

Mesleksel Uçucu Organik Bileşik Maruz Kalımı ve Genotoksosite

Ayşe COŞKUN BEYAN¹

ORCID ID: 0000-0002-3731-2978

Yücel DEMİRAL²

ORCID ID: 0000-0001-5874-2953

Öz: Kimyasalların, insan hayatında daha fazla yer almaya başlaması ile insan sağlığı ve doğal kaynaklar üzerine olumsuz etkileri ile tartışmalar artmaya başlamıştır. Bu noktada gerçeğe en yakın maruz kalım bilgisinin elde edilmesi koruma önlemlerinin planlanması bakımından önemli hale gelmiştir. Maruz kalım bilgisini doğrudan ve dolaylı yöntemler üzerinden elde edebilmek mümkündür. Tüm yöntemlerin maliyet, insan gücü, uygulanabilirlik, teknik alt yapı gerekliliği konularında avantaj ve dezavantajları vardır. Genotoksosite testleri maruz kalınan kimyasallara bağlı genetik yapılar üzerinde kalıcı ya da geçici ortaya çıkan bozuklukları ölçmeyi amaçlayan testlerin genel adıdır. Pek çok kimyasal maddenin genotoksik etkisi kanıtlanmıştır ve maddelere maruz kalım süresi ve şiddeti arttıkça genotoksik etkilerin arttığı gösterilmiştir. Düşük kaynama noktaları ve yüksek buhar basınçları nedeniyle hemen tüm ortam havasında bulunan uçucu organik bileşikler (UOB) bu fizikokimyasal özellikleri nedeniyle hem mesleksel hem de günlük hayatta en önemli bir kimyasal madde maruz kalım kaynaklarıdır. Geliştirilen kısa süreli genotoksosite testleriyle kimyasal maddelerin genetik materyal üzerinde yaptığı değişikliklerin gösterilmesi maruz kalım göstergesi hatta bazı durumlarda maruz kalımın erken göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kimyasalların genotoksik etkilerine ait bilgiler uluslararası kanser araştırma birliklerinin rehber dokümanlarının hazırlanmasında ve kanser erken tanısında tarama testleri olarak kullanılmaktadır. Şu an gelinen noktada hiçbir kısa süreli genotoksosite değerlendirme testinin tek başına kanseri önceden tahmin etmede yeterli olmadığı kabul edilmektedir.

Bu derlemede UOB'ler ile ilgili genel bilgiler ve maruz kalım değerlendirilmesi konularının tartışılması amaçlanmıştır. Google

¹ Dr, Dokuz Eylül Üniversitesi İş ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı.

² Dokuz Eylül Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,

Makale Geliş Tarihi: 21.10.2020 - Makale Kabul Tarihi:18.02.2021

Akademik EBSCOHost, Elsevier Science Direct ve Medline veri tabanlarından “uçucu organik bileşikler”, “genotoksisite”, “mesleksel maruz kalım”, “meslek hastalığı”, “comet testi”, “mikronükleus testi” anahtar kelimeleri ile “genel tarama yöntemi” kullanılarak detaylı ve kapsamlı bir literatür değerlendirmesi yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Uçucu organik bileşikler, Maruz kalım değerlendirmeleri, Comet testi, Mikronükleus testi, Genotoksisite,

Occupational exposure to volatile organic compounds and genotoxicity

Abstract: The debate has started to increase with the negative effects of chemicals on human health and natural resources as they take more place in human life. At this point, obtaining the most accurate exposure information has become important in terms of planning protection measures. It is possible to obtain exposure information via direct and indirect methods. All methods have advantages and disadvantages in terms of cost, manpower, applicability, technical infrastructure requirements. Genotoxicity tests are the general name of the tests that aim to measure permanent or temporary damage on genetic structures due to chemicals exposed. The genotoxic effects of many chemicals have been proven and it has been shown that the genotoxic effects increase as the exposure time and intensity of the substances increase. Volatile organic compounds (VOC) found in almost all ambient air due to their low boiling points and high vapor pressures are the most important chemical exposure sources in both occupational and daily life due to these physicochemical properties. With the short-term genotoxicity tests developed, showing the changes made by chemical substances on the genetic material is considered as an exposure indicator and in some cases even one of the early indicators of exposure. Information on the genotoxic effects of chemicals are used in the preparation of guideline documents of international cancer research associations and as screening tests in cancer early diagnosis. At present, it is accepted that no short-term genotoxicity assessment test alone is sufficient in predicting cancer.

In this review, it is aimed to discuss general information about VOCs and exposure assessment issues. Using the keywords "volatile organic compounds", "genotoxicity", "occupational exposure", "occupational disease", "comet test", "micronucleus test" and "general screening method" from Google Academic EBSCOHost, Elsevier Science Direct and Medline databases A detailed and comprehensive literature review was made.

Key words: Volatile organic compounds, Exposure assesments, Comet test, Micronucleus test, Genotoxicity,

Giriş ve Amaç

Uçucu Organik Bileşiklerin Tanımlanması

Nasıl sınıflandırılır? Nerelerde kullanılır?

Hayatımızın hemen her alanında az ya da çok maruz kaldığımız uçucu organik bileşikler (UOB) doğal ve yapay kaynaklardan salınan organik yapıda bileşikleridir. Petrol ve petrol ürünleri (benzin, motorin) kullanımı, boya üretimi ve kullanımı, fosil yakıtların yakılması, endüstriyel faaliyetlerde solvent, hammadde ve katkı maddesi olarak kullanım, yanma ve atmosferdeki reaksiyonları, doğal/biyolojik prosesler kökenli kaynaklar (organik maddelerin anaerobik olarak ayrışması, çöplerin depolanması), endüstriyel ya da ev tipi temizlik işleri gibi faaliyetlerde UOB ortaya çıkmaktadır. Yalnızca pişirme işlemi sırasında 300 den fazla UOB' nin salındığı bilinmektedir (Huang vd., 2020: 490). Yüksek buhar basıncı ve düşük kaynama noktaları nedeniyle çok çabuk buharlaşarak ortam havasına yayılırlar. Bu nedenle iç ortam ve dış ortam hava kalitesi değerlendirmelerinde bazı UOB'lerin miktarları önemlidir (US EPA, 2020).

