

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FORMALDEHİTE MARUZ KALAN İŞÇİLERİN
İMMÜN VE GENETİK GÖSTERGELERİNİN
İNCELENMESİ

Uzm. Ecz. Sevtap AYDIN

Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ

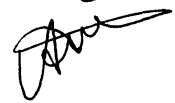
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nurşen BAŞARAN

Ankara

2009

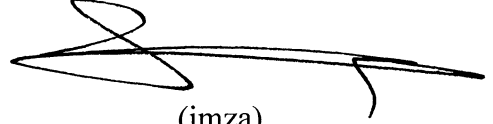
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Farmasötik Toksikoloji Programında Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Juri Başkanı:	Prof. Dr. Gönül Şahin Hacettepe Üniversitesi	(imza) 
Danışman:	Prof. Dr. Nurşen Başaran Hacettepe Üniversitesi	(imza) 
Üye:	Prof. Dr. Yalçın Duydu Ankara Üniversitesi	(imza) 
Üye:	Doç. Dr. Aylin Gürbay Hacettepe Üniversitesi	(imza) 
Üye:	Doç. Dr. Ülkü Ündeğer Hacettepe Üniversitesi	(imza) 

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

(imza) 
Prof. Dr. Hakan Orer
Enstitü Müdürü (V.)

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın tüm aşamasında bilgi ve emeğini esirgemeyen, bana yol gösteren ve beni her zaman destekleyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Nurşen Başaran’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarında bilgi ve yardımlarından dolayı H.Ü.Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr. Hande Canpınar’a, H.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.S.Ayşe Kars ve Prof.Dr. Dicle Güç’e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen ve bana destek olan Doç. Dr. Ülkü Ündeğer’e teşekkür ederim.

Sayın Dr. Mustafa Çolakoğlu’na kan örneklerinin alınmasındaki yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalı’ndaki değerli hocalarıma ve tüm arkadaşlarıma desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Her şekilde bana destek olan sevgili aileme kalbimle sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (H. Ü. B. A. B. 0401103/004).

ÖZET

Aydın, S. Formaldehite maruz kalan işçilerin immün ve genetik göstergelerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2009. Formaldehit çok sayıda kaynaktan çevreye salınarak hedef dokularda lokal irritasyona, akut ve kronik toksisiteye neden olabilen oda ısısında yanıcı bir gazdır. Sunta (*Medium Density Fiberboard* (MDF)), gübre, kağıt, kauçuk gibi pek çok maddenin yapımında ve tarım, deri tabaklama, odun ve doku örneklerinin saklanması gibi iş kollarında kullanımı vardır. Formaldehit üst solunum yollarından ve akciğerlerden hızla absorbe edilir. Uluslararası Kanseri Araştırmaları Derneği (IARC) tarafından insanlarda karsinojen olarak sınıflandırılmıştır. *In vitro* deneylerde formaldehitin nükleik asitlerle reaksiyona girdiği, DNA-protein çapraz bağları, DNA katım ürünleri, sarmal kırıkları ve programlanmamış DNA sentez indüksiyonu yaptığı bildirilmiştir. Ancak iş yeri kaynaklı formaldehit temasının oluşturabileceği genotoksik hasar ile ilgili çalışmalar yetersizdir. Diğer taraftan formaldehitin özellikle hassas bireylerde alerjik reaksiyonlara yol açtığı gösterilmesine rağmen immün sistem üzerine olası etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada Kocaeli ve Düzce’de sunta (MDF) fabrikalarında çalışan ve mesleki olarak öncelikle formaldehite maruz kalan işçilerin lenfosit alt grupları, serum immünoglobülin, kompleman protein ve TNF- α düzeylerini değerlendirerek olası immünolojik değişmelerini araştırmak ve ayrıca bu işçilerin lenfositlerinde tek hücre jel elektroforez tekniği ile DNA hasarını değerlendirmek amaçlanmış ve sonuçlar aynı bölgede yaşayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. İşçilerin lenfositlerindeki DNA hasarı kontrollerden farklı bulunmamıştır. İşçilerde T-lenfosit yüzde ve mutlak sayısı, doğal öldürücü hücre yüzde ve mutlak sayısı ve TNF- α düzeyleri kontrollere nazaran yüksek, Ig G ve Ig M düzeyleri de düşük bulunmuştur. İncelenen diğer immünolojik parametreler kontrollerden farklı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Formaldehit, immünotoksisite, genotoksisite, sunta

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B. Proje No: 0401103/004 ve H.Ü.B.A.B. Proje No: 09 T09 102 004

ABSTRACT

Aydın, S. Assessment of immune and genetic biomarkers of formaldehyde exposed workers. Hacettepe University Health Sciences Institute Doctorate Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2009. Formaldehyde released to environment from various sources, is a flammable gas at room temperature and may cause acute and chronic toxicity, and local irritation at the target tissues. It has been used in many occupational settings such as in the manufacture of Medium Density Fiberboard (MDF), fertilizers, paper, rubber and also in agriculture, leather tanning, preservation of wood, and tissues. It is absorbed rapidly from the upper respiratory tracts and lungs. It is classified as carcinogenic to humans by International Research on Cancer (IARC). In *in vitro* experiments, it has been reported that formaldehyde react with nucleic acids, and produces DNA-protein cross links, DNA adducts, helical breaks, and induction of unscheduled DNA synthesis. However genotoxicity studies related to the occupational formaldehyde exposure are limited. On the other hand although it has been shown that formaldehyde causes allergic reactions particularly in hypersensitive individuals, the studies investigating the possible effects of formaldehyde on the immune system are limited. In this study it has been aimed to investigate the possible immunological alterations of the workers working in Medium Density Fiberboard plants, and occupationally exposed to formaldehyde in Kocaeli, and Düzce by evaluating the levels of lymphocyte subpopulations, serum immunoglobulins, complement proteins, and TNF- α , and also to assess the DNA damage in the lymphocytes of these workers by single cell gel electrophoresis technique and the results were compared to the healthy controls living the same region. DNA damage observed in the lymphocytes of the workers was not found to be significantly different from the controls. The absolute number and the percentage of T-lymphocytes, and of natural killer cells and the levels of TNF- α were higher than the controls, whereas Ig G and Ig M levels were found to decrease in workers compared to controls. The other examined immunological parameters were not found to be different from the controls.

Key Words: Formaldehyde, immunotoxicity, genotoxicity, medium density fiberboard.

Supported by: H.U.B.A.B. Project No: 0401103/004 ve H.Ü.B.A.B. Project No: 09 T09 102 004

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xviii
TABLolar	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Formaldehit	2
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	2
2.1.2. Formaldehitin Çevresel Yazgısı	4
2.1.3. Formaldehit Oluşumu ve Kullanım Alanları	5
2.1.4. Formaldehit Temas Düzeyleri	9
2.1.5. Formaldehitin Toksikokinetik Özellikleri	13
2.1.5.1. Absorpsiyonu	13
2.1.5.2. Dağılımı	14
2.1.5.3. Metabolizması	15
2.1.5.4. Eliminasyonu	18

2.1.6.	Formaldehitin Çevreye Etkileri	18
2.1.7.	Formaldehitin Organizma Üzerine Etkileri	19
2.1.7.1.	Solunum Yolu Üzerine Etkileri	20
2.1.7.2.	Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	26
2.1.7.3.	Gastrointestinal Kanal Üzerine Etkileri	27
2.1.7.4.	Hematolojik Etkileri	28
2.1.7.5.	İskelet Kas Sistemi Üzerine Etkileri	28
2.1.7.6.	Karaciğer Üzerine Etkileri	28
2.1.7.7.	Endokrin Sistem Üzerine Etkileri	29
2.1.7.8.	Renal Sistem Üzerine Etkileri	30
2.1.7.9.	Cilt Üzerine Etkileri	30
2.1.7.10.	Göz Üzerine Etkileri	31
2.1.7.11.	Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri	32
2.1.7.12.	Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	33
2.1.7.13.	Üreme ve Gelişme Sistemi Üzerine Etkileri	34
2.1.7.14.	İmmün Sistem Üzerine Etkileri	36
2.1.7.15.	Genotoksik Etkileri	40
2.1.7.16.	Formaldehitin Kanser Oluşumu Üzerine Etkileri	45
2.1.8.	Etki Mekanizması	49
2.1.9.	Formaldehit Zehirlenmesi ve Tedavisi	51
2.1.9.1.	Akut Toksik Etkileri	51
2.1.9.2.	Kronik Toksik Etkileri	52

