



**MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN MESLEKİ
GENOTOKSİSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE OKSİDATİF DNA
HASARI VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU

**DOKTORA TEZİ
FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) tarafından desteklenmiştir
(Proje No.02/2019-07)

EKİM 2020

Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU tarafından hazırlanan "Mersin ilinde kuaför olarak çalışan bireylerin mesleki genotoksisite riskinin idrar örneklerinde Oksidatif DNA hasarı ve Mikroçekirdek-sitom analiz yöntemleri ile araştırılması" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

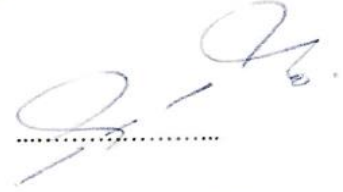
Danışman: Prof. Dr. Sema BURGAZ
Farmasötik Toksikoloji, Gazi Üniversitesi



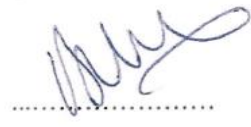
Başkan : Prof. Dr. Benay CANEKE
Farmasötik Toksikoloji, Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. İsmet ÇOK
Farmasötik Toksikoloji, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Benu KARAHALİL
Farmasötik Toksikoloji, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Tülay ÇOBAN
Farmasötik Toksikoloji, Ankara Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



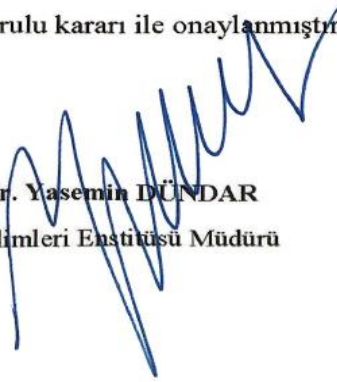
Üye : Prof. Dr. Gonca ÇAKMAK
Farmasötik Toksikoloji, Gazi Üniversitesi
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 27/10/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU
27/10/2020

MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN MESLEKİ
GENOTOKSİSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE OKSİDATİF DNA HASARI
VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI
(Doktora Tezi)

Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ekim 2020

ÖZET

Kuaförlük mesleğinde çalışanlar, kozmetik ürünlerdeki alerjik, karsinojenik potansiyeli olan, deri ve gözde tahriş edici ve oksidatif stres ve DNA hasar göstergelerinde düzensizliklere sebep olan birçok kimyasala maruz kalmaktadır ve mesleki maruziyetlerin bireysel olanlardan çok daha fazla ve uzun vadede olduğu bilinmektedir. Çalışmanın amacı, kuaförlerin mesleki genotoksiste riskini, idrar epitelinde mikroçekirdek-sitom analizi ve idrarda oksidatif DNA hasarı ile ölçülmesidir. Ayrıca idrar örneklerinin toplandığı iş yeri ortamlarında, kimyasal madde maruziyeti göstergesi olarak başlıca *formaldehit*, *etil asetat* ve *aseton* düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Kuaförlerin çalışma ortamlarında yapılan ölçümlerde Brezilya keratin-Brezilya fönü (BKT) uygulaması sırasında açığa çıkan formaldehit konstrasyonlarının eşik limit (TLV) değerinden yüksek olduğu; etil asetatın, iki iş yeri ortamında TLV değerinden yüksek olduğu, asetonun ise teşhis limitinin altında olduğu gözlenmiştir. DNA hasar göstergesi olan mikroçekirdekli hücre (MÇi) sıklığı kontrol grubuna (n=56) oranla (%0,93±1,85) kuaför grubunda (n=56) (%4,81±7,87, $p<0,001$) daha fazla bulunurken, nükleer tomurcuklu hücre (NT), her iki grupta da gözlenmemiştir. Hücre poliferasyonu göstergelerinden bazal hücre (BH) sıklığı kontrol grubunda (%446,62±106,21) kuaför grubuna (%367,78±101,51, $p<0,001$) oranla daha fazla bulunurken, binükleer hücre (BN) sıklığı ise kuaför grubunda (%0,41±0,80) kontrol grubuna (%0,04±0,27, $p<0,001$) oranla daha fazla bulunmuştur. Hücre ölümü göstergesi olan karyolitik (KL), piknotik (PK) ve karyohektik hücre (KH) sıklıkları da kontrol grubuna (%358,57±95,71, %0,05±0,23, %24,41±14,50) oranla kuaför grubunda (%438,02±118,27, $p<0,001$; %0,43±0,76, $p<0,001$; %47,27±28,40, $p<0,001$) daha fazla bulunurken, kondense kromatin hücre (KK) sıklığı sadece kuaför grubunda gözlemlenmiştir. Oksidatif DNA hasarı göstergesi olan 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin spesifik gravite (SG) ile düzeltilmiş değerleri, kuaför grubunda (908,21± 403,25 ng/ml-SG, $p=0,024$) kontrol grubuna (1003,09± 327,09 ng/ml-SG) oranla düşük çıkmıştır ($p=0,024$). MÇ-sitom analizi ile 8-OHdG-SG düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir. MÇ-sitom analizi verilerine dayanarak, yaş, çalışma süresi, sigara ve alkol kullanma durumu gibi faktörlerden bağımsız olarak kuaför grubunda yer alan bireylerin mesleki maruziyete bağlı genotoksiste/sitotoksiste riskinin arttığını söylenebilir.

Bilim Kodu : 1021
Anahtar Kelimeler : Kuaförler, Mesleki maruziyet, Mikroçekirdek-sitom analizi, Oksidatif DNA hasarı, idrar
Sayfa Adedi : 134
Danışman : Prof. Dr. Sema BURGAZ

INVESTIGATION OF OCCUPATIONAL GENOTOXICITY RISK THROUGH OXIDATIVE DNA DAMAGE AND MICRONUCLEUS-CYTOME ASSAYS IN URINE SAMPLES FROM HAIRDRESSERS LIVING IN THE CITY OF MERSIN

(Ph. D. Thesis)

Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

October 2020

ABSTRACT

Hairdressers are exposed to many chemicals in cosmetic products that have allergic, carcinogenic potential, irritants to the skin and eyes, and cause irregularities in indicators of oxidative stress and DNA damage, and occupational exposures are known to be much higher and long-term than individual ones. This study aims to measure the occupational genotoxicity risk of hairdressers by micronucleus-cytome assays in the urothelial cells and oxidative DNA damage in the urine. Besides, *formaldehyde*, *ethyl acetate*, and *acetone* levels were measured as an indicator of chemical exposure in the workplace of hairdressers from whom urine samples were collected. In the measurements made in the working environments of the hairdressers, it was found that the formaldehyde concentrations released during the Brazilian keratin treatment (BKT) were higher than the recommended limit value (TLV). It was observed that ethyl acetate was higher than the TLV in two workplace environments, and acetone was below the detection limit. The frequency of micronucleated cell (MNI), which is an indicator of DNA damage, was higher in the hairdresser group (n=56) ($4,81\% \pm 7,87$, $p < 0,001$) compared to the control group (n=56) ($0,93\% \pm 1,85$). Nuclear buds (NBUDs) were not observed in either group. While the frequency of basal cells (BH), one of the cell proliferation indicators, was higher in the control group ($446,62\% \pm 106,21$) compared to the hairdresser group ($367,78\% \pm 101,51$, $p < 0,001$), the frequency of binuclear cells (BN) was found to be higher in the hairdresser group ($0,41\% \pm 0,80$) compared to the control group ($0,04\% \pm 0,27$, $p < 0,001$). The frequencies of karyolytic (KYL), pyknotic (PYC) and karyorrhectic cells (KHC), which are indicators of cell death, were also higher in the hairdresser group ($438,02\% \pm 118,27$, $p < 0,001$; $0,43\% \pm 0,76$, $p < 0,001$; $47,27\% \pm 28,40$, $p < 0,001$) compared to the control group ($358,57\% \pm 95,71$, $0,05\% \pm 0,23$, $24,41\% \pm 14,50$), while the frequency of condensed chromatin (CC) was observed only in the hairdresser group. Specific gravity (SG) adjusted 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) level which is an indicator of oxidative DNA damage was statistically lower in the hairdresser group ($908,21 \pm 403,25$ ng/ml-SG) compared to the control group ($1003,09 \pm 327,09$ ng/ml-SG) ($p = 0,024$). No significant correlation was found between 8-OHdG-SG levels with the MN-cytome assays. Based on the data of the MN-cytome assay, it can be said that individuals in the hairdresser group have an increased risk of genotoxicity/cytotoxicity due to occupational exposure, regardless of factors such as age, working time, smoking, and alcohol consumption.

Science Code : 1021

Key Words : Hairdressers, Occupational exposure, Micronucleus cytome assay, Oxidative DNA damage, Urine

Page Number : 134

Supervisor : Prof. Dr. Sema BURGAZ

TEŞEKKÜR

Akademik hayatımın her aşamasında değerli bilgilerini, tecrübelerini benimle paylaşan, bakış açımı geliştiren ve bana yön veren, desteğini, ilgisini ve anlayışını hiçbir koşulda eksik etmeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli danışman hocam Prof. Dr. Sema BURGAZ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Doktora tezim boyunca tecrübelerini benimle paylaşan, bana yol gösteren ve manevi desteğini hep hissettiğim Prof. Dr. Gonca ÇAKMAK ve Doç. Dr. Dilek BATTAL hocalarıma ve doktora eğitimim boyunca katkıda bulunan fakültemiz Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine de ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasını **02/2019-07** proje kodu ile destekleyen **Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine (BAP)** çok teşekkür ederim. Doktora deneylerim sırasında laboratuvarlarını kullanmama izin veren hocalarım Prof. Dr. Seyhan ŞAHAN FIRAT ve Prof. Dr. Serap YALIN'a; Mersin İleri Teknoloji Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi müdürü ve çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca desteklerini hep yanımda hissettiğim sevgili arkadaşlarım; Uzm. Ecz. Meryem TEMİZ REŞİTOĞLU'na, Uzm. Ecz. Aylin ELKAMA'ya, Dr. Rukan SUNA'ya, Dr. Sevda İldan ÖZMEN'e ve Dr. Derya YETKİN'e sonsuz teşekkür ederim.

İdrar örneklerimin toplanmasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Vedat KOCAMAN ve Başak Gümrükleme çalışanlarına; Faik KOCABAŞ ve Meriç Gümrükleme çalışanlarına, Ertuğrul KÜÇÜKUSTA ve Akay Tekstil muhasebe çalışanlarına, Bekir ÖDER ve Odero çalışanlarına, Zeynep Çeyiz muhasebe çalışanlarına, Taha ŞAHİN ve Olam çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim. Doktora sürecimde, manevi desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen İshak Mehmet HASANCAOĞLU ve Merve KOCAMAN HASANCAOĞLU ailesi ile Fevzi HASANCAOĞLU ve Firdevs GÜLTAK HASANCAOĞLU ailesine ve İsmail SAĞLAR'a sonsuz teşekkür ederim.

Akademik hayatım boyunca beni her zaman destekleyen attığım her adımda arkamda olduğunu bildiğim, karşılaştığım her sorunu dinleyip sabırla çözüm bulan, tüm stresli zamanlarımda anlayış gösteren ve sabrını hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, sevgili eşime ve canım anneanneme tüm kalbimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kuaförlük Mesleğinde Maruz Kalınan Kimyasal Maddeler.....	5
2.2. Kuaförlük Çalışma Ortamındaki Kimyasal Madde Düzeyleri.....	6
2.3. Kuaförlük Mesleği Çalışanlarında Yapılan Çalışmalar	8
2.3.1. Kuaförlük mesleği çalışanlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar...	8
2.4. Kuaförlük Mesleği Çalışanlarının Maruz Kaldığı Karsinojenik Kimyasallar ..	10
2.4.1. o-Toluidin	10
2.4.2. Formaldehit.....	14
2.4.3. Diğer kozmetik ürün bileşenlerinin lokal ve sistemik toksik etkileri	19
2.5. DNA Hasarı Test Sistemleri.....	20
2.5.1. Genotoksisite testleri	20
2.5.2. Oksidatif DNA hasarı ölçümü	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Gereç	39
3.1.1. Çalışma grubunun seçilmesi	39
3.1.2. Biyolojik örneklerin toplanması	39
3.1.3. Deneysel çalışmalarda kullanılan araç ve gereçler	40

	Sayfa
3.1.4. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler	41
3.2. Yöntem.....	41
3.2.1. İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek-sitom analizi	41
3.2.2. İdrar örneklerinde 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin belirlenmesi.....	45
3.2.3. İş yeri ortamında formaldehit, etil asetat ve aseton düzeylerinin ölçümü	45
3.3. İstatistiksel analiz.....	47
4. BULGULAR.....	49
4.1. Demografik Bulgular	49
4.2. İdrar Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek-Sitom Analizine Ait Bulgular	52
4.3. İdrar Örneklerinde 8-OHdG Düzeylerine Ait Bulgular	60
4.4. İş Yeri Ortamında Formaldehit, Etil Asetat ve Aseton Düzeylerine Ait Bulgular.....	69
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	93
KAYNAKLAR	95
EKLER.....	117
EK-1. Etik Kurul kabulü	118
EK-2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	120
EK-3. Kuaför grubu anket formu.....	123
EK-4. Kontrol grubu anket formu.....	128
ÖZGEÇMİŞ.....	132

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Kuaförlerin günlük maruz kaldıkları bazı kimyasallar, bulunduğu ürünler ve toksik etkileri.....	5
Çizelge 2.2. o-Toluidin ile ilgili yasal düzenlemelere göre mesleki maruziyet limitleri	14
Çizelge 2.3. Formaldehit için mesleki maruziyet limitleri.....	19
Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin temel özellikleri	49
Çizelge 4.2. Kuaförlerde çalışan bireylerin yaptığı işlemler ve koruyucu ekipman kullanım sıklıkları.....	52
Çizelge 4.3. Eksfoliye idrar epitel hücrelerindeki MÇ sayılarına ilişkin temel veriler.	53
Çizelge 4.4. Eksfoliye idrar epitel hücrelerinde MÇ-sitom analizine ait tanımlayıcı istatistik değerleri (%o, ortalama±SS ve medyan	53
Çizelge 4.5. Kuaför ve kontrol grubunun idrar epitel hücrelerindeki MÇi ve BN anomalilerin anket verilerine göre dağılımı	54
Çizelge 4.6. Kuaför ve kontrol grubunun idrar epitel hücrelerindeki KH ve KL anomalilerin anket verilerine göre dağılımı	56
Çizelge 4.7. Kuaför grubunda, mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu..	58
Çizelge 4.8. Kontrol grubunda, mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu.	58
Çizelge 4.9. Tüm olgular içerisinde mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu.....	59
Çizelge 4.10. Kuaför ve kontrol grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon verileri	61
Çizelge 4.11. Kuaför grubunun refraktometre ölçümleri ve sonuçlarının listesi.....	62
Çizelge 4.12. Kontrol grubunun refraktometre ölçümleri ve sonuçlarının listesi.....	63
Çizelge 4.13. Kuaför ve kontrol grubu bireylerin idrar 8-OHdG düzeyleri.....	64
Çizelge 4.14. Kuaför ve kontrol grubu bireylerin anket verilerine göre 8-OHdG-SG düzeylerinin dağılımı.....	64
Çizelge 4.15. Sigara ve alkol öyküleri sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri	67
Çizelge 4.16. Çay ve kahve tüketim alışkanlıkları sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri	68

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.17. Kuaför grubunda günlük çalışma süresi ve mesleki çalışma süresi ile MÇi, BN, KK, KH, KL, PK ve 8-OHdG–SG değerleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.....	69
Çizelge 4.18. Kuaför grubunda MÇi, BN, KK, KH, KL, PK düzeyleri ile 8-OHdG-SG ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri..	69
Çizelge 4.19. Ortam ölçümlerinde kullanılan dedektör tüplerinin özellikleri	70
Çizelge 4.20. Kuaförlerin çalışma ortam ölçümleri	70
Çizelge 4.21. Kontrol grubu çalışma ortam ölçümleri	71
Çizelge 5.1. Kuaför meslek grubu ile çeşitli ülkelerde yapılmış çalışmalar	74
Çizelge 5.2. Çevresel ve mesleki maruziyeti olan gruplarda yürütülen sitogenetik çalışmalarda eksfoliye idrar epitel hücrelerinin kullanımı	79

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. o-Toluidin'in kimyasal formülü	10
Şekil 2.2. Sıçanlarda o-(metil-14C)-toluidin hidroklorür metabolizması	12
Şekil 2.3. Formaldehitin kimyasal formülü	15
Şekil 2.4. Formaldehitin biyotransformasyonu.....	17
Şekil 2.5. Nükleer bölünme geçiren hücrelerde MÇ ve NPK oluşumu.....	23
Şekil 2.6. Sitotoksik/genotoksik maddelere maruz kalmanın ardından kültürlenmiş sitokinezle bloke edilmiş hücrelerin çeşitli olası oluşumları.....	24
Şekil 2.7. Ürotelyum histolojisi.	27
Şekil 2.8. Tabakalı bir skuamöz epitelde MÇ oluşumu.....	28
Şekil 2.9. Farklı kanserojen maruziyet modellerine cevap olarak epitel dokusunda MÇ üretimi.	29
Şekil 2.10.8-OHdG'nin kimyasal yapısı ve analogları.....	32
Şekil 3.1. Kuaförlerden ve kontrol grubundan toplanan idrar örnekleri.....	40
Şekil 3.2. Toplanan idrar örneklerinde 8-OHdG düzeylerinin belirlenmesinde izlenen deneysel basamaklar	45
Şekil 3.3. Kuaför grubu ortam ölçüm tüplerinden bazıları	46
Şekil 3.4. Kontrol grubu ortam ölçüm tüplerinden bazıları	46
Şekil 4.1. Mikroçekirdek sitom analizinde tespit edilen hücre tipleri	60
Şekil 4.2. Kuaför grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon eğrisi.....	60
Şekil 4.3. Kontrol grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon eğrisi.....	61
Şekil 5.1. Kuaför çalışma ortamlarında bulunan formaldehit miktarının tavsiye edilen limit değerlere göre dağılımı.....	89
Şekil 5.2. Kuaför çalışma ortamlarında bulunan etil asetat miktarının tavsiye edilen limit değerlere göre dağılımı	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

%	Yüzde
ng/mg	Nanogram/miligram
mg/m ³	Miligram/metreküp
ppb	Milyarda bir birime verilen isimdir
ppm	Milyonda bir birime verilen isimdir.
ug/g	Mikrogram/gram

Kısaltmalar

Açıklamalar

ACGIH	Ulusal Endüstriyel Hijyenistler Amerikan Konferansı
ADH1	Alkol dehidrogenaz enzimi
ALDH2	Aldehit dehidrogenaz enzimi
ADH3	Glutasyon bağımlı alkol dehidrogenaz enzimi
ANVISA	Ulusal Sağlık Gözetimi Ajansı
BKT	Brezilya fönü
BN	Binükleer hücre
CA	Kromozomal aberasyon
CIR	Kozmetik İçerik İncelemesi
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDC	Endokrin bozucu kimyasallar
ELISA	Enzim bağılı immünosorbent deneyi
FISH	Floresan in situ hibridizasyon yöntemi
GC-MS	Gaz-kütle spektrometresi
GSH	Glutasyon
Hb	Hemoglobin
HCC	Hepatoselüler karsinom
HCV	Hepatit C virüsü

Kısaltmalar**Açıklamalar**

HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HSE	Brezilya Sağlık, Güvenlik ve Çevre Kurumu
IARC	Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu
IDHL	Direk olarak yaşam ve sağlık için tehlikeli
KAH	Koroner arter hastalığı
KH	Karyohektik hücre
KK	Kondens kromatin hücre
KL	Karyolitik hücre
MÇ	Mikroçekirdek
MÇi	Mikroçekirdekli hücre
NT	Nükleer tomurcuk
NIOSH	Ulusal Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü-ABD
NUC	Non-ürotoryal hücre
NPK	Nükleoplazmik köprü
NTP	Ulusal Toksikoloji Programı-ABD
OEL	Mesleki maruz kalma limiti
OSHA	Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu-ABD
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbonlar
PEL	İzin verilen maruz kalma sınırı
PK	Piknotik hücre
PM	Partikül madde
PPD	Para-fenilendiamin
RNA	Ribo nükleik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
SB	Sitokalazin-B
SG	Spesifik gravite
SCCS	Avrupa Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi
SCE	Kardeş kromatid değişimi
SDMÇ sitom	<i>in vitro</i> sitokinezin-durdurulduğu mikroçekirdek sitom testi
STEL	Kısa süreli maruziyet değeri
TGA	Tiyoglikolik asit

Kısaltmalar**Açıklamalar****TGA**

Tiyoglikolik asid

THF

Tetrahidrofolat

TLV-TWA

Eşik limit değeri - zaman ağırlıklı ortalama

TWA

Zaman ağırlıklı ortalama

UDC

İdrardan elde edilmiş hücreler (Urine Derived Cells)

UV

Ultraviole spektrofotometresi

VOC

Uçucu organik bileşikler

WHO

Dünya Sağlık Örgütü

8-OHdG

8-hidroksi-2'-deoksiguanozin

1. GİRİŞ

Amerika’da kadın/erkek kuaförlüğü ve güzellik uzmanlığı alanında çalışan kişi sayısının yaklaşık 766,100 olduğu ve 2028’ya kadar ortalamanın daha üstünde bir hızla %8 artacağı, Avrupa’da ise bir milyondan fazla kişinin 400,000 salonda çalıştığı bilinmektedir [1, 2]. Türkiye’de ise kadın/erkek kuaförü meslek grubundaki işyeri sayısının esnaf ve sanatkârlar odasının 2014’de yayınladığı rapora göre 82,406 olduğu belirtilmiştir [3]. Güzellik ürünü olarak kullanılan kozmetik ürünler içerisindeki kimyasal madde çeşitliliğinin 5000’in üstünde olduğu bilinmektedir. Kuaförler ise kozmetik ürün olarak, başlıca saç preparatlarını (saç rengini açıcılar, kalıcı ve yarı-kalıcı saç boyaları, saç temizleyici ve şekillendiriciler, perma ve saç düzeltme ürünleri gibi) yanı sıra tırnak ve cilt bakımı preparatlarını kullanmaktadır. Kuaförlerin mesleki olarak kullandıkları kozmetik ürünler, alerjik ve karsinogenik potansiyeli olan (örn; amino nitro fenoller, hidrojen peroksit, para-fenilendiamin, orto- ve meta-toluidin, N-nitrozodietanolamin, etanol, aseton, toluen, ksilen, amonyak, terpenler, metilizotiyazolinon, rezorsinol, hidrokinon, metilmetakrilat, tiyoglikolik asit, nikel tuzları, formaldehit), deri ve gözde tahriş edici özelliği olan kimyasallardır ve bu tip kimyasallara mesleki maruziyetlerin, bireysel maruziyetlere göre çok daha fazla ve uzun süreli olduğu bilinmektedir [4-6]. Uluslararası Kanseri Araştırma Kurumu (IARC)’nın yaptığı değerlendirmede kuaförlük ya da berberlik mesleği, mesane kanseri risk verileri esas alındığında Grup 2A’ da (insanda muhtemelen karsinogenik) yer almaktadır [7].

Fransa’daki Ulusal Mesleki Astım İzleme Merkezi tarafından derlenen bilgilere göre kuaförlük mesleğinin her iki cinsiyetinde de oluşan mesleki astım sıklığı dördüncü sırada yer almakta; raporların %6,8’si ise kadınlardan oluşmaktadır [8]. İngiltere’de Sağlık ve Güvenlik Dairesi, 2005 yılında mesleki deri hastalıklarındaki en yüksek sıklığın kuaförlerde olduğunu bildirmiştir [9]. Esin ve ark. [10], ülkemizde 15-21 yaşları arasında kuaförlerde çalışan genç bireylerde benzer yaştaki diğer meslek çalışanlarına göre daha fazla deri ve solunum sistemi şikâyetleri olduğunu belirtmişlerdir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı saç boyası ve saç şekillendirici ürünlerde insan karsinogeni (Grup 1) olarak sınıflandırılan *orto-toluidin* [11-14] kimyasalının ve saç düzeltme çözeltilerinin içerisinde bulunan *formaldehit’in* (Grup 1) çalışma ortamında

izin verilen limitlerin çok üstünde bulunduğu ortaya konmuştur [15-18]. Bunun yanı sıra pek çok kozmetik ürün içerisinde koruyucu olarak kullanılan formaldehit açığa çıkarıcı maddeler (*DMDM hidantoin, 2,4-imidazolidindion, kuaterniyum-15,diazolidin üre ve imidazolidin üre* gibi) nedeniyle de kaçınılmaz olarak ortamda formaldehit kalıntı düzeylerine rastlamak mümkün olabilmektedir. Bu kimyasalların yanı sıra diğer kozmetik ürün içeriklerinin de (*orto-ve para-fenilendiamin, uçucu organik bileşikler* gibi) oksidatif stres ve DNA hasar göstergelerinde düzensizliklere neden olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmektedir [19-21]. Bu nedenle bu tip kozmetik ürünleri profesyonel olarak kullanan bireylerin sağlık risklerinin değerlendirilmesi daha önemli hale gelmektedir. Oksidatif DNA hasarının tespit edilmesinde 8-hidroksi-2' deoksiguanozin (8-OHdG) biyogösterge olan, en sık teşhis edilen, araştırması yapılan ve DNA'nın onarımına bağlı olarak idrar ile atılan bir DNA lezyonudur. Çeşitli çalışmalarda idrar ile atılan 8-OHdG'in oksidatif stres biyogöstergesi olmasının yanı sıra çeşitli kanserler, ateroskleroz ve diyabet gibi hastalıklar için de bir risk faktörü olabileceği gösterilmektedir. Oksidatif DNA hasarı çalışmalarının klinik açıdan önemli olduğu iyi bilinmektedir [22].

Mesleki maruziyete bağlı kanserlerin önlenabilir olduğu bilinmektedir. Genotoksik hasar riskinin, dolayısıyla mesleki kanserlerin önlenmesinde moleküler epidemiyolojik yaklaşımlar önemli bir yere sahiptir. Bu yaklaşımda insanlarda yapılan biyoizleme ya da analitik epidemiyolojik çalışmalarda çeşitli biyogöstergelerin kullanımı öngörülmektedir [23]. Çalışmamız etkinin biyogöstergelerinden (idrар epitel hücrelerinde mikroçekirdek ve diğer çekirdek anomalileri sıklıkları ve idrar örneklerinde 8-OHdG düzeyleri gibi) yararlanarak Türkiye'de kuaförlük mesleğinde çalışan bireylerde mesleki maruziyete bağlı muhtemel toksik etkileri (genotoksik) özellikle hedef dokularda araştırarak kanser gelişimi öncesi ortaya çıkan erken etkileri tespit etmesi açısından önem taşımaktadır.

Kuaförlük mesleğinde çalışan bireylerin idrar örneklerinde muhtemel genetik hasarın ölçülmesi için mikroçekirdek sıklığı ve diğer çekirdek anomalilerinin incelendiği bir çalışma henüz uluslararası ve/veya ulusal literatürde yer almamaktadır. Bunun yanı sıra kuaförlük mesleğinde çalışan bireylerin idrar örneklerinde oksidatif DNA hasarı biyogöstergesi olarak kullanılan 8-OHdG düzeylerine ilişkin herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışma sonuçlarının kuaförlük mesleği sağlık riskleri açısından önemli katkı sağlayacağı öngörülebilir.

Bu nedenle bu çalışmanın amacı;

1. Kuaförlerin mesleki olarak maruz kaldığı çeşitli genotoksik ve karsinojenik etki potansiyeli olan kimyasalların neden olduğu genetik hasarı (mikroçekirdek, nükleer tomurcuk sıklıkları), hücre poliferasyonunu (bazal hücre ve binükleer hücre sıklıkları) ve hücre ölümünü (piknotik, kondens kromatin, karyolitik ve karyohektik hücre sıklıkları) idrar epitel hücrelerinde belirlemek,
2. İdrar örneklerinde oksidatif DNA hasarı (8-OHdG) düzeylerini değerlendirmek,
3. İş yeri ortamlarındaki kimyasal madde maruziyeti göstergesi olarak başlıca *formaldehit, etil asetat ve aseton* düzeylerinin ölçümünü yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kuaförlük Mesleğinde Maruz Kalınan Kimyasal Maddeler

Kuaförler çok sayıda kimyasala dermal, inhalasyon ve ağız yolu ile günlük olarak maruz kalmaktadır. Saç ile ilgili yapılan uygulamalarda; saç boyamada kullanılan boyalar, renk değişiklikleri için saç rengi açıcılar ve saç şekillendiriciler yer almaktadır ve bu kimyasallar hem uygulanan hem de uygulayan bireyler için potansiyel sağlık riskleri içermektedir (Çizelge 2.1). Bir kuaförün genotoksik maddelere maruz kalması aşağıdaki sebeplere bağlı olacaktır:

- Kullanılan ürünlerdeki genotoksik madde miktarı,
- Havadaki bu maddenin miktarı,
- Saçlarının renkli olmasını isteyen müşterilerin sıklığı,
- Kullanılan saç boyama maddesinin miktarı,
- Kuaför soluma bölgesinden, müşterinin saçına uzaklığı,
- Odadaki havalandırma (yerel aspirasyon havalandırması veya genel havalandırma, açık pencereler ve çapraz çekim için kapılar gibi [24].

Çizelge 2.1. Kuaförlerin günlük maruz kaldıkları bazı kimyasallar, bulunduğu ürünler ve toksik etkileri [25,31]

Kimyasal Madde	Kozmetik ürün	Lokal/Sistemik Toksisite
Etanol	Saç Spreyleri, Solüsyonlar	Deri, göz ve inhalasyon irritanı
İzopropil alkol	Solüsyonlar	Göz irritanı
Amonyum persülfat	Saç şekillendirme	İrritan
Toluendiamin	Saç Boyası	İrritan, deney hayvanı karsinojeni
<i>p</i> -fenilendiamin	Saç Boyası	İrritan, alerjik
Hidrojen peroksit	Saç Boyası, Şampuan, Saç Şekillendirme	Deri, göz irritanı
Bizmut sitrat	Saç Boyası	Göz irritanı
Tiyoglikolikasit	Saç düzleştirme ve kıvrırma	İrritan, nazal hipersensitivite
Formaldehit	Saç düzleştirme, şampuan	İnsan karsinojeni
Persülfat tuzları	Saç Ağartma	İrritan, nazal hipersensitivite
<i>o</i> -toluidin	Saç boyası	İnsan karsinojeni
Rezorsinol	Saç boyası	İrritan

2.2. Kuaförlük Çalışma Ortamındaki Kimyasal Madde Düzeyleri

Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu (OSHA) 2010 yılında 7 kuaför salonunda “formaldehit içermez” etiketli ürünleri kullanan kuaförlerin iş yeri ortamını incelemiş ve bulunan formaldehit miktarlarının Ulusal Mesleki Sağlık ve Güvenlik Enstitüsü (NIOSH) ve Ulusal **Endüstriyel Hijyenistler** Konferansı-ABD (ACGIH) limit değerlerini çok aşan miktarlarda olduğu gösterilmiştir [15].

Kuaför ve güzellik merkezlerinde özellikle mesleki maruziyete sebep olabilecek kimyasallar içerisinde uçucu organik bileşiklerin (Volatile Organic Compounds; VOC) konsantrasyonları önemlidir. Kuaförlerin çalışma ortamlarındaki bu kimyasallara maruziyetlerini değerlendiren ve biyo-izleme olan çalışma sayısı azdır. 2010 yılında kuaförlerdeki uçucu organik bileşikler (izopropil asetat, etanol, aseton, metil ve etil metakrilat, n-butil asetat, etil asetat, 2-butan, 2-propanol, hekzametil disiloksan, toluen ve ksilen) ozon ve karbondioksit miktarlarını ölçen bir çalışma yapılmış ve sonucunda formaldehitin dışındaki kimyasallar teşhis limitinin üstünde bulunmuştur [28].

2015 yılında Polonya’da yapılan bir çalışmada 145 kadın manikürcünün çalışma ortamlarında başta etil alkol, 2-propanol ve etil asetat olmak üzere çok sayıda VOC bileşiğinin (toluen, metil metakrilat, etil metakrilat, izopropil asetat gibi) bulunduğu ve bu uçucu organik bileşiklerin düzeylerinin genelde yasal limitleri aşmadığı gösterilmiştir [21].

Dalgalı ve kıvrıkcık saçların aylarca düz kalmasını sağlayan işlem “Brezilya fönü” (Brazilian Keratin Treatment-BKT) olarak adlandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada Güney Afrika piyasasında bulunan ve BKT işleminde kullanılan tüm markaların içerisindeki formaldehit konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yardımıyla incelenmiş ve BKT ürünlerindeki formaldehit seviyelerinin kabul edilebilir seviye sınırının (%0,2) üzerinde olduğu ve sağlık açısından tehlike teşkil edebileceği sonucuna ulaşılmıştır [15].

2013 yılında yapılan başka bir çalışmada ise ürünlerdeki formaldehit miktarı 120 mg/mL, iş yeri ortamındaki formaldehit miktarı ise 0,1 ppm’den az olarak bulunmuştur [32]. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Türkiye ve İsveç’te satılan saç boyası ve perma ürünlerinde yasaklanmış olan aromatik amin yapısındaki

kimyasalların (4-aminobifenil, orto- ve meta-toluidin gibi) bulunduğu tespit edilmiştir [12-14].

Brezilya da yer alan 23 güzellik merkezinde, brezilya fönü uygulaması sırasında (en kritik 15 dakika) toplanan hava örneklerinin ve uygulama sırasında kullanılan ürünlerin formülasyonlarında yer alan formaldehit konstrasyonları, maruziyet limitleri ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Brezilya (HSE- Brezilya'daki Sağlık, Güvenlik ve Çevre - NR15) ve Kuzey Amerika (US OSHA and US NIOSH) standartlarına göre inceleme yapılan bu çalışmada ürünler içerisindeki formaldehit konsantrasyonunun %3 ile %11 arasında yani Ulusal Sağlık Gözetimi Ajansı (National Agency of Sanitary Surveillance, ANVISA) tarafından izin verilen yasal limitten (%0.2) 54 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir [33]. 20 kuaförün ve 15 kuaför asistanının katıldığı bir anket çalışmasında Brezilya'daki kuaförler arasında formaldehit kullanımının Sağlık Gözetleme Ajansları tarafından kontrol edilmediği ve formaldehitin güzellik salonları tarafından yasadışı elde edilmesinden dolayı kadınlarda olumsuz etkiler oluşturan, kontrol edilmeyen bir halk sağlığı problemi olduğu tespit edilmiştir. Brezilya fönü sırasında kullanılan ürünlerin içeriklerinin ve işlem sırasındaki hava ölçümlerinin HPLC ve UV (ultraviyole spektrometresi) aracılığı ile analiz edildiği bir çalışmanın sonucuna göre hem ürün (%3-11) içeriğindeki hem de ortamdaki (0,08–3,47 ppm) formaldehit değerleri, izin verilen limit değerden çok daha yüksektir. Kuaförlerin %34,87'sinin, formaldehit ile yapılan uygulamadan sonra, kafa derisi üzerinde alopesi ile birlikte tahriş olarak nitelendirilen cilt egzaması oluştuğunu fark ettiklerini belirtilmiştir [34].

Kuaförlerde ve tırnak salonlarında kullanılan ürünler arasında parabenler ve ftalatlar gibi endokrin bozucu bileşikler (EDC'ler) bulunmaktadır [35]. EDC'ler endojen endokrin fonksiyonlarını taklit edebilir, arttırabilir veya geniş kapsamlı sağlık etkilerini de engelleyebilirler [15]. Saç ve tırnak ürünlerinin kullanımından yayılan veya açığa çıkan; VOC'lar, saç düzleştirme işlemindeki formaldehit, saç boyalarındaki amonyak, saç ağartıcılardaki persülfat, koku vermek veya çözücü olarak eklenen ftalatlar gibi birçok kimyasal, bilinen veya şüphelenilen solunum tahriş edici ve hassaslaştırıcı maddelerdir [28-31].

2019 yılında Quiros-Alcala ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada [16], kuaför salonlarındaki havada bulunan VOC, partikül madde (PM) ve ftalatlar gibi kimyasalların

varlığını inceleyen 5 çalışma [27,31,36-40], tırnak salonlarındaki kimyasala maruziyeti kişisel hava izleme, alan havası izleme, bioizleme veya bunların bir kombinasyonu yoluyla inceleyen altı çalışma değerlendirilmiştir [41-46].

2.3. Kuaförlük Mesleği Çalışanlarında Yapılan Çalışmalar

2.3.1. Kuaförlük mesleği çalışanlarında yapılan epidemiyolojik çalışmalar

Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada, kuaförlerde mesleki maruziyet ile mesane kanser sıklığı arasındaki ilişki incelenmiştir. Ancak bu çalışmalarda yer alan denek sayısının azlığı ve bu nedenle sonuçların istatistiksel gücü konusunda kısıtlılıklar bulunmaktadır. İzmir Berberler ve Kuaför Ticaret Anonim Şirketi'ne kayıtlı 300 kuaför ve güzellik salonunda yer alan 1284 kişi (işyeri sahibi, mağaza ustası, asistan ve çıraklar) ile 2006 yılında ankete dayalı bir araştırma yapılmıştır. Günlük kozmetik ürün kullanımının oldukça yüksek olduğu, çalışanların %76'nın günde en az bir kere saç boyası, %43'ünün ise perma materyali kullandığı belirtilmiştir. Araştırmaya katılanların %35'inin en az bir alerjik şikâyeti olduğu ve bunun yanı sıra çalışanların iş yerlerinde kimyasallara maruz kalmalarını azaltacak tedbirleri kullanmadığı ortaya konmuştur [47]. Saç boyaları içindeki pek çok kimyasala potansiyel maruziyeti olan kuaförlerde 2009 yılında bir meta-analiz çalışması yapılmış ve 247 kuaförde kanser riski araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda kuaförlerin genel popülasyona oranla daha yüksek kanser riski (özellikle de akciğer, gırtlak kanseri, mesane kanseri ve multipl miyelom) taşıdığı, iş ortamında bulunan potansiyel karsinojenlere maruziyeti azaltmak amacı ile havalandırma sistemlerinin kullanılması ve hijyenik önlemlerin alınması gerektiği sonucuna varılmıştır [48]. 2010 yılında yapılan vaka-kontrol çalışmasında ise metal işçilerinin, berberlerin ve kuaförlerin ve uzun nakliye araçları şoförlerinin akciğer kanseri riskinin oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir [49].

Kuaförlerde mesane kanseri sıklığına ilişkin 42 çalışmanın değerlendirildiği diğer bir meta-analiz çalışmasında özellikle 10 yıldan fazla çalışan kuaförlerde mesane kanser riskinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ortaya konmuştur. Ancak mesane kanserinin latent döneminin uzun olması ve 1980'den sonra saç boyaları içeriğindeki bazı aromatik aminlerin kullanımının yasaklanması nedeniyle, 1980'den önce ya da sonrası çalışanları için mesane kanser riskinin benzer olup olmadığı konusunun tartışmalı olduğu ifade edilmektedir [50]. 2014 yılında yayınlanmış bir çalışmada ise kuaförlerin, kendileri ile aynı

ücretleri kazanan başka çalışanlara göre genel sağlık koşullarının daha düşük olduğuna dikkat çekilmektedir [26].

Kuaförlük mesleği çalışanlarında yapılan moleküler epidemiyolojik çalışmalar

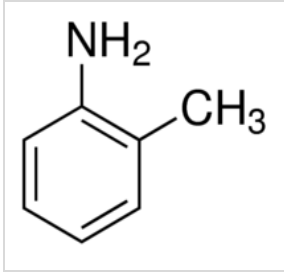
1997 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada oksidatif saç boyaları ile her gün boyama işlemi yapan 15 erkek kuaförün kan örneklerinde genotoksik hasar göstergelerinden kardeş kromatid değişiklikleri (SCE) ve Comet testi uygulanmış, idrar örneklerinde de mutajenik aktivitenin olup olmadığı Ames testi ile araştırılmıştır. Az sayıda denek ile yapılan bu çalışmada, incelenen hasar göstergelerinin mesleki maruziyet ile değişmediği ortaya konmuştur [51]. Türkiye’de kuaför ve kozmetik üretim yerinde çalışan bireylerde yapılan diğer bir çalışmada ise 39 bireyin kan örneklerinde mikroçekirdek (MÇ) yöntemi ile olası genotoksik hasar değerlendirilmesi yapılmış, ancak mesleki maruziyete bağlı genotoksik hasar tespit edilememiştir [52]. Brezilyalı kuaförlerde 2008 yılında yapılan çalışmada kan örnekleri toplanmış, Comet testi ile genotoksisite riski değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kuaförlerdeki DNA hasarı sıklığının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Oluşan bu hasarın kuaförlerin çalışma ortamındaki kimyasallara kronik maruziyeti ile ilişki olduğu düşünülmektedir [53]. Genotoksisite maruziyet göstergesi olarak ölçülen MÇ ve diğer çekirdek anomalilerinin sıklığı 2010 yılında kuaförlerin yanak epitel örneklerinde ölçülmüş ve çalışma süresince maruz kalınan kimyasalların bu sıklığı arttırdığı düşünülmüştür [54]. 2016 yılında, 295 kuaför ve 92 kuaför olmayan kadınlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise, kanser ile ilişkili diğer DNA göstergelerinden biri olan telomer boyunun, kuaförlerin ve özellikle saç perması yapan genç çalışanların kan örneklerinde kuaför olmayanlara oranla daha kısa olduğunu, bunun da bir genotoksik etkiyi ortaya koyduğu belirtilmiştir.

Ayrıca bu çalışmada spesifik genlerin DNA metilasyonunda bazı değişiklikler gözlenmesine rağmen saç boyası kimyasallarının epigenetik etkileri için daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir [55]. Türkiye’nin Aydın ilinde faaliyet gösteren 20 kişilik bir kuaför grubunun oral epitel hücrelerinde yapılan çalışmada MÇ ve diğer çekirdek anomali sıklıklarında artışlar görüldüğü ve bu nedenle genotoksik maruziyet riskinin arttığı belirtilmektedir [56].

2.4. Kuaförlük Mesleği Çalışanlarının Maruz Kaldığı Karsinojenik Kimyasallar

2.4.1. *o*-Toluidin

o-Toluidin, monosiklik aromatik amin, arilamin veya alkilanilin olarak sınıflandırılabilen sentetik bir kimyasaldır (Şekil 2.1). *o*-Toluidin, 90'dan fazla boya ve pigmentlerin üretiminde (boya maddeleri, azo pigment boyalar, triarilmetan boyalar, sülfür boyalar ve indigo bileşikleri gibi), yabani ot ilaçları, metolaklor, asetoklor, sentetik kauçuk, böcek ilaçları gibi birçok kimyasalın sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Ayrıca *o*-toluidin, klinik laboratuvarlarında doku boyama ve glukoz analizinde bir ajan olarak kullanılmaktadır [7,57].