Farklı kurum ve kuruluşlar tarafından UOB'ler tanımlanmıştır. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA)'na göre; karbon içeren ve atmosferde fotokimyasal reaksiyona giren karbon monoksit, karbon dioksit, karbonik asit, metalik karbürler veya karbonatlar ve amonyum karbonat hariç herhangi bir karbon bileşiği UOB olarak kabul edilmektedir (US EPA, 2020). Avrupa Komisyonu Ortak Araştırma Merkezi-Çevre Enstitüsü tarafından hazırlanan raporda, iç ortam havasında bulunan organik bileşikler genel olarak; kimyasal yapılarına göre (alkanlar, aromatik hidrokarbonlar, aldehitler, vb.), fiziksel özelliklerine göre (kaynama noktası, buhar basıncı, karbon sayısı vs.) ve potansiyel sağlık etkilerine göre (tahriş edici maddeler, nörotoksik, karsinojen vb.) sınıflandırılmaktadır (Berglund vd., 1997: 240). Sık kullanılan diğer sınıflama, 1989 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO, 2000) tarafından yayımlanmış ve 2000 yılında revize edilmiş olan buharlaşma hızlarına (volatility) göre yapılan sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre UOB'ler; çok uçucu (0-50 santigrad derece kaynama noktası, propan, bütan.), uçucu (50-260 santigrad derece arası kaynama noktası, formaldehit, tolüen, aseton, ethanol) ve yarı uçucu organik bileşikler (240-360 santigrad derece arası kaynama noktası, pestisitler..) olarak gruplandırılır ve hepsinin toplamı Toplam UOB olarak adlandırılmaktadır (Bian vd., 2004: 999; Steinemann, 2015: 273). Yapılan çalışmalar iç ve dış ortam UOB konsantrasyonlarının aylık, mevsimlik hatta günlük değişken olduğunu göstermektedir (Mehta vd., 2020: 11093). UOB'lerin ortamdaki konsantrasyonları; uçuculuk özellikleri, UOB içeren malzemelerin kullanım miktarı, uygulamadan sonra geçen süre, havalandırma şartları ve ortam sıcaklığı gibi faktörlere göre değişmektedir. İç ortamdaki UOB konsantrasyonu, dış ortamın özelliklerinden de etkilenmektedir. Trafığın yoğun olduğu bölgelerde iç ortam UOB konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu bilinmektedir (Colman vd., 2018: 10039).

Koruyucu iş sağlığı yaklaşımında; çalışan, maruz kalım, sonuç (hastalık ya da kaza) ilişkisinde hastalık ya da kaza sonucunun ortaya çıkmadan önlenmesi için çalışma ortamına yönelik önlemlerin planlanması esastır. Bu planlanma doğru bir maruz kalım verisinden geçmektedir. Maruz kalım sonuçları, koruyucu önlemlerin etkinliği (birincil koruma) çalışmaları, sağlık etkilerinin hastalık ortaya çıkmadan erkenden saptanması (ikincil koruma) çalışmaları, tedavi edici hizmetlerin etkinliği (şelasyon tedavisi gibi) çalışmaları başta olmak üzere daha pek çok alanda kullanılabilir.

UOB'lerin fizikokimyasal özelliklerini anlatan bu giriş sonrası, UOB'lere maruz kalım değerlendirmesi sağlık ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır. UOB'lere bağlı ortaya çıkan genotoksisitenin alternatif bir maruz kalım göstergesi olarak kullanılması konusu değerlendirilmiştir. (Lehtinen vd., 2013; (Colman vd., 2018). Literatür taramasında, Google Akademik EBSCOHost, Elsevier Science Direct ve Medline veri tabanlarından “uçucu organik bileşikler”, “genotoksisite”, “mesleksel maruz kalım”, “meslek hastalığı”, “comet testi”, “mikronükleus testi” anahtar kelimeleri ile “genel tarama yöntemi” kullanılmıştır.

UOB Maruz Kalım Değerlendirmesi

Tüm kimyasallar hatta günlük hayatta zararsız/doğal olduğu düşünülen maddeler bile belirli bir doz ve maruz kalım süresi ile toksik etki göstermektedir. Bu nedenle maruz kalımın ölçülmesi oldukça önemlidir. Maruz kalım değerlendirme, bir maddeye maruz kalma miktarını, sıklığını ve süresini, maruz kalan popülasyonun sayısı ve karakteristiklerini tahmin etme veya ölçme işlemidir. Ortaya çıkacak sonuç (risk), maruz kalım düzeyi ve tehlikenin şiddeti ile koreledir (OSHA, 2020). Maruz kalımı göstermek için birden çok yöntemi kullanmak mümkündür.

Herhangi bir amaca hizmet etmeyen gereksiz değerlendirmelerden kaçınmak gereklidir. Maruz kalım değerlendirmesinde elimizde bazı araçlar vardır. Bu yöntemleri genel olarak doğrudan ve dolaylı yöntemler olarak ikiye ayırabiliriz (US EPA, 2011) (Şekil 1).

Doğrudan Yöntemler

Maruz kalınan miktarın cihazlar yardımıyla ölçülmesi ve analizi ya da maruz kalan çalışanın vücut sıvılarında kimyasal maddenin ya da metabolitinin gösterilmesi (biyomonitöring, biyozilem) ya da ortaya çıkan hücresel değişikliklerin gösterilmesi yoluyla veri elde ettiğimiz yöntemlerdir. Ölçüm ve analize dayalı yöntemler olduklarından hata kaynaklarını iyi bilmek gereklidir (Al Zabadi vd., 2008: 67).