2.1.9.3.	Tedavi	52
2.1.10.	Düzenlemeler ve Öneriler	53
2.2.	İmmün Sistem	55
2.3.	Akım Sitometrik Yöntem	60
2.4.	İnsan Tümör Nekroz Edici Faktör- α (TNF- α)/ TNFSF1A Elisa Yöntemi	62
2.5.	Tek Hücre Jel Elektroforez “COMET” Yöntemi	64
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	66
3.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	66
3.2.	Kullanılan Araç ve Gereçler	67
3.3.	Kullanılan Çözeltiler	69
3.3.1.	Tek Hücre Jel Elektroforez “COMET” Yöntemiyle DNA Hasarının Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler	69
3.3.2.	İnsan Tümör Nekroz Edici Faktör- α (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kit İçerikleri ve Hazırlanışı	70
3.4.	Formaldehite Maruz İşçi ve Kontrol Gruplarının Tanımı	72
3.4.1.	İşçi Grubu	72
3.4.2.	Kontrol Grubu	72
3.5.	Hava Formaldehit Düzeyinin Ölçülmesi	73
3.6.	Formaldehite Maruz İşçi ve Kontrol Gruplarından Örnek Alımları	73
3.7.	Tek Hücre Jel Elektroforez “COMET” Yöntemiyle DNA Hasarının Belirlenmesi	73

3.8.	Hematolojik Parametrelerin Belirlenmesi	75
3.9.	Periferik Kan Lenfosit Alt Gruplarının Belirlenmesi	75
3.9.1.	T, Yardımcı-T, Baskılayıcı-T ve B Lenfositlerinin Ölçümü	75
3.9.2.	Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerin Ölçümü	76
3.10.	Serum İmmünoglobulin (Ig G, Ig A ve Ig M) ve Serum Kompleman (C ₃ ve C ₄) Düzeylerinin Belirlenmesi	76
3.10.1.	Serum İmmünoglobülin G Ölçümü	76
3.10.2.	Serum İmmünoglobülin A Ölçümü	77
3.10.3.	Serum İmmünoglobülin M Ölçümü	77
3.10.4.	Serum Kompleman C ₃ Ölçümü	77
3.10.5.	Serum Kompleman C ₄ Ölçümü	77
3.11.	İnsan Tümör Nekroz Faktör- α Düzeylerinin Belirlenmesi	77
3.12.	İstatistiksel Yöntemler	78
4.	BULGULAR	79
4.1.	Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Çalışma Şartları, Yaş ve Sigara İçme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular	79
4.2.	Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Lenfosit DNA Hasarına İlişkin Bulgular	86
4.3.	Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Periferik Kan Hücreleri ve Lenfosit Gruplarının Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular	90

4.3.1.	Periferik Kan Hücre Değerlerine İlişkin Bulgular	90
4.3.2.	Yüzde ve Mutlak Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular	94
4.3.3.	Yüzde ve Mutlak T Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular	94
4.3.4.	Yüzde ve Mutlak Yardımcı-T (Ty) Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular	101
4.3.5.	Yüzde ve Mutlak Baskılayıcı-T (Ts) Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular	101
4.3.6.	Yüzde ve Mutlak B Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular	103
4.3.7.	Yardımcı-T (Ty) Lenfositlerinin Baskılayıcı-T (Ts) Lenfositlerine Oranına (Ty/Ts) İlişkin Bulgular	103
4.3.8.	Doğal Öldürücü (NK) Hücre Mutlak Değerlerine İlişkin Bulgular	103
4.4.	Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Serum İmmünoglobülin (Ig) ve Serum Kompleman (C ₃ , C ₄) Düzeylerine İlişkin Bulgular	105
4.4.1.	Serum Ig G Düzeylerine İlişkin Bulgular	105
4.4.2.	Serum Ig A Düzeylerine İlişkin Bulgular	105
4.4.3.	Serum Ig M Düzeylerine İlişkin Bulgular	105
4.4.4.	Serum Kompleman C ₃ Düzeylerine İlişkin Bulgular	108
4.4.5.	Serum Kompleman C ₄ Düzeylerine İlişkin Bulgular	108
4.5.	Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin TNF- α Düzeylerine İlişkin Bulgular	111

5.	TARTIŞMA	113
5.1.	Genotoksisite Bulgularına İlişkin Tartışma	114
5.2.	İmmün Sistem Bulgularına İlişkin Tartışma	116
6.	SONUÇ	119
	KAYNAKLAR	120

SİMGELER VE KISALTMALAR

(CH ₂ O) ₃	Trioksan
ACGIH	Hükümete Bağlı Endüstriyel Hijyenistler Amerika Konferansı (The American Conference of Governmental and Industrial Hygienists)
ADCC	Antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisite (Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity)
ASH	Antijen sunan hücre
C ₃	Kompleman C ₃
C ₄	Kompleman C ₄
CD4+	Yardımcı T lenfosit
CD8+	Sitotoksik T lenfosit
CD16+CD56-PE	Fikoeritrin - işaretli antimouse doğal öldürücü hücre monoklonal antikor
CD20-FITC	Floresan izotiyosiyanat - işaretli antimouse B lenfosit monoklonal antikor
CD3-FITC	Floresan izotiyosiyanat - işaretli antimouse T lenfosit monoklonal antikor
CD4-FITC	Floresan izotiyosiyanat - işaretli antimouse T-yardımcı lenfosit monoklonal antikor
CD8-PE	Fikoeritrin- işaretli antimouse T-baskılayıcı lenfosit monoklonal antikor
CH ₂ O	Formaldehit
CO	Karbonmonoksit
CO ₂	Karbondioksit
COMET	Tek hücre jel elektroforez
DFG	Alman Araştırma Topluluğu

dk.	Dakika
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNPH	2,4-dinitrofenil hidrazin
EC	Etkin konsantrasyon
EDTA	Etilen diamin tetraasetik asit, disodyum tuzu
EEC	Avrupa Ekonomi Birliği (European Economic Community)
EPA	Çevre Koruma Ajansı (The Environmental Protection Agency)
EtBr	Etidiyum Bromür
Fab	Fraksiyon antijen-bağlama
Fc	Fraksiyon kristalize
FDH	Formaldehit dehidrogenaz
FITC	Floresan izotiyosiyanat
GALT	Gastrointestinal mukozadaki barsak ile ilişkili lenfatik doku
GC	Guanin-Sitozin
GSH	Glutasyon
GvH	Doku reddi reaksiyon (Graft versus host)
H ⁺	Hidrojen iyonu
H ₂	Hidrojen
H ₂ O	Su
HCO ⁻	Formil
HO ₂	Hidroperoksil
IARC	Uluslararası Kanser Çalışmaları Ajansı (International Agency for Research on Cancer)
Ig A	İmmünoglobülin A

Ig D	İmmünoglobülin D
Ig E	İmmünoglobülin E
Ig G	İmmünoglobülin G
Ig G1	İmmünoglobülin G1
Ig G1-FITC/Ig G1-PE	Floresan izotiyosiyanat / fikoeritrin- işaretli antimouse sekonder monoklonal antikor
Ig G1 (mouse)-FITC	Floresan izotiyosiyanat-işaretli antimouse sekonder monoklonal antikor
Ig G3	İmmünoglobülin G3
Ig M	İmmünoglobülin M
IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (The International Union of Pure and Applied Chemistry)
K-SDS	Potasyum-sodyum dodesil sulfat
LC ₅₀	Popülasyonun %50'sinde ölüm meydana getiren konsantrasyon
LC _{Lo}	Ölüme neden olan en düşük konsantrasyon
LD ₅₀	Popülasyonun %50'sinde ölüm meydana getiren doz
LMPA	Düşük erime noktalı agar
MAK	Maksimum işyeri konsantrasyonu
MBTH	3-metil-2-benzotiazolen hidrazin
MDF	Sunta (medium density fiberboard)
MFS	Mononükleer fagosit sistem
MHC	Major histokompatibilite kompleksi (The major histocompatibility complex)
MN	Mikroçekirdek (micronucleus)
MRL	Minimal risk düzeyi (Minimal risk level)
Na	Sodyum

NaCl	Sodyum klorür
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid (yükseltgenmiş hali)
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid (indirgenmiş hali)
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NaOH	Sodyum hidroksit
NER	Nükleotid eksizyon onarım
NK hücre	Doğal öldürücü hücre
NKp30	Doğal öldürücü hücre reseptör NKp30
NMPA	Normal erime noktalı agar
NOAEL	Yan etki gözlenmeyen doz (No observed adverse effect level)
NOISH	Milli Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (The National Institute for Occupational Safety and Health)
NTP	Ulusal Toksikoloji Programı (The National Toxicology Program)
OSHA	Mesteki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (Occupational Safety and Health Authorization)
PBS	Fosfat tamponlu serum fizyolojik
PE	Fikoeritrin
PEL-STEL	İzin verilen 15 dakika kısa süreli temas düzeyi
PEL-TWA	İzin verilen 8 saat-zaman ağırlıklı temas düzeyi
PerCP	Peridin klorofil protein
ppb	Milyarda bir kısım ($\mu\text{g/L}$) (Parts per billion)
ppm	Milyonda bir kısım (mg/L) (Parts per million)
RfD	Ağız yolu referans doz; hücrel nekroz gibi belli toksik etkileri ortaya çıkaran eşik değer varsayımına dayanır, birimi (mg/kg/gün)'dür
RNA	Ribonükleik asit