Şekil 2.1. *o*-Toluidin'in kimyasal formülü

o-Toluidin maruziyeti

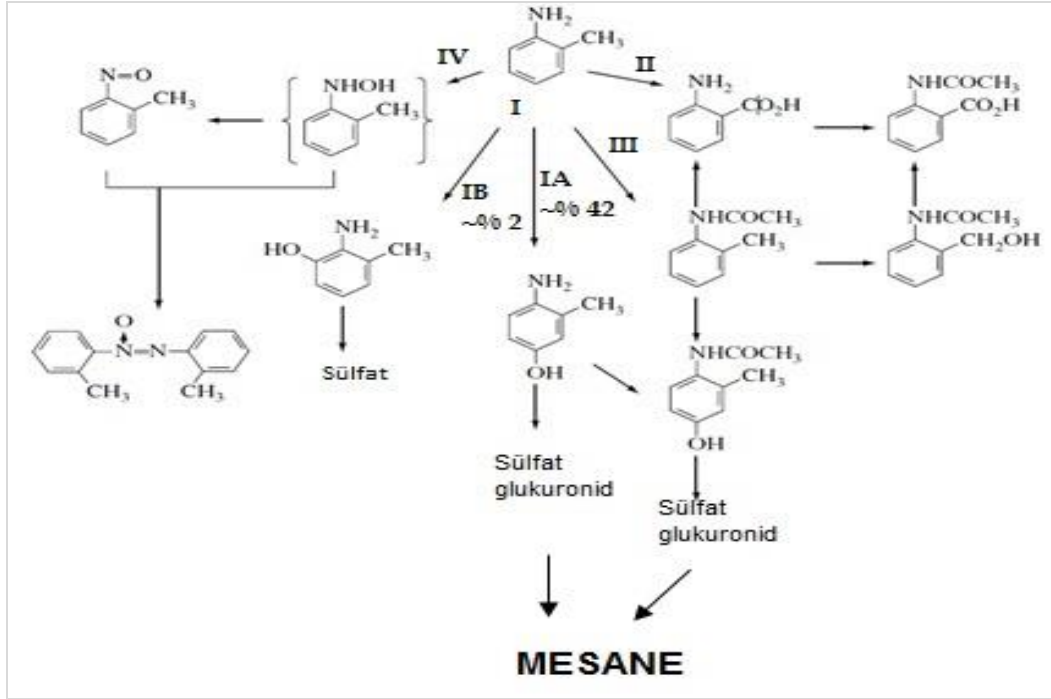
o-Toluidin, çeşitli ürünlerin üretimi sırasında üreticilerde ya da dokuların boyanması sırasında laboratuvar ve sağlık personelinde mesleki maruziyete bağlı olarak rahatsızlıklar oluşturabilir. Ayrıca son zamanlarda saç boyalarının *o*-toluidin içerdiğinin ortaya çıkarılması nedeniyle kuaförler de büyük risk altındadır. NIOSH'ın araştırmasına göre 1981-1983 yılları arasında yaklaşık 15.500'ü kadın olmak üzere 30.000 işçi, potansiyel olarak *o*-toluidine maruz kalmıştır. *o*-Toluidine mesleki olmayan maruz kalma seviyesi, mesleki maruziyet seviyesine göre daha düşüktür. *o*-Toluidinin mesleki olmayan potansiyel maruziyet kaynakları arasında sigara içilmesi, lokal anesteziye yaygın kullanımı olan prilokain, tüketici ürünleri (ör. Saç boyaları, kıyafet ve kozmetikteki boya maddeleri), gıda maddeleri ve çevre yer almaktadır [57]. Türkiye'de yapılan tarama çalışmasında piyasada satılan 54 kalıcı saç boyasının 34'ünde 88.05 ug/g varan konstrasyonlarda; 35 doğal veya modifiye kına örneğinin 17'si ve 15 boyalı saç numunesi gaz-kütle

spektrometresi (GC-MS) yöntemi ile analiz edilmiş, satılan ürünlerde 1547 ug/g'a varan konsantrasyonda karsinojenik aromatik amin yapısındaki o-toluidin tespit edilmiştir [13]. Ayrıca 2015 yılında yapılan çalışmada sigara içmeyen ve 295 kadın kuaför, 32 saç boyası kullanıcısı ve 60 kontrol grubu bireyden kan örnekleri alınarak orto-, meta(m)- ve para(p)-toluidin; 2-,3- ve 4-etilanilin, 2,3- ve 3,4-dimetilanilin miktarları ölçülmüş ve her üç grupta da o-toluidin düzeylerinin en yüksek değerde olduğu saptanmıştır [14].

o-Toluidin'in metabolizması

İnhalasyon, dermal ve oral maruziyetten sonra o-toluidin absorpsiyonu gerçekleşebilir. o-Toluidin'in; dokulara dağılımı, metabolizması ve atılımı öncelikle kemiricilerde incelenmiş ve kan, dalak, karaciğer, böbrek ve mesane gibi dokularında o-toluidin tespit edilmiştir. Sıçanlarda, maruz kalınan o-toluidinin major olarak idrar yolu ile daha düşük miktarlarının ise feçes ve nefes yolu ile atıldığı tespit edilmiştir. o-Toluidinin insan metabolizmasına ilişkin verileri sınırlı olsa da, sıçanlarda gözlenen N-asetil-o-toluidinin metabolitinin insanlarda da gözleneceği kabul edilmektedir [57,58].

o-Toluidinin kanserogenezis mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Ancak, reaktif metabolitlerinin DNA ve proteinlere bağlanarak; mutajenite, oksidatif DNA hasarı, kromozomal hasar ve sitotoksiste gibi etkilere yol açtığı konusunda veriler bulunmaktadır. Sıçanlarda o-toluidinin major metabolik yolağı, N-hidroksilasyon (yolak I) ve N-asetilasyon ile gerçekleşmektedir (yolak II) (Şekil 2.2). o-Toluidin, karaciğerde sitokrom P450 aracılığıyla karsinojenik metabolit olan N-hidroksi-o-toluidine dönüşmektedir (yolak IA). Oluşan N-hidroksi-o-toluidin, o-nitrozoluene metabolize olabilir ya da glukuronik asit ve sülfat konjugatları şeklinde mesaneye ulaşmaktadır. N-hidroksi-o-toluidin, mesaneye ulaştıktan sonra konjugatlardan serbest hale geçerek ya da sülfasyon/asetilasyon yolağı ile biyolojik olarak aktif hale gelerek DNA ile reaksiyona girebilmektedir. Sıçanlarda mesane kanserine sebep olan hemoglobin katım ürününün; o-toluidin'in metaboliti olan o-nitrozoluenden oluştuğu düşünülmektedir. Aromatik aminler için diğer aktivasyon yolakları, peroksidazların yer aldığı reaksiyonlar olup, idrar torbasında reaktif metabolitlerin oluşmasını sağlar. Bu metabolitler de reaktif oksijen türlerini üreterek oksidatif hücre hasarına neden olmaktadır [57,58].



Şekil 2.2. Sıçanlarda o-(metil-14C)-toluidin hidroklorür metabolizması [57]

Deneyisel sistemlerde o-toluidin ile yapılmış çalışmalar

o-Toluidinin, metabolik aktivasyon basamağı ve genotoksisite basamakları hayvan deneyleri ile gösterilmektedir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda o-toluidin-hemoglobin katım ürününün olduğu gösterilmiştir [59]. 6–8 haftalık, Swiss CD-1, B6C3F1 farelerine o-toluidin'in hidroklorür tuzları oral yolla verilerek yapılan karsinogenesite çalışmalarında hem dişi hem de erkek farelerde hemanjiyom ve hemanjiyosarkom sıklığının arttığı ortaya konmuştur [60]. Dişi ve erkek sıçanlarda 52 hafta boyunca deri altı o-toluidin uygulamasına bağlı olarak ortaya çıkan tümör sıklığının kontrol gruplarına oranla arttığı bulunmuştur [7].

Sonuç olarak elde edilen veriler o-toluidinin, DNA ve kromozomal hasara, hücre transformasyonuna sebep olduğunu ortaya koymaktadır. o-Toluidin bakterilerde zayıf bir mutajen olmasına rağmen insan lenfositlerinde mutasyona neden olduğu belirlenmiştir. o-Toluidin'in metaboliti, N-hidroksi-o-toluidin ve o-nitroztoluen'in de bakteri ve memelilerde potansiyel mutajenik etki gösterdiği tespit edilmiştir [57]. 2002' de yapılan çalışmaya göre serbest oksijen türlerinin o-toluidin toksisitesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [61].

o-Toluidin maruziyetine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar

Epidemiyolojik çalışmalar, insanlardaki o-toluidin maruziyeti ile mesane kanseri arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu sonuç; boya işçileri ile yapılan 3 kohort çalışmaya, kauçuk üretiminde çalışan işçiler ile yapılan 2 kohort çalışmaya ve nüfusa dayalı bir vaka-kontrol çalışmasına bağlı olarak ortaya çıkarılmıştır [7,57]. 2000 ve 2008 yıllarında İngiltere’de bir kimya fabrikasında yapılan çalışmalara göre o-toluidine maruz kalan çalışanların mesane kanseri riskinin arttığı ve diğer kimyasallara oranla o-toluidin üretilen kısımda artan riskin daha fazla olduğu bulunmuştur [62,63]. Baş boyun cerrahi işleminde lokal anestezi olarak prilokain uygulanan hastaların kan örneklerinde hemoglobin katım ürünlerinin cerrahi işleminden 24 saat sonra yaklaşık 41 kat arttığı bulunmuştur [64]. 2014 yılında yapılan diğer çalışmada o-toluidin içeren ortamlarda çalışanların mesane kanseri riskinin arttığı doğrulanmıştır [65]. Johansson GM ve arkadaşları (2015), kuaförler ve bireysel saç boyası kullanıcılarında yaptıkları çalışmada, saç boyaları ve saç şekillendiricilerde bulunan meta- ve o-toluidin maruziyetine bağlı olarak kan örneklerinde Hemoglobin (Hb)-katım ürünlerinin konstrasyonlarında bir artış olduğunu göstermişlerdir. Yapılan çalışmada o-toluidine maruz kalan kuaförlerin %57’sinde Hb katım ürününün 18 pg/g olduğu, bireysel saç boyası kullanıcılarının %7’sinde Hb katım ürününün 7 pg/g olduğu bulunmuştur. Hb’ nin DNA katım ürünleri maruziyet biyogöstergesi olduğu için elde edilen sonuçlar o-toluidin maruziyeti için önemlidir [14].

o-Toluidin ile ilgili yasal düzenlemeler

o-Toluidin ile ilgili yasal düzenlemelerde yer alan hususlar Çizelge 2.2’de belirtilmiştir.

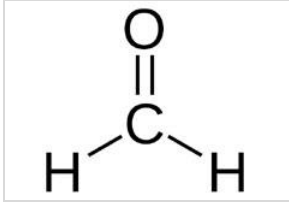
Çizelge 2.2. o-Toluidin ile ilgili yasal düzenlemelere göre mesleki maruziyet limitleri [10]

AMERİKA	
İş Sağlığı ve Güvenliği Ajansı (OSHA)	PEL* = 5 ppm Dermal absorpsiyon için potansiyel
Endüstriyel Hijyen Amerikan Resmi Konferansı (ACGIH)	TLV-TWA** = 2 ppm Dermal absorpsiyon için potansiyel
Meslek Güvenliği ve Sağlığı Yasası (NIOSH)	IDLH*** = 50 ppm Dermal absorpsiyon için potansiyel Mesleki karsinojen olarak sınıflandırılmıştır.
AVRUPA	
Direktif 97/56/EC	o-toluidin içeren ürünlerin etiketlenmesi ve bu etiket okunur olması gerektiği sunulmuştur
Direktif 2002/61/EC	Bir veya daha fazla azo grubu bu yönergenin 2a maddesine uygun şekilde 30 ppm'in üzerinde insan derisine veya ağız boşluğuna doğrudan ve uzun süre temas eden tekstil ve deri eşyalarında kullanılamaz.
Direktif 2004/37/EC	o-toluidin 2004/37/EC sayılı direktif ile düzenlenir, ki bu direktif işçilerin Kategori 1 ve 2'deki kanserojenlere veya mutajenlere maruz kaldıkları faaliyetler için geçerlidir.
JAPONYA	
Japonya İş Sağlığı Derneği (JOH)	OEL**** = 1 ppm (4,4 mg/m ³) IARC sınıflandırmasını esas almaktadır.
TÜRKİYE	
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı	Herhangi bir veri yer almamaktadır.

*PEL: İzin verilen maruz kalma sınırı, **TLV-TWA:Eşik limit değeri - zaman ağırlıklı ortalama, ***IDLH:direk olarak yaşam ve sağlık için tehlikeli, ****OEL: mesleki maruz kalma limiti.

2.4.2. Formaldehit

Metanol'un buhar fazında oksitlenmesi ile katalitik olarak büyük miktarlarda üretilen bir kimyasaldır (Şekil 2.3). Küresel düzeyde yıllık formaldehit üretimi, yaklaşık olarak 21 milyon tondur. En fazla reçine üretiminde ve daha az miktarlarda ise, bağlayıcı ve yapıştırıcı yapımında (odun ürünleri, plastikler, tekstil), biyosit ve koruyucu ürün olarak (tarım, ilaç, kozmetik) ve kimyasal reaksiyonlarda ara ürün olarak kullanılmaktadır. Formaldehit, patoloji ve anatomi laboratuvarlarında geleneksel doku koruyucu kimyasalı olarak da kullanılmaktadır [66].



Şekil 2.3. Formaldehitin kimyasal formülü

Formaldehit maruziyeti

Renksiz, reaktif bir organik çözücü olup doğada her yerde bulunmaktadır. Formaldehit havada (0,2-47 ppb), içme suyunda (10-100 ppb) ve çiğ/doğal yiyeceklerde (1-90 ppm) bulunmaktadır. Ayrıca çevredeki en önemli formaldehit kaynağı araba egzozlarıdır. Formaldehitin doğadaki yarılanma süresi fotokimyasal süreçler, biyolojik ayrışmalar ve çöktürmeden dolayı kısadır. Endüstri ve diğer çeşitli sektörlerde formaldehite mesleki maruziyet sanayinin türüne göre değişmektedir. Formaldehite uzun süreli mesleki maruziyetin en yüksek değerlerinin tekstil, hazır giyim sektörü, kürk işleme, mobilya ve ahşap zemin cilalama sektöründe 2–5 ppm (2,5–6,1 mg/m³) arasında olduğu; mumyalama işinde çalışanlar ve kâğıt işçileri gibi kısa dönem mesleki maruziyetlerde ise en yüksek değerlerinin 3 ppm'den fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca, saç düzleştirme işlemleri sırasında formaldehitin açığa çıkması nedeniyle kuaförler için bir mesleki maruziyet etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır [66,67].

Brezilya fönü (Keratin) uygulamasında formaldehitin açığa çıkması

Brezilya keratin uygulaması (BKT) diğer adı ile Brezilya fönü; saçın ısı düzleştirme işlemi yardımı ile geçici keratin iplikçikleri arasındaki hidrojen bağlarının geçici olarak kırılması işlemidir. Fakat saçlar ıslandığı zaman etkisi kaybolmaktadır. Saç düzleştirme işlemi; uygulama, şok kurutma ve düz ütüleme olmak üzere 3 temel işlemi içermektedir ve bu basamaklardan sıcaklığın en fazla uygulandığı düz ütüleme kısmında açığa çıkan formaldehit miktarının ve buna bağlı olarak maruziyet yoğunluğunun arttığı düşünülmektedir. ABD ve diğer çeşitli ülkelerde, '*formaldehit içermez*' etiketi ile satılan BKT ve benzer ürünlerin, kabul edilemeyen yüksek değerlerde (%11'e kadar) formaldehit içerdiği belirtilmektedir. Kozmetik içeriklerinin incelemesi (Cosmetic ingredient review; CIR) ile ilgili uzmanların değerlendirmesine göre kozmetik ürünlerdeki formaldehit miktarının koruyucu olarak en fazla %0,2 miktarında olması gerekmektedir [15,16].

Oda sıcaklığında gaz halinde olan formaldehit, bir su molekülü ile tepkimeye girerek metilen glikole dönüşür ve oluşan bu reaksiyon, çeşitli koşullarda kolayca tersine çevrilebilir. Oluşan her iki bileşik de dengede bulunur, sürekli ve hızla birbirlerine dönüşürler. Saç düzleştirme ürünlerinde metilen glikol de yer alabilmektedir ve bazı durumlarda bu konsantrasyon %9,6'ya kadar ulaşabilir ki bu da formaldehit için belirlenen limitten (%0,2) çok daha yüksektir [67]. Saç düzleştirme ürünlerinde Metilen glikol/Formaldehit, %0,2 formaldehit eşdeğeri konsantrasyonda kullanıldıklarında, ortama salınan formaldehit gaz miktarının $0,1 \text{ mg/m}^3$ ($0,08 \text{ ppm}$) değerini aşabildiği bilinmektedir. $0,1 \text{ mg/m}^3$ değerinin, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) iç ortam hava kalite rehberlerindeki kısa süreli maruziyet değeri olduğu bilinmektedir [68].

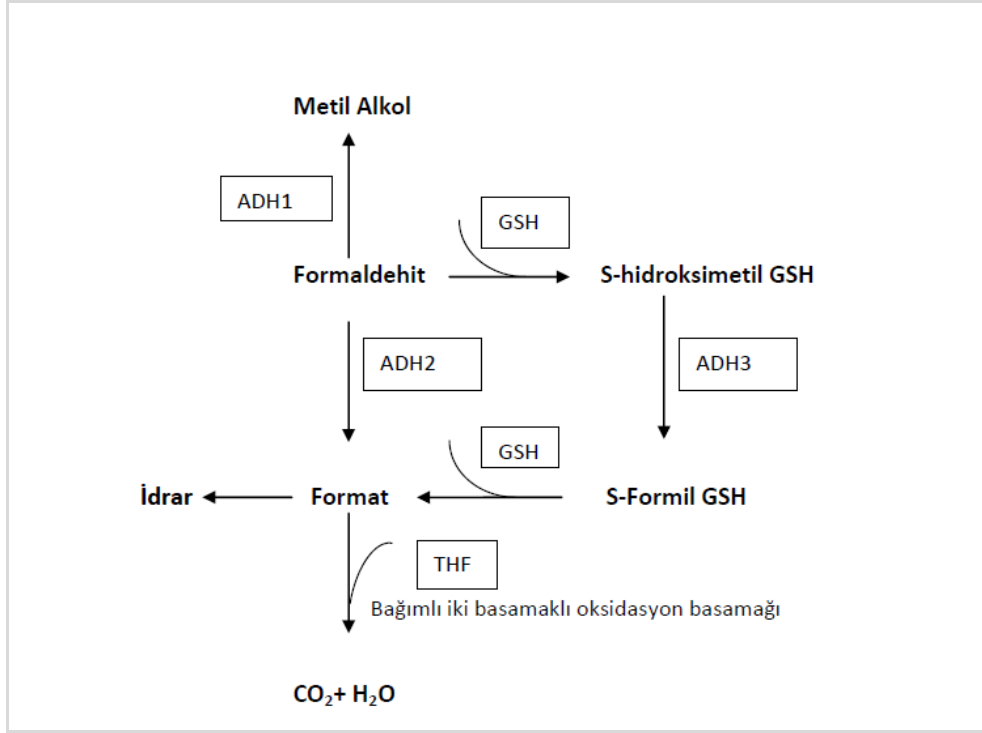
Bu nedenle Avrupa Tüketici Güvenliği Bilimsel Komitesi (SCCS) ve diğer ilgili kurum ve kuruluşlar (Amerikan Kimya Konseyi, CIR ve OSHA) pozisyonuna uygun olarak metilen glikolü, formaldehit eşdeğeri olarak kabul etmektedir. Bu yüzden saç düzleştirme ürünlerinde formaldehit ve metilen glikolün %0,2 formaldehit eşdeğeri konsantrasyonda kullanılmalarının güvenli olmadığı düşünülmektedir [67].

Formaldehit metabolizması

Formaldehit, tek karbon ünitelerinin taşınmasında yer alan bir ara maddedir ve metabolik olarak aktif tüm hücre ve dokularda ölçülebilir konsantrasyonlarda bulunur. Formaldehit, sulu çözeltilerde hızlıca diol formu olan metadiol'a (metilen glikol, formaldehit hidrat) dönüşür ve bu durum formaldehit ile denge içerisinde. Metadiol dokulara hızlıca penetre olabilir, bu nedenle formaldehite eşdeğer miktarda metadiol kemik iliği dokularına kadar ulaşabilmektedir. Formaldehit, üst solunum yollarından kolayca absorbe olabilmektedir. Deri yolu ile absorpsiyonu sınırlıdır. Solunum yolu maruziyet sonrası formaldehit, mukus ya da protein ve nükleik asitler gibi hücresel makromoleküller ile direk olarak reaksiyona girmektedir.

Formaldehit, alkol dehidrogenaz enzimi (ADH1) ile metil alkol'e indirgenebilir ya da glutatyon bağımlı alkol dehidrogenaz enzimi (ADH3) ile ya da aldehit dehidrogenaz enzimi (ALDH2) aracılığıyla formata oksitlenir ve idrar yolu ile atılır. Format öte yandan tetrahidrofolat (THF) bağımlı iki basamaklı oksidasyon basamağı ile daha ileri oksidasyon basamağında karbondioksit ve suya parçalanır. Bunun yanında solunum yolu ile alınan

formaldehitin %22-42'si mukus tarafından uzaklaştırabilmektedir. Formaldehitin metabolizması Şekil 2.4'de kısaca gösterilmiştir [18,69].



Şekil 2.4. Formaldehitin biyotransformasyonu [69]

Formaldehit toksisitesi

Formaldehitin havadaki 0,1 ve 0,5 ppm konstrasyonlarına maruziyet sonucunda en çok açığa çıkan sağlık sorunu göz irritasyonudur [13]. Akut formaldehit maruziyeti sonucunda temas dermatiti, baş ağrıları, hamilelik komplikasyonları, solunum irritasyonu, immünolojik ve nörolojik sorunlar açığa çıkmaktadır. Kronik formaldehit maruziyetinde ise burunda kronik iltihaplanma, siliya kaybı, hafif displazi, hiperplazi ve skuamoz metaplazi görülmektedir. Formaldehitin sitotoksitesi ise birçok *in vitro* sistemde doğrulanmıştır. Formaldehitin insanlarda kansere neden olduğu konusunda yeterli veri bulunmaktadır. Formaldehit, nazofarenks kanseri ve lösemiye neden olmaktadır. Bunun yanı sıra formaldehit maruziyeti ile sinonazal kanser arasında pozitif bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle formaldehit IARC tarafından **insan karsinojeni (Grup 1)** olarak sınıflandırılmıştır [18].

Deneysel sistemlerde formaldehit ile yapılmış çalışmalar

Formaldehite inhalasyon yolu ile maruz kalan deney hayvanlarında maruziyete bağlı nazal dokularında olumsuz etkiler açığa çıktığı gözlenmiştir. Formaldehitin genotoksik etkisi deney hayvanlarında yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan *in vitro* çalışmalar sonucunda formaldehitin hem klastojenik etkilerinin olduğu hem de DNA üzerinde doğrudan mutasyona sebep olduğu bulunmuştur. 5-10 ppm arasında formaldehite maruz kalan sıçanların kan, karaciğer ve akciğer hücrelerindeki DNA sarmal kırıklarının arttığı Comet testi ile gösterilmiştir [18,70].

Formaldehit maruziyetine ilişkin moleküler/epidemiyolojik çalışmalar

Formaldehite maruz kalan bireylerde karsinojenik etkinin erken dönemdeki lezyonlarından biri olan DNA-protein çapraz bağlanma miktarının arttığı 1996 yılında yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur [71]. Ülkemizde patoloji ve anatomi laboratuvarlarında çalışanlarda yapılan çalışmalarda 2-4 ppm arasında formaldehite maruz kalan bireylerin gerek nazal ve gerekse yanak epitel hücrelerinde mikroçekirdek sıklıklarının arttığı ve bu nedenle maruziyete bağlı DNA hasarının olduğu ortaya konmuştur [72,73]. Hastanelerin anatomi ve patoloji laboratuvarlarında çalışan ve formaldehite maruz kalan bireylerin periferik lenfositlerinde, kardeş kromatid değişikliklerinde artış [74], kromozomal aberasyon sıklıkları ve DNA hasarındaki (Komet yöntemi ile) artışlar tespit edilmiş olup, genotoksisite parametrelerindeki bu artışların genelde 0,38 ppm düzeyinde formaldehit maruziyetine bağlı olarak ortaya çıktığı ve bu nedenle uygun güvenlik önlemleri ve tıbbi izlem gerektiği belirtilmektedir [75]. Mısır'da kozmetik ürünlerin üretildiği birimlerde çalışan bireylerde yapılan çalışmalarda formaldehit maruziyetine bağlı olarak lipid peroksidasyon ve p53 düzeylerinde önemli artışların olduğu gösterilmiştir [76]. Bu araştırma sonuçları formaldehitin mesleki maruziyetine bağlı ortaya çıkabilecek karsinojenik etkilerin anlaşılması açısından önemlidir. Amerika'da 6000'den fazla salonda Brezilya fönü gibi saç şekillendirme uygulamasını yapan bireylerde; gözlerde sulanma, burun akıntısı, üst solunum yolu tahrişi ve burun kanamaları gibi şikâyetleri olduğu belirtilmektedir [21].

Formaldehitin yasal düzenlemelerdeki yeri

Formaldehit, hem Amerika Ulusal Toksikoloji Programı Bölümü (NTP) hem de IARC tarafından insan karsinojeni (**Grup 1**) olarak tanımlanmıştır [18,71]. Kozmetik içerikleri uzman paneline göre (şimdiki Kişisel Bakım Ürünleri Konseyi) formaldehit konsantrasyonu, tüketici maddelerin içerisinde koruyucu olarak maksimum konsantrasyonun %0,2 olduğunda kullanılmasının güvenilir olduğunu savunmaktadır [53]. Belirli kuruluşların mesleki maruziyet limitleri Çizelge 2.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Formaldehit için mesleki maruziyet limitleri

Ülkeler	Konstrasyon (ppm)		Karsinojen sınıflandırması
Amerika OSHA (PEL)	TWA*	0.75	Karsinojenik
	STEL**	2	
Avrupa Almanya	TWA	0.3	Kategori 1B
	STEL	0.37	
Japonya	TWA	0.5	İnsan karsinojeni
Türkiye Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı	-	-	

*TWA: zaman ağırlıklı ortalama, **STEL:kısa süreli maruziyet değeri

2.4.3. Diğer kozmetik ürün bileşenlerinin lokal ve sistemik toksik etkileri

Perma çözeltilisinin etken maddesi olan Tiyoglikolik asid (TGA), deri yolu ile absorbe olarak çeşitli organ ve sistemlerdeki toksik etkisi deneysel sistemlerde gösterilmiş bir kimyasaldır. Tiyoglikolik asit içeren perma çözeltilisine maruz kalan kuaförlük yapan az sayıda bireyde yapılan çalışmada idrar örneklerinde mutajenik aktivitenin arttığı, saç folikül hücrelerinde genotoksik etki göstergesi olarak mikroçekirdek sıklığının arttığı ve kadın bireylerde adet dönemi ile ilgili bozuklukların arttığı gösterilmiştir [19]. Ancak bu çalışma sonuçlarının daha fazla sayıda bireyde yapılacak çalışmalar ile doğrulanması gereği açıktır.

Oksidatif saç boyalarının içerisinde bulunan en önemli öncül boyar maddelerden biri olan para-fenilendiamin’in (PPD), temas alerjisine neden olduğu çok iyi bilinmektedir. Bu durum PPD’nin deriye uygun miktarlarda penetre olabildiği ve biyolojik olarak aktif olduğunu göstermektedir. Nitekim özellikle kuaför ve güzellik salonlarında çalışan

bireylerin temas alerjisi vakalarındaki artışlarda PPD'inin katkısının önemli olduğu gösterilmiştir [7]. Oksidatif saç boyaları ile boyama işleminde PPD ve hidrojen peroksit karışımının ortaya koyduğu reaksiyon zinciri ve oluşan boyar madde ve yan ürünler iyi bilinmektedir [7]. 2015 yılında yapılan *in vitro* çalışmada [77], PPD 'nin tek başına ya da hidrojen peroksit ile kombine kullanımında insan keratinosit hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin oluşumu artmakta bu da oksidatif strese ve takiben DNA hasarına neden olmaktadır. Bu durum, derinin bariyer özelliğinin bozularak toksik maddelerin vücuda girişine olanak vermesi açısından önemlidir. Çalışma sonuçlarına göre keratinositlerde mutajenik lezyon oluşumunun gözlenmesi, bireysel ya da mesleki maruziyete bağlı kanser riski açısından kalıcı saç boyalarının daha dikkatli incelenmesini gerekli hale getirmektedir. 2011 yılında yapılan kesitsel bir çalışmada, Sudan'da 6 kuaför salonunda ortalama 6 yıldır PPD'e maruz kalan 72 kadın çalışanın böbrek yetmezliği, proteinüri ve hematüri prevalansının yüksek olduğu ve bulguların PPD maruziyeti ile ilişkili olduğu belirtilmektedir [20].

Güzellik salonu çalışanlarında gözlenen oksidatif stres ve DNA hasar göstergelerindeki düzensizliklerde, uçucu organik bileşiklere (etanol, aseton, toluen, 2-propanol, 2-butanon, etil asetat ve n-butil asetat gibi) düşük düzeyde mesleki maruziyetin etkisinin göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir [21].

2.5. DNA Hasarı Test Sistemleri

2.5.1. Genotoksisite testleri

Genetik toksikoloji, hücrelerin DNA ve kromozomlarına zarar verebilecek endojen veya ekzojen maddelerin incelenmesidir [78]. Çevresel faktörlerin etkisi ile insan DNA'sının bütünlüğü sürekli tehdit altındadır. DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücresel olaylar sırasında da DNA'nın yapısında endojen değişiklikler oluşabilir [78,79]. Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır [80,81]. Bu hasar; çekirdek, kromozom ve DNA yapısında meydana gelen DNA eklentileri, DNA kırıkları, gen mutasyonları, kromozom anormallikleri, klastojenite ve anöploidi gibi hasarları kapsamaktadır [82-84]. DNA hasarı hücrede, ya hasarla başa çıkabilecek veya -bunu gerçekleştiremiyorsa- programlı hücre ölümünü sağlayacak birçok hücresel olayı tetikler.

Kimyasalların ve radyasyonun hücresel DNA ve kromozomlar üzerindeki etkilerini incelemek için 1970 yılından günümüze kadar bir dizi *in vivo* ve *in vitro* test sistemi geliştirilmiştir [85]. Genotoksik olan pek çok bileşiğin karsinojenik de olduğu yapılan çalışmalar sonucu bulunmuş ve böylece genotoksisite ile karsinojenite arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Bu ilişki sonucunda kimyasalların karsinojenik etkilerinin araştırılmasında tarama testi olarak genotoksisite testlerinin kullanılması sağlanmıştır [78, 83-87].

Genotoksisite testlerinin başlıca amaçları; mutajenlerin tanımlanması, insanda risk tayininin yapılması ve bu maddelere gereksiz maruziyetin önlenmesidir. Dolayısıyla tarama amaçlı kısa dönem mutajenite testleri kullanılırken, memeli testleri ise insanda risk tayini için kullanılmaktadır [83]. Yapılan çalışmalar sonucunda bir bileşiğin genotoksik etkisinin saptanmasında tek bir testin tek başına yeterli olmadığı, bu nedenle bileşiklerin genotoksik ya da mutajenik aktivitesinin belirlenmesinde bir seri test sisteminin kullanılması gerektiği vurgulanmıştır [78,88-93]. Genotoksik hasarın ölçülmesinde en fazla kullanılan *in vivo* ve *in vitro* test sistemleri: Mikroçekirdek Yöntemi (MÇ), Komet Yöntemi, Kromozomal Aberasyon (CA), Kardeş Kromatid Değişimleri (SCE), Floresan In Situ Hibridizasyon Yöntemi (FISH), DNA katım ürünleri, Protein katım ürünleri, Hipoksantin Guanin-fosforiboziltransferaz (HPRT) mutasyonlarıdır. Bu yöntemlerin birçoğu çeşitli hücrelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Periferik kan hücreleri (lenfositler), ekfoliyel epitel hücreler (yanak, nazal, mesane, serviks epiteli gibi) ve *in vitro* hücre kültürü için kullanılan hücre dizileri gibi çeşitli hücrelerde bu test sistemleri kullanılmaktadır [94].

Mikroçekirdek ve mikroçekirdek-sitom analizi

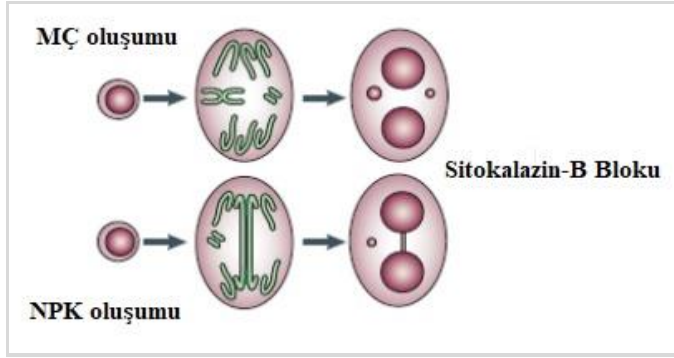
İyonize radyasyona veya kanserojen kimyasallara maruz kalmanın kromozom hasarına neden olabileceği, fiziksel ve kimyasal ajanların ökaryotik hücrelerin genetik materyalinde büyük değişikliklere neden olabileceği gözlemi ile oluşmuştur [95].

Kromozom yapısı konusunda tam bir bilgi sahibi olamasak ta elde edilen veriler, kromozom anormalliklerinin DNA seviyesindeki hasarın doğrudan bir belirteci ve sonucu olduğunu göstermektedir - örneğin, kromozom kırılmaları; DNA'daki tamir edilmemiş çift

sarmal kopmalarının; kromozomun yeniden düzenlenmesi ise DNA'daki iplik kopmalarının yanlış onarılmasının sonucudur [96]. Ayrıca kromozom kaybının ve kromozomların ayrılmamasının/yanlış ayrılmasının kanserde ve yaşlanmada önemli bir faktör olduğu ve muhtemelen iğdeki, merkezden veya metafazdan önce kromozom yapısının yetersiz yoğunlaşmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bilinmektedir [97-99].

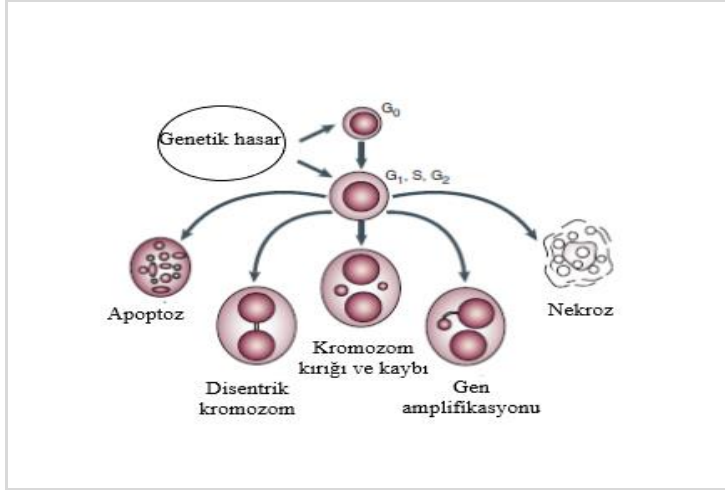
Klasik sitogenetik tekniklerde kromozomlar, metafazdaki aberasyonların gözlenmesi ve sayılması ile doğrudan incelenir. Bu yaklaşım en ayrıntılı analizi sağlar, ancak metafaz sürecindeki aberasyonların numaralandırılmasının karmaşık ve zahmetli olması, kromozom hasarının ölçülmesinde daha basit bir sistemin geliştirilmesini teşvik etmiştir [100]. Hematologlar tarafından kemik iliği gibi bölünebilir hücre popülasyonunda 1975 yılından beri denenen ve Howell-Jolly cisimciği olarak da bilinen (MÇ), Schmid [101] ve Heddle [102] tarafından kromozom hasarını *in vivo* değerlendirmek için alternatif ve daha basit bir yöntem olarak bulunmuştur. MÇ, ana çekirdekten ayrı olan ve mitoz sırasında kutuplara gidemeyen kromozomları ve/veya sentromer içermeyen kromozom kırıklarını (asentrik fragmanlar) içeren hücrelerin bölünmesi sırasında oluşur. MÇ oluşumu ilk kez X-ışınlarına maruz kalan *Vicia faba*'nın kök uçlarında gösterilmiştir [103]. MÇ, klastojenik veya anöjenik hasarın sonucu olabilir. Bu yüzden MÇ, hem kromozom kırılması hem de kromozom kaybı için uygun ve güvenilir bir indeks sağlar. Yalnız elde edilen MÇ frekansı çeşitli biyolojik faktörlere ve deneysel değişikliklere (laboratuvar şartları, farklı teknisyenlerin MÇ sayımı vb.) bağlı olarak değişebilir [104]. MÇ sıklığı, karsinojenlere maruz kalan ve karsinomaların geliştiği insan dokularındaki genotoksik hasarın güvenilir ve kolay bir belirteçidir [105].

Hücre bölünmesi, mikroçekirdeğin ekspresyonu için temel bir gereksinimdir; bu nedenle, genotoksik bir maddeye *in vitro* maruz kalmanın ardından kromozom hasarı göstermek için, hücre nükleer bir bölünmeye maruz bırakılmalıdır. 1985'ten beri geliştirilen bir yöntem ile, sitokinezi bloke etmek için hücrelere bir aktin inhibitörü olan sitokalazin B (SB) eklenmiş ve böylece binükleer hücrelerinin oluşumu sağlanmıştır (Şekil 2.5). Binükleer hücrelerinin varlığı test ajanı varlığında ya da sonrasında bölünmüş olan bir hücreyi gösterir [106,107].



Şekil 2.5. Nükleer bölünme geçiren hücrelerde MÇ ve NPK oluşumu. MÇ, geciken bütün kromozomlardan veya asentrik kromozom fragmanlarından kaynaklanır. NPK'ler, çift sarmallı DNA kopmalarının veya telomer uç füzyonlarının yanlış beslenmesinden kaynaklanabilecek disentrik kromozomlardan kaynaklanır. Bu olaylar sadece, Cyt-B ile sitokinez bloke edildikten sonra BN görünümleriyle tanınan nükleer bölünmeyi tamamlayan hücrelerde gözlenebilir.

Geçtiğimiz yıllar boyunca, *in vitro* sitokinezin-durdurulduğu mikroçekirdek sitom (SDMÇ sitom) testi, sadece bir nükleer bölünmeyi tamamlamış mikroçekirdekli hücrelerin ölçümü için kapsamlı bir yöntem dönüşmüştür. SDMÇ-sitom yöntemi mikroçekirdek ölçümü ile birlikte, nükleoplazmik köprüler (NPK), nükleer tomurcuklar (NT), apoptotik ve nekrotik hücrelerin biyozimetrik ölçümlerini de sağlar. "Sitom" kavramı, incelenen sistemdeki her hücrenin canlılık durumunu (nekroz, apoptoz), mitotik durumunu (mononükleotid, binükleotid, multinükleotid) ve kromozomal hasar veya kararsızlık durumunu (MÇ, NPK ve NT oluşumu) ölçmek için sitolojik olarak puanlandırıldığı anlamına gelir (Şekil 2.6) [108].



Şekil 2.6. Sitotoksik/genotoksik maddelere maruz kalmanın ardından kültürlenmiş sitokineyle bloke edilmiş hücrelerin çeşitli olası oluşumları. SDMÇ testinde bu biyogöstergeleri kullanarak, kromozom kırılma (MÇ), kromozom kaybı (MÇ), kromozom yeniden düzenleme, örneğin, disentrik kromozomlar (NPK), gen amplifikasyonu (NT'ler), nekroz ve apoptozun sıklığını ölçmek mümkündür. Ek olarak, sitostatik etkiler tek, çift ve çok çekirdekli hücrelerin oranından kolayca tahmin edilebilir.

NPK'ler, çekirdeklerin arasındaki dar köprülerdir ve deoksiribonükleik asit (DNA) yanlış eşleşmesinden sonra telomer uç füzyonlarından kaynaklanan disentrik kromozomların göstergesi olarak kabul edilir [108]. NPK'ler anafaz sırasında, disentrik kromozomların veya kromatinlerin sentromerleri karşılıklı kutuplara çekilirken gözlemlenirler [109]. Oluşan bu köprünün eşit olmayan bir şekilde kırılmasıyla gen amplifikasyonu ve daha fazla sayıda köprü kırılmasıyla füzyon olayları birbiri ardına gerçekleşir. Bunun sonucu olarak mutasyonda artış görülür. Gen amplifikasyonları onkogen miktarında değişime neden olabilir ve bu durum kanser riskinde artışa yol açabilir [110]. NT'lar, MÇ gibi çekirdeğe ince bir nükleoplazmik bağlantı bağlanan yapılardır ve bunların oluşumu hücrelerin güçlendirilmiş DNA'yı uzaklaştırmasına dayanır ve bu nedenle gen amplifikasyonunun bir belirteci olarak kabul edilirler [107-111].

Hedef dokularda yapılan mikroçekirdek testi

Günümüzde MÇ testi, her türlü fiziksel ve kimyasal ksenobiyotiğin şüpheli genotoksik, mutajenik ve karsinojenik etkilerini saptayabilmek amacıyla yapılan *in vivo*, *in vitro* ve moleküler epidemiyoloji gibi çalışma türlerinde, biyogösterge olarak başarıyla kullanılmaktadır [112]. MÇ testi *in vitro* periferik kan hücreleri (lenfositler), epitel

hücreleri (yanak, serviks, nazal ve mesane gibi) ve hücre kültürü için kullanılan pek çok hücre tipinde uygulanabilmektedir [113]. Tüm insan kanserlerinin yaklaşık %92'si epitel dokularında görülür [114]. Bu dokulardaki hücreler, kanserojenlere maruz kalan insanlarda genotoksik hasarın analizi için mantıksal yerlerdir. Ancak, çoğunlukla analiz için numune elde etmedeki zorluklardan dolayı nadiren çalışılmıştır. Eksfoliye hücrelerde genotoksik hasarı ölçmenin mümkün olduğunun keşfedilmesi, epitel dokudaki erken kanserojen değişimlerin analiz edilmesinde yeni bir ilgiye neden olmuştur. Bu hücreler epitel yüzeyinden sürekli olarak dökülür ve dokunun bazal hücrelerinde hücre bölünmesi ile değiştirilir. MÇ testinin insan eksfoliye hücrelerine uygulanması, insan kanserojenlerinin hedefi olan ve karsinomların gelişeceği dokulardaki sitogenetik hasarın derecesi hakkında bilgi sağlar. Eksfoliye hücreler, bir polimeraz zincir reaksiyonu kullanarak baskılayıcı genlerdeki mutasyonu tanımlamak ve DNA-kanserojen eklentileri ve MÇ oluşumunu ölçmek için başarıyla kullanılmıştır [115-118].

İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi

Çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin yanı sıra mesleki maruziyet ve bazı hastalıkların neden olduğu kromozomal hasarın tespitinde MÇ yönteminin idrar kökenli hücrelerde denenebileceği uzun yıllardır yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu yaklaşım, mesane kanserinin tanımlanmasında ve tespitinde teşhis aracı olarak kullanılmasında da faydalı olabilir. Mesane kanseri yaygın bir kanser türü olup dünya çapında erkeklerde 2. ve kadınlarda 17. sırada yer almaktadır [119]. Kullanılan bu test sistemi son yıllarda geliştirilerek MÇ'nin yanı sıra, akut toksisite (piknozis (PK), karyoheksiz (KH), karyolizis (KL), kondens kromatin (KK)) ve genomik kararsızlık (NT, BN) göstergesi olarak diğer nükleer anomalilerin de "idrardan elde edilmiş hücrelerin (Urine Derived Cells-UDC)" yanı sıra diğer epitel hücrelerinde de (yanak ve nazal vb.) değerlendirilebileceği gösterilmiştir [120]. Ayrıca idrar epiteli gibi eksfoliye hücreler, girişimsel olmayan (non-invazif) yöntemle alındıklarından hedef bölgelerde kimyasalların oluşturduğu klastojenik veya anöjenik etkilerin tanımlanmasında kolayca kullanılabilirler.

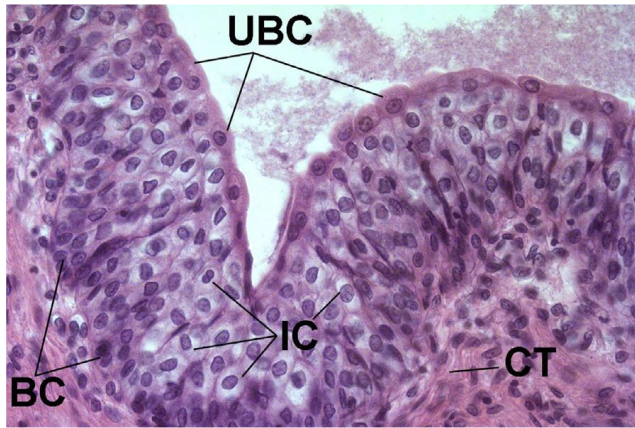
İdrar epitel hücrelerinin özellikleri

Eksfoliye edilmiş hücrelerin çoğunun türetildiği mesane epitelinin morfolojik yapıları Koss ve Melamed tarafından düzenlenen kitapta olduğu gibi sitolojik ders kitaplarında, ayrıntılı olarak tarif edilmiştir [121,122].

İdrar örneklerinde: şemsiye hücreleri, kübik şekilli üroteliyal hücreler (tek ya da kümelenmiş halde), skuamöz hücreler, renal tubüler hücreler gibi pek çok epitel hücre tipleri bulunmaktadır. Üroteliyum, endodermal orjinli, üç tabakalı değişici (transisyonel) epiteldir. Taban (bazal) ve ara (intermediate) hücre tabakaları belirgin morfolojik özellik ve bariyer fonksiyonu taşımazlar. Yüzeyde ise birbirine sıkı bağlantılar ile tutunarak geçirgenlik bariyeri oluşturan ve mesanenin gerilme derecesine göre boyutları değişebilen, şemsiye (umbrella) hücre tabakası bulunur. Bunlar genelde büyük çift çekirdekli ya da daha büyük çok çekirdekli hücrelerden oluşurlar ve daha derinde çok tabakalı, daha yuvarlak ve çekirdeği açıkça tanımlanmış üroteliyal hücreleri örterler (Şekil 2.7). Bu hücreler daha kübik şekilli ve şemsiye hücrelerinden daha küçüktürler, normal dokuda birbirlerine tutunmuş halde, benzer boyutta ve genelde de tek çekirdekli [123]. Bazal tabaka hücrelerinin, ara (intermediate) ve şemsiye hücreleri gibi farklılaşmış hücrelere dönüşümünü sağlayan sürecin başlatıcı hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bu farklılaşma süreci ile oluşan hücrelerin de yüzeye göç ederek döküldüğü (eksfoliye) ve idrar ile atıldığı düşünülmektedir.

Sağlıklı bireylerde bazal hücrelerdeki dönüşüm hızı düşüktür (3-6 ay). Bu memelilerdeki epitel hücre tiplerindeki en yavaş bölünme hızıdır [124]. Üroteliyal hücrelerdeki proliferasyon, hormonal etkiler (östrojenler) [125], hastalıklar (kanser, sistit gibi) ve yüzeysel hücrelerdeki hasar gibi faktörler ile hızlanmaktadır [126]. Bu nedenle hücre sayılarının artmasına neden olan faktörlerin (enfeksiyonlar, östrojenlerin etkisi, mesane kanseri ve inflamasyon gibi durumlar) üroteliyal hücrelerdeki MÇ çalışmalarında göz önüne alınması gerekir. İnsan idrar örneklerinde bunun yanı sıra skuamöz (yassı) hücreler ve nadiren renal tubular epitelden kaynaklanan hücreler de bulunur. Erkeklerde, skuamöz hücreler kadınlara göre daha az sıklıkta ve sadece üroteliyumdan kaynaklanmasına karşın kadınlarda yanı sıra vajina ve/veya servikal orijinli skuamöz hücreler de bulunmaktadır. Bu hücre sayılarının hormonal duruma bağlı olduğu ve emzirme, geç menopoz ve hormon tedavileri ile değişebildiği bilinmektedir [121].

Stich ve ark. (1985), idrarda MÇ sıklığını değerlendirirken, herhangi bir hatadan kaçınmak için, sadece erkek deneklerin idrarının kullanılması gerektiğini çünkü kadınlardan elde edilen idrar tortullarının içerisinde vulva ve alt genital sistemden bazı ürotelyal hücrelerinde olacağını önermektedir. Öte yandan, erkek deneklerin idrarında eksfolie ürotelyal hücrelerin sayıca fazla olmadığını ve yeterli sayıda hücre elde etmek için genellikle büyük miktarlarda idrar toplanmasının gerektiğini savunmaktadır [127].

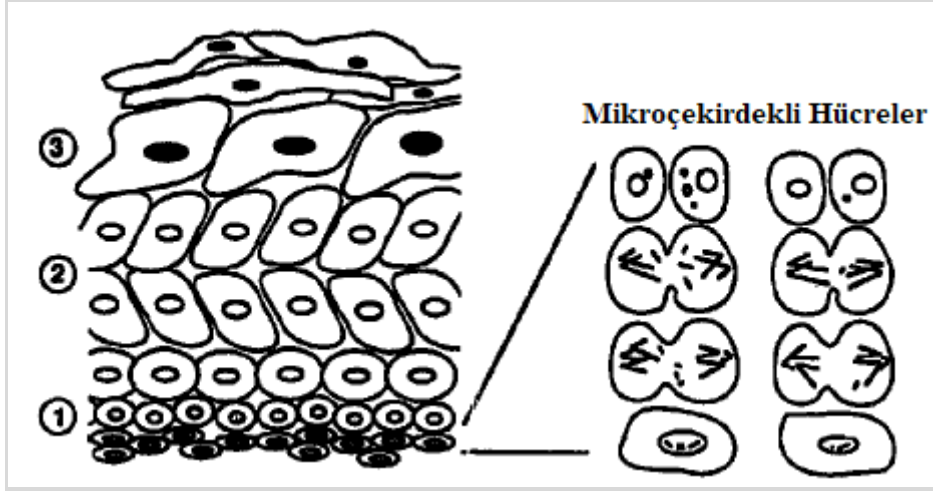


Şekil 2.7. Ürotelyum histolojisi. Kısaltmalar: UBC-ürotelyal şemsiye hücreleri, BC-bazal hücreler; IC-ara hücreler; CT-bağ dokusu.

İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek oluşumu ve kinetiği

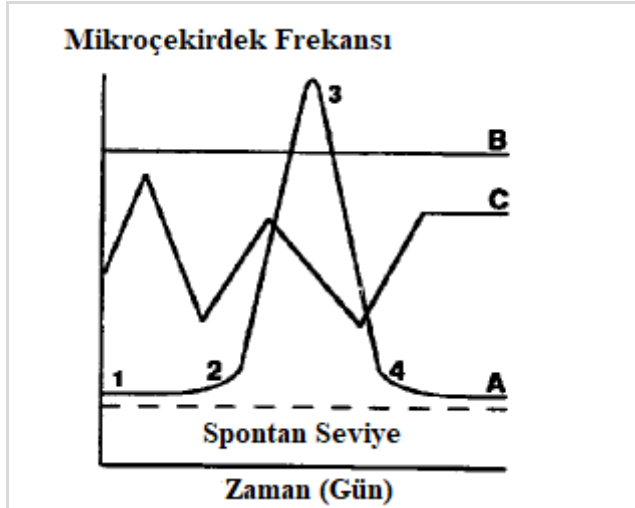
Bir epitel dokusunda MÇ testini kullanmadan önce, o bölgede MÇ üretiminin kinetiğini anlamak gerekir. Çeşitli epitel türleri, dokudaki hücre katmanlarının sayısına ve yüzey hücrelerinin şekillerine göre sınıflandırılır. Örneğin, Şekil 2.8 rahim ağzı veya ağız boşluğu gibi dokuların karakteristiğine sahip tabakalı skuamöz epitelinin şematik bir sunumudur. Bu dokular bazal, orta ve yüzeysel hücrelerden oluşur. Bazal tabaka kendini yenileyebilen kök hücreleri içerir. Bu hücreler ayrıca, diğer hücre türlerine olgunlaşan ve kaybedilen hücrelerin yerini almak üzere yüzeye göç eden yavru hücrelerin üretilmesi için de bölünür. Hücrelerin bölünmesi, olgunlaşması ve yüzeysel katmanlara göç etmesi için gereken süre, çalışılan dokuya ve bir dereceye kadar incelenen kişiye göre değişecektir. Fiziksel, kimyasal veya enfeksiyöz ajanların tahrişi, dokunun çoğalma hızını da etkileyebilir. MÇ'ler, epitel bazal hücrelerinde kromozomal hasar ile oluşur (Şekil 2.8). Bu hücreler bölündüğünde, kromozomal fragmanlar (veya iğ ipliğine bağlanmayan tüm kromozomlar) geride kalır ve yeni hücrelerdeki ana çekirdeklerden çıkarılır. Bu fragmanlar kendi

membranlarını oluşturur ve hücre sitoplazmasında MÇ olarak adlandırılan Feulgen'e özgü cisimler olarak görünür. Daha sonra olgunlaşan ve eksfoliye olan bu hücrelerdir [118].



Şekil 2.8. Tabakalı bir skuamöz epitelde MÇ oluşumu. Hücre katmanları (1) bazal hücreleri bölünmesi, (2) daha olgun, bölünmeyen ara hücreleri ve (3) yüzeysel hücreleri içerir. MÇ bazal hücrelerde kromozomal hasar ile üretilir.

Kronik, homojen bir maruz kalmanın tersine, tek ve kısa süreli bir maruziyet olan bir dokuda farklı bir biçim üretilecektir. Alternatif olarak, kanserojen maruziyeti, maruz kalma boyunca birkaç gün aralıklarla meydana gelen, tekrarlayan ancak düzensiz olabilir. Böyle bir biçim, tekrarlanan maruziyetlerde kanserojen dozajında büyük farklar meydana gelirse de üretilecektir. Bir kemopreventif ajanın anti-klastojenik aktivitesi için bir popülasyonda mikroçekirdek testinin kullanılmasının ilk adımı olarak, bu popülasyondaki bireylerde MÇ üretim kinetiği hakkında bazı bilgiler edinilmelidir. Bu veriler eksfoliye hücrelerin uygun zamanlarda örneklenmesini sağlayacak ve böylece akut maruz kalmaya yanıt olarak MÇ üretim dalgalarının kaçırılmayacağını garanti edecektir. Ek olarak, MÇ sıklıklarını azaltmak için kemopreventif bir ajanın kapasitesinin yorumlanması, MÇ sıklıklarında günlük dalgalanma, herhangi bir takviyenin yokluğunda biliniyorsa güçlendirilecektir [118].



Şekil 2.9. Farklı kanserojen maruziyet modellerine cevap olarak epitel dokusunda MÇ üretimi: **A**- kısa, sınırlı maruziyet; **B**-sürekli, düzgün pozlama; **C**- sürekli maruziyet, zaman içinde değişen tedaviler arasındaki dozaj veya zamanla. **A** eğrisi için zaman noktaları: **1**-maruz kalma, **1** ila **2**- kromozomal hasarı olan bazal hücrelerin bölünmesi, MÇ'nin oluşması ve bu hücrelerin yüzeye göç etmesi için gereken süre; **3**-hasarlı hücrelerin çoğunluğu yüzeye ulaşır; **4**- MÇ frekansları kendiliğinden seviyelere düşer, çünkü tüm hasarlı hücreler eksfoliye olmuştur ve bazal hücrelerde artık kromozomal kırılma meydana gelmez.

İdrar örneklerinden toplanan hücreler, birçok MÇ çalışmasında “üroteliyal hücreler” olarak belirtilmiş olsa da bu terim kesin anlamlı bir terim değildir ve bu nedenle UDC teriminin kullanılması daha uygundur. İdrarda da bulunan ancak diğer dokulardan köken alan hücreler için "non-üroteliyal" hücrelerinin (NUC) terim olarak kullanılması önerilmektedir. Kinetik çalışmalar, özellikle hasarlanmış idrar örneklerinin toplanması ve analiz edilmesi arasında geçen sürecin etkili olduğu doku farklılaşması ve olgunlaşma süreçlerinin anlaşılması için önemli bir biyogöstergetir [128].

Stich ve ark. tarafından 1983 yılında yapılan bir kinetik çalışmasında 3.5 hafta boyunca sürekli radyoterapi alan bir hastadan alınan hücrelerde MÇ sıklıklarının tedavinin başlamasından iki hafta sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir [129]. Üç hafta sonra, oranlar daha da artmış ve tedavinin başlamasından bir ay sonra maksimuma ulaşmıştır. Tedavinin sona ermesinden on gün sonra, MÇ sıklıkları düşmeye başlamıştır. Katılımcıların yaşam tarzları, maruziyetleri, farmasötikler veya aldıkları doğal bileşikler MÇ oranlarını azaltmak ve/veya doğru deneysel tasarımı oluşturmak açısından önemlidir. Bu çalışmaya ek yapılan birkaç çalışma ile UDC'nin dönüşüm hızının birkaç ay aralığında olduğu gösterilmiştir [124,126,130]. MÇ oluşumunun zaman kinetiğini daha kesin aydınlatmak için ileri

çalışmalar gereklidir. Schistosomiasis hastalarının terapötik ilaçla tedavisinden 2 ay sonra UDC'sinde tespit edilen MÇ sıklığında dikkate değer düşüş görülmüştür [131-133].

Epitel hücreler, ürotelial sistemden günlük olarak döküldüğü için bireyler arasında büyük farklılıklar gösterir [134-135]. Ancak aynı bireyin idrarındaki epitel hücrelerinin sayısı günün farklı zamanlarında sabit kalırken, egzersiz bu dengeyi bozan ve epitel hücre sayısını arttıran bir faktördür [136].

İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek testi ile yapılan çalışmalar

Karsinogene maruz kalmış dokularda genotoksik hasar göstermek için kullanılan eksfoliyepitel hücrelerdeki MÇ yöntemi ile yapılmış epidemiyolojik çalışma sayısı azdır [132]. Sigara kullanan bireylerin idrar epitel hücrelerindeki MÇ sıklığını inceleyen bir çalışmada sigara içen 55 kişi ile sigara içmeyen 65 kişi karşılaştırılmış ve sigara içen bireylerdeki MÇ sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur [137]. Bir benzer çalışma 1987 yılında Reali ve ark. tarafından yapılmış ve sigara içen 12 birey içmeyen 12 birey ile karşılaştırıldığında sigara içen bireylerdeki MÇ'de anlamlı bir artış bulunmuş, ancak spesifik bir veri sunulmamıştır [138]. Burgaz ve ark. tarafından 1995 yılında yapılan başka bir çalışmada sigara içen erkek bireylerin idrar örneklerinde MÇ yöntemi uygulanmış ve sigara maruziyeti ile genotoksik risk arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda sigara içenlerin idrar epitel hücrelerindeki MÇ sıklığının sigara içmeyenlere oranla daha fazla olduğunu bulmuşlardır [139]. Hofseth ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan bir çalışmada 29 mesane kanseri hastası ve aynı yaş aralığındaki kateterize olmayan 26 kontrol grubunun idrar epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı incelenmiş ve belirgin bir fark bulunamamıştır. Bu çalışma kronik inflamasyon sırasında her zaman kromozomal hasarın çıkmayacağını göstermiştir [140]. Lehucher-Michel ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çalışmada 6 gün boyunca 3'ü eskiden sigara içen bireyler olan 4 sağlıklı kadının idrar örneklerinden izole edilen hücrelerde uzunlamasına bir MÇ indüksiyonunu incelemiş ve MÇ'li hücre hızlarının ne günden güne ne de örnekleme zamanından etkilenmediğini gösterilmiştir [141]. Hindistan, Şili, Çin ve Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere birçok ülkede yaşayan ve arsenikle kirlenmiş su içen popülasyonlarda yapılan çalışmada MÇ sıklığında artış gözlenmiştir [142-144]. Bu çalışmalara ilaveten yapılan bir takip çalışmasında arsenikle kirlenmiş su tüketimini azaltan bireylerde MÇ sıklığının azaldığı ortaya koyulmuştur [145].

Cs137 Radyonüklid ile kirlenmiş bölgede yaşayan 10 kişiden (3 aile) oluşan bir grup ile farklı yerde yaşayan ve alışkanlıkları (yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı) aynı olan 10 kişideki MÇ sıklıkları ve epitel hücrelerdeki dejeneratif nükleer değişiklikler değerlendirilmiştir. MÇ sıklığının yanı sıra karyolizis ve kondens kromatin sıklığı da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur [146]. Bu çalışmanın yanı sıra 4,4-metilenbis-(2-kloroanilin) [17], sodyum nitrit ve n-fenil-1-naftilamin [148], polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH;bitüm dumanı ve kok fırınlarından yayılan) [149,150] gibi çeşitli kimyasallara maruz kalan işçilerde MÇ sıklığı değerlendirilerek artış gözlenmiştir. Saç boyalarının genotoksik hasara sebep olup olmadığını incelemek amacı ile 92 kişinin katıldığı vaka-kontrol çalışması yapılmış ve saçını son 1 ay içinde boyatan ile boyatmayan bireylerin idrar epitellerinde MÇ sıklığı incelenerek; gruplar arası istatistiksel olarak bir fark görülmediği bulunmuştur [151].

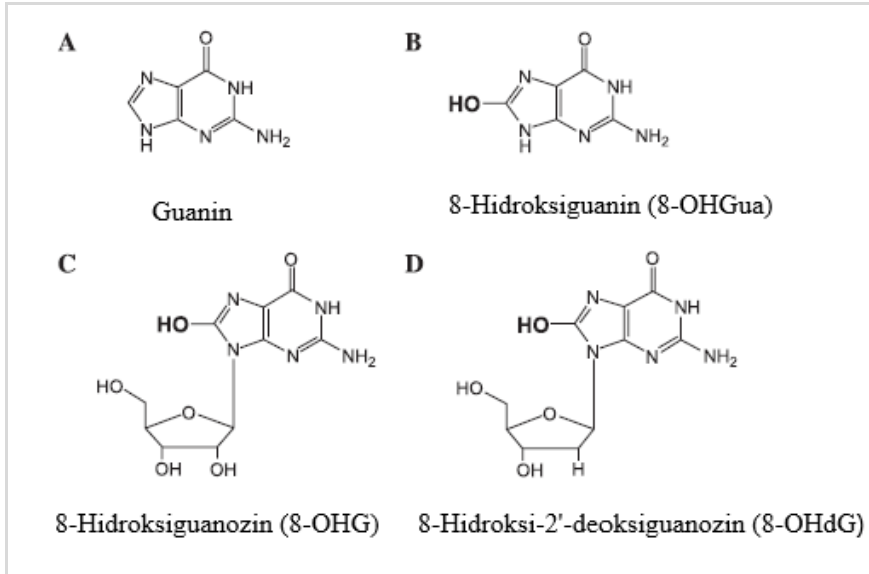
İdrar epiteli analizinde birçok sorunla karşılaşmaktadır. Bunlardan en önemlisi, özellikle fazla miktarda skuamöz hücrelerine sahip kadınlarda, hücrelerin zayıf bir şekilde farklılaşmasıdır. Protokolü optimize etmek amacı ile Fortin ve ark. 10 bireyden alınan idrar örneklerindeki hücre tiplerini farklı boyama ile elde etmişlerdir [152]. Yapılan başka bir çalışmada, 40 mesane kanseri hastası ve 20 kontrol bireyi genomik instabilite açısından değerlendirildi. Araştırmacıların bilgisine göre, ilk tanı konmuş ve sigara içmeyen mesane üroteliyal hücreli karsinom hastalarında periferik kan lenfositlerinin, idrar eksfoliy hücrelerinin ve yanak eksfoliy hücrelerinin aynı anda MÇ analizinin yapıldığı ilk çalışmadır. Her 3 farklı hücre tipinde de MÇ sıklığı kontrol grubuna oranla daha yüksektir [153].

Mesane kanserinin gelişmesi ve ilerlemesinde eksfoliy üroteliyal hücrelerdeki MÇ sıklığının biyogösterge olarak kullanılabilirliğini anlamak için sistoskopi yapılan 383 hastada bir çalışma yapılmıştır. Çalışma grubundan 77'si ilk sistoskosisinde negatif sonuç verdiği için referans; 79'su pozitif sonuç verdiği için ise tümörlü hastalar olarak sınıflandırılmıştır ve daha önceden mesane kanseri olan ve tümörsüz 227 hasta ise mesane kanseri hastaları olarak sınıflandırılmıştır. Çalışma sonucunda mesane kanseri hastalarının, kontrol grubuna göre MÇ sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuş, hastalar kanserin tekrarlanabilirliğine göre sınıflandırıldığında ise, tekrarlayan mesane kanseri hastalarının, ilk defa kanser tespit edilen hastalara oranla daha yüksek MÇ sıklığına sahip olduğu bulunsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca MÇ sıklığı ile tümörün derecesi

arasında pozitif ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir [154]. Yapılan bu çalışmalarla da MÇ analizinin mesane kanseri riskine uygun bir biyolojik belirteç olduğu kabul edilebilir [155].

2.5.2. Oksidatif DNA hasarı ölçümü

Hem DNA'nın hem de RNA'nın yapı taşı olan guanin (G), kaynaşık bir pirimidin ve imidazol halkasına dayanan bir aromatik heterosiklik bileşiktir; bu nedenle pürin türevi olarak sınıflandırılır (guaninin sistematik adı 2-amino-6-hidroksipurindir). Nükleik asit sitozin (C) ile tamamlayıcı bir çift oluşturur. Tüm pürin ve piridin bazları arasında oksidasyona en eğilimli olan baz guanindir. Hem serbest durumda hem de bir nükleozit olan guanin, serbest radikallerin C8 pozisyonundaki etkilerine karşı özellikle hassastır [156].



Şekil 2.10. 8-OHdG'nin kimyasal yapısı ve analogları: (A) değiştirilmemiş bir guanin bazının yapısı; (B) oksitlenmiş bir bazın yapısı; (C) RNA'dan türetilmiş 8-OHdG analogu; (D) DNA'dan türetilmiş 8-OHdG'nin yapısı

Oksidasyondan sonra guanin molekülünün 8. pozisyonuna bir hidroksil grubu eklenir ve oksidatif modifiye edilmiş, baskın serbest radikal kaynaklı DNA lezyonu olan 8 hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ürünü elde edilir (Şekil 2.8). Çeşitli oksidatif DNA lezyonları arasında 8-OHdG, en çok oluşan baz modifikasyonlarından biridir ve A-T dönüşümlerine neden olduğu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu oksidatif hasarı yansıttığı ve

pre-mutajen olup mutajeniteye yol açtığı için özellikle dikkat çekmektedir [157,158]. Oksidatif hasar genellikle dokular ve kan lenfositlerindeki nükleer ve mitokondriyal DNA'da oluşmaktadır. DNA hasarının derecesini belirtmek için 8-OHdG formundaki oksidatif modifiye DNA miktarı ölçülebilir. Doku veya lenfositte 8-OHdG'yi incelemek için, oksidatif ürününü ayırmak ve ölçümden önce çözelti içine salınmasını sağlamak için endonükleaz ve glikosilaz gibi enzimlerin kullanılması gerekir. Oluşan 8-OHdG, oksidatif hasar ve onarım oranı arasındaki dengeyi yansıtan bir biyogösterge olarak da kullanılmaktadır [22]. Ayrıca, 8-OHdG'ye bağlı hasarın onarılması, kesilen 8-OHdG-katım ürününün idrarla atılması ile olmaktadır [159,160]. Bireylerden idrarın kolay elde edilmesi ve içerisinde oksidatif stresin biyobelirteci olan 8-OHdG'nin olmasından dolayı idrarda 8-OHdG ölçümü tercih edilen bir yöntemdir [161,162].

Oksidatif DNA hasarı ve hastalıklar ile ilişkisi

Hücrel DNA'da meydana gelen oksidatif hasarın, mutajenezis ve kanserojenez gibi bir dizi patolojik durumda önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür [163]. Son zamanlarda artan kanıtlar, malign hücrelerin yüksek konsantrasyonlarda oksidatif modifiye DNA içerdiğini göstermiştir [164-165]. Ayrıca tümörün, büyük miktarlarda hidrojen peroksit üretme eğiliminde olduğu, 8-OHdG miktarı artmış tümörlerde tespit edilmiştir [166]. Rahim içindeki miyomlarda, 8-OHdG konsantrasyonunun tümör büyüklüğü ile arttığı bulunmuştur [167]. Meme kanserinde ise, hem kanser dokularında hem de kan hücrelerinde ki DNA'da 8-OHdG ve 5-hidroksimetil-2'-deoksiüridin'in daha yüksek konsantrasyonları tespit edilmiştir [168,169]. Bunun yanı sıra, küçük hücreli akciğer kanserli hastaların idrarlarında daha yüksek 8-OHdG/kreatinin oranları bulunmuştur [170].

Yapılan bu çalışmalara bağlı olarak kanser riskini belirtmek için idrar 8-OHdG'nin kullanılabileceği görülmektedir. DNA onarım kapasitesinin kanser riskinde önemli bir faktör olabileceği ve bu nedenle değerlendirmenin gerekli olduğu unutulmamalıdır [171]. Epidemiyoloji ve antioksidanlarla yapılan çalışmaları içeren çok sayıda yayın, oksidatif modifikasyonun bazı bölgelerde kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğuna işaret etmektedir. 8-OHdG, karsinojenez de dahil olmak üzere birçok patolojik durumda önemli bir rol oynar. Onarımdan kaçan ve DNA'da kalıcı olan oksidatif hasar seviyelerinin, *in vivo* mutasyon oranlarına önemli ölçüde katkı sağlayabilecek aralıkta olduğu görülmektedir. Oksidatif DNA modifikasyonunu kanser ile ilişkilendirilmesinde doğrudan bir kanıt

bulunmamasına rağmen, meyve ve sebzeler yönünden zengin diyetlerin hem oksidatif DNA hasarını hem de kanseri azaltabildiği gözlemlenmiştir [171-172]. Nükleer ve mitokondriyal DNA'da 8-OHdG birikiminin, çeşitli insan pre-neoplastik lezyonlarda ve kanserli dokularda romatoid artrit ve diyabet gibi kronik enflamasyonun neden olduğu sürekli ROS'tan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. ROS oluşumuna müdahale ederek dokudaki 8-OHdG seviyelerinin düşürülmesinin, kanser riskini azalttığı bulunmuştur. Kitada ve ark. [173], kronik karaciğer hastalığının kronik inflamasyonu ile hepatokarsinogenez arasında bir bağlantı bulmuşlardır. Promutajenik DNA lezyonu olan 8-OHdG'nin artan üretimi, çeşitli kronik karaciğer hastalığı formlarında da yaygındır. Öte yandan, kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun aşırı demir yüklenmesinden dolayı yüksek hepatoselüler karsinom (HCC) riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aşırı demir, 8-OHdG gibi mutajenik lezyonlara neden olan hücrelerde ROS oluşturma eğilimindedir. Demir düşürücü tedavilerin sadece yüksek hepatik 8-OHdG seviyelerini önemli ölçüde azaltmakla kalmayacağını aynı zamanda bu hastalarda HCC gelişimini de önleyebileceği gösterilmiştir. [174]. Musarrat ve ark. [175] yaptıkları çalışma ile nükleer DNA'da 8-OHdG birikiminin meme kanseri risk değerlendirmesi için önemli bir yere sahip olduğunu ve meme neoplazisi gelişiminde önemli katkı sunduğunu göstermiştir. Malign meme dokusunu (invaziv duktal karsinom) normal dokuya göre 9,76 kat daha yüksek 8-OHdG seviyesine sahip ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Meme kanseri hücre hatlarının normal meme epitel hücrelerine kıyasla 12,9 kat daha yüksek endojen 8-OHdG sahip olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Wu ve ark. yaptığı çalışmada mesane kanseri (70.5 ± 38.2 ng/mg kreatinin, N=15) ve prostat kanseri ($58,8 \pm 43.4$ ng/mg kreatinin, N=16) olan hastalarda 8-OHdG ve diğer hasar belirteçlerinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. Kanser hastalarından elde edilen ortalama değerler, sağlıklı bireylere ($36,1 \pm 24,5$ ng/mg kreatinin, N=24) göre anlamlı derecede farklıdır [159]. ROS ve reaktif azot türlerinin (peroksinitrit gibi) hem ateroskleroza hem de ileri ateroskleroza, özellikle makrofajlar tarafından üretildiği bilinmektedir [176,177]. Bu nedenle, oksidatif DNA hasarı, yalnızca kanser gelişim riskinin artmasıyla değil aynı zamanda koroner arter hastalığı (KAH) dahil olmak üzere çeşitli dejeneratif kronik hastalıklarla da bağlantılıdır. Oksidatif stresin, her iki şeker hastalığı tipinin (I ve II) patogenezinde önemli bir rol oynadığı, hem deneysel hem de klinik çalışmalarla gösterilmektedir. Oksidatif stres, diyabetik komplikasyonların altında yatan patojenik faktör gibi görünmektedir. Glikoz oksidasyonu, proteinlerin non-enzimatik glukasyonu ve gliklenmiş proteinlerin oksidatif bozunması diyabet hastalığında orantısız serbest radikaller ile oluşur. Sonuç olarak, bu

şekilde üretilen serbest radikaller, şeker hastalığının komplikasyonlarının gelişimini teşvik etmektedir [178]. Diyabette *in vivo* oksidatif DNA hasarının belirlenmesinde kullanılmak üzere 8-OHdG yeni ve hassas bir biyogösterge olarak önerilmiştir [179]. Diyabetik hastalarının özellikle de glisemik kontrolü zayıf olanların serumunda, artan miktarlarda ROS bulunmuştur. Tip 2 diyabet hastalarının serumlarında kontrol grubuna oranla 8-OHG konsantrasyonlarının genellikle anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterilmektedir [180]. Dincer ve ark. [181], kronik hiperglisemili tip 2 diyabetli hastalarda oksidatif DNA hasarına karşı güçlü bir hücrel antioksidan olan glutatyon (GSH) seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır. Hinokio ve ark. [182] yaptığı çalışmaya göre idrarda ve lökosit DNA'sında yüksek 8-OHdG konsantrasyonları diyabetik nefropati ve retinopatinin ciddiyeti ile koreledir. İdrarda 8-OHdG atılımı daha yüksek olan hastalarda diyabetik nefropatinin gelişimi, atılımı daha düşük olanlara göre daha fazla bulunmuştur. İleri mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda serum 8-OHG düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, Shin ve ark. [183] yaptığı çalışmada 8-OHG ve HbA1c seviyeleri arasında ve serumdaki 8-OHG düzeyleri ile yaşlanma veya hastaların diyabet süreleri arasında da bir ilişki bulamamışlardır.

Biyolojik örneklerde oksidatif DNA hasarı ölçümü

Hem nükleer hem de mitokondriyal DNA'da oksidatif modifiye nükleozitler zamanla birikir [184]. Oksidatif nükleer DNA onarım mekanizmasından geçtiğinden, (okside nükleozitler ve bazlar vb.) DNA lezyonlarının onarım ürünleri oldukça suda çözünabilir özellikli ve metabolize olmadan idrar ile atılırlar. Bu yüzden suda çözünabilir olan 8-OHdG, 8-OHGua, timin glukol ve 5-hidroksimetilurasil gibi oksidatif ürünler idrarda tespit edilebilir. İdrarla oksitlenmiş ürünler arasında serbest bazlar, RNA'dan ribonükleozitler ve DNA'dan deoksinükleosid yer alır. Weimann ve ark. [185] yaptığı bir çalışmada, 8-hidroksile guanin türünün toplam atılımını 212 nmol/24 saat olarak bulmuştur. Oksitlenmiş baz %64, ribonükleozit %23 ve deoksinükleozit %13 olarak hesaplanmıştır ve bu da RNA'nın önemli ölçüde oksidasyonunu göstermiştir. İdrarda 8-OHdG'nin ölçülmesi girişimsel olmayan bir şekilde gerçekleştirilebilmekte ve idrar örneğinin daha az saflaştırılmasını gerektirmektedir [163]. İdrarda oluşan lezyonların kaynağı, diyet ve hücre ölümüne ilaveten DNA onarımını da içerebilir [173]. Bu nedenle, idrar 8-OHdG miktarı sadece DNA tamir kapasitesinin bir göstergesi olarak değil, aynı zamanda genelleştirilmiş, hücrel oksidatif stresin bir biyobelirteci olarak kabul edilmiştir [174,186]. Marczynski ve

ark. 2000 yılında yaptığı bir çalışmada, asbest liflerinin neden olduğu oksidatif DNA hasarını ve karsinogenez riskini belirlemek için asbeste maruz kalan işçilerin beyaz kan hücrelerinin DNA'sında 8-OHdG seviyeleri de belirlenmiştir [187].

İdrar örneklerinde oksidatif DNA hasarı ölçüm teknikleri

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

8-OHdG'nin belirlenmesinde elektrokimyasal dedektörlü HPLC yöntemi geçmişte yaygın kullanılan bir yöntemdi. HPLC, doku, lenfosit ve plazmada 8-OHdG'nin nicelleştirme yöntemidir. Dokularda ve lenfositte 8-OHdG'nin HPLC ile analiz edilebilmesi için 8-OHdG'nin nükleer DNA'dan enzimler ile çözünür bileşikler içerisine serbest bırakılması gerekir. Ayrıca HPLC yöntemi, enzimatik parçalanmaya uğratmadan kan ve idrar içerisindeki serbest 8-OHdG miktarını belirlemektedir. Bununla birlikte, yöntem 8-OHdG izolasyonu için genellikle ayrıntılı bir ekstraksiyon ve ayırma adımları içermektedir. HPLC yöntemi aynı anda birden fazla okside ürünü ölçebildiği için bir avantaja sahiptir [188,189].

Tandem kütle spektrometresi

Ekstraksiyon işlemi olmaksızın idrar 8-hidroksile guanin türlerinin belirlenmesi için son zamanlarda geliştirilmiş bir yöntemdir. Yöntem, idrarın direk olarak HPLC-tandem kütle spektrometresine enjeksiyonunun yapılması esasına dayanmaktadır [185]. Yöntem ayrıca 8-hidroksile bazı, ribonükleozit, deoksinükleozit ve onlara karşılık gelen okside olmayan türleri ölçmektedir.

Enzim Bağlı İmmünosorbent Deneyi (ELISA)

İdrarda 8-OHdG ve analog miktarlarının klinik laboratuvarlarda belirlenmesi için geliştirilen HPLC tandem kütle spektrometrisi maliyeti yüksek, verimi düşük ve tekniği hala çok karmaşıktır [163]. Serbest 8-OHdG için çok daha basit, duyarlı ve özel ve karmaşık donanım gerektirmeyen ELISA yöntemi [190] geliştirilmiştir. ELISA, oksidatif DNA katım ürünü 8-OHdG'nin doku, serum, plazma ve idrardaki kantitatif ölçümü için tasarlanmıştır. Kit ekine göre, ELISA kiti 8-OHdG'ye özgü bir monoklonal antikor kullanmaktadır. ELISA ve HPLC prosedürü arasında iyi bir korelasyon gözlenmiştir

($r=0.833$; $p < 0.0001$). Bununla birlikte, Shimoi ve ark. idrarda ELISA tahminlerinin, HPLC'den iki kat daha fazla olduğunu bulmuştur. Ayrıca idrar numunelerinin %10'unun ELISA sonuçları, bilinmeyen bir nedenden ötürü elde edilmesi gereken değerden 4 kat fazla bulunmuştur [191].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Çalışma grubunun seçilmesi

Araştırmamız kapsamında değerlendirilmek üzere, Mersin ilinde faaliyet gösteren kuaförlerde kullanılan çeşitli kimyasallara mesleği gereği maruziyet potansiyeli olan kadın kuaförlerinde çalışan bireyler (maruziyet grubu) ve söz konusu bu kimyasallara maruz kalmadığı bilinen büro işi yapan bireyler (kontrol grubu) olmak üzere iki grup yer almıştır. Kuaförlük mesleğini en az 1 yıldır yapan 18 yaşından büyük bireyler maruziyet grubu olarak kabul edilmiştir. Servikal orijinli epitel hücrelerinin mikroçekirdek-sitom analizine girişimde bulunmaması için çalışma grubumuzda (maruz-kontrol) sadece erkek bireyler yer almıştır. 2019-2020 verilerine göre Mersin 1.840.425 nüfuslu bir şehir olup berberler ve kuaförler odasına kayıtlı 700 kuaför Mersin’de faaliyet göstermektedir.

Çalışma grubunun büyüklüğünü belirlemek için yapılan istatistiksel değerlendirmede, referans alınan çalışma sonuçlarına göre maruz kalan ve kalmayan grup arasında genotoksisite göstergesi olan mikroçekirdek (MÇ) sıklıkları açısından kabul edilebilecek en küçük anlamlı farklılık için etki büyüklüğü 1,66 [54] olmak üzere, %5 Tip I Hata ve %90 güç ile her grup için 18-65 yaş arasında minimum 54 bireyin, toplamda ise minimum 108 bireyin çalışmada yer alması kabul edilmiştir.

25.06.2018 tarih ve 494 karar no’lu etik kurul onayınca gönüllü onam formları biyolojik örneklerin toplandığı bireylere imzalatıldı (Ek-1 ve Ek-2). Çalışma grubunda yer alacak maruz grup (Ek-3) ve kontrol grubu bireyler (Ek-4) için demografik bilgileri ve incelenecek göstergeleri etkilediği düşünülen soruları içeren bir anket formu uygulandı.

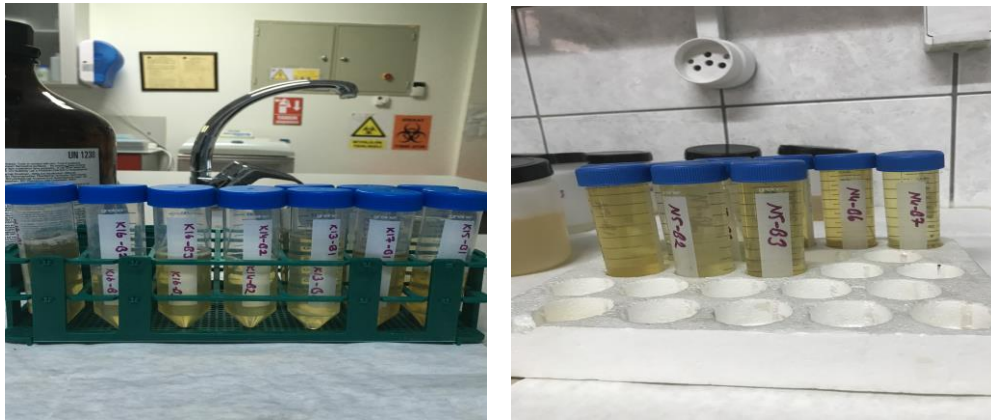
3.1.2. Biyolojik örneklerin toplanması

Mersin ilinde faaliyet gösteren kuaförlerde çalışan bireyler ve kontrol grubunda yer alan bireylerden sabah ilk idrarlarının atılmasını takiben sabah–öğleden sonra aralığında idrar örnekleri steril plastik kaplara toplandı. Laboratuvara taşınmaya kadar + 4°C’de tutuldu.

Toplanan idrar örnekleri 8-0HdG ölçümü için (10-15 ml) ve mikroçekirdek-sitom analizi için (en az 300 ml) iki ayrı kaba ayrıldı.

Mikroçekirdek-sitom analizi için idrar örnekleri toplandıktan sonra 4 saat içinde epitel hücrelerinin elde edilmesi işlemi yapıldı. Bireylerden yeterli sayıda epitel hücresi elde edebilmek için her bireyden en az 300 ml idrar örneği toplanması gerekmektedir. Bunu sağlayabilmek için aynı bireyden ardışık 3 gün sabah idrarları toplandı [128].