UOB kişisel maruz kalım ve ortam ölçümleri yapma işi ile iş hijyeni disiplini ilgilienmektedir. UOB ölçümü için seçilecek yöntemin belirlenmesinde ölçeceğimiz UOB'in fiziko-kimyasal özellikleri oldukça önemlidir. Yüksek buharlaşma basınçları nedeniyle çok çabuk buharlaşabilen maddeler olması sebebiyle doğru zamanda ve doğru yöntem ile örnek alınmadığında ya da örnekleme sonrası analiz için taşınması sırasında veya saklama koşullarına dikkat edilmezse alınan örneklerden herhangi bir

sonuç elde edilmeyebilir (Lehtinen vd., 2013: 964). Ölçümün hangi grup ya da kişilere yapılacağına TS EN 689:2018+ACIŞ yerindeki maruziyet – Kimyasal maddelerin solunmasıyla maruziyetin ölçülmesi – Mesleki maruziyet sınır değerlerine uygunluğunun denemesi için strateji Standardına göre karar verilmesi önerilmektedir. Homojen grupların oluşturulması, evreni temsil edecek en küçük örnek büyüklüğü, ölçüm sırasında dikkat edilecek hususlar ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir (Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2018).

UOB ölçümünde pek çok kurum tarafından yayımlanmış ölçüm rehberleri bulunmaktadır. En yaygın kullanılan yöntemler NIOSH 1501, TS ISO 16200-1,2 yöntemleridir. Yöntemler solunum havasını taklit eden aktif bir pompa yardımıyla hava toplanması ve içinde bağlayıcı bir maddenin bulunduğu cam tüplerden geçirme prensibine dayanır. Bu tüpler gaz kromatografisi yöntemi ile laboratuvarlarda analiz edilir. Ölçümün planlanması, yapılması ve analizi basamaklarının her birinde hata kaynakları vardır, bunları iyi bilmek ve mümkün olan en aza indirmek gereklidir (Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2015).

Biyozileme yönteminde vücut sıvılarından örnekler alınarak madde ya da metaboliti ölçülerek bu değerler üzerinden bir maruz kalım tahmini yapılmaya çalışılmaktadır. Ancak bu ayırım yalnızca anlatımı kolaylaştırmak için kullanılmaktadır. İş hijyeni ölçümleri ve biyozileme gerçekte birbirini tamamlayan iki yöntemdir. Örneğin; aromatik hidrokarbon grubundan toluenin işyeri ortamında ya da kişisel ölçümler ile zaman ağırlıklı ortalama değerinin ölçülmesi "iş hijyeni ölçümleri"ne, maruz kalan çalışanların idrarlarında toluen metabolitleri olan hippurik asit ve o-krezol tayini "biyolojik izleme " örnektir. Bu iki değerlendirmenin birbirlerine üstün oldukları bazı durumlar olsa da genel anlamda birbirini kuvvetlendiren ve tamamlayan izlemlerdir (Arnold vd., 2013: 119). Maruz kalım göstergeleri arasında daha az bilinen genotoksosite testleri konusuna ilerleyen bölümlerde ayrıntılı değinilecektir.

Dolaylı Yöntemler

Çoğunlukla daha önceden elde edilmiş maruz kalım bilgi ve tecrübeleri üzerinden yeni bir maruz kalım bilgisi elde edilmesine dayanan yöntemlerdir. Bir anlamda bir modelleme çalışması olarak değerlendirilebilir. Tanımlamalar subjektif değerlendirmeye dayalıdır; ancak basit, ucuz ve kolay uygulanır oluşu önemli avantajlarıdır (Klepeis, 1999: 365). İş maruz kalım matrixleri-modelleri (Job Exposure Matrix, JEM- Task Exposure Matrix, TEM) en sık kullanılan dolaylı tahmin yöntemleridir.

UOB' in Sağlık Etkileri

UOB'lerin bir kısmı zararsız ve önemsizdir. Ancak önemli sayıda UOB çevreye ve canlılara toksik etkiler gösterebilme potansiyeline sahiptir (Masekameni vd., 2019: 95). Başlıca maruz kalım yolları solunum, cilt ve sindirim yolu ile olmaktadır. UOB'lerin akut veya kronik, doğrudan ya da dolaylı olarak toksik etkileri vardır.

Toksisite profili; UOB'lere maruziyet yoluna, maruziyet süresine ve sıklığına, maruz kalınan doza, o toksik maddenin toksikokinetiğinde rol alan gen ve enzimlerdeki polimorfik özelliklere, maddenin fizikokimyasal özelliklerine ve ortamın özelliklerine (sıcaklık, basınç..) göre değişmektedir (Masekameni vd., 2019: 95).

Akut etkiler: UOB'lerin akut toksisiteyi hafif solunumsal irritasyondan ağır solunum yetmezliğine, dermal yanıklara ve kimi zaman ölüme yol açabilmektedir. Genel olarak iritasyon, gözlerde sulanma, boğazda kaşıntı yanma, konsantrasyon bozukluğu, baş ağrısı, mide bulantısı, baş dönmesi gibi rahatsızlık veren semptomlara yol açarlar. Daha yüksek maruziyetlerde (kaza gibi) akut pulmoner ödem, alveolar hasar, beyin ödemi, solunum durması ve ölüme yol açabilirler (Lyu vd., 2019: 125731; Shanh vd., 2017:121). Akut etkilerde neden sonuç ilişkisi kısa sürede değerlendirilebildiğinden görece daha iyi bilinen etkilerdir.

Kronik etkiler: Karaciğer ve böbrek hasarı, santral sinir sistemi üzerine kalıcı hasar, hafıza kaybı, unutkanlık, fetal anomaliler ve kanser gibi kronik etkileri bulunmaktadır (Lamplugh vd., 2019: 518). Kronik etkiler çok daha düşük konsantrasyonlarda, uzun süreli maruziyetler sonrası geliştiğinden neden-sonuç ilişkisi değerlendirilebilmek kolay olmamaktadır (Lyu vd., 2019: 125731; Peteffi vd., 2016: 1763).

Genotoksisite Kavramı ve Genotoksisitenin Değerlendirilmesi

Genetik bilginin nesilden nesile sağlıklı olarak aktarılabilmesi için DNA yapısının korunması çok önemlidir. Çeşitli iç ve dış nedenlerden dolayı DNA'da farklı düzeyde hasarlar meydana gelmektedir. Genetik materyalde bazların alkillenmesi, oksidatif DNA baz hasarı, tek ve çift sarmal kırıkları, bazlar arasında çapraz bağlanmalar oluşması veya zincir kırıklarına bağlı ortaya çıkacak hasarlar genotoksisite olarak tanımlanan DNA hasarına yol açabilmektedir. Genotoksik bir etki çoğu zaman hücre içinde onarılabılır ve mutasyona neden olmayabilir (Özdemir ve Kayaaltı, 2015: 246). Pek çok araştırma, genotoksisite ve kanser arasında anlamlı bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Bu ilişki genotoksisite biyogöstergelerinin (biomarker) kanser oluşma tehlikesine karşı insan izleme çalışmalarında bir indikatör olarak kullanılmasının temelini oluşturmaktadır (Caro ve Gallego, 2009: 426; LeBouf vd., 2014: 642).