SCE	Kardeş kromatid değişimi (Sister chromatid exchange)
SFGH	S-formil glutatyon hidrolaz,
T ₃	Triiyodotronin
T ₄	Tiroksin
TH ₄	Tetra hidrofolat
TLV-C	Eşik sınır değer - Tavan değer
TLV-STEL	Eşik sınır değer - Kısa süreli temas sınırı
TLV-TWA	Eşik sınır değer - Zaman ağırlıklı ortalama
TNF- α	Tümör nekroz edici faktör alfa
Ts	Baskılayıcı-T lenfosit
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
Ty	Yardımcı-T lenfosit
UF	Üre formaldehit
US-TRI	Amerika Toksik Maddeler Salınım Araştırma Merkezi (U.S.Toxics Release Inventory)
UV	Ultraviyole

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Formaldehit metabolizması	16
2.2. Formaldehitin makromoleküllerle reaksiyonları	17
2.3. Antijen antikor etkileşmesi	58
2.4. CD4 ve CD8 T hücrelerin akım sitometride floresan boyalarla işaretlenmesi	61
2.5. Akım sitometrinin şematik görünümü	62
4.1. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfosit DNA hasarına ilişkin bulgular	89
4.2. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının % lenfosit, mutlak lenfosit sayısına, % T lenfosit ve mutlak T lenfosit sayısına ilişkin bulgular	100
4.3. Formaldehite maruz kalan işçi grubu ve kontrol gruplarının % yardımcı-T (Ty) lenfosit, mutlak Ty lenfosit sayısı, % baskılayıcı-T (Ts) lenfosit ve mutlak Ts lenfosit sayısına ilişkin bulgular	102
4.4. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının % B lenfosit, mutlak B lenfosit, % NK hücre ve mutlak NK hücre sayısına ilişkin bulgular	104
4.5. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının Ig G, Ig A, Ig M düzeylerine ilişkin bulgular	109
4.6. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının kompleman C ₃ ve C ₄ (mg/dl) düzeylerine ilişkin bulgular	110
4.7. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının TNF- α (pg/ml) düzeylerine ilişkin bulgular	111

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Formaldehitin fizikokimyasal özellikleri	3
2.2. Formaldehit ara ürünleri ve kullanım yerleri	7
2.3. Formaldehitin kullanım alanları ve amaçları	8
2.4. Gıdalarda formaldehit düzeyleri	11
2.5. Ortalama günlük temas düzeyleri	11
2.6. İş yeri ortamları için izin verilen formaldehit düzeyleri	54
4.1. İncelenen parametrelerde erkek ve kadın kontrol gruplarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular	80
4.2. Formaldehite maruz kalan işçi grubu ve kontrol grubunun yaş, temas süresi, sigara tüketimine ilişkin bulgular	81
4.3. Formaldehite maruz kalan işçi grubu ve kontrol grubunun yaş, temas süresi, sigara tüketiminin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	82
4.4. I. Bölge sunta (MDF) işyeri ölçümleri	83
4.5. II. Bölge sunta (MDF) işyeri ölçümleri	84
4.6. I. Bölge ve II. Bölge sunta (MDF) işyeri ortalama ölçüm değerleri	84
4.7. Maske kullanarak önlem alan ve almayan işçi grubunun değerlendirilmesine ilişkin bulgular	85
4.8. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfositlerinde DNA hasarına ilişkin bulgular	87
4.9. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfositlerinde DNA hasarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular	88
4.10. Formaldehite maruz kalan işçi grubunun periferik kan değerlerine ilişkin bulgular	91

4.11.	Kontrol grubunun periferik kan değerlerine ilişkin bulgular	92
4.12.	Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının periferik kan değerlerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	93
4.13.	Formaldehite maruz kalan işçi grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular	95
4.14.	Kontrol grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular	97
4.15.	Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol grupların lenfosit gruplarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular	99
4.16.	Formaldehite maruz kalan işçi grubunun immünoglobülin (Ig), kompleman C ₃ ve C ₄ değerlerine ilişkin bulgular	106
4.17.	Kontrol grubunun immünoglobülin (Ig), kompleman C ₃ ve C ₄ değerlerine ilişkin bulgular	107
4.18.	Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının immünoglobülin (Ig), kompleman C ₃ ve C ₄ düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular	108
4.19.	Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının TNF- α düzeylerine ilişkin bulgular	112

1. GİRİŞ

Formaldehit metilen oksit, metilaldehit ve oksometan diye de adlandırılan renksiz, oda sıcaklığında yanıcı ve keskin kokusu olan bir gazdır. Pek çok kimyasal ile reaksiyona girerek, yüksek sıcaklıklarda metanol ve karbondioksit parçalanır. Formaldehit çok sayıda kaynaktan çevreye salınır ve çoğu işyerinde bulunur. Gübre, kağıt, MDF (*Medium Density Fiberboard*) (sunta), kontrplak, üre-formaldehit reçineleri, kozmetikler, kauçuk gibi çok sayıda kimyasalın yapımında kullanılır. Ayrıca tarım, deri tabaklama, lastik, odun saklama gibi değişik iş yerlerinde, doku örneklerinin saklanması hastane ve laboratuvarlarda kullanımı vardır. Formaldehit burundan ve akciğerlerin üst kısımlarından hızla absorbe edilir. Yüksek reaktivitesi sonucu hedef dokularda doğrudan temas ile lokal irritasyona, akut ve kronik toksisiteye neden olabilir. Sıçanlarda çok sayıdaki çalışmalarda burun kanserlerine, lösemiye ve mide bağırsak tümörlerine neden olduğu ve ayrıca insanlarda çoğu çalışmalarda lösemi, nazofarengeal ve sinonazal kanser oluşturduğu rapor edilmektedir. Uluslararası Kanser Çalışmaları Ajansı (IARC) formaldehiti sınıf 1 yani insanda karsinojen olarak sınıflamıştır. Formaldehitin nükleik asitlerle ve proteinlerle reaksiyona girdiği DNA-protein çarpaz bağları, DNA katım ürünleri oluşturduğu ve kardeş kromatid değişimi (SCE), DNA tek zincir kırıkları ve kromozomal aberasyonlarını indüklediği *in vitro* tespit edilmiştir.

Formaldehitin başta burun mukozası ve üst solunum yolları gibi temas ettiği dokularda DNA-protein çarpaz bağlarını mutasyona uğratarak kansere neden olabileceği iddia edilse de temas eden popülasyonlarla yapılan *in vivo* genotoksikite çalışmaları az sayıdadır. Formaldehitin immünolojik ve lenforetiküler sistem etkileri de bazı çalışmalarda gösterilmiştir, ancak bu çalışmalar kısıtlı ve çelişkilidir.

Bu çalışma kapsamında, özellikle sunta (*Medium Density Fiberboard*) (MDF) yapım yerleri gibi çeşitli iş kollarında formaldehite uzun süre maruz kalan işçilerin T, yardımcı-T, baskılayıcı-T, B ve doğal öldürücü hücre sayı ve yüzdelerinin, serum Ig A, Ig M, Ig G ve C₃, C₄ kompleman protein ve TNF- α düzeylerinin saptanarak, formaldehitin immün sistem üzerine etkilerini incelemek amaçlanmıştır. Diğer taraftan tek hücre jel elektroforez “comet” yöntemiyle de sunta üretiminde çalışan işçilerdeki olası DNA hasarı tespit edilerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Formaldehit

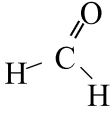
2.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Metanal, metilen oksit, oksimetilen, metil aldehit, oksometan ve formik aldehit olarak da bilinen formaldehit keskin ve rahatsız edici kokulu, oda sıcaklığında renksiz bir gazdır. Molekül ağırlığı 30.03 g olup kaynama noktası -21°C ve -19°C arasındadır (1). Oldukça reaktif bir aldehit bileşiğidir ve hızla polimerize olur. Çok sayıda kimyasalla oldukça kolay reaksiyona girer ve atmosferde patlayıcı karışımlar oluşturabilir. 150°C 'nin üzerindeki sıcaklıklarda metanol ve karbon monoksit'e parçalanır. Su, alkol ve diğer polar çözücülerde kolay çözünürken polar olmayan çözücülerde çözünürlüğü zordur. Su ile karışarak metilen glikol, polioksimetilen ve hemiformal gibi polimerize formları oluşturabilir. Formaldehitin % 30'dan daha yoğun çözeltilerinde paraformaldehit, polioksimetilen gibi bulanıklık veren polimerler oluşur. Ticari olarak % 30-50 a/h'lik sulu çözeltisi halinde bulunur ve en yaygın ticari formu % 37'lik formalindir. Metanol gibi stabilizanlar polimerizasyonu önlemek üzere formaldehitin sulu çözeltilerine katılırlar. Katı formda trioksan $(\text{CH}_2\text{O})_3$ ve polimer paraformaldehit olarak satılır. Güneş ışığı altında hızla karbondioksit'e oksitlenir. n-Oktan/su partisyon katsayısı oldukça düşüktür (Tablo 2.1) (2-10).