Spot idrar örnekleri alındığı için, idrar hacmindeki değişimler ve dolayısıyla dilüsyon farklılıklarından kaynaklı hataları önlemek için idrar 8-0HdG düzeyleri spesifik gravite (SG) değerlerine göre düzeltildi [192]. Bu nedenle idrar örnekleri toplandıktan hemen sonra elde taşınabilir refraktometre (Atago, Japan) ile SG değerleri ölçüldü. 8-0HdG ölçümü için toplanan idrar örnekleri -80°C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Spot idrar örnekleri toplandıktan 12 ay içerisinde analizleri tamamlandı. Çalışmada biyolojik örneklerin toplanması Kasım 2018-Temmuz 2019 arasında gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Kuaförlerden ve kontrol grubundan toplanan idrar örnekleri

3.1.3. Deneysel çalışmalarda kullanılan araç ve gereçler

Derin dondurucu (+4°C)	(Beko, No Frost, Türkiye)
Derin dondurucu (-80°C)	(Hettich Freezer, Almanya)
Santrifüj	(Sigma 3-30K, Amerika)
Elisa cihazı	(BioTeK-ELx800, Amerika)
Mikroskop	(Primo Star, Zeiss, Almanya)

Refraktometre cihazı	(Palette, Atago, Japonya)
Ortam ölçüm dedektörü	(Gastec-model 801, Japonya)
Ortam ölçüm tüpü (formaldehit)	(Gastec-91L, Japonya)
Ortam ölçüm tüpleri (etil asetat)	(Gastec-141L, Japonya)
Ortam ölçüm tüpleri (aseton)	(Gastec-151L, Japonya)
pH metre	(Thermo, Orion 5 Star, Almanya)
Manyetik karıştırıcı	(Wisd Wisestir MSH 320, Almanya)
Elektronik hassas terazi	(Mettler Toledo, Amerika)
Distile su cihazı	(Millipore Q-Gard1 Gradient, Almanya)
Balonjoje	(Isolab, Türkiye)
Beher	(Isolab, Türkiye)
Falkon tüp	(Isolab, Türkiye)
Otomatik pipet	(Eppendorf, Almanya)
Pipet ucu	(Agilent, Amerika)

3.1.4. Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddeler

Metanol	(106009, Merck, Almanya)
Etanol	(4146322 Carlo Erba, Fransa)
Hidroklorik Asit	(100317 Merck, Almanya)
Schiff Reagent	(818755-Sigma, Amerika)
Fast Green	(17924-Sigma, Amerika)
8-0HdG düzeyi kiti	(Cayman, Amerika)

3.2. Yöntem

3.2.1. İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek-sitom analizi

İdrar epitel hücrelerinin elde edilmesi:

İdrar örnekleri 2000-2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatantlar atıldı, dipte kalan pelletler, %80'lik metanol ile fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra son hacim 1 mL kalacak şekilde saklandı. 3 günün sonunda elde edilen pelletler birleştirildi. Elde edilen pelletler mikrosantrifüj tüplerine alınarak +4°C'de mikroçekirdek-sitom analizi yapılncaya

kadar saklandı. Bu pelletlerin analiz yapılmadan 2 yıl süre ile saklanabildiği de bilinmektedir [118]. Analiz edilmek istenen epitel hücrelerinin son hacmi 500 µL'ye düşürüldü ve 2 adet temizlenmiş lam üzerine damlatılarak oda sıcaklığında 24 saat açık havada kurutularak mikroçekirdek-sitom analizi yapılmaya kadar kapalı kutularda saklandı.

İdrar epitel hücrelerinde mikroçekirdek-sitom analizi:

Hazırlanan lamalar, 5 M HCl' de 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve saf su ile yıkanılarak süzüldü. Kuruyan lamalar DNA spesifik boyası olan Schiff reaktifi içerisinde 90 dakika boyunca oda sıcaklığında karanlıkta bekletildi. Boyanan lamalar yıkanıp kurumaya bırakıldı ve ardından 5-10 saniye boyunca karşıt boya olan Fast green boyasında bekletildi. Boyanan lamalar etanol ile yıkandı. İşlemleri biten lamalar analiz edilinceye kadar kapalı kutularında saklandı [192]. Mikroskopik değerlendirme öncesi lam örneklerinin bir kısmı (deney grubu), değerlendirme yapmayacak diğer bir araştırmacı tarafından yeniden kodlandı. Lamalarının tamamının yeniden kodlanması Covid pandemisinde yer alan önlemler nedeniyle teknik olarak yerine getirilemedi.

Elde edilen lamlarda her bir birey başına toplam 1000 idrar epitel hücresinde [120] MÇ ve diğer çekirdek anomali sıklıkları (nükleer tomurcuk, binükleer hücreler, kondens kromatin, karyohektik, piknotik ve karyolitik hücreler) ışık mikroskobu (x 40 odaklama) kullanılarak sayıldı. MÇ ve diğer çekirdek anomali sıklıkları, bazal ve farklılaşmış hücre tiplerinde belirlendi. İdrarda MÇ-sitom yöntemi ile hücre tiplerinin belirlenmesi Thomas ve Fenech, 2011 tarafından bukkal hücrelerde uygulanan yöntem esas alınarak yapılmıştır. Buna göre idrar hücreleri “normal” ve sitolojik geleceğinin anormal çekirdek morfolojisine sahip olacağı düşünülen “anormal” hücreler olmak üzere iki temel kategoriye ayrılmıştır [193]. Bu anormal çekirdek morfolojisi hücre ölümü veya DNA hasarının göstergesi olarak düşünülmektedir.

Normal Bazal Hücreler

Eksfoliye idrar hücreleri arasında en küçük hücrelerdir. Boyutları farklılaşmış (differansiye) hücrelerin yaklaşık 1/3'ü ile 1/4'ü arasındadır. Çekirdek/sitoplazma alanı

oranları farklılaşmış hücelere göre daha büyüktür. Sitoplazma şekilleri bazen yuvarlak veya oval, homojen lekelenmeye sahip farklılaşmış hücelere göre daha az açılıdır [193].

Farklılaşmış Hüceler

Bu hüceler oval veya yuvarlak şekilli, homojen bir şekilde lekelenmiş hücelerdir. Bazal hücelerden boyut olarak büyük olmaları ve çekirdek/sitoplazma alanı oranlarının daha küçük olmasıyla ayrılırlar. Bu hüceler çekirdek dışında, DNA'dan başka yapılar içerebilmektedir [193].

Mikroçekirdek (MÇ) İçeren Hücre

Bu hüceler ana çekirdek ile MÇ olarak adlandırılan bir veya daha çok küçük çekirdek varlığıyla karakterize hücelerdir. MÇ'ler genellikle yuvarlak veya oval şekle sahip olup ana çekirdeğin 1/3'ü ile 1/16'sı arasında çapa sahiptir. MÇ'li hüceler genellikle tek MÇ içerirler. Nadir olmakla birlikte 6'dan fazla MÇ içeren hüceler de mevcuttur. MÇ mutlaka hücre sitoplazması içinde bulunmalıdır. MÇ sadece farklılaşmış ve bazal hücelerde değerlendirilmiştir. Piknotik, kondens kromatin veya karyohektik hücelerde görülen MÇ'ler değerlendirmeye alınmaz [193].

Nükleer Tomurcuk (NT) İçeren Hücre

Bu hücelerin çekirdeği görünür bir daralma ile tomurcuklanma oluşturur. Yani nükleer materyalin tomurcuklanma ile ayrılması olarak düşünülebilir [195,196]. NT'li hüceler ana çekirdekle aynı yapı ve leke yoğunluğuna sahiptir. Ana çekirdeğin 1/3'i ile 1/16'sı arasında boyuta sahiptir [194]. Bu hüceler ana çekirdeğe dar veya geniş nükleoplazmik köprü ile bağlı çekirdek yapıları içermektedir [194]. NT'ler ana çekirdeğe oldukça yakın konumlanabilmektedir hatta dokunabilirler [193]. Nadir durumlarda NT'ler, Tolbert tarafından adlandırılan "kırık yumurta" olarak bilinen yapıyı da oluşturabilirler [195]. Kırık yumurta oluştuğunda NT'nin boyutu daha büyük olmaktadır [193].

Binükleer Hücreler (BN)

BN oluşum mekanizması daha çok hücre döngüsünün durması sonucu sitokinezis evresinin başarısızlığına bağlı olarak ayrılamama durumu sonucu iki çekirdeğe sahip hücreler oluşmaktadır [193,194]. Bu iki çekirdek aynı boyut, morfoloji, yapı ve boyanma özelliklerine sahiptirler. Birbirlerine çok yakın konumlanmışlardır. Hatta dokunabilirler [193,194].

Kondens Kromatin Hücreler (KK)

Bu hücrelerin çekirdeği yoğun veya kümelenmiş kromatin bölgeleri içerir. Çekirdek modeli damarlı bir yapıya sahiptir [193].

Karyohektik Hücreler (KH)

Bu hücrelerin çekirdeği kondens kromatin hücre çekirdeğiyle benzer olmakla birlikte onlara göre daha yaygın görünüme sahiptir. Nükleer materyalin çözünmesi ile çekirdeğin olası dağılmasını ve parçalanmasını gösteren, benekli nükleer yapıya sahiptir [193].

Piknotik Hücreler (PH)

Bu hücreler küçük daralmış çekirdeğe sahiptir. Nükleer materyal yüksek yoğunlukta, homojen dağılmış, yoğun lekelidir. Normal differansiye hücrelere göre çekirdek çapı 1/3'ü ile 2/3'ü arasında değişmektedir [193].

Karyolitik Hücreler (KL)

Bu hücrelerde çekirdek içinde DNA tamamen bitmiştir ve çekirdek hayalet benzeri görünüme sahiptir. Feulgen boyası görülmez. Bu hücrelerde çekirdek bulunmamaktadır [193].

MÇ'li hücre ve diğer çekirdek anomali sıklıkları ‰o olarak ifade edildi. MÇ verilerinde, MÇ'li hücre sıklığının toplam MÇ sıklığına göre daha kararlı sonuçlar verdiği düşünüldüğünden [196] istatistiksel analizler MÇ'li hücre sıklığı üzerinden gerçekleştirildi.

Işık mikroskopunda yapılan sayım işlemlerinde MÇ ve nükleer tomurcuk sıklıklarının doğrulanması için floresan mikroskobu kullanıldı [197].

3.2.2. İdrar örneklerinde 8-hidroksi-2'deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerinin belirlenmesi

İdrar örneklerinde 8-OHdG düzeyleri ELISA kit (Cayman Kimyasal) ile belirlenmiştir. Analiz için ayrılan idrar örnekleri oluşturulacak olan standart eğrisinin aralığına bağlı olarak 1:250 oranda seyreltildi [198]. Ayrıca Cayman oksidatif hasar tespiti için alınmış olan kit içerisindeki protokol takip edilerek gerekli olan standartlar hazırlandı ve idrar örnekleri 405 nm dalgaboyunda ELISA okuyucusunda okutularak idrar örneklerindeki 8-OHdG miktarı ölçüldü.



Şekil 3.2. Toplanan idrar örneklerinde 8-OHdG düzeylerinin belirlenmesinde izlenen deneysel basamaklar

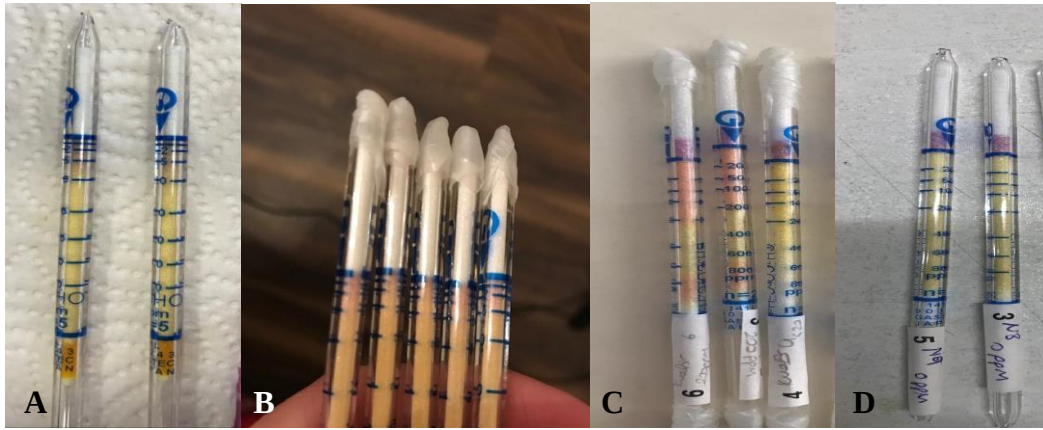
Elde edilen sonuçlardaki 8-OHdG düzeyleri, aşağıdaki formül kullanılarak spesifik gravite (SG) değerlerine göre düzeltildi [192]. Değerler $\mu\text{g/ml-SG}$ olarak ifade edildi.

$$\text{Düzeltilmiş değer-spesifik gravite (SG)} = \text{İdrar 8-OHdG düzeyi} \times \left[\frac{\text{çalışma popülasyonu SG ortalaması} - 1}{\text{ölçülen SG} - 1} \right]$$

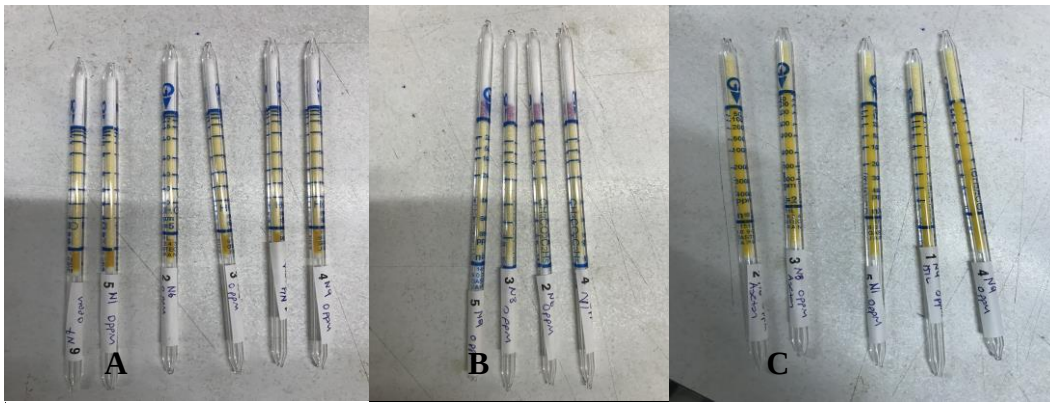
3.2.3. İş yeri ortamında formaldehit, etil asetat ve aseton düzeylerinin ölçümü

İdrar örneklerinin toplandığı kuaförlerin iş yerleri ortam havasında Gastec pompası ve her kimyasala özgü, üzerinde konsantrasyon çizgilerinin bulunduğu dedektör tüpleri aracılığıyla ölçüm yapılarak formaldehit, etil asetat ve aseton konsantrasyonlarının, izin

verilen yasal limitlerin altında ya da üstünde olduğu belirlendi (Şekil 3.3). Gastec dedektör tüpleri kısa süreli ölçümler için ideal bir sistem olup, ortamındaki söz konusu kimyasal madde ile reaksiyona girerek kimyasal maddenin konstrasyonuna bağlı renk değiştirmeye dayalı bir çalışma prensibine sahiptir. Kuaför iş yeri ortamındaki formaldehit konstrasyonunu belirlenebilmek için brezilya fönünün uygulama öncesinde ve sırasında olmak üzere iki farklı ölçüm yapıldı. Ayrıca yine aynı kuaförlerde etil asetat ve aseton ölçümleri yapıldı. Aynı ölçümler, kontrol grubu olarak belirlenen ve idrar örneklerinin toplandığı ortamlarda da yapıldı (Şekil 3.4). Ortam ölçümlerinde kullanılan dedektör tüpleri analiz öncesi ve analiz sonrasında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmıştır.



Şekil 3.3. Kuaför grubu ortam ölçüm tüplerinden bazıları **A** ve **B**; Formaldehit, **C**; Etil asetat, **D**; Aseton



Şekil 3.4. Kontrol grubu ortam ölçüm tüplerinden bazıları **A**; Formaldehit, **B**; Etil asetat, **C**; Aseton

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmamızda, sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, 1.çeyrek (25.persentil) ve 3.çeyrek (75.persentil) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği Student's t testi ile değerlendirilirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle araştırıldı.

2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik düzeltmeli χ^2 testi kullanılıp aksi durumlarda Pearson'un χ^2 testiyle inceleme yapıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Olabilirlik oran testi ile incelenirken, aksi durumlarda yine Pearson'un χ^2 testiyle değerlendirme yapıldı.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Aksi belirtilmedikçe $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ancak, olası tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni Düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Bu çalışma Mersin’de yaşayan kuaförlük mesleğindeki erkek bireyler ile gerçekleştirilmiştir. Buna bağlı olarak kontrol grubunun tamamında, kuaförlerin maruz kaldığı kimyasallara maruziyeti olmayan, Mersin’de yaşayan ve (gümrükleme sektöründe, muhasebe sektöründe ve ticaret odasında) ofis çalışanı olan gönüllü erkeklerden oluşturulmuştur. Kuaför çalışanları ve kontrol gruplarındaki bireylerin temel demografik özellikleri Çizelge 4.1’de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1. Çalışmaya katılan bireylerin temel özellikleri (n=112)

	Kontrol grubu (n=56)	Maruziyet grubu (n=56)	<i>p-değeri</i>
Yaş (<i>ort±ss</i>)	32,0±7,9	27,4±7,8	0,002[†]
Yaş grupları			0,004[‡]
18-30 yıl	23 (%41,1)	39 (%69,6)	
>30 yıl	33 (%58,9)	17 (%30,4)	
BMI (<i>ort±ss</i>)	26,8±4,6	23,7±3,0	<0,001[†]
Sigara tüketimi			0,058 [†]
Evet	25 (%44,6)	35 (%62,5)	
Hayır	31 (%55,4)	21 (%37,5)	
Sigara tüketim sıklığı			0,107 [†]
Yok	31 (%55,4)	21 (%37,5)	
Günde 1-10 adet	13 (%23,2)	11 (%19,6)	
Günde 11-20 adet	7 (%12,5)	14 (%25,0)	
Günde >20 adet	5 (%8,9)	10 (%17,9)	
Kahve içme alışkanlığı			0,047[‡]
Evet	31 (%55,4)	42 (%75,0)	
Hayır	25 (%44,6)	14 (%25,0)	
Kahve tüketim sıklığı			0,014[†]
Hayır	25 (%44,6)	14 (%25,0)	
1 fincan/gün	12 (%21,4)	26 (%46,4)	
>2 fincan/gün	19 (%33,9)	16 (%28,6)	
Çay içme alışkanlığı			0,579 [‡]
Evet	50 (%89,3)	47 (%83,9)	
Hayır	6 (%10,7)	9 (%16,1)	
Çay tüketim sıklığı			0,295 [†]
Hayır	6 (%10,7)	9 (%16,1)	
1 fincan/gün	11 (%19,6)	16 (%28,6)	
>2 fincan/gün	39 (%69,6)	31 (%55,4)	
Alkol kullanımı			0,050[‡]
Evet	30 (%53,6)	41 (%73,2)	
Hayır	26 (%46,4)	15 (%26,8)	
Alkol tüketim sıklığı			0,012[†]
Hayır	26 (%46,4)	15 (%26,8)	

Çizelge 4.1. (devam). Çalışmaya katılan bireylerin temel özellikleri (n=112)

	Kontrol grubu (n=56)	Maruziyet grubu (n=56)	<i>p-değeri</i>
<i>Ayda 1</i>	0 (%0,0)	5 (%8,9)	
<i>Haftada 1</i>	14 (%25,0)	15 (%26,8)	
<i>Haftada 1-3 kez</i>	13 (%23,2)	10 (%17,9)	
<i>Haftada 3'den fazla</i>	3 (%5,4)	11 (%19,6)	
Meslekteki deneyimi (yıl) *	10 (1-30)	10 (1-33)	0,608 ^{\$}
Günlük çalışma süresi (saat) *	9 (8-14)	12 (8-15)	<0,001 ^{\$}
Kişisel bakım ürünü kullanım sıklığı			0,795 [#]
<i>Her zaman</i>	49 (%87,5)	47 (%83,9)	
<i>Bazen</i>	6 (%10,7)	7 (%12,5)	
<i>Hiçbir zaman</i>	1 (%1,8)	2 (%3,6)	
Genetik rahatsızlık			0,080 [†]
<i>Evet</i>	19 (%33,9)	15 (%26,8)	
<i>Hayır</i>	35 (%62,5)	32 (%57,1)	
<i>Bilmiyorum</i>	2 (%3,6)	9 (%16,1)	
Düzenli ilaç kullanımı			0,267 [‡]
<i>Evet</i>	10 (%17,9)	5 (%8,9)	
<i>Hayır</i>	46 (%82,1)	51 (%91,1)	
Düzenli vitamin kullanımı			0,364 ^{\$}
<i>Evet</i>	1 (%1,8)	4 (%7,1)	
<i>Hayır</i>	55 (%98,2)	52 (%92,9)	
Tıbbi operasyon geçmişi			0,057 ^{\$}
<i>Evet</i>	0 (%0,0)	5 (%8,9)	
<i>Hayır</i>	56 (%100,0)	51 (%91,1)	
Viral enfeksiyon geçmişi			0,118 ^{\$}
<i>Evet</i>	0 (%0,0)	4 (%7,1)	
<i>Hayır</i>	56 (%100,0)	52 (%92,9)	
Aşı geçmişi			0,204 [‡]
<i>Evet</i>	3 (%5,4)	8 (%14,3)	
<i>Hayır</i>	53 (%94,6)	48 (%85,7)	
Kendi saçını boyama			0,027 ^{\$}
<i>Evet</i>	0 (%0,0)	6 (%10,7)	
<i>Hayır</i>	56 (%100,0)	50 (%89,3)	
İşyerine ulaşım şekli			0,004 [†]
<i>Şahsi Araç</i>	29 (%51,8) ^a	13 (%23,2) ^a	
<i>Toplu taşıma</i>	20 (%35,7) ^b	37 (%66,1) ^b	
<i>Yaya</i>	7 (%12,5)	6 (%10,7)	
Spor ve aktiviteler			0,861 [†]
<i>Az enerji gerektiren</i>	33 (%58,9)	34 (%60,7)	
<i>Orta derecede enerji gerektiren</i>	9 (%16,1)	7 (%12,5)	
<i>Yüksek enerji gerektiren</i>	14 (%25,0)	15 (%26,8)	
Beslenme alışkanlığı			0,214 [#]
<i>Et ağırlıklı</i>	16 (%28,6)	10 (%17,9)	
<i>Sebze ve meyve ağırlıklı</i>	2 (%3,6)	3 (%5,4)	
<i>Kuru bakliyat ağırlıklı</i>	0 (%0,0)	1 (%1,8)	
<i>Balık ve diğer deniz ürünleri ağırlıklı</i>	0 (%0,0)	2 (%3,6)	
<i>Karışık</i>	38 (%67,9)	40 (%71,4)	

BMI: Body Mass Index; Vücut Kitle İndeksi. **Az enerji gerektiren:** yürüme, bahçe işleri, ev işleri gibi; **Orta derecede enerji gerektiren:** ağır ev işi/ bahçe işleri, yüzme, bisiklet sürme gibi; **Yüksek enerji gerektiren:** koşu, hızlı yüzme /ya da bisiklet sürme, futbol gibi. *Tanımlayıcı istatistikler medyan (minimum- maksimum) olarak gösterildi, [†]Student's t testi, [‡]Süreklilik düzeltilmeli χ^2 testi, ^{††}Pearson'un χ^2 testi, ^{\$}Mann Whitney U testi, [#]Olabilirlik oran testi, ^{\$}Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi, ^a($p=0,003$), ^b($p<0,001$).

Çalışmada yer alan kuaförlerin yaş ortalaması $27,44 \pm 7,78$ şeklinde saptanmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise $32,05 \pm 7,88$ şeklindedir. Kontrol grubuna göre kuaför grubunun yaş ortalaması ve BMI değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,002$ ve $p<0,001$). 18-30 yaşları arasında olanlar maruziyet grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla iken, 30 yaş üstü olgular ise kontrol grubunda daha yüksek oranda yer almaktadır ($p=0,004$). Çalışmada yer alan kuaför çalışanlarının %62,5'sinin, kontrol grubunun %44,6'sının sigara öyküsü bulunmaktadır. Gruplar arasında sigara öyküsü ve sigara tüketim sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,058$ ve $p=0,107$). Sigara içme durumu ve sıklıklar açısından maruz ve kontrol grubu benzer özellikler göstermektedir ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunda kahve içme alışkanlığı ve kahve tüketim sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranlarda görülmektedir ($p=0,047$ ve $p=0,014$). Gruplar arasında çay içme alışkanlığı ve çay tüketim sıklığı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,579$ ve $p=0,295$). Kontrol grubuna (%53,6) göre maruziyet grubunda (%73,2) alkol kullanımı ve alkol kullanım sıklığı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranlarda görülmektedir ($p=0,050$ ve $p=0,012$). Gruplar arasında mesleki deneyim süreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0,608$), günlük çalışma süresi kontrol grubuna göre maruziyet grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p<0,001$).

Gruplar arasında kişisel bakım ürünü kullanım sıklığı yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,795$). Gruplar arasında genetik hastalık, düzenli ilaç kullanımı, düzenli vitamin kullanımı, tıbbi operasyon geçmişi, viral enfeksiyon öyküsü, aşı öyküsü, spor aktivitesi ve beslenme alışkanlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemektedir ($p>0,05$). Buna karşın kontrol grubuna göre maruziyet grubunda kendi saçını boyayanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır ($p=0,027$). Gruplar arasında işyerine ulaşım şekli yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,004$), söz konusu farka neden olan durum; kontrol grubuna göre maruziyet grubunda toplu taşıma kullananların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla ($p<0,001$), kendi aracı olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,003$).

Kuaförlerde çalışan bireylerin yaptığı işlemler ve bu işlemleri gerçekleştirirken koruyucu ekipman kullanımına özgü veriler Çizelge 4.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2. Kuaförlerde çalışan bireylerin yaptığı işlemler ve koruyucu ekipman kullanım sıklıkları

	n=56
Kuaförlerin yaptığı işlemler	
<i>Saç Boyası</i>	3 (%5,4)
<i>Saç Şekillendirme</i>	1 (%1,8)
<i>Hepsi</i>	52 (%92,9)
Saç boyama işlemi	
<i>Haftada 3-5 kez</i>	5 (%8,9)
<i>Haftada 7-8 kez</i>	3 (%5,4)
<i>Haftada 8'den fazla</i>	48 (%85,7)
Boyama sırasında eldiven kullanımı	
<i>Evet</i>	54 (%96,4)
<i>Hayır</i>	2 (%3,6)
Boyama sırasında maske kullanımı	
<i>Evet</i>	29 (%51,8)
<i>Hayır</i>	27 (%48,2)
Brezilya fönü yapma sıklığı	
<i>Hiç</i>	2 (%3,6)
<i>Haftada 1-3 kez</i>	27 (%48,2)
<i>Haftada 3-5 kez</i>	24 (%42,9)
<i>Haftada 5'ten fazla</i>	3 (%5,4)
Brezilya fönü sırasında başka ortam kullanımı	
<i>Evet</i>	46 (%85,2)
<i>Hayır</i>	8 (%14,8)
Brezilya fönü sırasında eldiven kullanımı	
<i>Evet</i>	52 (%96,3)
<i>Hayır</i>	2 (%3,7)
Brezilya fönü sırasında maske kullanımı	
<i>Evet</i>	47 (%87,0)
<i>Hayır</i>	7 (%13,0)

Çizelge 4.2.'ye göre kuaförlerin %92,9'u hem saç boyama işlemi hem de saç şekillendirme işlemlerini yapmaktadırlar. Kuaförlerin, %85,7'si haftada 10'dan fazla saç boyama işlemi yaparken, %5,6'sı haftada 7'den fazla brezilya fönü işlemi yapmaktadır. Saç boyama işlemi sırasında kuaförlerin %96,4'ü maske ve koruyucu eldiven kullanmaktadır. Brezilya fönü sırasında kuaförlerin %96,3'ü eldiven kullanırken %87,0'si maske kullanmaktadır. Ayrıca %14,8'i Brezilya fönü uygulaması için ayrı bir ortam kullanmamaktadır.

4.2. İdrar Epitel Hücrelerinde Mikroçekirdek-Sitom Analizine Ait Bulgular

Kuaförlerde çalışan bireyler ve kontrol grubu bireylerden toplanan idrar örneklerinden elde edilen epitel hücrelerinde yapılan MÇ ve MÇ-sitom analizi verileri Çizelge 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Eksfoliye idrar epitel hücrelerindeki MÇ sayılarına ilişkin temel veriler

	Kuaför Grubu (56x10 ³ hücre)			Kontrol Grubu (56x10 ³ hücre)		
	Sayılan Hücre sayısı (N)	MÇ'li hücre (N)	Toplam MÇ sayısı (N)	Sayılan Hücre sayısı (N)	MÇ'li hücre (N)	Toplam MÇ sayısı (N)
Bazal Hücre (BH)	20596	19	24	25011	1	1
Farklılaşmış Hücre (FH)	8176	124	140	9536	28	29
Toplam Hücre	28772	143	164	34547	29	30

Çizelge 4.4. Eksfoliye idrar epitel hücrelerinde MÇ-sitom analizine ait tanımlayıcı istatistik değerleri (%o, ortalama±SS ve medyan [25-75])

	Kuaför Grubu (n=56)		Kontrol Grubu (n=56)		<i>p</i>
	Ort±SS	Medyan [25-75]	Ort± SS	Medyan [25-75]	
DNA hasarı göstergeleri (‰)					
MÇi	4,81±7,87	2,09[0,00-6,38]	0,93±1,85	0,00[0,00-1,50]	<0,001 [†]
MÇ	5,49±9,57	2,15[0,00-6,64]	0,96±1,91	0,00[0,00-1,52]	<0,001 [†]
NT	-	-	-	-	
Hücre proliferasyonu göstergeleri (‰)					
BH	367,78±101,51	371,50[311,75-449,75]	446,62±106,21	450,00[371,25-518,00]	<0,001 [‡]
BN	0,41±0,80	0,00[0,00-1,00]	0,04±0,27	0,00[0,00-0,00]	<0,001 [†]
Hücre ölümü göstergeleri (‰)					
KK	0,09±0,39	0,00[0,00-0,00]	-	-	0,081 [†]
KH	47,27±28,40	45,00[23,00-67,25]	24,41±14,50	20,00[15,25-29,50]	<0,001 [†]
PK	0,43±0,76	0,00[0,00-1,00]	0,05±0,23	0,00[0,00-0,00]	<0,001 [†]
KL	438,02±118,27	464,00[369,00-524,00]	358,57±95,71	357,00[289,50-430,00]	<0,001 [‡]

MÇi: mikroçekirdekli hücre sıklığı; MÇ: mikroçekirdek sıklığı; BH: bazal hücre BN: binükleer hücre; KK: kondens kromatin hücre; KH: karyohektik hücre; PK: piknotik hücre; KL: karyolitik hücre, [†]Mann Whitney U testi, [‡]Student's t testi. Ort: ortalama, SS: standart sapma

Kontrol grubuna göre maruziyet grubunda MÇi, MÇ, BN, KH, PK ve KL düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, BH düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$). Gruplar arasında KK yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,081$). Tüm olguların NT düzeyleri sabit ve 0 (sıfır) olduğundan istatistiksel açıdan kıyaslama yapılmamıştır.

Çizelge 4.5. Kuaför ve kontrol grubunun idrar epitel hücrelerindeki MÇi ve BN anomalilerin anket verilerine göre dağılımı

	MÇi				BN		
	n	Ort±SS	Medyan [25-75]	$p^{\dagger}$	Ort±SS	Medyan [25-75]	$p^{\dagger}$
18-30 yaş				0,014			0,003
<i>Kontrol</i>	23	0,98±1,63	0,00[0,00-1,50]		0,00±0,00	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	39	4,06±7,44	2,01[0,00-4,54]		0,49±0,91	0,00[0,00-1,00]	
>30 yaş				<0,001			0,029
<i>Kontrol</i>	33	0,90±2,02	0,00[0,00-1,45]		0,06±0,35	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	17	6,56±8,77	2,12[0,00-9,94]		0,24±0,44	0,00[0,00-0,50]	
≤10 yıl çalışan				<0,001			<0,001
<i>Kontrol</i>	32	0,66±1,37	0,00[0,00-1,13]		0,00±0,00	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	30	4,45±8,29	2,04[0,00-4,99]		0,53±1,01	0,00[0,00-1,00]	
>10 yıl çalışan				0,018			0,134
<i>Kontrol</i>	16	1,38±2,71	0,00[0,00-1,93]		0,13±0,50	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	26	5,23±7,51	2,20[0,00-8,88]		0,27±0,45	0,00[0,00-1,00]	
Sigara içen				0,016			0,004
<i>Kontrol</i>	25	0,98±1,70	0,00[0,00-1,50]		0,00±0,00	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	35	4,57±8,03	1,99[0,00-6,36]		0,37±0,69	0,00[0,00-1,00]	
Sigara içmeyen				<0,001			0,011
<i>Kontrol</i>	31	0,90±1,99	0,00[0,00-1,50]		0,06±0,36	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	21	5,22±7,78	2,26[0,87-7,07]		0,48±0,98	0,00[0,00-1,00]	
Alkol kullanan				0,012			0,007
<i>Kontrol</i>	30	1,02±2,23	0,00[0,00-1,50]		0,07±0,37	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	41	4,52±8,82	1,73[0,00-4,65]		0,46±0,90	0,00[0,00-1,00]	
Alkol öyküsü (-)				<0,001			0,165
<i>Kontrol</i>	26	0,84±1,33	0,00[0,00-1,53]		0,00±0,00	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	15	5,63±4,47	3,34[2,31-10,49]		0,27±0,46	0,00[0,00-1,00]	
BMI<25 kg/m ²				0,040			0,025
<i>Kontrol</i>	16	0,79±1,22	0,00[0,00-1,58]		0,00±0,00	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	34	4,21±8,00	1,80[0,00-4,10]		0,38±0,74	0,00[0,00-1,00]	
BMI≥25 kg/m ²				<0,001			0,002
<i>Kontrol</i>	38	1,04±2,10	0,00[0,00-1,50]		0,05±0,32	0,00[0,00-0,00]	
<i>Kuaför</i>	22	5,74±7,77	2,44[0,00-7,93]		0,45±0,91	0,00[0,00-1,00]	

MÇi: Mikroçekirdekli hücre; BN: binükleer hücre. BMI: Vücut kitle indeksi, [†]Student's t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ort: ortalama, SS: standart sapma

Çizelge 4.5’de yer alan verilere göre; 18-30 yaş grubu içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,014$). 30 yaş üzeri olgularda da kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). 10 yıl ve daha kısa süredir çalışan olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). 10 yıldan uzun süredir çalışan olgularda da kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,018$).

Gerek sigara içen gerekse sigara içmeyen gruplar içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,016$ ve $p<0,001$). Benzer şekilde hem alkol kullanan hem de alkol kullanmayan olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,012$ ve $p<0,001$). Normal kilolu olgular içerisinde kontrol ve maruziyet grupları arasında MÇi düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0,040$), fazla kilolu veya obez olgular içerisinde ise kontrol grubuna göre kuaförlerin MÇi düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Yine Çizelge 4.5’de BN düzeylerine bakacak olursak; 18-30 yaşları arasında olan olgular içerisinde ise kontrol grubuna göre kuaförlerin BN düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). 10 yıl ve daha kısa süredir çalışan olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin BN düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Gerek sigara içen gerekse sigara içmeyen gruplar içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin BN düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,004$ ve $p=0,011$).

Ayrıca alkol kullanan olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin BN düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,007$). Fazla kilolu veya obez olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin BN düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$).

Çizelge 4.6. Kuaför ve kontrol grubunun idrar epitel hücrelerindeki KH ve KL anomalilerin anket verilerine göre dağılımı

	KH				KL		
	n	Ort±SS	Medyan [25-75]	$p^{\dagger}$	Ort±SS	Medyan [25-75]	$p^{\dagger}$
18-30 yaş				<0,001			0,259
<i>Kontrol</i>	23	23,04±8,30	22,00[19,00-27,00]		382,52±95,78	367,00[322,00-442,00]	
<i>Kuaför</i>	39	46,41±28,98	45,00[22,00-59,00]		416,51±122,69	441,00[343,00-509,00]	
>30 yaş				0,002			<0,001
<i>Kontrol</i>	33	25,36±17,66	19,00[14,00-33,50]		341,88±93,48	330,00[278,00-406,00]	
<i>Kuaför</i>	17	49,24±27,77	46,00[23,50-75,00]		487,35±92,82	486,00[456,00-551,50]	
≤10 yıl çalışan				<0,001			0,007
<i>Kontrol</i>	32	23,53±9,68	20,50[16,00-27,50]		361,75±83,65	358,00[315,25-426,25]	
<i>Kuaför</i>	30	47,57±30,85	44,00[26,25-64,25]		436,30±119,46	461,00[381,25-527,00]	
>10 yıl çalışan				0,017			0,007
<i>Kontrol</i>	16	28,06±22,59	18,50[14,25-35,00]		338,38±101,57	316,00[260,25-417,00]	
<i>Kuaför</i>	26	46,92±25,88	46,50[22,00-70,00]		440,00±119,20	468,00[359,25-511,50]	
Sigara içen				<0,001			0,004
<i>Kontrol</i>	25	24,48±17,08	20,00[14,50-27,00]		372,76±90,38	364,00[314,00-437,00]	
<i>Kuaför</i>	35	47,03±29,99	45,00[21,00-65,00]		437,23±119,75	466,00[345,00-524,00]	
Sigara içmeyen				<0,001			0,004
<i>Kontrol</i>	31	24,35±12,34	21,00[16,00-32,00]		347,13±99,78	354,00[283,00-430,00]	
<i>Kuaför</i>	21	47,67±26,24	40,00[27,00-74,50]		439,33±118,67	460,00[374,00-517,00]	
Alkol kullanan				<0,001			0,007
<i>Kontrol</i>	30	25,43±16,37	20,00[14,75-29,50]		380,47±91,75	370,00[315,00-434,50]	
<i>Kuaför</i>	41	52,20±29,16	49,00[31,00-70,00]		451,22±114,47	466,00[380,00-530,50]	
Alkol öyküsü (-)				0,134			0,055
<i>Kontrol</i>	26	23,23±12,22	20,00[15,75-30,50]		333,31±95,66	326,00[262,25-385,50]	
<i>Kuaför</i>	15	33,80±21,75	28,00[16,00-45,00]		401,93±124,92	406,00[268,00-506,00]	
BMI<25 kg/m ²				<0,001			0,089
<i>Kontrol</i>	16	23,25±8,87	20,50[19,25-29,00]		376,88±74,88	387,50 [314,50-439,00]	
<i>Kuaför</i>	34	52,18±30,52	48,50[28,00-72,00]		438,44±131,57	489,00[358,75-536,50]	
BMI≥25 kg/m ²				0,007			0,004
<i>Kontrol</i>	38	24,95±16,52	20,00[14,75-29,00]		357,76±100,52	357,00[292,50-427,75]	
<i>Kuaför</i>	22	39,68±23,44	32,00[18,75-54,50]		437,36±97,12	446,00[374,25-507,50]	

KH: karyohektik hücre; KL: karyolitik hücre. BMI: Vücut kitle indeksi, [†]Student's t testi, Bonferroni Düzeltmesine göre p<0,025 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ort: ortalama, SS: standart sapma

Çizelge 4.6'ya göre; 18-30 yaş grubu içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). 30 yaş üzeri olgularda da kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,002$). 10 yıl ve daha kısa süredir çalışan olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). 10 yıldan uzun süredir çalışan olgularda da kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,017$).

Gerek sigara içen gerekse sigara içmeyen gruplar içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Ayrıca alkol kullanan olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Gerek normal kilolu gerekse fazla kilolu veya obez olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin KH düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$ ve $p=0,007$). Yine çizelge 4.6'da KL düzeylerine bakacak olursak; 30 yaş üzeri olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin KL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0,001$). Gerek 10 yıl ve daha kısa süredir çalışan gerekse 10 yıldan uzun süredir çalışan alt gruplar içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin KL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,007$). Sigara içmeyen olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin KL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,004$).

Ayrıca alkol kullanan olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin KL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,007$). Fazla kilolu veya obez olgular içerisinde de kontrol grubuna göre kuaförlerin KL düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,004$).

Diğer alt gruplar içerisinde yapılan karşılaştırmalarda ise kontrol ve kuaför grubu arasında KL düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,025$).

Çizelge 4.7. Kuaför grubunda, mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu

	MÇi	BN	KK	KH	KL
BN					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,124				
<i>p-değeri</i> [†]	0,361				
KK					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,143	0,239			
<i>p-değeri</i> [†]	0,294	0,076			
KH					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,111	0,315	-0,018		
<i>p-değeri</i> [†]	0,416	0,018	0,894		
KL					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,037	-0,145	-0,225	0,114	
<i>p-değeri</i> [†]	0,785	0,286	0,095	0,404	
PK					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,205	0,280	0,207	0,454	0,158
<i>p-değeri</i> [†]	0,130	0,037	0,126	<0,001	0,245

[†]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

KH düzeyi arttıkça BN düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,315$ ve $p=0,018$). PK düzeyi ile KH düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,454$ ve $p < 0,001$). Diğer değişken çiftlerinin birbirleri arasında ise Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0,025$).

Çizelge 4.8. Kontrol grubunda, mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu

	MÇi	BN	KH	KL
BN				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,282			
<i>p-değeri</i> [†]	0,035			
KH				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,237	0,213		
<i>p-değeri</i> [†]	0,078	0,115		
KL				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,146	0,204	0,156	
<i>p-değeri</i> [†]	0,284	0,131	0,252	
PK				
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,027	-0,032	0,194	-0,091
<i>p-değeri</i> [†]	0,843	0,814	0,152	0,506

[†]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Söz konusu değişken çiftlerinin birbirleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,025$).