Kanser gelişiminde genetik değişikliklerin rolü, potansiyel karsinojenlerin tanımlanmasında genetik toksisite testlerinin önemini daha da arttırmıştır. Buna bağlı olarak kanser gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen pek çok sitogenetik değişiklikleri gösterebilen kısa süreli testler geliştirilmiştir (Kawanishi vd., 2014: 36; Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011: 241). Bir kimyasal maddenin insanlarda kanser oluşturabileceğini söyleyebilmek için birden fazla kısa süreli testin bir arada yapılması gereklidir. Bu yöntemler genel anlamda genetik biyoizleme alanının konularıdır (Everatt vd., 2013: 609; Londoño-Velasco vd., 2016: 238).

Genetik Biyoizleme; Genetik yapısında hasar meydana gelen hücrelerin tespit edilmesinde çeşitli biyogöstergeler kullanılmaktadır. Genetik biyoizleme:

Mesleksel veya çevresel olarak bir kimyasal maddeye maruz kalan bir popülasyonda meydana gelebilecek genotoksik etkilerin izlenmesidir ve genetik toksikoloji metotları kullanılır (Dinçer ve Kankaya, 2010: 1365). Bu sayede belli bir popülasyonda genotoksik madde maruziyet erken dönemde tanımlanabilir. Ayrıca yüksek risk altındaki bireyler saptanıp müdahale öncelikleri belirlenebilir. Diğer yandan mesleksel maruz kalımlar için çoğunlukla çok uzun süreli bir maruz kalımdan söz etmek mümkündür. İş hijyeni ölçümleri ve biyoizlem verileri en fazla son birkaç ayı temsil eden bir maruz kalım bilgisi vermektedir. Genotoksisite biyogöstergeleri ise özellikle uzun dönem maruz kalım bilgisi hakkında fikir veren izlem yöntemleridir (Albertini vd., 2000: 111).

UOB'lere çevresel ya da mesleksel maruz kalıma bağlı oluşacak DNA hasarı, maruziyetin erken göstergelerinden biri olarak kabul edilmektedir ve maruziyet arttıkça hasar artar. Zabadi ve ark.'ı kanalizasyon işçilerinin PAH'lar, benzen ve türevlerine, pestisitler, aldehytler gibi genotoksik maddelere maruziyetine bağlı artmış nazofarenks, larenks ve KC kanseri sıklığını değerlendirdiği araştırmalarında periferik lenfositlerde DNA eklentilerinin ölçülmesi yönteminin genotoksisiteyi en erken gösteren yöntemlerden biri olduğunu belirtmişlerdir. DNA eklentilerinin izlenmesinin geleneksel maruz kalım yöntemlerine göre avantajlı olabileceği üç başlıkta değerlendirmiştir: 1. DNA eklentilerinin ölçümü uzun süreli çevresel maruz kalım ölçümündeki aşırı değişkenliği azaltabilir; 2. DNA eklentilerinin biyolojik izlemi tüm maruz kalım yolları (solunum/dermal) ile organizmaya alınan düzeyin toplam etkisini hesaba katar; 3. Bireyler arası emilim, dağılım, metabolizma ve atılım ile ilgili değişkenlik konusunda fikir verir. Ancak genotoksisite testleri arasında mutlak bir tutarlılıktan bahsedilemediği belirtilmiştir. Bu nedenle mutlaka birkaç testin bir arada kullanılması ve değerlendirilmesi önerilmiştir (2008: 67; Cavallo vd., 2018: 53). Ancak bu testlerin en büyük kısıtlılığı herhangi bir etkene spesifik bir DNA hasarını gösterememesidir. Kişisel farklılıklar çok büyüktür, bu nedenle tek bir test ile yorum yapmak yerine birden çok yöntemi bir arada kullanmak en doğru bilgiye ulaşmayı sağlayacağı düşünülmektedir. Bu testlerin birkaç tanesinin bir arada kullanılması önerilmektedir (Al Zabadi vd., 2008: 67; HelvéCio, 2013: 39).

Genetik Biyoizleme Yöntemleri

Comet Yöntemi (Tek Hücre Jel Yöntemi)

Tek hücre jel elektroforezi ya da "Comet Analiz" modeli ilk kez Rydberg ve Johanson tarafından 1978 yılında uygulanmıştır. Günümüzde aynı prensiplere dayanan Comet yöntemi hücre düzeyinde DNA hasar tespitinde kullanılan, hızlı, kolay ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Bu yöntem, alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç hızlarının değerlendirilmesine dayanır (Dinçer ve Kankaya, 2010: 1365). Eğer DNA kırık içeriyorsa, gevşek DNA fragmanları nedeni ile elektrik yük

kazanmış olan DNA, çekirdekten anoda doğru göç ederek kuyruklu yıldız benzeri bir görünüm kazanmaktadır (Valverde ve Rojas, 2009: 103). Yön adını bu görüntüden almıştır. Sürüklenen DNA miktarı hücredeki DNA hasarının düzeyini gösterir. Son yıllarda yöntemle ilgili oldukça gelişme kaydedilmiştir. Günümüzde boyanan lamlar görüntülü analiz sistemi eşliğinde floresan mikroskopta değerlendirilir. Son yıllarda Modifiye Comet yöntemi kullanılmaya başlanmıştır (Shukla vd., 2011: 222).

Ames Testi

1972 yılında Dr. Bruce Ames tarafından geliştirilen Ames testi günümüzde hemen tüm alanlarda ksenobiyotiklerin mutajenitelerinin saptanmasında oldukça geniş bir uygulama alanı olan, hızlı, güvenilir bir test sistemidir. Bu testlerde kullanılmak üzere bazı bakteri suşları k -yaygın olarak S.typhimurium farklı suşları ve E. Coli, bakterisi - kullanılmaktadır. Daha çok ilaç çalışmalarında kullanılan Ames testi Histidin aminoasiti ve bakteri üremesi ilişkisine dayalı bir testtir.

