Eroğlu E., Dündar M., (2004), “Periferal Kan Lenfositlerinde Türk Propolisinin Mitotik İndeks Ve Mikronükleus Üzerine Etkisi”, VI. Ulusal Prenatal Tanı Ve Tıbbi Genetik Kongresi Bildiri Kitabı. O. 127

90. Lovreglio P., Maffei F., Carrieri M., Et Al; (2014) "Evaluation Of Chromosome Aberration And Micronucleus Frequencies In Blood Lymphocytes Of Workers Exposed To Low Concentrations Of Benzene." *Mutation Research Genetic Toxicology Environment Mutagen* ;770:55–60.
91. White I.N., Razvi N., Gibbs A.H., Et Al; (2001) "Neoantigen formation and clastogenic action of HCFC-123 and perchloroethylene in human MCL-5 cells .", *Toxicology Letters*, 124:129-138
92. Kayraldız A., (2005) "Sodyum Metabisülfid'in Sıçan Kemik İliği Hücrelerinde İn-Vivo Genotoksik Etkileri", Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana
93. Arıkan Ş., Gülten T., Yakut T. (2012) "Benzalkonyum Klorürün İnsan Lenfositleri Üzerindeki Genotoksik Etkisinin Araştırılması", *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* ,38(1); 13-18
94. Yıldırım A., Yıldırım M.S. (2011) "Matbaa Sanayinde Çalışan İşçilerin Bukkal Mukoza Hücrelerinde Mikronükleus ve Binükleotid Sıklığının Belirlenmesi", *Tıp Araştırmaları Dergisi*: 9 (1) : 25-28
95. Çavuşoğlu K., Yapar K., Yalçın E. (2008) "Sigara İçenlerde Yanak Mukozası Epitel Hücrelerindeki Toksisitenin Belirlenmesi", *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilim Dergisi*. 1(2)
96. Bonassi S., Neri M., Lando C. Et Al; (2003) "Effect Of Smoking Habit on The Frequency of Micronuclei in Human Lymphocytes: Results From The Human Micronucleus Project", *Mutation Research* ;543(2):155–66.
97. Richard F., Muleris M., Dutrillaux B. (1994) "The Frequency Of Micronuclei With X Chromosome Increases With Age In Human Females", *Mutation Research*, 316:1-7
98. Vaglenov A., Karadjov A. (1997). "Micronucleus Frequencies In Bulgarian Control Population." *Central European Journal Of Occupational and Enviromental Medicine*, 3 (3):187-194
99. De Méo M., Laget M., Castegnaro M., Duménil G. (1991) "Genotoxic Activity Of Potassium Permanganate In Acidic Solutions", *Mutation Research* ;260(3):295–306.
100. Kaya F.F., Topaktaş M. (2007) "Genotoxic Effects of Potassium Bromate On Human Peripheral Lymphocytes In Vitro." *Mutation Research* ;626(1-2):48–52.
101. Lima P., Vasconcellos M., Bahia M. Et Al; (2008) "Genotoxic And Cytotoxic Effects of Manganese Chloride in Cultured Human Lymphocytes Treated in Different Phases Of Cell Cycle." *Toxicology İn Vitro* ;22(3):723-9.
102. Baron S. and Moss C. (2003) "Caustic burn caused by potassium permanganate." *Archives of Diseases in Childhood*. 88.(2): 96

9. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Gökhan GENCER
Doğum Yeri ve Tarihi	İstanbul-1976
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Antalya Halk Sağlığı Müdürlüğü Kepez Aile Sağlığı Merkezi
E-posta Adresi	dr_gokhangencer@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Konya Erbil Kuru Lisesi, 1993
Lisans	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2000
Ünvan	Tıp Doktoru
Önlisans	Atatürk Üniversitesi
	İş Sağlığı ve Güvenliği Önlisans Programı, 2015

İş Tecrübesi

Sivas Sağlık Müdürlüğü	Kılavuz Sağlık Ocağı, 2001-2009
Ağrı Sağlık Müdürlüğü	Acil ve Afetlerde Sağlık Hizmetleri Şube Müdürü ve İl Ambulans Servisi Başhekim, 2009-2010
Antalya Sağlık Müdürlüğü	Kumluca İlçe Sağlık Grup Başkanı, 2010-2012
Antalya Halk Sağlığı Müdürlüğü	Şube Müdürü, 2012-2016
Antalya Halk Sağlığı Müdürlüğü	Disiplin Birim Sorumlusu, 2016
Kepez Aile Sağlığı Merkezi	Aile Hekimi, 2017

10. EK 1: ETİK KURUL KARARI



T.C.
Cumhuriyet Üniversitesi

TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

03.03.2009

Sayı : 09/29

Karar No: 2009-03/9

Doç.Dr.Levent ÖZDEMİR'in yürütücüsü olduğu Doktora öğrencisi Gökhan GENCER'in "Potasyum Permanganat Maruziyetinin Genotoksik Etkisinin Mikronükleus Tekniği İle Değerlendirilmesi" konulu kesitsel araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde sakınca olmadığına;

Karar verilmiştir.

Ünvanı/Adı Soyadı	Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	İmzası
Prof.Dr.Suat TOPAKTAŞ	Başkan	Nöroloji	
Prof.Dr.Şahin YILDIRIM	Başkan Yrd.	Farmakoloji	
Doç.Dr.Özen KARADAĞ	Raportör	Beyin ve Sinir Cerrahisi	Katılmadı
Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU	Üye	Çocuk Sağ. ve Hastalıkları	Katılmadı
Prof.Dr.Tijen KAYA	Üye	Farmakoloji	
Doç.Dr.Esin YILDIZ	Üye	Tıbbi Patoloji	
Doç.Dr.Hatice PINARBAŞI	Üye	Tıbbi Biyokimya	Katılmadı
Doç.Dr.Kürşat KARADAYI	Üye	Genel Cerrahi ve Onkolojik Cerrahi	
Yrd.Doç.Dr.Gülay YILDIRIM	Üye	Tıp Tarihi ve Deontoloji	