Katı ve sıvı örneklerden formaldehitin kimyasal analizi için doğrudan tüketme gerekirken, hava örneklerinden formaldehit analizi için absorplayıcı sıvıya filtrasyon (aktif) veya absorban materyele difüzyon (pasif) örnekleme gerekir. Aktif örneklemede sülfite, 3-metil-2-benzotiazolen hidrazin (MBTH), kromotropik asit, 2,4-dinitrofenil hidrazin (DNPH) gibi absorban çözeltiler kullanılır. Pasif örneklemede ise sodyum bisülfite, trietanolamin ve DNPH gerekebilir. Silika jel, alüminyum oksit, aktif karbon gibi adsorban maddeler işyeri hava örneklemesinde faydalı olabilir. Formaldehit analizinde en yaygın olarak sülfite-pararosanilin veya kromotropik asitin yer aldığı spektrofotometrik esasa dayalı yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca kolorimetrik, florometrik, polarografik, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve gaz

kromatografisi gibi diğer yöntemler de kullanılmaktadır (11-17).

Tablo 2.1. Formaldehitin fizikokimyasal özellikleri.

Özellikler	Bilgi
Kimyasal adı	: Formaldehit
IUPAC adı	: Metanal
Sinonimleri	: Formik aldehit, metanal, metil aldehit, metilen oksit, oksimetilen, oksometan
% 37'lik sulu çözeltisine ait kayıtlı ticari isimlendirilmesi	: Formalin, formol, morbicid, veracur Sulu çözeltisi stabilize edici % 10-15 metanol içerir.
Polimerik formunun ticari isimlendirilmesi	: Paraformaldehit, polioksimetilen, metilen glikol, paraform, formagen Polimerize formülü $(CH_2O)_n$ 'dir.
Kimyasal formülü	: CH_2O
Kimyasal yapısı	: 
Molekül ağırlığı	: 30.03 g/mol
Erime noktası	: -118 °C ve -92 °C arasındır
Kaynama noktası	: -21 °C ve -19 °C arasındır
Spesifik yoğunluğu	: 0.815 g/ml (-20 °C) ve 1.08 g/ml (20 °C)
pH	: 2.8-4.0
Koku	: Keskin, boğucu ve rahatsız edici kokulu
Havada eşik koku limiti	: 0.5-1.0 ppm
Suda eşik koku limiti ve tat limiti	: 50 ppm
Polimerizasyonu	: Suda hızla polimerize olur
Fotoliz	: Güneş ışığında yarı-ömrü 1.6-19 saattir ve fotoliz sonrası H_2 ve CO veya H^+ ve HCO^- oluşur.
Parlama noktası	: 60 °C
Geçimsizlik	: Alkali, asit ve oksidanlar, izosiyanat ve anhidritler ile reaksiyona girer. Hidroklorik asitle reaksiyonunda etkin karsinojen bis-klorometil eter oluşur. Nitrojen oksit, nitro metan, perklorik asit ve anilin ile reaksiyona girer veya peroksiformik asit ile patlayıcı ürün oluşturur.

2.1.2. Formaldehitin Çevresel Yazgısı

Formaldehit çevreye doğal işlemler sonucu ve iş yeri kaynaklarından yayılabilir. Hidrokarbonların fotokimyasal oksidasyonu ve tam olmayan yanmaları ile troposferde büyük miktarlarda oluşur. Ayrıca az miktarda da bitki atıklarının parçalanması ve yapraklardan salınan çeşitli kimyasalların dönüşümü esnasında ortaya verilir. Atmosferde bulunan ana formaldehit kaynağı metandır. Metanın yarı ömrünün uzun olması ve çevrede yaygın bulunması nedeniyle ortamda sürekli formaldehit oluşabilir. Havada formaldehit emisyon ve parçalanma gibi olaylarla çevresel dönüşüme uğrar. Güneş ışığı ve hidroksil radikalleri ile reaksiyonu sonucu parçalanır. Güneş ışınları ile H_2 ve CO 'ya veya H^+ ve HCO^- 'ya; hidroksil radikalleri ile H_2O ve HCO^- 'ya veya oksijen ile HO_2 ve CO 'ya dönüşebilir (18-22). Atmosferik formaldehitin hidroklorik asit reaksiyonunda yüksek karsinogenik bis(klorometil)eter oluşabildiği rapor edilmiştir ancak oluşan düzey insan sağlığını tehdit etmemektedir (23-27).

Çevresel koşullara göre yarılanma ömrü 1.6-19 saat arası değişebilmektedir. Çevresel şartlarda hidroliz beklenmemekle birlikte su ortamında hidratasyonu ile metilen glikol oluşur (28-31).

Amerika Toksik Maddeler Salınım Araştırma Merkezi (U.S. Toxics Release Inventory) 1999'da endüstriyel kaynaklardan yaklaşık 6000 ton/yıl havaya, 175 ton/yıl yüzey sulara formaldehit salındığını rapor etmiştir (32, 33).

Formaldehitin çevreye yayılımı, formaldehit içeren ürünlerin yapım, işleme ve kullanımı esnasında oluşabilir. Kanada'da 1997'de endüstriyel alanlardan yaklaşık havaya 1424 ton formaldehit salındığı bunun 20 tonunun yüzey sularına verildiği bildirilmiştir. Tehlikeli kimyasal atıkların bulunduğu bölgelerden endüstriyel atıklar yolu ile formaldehitin toprağa geçmesi de olasıdır (10, 32, 33).

Formaldehitin güneş ışığında atmosferdeki yarı-ömrü 1-3 saat kadar olduğundan formaldehitin uzak mesafelere taşınması önemli değildir, ancak formaldehite türevlenebilen bazı stabil organik bileşikler uzak mesafelerde formaldehit oluşumuna katkı sağlayabilirler (34, 35). Bu nedenle çevresel organik hava kirlilikleri formaldehit oluşumunda göz önüne alınmalıdır. Formaldehit atmosferde bulut ve yağmur içinde çözünebilir veya aerosol olarak bulunabilir (27).

Henry sabiti değerine göre ($0.034 \text{ Pa.m}^3/\text{mol}$, $3.27 \times 10^{-7} \text{ atm.m}^3/\text{mol}$, 25°C 'de) formaldehitin normal çevre koşullarında su ortamından buharlaşması öngörülemez (30, 36). Sudaki çözünürlüğünün yüksek ve n-oktanol/su partisyon katsayısının düşük olması nedeniyle çevrede birikimi düşüktür. Suda gün içinde hızla pek çok mikroorganizma tarafından parçalanması nedeniyle sularda çok yüksek düzeylerde bulunmaz. Toprakta da mikroorganizmalarca hızla parçalanır. Toprağa adsorbe olma oranının çok düşük olması nedeniyle toprakta tutunamaz ve toprağın içinden kolayca süzülür (37-39). Ancak formaldehitin biyositlerde olduğu gibi doğrudan kullanımı sonucu çevreye yayılımının daha fazla olması beklenmektedir. Dünyada yaklaşık 75000-90000 ton/yıl yayılımının olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle de temizlik malzemeleri içeriğinde bulunan formaldehitin doğrudan suyu kirlettiği bildirilmektedir (32).

2.1.3. Formaldehit Oluşumu ve Kullanım Kaynakları

Formaldehit çevrede doğal olarak ve insan kaynaklı işlemler nedeniyle yaygın bulunur ve çok sayıda doğal ve antropojenik aktiviteler sonucu veya orman ve çöp gibi organik materyallerin tam yanmaması sonucu ortama salınır. Sularda formaldehit organik yapıların güneş ışığı etkisi ile parçalanması sonucu meydana gelir (2).

Troposferde başta yüksek konsantrasyonda bulunan metan (1.18 mg/m^3) olmak üzere izopren, çevresel kirlilik olarak bulunan alkan, alken, aldehytler ve alkoller gibi hidrokarbonların hidroksil radikalleri ile fotokimyasal oksidasyonu sonucu oluşur. Atmosferde metandan ortalama $4 \times 10^{11} \text{ kg/yıl}$ formaldehit oluşmaktadır (2).