Bukkal Mikroçekirdek Sitom Yöntemi (Mikronükleus Testi)

Mikroçekirdek, hücre bölünmesi sırasında kardeş hücrelerde mitozun metafaz-anafaz geçişi sırasında iki kardeş hücrelerin çekirdeğine katılamayan bir tam kromozom veya asentrik kromozom parçacıklarından oluşan küçük çekirdeğe verilen addır. Genellikle genotoksik olaylar ve kromozomal instabilitenin bir belirtisidir. Tüm insan kanserlerinin % 90'ından fazlasının epitelyal kökenli olması nedeniyle, bukkal epitel hücrelerde mikroçekirdek testi, insanlarda artan kanser riskinin saptanması için en uygun testlerin başında gelmektedir. Bukkal hücreler periferik kan lenfositlerine göre sınırlı DNA onarım kapasitesine sahiptir (Ceppi vd., 2010: 11). Epitel hücreleri, inhalasyon ve oral yolla maruz kalınan genotoksik ajanlarla ve bu kimyasalların metabolitleriyle ilk temas eden hücreler olduğundan bu ajanların genotoksik etkilerine bağlı ilk değişiklikler bu hücrelerde olur. Mikroçekirdek sıklığı, insan biyoizleme çalışmalarında genomik instabilitenin, genotoksik maruz kalımın ve erken biyolojik etkinin biyogöstergeleri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Hem yaşam stili faktörlerinin, tıbbi tedavilerin ve potansiyel olarak mutajenik ve/veya karsinojenik kimyasallara mesleksel maruz kalımların etkilerini başarı ile göstermektedir (Thomas vd., 2009: 825).

Oksidatif DNA Hasarı Tespit Yöntemleri

Oksidatif stresin, farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde mutajenik ve karsinojenik etkileri olmaktadır. Özellikle reaktif oksijen türlerinin artması ve antioksidan mekanizmaların yetersiz kalması sonucu oksidatif stres adı verilen bir dizi patolojik olay meydana gelmektedir. Eksojen reaktif oksijen radikalleri için ağır metaller, solventler, ilaçlar ve radyasyon gibi etkenleri sıralamak mümkündür. Son 20 yılda hücre DNA'larında gerçekleşen oksidatif baz hasarını tanımlamak amacıyla çok sayıda kimyasal ve biyokimyasal testler geliştirilmiştir. Biyogöstergelerin kütle

spektrometrisi ve sıvı yüksek basınçlı sıvı kromatografi- elektrokimyasal detektör yöntemleri ile ölçümü, 32P post labeling ölçüm teknikleri, alkalın elusyon testi gibi yöntemler kullanılmaktadır (Wang vd., 2013: 235).

Mesleksel UOB Maruz Kalımı ve Genotoksosite Araştırmaları

Mesleksel risk faktörlerine bağlı kanser yükü tam olarak bilinmemektedir. Farklı araştırmalarda tüm kanserlerin %3 ila %10'unda mesleksel risk faktörlerine bağlı atfedilen risk bildirilmektedir. UOB ile ilişkili kanser çalışmalarının ilki 1895 yılında Rehn, boya ile çalışanlarda artmış mesane kanseri olduğunu yayımlamasıyla başlamıştır. Sonrasında pek çok meslek grubu ve kimyasal madde ile ilişkili yayınlar yapılmıştır. Halen EPA kayıtlarında 6 milyondan fazla kimyasal madde vardır. Bunlardan 50.000 inin sık olarak sanayide kullanıldığını ancak 2000 tanesinin karsinojenitesi açısından değerlendirildiği belirtilmiştir. UOB'lerin mesleksel maruz kalımının çok önemli boyutlara ulaştığı bilinmektedir (Lynge vd., 1997: 406).

Şüküroğlu ve ark, kuaförlerin kimyasal maruz kalımı ile ilgili yaptıkları değerlendirmede saç ve tırnak ile ilgili güzellik ve kozmetik işlemleri sırasında 5000 fazla kimyasalın kullanıldığını belirtmişlerdir. Formaldehit, amino nitro fenoller, hidrojen peroksit, para-fenilendiamin, orto ve metatoluidin, N-nitrozodietanolamin, etanol, aseton, toluen, ksilen, amonyak, terpenler, metilizotiyazolinon, rezorsinol, hidrokinon, metilmetakrilat gibi kimyasalların Uluslararası Kanser Araştırma Enstitüsü (International Agency for Research on Center (IARC) tarafından Grup 1 ve Grup 2A olarak değerlendirildiği bilinmektedir. Kuaförlerle ilgili yapılan genetik biyogöstergeler ile ilgili yapılan pek çok çalışmada kimyasallara maruziyet ile genotoksosite arasında artmış anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kuaförlerde comet ve mikronükleus testleri ile maruz kalım değerlendirmesi ile ilgili farklı çalışmalarda da benzer sonuçlar gösterilmiştir (Şüküroğlu ve Burgaz, 2018). Lamplugh ve ark, tırnak stüdyosu çalışanlarının formaldehite ve benzene yoğun maruz kalımları olduğunu ve maruz kalım ile genotoksosite testleri arasında pozitif yönde korelasyon bulduklarını belirtmişlerdir (2019: 518).

Ayakkabıcılık sektöründe çalışanlarda benzen maruziyetine bağlı genotoksosite ve lösemi gelişmesi en iyi bilinen örneklerdendir. Türk bilim insanı Muzaffer Aksoy'un çalışmaları sayesinde benzenin karsinojen olduğu gösterilmiştir (Aksoy, 1981: 121). Ayrıca tolüen, formaldehit gibi karsinojen olduğu bilinen UOB maruz kalıma bağlı mikronükleus ve comet test sonuçlarında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur Maruz kalan grupta DNA kuyruk uzunluğunda ve mikronükleus anormallik sıklığında artış bulunmuştur (Burgaz vd., 2002: 151; González-Yebra vd., 2009: 373).