Çizelge 4.9. Tüm olgular içerisinde mikroçekirdek-sitom analizi verilerinin korelasyonu

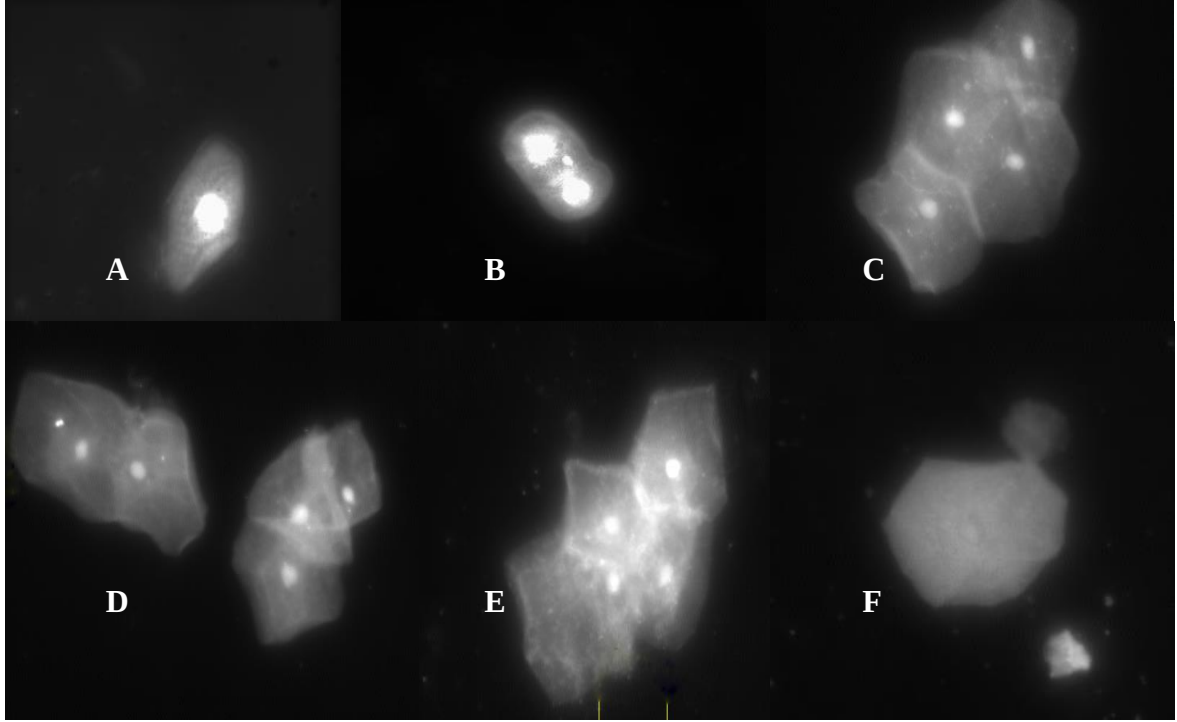
	MÇi	BN	KK	KH	KL
BN					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,127				
<i>p-değeri</i> [†]	0,181				
KK					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	-0,045	0,255			
<i>p-değeri</i> [†]	0,635	0,007			
KH					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,201	0,367	0,102		
<i>p-değeri</i> [†]	0,033	<0,001	0,284		
KL					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,168	0,096	-0,126	0,280	
<i>p-değeri</i> [†]	0,077	0,314	0,185	0,003	
PK					
<i>Korelasyon katsayısı</i>	0,003	0,334	0,227	0,457	0,186
<i>p-değeri</i> [†]	0,977	<0,001	0,016	<0,001	0,050

[†]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi.

KK düzeyi arttıkça BN düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,255$ ve $p=0,007$). KH düzeyi ile MÇi düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,201$ ve $p=0,033$). KH düzeyi arttıkça BN düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,367$ ve $p<0,001$). KL düzeyi ile KH düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,280$ ve $p=0,003$). PK düzeyi arttıkça BN düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,334$ ve $p<0,001$).

PK düzeyi ile KK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,227$ ve $p=0,016$). PK düzeyi arttıkça KH düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($r=0,457$ ve $p<0,001$). PK düzeyi ile KL düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,186$ ve $p=0,050$).

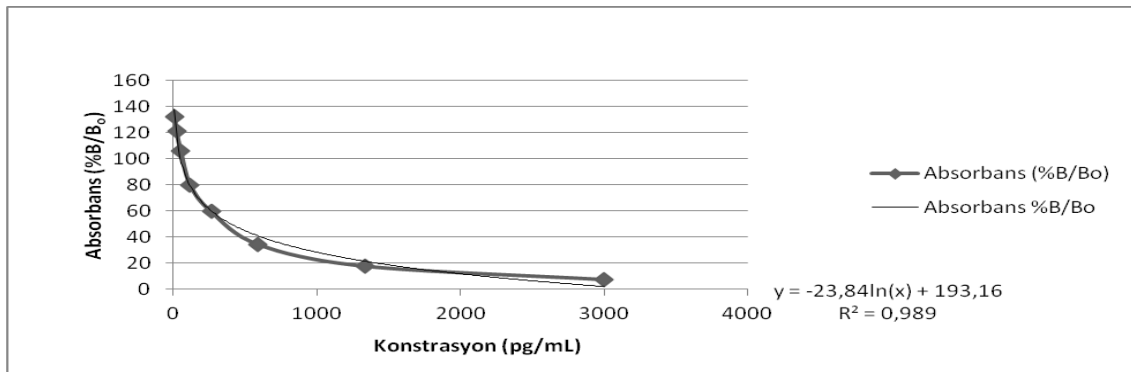
Diğer değişken çiftlerinin birbirleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,025$).



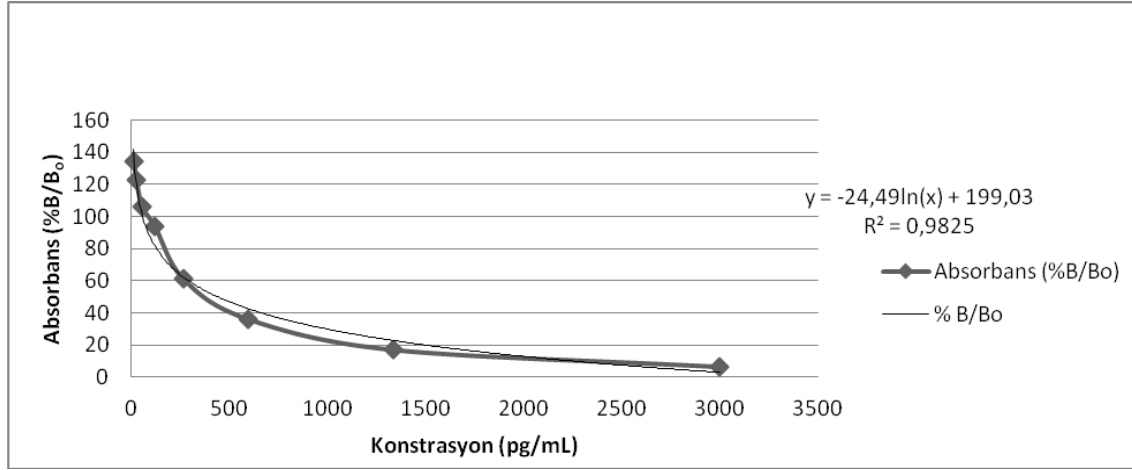
Şekil 4.1. Mikroçekirdek sitom analizinde tespit edilen hücre tipleri A: Ara hücre; B: Bazal hücre; C: Farklılaşmış hücre; D: Mikroçekirdekli hücre; E: Karyolitik ve farklılaşmış hücre; F: Karyolitik hücre.

4.3. İdrar Örneklerinde 8-OHdG Düzeylerine Ait Bulgular

İdrar örneklerindeki 8-OHdG düzeylerinin tespiti için valide edilmiş oksidatif DNA/RNA ELISA kiti kullanılarak yapılan ölçümün kalibrasyonuna ilişkin grafik kuaför grubu ve kontrol grubu olmak üzere Şekil 4.2 ve Şekil 4.3’ te, kalibrasyon tablosu ise Çizelge 4.10’da verilmiştir. Kalibrasyon grafiklerine ilişkin r^2 değeri kuaför grubu ve kontrol grubu olmak üzere sırası ile 0,989 ve 0,9821 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.2. Kuaför grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.3. Kontrol grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon eğrisi

Çizelge 4.10. Kuaför ve kontrol grubu idrarlarında 8-OHdG düzeylerinin tespiti için kullanılan kalibrasyon verileri

Kuaför grubu		Kontrol grubu	
Konstrasyon (pg/mL)	Absorbans (%B/Bo)	Konstrasyon (pg/mL)	Absorbans (%B/Bo)
3000,00	7,95	3000,00	6,65
1333,00	17,94	1333,00	17,26
592,60	34,46	592,60	36,38
263,40	59,76	263,40	61,23
117,10	80,09	117,10	94,21
52,00	106,26	52,00	106,29
23,10	121,09	23,10	123,01
10,30	132,37	10,30	134,70

%B/Bo: % örnek veya standart bağlanma / maksimum bağlanma.

Çizelge 4.11. Kuaför grubunun refraktometre ölçümleri ve sonuçlarının listesi

No	Refraktometre Ölçümleri				8-Ohdg Ölçümü (pg/ml)	8-Ohdg Ölçümü (ng/ml) Dilüsyon faktörü (x250)	Sonuç (ng/ml-SG)
	1. gün	2. gün	3. gün	Ortalama			
1.	1,0255	1,0209	1,0149	1,020	3240,56	810,14	706,53
2.	1,0233	1,0268	1,0232	1,024	3234,71	808,68	589,79
3.	1,0103	1,0051	1,0216	1,012	3224,41	806,10	1164,71
4.	1,0101	1,0074	1,0153	1,011	3233,09	808,27	1317,38
5.	1,0067	1,008	1,0052	1,007	3201,08	800,27	2149,87
6.	1,0084	1,0074	1,0208	1,012	3227,53	806,88	1178,58
7.	1,0138	1,0205	1,0137	1,016	3230,10	807,53	899,38
8.	1,0224	1,0255	1,023	1,024	3242,19	810,55	611,17
9.	1,0285	1,0285	1,0207	1,026	3219,68	804,92	553,81
10.	1,0234	1,0221	1,0197	1,022	3219,68	804,92	659,98
11.	1,0278	1,0215	1,0234	1,024	3152,93	788,23	579,63
12.	1,0279	1,0279	1,0231	1,026	3205,11	801,28	542,92
13.	1,0151	1,0152	1,0129	1,014	3233,22	808,31	1000,28
14.	1,0075	1,0117	1,0079	1,009	3205,52	801,38	1580,87
15.	1,0166	1,0209	1,0098	1,016	3229,83	807,46	912,61
16.	1,0256	1,0287	1,01	1,021	3171,65	792,91	659,24
17.	1,0256	1,0281	1,0381	1,031	3180,85	795,21	463,09
18.	1,0276	1,0281	1,0254	1,027	3187,27	796,82	525,25
19.	1,0071	1,0114	1,0109	1,010	3193,16	798,29	1451,58
20.	1,0265	1,0177	1,0137	1,019	3208,48	802,12	740,61
21.	1,0272	1,0275	1,0319	1,029	3194,63	798,66	493,03
22.	1,0178	1,0231	1,0234	1,021	3218,73	804,68	669,03
23.	1,0257	1,0217	1,0283	1,025	3230,10	807,53	570,28
24.	1,0124	1,0218	1,015	1,016	3194,63	798,66	867,81
25.	1,0253	1,029	1,028	1,027	3207,80	801,95	520,93
26.	1,0129	1,014	1,018	1,015	3213,87	803,47	956,65
27.	1,026	1,022	1,0234	1,024	3246,01	811,50	607,60
28.	1,0224	1,0232	1,0234	1,023	3191,55	797,89	618,19
29.	1,0072	1,0074	1,0071	1,007	3192,09	798,02	1966,00
30.	1,0214	1,0229	1,0086	1,018	3190,08	797,52	805,96
31.	1,0163	1,0187	1,018	1,018	3210,90	802,73	809,69
32.	1,0219	1,0232	1,0174	1,021	3225,09	806,27	689,65
33.	1,0061	1,0088	1,0081	1,008	3217,92	804,48	1869,89
34.	1,0084	1,0197	1,011	1,013	3257,75	814,44	1113,55
35.	1,0073	1,0105	1,006	1,008	3211,58	802,89	1803,48
36.	1,0239	1,0303	1,0313	1,029	3226,44	806,61	504,34
37.	1,0181	1,0076	1,0143	1,013	3215,35	803,84	1074,33
38.	1,0134	1,0128	1,0079	1,011	3218,46	804,62	1261,43
39.	1,0243	1,0128	1,0025	1,013	3221,70	805,43	1087,33
40.	1,0119	1,0187	1,0151	1,015	3210,36	802,59	938,87
41.	1,021			1,021	3237,16	809,29	686,74
42.	1,011	1,0219	1,0182	1,017	3244,10	811,02	848,48
43.	1,0104	1,021	1,0241	1,019	3270,22	817,55	787,50
44.	1,0196	1,019	1,023	1,021	3239,34	809,83	702,82
45.	1,0264	1,0142	1,0213	1,021	3217,38	804,34	694,67
46.	1,016	1,0201	1,0238	1,020	3259,66	814,92	727,30
47.	1,026	1,021	1,0283	1,025	3242,60	810,65	575,53
48.	1,0217	1,0157	1,0259	1,021	3230,51	807,63	682,08
49.	1,0081	1,0093	1,017	1,011	3241,65	810,41	1259,44
50.	1,0139	1,0066	1,0049	1,008	3222,92	805,73	1695,84
51.	1,0242	1,0199	1,019	1,021	3230,37	807,59	684,21
52.	1,02	1,0218	1,0165	1,019	3237,70	809,43	742,23
53.	1,0178	1,018	1,0218	1,019	3242,06	810,51	752,26
54.	1,016	1,016	1,0159	1,016	3256,52	814,13	908,63
55.	1,0174	1,0237	1,0268	1,023	3252,96	813,24	640,29
56.	1,017	1,019	1,0087	1,015	3197,85	799,46	956,14

Çizelge 4.12. Kontrol grubunun refraktometre ölçümleri ve sonuçlarının listesi

No	Refraktometre Ölçümleri				8-Ohdg Ölçümü (pg/ml)	8-Ohdg Ölçümü (ng/ml) Dilüsyon faktörü (x250)	Sonuç (ng/ml-SG)
	1. gün	2. gün	3. gün	Ortalama			
1.	1,0207	1,0235	1,0270	1,024	3276,63	819,16	615,06
2.	1,0248	1,0208	1,0330	1,026	3304,44	826,11	561,88
3.	1,0136	1,0140	1,0132	1,014	3289,63	822,41	1077,60
4.	1,0098	1,0153	1,0102	1,012	3300,66	825,17	1249,67
5.	1,0220	1,0247	1,0160	1,021	3332,76	833,19	710,40
6.	1,0048	1,0192	1,0090	1,011	3306,60	826,65	1339,17
7.	1,0124	1,0066	1,0038	1,008	3265,54	816,38	1914,21
8.	1,0116	1,0182	1,0115	1,014	3291,91	822,98	1065,29
9.	1,0112	1,2000	1,0268	1,079	3300,26	825,06	185,33
10.	1,0192	1,0139	1,0152	1,016	3306,87	826,72	915,04
11.	1,0104	1,0107	1,0113	1,011	3314,84	828,71	1367,37
12.	1,0186	1,0241	1,0250	1,023	3306,73	826,68	652,80
13.	1,0102	1,0094	1,0215	1,014	3293,26	823,31	1070,91
14.	1,0178	1,0192	1,0134	1,017	3284,66	821,17	871,02
15.	1,0120	1,0116	1,0186	1,014	3136,29	784,07	993,28
16.	1,0134	1,0135	1,0225	1,016	3297,97	824,49	892,25
17.	1,0226	1,0117	1,0173	1,017	3278,77	819,69	849,24
18.	1,0140	1,0183	1,0360	1,023	3325,69	831,42	650,77
19.	1,0028	1,0127	1,0205	1,012	3317,82	829,46	1231,74
20.	1,0142	1,0148	1,0146	1,015	3309,03	827,26	1014,34
21.	1,0238	1,0246	1,0245	1,024	3315,66	828,91	607,87
22.	1,0252	1,0259	1,0218	1,024	3329,90	832,48	610,48
23.	1,0200	1,0206	1,0233	1,021	3318,23	829,56	694,02
24.	1,0206	1,0156	1,0090	1,015	3315,52	828,88	980,35
25.	1,0252	1,0261	1,0256	1,026	3326,64	831,66	578,16
26.	1,0183	1,0180	1,0177	1,018	3302,41	825,60	817,35
27.	1,0217	1,0066	1,0126	1,014	3319,04	829,76	1084,57
28.	1,0194	1,0150	1,0048	1,013	3288,15	822,04	1121,08
29.	1,0102	1,0140	1,0106	1,012	3312,68	828,17	1272,24
30.	1,0207	1,0133	1,0197	1,018	3301,88	825,47	821,78
31.	1,0088	1,0146	1,0193	1,014	3305,38	826,35	1034,58
32.	1,0073	1,0131	1,0159	1,012	3309,70	827,43	1218,57
33.	1,0150	1,0118	1,0125	1,013	3292,85	823,21	1119,82
34.	1,0156	1,0191	1,0086	1,014	3311,46	827,87	1022,12
35.	1,0229	1,0154	1,0136	1,017	3329,49	832,37	857,39
36.	1,0133	1,0230	1,0190	1,018	3313,22	828,30	800,74
37.	1,0275	1,0279	1,0082	1,021	3319,45	829,86	697,55
38.	1,0087	1,0119	1,0132	1,011	3272,21	818,05	1293,88
39.	1,0199	1,0190	1,0178	1,019	3326,78	831,69	784,17
40.	1,0165	1,0104	1,0095	1,012	3293,39	823,35	1209,24
41.	1,0195	1,0136	1,0126	1,015	3302,82	825,70	965,91
42.	1,0194	1,0164	1,0188	1,018	3317,15	829,29	811,97
43.	1,0078	1,0080	1,0099	1,009	3304,17	826,04	1718,30
44.	1,0155	1,0166	1,0150	1,016	3139,24	784,81	890,78
45.	1,0041	1,0091	1,0190	1,011	3311,60	827,90	1374,52
46.	1,0129	1,0206	1,0159	1,016	3317,96	829,49	897,66
47.	1,0134	1,0064	1,0111	1,010	3311,60	827,90	1432,35
48.	1,0219	1,0285	1,0195	1,023	3341,07	835,27	638,82
49.	1,0170	1,0165	1,0162	1,017	3309,30	827,32	889,92
50.	1,0089	1,0037	1,0151	1,009	3295,41	823,85	1590,01
51.	1,0265	1,0292	1,0243	1,027	3319,04	829,76	554,49
52.	1,0268	1,0232	1,0299	1,027	3338,48	834,62	558,43
53.	1,0177	1,0188	1,0177	1,018	3333,17	833,29	821,91
54.	1,0084	1,0031	1,0121	1,008	3284,93	821,23	1860,30
55.	1,0106	1,0096	1,0089	1,010	3274,49	818,62	1503,90
56.	1,0084	1,0207	1,0159	1,015	3317,96	829,49	985,43

Çizelge 4.13. Kuaför ve kontrol grubu bireylerin idrar 8-OHdG düzeyleri

	Kuaför grubu (n= 56)	Kontrol grubu (n= 56)	<i>p</i> -değeri [†]
Ort±SS Medyan[25P-75P] (ng/ml)	805,17±5,80 805,58 [801,52- 809,40]	825,28± 8,98 826,99 [823,32- 829,49]	<0,001
Ort±SS Medyan[25P-75P] (ng/ml-SG)	908,21± 403,25 747,24 [623,72-1084,08]	1003,09± 327,09 973,13 [788,31-1216,24]	0,024

[†]Mann Whitney U testi. Ort: ortalama, SS: standart sapma

Kontrol grubuna göre kuaförlerin hem 8-OHdG ve 8-OHdG-SG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0,001$ ve $p=0,024$).

Çizelge 4.14. Kuaför ve kontrol grubu bireylerin anket verilerine göre 8-OHdG-SG düzeylerinin dağılımı

	n	Ortalama±SS	Medyan [25-75]	<i>p</i> [†]
18-30 yaş				0,055
<i>Kontrol</i>	23	953,91±321,78	871,02[697,55-1119,82]	
<i>Kuaför</i>	39	871,88±420,92	706,53[611,17-912,61]	
>30 yaş				0,645
<i>Kontrol</i>	33	1037,37±331,29	1010,36[819,57-1251,99]	
<i>Kuaför</i>	17	991,55±357,18	956,14[677,33-1212,07]	
≤10 yıl çalışan				0,019
<i>Kontrol</i>	32	1041,23±359,98	997,90[724,85-1245,19]	
<i>Kuaför</i>	30	877,72±429,60	700,60[616,43-909,63]	
>10 yıl çalışan				0,437
<i>Kontrol</i>	16	999,65±320,51	952,56[793,61-1256,49]	
<i>Kuaför</i>	26	943,38±375,84	919,13[642,44-1126,34]	
BMI<25 kg/m ²				0,119
<i>Kontrol</i>	16	990,93±270,46	906,35[823,33-1187,20]	
<i>Kuaför</i>	34	886,69±359,78	747,24[648,98-1077,58]	
BMI≥25 kg/m ²				0,192
<i>Kontrol</i>	38	1003,01±357,85	973,13[696,67-1241,87]	
<i>Kuaför</i>	22	941,46±469,65	756,24[603,15-1198,79]	
Gen hastalık (+)				0,190
<i>Kontrol</i>	19	1056,18±343,99	1014,34[817,35-1218,57]	
<i>Kuaför</i>	15	941,10±404,45	848,48[659,24-1113,55]	
Gen, hastalık (-)				0,030
<i>Kontrol</i>	35	982,46±325,05	892,25[710,40-1249,67]	
<i>Kuaför</i>	32	868,50±418,86	698,75 [582,17-989,37]	
Düzenli ilaç (+)				>0,999
<i>Kontrol</i>	10	915,23±285,52	855,85[631,08-1236,22]	
<i>Kuaför</i>	5	986,11±471,05	867,81[679,93-1351,43]	
Düzenli ilaç (-)				0,016
<i>Kontrol</i>	46	1022,19±335,22	989,36[796,60-1211,57]	
<i>Kuaför</i>	51	900,57±400,57	740,61[618,19-1087,33]	

Çizelge 4.14 (devam). Kuaför ve kontrol grubu bireylerin anket verilerine göre 8-OHdG-SG düzeylerinin dağılımı

	n	Ortalama±SS	Medyan [25-75]	p†
Az enerji gerektiren				0,120‡
<i>Kontrol</i>	33	1050,94±337,15	985,43[819,63-1240,71]	
<i>Kuaför</i>	34	989,82±461,68	829,09[649,54-1198,79]	
Orta derecede enerji gerektiren				0,012‡
<i>Kontrol</i>	9	1061,02±338,90	1014,34[798,07-1385,76]	
<i>Kuaför</i>	7	686,24±98,86	689,65[611,17-727,30]	
Yüksek enerji gerektiren				0,813‡
<i>Kontrol</i>	14	853,06±264,16	846,40[631,74-1024,09]	
<i>Kuaför</i>	15	826,79±290,33	686,74[542,92-1113,55]	
Şahsi Araç				0,194‡
<i>Kontrol</i>	29	1021,78±330,72	686,74[542,92-1113,55]	
<i>Kuaför</i>	13	891,92±329,56	686,74[542,92-1113,55]	
Toplu taşıma				0,120‡
<i>Kontrol</i>	20	1009,15±356,06	965,91[816,88-1251,99]	
<i>Kuaför</i>	37	891,16±391,30	787,50[667,48-1119,52]	
Yaya				0,836‡
<i>Kontrol</i>	7	908,35±237,82	857,39[710,40-1121,08]	
<i>Kuaför</i>	6	1048,62±631,76	810,48[501,51-1820,08]	
Et ağırlıklı diyet				0,087¶
<i>Kontrol</i>	16	999,44±377,92	935,57[663,11-1312,31]	
<i>Kuaför</i>	10	730,29±179,01	689,44[578,60-909,63]	
Karışık diyet				0,201¶
<i>Kontrol</i>	38	997,84±315,37	940,48[805,02-1143,12]	
<i>Kuaför</i>	40	967,38±447,14	807,83[659,43-1175,11]	

BMI: Vücut kitle indeksi, †Mann Whitney U testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ‡Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, ¶Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,01$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ort: ortalama, SS: standart sapma

18-30 yaş grubu içerisinde kontrol ve maruziyet grubu arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,055$). 30 yaş üzeri olgularda da kontrol ve maruziyet grubu arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,645$). 10 yıl ve daha kısa süredir çalışan olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin 8-OHdG-SG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,019$). Beden kitle indeksi sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet grubu arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,025$). Genetik hastalık öyküsü olan ve olmayan bireyler içerisinde de kontrol ve maruziyet grubu arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,025$). Düzenli ilaç kullanan olgular içerisinde kontrol ve maruziyet grubu arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden

istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,999$), düzenli ilaç kullanmayan olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin 8-OHdG-SG düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,016$). Orta derecede enerji gerektiren aktivitelere sahip olgular içerisinde kontrol grubuna göre kuaförlerin 8-OHdG-SG düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0,012$). Diğer aktivite düzeyleri sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet grupları arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$). İşyerine ulaşım şekli sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet grupları arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,0167$). Beslenme alışkanlığı sabit tutulduğunda da kontrol ve maruziyet grupları arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,01$). Et ağırlıklı ve karışık beslenenlerin dışındaki diğer beslenme alışkanlıklarına sahip olanların sayısı yetersiz olduğundan söz konusu alt gruplar içerisinde kıyaslama yapılmamıştır.

Çizelge 4.15. Sigara ve alkol öyküleri sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri

	n	Ort±SS	Medyan [25-75]	p [†]
Sigara içmeyen				0,165 [‡]
<i>Kontrol</i>	31	1039,69±293,23	985,43[821,91-1218,57]	
<i>Kuaför</i>	21	953,11±410,43	805,96[612,90-1260,43]	
Sigara içen				0,297 [‡]
<i>Kontrol</i>	25	957,70±365,83	889,92[626,94-1171,58]	
<i>Kuaför</i>	35	881,26±402,45	742,23[640,29-956,65]	
1-10 adet/gün				0,776 [¶]
<i>Kontrol</i>	13	933,68±350,00	811,97[645,81-1219,14]	
<i>Kuaför</i>	11	1079,88±575,79	809,69[640,29-1580,87]	
11-20 adet/gün				0,255 [¶]
<i>Kontrol</i>	7	987,12±463,92	980,35[610,48-1272,24]	
<i>Kuaför</i>	14	787,10±298,15	724,38[574,22-875,70]	
>20 adet/gün				0,371 [¶]
<i>Kontrol</i>	5	978,97±329,66	906,35[823,33-1187,20]	
<i>Kuaför</i>	10	794,62±211,50	739,78[630,72-967,55]	
Alkol öyküsü (-)				0,301 [‡]
<i>Kontrol</i>	26	1047,85±263,95	1012,35[820,67-1236,22]	
<i>Kuaför</i>	15	1049,67±510,43	848,48[694,67-1261,43]	
Alkol kullanan				0,162 [‡]
<i>Kontrol</i>	30	964,30±373,49	894,96[641,84-1112,84]	
<i>Kuaför</i>	41	856,45±349,50	742,23[598,70-978,46]	
Ayda 1				N/A
<i>Kontrol</i>	-	-	-	
<i>Kuaför</i>	5	661,12±160,18	589,79[539,94-817,96]	
Haftada 1				0,425 [§]
<i>Kontrol</i>	14	969,24±368,66	975,67[641,57-1112,84]	
<i>Kuaför</i>	15	851,44±262,54	809,69[659,98-1074,33]	
Haftada 1-3 kez				0,784 [§]
<i>Kontrol</i>	13	1018,32±408,32	897,66[632,92-1403,44]	
<i>Kuaför</i>	10	1069,23±456,87	852,67[723,93-1483,91]	
Haftada 3+				>0,999 [§]
<i>Kontrol</i>	3	707,17±143,71	710,40[561,88-849,24]	
<i>Kuaför</i>	11	758,63±345,05	640,29[570,28-912,61]	

Ort: Ortalama, SS:Standart sapma, [†]Mann Whitney U testi, [‡]Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, [¶]Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0125$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, [§]Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,010$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sigara ve alkol öyküleri sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 4.16. Çay ve kahve tüketim alışkanlıkları sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri

	n	Ort±SS	Medyan [25-75]	$p^{\dagger}$
Kahve içmeyen				0,093 [‡]
<i>Kontrol</i>	25	1008,20±335,31	897,66[792,46-1229,46]	
<i>Kuaför</i>	14	920,18±556,94	629,24[546,67-1198,06]	
Kahve içen				0,121 [‡]
<i>Kontrol</i>	31	998,97±325,83	985,43[710,40-1218,57]	
<i>Kuaför</i>	42	904,21±346,01	769,88[678,82-1077,58]	
1 fincan/gün				0,042 [¶]
<i>Kontrol</i>	12	961,07±254,15	939,76[735,79-1074,52]	
<i>Kuaför</i>	26	795,35±202,24	723,57[666,77-919,18]	
≥2 fincan/gün				0,781 [¶]
<i>Kontrol</i>	19	1022,91±368,65	985,43[615,06-1231,74]	
<i>Kuaför</i>	16	1081,11±452,93	949,83[702,83-1515,00]	
Çay içmeyen				0,088 [‡]
<i>Kontrol</i>	6	886,15±233,84	905,55[671,42-1120,14]	
<i>Kuaför</i>	9	666,88±117,24	686,74[562,05-773,29]	
Çay içen				0,143 [‡]
<i>Kontrol</i>	50	1017,12±335,61	973,13[805,02-1236,22]	
<i>Kuaför</i>	47	954,42±422,44	848,48[640,29-1164,71]	
1 fincan/gün				0,904 [¶]
<i>Kontrol</i>	11	926,63±228,82	915,04[811,97-1077,60]	
<i>Kuaför</i>	16	995,48±448,00	888,22[625,63-1303,40]	
≥2 fincan/gün				0,123 [¶]
<i>Kontrol</i>	39	1042,65±358,36	993,28[784,17-1272,24]	
<i>Kuaför</i>	31	933,22±414,63	752,26[640,29-1113,55]	

[†]Mann Whitney U testi, [‡]Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, [¶]Bonferroni Düzeltmesine göre $p<0,0167$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ort: ortalama, SS: standart sapma.

Çay ve kahve tüketim alışkanlıkları sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesine istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir ($p>0,025$).

Benzer şekilde çay ve kahve tüketim sıklıkları sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet gruplarına göre 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda Bonferoni düzeltmesine istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmemiştir ($p>0,0167$).

Çizelge 4.17. Kuaför grubunda günlük çalışma süresi ve mesleki çalışma süresi ile MÇi, BN, KK, KH, KL, PK ve 8-OHdG-SG değerleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Günlük çalışma süresi (saat)		Mesleki çalışma süresi (yıl)	
	Korelasyon katsayısı	p-değeri [†]	Korelasyon katsayısı	p-değeri [†]
MÇi	-0,127	0,351	0,032	0,818
BN	-0,056	0,681	-0,160	0,239
KK	0,156	0,251	-0,209	0,122
KH	0,194	0,152	-0,016	0,908
KL	-0,160	0,238	0,116	0,395
PK	0,057	0,676	0,041	0,762
8-OHdG-SG	-0,202	0,136	0,185	0,172

[†]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Günlük çalışma süresi ile MÇi, BN, KK, KH, KL, PK ve 8-OHdG-SG değerleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p > 0,025$). Mesleki çalışma süresi ile MÇi, BN, KK, KH, KL, PK ve 8-OHdG-SG değerleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p > 0,025$).

Çizelge 4.18. Kuaför grubunda MÇi, BN, KK, KH, KL, PK düzeyleri ile 8-OHdG-SG ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	Korelasyon katsayısı	p-değeri [†]
MÇi	0,068	0,617
BN	-0,047	0,731
KK	0,237	0,079
KH	-0,162	0,233
KL	0,015	0,914
PK	-0,072	0,600

[†]Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi, Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,025$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

8-OHdG-SG düzeyleri ile MÇi, BN, KK, KH, KL, PK ölçümleri arasında Bonferroni Düzeltmesine göre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($p > 0,025$).

4.4. İş Yeri Ortamında Formaldehit, Etil Asetat ve Aseton Düzeylerine Ait Bulgular

Araştırmamız kapsamında, Mersin ilinde faaliyet gösteren kuaförlerin çalışma alanlarında ve söz konusu bu kimyasallara maruz kalmadığı bilinen büro işi yapan bireylerin (kontrol grubu) çalışma alanlarında ortam ölçümleri gerçekleştirildi. Ölçümler Gastec pompası ve her kimyasala özgü, üzerinde kontrasyon çizgilerinin bulunduğu dedektör tüpleri ile

yapılmıştır. Kullanılan dedektör tüplerine ait özellikler Çizelge 4.19’de gösterilir iken, kuaför ve kontrol grubu örneklerinin toplandığı işyerlerindeki ortam ölçüm verileri ise Çizelge 4.20 ve 4.21’de verilmiştir.

Çizelge 4.19. Ortam ölçümlerinde kullanılan dedektör tüplerinin özellikleri

Dedektör Tüpü	Konstrasyon Aralığı (ppm)	Örnekleme Zamanı (dakika)	Renk Değişimi	Reaksiyon Oluşumu
Formaldehit	0,1-5	1,5	Sarı→ Kırmızımsı kahverengi	$3\text{HCNO} + (\text{NH}_2\text{OH})_3\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{H}_3\text{PO}_4$ $\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{Baz} \rightarrow \text{Fosforik Asit Tuzu}$
Aseton	50-4000	2	Sarı→ Kırmızı	$3\text{CH}_3\text{COCH}_3 + (\text{NH}_2\text{OH})_3\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{H}_3\text{PO}_4$ $\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{Baz} \rightarrow \text{Fosfat}$
Etil Asetat	20-800	4	Sarı→Kırmızımsı kahverengi→ Soluk mavi	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 + \text{Cr}^{6+} + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow \text{Cr}^{3+}$

Çizelge 4.20. Kuaförlerin çalışma ortam ölçümleri

İşyeri Kodu	Çalışan birey sayısı	Formaldehit (ppm)		Etil Asetat (ppm)	Aseton (ppm)
		BKT öncesi	BKT sırasında		
İş yeri No.1	8	<0,1	2-3 arasında	400-600 arasında	<50
İş yeri No.2	7	<0,1	2-3 arasında	600-800 arasında	<50
İş yeri No.3	3	1-2,0*	0,5-1 arasında	<20	<50
İş yeri No.4	4	1-2,0	0,5-1 arasında	<20	<50
İş yeri No.5	4	<0,1	0,2-0,5 arasında	100-200 arasında	<50
İş yeri No.6	5	<0,1	0,2-0,5 arasında	100-200 arasında	<50
İş yeri No.7	1	<0,1	0,2-0,5 arasında	<20	<50
İş yeri No.8	4	<0,1	0,2-0,5 arasında	100-200 arasında	<50
İş yeri No.9	5	<0,1	0,5-1 arasında	100-200 arasında	<50
İş yeri No.10	7	<0,1	0,2-0,5 arasında	400-600 arasında	<50

BKT: Brezilya keratin uygulaması. *Bu ölçümün yapıldığı ortamda gün içerisinde birden fazla brezilya fönü uygulanmıştır.

Çizelge 4.21. Kontrol grubu çalışma ortam ölçümleri

İşyeri Kodu	Çalışan birey sayısı	Formaldehit (ppm)	Etil Asetat (ppm)	Aseton (ppm)
İş yeri No.1	10	<0,1	<20	<50
İş yeri No.2	10	<0,1	<20	<50
İş yeri No.3	4	<0,1	<20	<50
İş yeri No.4	6	<0,1	<20	<50
İş yeri No.5	3	<0,1	<20	<50
İş yeri No.6	6	<0,1	<20	<50
İş yeri No.7	5	<0,1	<20	<50
İş yeri No.8	4	<0,1	<20	<50
İş yeri No.9	2	<0,1	<20	<50
İş yeri No.10	6	<0,1	<20	<50

5. TARTIŞMA

Ülkemizdeki kadın ve erkek kuaför sayısını [3] dikkate alarak, her iş yerinde en az 2 kişi çalıştığı varsayıldığında yaklaşık 160.000 bireyin mesleki olarak yüzlerce kimyasal etkene potansiyel maruziyetleri söz konusudur. Kuaförler, saç boyalarında bulunan potansiyel zararlı kimyasallara kronik olarak maruz kalmaktadır. Toksisite açısından riskli bazı kimyasal ajanların kullanımı 30 yıl önce kaldırılmış olmasına rağmen bu yasaktan sonra yapılan çalışmalarda kanser risk artışında kısmen veya tamamen yavaşlama görüldüğüne dair bir veri bulunmamaktadır [199]. IARC'nin yaptığı değerlendirmede kuaförlük mesleği, mesane kanseri risk verileri esas alındığında Grup 2A (insanda muhtemelen karsinogenik) da yer almaktadır. Ayrıca kuaförde çalışan işçilerin ortamında 5000'den fazla kimyasalın bulunduğu ve 1980'den sonra saç boyaları içeriğindeki bazı aromatik aminlerin kullanımının yasaklanması nedeniyle, 1980'den önce ya da sonrası çalışanları için mesane kanser riskinin benzer olup olmadığı konusunun tartışmalı olduğu ifade edilmektedir. 2011-2015 yılları arasında yapılan çalışmalarda Türkiye ve diğer bazı ülkelerdeki saç boyası örnekleri ve saç perma çözeltilerinde yasak olmasına rağmen karsinogenik özellikli orto- toluidin kimyasalının tespit edilmesi [13,14], ABD ve diğer çeşitli ülkelerde, 'formaldehit içermez' etiketi ile satılan BKT ve benzer ürünlerin, kabul edilemeyen yüksek değerlerde karsinogenik etkili formaldehit içermesi [15,16] konunun önemini giderek arttırmaktadır.

Kuaförlerin maruz kaldığı kozmetiklerin genellikle diğer kimyasallar için gerekli olan etiketleme bilgilerinden muaf tutulması, maruz kalan kişilerde oluşabilecek potansiyel tehlikeyi arttırabilir [200]. Kuaförlerin maruz kaldığı bu kimyasal etkenlerin çeşitli toksik etkileri (irritasyon, allerji, astım, üreme sisteminde toksik etkiler, karsinogenik ve mutajenik etki gibi) göz önüne alındığında bu meslek grubu, maruziyet açısından '**risk**' grubunu oluşturmaktadır. Kuaför salonlarında havalandırma sisteminin iyileştirilmesi ve çalışma ortamında potansiyel kanserojenlere maruziyeti azaltmaya yönelik hijyen önlemlerinin uygulanması riski azaltabilir [48]. Kuaförlük mesleği ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışma sayısı fazla çok fazla olmamakla birlikte çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar ve özellikleri Çizelge 5.1'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. Kuaför meslek grubu ile çeşitli ülkelerde yapılmış çalışmalar

Çalışma Türü	Yapıldığı Ülke	Referans
Meta Analiz	İspanya	Takkouche vd. 2009 [48]
Meta Analiz	Almanya	Harling vd. 2017 [201]
Sağlık Değerlendirmesi	Fransa	Deschamps vd. 2014 [26]
Genotoksisite (SCE, Ames ve Komet yöntemleri)	Türkiye (Ankara)	Sardaş vd. 1997 [51]
Genotoksisite (Komet yöntemi)	Brezilya	Galiotte vd. 2008 [53]
Genotoksisite (bukkal-sitom analizi)	Brezilya	Rickes vd. 2010 [54]
Genotoksisite (telomer uzunluğu ve DNA metilasyonu)	İsveç	Li vd. 2016 [55]
Genotoksisite (bukkal-MÇ yöntemi)	Türkiye (Aydın)	Aslantürk vd. 2017 [56]
Genotoksisite (bukkal-MÇ ve nükleer alterasyon ölçümü)	Brezilya	Carlin vd. 2013 [202]
Ortam Ölçümü (CO, CO ₂ , nem, sıcaklık, organik çözücüler)	İspanya	Ronda vd. 2009 [30]
Fiziksel Faktörler	Türkiye (İzmir)	Evcı vd. 2007 [203]
Biyomaruzyet Ölçümü (orto-meta toluidin)	İsveç	Johansson vd. 2014 [14]
Kesitsel Çalışma (Formaldehit)	Brezilya	Andrade vd. 2018 [34]
Ortam Ölçümü (Formaldehit)	Brezilya	Pexe vd. 2019 [204]
Kimyasal Tespiti (Patch testi-Alerjenler)	Almanya	Uter vd. 2007 [205]
Ortam Ölçümü (Formaldehit, uçucu organik çözücüler, ozon, CO ₂)	Atina	Tsigonias vd. 2010 [28]
Ortam Ölçümü (Formaldehit, uçucu organik çözücüler, Ftalat esterleri, CO ₂)	Tayvan	Chang vd. 2018 [37]
Derleme (uçucu organik çözücüler, endokrin bozucular)	Amerika	Quiros-Alcala vd. 2019 [27]

2009 yılında büyük çoğunluğu ABD ve Avrupa'da (Japonya ve Yeni Zelanda hariç) yapılan çalışmaların dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında kuaförlerin kanser riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada risk artışının büyüklüğünün birçok anatomik bölgede (%62 çoklu miyelom; %52 larinks %30 mesane ve %27 akciğer) önemli olduğundan bahsedilmiştir. Farklı anatomik bölgelerdeki

kanserlerdeki (solunum, dermatolojik, sistemik, mesane ve akciğer) risk artışının çoklu maruziyet yollarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [48]. Kuaförlük, mesleki astım riskini de beraberinde getirmektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışma ile, kuaförlerin yaptıkları işlerin solunum sağlığı üzerinde kesin bir etkisinin olduğu ve işyerindeki maruziyetin kendi hesabına çalışan kuaförlerin ücretli çalışanlara göre 3 kat daha fazla rinit ve solunum semptomları ve iki kat daha fazla kas-iskelet sistemi yaralanmaları açığa çıkardığı bulunmuştur [26].

Mesleki cilt hastalıklarının hem birey (işlevsel, finansal ve psikososyal) bazında hem de genel olarak toplum için önemli etkileri vardır. Çeşitli kimyasallara mesleki olarak maruz kalmasının bir sonucu olarak kuaförlerin dermatit riski altında olduğu kabul edilmektedir. Bu durum, kuaförlerin hastalıklarından dolayı mesleğini erken terk etmelerine neden olabilmektedir [48]. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığına bağlı Çalışma ve Sosyal Güvenlik Eğitim ve Araştırma Merkezi (ÇASGEM) tarafından meslek hastalıkları konusunda hazırlanan raporda Türkiye’de mesleki deri hastalıklarının en sık görüldüğü meslekler arasında kuaförlere yer verilmiştir [206].

Ülkemizdeki tüm ölümlerin %20’sinin kanser nedeniyle olduğu bilinmektedir. Sağlık Bakanlığının 2014 yılı verilerine göre erkeklerde görülen ilk 4 kanser türü sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal ve mesane kanserleridir. Tüm kanser verilerimizde mesleki kanserlerin payının ne olduğu konusunda elimizde güvenli bir veri bulunmamaktadır [207]. Mesleki maruziyete bağlı kanserlerin önlenabilir olduğu bilinmektedir. Moleküler epidemiyoloji, mesleki kanserlerin önlenmesinde önemli bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda insanlarda yapılan biyoizleme ya da analitik epidemiyolojik çalışmalarda çeşitli biyogöstergelerin kullanımı öngörülmektedir [208].