Yapraklarda bulunan terpen ve izoprenlerin hidroksil radikalleri ile reaksiyonunda da ara ürün olarak formaldehit oluşmaktadır, ancak yarılanma ömrü kısadır (2).

Pek çok canlı organizmada metabolik bir madde olarak düşük düzeylerde bulunabilmektedir. Bakteriler, algler, planktonlar ve vejetasyon ile ortama yayılır (10).

Yakıtlarda bulunmamasına rağmen tam olmayan yanma sonucu

oluşabildiğinden motorlu taşıtlardan salınabilir. Salınan miktar öncelikle kullanılan yakıt içeriğine, motorun tipine, uygulanan salınım kontrollerine, sıcaklığa, aracın yaşına ve onarım durumuna göre değişebilir. Otomotif kaynaklarından formaldehit salınımının farklı olması sonucu bu alandaki emisyon kontrol teknolojileri geliştikçe, yakıt kalitesi arttıkça formaldehit gibi uçucu bileşiklerin ortama salınımları azaltılabilmektedir (10).

Odundan plastiğe kadar pek çok maddenin yanma işlemi esnasında formaldehit oluşabilmektedir. Fırınlar, enerji üretim üniteleri, atık yanma birimlerinde ve ayrıca tarımsal alanların yanması, sigara içme ve gıdanın pişirilmesi esnasında formaldehit oluşabilmektedir (10).

Formaldehitin endüstriyel salınımı üretim, kullanım, depolama, ulaşım ve ürünlerin yok edilmesi esnasında oluşabilir. Metal endüstrisi, otomotif sanayi, tekstil sanayi, lastik ve kauçuk üretim yerleri, kömür işleme ve petrol rafineleri gibi alanlarda kimyasal işleme esnasında emisyonu bulunabilir (10).

Formaldehit metanolün 600-700 °C'de gümüş kristalleri veya gümüş telleri ile veya 270-380 °C'de demir molibden oksitleri ile oksidatif dehidrojenasyonu sonucu iki farklı işlemle üretilir. Ayrıca hidrokarbon oksidasyon yan ürünü olarak da üretilebilir, fakat bu teknik ticari üretimde fazla kullanılmaz. Formaldehit pek çok kimyasal reaksiyon için pahalı olmayan bir başlatıcı maddedir (2, 40).

Formaldehit esas olarak odun, kağıt ve tekstil işleme sanayilerinde, üre-formaldehit (UF), fenolik-formaldehit, pentaeritriol, poliasetal ve melamin-formaldehit gibi reçine eldesi amacıyla kimya endüstrisinde sıklıkla kullanılır. UF köpüğünden binaların izolasyonunda yararlanılır ve uygulama ve kullanımı esnasında yayılır. Metilen dianilin, difenilmetan diizosiyanat, heksametilentetraamin, 1,4-bütandiol, trimetilolpropan, neopentil glikol, pentaeritriol, asetilenik asit gibi pek çok maddenin sentezlenmesinde de kullanımı vardır (Tablo 2.2). (2, 41).

Formaldehitin kimyasal madde ve reçine üretimlerindeki yüksek kullanım miktarlarına kıyasla, tıbbi ve diğer kullanım alanlardaki kullanım hacmi total üretimin % 1.5 kadarıdır. Genel olarak koruyucu, dezenfektan ve antimikrobiyal amaçla deterjan ve temizlik ürünlerinde, kozmetik ürünlerinde, farmasötik ürünlerde, şeker, petrol, tarım, lastik, metal ve gıda endüstrisinde kullanımı vardır.

Tablo 2.2. Formaldehit ara ürünleri ve kullanım yerleri.

Ara ürün	Kullanıldığı ürünler
Üre formaldehit reçineleri	Sunta ve fiber levhalar, kontrplak, kağıt ve tekstil ürünleri, kalıplama karışımları, yüzey kaplamalar, köpükler
Fenolik reçineler	Kontrplak yapıştırıcıları, yalıtım maddeleri, döküm bağlayıcıları
Melamin reçineler	Yüzey kaplamaları, kalıplama karışımları, laminantlar, ağaç tutkalları
Hekzametilentetramin	Fenolik termofiksaj, reçine sertleştirici maddeler, patlayıcılar
Trimetilolpropan	Üretanlar, kaydırıcılar, alkid reçineler, çok fonksiyonlu akrilatlar
1,4-butandiol	Tetrahidrofuran, bütirolakton, polibütiren tereftalat
Poliasetal reçineler	Oto uygulamaları, sıhhi tesisat bileşenleri
Pentaeritriol	Alkid reçineler, sentetik kaydırıcılar, ağaçtan elde edilen tall yağı esterleri (biyodizel üretiminde kullanılır), döküm reçineleri, patlayıcılar

Kozmetiklerde koruyucu ve antimikrobiyal amaçlı kullanımı kontrol altında ve sınırlıdır. Örneğin Kanada’da aerosoller dışındaki kozmetiklerde kullanılan konsantrasyonunun % 0.2’yi, tırnak sertleştiricilerde % 5’i geçmemesi istenir. Gıda ürünlerinin işlenmesi esnasında antibakteriyel ajan olarak kullanımı bulunmaktadır. Kanada’da 2 mg/kg (2 ppm) formaldehitin akçaağaç şurubuna antibakteriyel amaçla katılması önerilir (10). Hayvan beslenmesinde geniş getirenlerde diyetel proteinleri korumak üzere kullanılır. Üre formaldehit içerikli gübrelerden çiftçilikte topraktaki biyolojik aktiviteyi desteklemek üzere azot kaynağı olarak yararlanılır. Tarım alanlarında fumigant, buğday ve arpada fungusit, bitki ve sebzelerde germisit ve fungusit amaçlı kullanımı söz konusudur. Ayrıca koyunlarda görülen ayak hastalıklarında ve balık çiftliklerinde dezenfektan olarak hayvancılıkta ve tarihi bina ve müzelerde insektisit/koruyucu olarak da kullanımı bulunmaktadır (Tablo 2.3) (1, 2, 7, 42).

Danimarka’da 2289 kadar, İsveçte 1400’den fazla ve İsviçrede 4000’den fazla üründe, boya, vernik, tutkal, temizlik maddeleri, biyositler ve dezenfektan gibi pek çok üründe formaldehitin kullanıldığı rapor edilmiştir (2).

Tablo 2.3. Formaldehitin kullanım alanları ve amaçları.

Kullanım alanları	Amaç
Deterjan ve temizlik ürünleri endüstrisi	Sabun, deterjan, temizlik ajanlarında koruyucu olarak
Kozmetik endüstrisi	Sabun, deodorant, şampuan, ağız hijyeni ürünlerinde koruyucu olarak; tırnak sertleştiricilerde katkı maddesi olarak
Şeker endüstrisi	Reçel ürünlerine koruyucu olarak
İlaç sanayi	Ürünlerin dezenfeksiyonu, sterilizasyonu, korunması amacıyla
Petrol endüstrisi	Motor yağlarında biyosit olarak, arıtımda yardımcı ajan olarak
Tarım	Tahılda ve tohum gübrelemede koruyucu olarak; toprak dezenfeksiyonunda, besinlerin çürümeye karşı korunmasında; toprakların nitrojen gübrenmesinde; büyük baş hayvanların diyetel proteinlerinin korunmasında
Kauçuk endüstri	Latekste biyosit ve yapıştırıcı olarak, sentetik kauçuklarda anti-oksidan olarak
Metal endüstrisi	Buhar depolama ve elektrolizle kaplama işlemlerinde anti-korozif ajan olarak;
Deri endüstri	Tabaklayıcı ajan olarak
Gıda endüstri	Kurutulmuş besinlerin saklanması; kapların dezenfeksiyonunda; balık ve sıvı yağların korunmasında; soğukta kabarması için nişastalarda
Odun endüstrisinde	Koruyucu olarak
Fotoğraf endüstrisinde	Filmin banyo edilmesinde ve kaplama jelatinin sertleştirilmesinde

Asya ve Kuzey Amerika'da 1-1.5 milyon ton; Batı Avrupa'da 2-2.5 milyon ton olmak üzere dünyadaki yıllık üretiminin 5-6 milyon ton olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda toplam endüstriyel üretiminin 3.5×10^9 kg/yıl (3.5 milyon ton/yıl) olduğu iddia edilmektedir (2, 32).