Sağlık hizmet sunucuları ve hastaneler UOB en yoğun kullanıldığı yerlerden biridir. LeBouf ve ark. 5 hastaneden yaptıkları kişisel ve ortam ölçümlerinde etanol ve 2-proponal başta olmak üzere 110 UOB tespit edildiğini bildirmişlerdir. Maruz kalan grupta kontrol grubuna göre genetik izlem testlerinde anlamlı farklılık

olduğundan bahsedilmiştir (2014: 642).

Literatürde, petrokimya endüstrisi çalışanlarının Grup 1 maddeler yani insanlar için kesin karsinojenler (benzen ve trikloroetilen başta olmak üzere) ve Grup 2 maddeler yani insanlar için muhtemel ve büyük ihtimalle karsinojenler bakımından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir (Holder vd., 2019: 1503; D. Huang vd., 2007:81).

Oto boyacıları (Londoño-Velasco vd., 2016:238), fotokopi çalışanları (Kasi vd., 2018: 205), mobilyacılar (Peteffi vd., 2016: 1763) formaldehit maruziyetine bağlı DNA hasarı değerlendirmesinde Comet ve Mikronükleus testlerinin sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Plastik endüstrisinde stiren, benzen ve tolüen gibi kimyasallara bağlı genotoksisite testlerinde kontrol grubuna göre anlamlı artmış değişiklikler saptanmıştır (Cavallo vd., 2018: 53).

Kuru temizleme sektör çalışanlarında Perkloroetilen maruz kalan grupta comet değerlendirmesinde kuyruk uzunluğunun anlamlı seviyede uzun olduğu görülmüştür. Çalışmada eş zamanlı kişisel UOB maruz kalımı ölçülmüştür. Perkloroetilen maruz kalımı yüksek olan grupta erken DNA hasarı göstergelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Kişisel koruyucu ekipmanların genotoksisite testleri üzerine etkisi olmadığından yani maruz kalımı engellemediğinden bahsetmişlerdir (Everatt vd., 2013: 609).

Mesleksel Maruz Kalım Sınır Değerleri

UOB gibi mesleksel risklere çalışanların maruz kalımını sınırlamak için tüm dünyada bazı UOB ler için mesleksel maruziyet limit değerleri (MMLD) tanımlanmaya çalışılmaktadır. MMLD, çalışma ortamı havasında bulunan maddelere maruz kalım için izin verilen üst sınır konsantrasyon değerleri olarak tanımlanmaktadır. ACGIH tarafından TLV, OSHA tarafından PEL, Amerikan İş Hijyenistleri Birliği (AIHA) tarafından WEEL kısaltmaları kullanılmaktadır (Duffus vd., 2007: 1153). Ülkemizde zaman ağırlıklı ortalama (ZAO) değer olarak tanımlanan MMLD, çoğunlukla 8 saatlik çalışma süresince ortalama maruz kalınmasına izin verilen madde miktarını tanımlar (Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, 2015). Ancak hiçbir kimyasal madde için tam anlamıyla güvenli bir maruziyet limit değerinden söz edebilmek mümkün değildir. Özellikle kanser ve diğer uzun dönem etkiler açısından MMLD tanımlamak çok zordur. Örneğin benzen için lösemi yapıcı etkisi için MMLD 0.1 ppm olarak belirlenmiştir (Infante, 1992: 253). Ancak pek çok UOB için iritan etkileri, fetotoksik etkileri ya da nörotoksik etkileri üzerinden belirlenmiştir. Bu nedenle maruz kalım ile genotoksisite test sonuçları bilgisi çoğu zaman birlikte kullanılamamaktadır.

Genotoksisite Testlerinin Diğer Kullanım Amaçları

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) bağlı olarak çalışan IARC tarafından 1971 yılından bu yana 1000'den fazla madde karsinojeniteleri açısından değerlendirilmiştir. IARC insan karsinojeni olarak yayımlanan maddelerin çok büyük bir bölümünün şu an

kullanılmakta olan kısa süreli testlerden Ames testi ve kromozomal hasar testlerine pozitif cevap verdiğini bildirmektedir (IARC, 2020).

ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanına bağlı, Toksik Maddeler ve Hastalık Tescil Dairesi (ATSDR) de kimyasalların toksikolojik profilleri ve karsinojeniteleri ile ilgili çalışan bir kurumdur. Hem insan sağlığı hem de çevre sağlığı ile ilgili değerlendirmeler ve yayınlar yapmaktadır. NIOSH tarafından yayımlanan kimyasal maddeler ve genotoksik profilleri ile ilgili yayınlarda hızlı genotoksisite testlerinin değerlendirildiği görülmektedir (Whong vd., 1989: 239).

Sonuç ve Öneriler

Genetik biyoizleme yöntemleri çalışma hayatı, iş dışı yaşadığımız çevre, alışkanlıklarımız ve diğer stres faktörleri nedeniyle ortaya çıkan genetik hasarın ölçümünde kullanılan yöntemlerdir. Halen kullandığımız maruz kalım göstergeleri olan iş hijyeni ölçümleri, biyoizleme ölçümleri kısa süreli etkilenimi gösterdiklerinden yetersiz kalmaktadır. Özellikle kanser gibi uzun süreli maruz kalım sonucu ortaya çıkan hastalıklarda neden sonuç ilişkisinin kurulması güçleşmekte ve çalışanlar hak kaybına uğramaktadır. Genotoksisite değerlendirme testlerinin uzun dönem maruz kalımların değerlendirilmesinde hızlı, kolay ve ciddi bir laboratuvar alt yapısı gerektirmeyen ucuz testler olması önemli avantajları gibi gözükmektedir. Karmaşık yöntemler olmamasına rağmen iş sağlığı alanındaki sınırlı tecrübe ve araştırmacıların ilgisizliği nedeniyle halen pratik kullanıma geçememiş testlerdir. Genotoksisite oluşumunda pek çok karıştırıcı faktörün olması testlerin meslek hastalığı tanısında kullanımını kısıtlamaktadır. Risk grupları için çalışanların izleminde Comet testinin kullanılmasını öneren araştırmalar bulunsa da değerlendiriciler arası farklar ve yöntemin standardizasyonu ve etik sorunlar nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir. Genetik testlerin işe giriş ve işten ayrılış kararlarında ya da kişisel duyarlılık izlemi gibi konularda kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Ayrıca hiçbir kısa süreli test tek başına ve etkene spesifik genetik hasarı gösteremediği unutulmamalıdır. Bu testlerin birkaç tanesinin bir arada kullanılması önerilmektedir. Herhangi bir uygulama ya da girişimdeki esas amacın genel iş sağlığı prensipleri doğrultusunda tüm çalışanların korunması için strateji geliştirme faaliyetleri olması gerektiği unutulmamalıdır (Brandt ve Brandt, 2004: 139 ; Dinçer ve Kankaya, 2010: 1365).