Çalışmamızda Mersin ilinde kuaför olarak çalışan bireylerin mesleki genotoksisite riski idrar örneklerinde oksidatif DNA hasarı ve MÇ-sitom analiz yöntemleri ile araştırılmıştır. Ayrıca idrar örneklerinin toplandığı kuaför salonlarında ve kontrol grubunun çalışma ortamlarında formaldehit, etil asetat ve aseton miktarları ölçülmüştür. Kuaför ve kontrol grubu arasında doğru bir karşılaştırma yapılabilmesi adına yapılan güç analizi sonucuna dayanarak örneklem büyüklüğü en az 54 olarak belirlenmiş ve çalışmamız her iki grupta da 56 bireyden idrar örneği alınarak tamamlanmıştır. Bireylerden yeterli sayıda epitel hücresi elde edebilmek için her bireyden en az 300 ml idrar örneği toplanması gerekmektedir

[128]. Yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda, bireylerden yeterli sayıda epitel hücresi elde edebilmek için her bireyden ardışık 3 gün boyunca idrar örneği toplanmıştır. Ayrıca idrar örneği toplanan her bireye anket uygulanarak demografik bilgiler elde edilmiştir.

Anket verilerine dayanarak, kuaförlerin %96,4'ü saç boyama işleminde; %96,3'ü ise Brezilya fönü uygulaması sırasında eldiven kullanmakta iken; 1999 yılında İskandinav ülkelerinde yapılan bir çalışmada kuaförlerin üçte birinin saç boyama işlemi yaparken eldiven kullandığı bulunmuştur [209]. Kuaförler arasında sigara tüketiminin genel popülasyona oranla daha fazla olduğuna dair veriler olmasına rağmen tütün tüketimine göre ayarlanan çalışmalar sınırlandırıldığında kuaför mesleği ve kanser arasındaki ilişki büyüklüğünün azaldığı görülmektedir [210,53]. Bizim çalışmamızda ise kuaförlük mesleği yapan bireylerin %62,5'nin sigara kullandığı görülmektedir. Kuaförlerin alkol tüketimi ve bu durumun kanser ile ilişkisine bakıldığında, yapılan çalışmalarda kuaförlerin alkol tüketiminin düşük olduğu ve alkol ile kanser ilişkisinin karşılaştırmasının uygun olmadığı düşünülmektedir [48]. Bu bilginin aksine bizim çalışmamızın anket verilerine göre kuaförlerin %73,2'si alkol tüketmektedir. Kuaförlerin mesleki maruziyet ve kanser ilişkisini genotip ve fenotip (N-asetiltransferaz-2 (NAT2) fenotipi, NAT1 10 aleli, mesane kanseri ve non-Hodgkin lenfoma) faktörler etkileyebilir [211,212]. Bu yüzden çalışmamızda kuaförlere genetik rahatsızlıkları da sorulmuş kuaförlerin %33,9'u genetik rahatsızlığa sahip olduğunu söylerken %3,6'sı bilmediğini dile getirmiştir. Kuaförlerin olası kanser riskinin genetik rahatsızlıklarla olan ilişkisinin araştırılması için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada yer alan kuaför çalışanları ve kontrol grubunda yer alan ofis çalışanlarının tamamı erkek bireyler olduğu için, cinsiyet ile genotoksik hasar arasındaki ilişki bu çalışma kapsamında değerlendirilmemiştir.

İdrar epitelinde MÇ –sitom analizi

İdrar epitelinde MÇ-sitom analizi değerlendirilirken kadın bireylerden kaynaklanan servikal orijinli epitel hücrelerin sonucunu etkilememesi [118] için sadece erkek bireylerle çalışılmıştır. Kuaför çalışanları ve ofis çalışanlarının tamamı Mersin'de yaşamını sürdüren bireyler olduğu için yaşanan şehir ile genotoksik hasar ilişkisi bu çalışma kapsamında

değerlendirilmeyen kriterlerdendir. Mesleki genotoksisite riskinin belirlenmesinde kullanılan idrar epitelinde MÇ/MÇ-sitom analizi birçok meslek grubunda uygulanmasına rağmen kuaförlerin mesleki genotoksisite riskinin değerlendirilmesinde bu yöntemin kullanıldığı ulusal ve uluslararası henüz herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Asentrik kromozom ve kromatid parçalarından ya da kromozomal kırıklar sonucu ortaya çıkan MÇ sıklıkları, insan biyoizleme çalışmalarında genetik hasarın saptanmasında giderek artan biçimde kullanılmaktadır. Periferik lenfositlerdeki MÇ sıklığının kanser riskindeki artışla ilişkili olduğu bilinmektedir [212].

Ancak insandaki kanser oluşumlarının %90'dan fazlasının epitel orijinli olduğu bilindiği için, araştırmacılar yanak, dil, burun, balgam ve idrar kesesinden kaynaklanan eksfoliyat epitel hücrelerinde de genetik hasarların ölçülebileceğini ortaya koymuşlardır. Epitel hücrelerin girişimsel olmayan yöntemlerle insanlardan elde edilebilmesi ve herhangi bir kültür işlemi gerektirmemesi araştırmacılara önemli bir avantaj sağlamaktadır. Pek çok çalışmada lenfositlerdeki MÇ sıklığı ile yanak epitel hücrelerindeki MÇ sıklığı arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir [129,155, 73, 213-215]. Son yıllarda MÇ oluşumunun yanı sıra diğer çekirdek anomalileri de; nükleer tomurcuk, gen amplifikasyonları göstergesi olarak, binükleer hücreler, sitokinetik hasar göstergesi olarak, kondens kromatin, karyohektik, piknotik ve karyolitik hücreler, hücre ölümü göstergesi olarak aynı anda analiz edilebilmektedir. Bu çekirdek anomalilerinin genotoksik/sitotoksik etkiler konusunda yararlı ek bilgiler sağladığı ortaya konmuştur. MÇ-sitom analizi olarak da adlandırılan bu yöntem periferik lenfositler ve yanak epitel hücrelerinde standardize edilerek başarı ile uygulanmaktadır.

İdrar orijinli hücrelerde de MÇ sıklıklarının yaşam tarzı (sigara içme gibi), içme suyundaki kirlilikler (arsenik gibi), mesleki maruziyet (tarım ilaçları, deri tabaklama işi, lastik ve boya endüstrisi çalışanları gibi), çeşitli hastalık (Bloom sendromu, Şistozomiyaz, Ataksi-Telanjiyektazi, kronik idrar yolu enfeksiyonu, üroteliyal ve tekrarlayan üroteliyal kanser vakaları, servikal kanser vakaları gibi) durumlarındaki etkisinin araştırıldığı bilinmektedir. İdrar epitel hücrelerinde MÇ-sitom analizi konusunda ise radyasyon kirliliği olan bölgede yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır [146]. İdrar epitel hücrelerinde şimdiye kadar yapılmış çalışmalar Çizelge 5.2'de verilmiştir. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde, MÇ sıklıklarının, bireylerde genetik hasar sonucu ortaya çıkan advers sağlık etkilerini teşhis

etmede ümit verici bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra idrar epitel hücrelerinde yapılan MÇ-sitom analizinin mesane kanserinin teşhisi ve hastalığın izlenmesinde uygun bir araç olabileceği ve daha ekonomik olabileceği önerilmektedir [120,139].

Mesane kanserinin teşhisinde güvenilir biyogöstergelerin geliştirilmesi, bu kanser tipinin gelişmekte olan ülkelerde arttığı göz önüne alındığında özellikle önem taşımaktadır. İdrar epitel hücrelerinde MÇ sıklığının mesane kanseri dışında diğer tip kanserlerin gelişim riskini yansıtıp yansıtmadığı henüz bilinmemektedir. Bu nedenle, idrar epitel hücrelerinde uygulanan MÇ-sitom analiz yönteminde, lenfositler ve yanak epiteli hücrelerinde olduğu gibi standardize edilerek (DNA-spesifik boya kullanımı, ölçümü yapılan hücre sayıları vb. gibi) valide edilmesinin önemli olduğu ifade edilmektedir.

Çizelge 5.2. Çevresel ve mesleki maruziyeti olan gruplarda yürütülen sitogenetik çalışmalarda eksfoliye idrar epitel hücrelerinin kullanımı

Çalışma grubu (N) (Erkek/kadın)	Ölçülen parametre	Sayılan hücre sayısı (Birey başına)	Kullanılan boya	Sonuç	p değeri	Referans
Sigara içenlerde ♀ 12 sigara içen/12 kontrol	MÇ	3000	Schiff's reaktifi Fast green	MÇ sıklığı ↗	p=0,001	Realı vd. 1987 [139]
Şistozomiyaz ♂ 66 maruziyet /66 kontrol	MÇ	500	Feulgen Fast green	MÇ sıklığı ↗	p <0,0001	Rosin vd. 1994 [207]
Mobilya endüstrisi çalışanları ♂ 18 çalışan/43 kontrol	MÇ	-	-	MÇ sıklığı ↘	p>0.05	Yılmaz vd. 1995 [218]
Sigara içenlerde ♂ 23 sigara içen/20 kontrol	MÇ	500	Feulgen Fast green	MÇ sıklığı ↗ *Toplanan örneklerin %28,6'sı sayılamadı	p<0,001	Burgaz vd. 1995 [140]
MÇ kinetiği 4 sağlıklı ♀ -6 gün boyunca	MÇ	1000	Giemsa	MÇ sıklığı; örnekleme zamanına göre değişmemektedir.	p<0,001	Lehucher-Michel vd. 1996 [129]
Kronik mesane iltihabı olan kateterize hastalar 29 hasta (10 ♂-19 ♀) 26 aynı yaştaki kateterize olmayan kontrol ♂	MÇ	500	Schiff's reaktifi Fast green	MÇ sıklığı ↗	p=0,013	Hofseth vd. 1996 [141]
İçme sularında arsenik maruziyeti ♂ Maruziyet: 70 /Kontrol: 55	MÇ	1000	Feulgen Fast green	MÇ sıklığı ↗	-	Biggs vd. 1997 [143]
4,4'-metilenbis-(2-kloroanilin) maruziyeti ♂ Maruziyet: 12 /Kontrol: 18	MÇ	1500	-	MÇ sıklığı ↗		Murray vd. 1999 [148]
İçme sularından arsenik maruziyeti 19 yüksek maruziyet grubu; 5 ♀/14 ♂ 13 kontrol; 5 ♀/ 8 ♂	MÇ	1000	Schiff's reaktifi Fast green	MÇ sıklığı ↗	p<0,05	Tian vd. 2001 [144]
Radyasyon kirliliği olan bölgede yaşayan bireylerde 5♂/5♀ 10 birey kontamine bölgeden 10 birey maruziyeti olmayan bölgeden	MÇ-sitom	1000-1500	Giemsa	MÇ sıklığı ↗ KL ↗ KK ↗	p=0,0004	Jen vd. 2002 [147]
İçme sularında arsenik maruziyeti Maruziyet: 88 ♂/66 ♀ Kontrol: 86 ♂/77 ♀	MÇ	1000	Giemsa	MÇ sıklığı	p<0,001	Basu vd. 2002 [219]
Saç boyası kullananlar ♀ 92 saç boyatan 131 kontrol	MÇ	2000	DAPI	MÇ sıklığı ➡	p=0,536	Espinoza vd. 2008 [152]
İdrar epitel hücrelerinin optimizasyonu 5 ♀ 5 ♂ } Hepsi sigara içmeyen	MÇ	1000	Carnoy I fiksasyonu ile papanicolaou	-	-	Fortin vd. 2010 [153]

Çizelge 5.2. (devam) Çevresel ve mesleki maruziyeti olan gruplarda yürütülen sitogenetik çalışmalarda eksfoliye idrar epitel hücrelerinin kullanımı

Çalışma grubu (N) (Erkek/kadın)	Ölçülen parametre	Sayılan hücre sayısı (Birey başına)	Kullanılan boya	Sonuç	p değeri	Referans
Bitüm dumanına maruziyet 21 maruziyet 15 ♂-6 ♀ 10 kontrol 7 ♂-3 ♀ Mesane kanseri ♂	MÇ	2000	Giemsa	MÇ sıklığı ⬆	$p = 0,0001$	Araujo vd. 2010 [220]
30 hasta 30 kontrol Sigara içenlerde ♂	MÇ	1000	Papanicolau	MÇ sıklığı ⬆	$p < 0,000$	Arora vd. 2010 [221]
24 sigara içen 26 kontrol Mesane kanseri ♂	MÇ	2000	Giemsa	MÇ sıklığı ⬆	$p < 0,004$	Zamani vd. 2011 [222]
26 hasta 54 kontrol Mesane ürotelyal hücreli karsinom hastalarında ♂	MÇ	2000	Akridin turuncusu	MÇ sıklığı ⬆		Sharma vd. 2012 [223]
40 hasta 20 sağlıklı	MÇ	1000	Giemsa DPX	MÇ sıklığı ⬆ (idrar epiteli) MÇ sıklığı ⬆ (bukkal epiteli) MÇ sıklığı ⬆ (periferik lenfosit) NT ve neoplazmik köprü ⬆ (periferik lenfosit)	$p < 0,001$	Bytygi vd. 2018 [154]
Mesane kanseri hastalarında ♂ 383 hasta; 77 negatif / 79 pozitif (tümörlü) 227 mesane kanseri hastası (kontrole gelen hasta)	MÇ	2000	DAPI	MÇ sıklığı ⬆	$p = 0,010$	Espinoza vd. 2018 [155]
Kadın kuaförlerinde çalışan bireyler ♂ 56 kuaför 56 kontrol	MÇ- sitom	1000	Schiff's reaktifi Fast green	MÇ sıklığı ⬆ KH ⬆ NT - KL ⬆ BN ⬆ PK ⬆ KK ⬆	$p < 0,001$	Bu Çalışma

Kuaförlerden toplanan idrar epitelinde DNA hasar (MÇi, MÇ ve NT), proliferasyon (BH ve BN) ve hücre ölümü/apoptozis göstergelerinin (KK, KH, P, KL) sıklığı değerlendirilmiştir.

DNA hasar göstergesi olan MÇ sıklığı kontrol grubu oranla ($0,93 \pm 1,85$) kuaför grubunda ($4,81 \pm 7,87$, $p < 0,001$) daha fazla bulunmuştur. Yine DNA hasar göstergesi olarak kullanılan NT, hem kuaför grubunda hem de kontrol grubunda gözlemlenmemiştir. Hücre poliferasyonu göstergesi olan BH ve BN hücre sıklıkları kontrol grubuna ($446,62 \pm 106,21$; $0,04 \pm 0,27$) oranla kuaför grubunda ($367,78 \pm 101,51$, $p < 0,001$; $0,41 \pm 0,80$ $p < 0,001$) daha fazla bulunmuştur. Ayrıca hücre ölümü göstergesi olan KL, PK ve KH sıklıkları da kontrol grubuna ($358,57 \pm 95,71$, $0,05 \pm 0,23$, $24,41 \pm 14,50$) oranla kuaför grubunda ($438,02 \pm 118,27$, $p < 0,001$; $0,43 \pm 0,76$, $p < 0,001$; $47,27 \pm 28,40$, $p < 0,001$) daha fazla bulunurken KK sıklığı sadece kuaför grubunda gözlemlenmiştir.

Kuaförlerde 30 yaşından büyük bireylerde baktığımızda MÇ, BN, KL ve KH sıklıklarının 30 yaş altındaki kuaförlere ve aynı yaş aralığındaki kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Sigara kullanan ve alkol tüketen bireylere baktığımızda MÇ-sitom analizine göre MÇ, BN, KL ve KH sıklıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Ayrıca sigara içmeyen kuaförlerdeki MÇ sıklığının, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çizelge 4.5 verilerine bakıldığında yaş, çalışma süresi, sigara ve alkol kullanma durumu gibi faktörler gözönüne alındığında, bu faktörlerden bağımsız olarak kuaför grubunda yer alan bireylerin mesleki maruziyete bağlı olarak genotoksisite/sitotoksisite riskinin arttığını söylemek mümkündür.

MÇ ve BN sıklıklarının 25 kg/m^2 'den daha fazla BMI'ye sahip bireylerde daha fazla iken, KH ve KL sıklıklarının ise 25 kg/m^2 'den daha az BMI'ye sahip bireylerde daha fazla bulunmuştur.

İdrar epitel hücrelerinin yüzeye ulaşmaları için geçen sürenin yani atılım kinetiğinin 1-3 hafta [105] olduğunu düşündüğümüzde, çalışmamıza katılan bireylerin, 1-3 haftalık maruziyet geçmişinin bu artıştan sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Kuaförlerle ilgili çalışmalara baktığımız zaman 2010 yılında Brezilya’da yapılan bir çalışmada kuaförlerin yanak epiteli örneklerinde MÇ-sitom analizi yapılarak, çalışma süresince maruz kalınan kimyasalların MÇ ve diğer diğer çekirdek anomalilerinin sıklıklarını arttırdığı düşünülmüştür [54]. Ek olarak Türkiye’nin Aydın ilinde faaliyet gösteren 20 kişilik bir kuaför grubunun oral epitel hücrelerinde yapılan çalışmada yine MÇ ve diğer çekirdek anomali sıklıklarında artışlar görüldüğü ve bu nedenle genotoksik maruziyet riskinin arttığı belirtilmiştir [56].

İdrar epiteli hücrelerinde MÇ-sitom analizinin yapıldığı tek bir çalışma bulunmaktadır. Radyasyon kirliliği olan bölgede yaşayan bireylerin idrar epitel hücrelerinde 2002 yılında yapılan bu çalışmada elde edilen MÇ sıklığı ($4,79 \pm 1,21$) bizim çalışmamızdaki MÇ sıklığına ($4,81 \pm 7,87$) oranla daha az bulunmuştur. Yine aynı çalışmaya göre diğer hücre anomalilerini incelediğimiz zaman bizim çalışmamızdaki KH ($12,34 \pm 6,62$) ve KL sıklığı daha fazla iken; PK ($24,56 \pm 13,40$) ve KK ($2,98 \pm 2,23$) sıklığı ise daha az olarak bulunmuştur. DNA hasarı göstergesi olan MÇ ile poliferasyon ve hücre ölümü parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Hücre ölümü parametresi olan PK düzeyi ile KH düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon mevcuttur ($r=0,454$ ve $p<0,001$).

Çalışmamızın Çizelge 5.2’de adı geçen diğer araştırmalar arasındaki yerini ve bilimsel literatüre katkısını inceleyecek olursak; Sigara içen bireylerde 3 farklı çalışma bulunmaktadır. Bunlardan ilki 1987 yılında kadınlarda yapılan çalışmadır. Fakat bu çalışmada elde edilen sonuçlar bizim çalışmamızla rakamsal olarak kıyaslanabilecek şekilde değildir. Diğer iki çalışmada da sigara içenlerin MÇ sıklıkları ($12,9 \pm 2,8$ ve $19,3 \pm 0,11$) bizim çalışmamıza göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Mesane iltihabı ve/veya mesane kanseri ile ilgili yapılmış 5 çalışma bulunmaktadır. Hofseth vd tarafından ($1,71 \pm 3,95$) ve Sharma vd tarafından yapılan ($1,71 \pm 3,95$) çalışmalara oranla bizim elde ettiğimiz MÇ sıklığı daha fazladır. Mesane kanseri ile ilgili

yapılan çalışmalarda en yüksek MÇ sıklığına sahip çalışma ise 2018 yılında Espinoza vd. tarafından yapılan çalışmada ($40,33 \pm 7,0$) bulunmuştur.

İdrar epitelinde içme suyunda arsenik maruziyetine bağlı oluşan MÇ sıklığının tespit edildiği 3 çalışma bulunmaktadır. 1997 yılında yapılan çalışmada elde edilen MÇ sıklığı ($6,65 \pm 0,135$) hem diğer çalışmalara göre hem de bizim çalışmamıza oranla daha yüksektir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz MÇ sıklığı ise 2004 ve 2014 yılında yapılan diğer iki çalışmaya ($4,2$ ve $1,44$) oranla daha fazladır. 2008 yılında saç boyası kullanan bireylerin idrar epitellerinde ölçülen MÇ sıklığı ($9,8$) ise bizim elde ettiğimiz MÇ sıklığına göre daha fazladır. Şistozomiyaz hastalığının MÇ sıklığı ile ilişkisinin incelendiği çalışmada elde edilen MÇ sıklığı ($7,3$) çalışmamızda elde ettiğimiz MÇ sıklığına göre daha fazladır. Çeşitli kimyasallara (4,4'-metilenbis-(2-kloroanilin)), Bitum dumanına, mobilya endüstrisi çalışanları) maruziyete bağlı MÇ sıklığının ölçüldüğü çalışmalara baktığımız zaman ise yine çalışmamızda elde ettiğimiz MÇ sıklığına oranla daha yüksek olduğunu görmekteyiz.

Bizim çalışmamızın dışında idrar MÇ/MÇ sitom analizinin sadece erkeklerde çalışıldığı 10 çalışma bulunmaktadır. Erkeklerde yapılan bu çalışmalarda, daha önce de bahsedildiği üzere kadınlardan kaynaklanan servikal orjinli epitel hücrelerin çalışma sonucunu etkilemesi önlenmiştir.

Yapılan çalışmalarda birey başına minimum 500 hücre, maksimum 3000 idrar epitel hücre sayılmıştır. Birey başına 1000 hücrenin sayıldığı 8 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların hepsinde sayılan idrar epitel hücrelerinin bazal ve farklılaşmış hücre ayırımı yapılmadan sadece idrar epitel hücresi olarak ifade edildiği göze çarpmaktadır (Çizelge 5.2). Bu sebepten dolayı bizim çalışmamız bu ayırımı yapıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda Thomas ve Fenech'in [193] bukkal-sitom analizinde öngördüğü gibi hem bazal ve hem de farklılaşmış hücrelerde MÇ sıklığı ölçülmüştür. Fakat Thomas ve Fenech'in çalışmasında MÇ sıklıkları için sayılan hücre sayısı toplam 2000 (bazal ve farklılaşmış hücre sayısı 1000) iken, bizim çalışmamızda birey başına toplam 1000 hücre (MÇ ve diğer çekirdek anomalileri) sayılmıştır.

Kuaförlerin mesleki maruziyetinin değerlendirilmesinde idrar epitelinde MÇ-sitom analizinde hücrelerin belirlenmesinde ne bazal ne de farklılaşmış hücre özelliğine sahip

olmayan *ara hücreler* olarak adlandırılan hücre tipleri sıklığı çok az olduğu için çalışmamızda farklılaşmış hücre sıklığı içinde değerlendirilmiştir.

İdrarda 8-OHdG düzeylerinin belirlenmesi

Halliwell çok kullanılan oksidatif stres terimini "reaktif türlerin oluşumu ile antioksidan savunma arasındaki ciddi bir dengesizlik" olarak tanımlamaktadır [223]. Oksidatif stres durumunu ortaya koyan idrar biyogöstergeleri, insan populasyonlarında redoks dengesini incelemek için harika bir fırsat sunmaktadır. Endojen oksidatif hasarın DNA'ya etkisinde, karsinogenezin başlatılmasında ve teşvik edilmesinde 8-OHdG veya 8-oksodG miktarlarını ölçmek önemli bir belirteç olmuştur. 8-OHdG, oksitlenmiş ürün 8-okso-7,8-dihidro-2-deoksiguanozini (8-oksodG) destekleyen keto-enol tautomerizmine uğrar, bu yüzden 8-OHdG ve 8-oksodG bilimsel literatürde aynı bileşik olarak kullanılmaktadır [165]. Bu biyogöstergeler, tütün dumanı, asbest lifleri, ağır metaller ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi kansere neden olan ajanlara maruziyetten sonra insanlarda oluşan DNA hasarını tahmin etmek için kullanılmaktadır. Son yıllarda moleküler epidemiyoloji çalışmalarında, oksidatif stres mekanizmaları ile ilişkili birçok hastalık için (özellikle kanser) bir risk faktörü olarak 8-OHdG veya 8-oksodG biyogöstergelerinin uygulanması giderek artmaktadır [224].

Yapılan çalışmalar ile oluşan DNA hasarının, onarılmadan bırakılırsa, mutajenesiteye ve hatta kansere dönüşmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Son 20 yılda yapılan birçok çalışmada kan veya idrarda çeşitli analitik tekniklerle 8-OHdG'nin kantitatif ölçümleri, onun sadece karsinogenez için değil, aynı zamanda yaşlanma ve dejeneratif hastalıklar için de çok önemli bir biyogösterge olarak kullanılmasını sağlamaktadır [225].

Bununla birlikte, güzellik salonları ve manikürcülerde mesleki maruziyetin etkilerini tespit etmek için oksidatif stress ve DNA hasarı ölçülmüş iken [21] güzellik salonlarında ve kuaförlerde idrarda 8-OHdG belirtecini ulusal ve uluslararası alanda uygulandığı henüz herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Kuaförlerin sürekli maruz kaldıkları kimyasalların onlarda oluşturduğu DNA hasarının ölçülmesi ve olası mesane kanseri riskinin belirlenmesinde ön belirteç olarak kullanılabilmesi adına çalışmamızda kuaförlerin idrarlarında ELISA cihazı ile 8-OHdG miktarı kantitatif olarak ölçülmüştür. Fazla sayıda örneğin test edilmesinde uygulanabilirliği kolay bir yöntem olduğu için ELISA tercih

edilmiştir. Elde edilen sonuçlar bireysel farklılıkları ortadan kaldırmak amacı ile spesifik gravite değerlerine göre düzeltilmiştir.

Çalışmamızda kuaför grubu bireylerinin 8-OHdG miktarı ($908,21 \pm 403,25$ ng/ml-SG, $p=0,024$) kontrol ($1003,09 \pm 327,09$ ng/ml-SG) bireylerine göre daha düşük çıkmıştır. 30'dan daha küçük yaşta olan ve meslekte 10 yıl ve daha az çalışan kuaförlerin 8-OHdG miktarlarının 30 yaşından daha büyük ve 10 yıldan fazla çalışan kuaförlere oranla daha az olduğunu görülmektedir. Günlük çalışma süresi ile MÇ-sitom analizi parametreleri ve 8-OHdG-SG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir. ($p>0,025$). Aynı durum mesleki çalışma süresinde de geçerlidir ve mesleki çalışma süresi ile MÇ-sitom analizi parametreleri ve 8-OHdG-SG değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmemiştir. ($p>0,025$).

Howard vd. [226], çevresel tütün dumanına maruz kalan işyeri çalışanlarının kandaki 8-OHdG miktarının istatistiksel olarak anlamlı bir artışa (%63) sahip olduğunu bulmuştur. Sigara dumanının oksidatif stresi ve 8-OHdG seviyesini artıracak gerçeğini destekleyen çalışmalar mevcuttur [227–230]. Yapılan bu çalışmaların hepsinde sigara içen ve içmeyen bireyler karşılaştırılmıştır. Sigara içmenin etkileri çoğu doku veya kanda gözlenmiştir.

İdrar örnekleri için ELISA kullandığımız çalışmamızda, sigara içen ve içmeyen kuaförlerin idrarlarındaki 8-OHdG düzeyinde anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda deney ve kontrol grubu sigara içme durumunun benzer olduğu görülmektedir. Sigara içmenin, 8-OHdG'nin idrardaki seviyesi üzerinde düşük bir etki oluşturduğu düşünülebilir. Musarrat vd. [175] yaptığı çalışmada da 8-OHdG düzeyleri ile yaş veya sigara içme arasında bir ilişki bulamamışlardır. Normal idrar 8-OHdG aralığının çok geniş olması ve sigara içmenin, özellikle idrar 8-OHdG'de yalnızca orta derecede 8-OHdG artışına neden olması mümkündür. Sonuç olarak sigara içmek, idrar 8-OHdG'nin normal referans aralığının değerini etkileyebilir [228].

Ağırlık kaybının oksidatif DNA hasarını arttırdığını ve böylece akciğer kanseri dahil bazı kanser formlarının riskini de artırdığı gösterilmiştir. 174 sağlıklı bireylerde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada beden kitle indeksindeki bir birimlik azalmanın 8-OHdG düzeylerinde %2,7 artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir [231]. Bizim çalışmamızda ise $BMI < 25$ kg/m² olan kuaförlerin 8-OHdG miktarlarının ($886,69 \pm 359,78$ ng/ml-SG),

BMI>25 kg/m² olan kuaförlere (941,46±469,65 ng/ml-SG) oranla daha az olduğunu görülmektedir. Çeşitli hastalık evrelerinin, beslenme ve çevresel faktörlerin idrar DNA lezyonlarının konsantrasyonunu etkileyip etkilemediği de bilinmemektedir [163]. Diyet kısıtlamalarının yaşlanmayı geciktirdiği ve kemirgenlerin ömrünü uzattığı, erkek farelerin tüm dokularında ve erkek sıçanların çoğu dokusunda nükleer DNA'da yaşa bağlı 8-OHdG birikimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [232-233]. Bizim verilerimize göre beslenme şekli karışık olan kuaförlerin 8-OHdG düzeyleri (967,38±447,14 ng/ml-SG), et ağırlıklı beslenen kuaförlere (730,29±179,01 ng/ml-SG) oranla daha yüksektir. Ayrıca çevresel faktörlerden sayılabilecek iş yerine ulaşım şekline baktığımızda, yaya olarak iş yerine giden kuaförlerin 8-OHdG düzeyleri (1048,62±631,76 ng/ml-SG) toplu taşıma (891,16±391,30 ng/ml-SG) ve şahsi araç kullanan (891,92±329,56 ng/ml-SG) bireylere oranla yüksektir.

Wu ve diğerleri tarafından ateroskleroz ve şeker hastalarında yapılan oksidatif DNA hasarı belirteci olarak idrardaki 8-OHdG düzeyleri ölçülmüş ve kadındaki değeri 43,9±42,1 ng/mg kreatinin bulunurken erkekteki değeri 29,6±24,5 ng/mg kreatinin olarak bulunmuştur. Hiperglisemili diyabetik hastalarda artmış idrar 8-OHdG ve lökosit DNA'sı da tespit edilmiş ve diyabette idrar 8-OHdG seviyesi, diyabetik nefropati ve retinopatinin şiddeti ile korelasyon göstermiştir [22]. Ferguson vd. tarafından hamile kadınlardaki ftalat düzeyi ve idrardaki 8-OHdG düzeyleri tespit edilmiş ve idrardaki 8-OHdG düzeyi spesifik gravite düzeltmesi yapılmış hali ile 130±1,6 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Hamile kadınlarda yapılan bu çalışmada idrar ftalat metabolitleri, oksidatif stres biyogöstergelerinde artış ile ilişkilendirilmiştir [194]. Wong vd. tarafından çocuklarda yapılan çalışmada karsinogenik metal maruziyetine bağlı oluşan oksidatif DNA hasarı ölçülmüş ve idrardaki nikel ile 8-OHdG düzeyi arasında bir ilişki bulunamazken, krom ve arseniğin oksidatif hasarda önemli rol oynadığını bulmuşlardır [234].

Göethel vd. tarafından benzene ve atmosferik kirleticilere maruz kalan bireylerde genotoksisite ve oksidatif DNA hasarının ölçüldüğü çalışmada, düşük konsantrasyonlardaki benzen ve atmosferik kirleticilerin genotoksisite ve oksidatif DNA hasarı ile ilişkili olabileceği bulunmuştur [235]. Ayrıca benzin istasyonu çalışanlarında düşük doz benzene maruziyet ile oksidatif DNA hasarının oluşumu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmış ve benzin istasyonu görevlilerinin benzene maruz kalmayanlara göre 8-OHdG seviyeleri daha yüksek gözlenmiştir ($p < 0,05$) [236].

Weinstein vd tarafından katı yakıtlarla yemek pişiren ve ısıtan yeni hamile olan kırsal Guatemalalı kadınlar arasında PAH ve VOC maruziyetini içeren bir çalışma yapılmış ve 8-OHdG ölçümünün ($91,3 \pm 26,2$ ng/ml kreatinin) partikül madde, PAH ve VOC biyogöstergeleri ile ilişkili olmadığı bulunmuştur [198]. Chiou ve diğerleri tarafından mesane ve prostat kanseri bireylerde 8-OHdG düzeyinin ELISA ile ölçüldüğü çalışmada mesane ($70,5 \pm 38,2$ ng/mg kreatinin) ve prostat kanseri ($58,8 \pm 43,4$ ng/mg kreatinin) bireylerin her ikisinde de 8-OHdG düzeylerinin sağlıklı gruba göre ($36,1 \pm 24,5$ ng/mg kreatinin) daha yüksek olduğu bulunmuştur [163].

Çiftçi ve diğerleri tarafından formaldehitin sıçanlarda oluşturduğu oksidatif DNA hasarının zaman üzerine etkisi incelendiği zaman formaldehite maruz kalan gruptaki 8-OHdG düzeyinin arttığı ($p < 0,05$) ve kurkumin tedavisinden sonra azaldığı ($p > 0,05$) bulunmuştur. Kuaförlerin brezilya fönü sırasında formaldehite olan maruziyetleri bilinmektedir. Ayrıca bizim çalışmamız kapsamında yapılan ortam ölçüm parametrelerinden biri olan ve ilerleyen paragraflarda da miktarlarından bahsedeceğimiz formaldehitin oluşturduğu oksidatif DNA hasarı bizim için ayrıca önemlidir [237].

Yapılan büyük ölçekli insan çalışmalarında ($n \geq 100$), herhangi bir oksidatif durum biyobelirtecinin insan popülasyonunda geniş varyasyon olduğunu ortaya koymaktadır. 100 sağlıklı çocuk ve ergende, idrardaki 8-OHdG (DNA oksidatif hasarının bir belirteci) seviyeleri ölçülmüş ve $4,6-27,2$ ng/mg kreatinin aralığında bulunmuştur [238]. Hangi seviyelerin "normal" (oksidatif stresi olmayan) olarak kabul edilmesi gerektiği ve hangilerinin ROS oluşumu ile antioksidan savunma (oksidatif strese sahip) arasında ciddi bir dengesizliğe sebep olduğu çok açık değildir. Ayrıca ELISA cihazında fazla sayıda örneğin test edilmesi kolay olmasına rağmen oluşan çapraz reaktivite, sonuçların değerlendirilmesinde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir [239,240]. Yapılan çalışmalarda ELISA ile ölçülen idrar 8-oksodG'nin günlük değişimi önemli bulunmuştur ve birey-içi varyasyonunun toplam varyasyonun ana kaynağını sunup sunmadığı sorusu açık kalmaktadır. İdrar 8-oksodG seviyeleri önemli olmasına rağmen nadiren tartışılan bir yönü, ROS ile indüklenen hasarla ilgili olmayan bireyler-arası değişkenlik kaynağı olan DNA onarım kapasitesindeki varyasyondur. Örneğin, sağlıklı gönüllüler ve akciğer kanseri hastaları idrarda benzer 8-oksodG atılımı göstermiştir [241-246]. Ancak DNA onarımının aktivitesi sağlıklı gönüllülerde daha fazla bulunmuştur, bu da akciğer kanseri hastalarının DNA'da oksidatif hasarı daha yüksek oranlarda biriktirdiğini göstermektedir [245]. Dahası,

8-oksodG'nin eksizyonundan sorumlu olan DNA onarımındaki birey-içi varyasyonların insan popülasyonlarında farklılık gösterdiği bulunmuştur [246].

İdrarda oksidatif DNA lezyonlarının varlığının üç olası açıklaması vardır: DNA onarımı, diyet ve hücre yenilenmesidir. DNA lezyonlarını etkileyen faktörlerden biri olan diyet faktörü bizim çalışmamızın anket soruları arasında yer almaktadır. Çalışmamızda beslenme alışkanlıkları sabit tutulduğunda kontrol ve maruziyet grupları arasında 8-OHdG-SG düzeyleri yönünden anlamlı farklılık bulunamamıştır. Diyet ve hücre ölümünün karıştırıcı faktörleri olmaksızın, idrar lezyonlarının DNA onarımının belirteçleri olarak ölçülebildiği yaklaşımlar geliştirilebileceği umulmaktadır. DNA onarımının belirteçleri olarak idrar oksidatif DNA lezyonlarının ölçülmesine yönelik çok ilerleme kaydedilmiş olsa da, çok daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği açıktır.

Çalışmamızda maruziyet grubu olan kuaförlerde idrar 8-OHdG değerleri kontrol grubu bireylerine göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonucun örneklem sayısının 100'den az olması ve ELISA cihazı ile ilgili tartışmalı konu başlıklarının olması, maruziyet grubumuzdaki 8-OHdG değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmasını etkilemiş olabilir. Elde ettiğimiz 8-OHdG sonuçlarında, DNA onarımı gibi birey-içi ve bireyler-arası varyasyon farklılıklarını oluşturan faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmelidir.

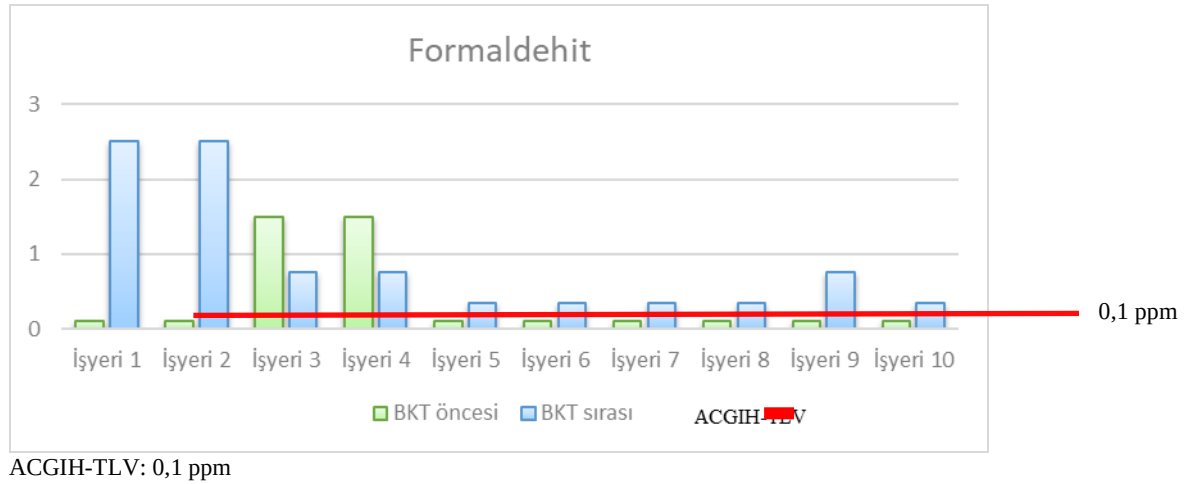
İş yeri ortamında formaldehit, etil asetat ve aseton düzeylerinin ölçümü

Kuaför ve güzellik enstitülerinde çalışan bireylerin çeşitli kimyasal maddelere maruziyet riskine ilişkin yapılan çalışmalarda ortam havasında başta formaldehit olmak üzere çeşitli organik uçucu maddeler (toluen, ksilen, etil asetat, aseton, etanol ve 2-propanol), ozon ve karbondioksit ölçümlerinin yapıldığı ve bir kısmının izin verilen limitlerin üstünde olduğu gösterilmektedir [208, 28, 21, 37]. Dolayısıyla bu kimyasallara bağlı sağlık sorunları da ortaya çıkmaktadır. Kuaförlerin maruz kaldığı bazı kimyasalların listesi ve yarattığı sağlık sorunları Çizelge 2.1'de verilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, büyük bir şehrin merkezi ve şehir altı bölgelerinde araştırılan kuaför salonlarının hiçbirinde havalandırma sistemi bulunmadığını tespit edilmiştir [107] Kuaför salonların havasında saç boyalarında bulunan zararlı kimyasal

ajanların dışında DNA'ya zarar veren ve konsantrasyonu aşırı olabilen formaldehit, metakrilat ve aseton gibi ajanlara maruz kalmaya devam etmesi olasıdır.

Çalışmamızda daha önce yapılan çalışma verilerine dayanarak kuaförlerin iş yeri ortamlarında kimyasal madde maruziyeti göstergesi olarak başlıca formaldehit, etil asetat ve aseton düzeyleri ölçülmüştür. Ölçümü yapılacak bu maddeler indirekt olarak ölçülmüş ve düzeyleri bireysel maruziyet göstergesi olarak kullanılmamıştır. Kimyasal madde ölçümleri idrar örnekleri toplanan kuaför ve kontrol grubunun çalışma ortamlarında yapılmıştır. Elde edilen sonuçların tavsiye edilen limit değerlere göre dağılımı formaldehit için Şekil 5.1'de etil asetat için ise Şekil 5.2'de gösterilmiştir.

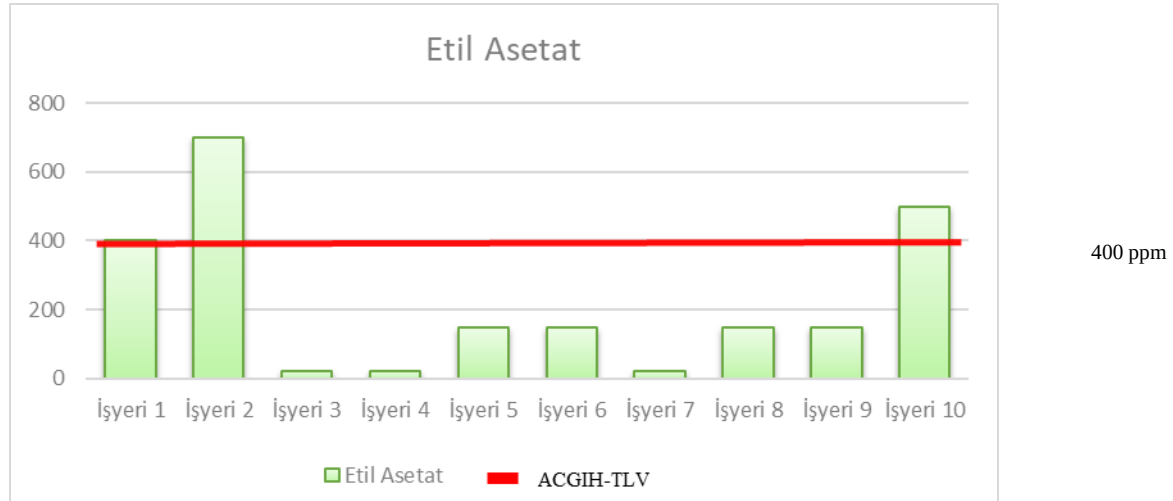


Şekil 5.1. Kuaför çalışma ortamlarında bulunan formaldehit miktarının tavsiye edilen limit değerlere göre dağılımı

Çalışmamızda idrar örneklerinin toplandığı kuaför salonlarının 10 tanesinden aldığımız ortam ölçümleri sonucunda 2 kuaför salonundaki formaldehit konsantrasyonu BKT öncesinde TLV değerinden yüksektir. BKT sırasındaki konstrasyonlara baktığımızda ise ölçüm alınan tüm ortamlarda, BKT sırasında formaldehitin TLV'yi aştığı hatta 2 ortam ölçümünün çok yüksek olduğunu görmekteyiz. Pexe vd. tarafından yapılan çalışmada, saç düzleştirme işlemi sırasında 23 kuaförün ortamında formaldehit konstrasyonları ölçülmüş ve 0,00- 4,12 ppm arasında değerler elde edilmiştir. OSHA tarafından belirlenen konstrasyona göre (2 ppm) 4 salon bu değeri aşmaktadır [204]. Stewart tarafından yapılan çalışmada saç düzleştirme işlemi sırasındaki formaldehit maruziyeti ölçülmüş ve bazı uygulama adımları sırasında solunum bölgesinde formaldehit konsantrasyonları, OSHA 8 saatlik toplam ağırlık ortalaması(8-hour total weight average; TWA) değeri olan 2 ppm'i,

tüm adımlar sırasında ise NIOSH tarafından önerilen tavan sınırı olan 0,1 ppm ve ACGIH-TLV tavan sınırı olan 0,3 ppm aştığı bulunmuştur [32]. Chang vd tarafından yapılan çalışmada kuaför salonlarında formaldehit miktarı ölçülmüş ve $12,40-1,04 \cdot 10^3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ olarak bulunmuş ve elde edilen maksimum değer OSHA-PEL değerinden yüksek bulunmuştur [37]. Tsigonia vd. tarafından güzellik salonlarında yapılan çalışmada 3 farklı salonda tırnak işlemleri yapılırken formaldehit miktarı ölçülmüş ve çalışmanın teşhis limitinden ($<0,05$ ppm) düşük bulunmuştur [28].