Formaldehit içeren ürünlerin kullanımından olduğu kadar ara madde olarak kullanılması esnasında da çevreye formaldehit salınması söz konusudur ve bu nedenle ara ürünler formaldehit temasında önemli bir kaynaktır. 2000 yılında Almaya'da Ludwigshafen'da formaldehitin işlenmesi esnasında 21 ton formaldehitin havaya verildiği rapor edilmiştir. Almanya'nın Mainz şehrindeki iki fabrikada para-

formaldehit üretimi ve işlenmesi esnasında yılda 5 tondan az formaldehitin havaya geçtiği bildirilmiştir. Kanada’da 1997’de yaklaşık 1424 ton formaldehitin endüstriyel bölgelerden çevreye salındığı, 2000’de 4 bölgede yapılan incelemede yıllık yaklaşık 20 ton formaldehitin yüzey sularına geçtiği rapor edilmektedir. Amerika’da 1999’da yapılan değerlendirmede yıllık havaya yaklaşık 6.000 ton, yüzey sularına 175 ton formaldehit geçmektedir. Ancak endüstriyel çevre ortamına salınımı hakkında rapor bulunmamaktadır. Dünya çapında yıllık yaklaşık 75000-90000 ton kullanıldığı göz önüne alınırsa formaldehitin ciddi bir kirlilik kaynağı olması ve çevresel maruziyeti kaçınılmazdır. Kullanılan formaldehit konsantrasyonu, uygulama süresi, ısı, ışık gibi faktörler bu kaynaklardan formaldehit salınımını etkiler (2, 32).

2.1.4. Formaldehit Temas Düzeyleri

Formaldehitin havadaki konsantrasyonu deniz kenarlarında, dağlık bölgelerde veya okyanus bölgelerinde $0.05-14.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ arasında değişmektedir ve genel olarak ortalama $0.1-2.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ’tür. Ultraviyole (UV) ışık yoğunluğunun farklı olması nedeniyle formaldehitin havadaki konsantrasyonu yaz aylarında kışa göre daha yüksektir (2).

İnsanlar kapalı alanlarda önemli miktarlarda formaldehite maruz kalırlar. En önemli kaynakların başında sigara dumanı, sunta, tahta ve kontrplak, mobilya ve tekstil ürünleri, ısıtma sistemleri (gaz ocakları gibi), dezenfektan ve sterilize edici ajanların kullanımı gelmektedir. Ayrıca kapalı alanların ısı yalıtımında kullanılan üre-formaldehit köpük ürünlerinden ve formaldehit içeren tutkalların kullanıldığı eşyalardan ortama salınan formaldehit önemli temas kaynaklarını teşkil eder. Kapalı alanlardaki formaldehit düzeyi dış ortama göre oldukça farklıdır. Genel olarak normal ev ortamında formaldehit $0.02-0.06 \text{ mg}/\text{m}^3$ iken, mobilyalı evlerde bu düzey $0.5 \text{ mg}/\text{m}^3$ ’ü aşabilmektedir. Günümüzde gerekli standardizasyonların ve düzenlemelerin getirilmesinden sonra bu değerler düşüş göstermektedir. Ortamın sıcaklığı, nemi, havalandırma oranı, bina yaşı, ürünün kullanımı, yanıcı kaynakların varlığı ve sigara içme alışkanlığı kapalı ortamdaki formaldehit düzeyini etkiler. Formaldehitin dezenfektan ve sterilizan olarak kullanıldığı hastaneler ve araştırma laboratuvarları, sigara içilen ortamlar, mobilyalı alanlar ve formaldehitin ortama

salınımının kontrol edilemediği okul ve çocuk bahçeleri formaldehit ile temas edilen önemli kapalı alanlardandır (9).

Endüstriyel alanlar dışında insan yapımı ürünlerin bulunduğu ortamlarda formaldehit düzeyi $7-12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ arasında değişmektedir, ancak bu düzey $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'a kadar çıkabilmektedir. Formaldehit düzeyindeki artış hava kirliliği ile de orantılıdır. (2).

İçme sularında formaldehit düzeyi genel olarak yaklaşık $0.1 \text{ mg}/\text{L}$ olup ortalama günlük alım düzeyi $0.2 \text{ mg}/\text{L}$ 'dir. Yemek bileşimine bağlı olarak gıda ile bir yetişkinin alabileceği formaldehit miktarı $1.5-14 \text{ mg}/\text{gün}$ arasında değişebilmektedir. Fumigasyon ve koruyucu olarak formaldehit kullanımı sonucu ve pişirme esnasında işlenmemiş gıdaya $1-90 \text{ mg}/\text{kg}$ düzeylerinde formaldehit bulaşabilmektedir (2).

Mesleki ortamlara göre ortamdaki formaldehit konsantrasyonu büyük değişkenlik göstermektedir. Son yıllarda yapılan ölçümlerde bazı işyeri alanlarında (cilalama, tekstil işleme, sunta, tahta üretimi gibi) uzun süreli formaldehit temasının en yüksek $2-5 \text{ ppm}$ kadar olduğu ve patologlar, mumya ve kağıt işçilerinin kısa süreli temasta en yüksek 3 ppm düzeyinde formaldehit ile temas ettikleri rapor edilmektedir. Reçine ve plastik üretimi olan işyerlerinde formaldehit düzeyi geniş bir aralığa sahiptir (2).

Üre-formaldehit köpük yalıtımı ve formaldehit içeren dezenfektanlar kadar tütün dumanı da önemli iç mekan formaldehit kaynağıdır. İçilen 1 adet sigara dumanı yaklaşık 1.5 mg formaldehit içermektedir. Sigara içilen ortamlarda formaldehit düzeyi $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e çıkabilmektedir. Kapalı alanlarda formaldehit düzeyleri binanın yaşı ve kullanılan materyal ve yapı tipi ve havalandırma durumu gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Minimum $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'dan başlayıp maksimum $4000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ düzeylerine çıkabilmektedir. Bazı vakalarda formaldehit salınımının bulunduğu odalarda düşük değerler saptanmasına karşın hastanelerin dezenfeksiyonunda bu değer $20000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ düzeylere çıkabilmektedir. Formaldehitin yoğun kullanıldığı havalandırması yeterli olmayan otopsi odalarında formaldehit düzeylerinin $4800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 'e çıkabildiği ancak havalandırılan bir patoloji laboratuvarlarında ise $75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ konsantrasyona düşebildiği bildirilmektedir (2).

Endüstriyel alanlardan ortama salınan formaldehit düzeyi endüstri tipine göre büyük değişiklik gösterir. Motorlu araçların egzoz dumanlarında da önemli

miktarlarda formaldehit bulunabilmektedir, fakat bu düzeyler kullanılan yakıt tipine ve kullanım hacmine göre değişmektedir. Benzin ve dizel yakıtlardan 700 mg/L kadar formaldehit salındığı rapor edilmiştir. Almanya’da 1976’da yılda toplam 36 milyon ton yakıtın kullanıldığı tahmin edilirse 35000 ton formaldehit salınımı söz konusudur (2).

Yağmur suları genel olarak 110-174 µg/L arasında formaldehit içerebilirler ancak bu düzey 1380 µg/L gibi yüksek değerlere de ulaşabilmektedir. Ekvatorial Pasifik bölgesi yağmur sularında 8 ± 2 µg/kg düzeyde formaldehit bulunabildiği rapor edilmiştir (2).

Pişmemiş gıdalarda doğal olarak bulunan formaldehit düzeyi 1-98 µg/g aralığında değişmektedir ve ancak kazai kontaminasyonlarda bu düzey artabilmektedir. Sebze ve meyvelerde 3.3-60 mg/kg, etlerde 5.7-20 mg/kg, süt ve süt ürünlerinde 1-3.3 mg/kg, balıklarda 1-98 mg/kg düzeylerinde bulunur. Gıdalarla alınan düzey 1.5-14 mg/gün arası değişebilmektedir (Tablo 2. 4) (2, 10).

Tablo 2.4. Gıdalarda formaldehit düzeyleri.

Gıda		Formaldehit düzeyi (mg/kg)
Sebze ve meyveler	Armut (43)	60
	Elma (44)	17.3
	Lahana (44)	4.7
	Havuç (44)	6.7
	Yeşil soğan (44)	13.3
	Ispanak (44)	3.3
	Domates (44)	5.7
	Beyaz turp (44)	3.7
Et	Kümes hayvanı (43)	20
	Koyun eti (46)	8
	Domuz eti (45)	5.7

Tablo 2.4. (Devam) Gıdalarda formaldehit düzeyleri.

Gıda		Formaldehit düzeyi (mg/kg)
Süt ve süt ürünleri	Keçi sütü (46)	1
	İnek sütü (43)	3.3'e kadar
	Peynir (43)	3.3'e kadar
Balık	Tatlı su balığı (tütsülenmiş) (43)	8.8
	Deniz balığı (43)	20
	Morina balığı (dondurulmuş) (mezgitgillerden) (47)	20
	Karides (canlı) (48)	1
	Deniz kabuklusu (Akdeniz) (10)	1-60
	Deniz kabuklusu (Okyanus) (10)	3-98

Çeşitli mekanlarda ortalama temas düzeylerine ilişkin değerler Tablo 2.5'te verilmektedir (49).