Sonuç olarak iş sağlığı alanında bu testlerin rutin kullanıma girmesi zor gibi gözükmektedir. Mesleki risk faktörleri ve genotoksisite ilişkisini tanımlamak için kullanılabilir yardımcı testlerdir. Bunun için de kesitsel verilerden çok büyük olgu kontrol çalışmaları ve prospektif kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalar ile meslek hastalıkları içinde nedensellik değerlendirmesinin en zor yapıldığı hastalık grubu olan mesleki kanserler konusunda literatüre önemli katkılar sağlanmış olacaktır.

KAYNAKÇA:

- Aksoy, Muzaffer. (1981). Problems with benzene in Turkey. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1(2), 147–155.
- Aktaş-Şüküroğlu, A., & Burgaz, S. (2018). Kuaför salonlarındaki kimyasallara mesleki maruziyet ve sağlık riski Occupational exposure to the chemicals in hairdressing salons and health risk. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 75(2), 195–212.
- Al Zabadi, H., Ferrari, L., Laurent, A. M., Tiberghent, A., Paris, C., & Zmirou-Navier, D. (2008). Biomonitoring of complex occupational exposures to carcinogens: The case of sewage workers in Paris. *BMC Cancer*, 8, 67.
- Albertini, R. J., Anderson, D., Douglas, G. R., Hagmar, L., Hemminki, K., Merlo, F., Natarajan, A. T., Norppa, H., Shuker, D. E. G., Tice, R., Waters, M. D., & Aitio, A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 463(2), 111–172.
- Arnold, S. M., Angerer, J., Boogaard, P. J., Hughes, M. F., O'Loone, R. B., Robison, S. H., & Robert Schnatter, A. (2013). The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: Benzene case study. In *Critical Reviews in Toxicology*, 43(2), 119–153.
- Berglund, B., Clausen, G., De, J., & Mqilhave, L. (1997). *Total Volatile Organic Compounds (VOC) in Indoor Air Quality Investigations*, 7(4), 225-240.
- Bian, Q., Xu, L. C., Wang, S. L., Xia, Y. K., Tan, L. F., Chen, J. F., Song, L., Chang, H. C., & Wang, X. R. (2004). Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 61(12), 999–1005.
- Brandt-Rauf, P. W., & Brandt-Rauf, S. I. (2004). Genetic Testing in the Workplace: Ethical, Legal, and Social Implications. *Annual Review of Public Health*, 25(1), 139–153.
- Burgaz, S., Erdem, O., Çakmak, G., Erdem, N., Karakaya, A., & Karakaya, A. E. (2002). Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers*, 7(2), 151–161.
- T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, <https://ailevecalisma.gov.tr/isgum/duyurular/tse-en-689-duyuru-metni/> Feb 15, 2021
- T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı, İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü. (2015). *Uçucu Organik Bileşikler (VOC) ve GC sisteminde analizi*.
- Caro, J., & Gallego, M. (2009). Environmental and biological monitoring of volatile organic compounds in the workplace. *Chemosphere*, 77(3), 426–433.
- Cavallo, D., Tranfo, G., Ursini, C. L., Fresegna, A. M., Ciervo, A., Maiello, R., Paci, E., Pigini, D., Gherardi, M., Gatto, M. P., Buresti, G., & Iavicoli, S. (2018). Biomarkers of early genotoxicity and oxidative stress for occupational risk assessment of exposure to styrene in the fibreglass reinforced plastic industry. *Toxicology Letters*, 298, 53–59.

- Ceppi, M., Biasotti, B., Fenech, M., & Bonassi, S. (2010). Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. In *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 705, 1, 11–19.
- Colman Lerner, J. E., Gutierrez, M. de los A., Mellado, D., Giuliani, D., Massolo, L., Sanchez, E. Y., & Porta, A. (2018). Characterization and cancer risk assessment of VOCs in home and school environments in gran La Plata, Argentina. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(10), 10039–10048.
- Dinçer, Y., & Kankaya, S. (2010). Comet assay for determining of DNA damage: Review. In *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science*, 30 (4), 1365–1373.
- Duffus, J. H., Nordberg, M., & Templeton, D. M. (2007). Glossary of terms used in toxicology, 2nd edition (IUPAC recommendations 2007). In *Pure and Applied Chemistry*, 79, 7, 1153–1344.
- Everatt, R., Šlapšyte, G., Mierauskiene, J., Dedonyte, V., & Bakiene, L. (2013). Biomonitoring study of dry cleaning workers using cytogenetic tests and the comet assay. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 10(11), 609–621.
- González-Yebra, A. L., Kornhauser, C., Barbosa-Sabanero, G., Pérez-Luque, E. L., Wrobel, K., & Wrobel, K. (2009). Exposure to organic solvents and cytogenetic damage in exfoliated cells of the buccal mucosa from shoe workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82(3), 373–380.
- HelvéCio C. Menezes, L. C. A. A. & Z. L. C. (2013). Sampling and Analytical Methods for Determining VOC in Air by Biomonitoring Human Exposure. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 43(1), 1–39.
- Holder, C., Hader, J., Avanası, R., Hong, T., Carr, E., Mendez, B., Wignall, J., Glen, G., Guelden, B., & Wei, Y. (2019). Evaluating potential human health risks from modeled inhalation exposures to volatile organic compounds emitted from oil and gas operations. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 69(12), 1503–1524.
- Hu, R., Liu, G., Zhang, H., Xue, H., & Wang, X. (2018). Levels, characteristics and health risk assessment of VOCs in different functional zones of Hefei. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 160, 301–307. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.05.056>
- Huang, D., Zhang, Y., Wang, Y., Xie, Z., & Ji, W. (2007). Assessment of the genotoxicity in toad *Bufo raddei* exposed to petrochemical contaminants in Lanzhou Region, China. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 629(2), 81–88.
- Huang, X., Han, D., Cheng, J., Chen, X., Zhou, Y., Liao, H., Dong, W., & Yuan, C. (2020). Characteristics and health risk assessment of volatile organic compounds (VOCs) in restaurants in Shanghai. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(1), 490–499.
- IARC, *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans*. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans> May 2, 2020