Çalışmamızda uygulanan anket sorularına göre kuaförler %48,2 ile haftada 1-3 kez; %42,9 ile de haftada 3-5 kez Brezilya keratin uygulaması yapmaktadır. Kuaförlerin %87'si BKT uygulaması sırasında maske kullandığını belirtmiş olsa da kuaförlerin %14'ü uygulama sırasında başka bir ortam tercih edilmediğini dile getirmiştir. Anket ve ortam ölçümlerinden elde ettiğimiz verilere göre BKT sırasında açığa çıkan formaldehit konstrasyonlarının yüksek olması ve TLV değerleri aşması kuaförler için bir risk yaratmaktadır.



Şekil 5.2. Kuaför çalışma ortamlarında bulunan etil asetat miktarının tavsiye edilen limit değerlere göre dağılımı

Kuaför salonlarının ortamlarında ölçümü yapılan diğer kimyasal olan etil asetat sonuçlarına baktığımız zaman ACGIH tarafından tavsiye edilen limit (400 ppm) değerinin üzerinde olan 2 ortam bulunmaktadır. Diğer ortam ölçümleri TLV değerinin altındadır. Ölçüm alınan kuaför ortamlarındaki aseton konstrasyonları Gastec dedektör tüplerinin teşhis limitinin ve TLV değerlerinin altında olduğu için bir karşılaştırma tablosu

yapılmamıştır. Etil asetat ve aseton, başta oje temizleme ürünleri olmak üzere birçok üründe çözücü olarak kullanılmaktadır. Aseton uçucuğu yüksek bir kimyasal olduğu için kuaför ortamında hızlı kaybolmuş ve bu yüzden çalışmamızda teşhis edilmemiş olabilir.

Ronda vd tarafından yapılan çalışmada kuaförlerin çalışma ortamındaki kimyasal maddeler ölçülmüştür. Elde edilen ölçümlerden aseton $0,31 \text{ mg/m}^3$ etil asetat ise $1,19 \text{ mg/m}^3$ olarak bulunmuştur [30]. Tsigonia tarafından yapılan çalışmada 3 farklı salonda aseton ve etil asetat ile birçok kimyasal miktarları ölçülmüştür. İlk salonda aseton ve etil asetat bulunmazken, 2. ve 3. salondaki aseton ve etil asetat miktarları; aseton $230 \text{ } \mu\text{g/m}^3$, $107 \text{ } \mu\text{g/m}^3$; etil asetat $23 \text{ } \mu\text{g/m}^3$, $44 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ şeklinde bulunmuştur [28]. Gresner vd tarafından yapılan çalışmada kuaför ortamında birçok kimyasal ölçümü yapılmış ve aseton miktarı $0,61 \text{ mg/m}^3$ bulunurken etil asetat miktarı $0,003 \text{ mg/m}^3$ bulunmuştur [21]. Chang ve vd tarafından yapılan çalışmada ise aseton ve etil asetat miktarları ölçülmüş ve $1,86 \cdot 10^2$ - $2,60 \cdot 10^2 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ bulunurken etil asetat $0,30 \cdot 10^3$ - $1,31 \cdot 10^3 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ aralığında bulunmuştur [37]. Kuaför ortamlarında ölçüm yaptığımız etil asetat konstrasyomuz yapılan çalışmalardan daha fazla bulunmuştur.

Kontrol grubunda elde edilen bütün değerlerde teşhis ve TLV limitlerinin altında olduğu için herhangi bir risk teşkil etmemektedir.

Sonuçlar incelendiğinde kuaförlerin DNA hasarı, proliferasyon ve hücre ölümü göstergelerinin sıklıklarının kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-OHdG konsantrasyonu ise kontrol grubunda kuaförlere göre daha yüksek çıkmıştır. MÇ-sitom analizi yöntemine ile 8-OHdG-SG düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir. Kuaförlerin çalışma ortamlarında yapılan ölçümlere baktığımız zaman ise brezilya keratin uygulaması sırasında açığa çıkan formaldehit konstrasyonunun yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca kuaförlerin maruz kaldıkları etil asetat miktarı ise 2 ortam ölçümünde, TLV değerinden yüksek çıkarken aseton değerleri ise çalışma teşhis limitinin altında kalmıştır.

Kimyasallara maruziyeti yüksek olan kuaförlerin mesleki genotoksik riskinin değerlendirilebilmesi adına çalışmamız önemli bir yere sahiptir ve bilimsel literatüre katkısı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu çalışma kapsamında kuaförlerden toplanan idrar örneklerinin ilerleyen çalışmalarda kuaförlerin bireysel maruziyetlerinin

ölçülmesinde kullanılması amaçlanmaktadır. Araştırmamız kauförlerin mesleki genotoksisite riskine dikkat çekerek bu meslek grubunda çalışan bireylerin çalışma koşullarının iyileştirilmesi ve önlem almak konusunda yasal organlara da bilgi sağlayıcıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışmada kuaförlerin kullandığı kimyasallara maruziyete bağlı olarak muhtemel etkinin biyogöstergesi olarak genotoksisite ve oksidatif DNA hasarı parametreleri değerlendirilmiş, kimyasallara maruziyet için ise indirekt ortam ölçümleri (formaldehit, aseton, etil asetat) ile veriler desteklenmiştir. Çalışmamızda Mersin ilinde kuaför olarak çalışan erkek bireylerin idrar epitelinde MÇ-sitom analizi verilerine dayanarak, yaş, çalışma süresi, sigara ve alkol kullanma durumu gibi faktörlerden bağımsız olarak kuaför grubunda yer alan bireylerin mesleki maruziyete bağlı genotoksisite/sitotoksisite riskinin arttığını söylemek mümkündür. Türkiye'nin diğer yörelerinde benzer çalışmalar ile daha fazla popülasyonda mesleki genotoksisite risklerinin incelenmesi yerinde olacaktır.
- Türkiye'de kuaförlük mesleğinde çalışan bireylerin söz konusu karsinojenik/ mutajenik kimyasallara maruziyetine bağlı muhtemel toksik (genotoksik) etkilerini özellikle hedef dokularda (idrar-idrar epiteli) yaptığımız araştırma, kanser gelişimi öncesi ortaya çıkan erken etkileri tespit etmek adına büyük önem taşımaktadır.
- Çalışma verilerimizin, diğer hücre tiplerinde gerçekleştirildiği gibi (periferik lenfositler, bukkal epitel gibi) [108, 197] idrar epitelinde MÇ-sitom analizi yönteminin, standardize edilerek (DNA-spesifik boya kullanımı, ölçümü yapılan hücre sayıları vb. gibi) yapılacak validasyon çalışmalarına katkıda bulunacağı ümit edilmektedir.
- Çalışmamızda Brezilya fönü uygulaması sırasında kuaförler TLV değerinin üstünde formaldehite maruz kalabilmektedir. Bunun yanı sıra kuaförlerin çalışma ortamlarındaki etil asetat miktarı bazı ortam ölçümlerinde yüksek bulunmuştur. Kuaförlerin çeşitli sayıda kimyasallara maruz kaldığı göz önüne alındığında, daha önce yasaklanmış ancak bazı ürünlerde olduğu tespit edilmiş diğer kimyasalların (örn; orto-toluidin gibi) biyolojik ortamda spesifik maruziyetlerinin araştırılması ve oksidatif/DNA hasarı açısından diğer pek çok kimyasala yönelik ortam ölçümlerinin yapılmasının maruziyete bağlı oksidatif/DNA hasarının anlaşılmasında daha önemli hale geldiğini söylemek mümkündür.
- Oksidatif DNA hasarı göstergesi olarak idrar örneklerinde 8-OHdG miktarı kontrol grubunda, kuaför grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Diğer dokularda (kan gibi) ve diğer teknikler ile karşılaştırmalı analiz yapılması sonuçlarımızın doğrulanması açısından doğru bir yaklaşım olacaktır.

- Kuaförlük mesleğinde çalışan bireylerde mesleki genotoksisite riski açısından farklı dokularda (lenfositler, bukkal epiteli gibi) karşılaştırmalı çalışma yapılması hedef dokuda yapılan çalışma sonuçlarımızın daha iyi yorumlanmasına katkıda bulunabilir.
- Kuaförlük mesleğinin uygulandığı iş yeri ortamında uygulanan çeşitli yasal düzenlemelerin yararlarını izleme açısından bu tip çalışmalar ulusal/uluslararası ölçekte yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. İnternet: Bureau of Labor Statistic: U.S. Department of Labor, Occupational Outlook Handbook. 2016-17 Edition, Barbers, Hairdressers and Cosmetologists, Web: https://www.bls.gov/ooh/personal-care-and-service/barbers-hairstylists-and-cosmetologists.htm?view_full#tab-1 “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”
2. İnternet: Europe/Uni-Europa. Code of Conduct. Guidelines for European Hairdressers. (2001). Web: <https://www.eurofound.europa.eu/publications/article/2001/european-code-of-conduct-agreed-in-hairdressing> “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”
3. İnternet: T.C. Gümrük ve Ticaret Bakanlığı Esnaf ve Sanatkârlar Genel Müdürlüğü. Esnaf ve Sanatkâr İstatistikleri Bülteni, Temmuz 2014. Web: http://esnaf.gtb.gov.tr/data/53fdcc9ef29370a0e461fadf/Temmuz_2014.pdf “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır. “
4. Occupational exposures of hairdressers and barbers and personal use of hair colourants. (1993). *IARC Monogram Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 57:43–118.
5. Silverman, D. T., Morrison, A. S., Devesa, S. S. (1996). *Bladder cancer*. In: Schottenfeld D and Fraumeni J.F. Jr (eds). *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, 1156–79.
6. Babish, J. G., Scarlett, J. M., Voekler, S. E., Gutenmann, W. H., and Lisk, D. J. (1991). Urinary mutagens in cosmetologists and dental personnel. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 34, 197–206.
7. International Agency for Research on Cancer (IARC). (2010). Some aromatic amines, organic dyes, and related exposures. *IARC Monogram Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 99, 1–678.
8. Ameille, J., Pauli, G., Calastreng-Crinquand, A., Vervloët, D., Iwatsubo, Y., Popin, E., and the corresponding members of the ONAP. (2003). Occupational asthma in France, 1996–99: the ONAP programme. *Occupational and Environmental Medicine*, 60, 136–141.
9. O’Connell, R. L., White, I. R., Mc Fadden, J. P., and White, J. M. L. (2010). Hairdressers with dermatitis should always be patch tested regardless of atopy status. *Contact Dermatitis*, 62, 177–81.
10. Esin, M. N., Bulduk, S., and Ince, H. (2005). Work related risks and health problems of working children in urban Istanbul, Turkey. *Journal of Occupational Health*, 47(5), 431-6.

11. İnternet: European Union Open Data Portal. Cosmetic ingredient database (Cosing). List of substances prohibited in cosmetic products. Web: http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/pdf/COSING_Annex%20II_v2.pdf “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”
12. Turesky, R. J., Freeman, J. P., Holland, R. D., Nestorick, D. M., Miller, D. W., Ratnasinghe, D. L., and Kadlubar, F. F. (2003). Identification of aminobiphenyl derivatives in commercial hair dyes. *Chemical Research in Toxicology*, 16, 1162–73.
13. Akyuz, M., and Ata, S. (2008). Determination of aromatic amines in hair dye and henna samples by ion-pair extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 47, 68–80.
14. Johansson, G., M., Jönsson, B. A., Axmon, A., Lindh, C. H., Lind, M. L., Gustavsson, M., Broberg, K., Boman, A., Meding, B., Lidén, C., and Albin, M. (2015). Exposure of hairdressers to ortho- and meta-toluidine in hair dyes. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 57–63.
15. Durgam, S., Page, E. (2011). Formaldehyde Exposures During Brazilian Blowout Hair Smoothing Treatment at a Hair Salon – Ohio Health Hazard Evaluation Report, NIOSH, HETA 2011-0014-3147.
16. Mbulelo, H. M., Peter, S., and Nonhlanhla, P. K. (2014). Elevated formaldehyde concentration in “Brazilian keratin type” hair-straightening products: A cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 276-80.
17. Peteffi, G. P., Antunes, M. V., Carrer, C., Valandro, E. T., Santos, S., Glaeser, J., Mattos, L., da Silva, L. B., Linden, R. (2016). Environmental and biological monitoring of occupational formaldehyde exposure resulting from the use of products for hair straightening. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(1), 908-17.
18. İnternet: International Agency for Research on Cancer (IARC). (2012). Chemical Agents and Related Occupations, Vol.100F, A review of human carcinogens, Lyon, France, 401-430. Web: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf> “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”
19. Gan, H. F., Meng, X. S, Song, C. H, and Li, B. X. (2003). A survey on health effects in a human population exposed to permanent-waving solution containing thioglycolic acid. *Journal of Occupational Health*, 45(6), 400-404.
20. Hamdouk, M., Abdelraheem, M., Taha, A., Cristina, D., Checherita, I. A, and Alexandru, C. (2011). The association between prolonged occupational exposure to paraphenylenediamine (hair-dye) and renal impairment. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation*, 4(1), 21-5.
21. Peter, G., Maciej, S., Magdalena, B. K., Radosław, Ś., Anna, S. P., Ewa, T., Gromadzińska, J., and Wasowicz, W. (2015). Dysregulation of markers of oxidative stress and DNA damage among nail technicians despite low exposure to volatile organic compounds. *Scandavian Journal of Work, Environment & Health*, 41(6), 579–593.

22. Lily, L. W., Chiuan-Chian, C., Pi-Yueh, C., James, T. W. (2004). Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. *Clinica Chimica Acta*, 339, 1–9.
23. Burgaz, S. (2004). Türkiye’de sağlık çalışanlarının mesleki riskleri kimyasal tehlikeler. *Sağlık ve Toplum*, 14(1): 16-25.
24. Hopfa, N. B., Bolognesi, C., Danusera, B., Wild, P. (2019). Biological monitoring of workers exposed to carcinogens using the buccal micronucleus approach: A systematic review and meta-analysis. *Mutation Research-Reviews in Mutation Research*, 781, 11–29.
25. Sollund, B. E., and Moen, B. E. (1998). Chemical exposure in hairdresser salons: effect of local exhaust ventilation. *Annals of Occupational Hygiene*, 42(4), 277-281.
26. Deschamps, F., Langrand, J., and Lesage, F. X. (2014). Health assessment of self-employed hairdressers in France. *Journal of Occupational Health*, 56(2), 157-63.
27. Quiros-Alcala, L., Pollack, A. Z., Tchangalova, N., DeSantiago, M., and Kavi, L. K. A. (2019). Occupational exposures among hair and nail salon workers: a scoping review. *Current Environmental Health Reports*. <https://doi.org/10.1007/s40572-019-00247-3>.
28. Tsigonia, A., Lagoudi, A., Chandrinou, S., Linos, A., Evlogias, N., and Alexopoulos, E. C. (2010). Indoor air in beauty salons and occupational health exposure of cosmetologists to chemical substances. *International Journal of Environment Research Public Health*, 7, 314–24.
29. Van der Wal, J. F., Hoogeveen, A. W., Moons, A. M. M., and Wouda, P. (1997). Investigation on the exposure of hairdressers to chemical agents. *Environment International*, 23, 433–9.
30. Ronda, E., Hollund, B. E., and Moen, B. E. (2009). Airborne exposure to chemical substances in hairdresser salons. *Environmental Monitoring Assessment*, 153, 83–93.
31. Nilsson, P. T., Marini, S., Wierzbicka, A., Karedal, M., Blomgren, E., Nielsen, J., Buonanno, G., and Gudmundsson, A. (2016). Characterization of hairdresser exposure to airborne particles during hair bleaching. *Annals of Occupational Hygiene*, 60, 90–100.
32. Michelle, S., Trevor, B., Kazukiyo, K., and Mark, N. (2013). Formaldehyde exposure during simulated use of a hair straightening product. *Journal of Occupational Environmental Hygiene*, 10, 104–110.
33. Eduardo, M. E., Marcante, A., Luz, M. S., Fernandes, P. H. M., Neto, F. C., Sato, A. P. S., Olympio, K. P. K. (2019). Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 27319–27329.

34. Andrade, M. L. F., Souza, H. N., Costa, H. M. F., Silva, B. F. A., Scafuri, A. G., Costa, H. M. F., Ferreira, B. S. P. F., Junior, E. X. S., Barbosa, M. L., Gusmão, J. N. F. M., Sobrinho, O. P. C., Gusmão, C. T. P., Neto, J. S. P. B., Wanderley, L. W. B., Cerqueira, G. S., Santana L. C., and de Freitas A. P. F. (2018). Occupational Exposure of Hairdressers to Formaldehyde: A Crosssectional Study. *International Journal of Development Research*, 08(09), 22987-2299.
35. Dodson, R., Nishioka, M., Standley, L., Perovich, L., Brody, J., and Rudel, R. (2012). Endocrine disruptors and asthma-associated chemicals in consumer products. *Environmental Health Perspectives*, 120, 935–43.
36. Colborn, T., vom Saal, F. S., and Soto, A. M. (1993). Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives*, 101, 378–84.
37. Chang, C. J., Cheng, S. F., Chang, P. T., and Tsai, S.W. (2018). Indoor air quality in hairdressing salons in Taipei. *Indoor Air*, 28, 173–80.
38. Saraga, D. E., Volanis, L., Maggos, T., Vasilakos, C., Bairachtari, K., and Helmis, C. G. (2014). Workplace personal exposure to respirable PM fraction: a study in sixteen indoor environments. *Atmospheric Pollution Research*, 5, 431–7.
39. Subedi, B., Sullivan, K. D., and Dhungana, B. (2017). Phthalate and non-phthalate plasticizers in indoor dust from childcare facilities, salons, and homes across the USA. *Environmental Pollution*, 230, 701–8.
40. Nemer, M., Sikkeland, L. I. B., Kasem, M., Kristensen, P., Nijem, K., Bjertness, E., Skare, Ø., Bakke, B., Kongerud, J., and Skogstad, M.. (2015). Airway inflammation and ammonia exposure among female Palestinian hairdressers: a cross-sectional study. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 428–34.
41. Goldin, L. J., Ansher, L., Berlin, A., Cheng, J., Kanopkin, D., Khazan, A. Kisivuli, M., Lortie, M., Peterson, E. B., Pohl, L., Porter, S., Zeng, V., Skogstrom, T., Fragala, M., Myatt, T., Stewart, J. H., and Allen J. G. (2014). Indoor air quality survey of nail salons in Boston. *Journal of Immigrant Minority Health*, 16, 508–14.
42. Gresner, P., Swiercz, R., Krol, M. B., Twardowska, E., Gromadzinska, J., and Wasowicz, W. (2016). Does the low-level occupational exposure to volatile organic compounds alter the seasonal variation of selected markers of oxidative stress? A case–control study in nail technicians. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11: 36.
43. Lamplugh, A., Harries, M., Xiang, F., Trinh, J., Hecobian, A., and Montoya, L. D. (2019). Occupational exposure to volatile organic compounds and health risks in Colorado nail salons. *Environmental Pollution*, 249, 518–26.
44. Park, S., Gwak, S., and Choi, S. (2014). Assessment of occupational symptoms and chemical exposures for nail salon technicians in Daegu City, Korea. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, 47, 169–76.

45. Pavilonis, B., Roelofs, C., and Blair, C. (2018). Assessing indoor air quality in New York City nail salons. *Journal of Occupational Environmental Hygiene*, 15, 422–9.
46. Zhong, L., Batterman, S., and Milando, C. W. (2019). VOC sources and exposures in nail salons: a pilot study in Michigan, USA. *International Archives Occupational and Environmental Health*, 92, 141–53.
47. Mandiracioglu, A., Kose S., Gozaydin, A., Turken, M., and Kuzucu, L. (2009). Occupational health risks of barbers and coiffeurs in Izmir. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 13(2), 92–96.
48. Bahi, T., Carlos, R. M., and Agustín, M. M. (2009). Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 38, 1512–1531.
49. Dario, C., Sara, De M., Jay, H. L., Sholom, W., Margaret, T., Angela, C. P., Neil, E. C., Pier, A. B., and Maria, T. (2010). Lung Cancer and Occupation in a Population-based Case-Control Study. *American Journal of Epidemiology*, 171, 323–333.
50. Melanie, H., Anja, S., Grita S., Madeleine, D., and Albert, N. (2010). Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 351–358.
51. Sardaş, S., Aygün, N., and Karakaya A. E. (1997). Genotoxicity studies on professional hair colorists exposed to oxidation hair dyes. *Mutation Research*, 394(1-3), 153–61.
52. İlbars H (1997). *Kuaförlerde ve kozmetik üretim yerinde çalışan bireylerde olası genotoksik etkilerin mikroçekirdek testi ile araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
53. Mai'ra, P. G., Priscila, K., Gisele, M., and Gilka, F. G. (2008). Assessment of Occupational Genotoxic Risk Among Brazilian Hairdressers. *Annals of Occupational Hygiene*, 52(7), 645–651.
54. Rickes, L. N., Alvarengo, M. C., Souza, T. M., Garcias, G. L., and Martino-Roth, M. G. (2010). Increased micronucleus frequency in exfoliated cells of the buccal mucosa in hairdressers. *Genetics and Molecular Research*, 9(3), 1921–1928.
55. Huiqi, L., Gabriella, K., Carola, L., Ayman, A., Tomasz, K. W., Karin, B., and Maria, A. (2016). Alterations of Telomere Length and DNA Methylation in Hairdressers: A Cross-Sectional Study. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 57, 159–167.
56. Aslantürk, Ö. S., and Aşkin, Ç. T. (2017). Genotoxic risk assessment in professionals working hairdressers area using buccal micronucleus assay, in Aydın City, Turkey. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(17), 14700–14705.

57. İnternet: National Toxicology Program (NTP). (2004). *o*-Toluidine and *o*-toluidine hydrochloride. Report on Carcinogens, 11, 258–259. Web: <https://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index-1.html>. “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”
58. English, J. C., Bhat, V. S., Ball, G. L., and McLellan, C. J. (2012). Establishing a total allowable concentration of *o*-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 64(2), 269–284.
59. Birner, G., Neumann, H. G. (1988). Biomonitoring of aromatic amines II: Hemoglobin binding of some monocyclic aromatic amines. *Archives Toxicology*, 62, 110–115.
60. Weisburger, E. K., Russfield, A. B., Homburger, F., Weisburger, J. H., Boger, E., Van Dongen, C. G., and Chu, K. C. (1978). Testing of twenty-one environmental aromatic amines or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *Journal of Environmental Pathology Toxicology and Oncology*, 2, 325–356.
61. Jodynis-Liebert, J., and Murias, M. (2002). Modulation of antioxidant defence system by dietary fat in rats intoxicated with *o*-toluidine. *Human and Experimental Toxicology*, 21, 659–665.
62. Sorahan, T., Hamilton, L., and Jackson, J. R. (2000). A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-beta-naphthylamine and *o*-toluidine. *Occupational and Environmental Medicine*, 57, 106–115.
63. Sorahan, T. (2008). Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occupational Medicine (Londra)*, 58, 496–501.
64. Gaber, K., Harreus, U. A., Matthias, C., Kleinsasser, N. H., and Richter, E. (2007). Hemoglobin adducts of the human bladder carcinogen *o*-toluidine after treatment with the local anesthetic prilocaine. *Toxicology*, 229(12), 157–164.
65. Carreón, T., Hein, M. J., Viet, S. M., Hanley, K. W., Ruder, A. M., and Ward, E. M. (2014). Increased bladder cancer risk among workers exposed to *o*-toluidine and aniline: a re-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 348–350.
66. National Toxicology Program (NTP). (2016). Formaldehyde (Gas). NTP 14th Report on Carcinogens. *Report on Carcinogen*, 1–11.
67. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). (2012). Opinion on methylene glycol. SCCS/1483/12.
68. Golden, R., and Valentini, M. (2014). Formaldehyde and methylene glycol equivalence: Critical assessment of chemical and toxicological aspects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 69, 178–186.

69. Tulpule, K., Hohnholt, M. C., and Dringen, R. (2013). Formaldehydemetabolism and formaldehyde-induced stimulation of lactate production and glutathione export in cultured neurons. *Journal of Neurochemistry*, 125(2), 260-72.
70. Speit, G., Zeller, J., Schmid, O., Elhajouji, A., Ma-Hock, L., and Neuss, S. (2009). Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutation Research*, 677, 76–85.
71. Shaham, J., Bomstein, Y., Meltzer, A., Kaufman, Z., Palma, E., and Ribak J. (1996). DNA– protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde– *in vitro* and *in vivo* studies. *Carcinogenesis*, 17, 121–125.
72. Burgaz, S., Cakmak, G., Erdem, O., Yilmaz, M., and Karakaya, A. E. (2001). Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, 48(2), 144-7.
73. Burgaz, S., Erdem, O., Cakmak, G., Erdem, N., Karakaya, A., and 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), 151-61. Erratum in: *Biomarkers*. (2006). 11(4), 383.
74. Shaham, J., Gurvich, R., and Kaufman, Z. (2002). Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutation Research*, 514, 115–123.
75. Costa, S., Carvalho, S., Costa, C., Coelho, P., Silva, S., Santos, L. S., Gaspar, J. F., Porto, B., Laffon, B., and Teixeira, J. P. (2015). Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. *Mutagenesis*, 30(4), 463-73.
76. Attia, D., Mansour, N., Taha, F., and Seif El Dein, A. (2016). Assessment of lipid peroxidation and p53 as a biomarker of carcinogenesis among workers exposed to formaldehyde in the cosmetic industry. *Toxicology and Industrial Health*, 32(6), 1097-105.
77. Zaroni, T. B., Hudari, F., Munnia, A., Peluso, M, Godschalk, R. W., Zaroni, M. V., den Hartog, G. J., Bast, A., Barros, S. B., Maria-Engler, S. S., Hageman, G. J, and de Oliveira, D. P. (2015). The oxidation of p-phenylenediamine, an ingredient used for permanent hair dyeing purposes, leads to the formation of hydroxyl radicals: oxidative stress and DNA damage in human immortalized keratinocytes. *Toxicology Letters*, 239(3), 194-204.
78. Choy, W. N. (2001). Genetic toxicology and cancer risk assessment. New York: Marcel Dekker, 29-187.
79. Orren, D. K., Sancar A. (1987). New discoveries in the enzymology of DNA repair. *Cancer Reviews*, 7, 5-27.

80. Sancar, A., Lindsey-Boltz, L. A., Ünsal-Kaçmaz, K., and Linn, S. (2004). Molecular mechanisms of Mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annual Review Biochemistry*, 73, 39-85.
81. Friedberg, E. C. (1984). *DNA Repair*. New York: Freeman WH and Company, 1-2.
82. Young, R. R. (2002). Genetic toxicology. *Toxicology*, 173, 103-21.
83. Vural, N. (2005). Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 115-129.
84. Zeiger, E. (2004). History and rationale of genetic toxicology testing: an impersonal, and sometimes personal. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 44, 363-71.
85. Bedir, A., Bilgici, B., Yurdakul, Z., Gürsel, B. Ş., and Alvur, M. (2004). DNA hasarı analizinde μ -FADU ve Comet yöntemlerinin karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 97-103.
86. Purchase, I. F. H., Longstaff, E., Ashby, J., Styles, J. A., Anderson, D., Lefevre, P. A., and Westwood, F. R. (1978). An evaluation of 6 short-term tests for detecting organic chemical carcinogens. *British Journal of Cancer*, 37, 873-959.
87. Mavournin, H. K., Blakey, H. D., Cimino, C. M., Salamone, F. M., and Heddle, A. J. (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.
88. Zeiger, E. (1998). Identification of rodent carcinogens and noncarcinogens using genetic toxicity tests: Premises, promises, and performance. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 28, 85-95.
89. Albertini, R. J., Anderson, D., Douglas, G. R., Hugmar, K., Hemminki, K., Merlo, F., Natarajan, A. T., Norppa, H., Suhaker, D. E. G., Tice, R., Waters, M. D., and Aitio, A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutation Research*, 463, 11-172.
90. Jena, G. B., Kaul, C. L., and Ramarao, P. (2002). Genotoxicity testing, a regulatory requirement for drug discovery and development: impact of ICH guidelines. *Indian Journal of Pharmacology*, 34, 86-99.
91. Zeiger, E., Haseman, J. K., Shelby, M. D., Margolin, B. H., and Tennant, R.W. (1990). Evaluation of four *in vitro* genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: Confirmation of earlier results with 41 additional chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1, 1-14.
92. Demirel, S., ve Zamani, A. (2002). Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-27.

93. Olaharski, A., Sotelo, R., Solorza-Luna, G., Gonsebatt, M. E., Guzman, P., Mohar, A., and Eastmond, D. A. (2006). Tetraploidy and chromosomal instability are early events during cervical carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 27, 3317-43.
94. Farmasotik toksikoloji uygulama ders notu. (2007). GU Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı. 10-12.
95. Evans, H. J. (1977). *Molecular mechanisms in the induction of chromosome aberrations*, In: D. Scott, B. A. Bridges, F. H. Sobels (Eds.), *Progress in Genetic Toxicology*, Elsevier North Holland Biomedical Press, 57-74.
96. Savage, J. R. K. (1993). Update on target theory as applied to chromosomal aberrations. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 22, 198-207.
97. Evans, H. J. (1990). Cytogenet.: Overview. *Progress in Clinical and Biological Research*, 340B, 301-323.
98. Dellarco, V. L., Mavournin, K. H., and Tice, R.R. (1985). Aneuploidy and health risk assessment: current status and future directions. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 7, 405-424.
99. Guttenbach, M., and Schmid, M. (1994). Exclusion of specific human chromosomes into micronuclei by 5-azacytidine treatment of lymphocyte cultures. *Experimental Cell Research*, 211, 127-132.
100. Natarajan, A. T., and Obe, G. (1982). *Mutagenicity testing with cultured mammalian cells: cytogenetic assays*. In: J. A. Heddle (Ed.), *Mutagenicity: New Horizons in Genetic Toxicology*. Academic Press, New York, 171-213.
101. Schmid, W. (1975). The micronucleus test. *Mutation Research*, 31, 9-15.
102. Heddle, J. A. (1973). A rapid *in vivo* test for chromosome damage. *Mutation Research*, 18, 187-192.
103. Evans, H. J., Neary C. J., and Williamson, F. S. (1959). The relative biological efficiency of single doses of fast neutrons and gamma rays on *Vicia faba* roots and the effect of oxygen, Part II. Chromosome damage: the production of micronuclei. *International Journal of Radiation Biology*, 3, 216-229.
104. Fenech, M., Holland, N., Chang, W. P., Zeiger, E., and Bonassi, S. (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.
105. Stich, H. F. and M. P. Rosin (1984). Micronuclei in exfoliated human cells as a tool for studies in cancer risk and cancer intervention. *Cancer Letters*, 22, 241-253.
106. Fenech, M., and Morley, A. A., (1985). Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios*, 43, 233-246.

107. Fenech, M., and Morley, A. A. (1985). Measurement of micronuclei in lymphocytes, *Mutation Research*, 147, 29–36.
108. Fenech, M. (2007). Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 2(5), 1084–1104.
109. Maluf, S. W. and Erdtmann, B. (2000). Follow-up study of the genetic damage in lymphocytes of pharmacists and nurses handling antineoplastic drugs evaluated by cytokinesisblock micronuclei analysis and single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*, 471(1–2), 21–27.
110. Fenech M. (2002). Biomarkers of genetic damage for cancer epidemiology. *Toxicology*, 181-182, 411-416.
111. Fenech, M. (2006). Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a ‘cytome’ assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutation Research*, 600 (1–2), 58–66.
112. Samanta, S., and Dey, P. (2012). Micronucleus and its applications. *Diagnostic Cytopathology*, 40(1), 84-90.
113. Aksu İ. (2018). *Kaynak işçilerinde mesleki maruziyete bağlı olası toksik etkilerin değerlendirilmesi*, Doktora tezi, Hacettepe üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, 27-29.
114. Cairns, J. (1975). Mutational selection and the natural history of cancer, *Nature (London)*, 255, 19 200.
115. Rosin, M. P. (1990). Antigenotoxic action of carotenoids in carcinogen-exposed populations. *Basic Life Science*, 52, 45-59.
116. Sidransk'y, D., A. Von Eschenbach, Y.C. Tsai, P. Jones, I. Summerhayes, F. Marshall, M. Paul, P. Green, S.R. Hamilton, P. Frost and B. Vogeistein (1991). Identification of p53 gene mutations in bladder cancers and urine samples, *Science*, 252, 706-709.
117. Talaska, G., Dooley K. L., and Kadlubar F.F. (1990). Detection and characterization of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells from 4-aminobiphenyl-treated dogs by 32 P-postlabelling and subsequent thin-layer and high-pressure liquid chromatography, *Carcinogenesis*, 11, 639-646.
118. Rosin M. P. (1992). The use of the micronucleus test on exfoliated cells to identify anti-clastogenic action in humans: a biological marker for the efficacy of chemopreventive agents. *Mutation Research*, 267, 265-276.
119. İnternet: American institute of cancer research, (AICR) Web: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data> “adresinden 16.09.2020 tarihinde alınmıştır.”

120. Nersesyan, A., Kundi, M., Fenech, M., Bolognesi, C., Misik, M., Wultsch G., Hartmann, M., and Knasmueller, S. (2014). Micronucleus assay with urine derived cells (UDC): a review of its application in human studies investigating genotoxin exposure and bladder cancer risk. *Mutation Research Reviews*, 762, 37-51.
121. Koss, L. G., Melamed, M. R. (2005). *The normal female genital tract*. In: L.G. Koss, M.R. Melamed (Eds.), *Koss' Diagnostic Cytology and its Histological Bases*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 183–226.
122. Koss, L. G., Melamed, M. R. (2005). *The lower urinary tract in the absence of cancer*, in: L.G. Koss, M.R. Melamed (Eds.), *Koss' Diagnostic Cytology and its Histological Bases*, Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 738–771.
123. Ringsrud, K. M. (2001). Cells in the urine sediment, *Laboratory Medicine*, 32, 153–155.
124. Birder, L. A., de Groat, W. C. (2007). Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *National Clinical Practice Urology*, 4, 46–54.
125. Teng, J., Wang, Z. Y., Jarrard, D. F., Bjorling, D. E. (2008). Roles of estrogen receptor alpha and beta in modulating urothelial cell proliferation. *Endocrine Related Cancer*, 15, 351–364.
126. Lavelle, J., Meyers, S., Ramage, R., Bastacky, S., Doty, D., Apodaca, G., Zeidel, M. L. (2002). Bladder permeability barrier: recovery from selective injury of surface epithelial cells, *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 283, 242–253.
127. Stich, H.F., W. Stich and M.P. Rosin (1985). *The micronucleus test on exfoliated human cells*. In: A. Muhammed and R.C. von Borstel (Eds.), *Basic and Applied Mutagenesis*, Plenum Press, New York, 337-342.
128. Lehucher-Michel, M. P., Amara-Mokrane, Y. A., Devictor B., Catilina P., and Botta, A. (1996). Micronuclei kinetics of exfoliated urothelial cells. *Mutation Research*, 5, 354 (1):1-7.
129. Stich, H. F., San, R. H., and Rosin, M. P. (1983). Adaptation of the DNA-repair and micronucleus tests to human cell suspensions and exfoliated cells. *Annals of the New York Academy Science*, 407, 93–105.
130. Schreiber, H., Oehlert, W., and Kugler, K. (1969). Regeneration and proliferation kinetics of normal and x-irradiated transitional epithelium in the rat. *Virchows Archive B Cell Pathology*, 4, 30–44.
131. Rosin, M.P. and Anwar, W. (1992). Chromosomal damage in urothelial cells from Egyptians with chronic *Schistosoma haematobium* infections. *International Journal of Cancer*, 50, 539–543.
132. Anwar, W. A. (1994). Praziquantel, (antischistosomal drug): is it clastogenic, co-clastogenic or anticlastogenic? *Mutation Research*, 305, 165–173.

133. Anwar, W.A. and Rosin, M.P. (1993). Reduction in chromosomal damage in schistosomiasis patients after treatment with praziquantel. *Mutation Research*, 298, 179–185.
134. Connolly, J. G., Webber, M., Promislow, C., Demelker, J., and Bruce, A.W. (1967). Exfoliation of epithelial cells from benign and malignant urothelium. *Investigative Urology*, 5, 119-125.
135. Rofe, P. (1955). The cells of normal human urine. *Journal of Clinical Pathology*, 8, 25-31.
136. Hyman, R.M., Soloman, C., Gilberblatt, J.M. (1956). Further experience with exfoliative cytology of the urinary tract: Increase in exfoliation by exercise. *American Journal of Clinical Pathology*, 26, 381-383.
137. Fontham, E., Correa, P., Rodriguez, E., and Lin, Y. (1986). *Validation of smoking history with the micronuclei test*. In: D. Hoffman and C. Harris (Eds.), Mechanisms of Tobacco Carcinogenesis: Banbury Report 23, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 113-119.
138. Reali, D., DiMarino, F., Bahramandpour, S., Carducci, A., Barale, R., and Loprieno, N. (1987) Micronuclei in exfoliated urothelial cells and urine mutagenicity in smokers. *Mutation Research*, 192, 145-149.
139. Burgaz, S., Ayse İscan, A., Büyükbingöl, Z. K., Bozkurt, A., and Karakaya, A. E. (1995). Evaluation of micronuclei in exfoliated urothelial cells and urinary thioether excretion of smokers, *Mutation Research*, 335, 163-169.
140. Lorne J. Hofseth Bruce P. Dunn, and Miriam P. Rosin. (1996). Micronucleus frequencies in urothelial cells of catheterized patients with chronic bladder inflammation. *Mutation Research*, 352, 65-72.
141. Basu, A., Mahata, J., Roy, A. K., Sarkar, J. N., Poddar, G., Nandy, A. K., Sarkar, P. K., Dutta, P. K., Banerjee, A., Das, M., and Ray, K., Roychaudhury, S., Natarajan, A. T., Nilsson, R., Giri, A. K. (2002). Enhanced frequency of micronuclei in individuals exposed to arsenic through drinking water in West kBengal. *India Mutation Research*, 516, 29–40.
142. Biggs, M. L., Kalman, D. A., Moore, L. E., Hopenhayn-Rich, C., Smith, M. T., Smith, A.H., (1997). Relationship of urinary arsenic to intake estimates and a biomarker of effect, bladder cell micronuclei. *Mutation Research*, 386, 185–195.
143. Tian, D., M, H., Feng, Z., Xia, Y., Le, X. C., Ni, Z., Allen, J., Collins, B., Schreinemachers, D., and Mumford, J.L. (2001). Analyses of micronuclei in exfoliated epithelial cells from individuals chronically exposed to arsenic via drinking water in inner Mongolia, China. *Journaş of Toxicology Environmental Health A*, 64, 473–484.

144. Warner, M. L., Moore, L. E., Smith, M. T., Kalman, D. A., Fanning, E., and Smith, A. H., (1994). Increased micronuclei in exfoliated bladder cells of individuals who chronically ingest arsenic-contaminated water in Nevada. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 3, 583–590.
145. Moore, L. E., Smith, A. H., Hopenhayn-Rich, C., Biggs, M. L., Kalman, D. A., and Smith, M. T. (1997a). Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiology Biomarkers*, 6, 1051–1056.
146. Jen M. H., Hwang J. J., Yang J. Y., Nabyvanets Y. B., Hsieh W. A., Tsai M. H., Guo S. D., Chang W. P. (2002). Micronuclei and nuclear anomalies in urinary exfoliated. *Mutation Research*, 520, 39–46.
147. Murray, E.B., Edwards, J.W. (1999). Micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,40-methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA). *Mutation Research*, 446, 175–180.
148. Fontana, L., Lasfargues, G., Ughetto, S., Rogier, S., Masdieu, E., Lafaure, M., Aublet- Cuvelier, B., and Catilina, P. (2001). The micronucleus assay in human exfoliated urothelial cells: application in a genotoxicity study of workers exposed to a mineral jelly containing sodium nitrite and N-phenyl-1-naphthylamine. *Mutagenesis*, 16, 449–452.
149. Murray, E. B., Edwards, J. W. (2005). Differential induction of micronuclei in peripheral lymphocytes and exfoliated urothelial cells of workers exposed to 4,40methylenebis-(2-chloroaniline) (MOCA) and bitumen fumes. *Reviews on Environmental Health*, 20, 163–176.
150. Delft, J. H., Steenwinkel, M. S., Asten, J. G., de Vogel, N., Bruijntjes-Rozier, T. C., Schouten, T., Cramers, P., Maas, L., Herwijnen, M. H., Schooten, F., and Hopmans, P. M. (2001). Biological monitoring the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons of coke oven workers in relation to smoking and genetic polymorphisms for GSTM1 and GSTT1. *Annals of Occupational. Hygiene*, 45, 395–408.
151. Espinoza, F., Silverman, D., Kogevinas, M., Creus, A., Ferna'ndez, F., Garcí'a-Closas, M., Tardon, A., Garcí'a-Closas R, Serra C., Carrato A., Rothman, N, Dosemeci, M., Malats, N., and Marcos, R. (2008). Micronuclei assessment in the urothelial cells of women using hair dyes and its modulation by genetic polymorphisms. *Cancer Letters*, 263, 259–266.
152. Fortin, F., Anghel T., Brochu P., and Lemieux, N. (2010). Optimizing urothelial cell preparation for the human urinary micronucleus assay. *Toxicology in Vitro*, 24,1821–1827.
153. Podrimaj-Bytyqi, A., Borovečki, A., Selimi Q., Manxhuka-Kerliu S., Gashi G., and Elezaj I. R. (2018). The frequencies of micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds as biomarkers of genomic instability in patients with urothelial cell carcinoma. *Nature*, 8, 17873.