Tablo 2.5. Ortalama günlük temas düzeyleri.

Kaynak	Ortalama temas düzeyi (mg/gün)
Açık hava	0.02
Konvansiyonel binaların iç ortamları	0.5-2
Formaldehit ürünü içeren binalar	1-10
Formaldehitin mesleki kullanılmadığı çalışma ortamları	0.2-0.8
Formaldehitin mesleki kullanıldığı çalışma ortamları	4
Sigara içilen ortamlar	0.1-1.0
Günde 20 adet sigara tüketimi	1

2.1.5. Formaldehitin Toksikokinetik Özellikleri

Formaldehitin çeşitli türlerde solunum, ağız ve deri yoluyla temasını takiben toksikokinetiğine ilişkin pek çok veri bulunmaktadır. Formaldehitin toksikokinetik özellikleri türler arasında benzerlik göstermektedir. Formaldehit tüm hücrelerde üretilen önemli bir metabolik ara üründür. Serin, glisin, metionin ve kolinin normal metabolizması ve ayrıca *N*-, *S*-, ve *O*-metil bileşiklerinin demetilasyonu esnasında üretilir. Formaldehit temas ettiği ilk yerde formaldehit dehidrogenaz enzimi aracılığı ile formata metabolize edilir. Formaldehitin formata oksidasyonu sonrası yapısındaki karbon atomu ya CO₂'e okside olur ya da tetrahidrofolat bağımlı tek karbon biyosentez yolağı ile pürinlere, timidin ve aminoasitlere bağlanır. Vücudun hiçbir bölgesinde formaldehit ve de format depolanmaz. Format formik asit olarak idrarla, diğer hücresel moleküllere katılarak ya da karbon dioksite okside edilerek solunum yolu ile dışarıya atılır (9).

2.1.5.1. Absorpsiyonu

Dışarıdan alınan formaldehit solunum yolu ve gastrointestinal kanaldan kolayca absorbe olurken deri yoluyla temasında zayıf absorbe olmaktadır.

Formaldehit buharları burun epitelinden ya da akciğerlerden tam olarak absorbe olmaktadır (50-55). Hızla formata metabolize olduğundan solunum ya da ağız yoluyla formaldehite maruz kalan hayvan ve insanların kanında çok az formaldehit bulunabilmektedir (9).

Rhesus maymunları üzerine yapılan bir çalışmada; 4 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat, 6 ppm formaldehit solunumunu takiben ilk 7. ve 45. dakikadaki kan örnekleri incelenmiş ve maruz kalmayan kontrol grubuna kıyasla kandaki formaldehit düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (39).

İki saat süresince 17.3 mg/m³ (14.4 ppm) formaldehite maruz bırakılan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ve 1.9 ppm formaldehite 40 dakika maruz kalan insanlar üzerinde yapılan çalışmada kanda formaldehit saptanamamıştır. Bu durum formaldehitin çok hızlı metabolize edilmesi ve/veya metabolik yollara katılmasından kaynaklanmaktadır (Şekil 2.1) (56).

İnsanlarda formaldehitin ağız yoluyla absorpsiyonuna dair yapılan iki çalışmada kandaki formik asit düzeyinin ani artışının formaldehitin gastrointestinal kanalda hızla formik asite metabolize edilerek formik asitin hızla absorbe olması ya da formaldehitin hızla absorbe edilip kanda hızla formik asite metabolize edilmesinin sonucu olabileceği iddia edilerek formaldehit yarı ömrünün 1-2 dakika olduğu bildirilmiştir (9, 57, 58).

Formaldehitin cilde penetresyonu oldukça düşüktür. Formaldehitin maymunlarda deriden absorpsiyonunun uygulanan dozun % 0.5'i gibi çok düşük miktarı olduğu gösterilmiştir (59).

% 0.1 formaldehit içeren merhemın sıçan cildine 48 saatlik maruziyetinde toplam formaldehitin % 3-6'i kadarının absorbe edildiği bildirilmiştir (9). Formaldehit işlenmiş pamuklu kumaş parçasının tavşan cildine 48 saat uygulanması neticesinde kumaş parçasındaki formaldehitin % 0.09-2.61 kadarı ciltte tesbit edilmiş ve diğer doku ve organlarda oldukça çok düşük düzeyde formaldehit saptanmıştır (57).

İn vitro bir çalışmada formaldehit absorpsiyon oranının derişik formalin çözeltisinin uygulanmasında $319 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ iken, % 10'luk formalin çözeltisinin uygulanmasında $16.7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ olduğu saptanmıştır (58).

2.1.5.2. Dağılımı

Formaldehit genel olarak dolaşıma geçmemektedir, ancak çok yüksek dozlarda temas eden dokuların metabolik kapasitesinin yetersiz kalması üzerine dolaşımda bulunabilir. Hayvan dokularının hızlı metabolik kapasitesi nedeniyle temas edilen formaldehitin böbrek, yağ dokusu ve dalak gibi uzak mesafedeki diğer organlara dağılım olasılığı ve bu organlardaki toksisitesi düşüktür. Toksisite genel olarak formaldehite temas yerlerinde görülmektedir. Hızlı metabolizması nedeniyle kanda birikmez, dokularda birikimi önemsiz düzeydedir. Ancak solunum ve ağız yoluyla temasla hücre ve dokularda bulunabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (10). Solunum yoluyla temasta solunum yolunun anatomik özellikleri formaldehitin lokal dağılımını etkilemektedir (10, 62).

72 mg işaretli formaldehitin sıçanlara enjekte edilmesiyle karaciğer ve

dalağın DNA, RNA, protein ve yağ kısımlarının yüksek düzeyde formaldehit içerdiği de bildirilmiştir (2,63).

6 saat süreyle 8 ppm radyoaktif işaretli formaldehit soluyan sıçanların kanında formaldehitin katım ve parçalanma ürünleri de dikkate alınarak terminal yarılanma ömrü 55 saat olarak saptanmıştır. Terminal yarılanma ömrünün bilinen yarılanma ömründen (maymunlarda 1.5 dakika iken) uzun olması formaldehitin hem vücudun makromolekülleri ile etkileşebileceğini hem de metabolize olabileceğini göstermektedir (54, 56).

İşaretli formaldehitin çoğunun burun mukozasında lokalize olduğunu, ancak özafagus, böbrek, akciğer, ince bağırsak, karaciğer, dalak, kalp, beyin, testisler ve eritrositlerde de düşük düzeyde bulunduğunu bildiren çalışmalar vardır (52, 55, 64).

İnsan da dahil çalışılan tüm türlerde formaldehit hızla biyotransformasyona uğradığından kanda ve dokulardaki miktarı azdır ve insanlarda kan-formaldehit düzeylerinin solunum yolu ile 1.9 ppm 40 dakika temasında bile yükselmediği gösterilmiştir (2, 65).

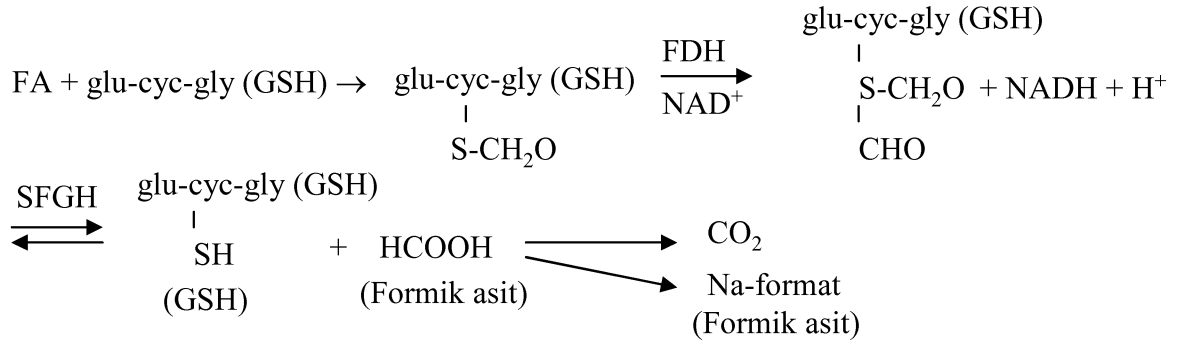
2.1.5.3. Metabolizması

Formaldehit memeli organizmalarının normal metabolik bir ürünüdür. Bazı ksenobiyotiklerin veya aminoasitler gibi endojen bileşiklerin metabolizması sonucunda oluşur ancak endojen düzeyleri çok değişkendir (66, 67). Endojen olarak üretilen formaldehitin ana kaynağı glisin ve serindir (68, 69).