- Infante, P. F. (1992). Benzene and Leukemia: The 0.1 ppm ACGIH Proposed Threshold Limit Value for Benzene. *Applied Occupational and Environmental Hygiene*, 7(4), 253–262.
- Kasi, V., Elango, N., Ananth, S., Vembhu, B., & Poornima, J. G. (2018). Occupational exposure to photocopiers and their toners cause genotoxicity. *Human and Experimental Toxicology*, 37(2), 205–217.
- Kawanishi, M., Matsuda, T., & Yagi, T. (2014). Genotoxicity of formaldehyde: molecular basis of DNA damage and mutation. *Frontiers in Environmental Science*, 2, 36.
- Klepeis, N. E. (1999). An Introduction to the Indirect Exposure Assessment Approach: Modeling Human Exposure Using Microenvironmental Measurements and the Recent National Human Activity Pattern Survey. *Environ Health Perspect*, 2(2), 365–374.
- Lakind, J. S., Barraj, L., Tran, N., & Aylward, L. L. (2008). Environmental chemicals in people: Challenges in interpreting biomonitoring information. *Journal of Environmental Health*, 70(9), 61–64.
- Lamplugh, A., Harries, M., Xiang, F., Trinh, J., Hecobian, A., & Montoya, L. D. (2019). Occupational exposure to volatile organic compounds and health risks in Colorado nail salons. *Environmental Pollution*, 249, 518–526.
- LeBouf, R. F., Virji, M. A., Saito, R., Henneberger, P. K., Simcox, N., & Stefaniak, A. B. (2014). Exposure to volatile organic compounds in healthcare settings. *Occupational and Environmental Medicine*, 71(9), 642–650.
- Lehtinen, J., Tolvanen, O., Nivukoski, U., Veijanen, A., & Hänninen, K. (2013). Occupational hygiene in terms of volatile organic compounds (VOCs) and bioaerosols at two solid waste management plants in Finland. *Waste Management*, 33(4), 964–973.
- Londoño-Velasco, E., Martínez-Perafán, F., Carvajal-Varona, S., García-Vallejo, F., & Hoyos-Giraldo, L. S. (2016). Assessment of DNA damage in car spray painters exposed to organic solvents by the high-throughput comet assay. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(4), 238–242.
- Lynge, E., Anttila, A., & Hemminki, K. (1997). Organic solvents and cancer. In *Cancer Causes and Control*, 8, 3, 406–419
- Lyu, X., Guo, H., Wang, Y., Zhang, F., Nie, K., Dang, J., Liang, Z., Dong, S., Zeren, Y., Zhou, B., Gao, W., Zhao, S., & Zhang, G. (2020). Hazardous volatile organic compounds in ambient air of China. *Chemosphere*, 246, 125731.
- Masekameni, M. D., Moolla, R., Gulumian, M., & Brouwer, D. (2019). Risk assessment of benzene, toluene, ethyl benzene, and xylene concentrations from the combustion of coal in a controlled laboratory environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 95
- Mehta, D., Hazarika, N., & Srivastava, A. (2020). Diurnal variation of BTEX at road traffic intersection points in Delhi, India: source, ozone formation potential, and health risk assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(10), 11093–11104.

- OSHA. (2020). *Chemical safety*. https://www.who.int/health-topics/chemical-safety#tab=tab_1 26.06.2020.
- Özdemir, F., Kayaalti, Z., (2015). Ksenobiyotiklerin DNA Üzerindeki Toksik Etkileri ve Toksikogenetik. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 19, 246–251.
- Peteffi, G. P., da Silva, L. B., Antunes, M. V., Wilhelm, C., Valandro, E. T., Glaeser, J., Kaefer, D., & Linden, R. (2016). Evaluation of genotoxicity in workers exposed to low levels of formaldehyde in a furniture manufacturing facility. *Toxicology and Industrial Health*, 32(10), 1763–1773.
- Şekeroğlu, V., & Atli-Şekeroğlu, Z. (2011). Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi Micronucleus test for determining genotoxic damage. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 68(4), 241–252.
- Shanh, F., Rahimnejad, S., Bahrami, A., & Farhadian, M. (2017). Risk Assessment of Workers' Exposure to Volatile Organic Compounds in the Air of a Petrochemical Complex in Iran. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 21(3), 121–127.
- Shukla, A. K., Pragya, P., & Chowdhuri, D. K. (2011). A modified alkaline Comet assay for in vivo detection of oxidative DNA damage in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 726(2), 222–226.
- Steinemann, A. (2015). Volatile Emissions from Common Consumer Products. In *Air Quality, Atmosphere & Health*, 8, 273–281.
- T.C. Aile, Çalışma ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. *Mevzuat Bilgi Sistemi*. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=18709&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5> May 3, 2020
- Thomas, P., Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Knasmueller, S., & Fenech, M. (2009). Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 4(6), 825–837.
- US EPA. (2020), *Indoor Air Quality*. <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq> 12.04.2020.
- US EPA. (2020). *Technical Overview of Volatile Organic Compounds*. <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds> 12.04.2020.
- U.S. EPA. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-09/052F, 2011.
- Valverde, M., & Rojas, E. (2009). Environmental and occupational biomonitoring using the Comet assay. In *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 681(1), 93–109.
- Wang, F., Li, C., Liu, W., & Jin, Y. (2013). Oxidative damage and genotoxic effect in mice caused by sub-chronic exposure to low-dose volatile organic compounds. *Inhalation Toxicology*, 25(5), 235–242.
- Whong, W. Z., Lu, C. H., Stewart, J. D., Jiang, H. X., & Ong, T. (1989). Genotoxicity and genotoxic enhancing effect of tetrandrine in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 222(3), 237–244.