154. Espinoza, F., Cecchini L., Morote, J., Marcos R., and Pastor S. (2019). Micronuclei Frequency in Urothelial Cells of Bladder Cancer Patients, as a Biomarker of Prognosis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60(2), 168–173.
155. Majer, B.J., Laky, B., Knasmüller, S., Kassie, F. (2001). Use of the micronucleus assay with exfoliated epithelial cells as a biomarker for monitoring individuals at elevated risk of genetic damage and in chemoprevention trials. *Mutation Research*, 489, 147–172.
156. Dąbrowska, N., and Andrzej Wiczowski A. (2017). Analytics of oxidative stress markers in the early diagnosis of oxygen DNA damage. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(1), 155–166.
157. Halliwell, B., Gutteridge, J. M. C. (1999). *Free radicals in biology and medicine*. 3rd ed., Oxford University Press, New York, 617–783.
158. Cheng K. C., Cahill, D. S., Kasai, H., Nishimura, S., and Loeb, L. A. (1992). 8-Hydroxyguanine, an abundant form of oxidative DNA damage, causes G–T and A–C substitutions. *Journal of Biological Chemistry*, 267, 166–172.
159. Marnett, L. J. (2000). Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis*, 21, 361–370.
160. Shigenaga, M. K., Gimeno, C. J., and Ames, B. N. (1989). Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of *in vivo* oxidative DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 86, 9697–9701.
161. Toraason, M. (1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of workplace exposures. *Biomarkers*, 4, 3–26.
162. Wong, R. H., Yeh, C. Y., Hsueh, Y. M., Wang, J. D., Lei, Y. C., and Cheng, T. J. (2003). Association of hepatitis virus infection, alcohol consumption and plasma vitamin A levels with urinary 8-hydroxydeoxyguanosine in chemical workers. *Mutation Research*, 535, 181–186.
163. Chiou, C. C., Pi-Yueh Chang P. Y., Chan E. C., Wu T. L., Tsao K. C., James T. and Wu J. T. (2003). Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clinica Chimica Acta*, 334, 87–94.
164. Toyokuni, S., Okamoto, K., Yodoi, J., and Hiai, H. (1995). Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Letters*, 358, 1–3.
165. Kasai, H. (1997). Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis. *Mutation Research*, 387, 147–63.
166. Szatrowski, T. P., Nathan, C. F. (1991). Production of large amounts of hydrogen peroxide by human tumor cells. *Cancer Research*, 51, 794–8.

167. Foksinski, M, Kotzbach, R, Szymanski, W, and Olinski, R. (2000). The concentration of typical biomarker of oxidative stress 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine is higher in uterine myomas than in control tissues and correlates with the size of the tumor. *Free Radical Biology & Medicine*, 29, 597– 601.
168. Matsui, A., Ikeda, T., Enomoto, K., Hosoda, K., Nakashima, H., Omae, K., Watanabe, M., Hibi, K., and Kitajima M. (2000). Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2Vdeoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 ad COMT genotypes. *Cancer Letters*, 151, 87– 95.
169. Djuric, Z., Heibrun, L. K., Simon, M. S., Smith, D., Luongo, D. A., LoRusso, P. M., and Martino S. (1996). Levels of 5- hydroxymethyl-2V-deoxyuridine in DNA from blood as a marker of breast cancer. *Cancer*, 77, 691–6.
170. Erhola, M., Toyokuni, S., Okada, K., Tanaka, T., Hiai, H., Ochi, H., Uchida, K., Osawa, T., Nieminen M. M., Alho, H., and Lehtinen P. K. (1997). Biomarker evidence of DNA oxidation in lung cancer patients: association of urinary 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine excretion with radiotherapy, chemotherapy, and response to treatment. *FEBS Letters*, 409, 287– 91.
171. Cooke, M. S., Lunec, J., and Evans, M. D. (2002). Progress in the analysis of urinary oxidative DNA damage. *Free Radical Biology & Medicine*, 33, 1601– 14.
172. Cooke, M. S., Evans, M. D., Herbert, K. E., and Lunec, J. (2000). Urinary 8-oxo-2Vdeoxyguanosine-source, significance and supplements. *Free Radical Research*, 32, 381– 97.
173. Kitada, T., Seki, S., Iwai, S., Yamada, T., Sakaguchi, H., Wakasa, K. (2001). In situ detection of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in chronic human liver disease. *Journal of Hepatology*, 35, 613–8.
174. Kato, J., Kobune, M., Nakamura, T., Kuroiwa, G., Takada, K., and Takimoto, R. (2001). Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Research*, 61, 8697– 702.
175. Musarrat, J., Arezina-Wilson, J., and Wani, A. A. (1996). Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. *European Journal of Cancer*, 32A, 1209– 14.
176. Warnholtz, A., Nickenig, G., Schulz, E., Macharzina, R., Brasen, J. H., Skatchkov, M., Heitzer, T Stasch, J. P., Griendling, K. K., Harrison, D. G., Böhm, M., T Meinertz, T., and Münzel T. (1999). Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. *Circulation*, 99, 2027– 33.
177. Kojda, G, Harrison, D. (1999). Interactions between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovascular Research*, 43, 562– 71.

178. Maritim, A. C., Sanders, R. A., and Watkins, J. B. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17, 24–38.
179. Kanauchi, M., Nishioka, H., Hashimoto, T. (2002). Oxidative DNA damage and tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy. *Nephron*, 91, 327–9.
180. Negishi, H., Ikeda, K., Kuga, S., Noguchi, T., Kanda, T., Njelekela, M., Liu, L., Miki, T., Nara, Y., Sato, T., Mashalla, Y., Mtabaji, J., Yamori Y. et al. (2001). The relation of oxidative DNA damage to hypertension and other cardiovascular risk factors in Tanzania. *Journal of Hypertension*, 19, 529–33.
181. Dincer, Y., Akcay, T., Alademir, Z., and Ilkova H. (2002). Assessment of DNA base oxidation and glutathione level in patients with type 2 diabetes. *Mutation Research*, 505, 75–81.
182. Hinokio, Y., Suzuki, S., Hirai, M., Suzuki, C., Suzuki, M., Toyota, T. (2002). Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihydro-2V-deoxyguanosine as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 45, 877–82.
183. Shin, C. S., Moon, B. S., Park, K. S., Kim, S. Y., Park, S. J., Chung, M. H., and Lee, H. K. (2001). Serum 8-hydroxy-guanine levels are increased in diabetic patients. *Diabetes Care*, 24, 733–7.
184. Cooke, M. S., Patel, K., Ahmad, J., Holloway, K., Evans, M. D., and Lunec, J. (2001). Monoclonal antibody to single-stranded DNA: a potential tool for DNA repair studies. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 284, 232–8.
185. Weimann, A., Belling, D., and Poulsen, H. E. (2002). Quantification of 8-oxoguanine and guanine as the nucleobase, nucleoside and deoxynucleoside forms in human urine by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Nucleic Acids Research*, 30(2), E7.
186. Helbock, H. J., Beckman, K. B., and Ames, B. N. (1999). 8-Hydroxydeoxyguanosine and 8-hydroxyguanine as biomarkers of oxidative DNA damage. *Methods in Enzymology*, 300, 156–66.
187. Marczynski, B., Kraus, T., Rozynek, P., Raithel, H. J., and Baur, X. (2000). Association between 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine levels in DNA of workers highly exposed to asbestos and their clinical data, occupational and non-occupational confounding factors, and cancer. *Mutation Research*, 10(468), 203–12.
188. Germadnik, D., Pilger, A., and Rudiger, H. W. (1997). Assay for the determination of urinary 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine by highperformance liquid chromatography with electrochemical detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 689, 399–403.
189. Lengger, C., Schoch, G., and Topp, H. (2000). A high-performance liquid chromatographic method for the determination of 8-oxo-7,8- dihydro-2V-deoxyguanosine in urine from man and rat. *Analytical Biochemistry*, 287,65–72.

190. Tsuboi, H., Kouda, K., Takeuchi, H., Takigawa, M., Masamoto, Y., Takeuchi, M., Ochi, H. (1998). 8-hydroxydeoxyguanosine in urine as an index of oxidative damage to DNA in the evaluation of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 138,1033–5.
191. Shimoi, K., Kasai, H., Yokota, N., Toyokuni S., and Kinae, N. (2002). Comparison between high-performance liquid chromatography and enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine in human urine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11, 767– 70.
192. Ferguson, K. K., McElrath, T. F., Chen, Y. H., Mukherjee, B., and Meeker, J. D. (2015). Urinary phthalate metabolites and biomarkers of oxidative stress in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 210-216.
193. Thomas, P., Fenech, M. (2011). Buccal micronucleus cytome assay. *Methods in Molecular Biology*, 682, 235-48.
194. Bolognesi, C., Knasmueller, S., Nersesyan, A., Thomas, P., and Fenech, M., (2013). The humnxl scoring criteria for different cell types and nuclear anomalies in the buccal micronucleus cytome assay- an update and expanded photogallery. *Mutation Research- Reviews in Mutation Research* 753(2), 100–113.
195. Tolbert, P. E., Shy, C. M., and Allen, J. W. (1992). Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: Methods development. *Mutation Research*, 271(1), 69-77.
196. Ceppi, M., Biasotti, B., Fenech, M., and Bonassi, S. (2010). Human population studies with the exfoliated buccal micronucleus assay: Statistical and epidemiological issues. *Mutation Research*, 705, 11–19.
197. Bolognesi, C., Knasmueller, S., Nersesyan, A., Roggieri, P., Ceppi, M., Bruzzzone, M., Blaszczyk, E., Mielzynska-Svach, D., Milic, M., Bonassi, S., Benedetti, D., Da Silva, J., Toledo, R., Fávero Salvadori, D., M., Groot de Restrepo, H., Filipic, M., Hercog, K., Aktaş, A., Burgaz, S., Kundi, M., Grummt, T., Thomas, P., Hor, M., Escudero-Fung, M., Holland, N., and Fenech, M. (2017). Inter-laboratory consistency and variability in the buccal micronucleus cytome assay depends on biomarker scored and laboratory experience: results from the HUMNxl international inter-laboratory scoring exercise. *Mutagenesis*, 32(2), 257-266.
198. Weinstein, J. R., Asteria-Peñaloza R., Diaz-Artiga A., Davila G., S. Hammond, K., Ryde, I. T., Meyer, J. N., Benowitz, N., and Thompson L. M. (2017). Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds among recently pregnant rural Guatemalan women cooking and heating with solid fuels. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 220(4), 726–735.
199. Spinelli, J. J., Gallagher, R. P., Band, P. R., Threlfall, W. J. (1984). Multiple myeloma, leukemia and cancer of the ovary in cosmetologists and hairdressers. *American Journal of Industrial Medicine*, 6, 97–102.

200. Boffetta, P., Andersen, A., Lynge, E., Barlow, L., and Pukkala, E. (1994). Employment as a hairdresser and risk of ovarian cancer and non-Hodgkin's lymphomas among women. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 36, 61–65.
201. Harling, M., Schablon, A., Schedlbauer, G., Dulon, M., and Nienhaus A. (2010). Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 67(5), 351-358.
202. Carlin, V., Fracalossi, A. C. C., Miranda S. R., Noguti, J., Silva, V. H. P., Oshima, C. T. F., and Ribeiro D. A. (2013). Chromosome breakage and cellular death are induced in oral epithelial cells of hairdressers: a preliminary study. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23(2), 108–112.
203. Evci E. D., Bilgin M. D., Akgör Ş., Zencirci Ş. G., Ergin F., and Beşer, E. (2007). Measurement of selected indoor physical environmental factors in hairdresser salons in a Turkish City. *Environmental Monitoring and Assessment*, 134, 471–477.
204. Peixe M. E., Marcante, A., Luz M. S., Fernandes P. H. M., Neto F. C., Sato A. P. S., and Olympio K. P. K. (2019). Hairdressers are exposed to high concentrations of formaldehyde during the hair straightening procedure. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 27319–27329.
205. Uter W., Lessmann H., Geier, J., and Schnuch, A. (2007). Contact allergy to hairdressing allergens in female hairdressers and clients – current data from the IVDK, 2003–2006. *JDDG*, 5, 993–1001.
206. ÇASGEM, (2013). Meslek Hastalıkları. Ankara: Özyurt Matbaacılık, 37.
207. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Faaliyet Raporu, Şubat (2015). <http://www.sp.gov.tr/upload/xSPRapor/files/vYbQW+2014>.
208. Andersen, A., Barlow, L., Engeland, A., Kjaerheim, K., Lynge, E., and Pukkala, E. (1999). Work-related cancer in the Nordic countries. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 25(2), 1–116.
209. Kato, I., Tominaga, S., Ikari, A. (1990). An epidemiological study on occupation and cancer risk. *Japanese Journal Clinical Oncology*, 20, 121–27.
210. Gago-Dominguez, M., Bell, D. A., Watson, M. A., Yuan, J. M., Castela, J. E., Hein, D. W., Chan, K. K., Coetzee, G. A., Ross, R. K., Yu, M. C. (2003). Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferase 1 and 2. *Carcinogenesis*, 24, 483–89.
211. Morton LM, Bernstein L, Wang SS Hein D, W., Rothman, N., Colt, J. S., Davis, S., Cerhan, J. R., Severson, R. K., Welch, R., Hartge, P., and Zahm S. H. (2007). Hair dye use, genetic variation in N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2), and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Carcinogenesis*, 28, 1759–64.

212. Bonassi, S., El-Zein, R., Bolognesi, C., and Fenech, M. (2011). Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*, 26(1), 93-100.
213. Burgaz, S., Karahalil, B., Bayrak, P., Taşkın, L., Yavuzaslan, F., Bökesoy, I., Anzion, R. B. M., Bos, R. P., and Platin, N. (1999). Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutation Research*, 439, 97-104.
214. Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Knasmueller, S., and Fenech, M. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research*, 659(1-2), 93-108.
215. Knasmueller, S., Holland, N., Wultsch, G., Jandl, B., Burgaz, S., Misík, M., and Nersesyan, A. (2011). Use of nasal cells in micronucleus assays and other genotoxicity studies. *Mutagenesis*, 26(1), 231-8.
216. Rosin, M. P., Anwar, W. A., and Ward, A. J. (1994). Inflammation, chromosomal instability, and cancer: the schistosomiasis model, *Cancer Research*, 54, 1929–1933.
217. Yılmaz, M., İşcan, A., Karakaya, A. E., Burgaz, S. (1995). Micronuclei in exfoliated cells of furniture industry workers. *Toxicology Letters Supplement*, 78, 1-88.
218. Basu, A., Ghosh, P., Das, J. K., Banerjee, A., Ray K., and Giri A. K. (2004). Micronuclei as biomarkers of carcinogen exposure in populations exposed to arsenic through drinking water in West Bengal, India: a comparative study in three cell types, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 13, 820–827.
219. Araujo, A. E., Mezzomo, B. P., Ferrari I. and Grisolia, C. K. (2010). Genotoxic effects caused by indoor exposure to petroleum derivatives in a fuel quality control laboratory, *Genetics and Molecular Research*, 9, 1069–1073.
220. Arora, S. K., Dey P. and Saikia U. N. (2010). Micronucleus in atypical urothelial cells, *Diagn. Cytopathology*, 38, 811–813.
221. Zamani, A. G., Durakbasi-Dursun, H. G., Demirel S., and Acar, A. (2011). Evaluation of smoking genotoxicity in Turkish young adults, *Indian Journal of Human Genetics*, 17, 7–12.
222. Sharma, S., Dey, P., Saikia, U. N., and Nijhawan, R. (2012). Micronucleus scoring in urine cytology specimen by DNA-specific stain, *Analytical and Quantitative Cytology Histology*, 34, 56–60.
223. Halliwell, B., Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology*, 142, 231–55.

224. Toyokuni S. (2008). Molecular mechanisms of oxidative stress-induced carcinogenesis: from epidemiology to oxygenomics. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 60, 441–447.
225. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., and Fiotakis, C. (2009). 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): a critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 27, 120–139.
226. Howard, D. J., Ota, R. B., Briggs, L. A., Hampton, M., and Pritsos, C. A. (1998). Environmental tobacco smoke in the workplace induces oxidative stress in employees, including increased production of 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 7, 141– 6.
227. Loft, S., Fischer-Nielsen, A., Jeding, I. B., Vistisen, K., Poulsen, H. E. (1993). 8-Hydroxydeoxyguanosine as a urinary biomarker of oxidative DNA damage. *Journal of Toxicology Environmental Health*, 40(2– 3), 391– 404.
228. Pilger, A., Germadnik, D., Riedel, K., Meger-Kossien, I., Scherer, G., Rudiger, H. W. (2001). Longitudinal study of urinary 8-hydroxy-2Vdeoxyguanosine excretion in healthy adults. *Free Radical Research*, 35, 273– 80.
229. Pourcelot, S., Faure, H., Firoozi, F., Ducros, V., Tripier, M., Hee, J., Cadet, J., and Favier A. (1999). Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2V-deoxyguanosine and 5-(hydroxymethyl) uracil in smokers. *Free Radical Research*, 30, 173– 80.
230. Prieme, H., Loft, S., Nyysönen, K., Salonen, J. T., and Poulsen, H. E. (1997). No effect of supplementation with vitamin E, ascorbic acid, or coenzyme Q10 on oxidative DNA damage estimated by 8- oxo-7,8-dihydro-2V-deoxyguanosine excretion in smokers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 503– 7.
231. Mizoue, T., Tokunaga, S., Kasai, H., Kawai, K., Sato, M., and Kubo, T. (2007). Body mass index and oxidative DNA damage: a longitudinal study. *Cancer Science*, 98, 1254–1258.
232. Hamilton, M. L., Remmen, H., Drake, J. A., Yang, H., Guo, Z. M., Kewitt, K., Walter, C. A., and Richardson C. (2001). Does oxidative damage to DNA increase with age? *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 98, 10469– 74.
233. Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Imaoka, S., Ogawa, M., Masuda, C., Morimura K, Funae, K., Fukushima, S. (2002). Formation of 8-hydroxydeoxyguanosine and cell-cycle arrest in the rat liver via generation of oxidative stress by phenobarbital: association with expression profiles of p21(WAF1/Cip1), cyclin D1 and Ogg1. *Carcinogenesis*, 23, 341– 9.
234. Ruey-Hong, W., Chung-Yih, K., Ming-Lin, H., Tsun-Yen, W., Pi-I, C., Tsung-Hsun, W., and Shuai, H. (2005). Increased Levels of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Attributable to Carcinogenic Metal Exposure among Schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 113, 10.

235. Göethela, G., Bruckera, N., Moro A., Charãoa M., Fracassoa R., Barth A., Bubolsb, G., Durganteb, J., Nascimento, S., Baierle M., Saldivac, P. H., Solange, C., and Garcia, S. C. (2014). Evaluation of genotoxicity in workers exposed to benzene and atmospheric pollutants. *Mutation Research*, 770, 61-65.
236. Fengaa, C., Gangemia, S., Teodoroa, M., Rapisardab, V., Golokhvastc, K., Anisimovc, N. Y., Docead, A. O., Tsatsakise, A. M., Costa, C. (2017). 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage in workers exposed to low-dose benzene. *Toxicology Reports*, 4, 291–295.
237. Ciftci, G., Aksoy, A., Cenesiz, S., Sogut, M. U., Yarım, F. G., Nisbet, C., Guvenc, D., Ertekin, A. (2015). Therapeutic role of curcumin in oxidative dna damage caused by formaldehyde. *Microscopy Research Technogly*, 78(5), 391-5.
238. Tamura, S., Tsukahara, H., Ueno, M., Maeda, M., Kawakami, H., Sekine, K., Mayumi, M. (2006). Evaluation of a urinary multi-parameter biomarker set for oxidative stress in children, adolescents and young adults. *Free Radical Research*, 40, 1198–205.
239. Cooke, M. S. (2009). A commentary on “Urea, the most abundant component in urine, cross-reacts with a commercial 8-OH-dG ELISA kit and contributes to overestimation of urinary 8-OH-dG”. What is ELISA detecting? *Free Radical Biology & Medicine*, 47, 30–1.
240. Song, M. F, Li, Y. S., Ootsuyama, Y., Kasai, H., Kawai, K., Ohta, M., Eguchi, Y., Yamato, H., Matsumoto, Y., Yoshida, R., Ogawa Y. (2009). Urea, the most abundant component in urine, cross-reacts with a commercial 8-OHdG ELISA kit and contributes to overestimation of urinary 8-OH-dG. *Free Radical Biology & Medicine*, 47, 41–6.
241. Pilger, A., Rudiger, H. W. (2006). 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a marker of oxidative DNA damage related to occupational and environmental exposures. *International Archives Occupational Environmental Health*, 80, 1–15.
242. Wilson, D. M., Kim, D., Berquist, B. R., Sigurdson, A. J. (2011). Variation in base excision repair capacity. *Mutation Research*, 711, 100–12.
243. Jones, I. M., Thomas, C. B., Xi, T., Mohrenweiser, H. W., Nelson, D. O. (2007). Exploration of methods to identify polymorphisms associated with variation in DNA repair capacity phenotypes. *Mutation Research*, 616, 213–20.
244. Shen, J., Desai, M., Agrawal, M., Kennedy, O. D., Senie, R. T., Santella, R. M., Terry M. B. (2006). Polymorphisms in nucleotide excision repair genes and DNA repair capacity phenotype in sisters discordant for breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 1614–9.
245. Gackowski, D., Speina, E., Zielinska, M., Kowalewski, J., Rozalski, R., Siomek, A., Paciorek, T., Tudek B., and Olinski R. (2003). Products of Oxidative DNA Damage and Repair as Possible Biomarkers of Susceptibility to Lung Cancer. *Cancer Research*, 63, 4899–902.

246. Paz-Elizur, T., Elinger, D., Leitner-Dagan, Y, Blumenstein, S., Krupsky, M., Alain Berrebi, A., Schechtman,E., Livneh Z. (2007). Development of an enzymatic DNA repair assay for molecular epidemiology studies: distribution of OGG activity in healthy individuals. *DNA Repair (Amsterdam)*, 6, 45–60.

EKLER

EK-1. Etik Kurul kabulü

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu							
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara							
	TELEFON	0312 202 69 58							
	FAKS	0312 202 46 73							
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr							
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Mersin ilinde kuaför olarak çalışan bireylerin mesleki genotoksinite riskinin idrar örneklerinde Oksidatif DNA hasarı ve Mikroçekirdek-Sitom analiz yöntemleri ile araştırılması							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema BURGAZ							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniv. Eczacılık Fakültesi							
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Doktora tezi							
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	14.06.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	14.06.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒							
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐							
	DİĞER	☐							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 494								
	Toplantı tarihi: 25.06.2018								
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaların Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza			
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				

EK-1. (devam) Etik Kurul kabulü

Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank.Numune Egt. ve Araşt.Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doktor Öğr.Üyesi Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	A.H.B.V.Ü Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

EK-2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”

İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Mersin ilinde kuaför olarak çalışan bireylerin mesleki genotoksisite riskinin idrar örneklerinde Oksidatif DNA hasarı ve Mikroçekirdek-sitom analiz yöntemleri ile araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Sema BURGAZ

Diğer Araştırmacıların Adı: Uzm. Kim. Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU

Destekleyici (varsa): GÜ. Bilimsel Araştırma Projeleri (Doktora Tezi) için başvuru yapılacaktır.

“Mersin ilinde kuaför olarak çalışan bireylerin mesleki genotoksisite riskinin idrar örneklerinde Oksidatif DNA hasarı ve Mikroçekirdek-sitom analiz yöntemleri ile araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni mesleki olarak kullanılan ürünlerdeki bazı kimyasallara maruziyete bağlı olarak kuaförlerde genotoksik hasarların tespit edilmiş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalında, **Prof. Dr. Sema BURGAZ’ın** sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Çalışmanın amacı, kuaförlerde çalışan erkek bireylerden alınan idrar örnekleri kullanarak kuaförlerin mesleği gereği kullandığı ürünlerdeki çeşitli kimyasal madde maruziyetine bağlı oluşabilecek genotoksik hasarın belirlenmesidir. Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, 18-65 yaş grubundan kuaförlerde çalışan 54 erkek birey ile 54 kontrol bireyinin katılımına gereksinim vardır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Bu çalışmaya, “gönüllü verici” olarak katılımı kabul ederseniz, sadece size 3 gün boyunca verilen idrar kaplarına bir miktar (yaklaşık 20-50 mL) idrar örneği almak ve verilecek olan anket sorularını cevaplamak dışında herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Çalışmada, katılımcının ardışık olarak üç (3) kez vereceği idrar örnekleri ile genotoksik hasar düzeyi belirlenecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Araştırmaya katılmanın yaratacağı herhangi bir risk/rahatsızlık söz konusu değildir.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Kuaförlerin kullandığı ürünler, başlıca saç preparatları (saç rengini açıcılar, kalıcı ve yarı-kalıcı saç boyaları, saç temizleyici ve şekillendiriciler, perma ve saç düzeltme ürünleri gibi) ve yanı sıra tırnak ve cilt bakımında kullanılan preparatlardır. Bu ürünlerin mesleki olarak kullanımı esnasında başlıca deri ve solunum yolu ile çok sayıda tahriş edici (irritan), alerjik ve karsinogenik potansiyeli olan kimyasallara maruziyet söz konusu olup bu mesleki maruziyetlerin kişisel maruziyetlere göre çok daha fazla ve uzun süreli olduğu bilinmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (IARC)’nın yaptığı değerlendirmede kuaförlük mesleği, mesane kanseri risk verileri esas alındığında Grup 2A’ da (insanda muhtemelen karsinogenik) yer almaktadır. Bu çalışmaya katılarak, kuaförlerin kimyasal maruziyetine bağlı oluşabilecek genotoksik hasar riskinin belirlenmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Uzm. Kim. Ayça AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU
GÖREVİ : Proje Araştırmacısı
TELEFON : 0538 4114400

EK-2. (devam) Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Katılımcının/Hastanın Beyanı

GÜTF Farmasötik Toksikoloji Anabilim dalında, Prof. Dr. Sema BURGAZ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Seçil Selvi CILLI, Sistem Tıp Merkezi (324) 2375959’ten arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

EK-3. Kuaför grubu anket formu

ARAŞTIRMA PROJESİ ANKETİ

**“MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN
MESLEKİ GENOTOKSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE
OKSİDATİF DNA HASARI VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ
YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI’**

BAŞLIKLİ ÇALIŞMAYA İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu “**MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN MESLEKİ GENOTOKSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE OKSİDATİF DNA HASARI VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI’** adlı araştırma kapsamında, kuaförlerde çalışan erkek bireylerden alınan idrar örnekleri kullanarak kuaförlerin kimyasal maruziyetine bağlı oluşabilecek genotoksik hasarın belirlenmesidir. Sonuçlar kuaförler üzerine olan olumsuz etkilere yönelik önlemler alınmasına ve maruziyetin önlenmesine yönelik yeni protokollerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır

Anket formunda **33 adet soru** yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz **25** dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, iş birliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı
Prof. Dr. Sema BURGAZ

EK-3. (devam) Kuaför grubu anket formu

1. Cinsiyet:

☐ Erkek ☐ Kadın

2. Yaş:

3. Kilo:

4. Boy:

5. En az 1 yıldır sigara tüketiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

6. 5. soruya yanıtınız evet ise hangi sıklıkla tüketiyorsunuz?

☐ Günde 1-10 adet ☐ Günde 11-20 adet ☐ Günde >20 adet

7. Ev ortamında sigara içiliyor mu? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ >1 paket/gün ☐ <1 paket/gün

8. İşyeri ortamında sigara içiliyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ >1 paket/gün ☐ <1 paket/gün

9. Kahve içme alışkanlığınız var mıdır? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Hayır ☐ Evet ☐ 1 fincan/gün ☐ >2 fincan/gün

10. Çay içme alışkanlığınız var mıdır? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Hayır ☐ Evet ☐ 1 bardak/gün ☐ >2 bardak/gün

11. Alkol tüketiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır Evet ise, sıklığı?

☐ Haftada bir adet ☐ Haftada 1-3 kez ☐ Haftada 3'den fazla

12. Ne kadar süredir bu meslekte çalışmaktasınız?

EK-3. (devam) Kuaför grubu anket formu

13. Kuaförde çalışmaya hiç ara verip başka bir işyerinde çalıştınız mı? Evet ise ne kadar süre ve hangi meslek kolunda?

14. Günde kaç saat çalışıyorsunuz?

15. İşyerinizde uyguladığınız işlemler nelerdir?

☐ Saç Boyama ☐ Saç Şekillendirme ☐ Brezilya fönü ☐ Diğer

16. Çalıştığınız işyerinde haftada ortalama kaç adet saç boyama işlemi yapıyorsunuz?

☐ Hafta da 3-5 kez ☐ Haftada 7-8 kez ☐ Haftada 10'dan fazla

17. Saç boyama işlemi sırasında uygulayıcı eldiven giyiyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

18. Saç boyama işlemi sırasında uygulayıcı maske takıyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

19. İş yerinde brezilya fönü uygulanıyor mu? Evet ise hangi sıklıkta uygulanmaktadır?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Hafta da 1-3 kez ☐ Haftada 3-5 kez ☐ Haftada 7'den fazla

Hayır ise, 20.ve 21.soruları yanıtlamayınız.

20. Brezilya fönü uygulaması yaparken farklı bir çalışma ortamı kullanılıyor mu? Evet ise çalışma ortamının özelliklerini belirtiniz.

☐ Evet ☐ Hayır

21. Brezilya fönü işlemi sırasında uygulayıcı eldiven giyiyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

22. Brezilya fönü işlemi sırasında uygulayıcı maske takıyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır

23. Hangi kişisel bakım ürünlerini (şampuan, tıraş sonrası losyon, parfüm, krem, sabun vb. gibi) kullanıyorsunuz? Hangi sıklıkta kullanırsınız?

☐ Her zaman ☐ Bazen ☐ Hiçbir zaman Ürünler:

EK-3. (devam) Kuaför grubu anket formu

24. Aile bireylerinizde ve/veya sizde herhangi bir genetik bir hastalığınız var mı? (Şeker hastalığı, kanser, vb.)

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilmiyorum Varsa adı:

25. Düzenli kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

☐ Evet ☐ Hayır Varsa adı:

26. Düzenli kullandığınız herhangi bir vitamin var mı? Evet ise hangi vitamin türünü kullanıyorsunuz?

☐ Evet ☐ Hayır Varsa adı:

27. Son 1 ay içerisinde lokal anestezi kullanarak herhangi bir operasyon geçirdiniz mi?

☐ Evet ☐ Hayır

28. Son 1 yılda herhangi bir viral enfeksiyon geçirdiniz mi? (Sarılık, kızamık, kızamıkçık, Su çiçeği, kabakulak, menenjit)

☐ Evet ☐ Hayır Nedir?

29. Son 1 ay içinde herhangi bir aşı oldunuz mu?

☐ Evet ☐ Hayır Nedir?

30. Son 1 ay içerisinde kendi saçınızı boyadınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

31. İşyerine giderken hangi ulaşım yolunu kullanıyorsunuz? Ve işyerinize ulaşımınız ne kadar sürüyor?

☐ Şahsi Araç ☐ Toplu taşıma ☐ Bisiklet ☐ Yaya yolu

32. Yaptığınız spor ve aktiviteler? Süresi?

☐ Az enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (yürüme, bahçe işleri, ev işleri gibi).....saat/gün

☐ Orta derecede enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (ağır ev işi/ bahçe işleri, yüzme, bisiklet sürme gibi)

.....saat/gün

☐ Fazla güç ve enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (koşu, hızlı yüzme /ya da bisiklet sürme, futbol gibi)saat/gün

EK-3. (devam) Kuaför grubu anket formu

33. Beslenme alışkanlığında size en fazla uyan tanım aşağıdakilerden hangisidir?

- ☐ Et ağırlıklı beslenme ☐ Sebze ve meyve ağırlıklı beslenme ☐ Kuru bakliyat ağırlıklı beslenme ☐ Balık ve diğer deniz ürünleri ağırlıklı beslenme ☐ Karışık

EK-4. Kontrol grubu anket formu

**“MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN
MESLEKİ GENOTOKSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE
OKSİDATİF DNA HASARI VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ
YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI’**

BAŞLIKLİ ÇALIŞMAYA İLİŞKİN ANKET FORMU

Sayın katılımcı,

Bu anket formu “**MERSİN İLİNDE KUAFÖR OLARAK ÇALIŞAN BİREYLERİN MESLEKİ GENOTOKSİTE RİSKİNİN İDRAR ÖRNEKLERİNDE OKSİDATİF DNA HASARI VE MİKROÇEKİRDEK-SİTOM ANALİZ YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI’** adlı araştırma kapsamında, kuaförlerde çalışan erkek bireylerden alınan idrar örnekleri kullanarak kuaförlerin kimyasal maruziyetine bağlı oluşabilecek genotoksik hasarın belirlenmesidir. Sonuçlar kuaförler üzerine olan olumsuz etkilere yönelik önlemler alınmasına ve maruziyetin önlenmesine yönelik yeni protokollerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır

Anket formunda **24 adet soru** yer almaktadır. Sorulara yanıt verme süreniz **25** dakikadır. Araştırmaya katılmak gönüllülük esasına dayalıdır. Araştırma sürerken herhangi bir zamanda istemeniz durumunda sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmek koşulu ile araştırmadan ayrılabilirsiniz. Araştırma sırasında sizden alınan bilgiler araştırmacıda saklı kalacak ve toplanan veriler yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Ankette bulunan sorulara vereceğiniz yanıtların doğruluğu, araştırmanın niteliği açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle, ankette bulunan sorulara doğru yanıt vermenizi rica eder, işbirliğiniz için teşekkür ederiz.

Sorumlu Araştırmacı
Prof. Dr. Sema BURGAZ

EK-4. (devam) Kontrol grubu anket formu

1. Cinsiyet:

☐ Erkek ☐ Kadın

2. Yaş:

3. Kilo:

4. Boy:

5. En az 1 yıldır sigara tüketiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır

6. 5. soruya yanıtınız evet ise hangi sıklıkla tüketiyorsunuz?

☐ Günde 1-10 adet ☐ Günde 11-20 adet ☐ Günde >20 adet

7. Ev ortamında sigara içiliyor mu? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ >1 paket/gün ☐ <1 paket/gün

8. İşyeri ortamında sigara içiliyor mu?

☐ Evet ☐ Hayır ☐ >1 paket/gün ☐ <1 paket/gün

9. Kahve içme alışkanlığınız var mıdır? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Hayır ☐ Evet ☐ 1 fincan/gün ☐ >2 fincan/gün

10. Çay içme alışkanlığınız var mıdır? Evet ise, sıklığı nedir?

☐ Hayır ☐ Evet ☐ 1 bardak/gün ☐ >2 bardak/gün

11. Alkol tüketiyor musunuz?

☐ Evet ☐ Hayır Evet ise, sıklığı?

☐ Haftada bir adet ☐ Haftada 1-3 kez ☐ Haftada 3'den fazla

12. Mesleğiniz nedir? Ne kadar süredir bu meslekte çalışmaktasınız?

13. Günde kaç saat çalışıyorsunuz?

EK-4. (devam) Kontrol grubu anket formu

14. Hangi kişisel bakım ürünlerini (şampuan, tıraş sonrası losyon, parfüm, krem, sabun vb. gibi) kullanıyorsunuz? Hangi sıklıkta kullanırsınız?

☐ Her zaman ☐ Bazen ☐ Hiçbir zaman Ürünler:

15. Aile bireylerinizde ve/veya sizde herhangi bir genetik bir hastalığınız var mı? (Şeker hastalığı, kanser, vb.)

☐ Evet ☐ Hayır ☐ Bilmiyorum Varsa adı:

16. Düzenli kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

☐ Evet ☐ Hayır Varsa adı:

17. Düzenli kullandığınız herhangi bir vitamin var mı? Evet ise hangi vitamin türünü kullanıyorsunuz?

☐ Evet ☐ Hayır Varsa adı:

18. Son 1 ay içerisinde lokal anestezi kullanarak herhangi bir operasyon geçirdiniz mi?

☐ Evet ☐ Hayır

19. Son 1 yılda herhangi bir viral enfeksiyon geçirdiniz mi? (Sarılık, kızamık, kızamıkçık, Su çiçeği, kabakulak, menenjit)

☐ Evet ☐ Hayır Nedir?

20. Son 1 ay içinde herhangi bir aşı oldunuz mu?

☐ Evet ☐ Hayır Nedir?

21. Son 1 ay içerisinde kendi saçınızı boyadınız mı?

☐ Evet ☐ Hayır

22. İşyerine giderken hangi ulaşım yolunu kullanıyorsunuz? Ve işyerinize ulaşımınız ne kadar sürüyor?

☐ Şahsi Araç ☐ Toplu taşıma ☐ Bisiklet ☐ Yaya yolu

23. Yaptığınız spor ve aktiviteler? Süresi?

☐ Az enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (yürüme, bahçe işleri, ev işleri gibi).....saat/gün

☐ Orta derecede enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (ağır ev işi/ bahçe işleri, yüzme, bisiklet sürme gibi)

.....saat/gün

EK-4. (devam) Kontrol grubu anket formu

[] Fazla güç ve enerji gerektiren spor ya da diğer aktivite (koşu, hızlı yüzme /ya da bisiklet sürme, futbol gibi)saat/gün

24. Beslenme alışkanlığında size en fazla uyan tanım aşağıdakilerden hangisidir?

[] Et ağırlıklı beslenme [] Sebze ve meyve ağırlıklı beslenme [] Kuru bakliyat ağırlıklı beslenme [] Balık ve diğer deniz ürünleri ağırlıklı beslenme [] Karışık

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AKTAŞ ŞÜKÜROĞLU, Ayça
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 08/08/1987- Adana
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (538) 411 44 00
 e-posta : aktasayca@hotmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi / Farmasötik Toksikoloji ABD	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Mersin Üniversitesi / Gazi Üniversitesi (Ortak Program) Farmasötik Toksikoloji ABD	2015
Lisans	Mersin Üniversitesi / Kimya Bölümü	2011
Lise	Özel Toros Süper Lisesi	2005

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2016-Devam ediyor	Toros Üniversitesi	Öğretim Görevlisi (kısmi)
2013- 2015	Mersin Üniversitesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dili

İngilizce

Yayınlar

Uluslararası Yayınlar

1. Battal D, Aktas A, Sungur MA, Bilgin NG, Cekin N, Evaluation of poisoning deaths in Cukurova region, Turkey, between 2007 and 2011. Toxicology and Industrial Health, 2013, 32:3; 476-484
2. Battal D, Aktas A, Sungur MA, Kadioglu Ela, Eker ED, Sahin NO; Saygi S. In Vivo Genotoxicity Assessment of Sertraline by Using Alkaline Comet Assay and the Cytokinesis-Block Micronucleus Assay, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2013, 113:5; 339-46.

3. Battal D, Çelik A, Güler G, Aktaş A, Yildirimcan S, Ocakoglu K, Çömelekoglu Ü, SiO₂ Nanoparticle-induced size-dependent genotoxicity and in vitro study using sister chromatid exchange, micronucleus and comet assay, *Drug And Chemical Toxicology*, 2014, 24: 1-9.
4. Battal D, Yalın S, Eker Ed, Aktas A, Sahin No, Cebo M, Berkoz M. Possible role of selective serotonin reuptake inhibitor sertraline on oxidative stress responses *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2014; 18: 477-484.
5. Battal D, Cok I, Unlusayin I, Aktas A, Tunctan B. Determination of urinary levels of Bisphenol A in a Turkish population, *Environmental Monitoring And Assessment*, 2014, 186:12; 8443-52.
6. Bolognesi C, Knasmueller S, Nersesyan A, Roggieri P, Ceppi M, Bruzzone M, Blaszczyk E, Mielzynska-Svach D, Milic M, Bonassi S, Benedetti D, Da Silva J, Toledo R, Salvadori DM, de Restrepo HG, Filipic M, Hercog K, Aktaş A, Burgaz S, Kundi M, Grummt T, Thomas P, Hor M, Escudero-Fung M, Holland N, Fenech M. Inter-laboratory consistency and variability in the buccal micronucleus cytome assay depends on biomarker scored and laboratory experience: results from the HUMNxl international inter-laboratory scoring exercise. *Mutagenesis*. 2016 Sep 26. 1;32(2);257-266.
7. Aktas Sukuroglu A, Battal D, Burgaz S. Monitoring of Lawsone, p-phenylenediamine and heavy metals in commercial temporary black henna tattoos sold in Turkey. *Contact Dermatitis*. 2017;76(2):89-95.
8. Ebru Ballı, Ülkü Çömelekoğlu, Serap Yalın, Dilek Battal, Kasım Ocakoğlu, Fatma Söğüt, Selma Yaman, Çağatay Han Türkseven, Pelin Eroğlu, İlkey Karagül, Gülşen Göney, Saadet Yıldırımcan, Ayça Aktaş. Toxic Effects Of Silica Nanoparticles On Heart: Electrophysiological, Biochemical, Histological And Genotoxic Study. *Fresenius Environmental Bulletin (FEB)*, Volume 25 – No. 2/2016, pages 370-372.
9. Alkas FB, Shaban JA, Sukuroglu AA, Kurt MA, Battal D, Saygi S. Monitoring and assessment of heavy metal/metalloid concentration by inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) method in Gonyeli Lake, Cyprus. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2017 Sep 22;189(10):516. doi: 10.1007/s10661-017-6222-x.
10. Cok İ, Ikidag TÖ, Battal D, Aktas A. Assessment of bisphenol A levels in preschool children-Results of a human biomonitoring study in Ankara, Turkey. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2019. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0087
11. Melis Ozge Alas, Fehmi Burak Alkas, Ayca Aktas Sukuroglu, Rukan Genc Alturk, and Dilek Battal. Fluorescent carbon dots are the new quantum dots: an overview of their potential in emerging technologies and nanosafety. *J Mater Sci*, <https://doi.org/10.1007/s10853-020-05054-y>

Ulusal Yayınlar

1. Köse G, Battal D, Aktaş A, Saygi S. Evlerde bulunan kullanım dışı ilaçlarla ilgili toplum farkındalığının araştırılması: bir pilot çalışma. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2013, 17: 155-159.

2. Aktaş Şüküroğlu A, Burgaz S. Kuaför Salonlarındaki Kimyasallara Mesleki Maruziyet ve Sağlık Riski. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2018 doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.36539.

Hobiler

Seyahat etmek, kitap okumak



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..