Endojen formaldehit vücudun tüm dokularında hızla nikotin adenin dinükleotid (NAD) bağımlı formaldehit dehidrogenaz (FDH) enzimi ile redükte glutatyon varlığında formata ve CO₂'e oksitlenerek metabolize edilir ve kanla hızla uzaklaştırılır (Şekil 2.1). Formaldehit dokularda birikmez (53, 70).

Formaldehit metabolizması ile ilişkili olarak çalışılan tüm dokularda ana metabolik enzim FDH'dır. FDH özellikle sıçan burun mukozasında olmak üzere hayvan dokularında yaygın dağılım gösterir ve formaldehit-glutatyon katım ürünlerine özgüdür. FDH ile metabolize edilemeyen formaldehit protein ve DNA tek sarmalları arasında çapraz bağlar oluşturabilir veya tetrahidrofolata bağlanarak tek karbon aracılı metabolik havuza katılır. Formaldehit temasa girdiği dokularda protein

ve nükleik asitlerle reaksiyona girer. DNA tek zincirine bağlanarak stabil katım ürünleri oluşturur (Şekil 2.2) (41, 42, 54, 64, 67, 74, 76).



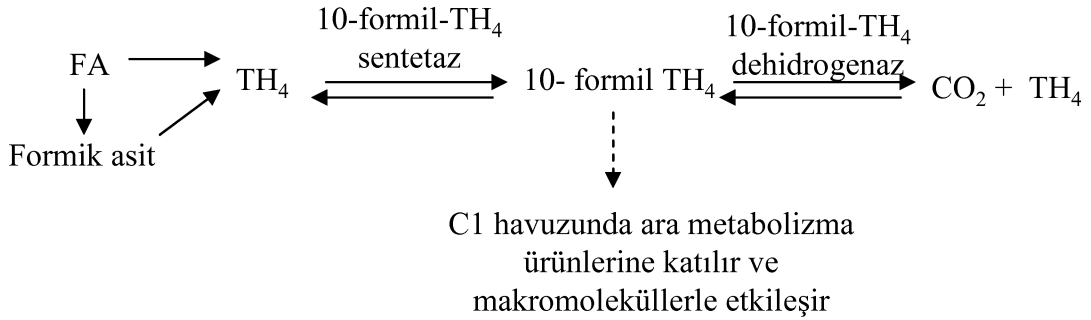
Şekil 2.1. Formaldehit metabolizması.

(FA= formaldehit, GSH=Glutatyon, NAD^+ =Nikotinamid adenin dinikleotid, SFGH=S-formil glutatyon hidrolaz, FDH=Formaldehit dehidrogenaz)

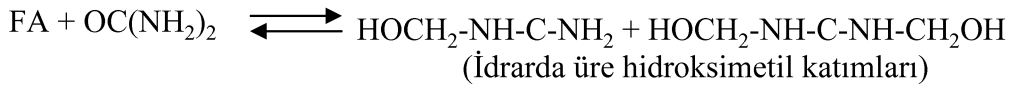
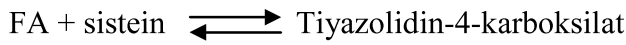
FDH ile katalizlenen formaldehitin formata oksidasyonunda glutatyon (GSH) gereklidir. Doku GSH düzeyleri azaldığından diğer moleküllere bağlanan reaktif formaldehit miktarında artma beklenir. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda glutatyon havuzunun tüketilmesi ile hava yolu mukozasında DNA-protein çapraz bağ oluşumunun arttığı bildirilmiştir (71). Burun mukozasındaki GSH akrolein ile tüketildiğinde sıçan burun mukoza DNA'sına kovalen bağlı formaldehit miktarının arttığı gösterilmiştir (32, 72). Reaktif formaldehit metabolizması birkaç yolağı içerir; formaldehit tetrahidrofolat ile doğrudan reaksiyona girerek tek-karbon havuzuna girebilir (73); formaldehit peroksizomal enzim katalaz ile formik asite oksitlenebilir, ancak bu reaksiyon formaldehit metabolizmasının küçük bir yolağını teşkil eder (32).

Spesifik olmayan aldehit dehidrogenaz, ksantin katalaz, katalaz, peroksidaz, gliserinaldehit-3-fosfat dehidrogenaz, aldehit oksidaz gibi pek çok enzim de formaldehitin formata oksidasyonunu katalizleyebilir, ancak formaldehite özgü FDH daha baskın bir enzimdir. Diğer aldehit bileşiklerin varlığında FDH önce formaldehiti metabolize eder. FDH metabolik yolağına giren endojen ve eksojen formaldehit, metabolitleri halinde ilk olarak formata veya CO_2 'e çevrilerek vücuttan atılır. Formaldehite temasla FDH aktivitesi artmaz (74, 75).

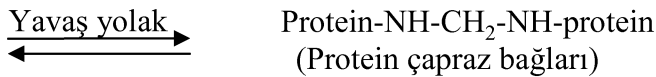
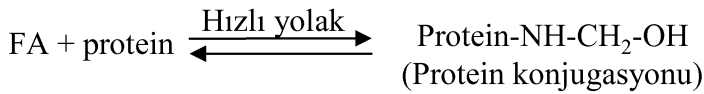
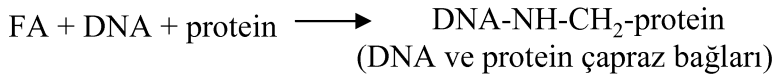
Formaldehit ve tetrahidrofolat (TH₄) ilişkisi



Sülfhidril grupları ve üre ile enzimatik olmayan reaksiyonlar



DNA ve protein çapraz bağlanma



Şekil 2.2. Formaldehitin makromoleküllerle reaksiyonları.

(FA= formaldehit, TH₄= tetrahidrofolat)

Heck ve diğerleri (56) yaptıkları çalışmalarda insanın 40 dakika 1.9 ppm ve sıçanın 2 saat 14.4 ppm formaldehite solunumla maruziyetinde formaldehitin hızla metabolize olduğu ve kanda endojen formaldehit düzeylerini aşmadığına dair kanıtlar bulmuşlardır. Fakat bu sonuçlar formaldehit absorpsiyonunun düşük olmasından da kaynaklanabilir.

Ağız veya deri yolu teması sonrası formaldehitin metabolizmasına dair veriler azdır. 41 yaşındaki bir kadının 120 ml % 37'lik formaldehit çözeltisini ağızdan alımından 30 dakika sonra kanında formik asit bulunduğu rapor edilmiştir (9,58).

2.1.5.4. Eliminasyonu

Formaldehitin yarılanma ömrüne dair çalışmalar çelişkilidir. Solunum yoluyla 0.63 ppm ve 13.1 ppm formaldehite 6 saat temas eden sıçanlarda formaldehitin sırasıyla yaklaşık % 39.4 ve % 41.9'nun solumayla; % 17.6 ve % 17.3'ünün idrarla ve % 4.2 ve % 5.3'nün feçesle atıldığı bildirilmiştir (52). Galli ve diğerleri (77) tarafından ağız yoluyla 2.2 g formaldehit verilen erkek sıçanlarda 32 saat içinde formaldehitin % 67 kadarının feçesle, % 32'sinin CO₂ olarak solunumla dışarı atıldığı ve plazma yarılanma ömrünün 26.4 saat olduğu rapor edilmiştir. Bazı hayvan çalışmalarında ise intravenöz verilen formaldehitin yarılanma ömrünün 1-1.5 dakika olduğu bildirilmiştir (78, 79).

Türler arası değişkenlik göstermekle birlikte formatın eliminasyonu absorbe edilen formaldehit oluşumuna göre daha yavaştır. Stratemann ve diğerleri (80) insanda formatın yarı ömrünün 55 dk, köpekte 77 dk, tavşanda 32 dk ve sıçanda 12 dk olduğunu göstermişlerdir.

Genel olarak hızlı metabolize olması nedeni ile teması takiben hemen formaldehitin büyük kısmı CO₂ olarak solunumla dışarı atılırken, diğer ana atılım yolu idrar ve feçestir (2, 52, 63, 81-85).

Besinlerinde formaldehit bulunan keçilerde ve ineklerde formaldehitin sütle atıldığına dair raporlar da bulunmaktadır (86, 87).

2.1.6. Formaldehitin Çevreye Etkileri

Formaldehit virüs, bakteri, mantar ve parazitleri yok etmek amacıyla dezenfektan ve fumigan olarak kullanılır (2, 88-91). Prokaryotik ve düşük ökaryotik test sistemlerine mutajenik etki gösterir. 2 ppm (2400 µg/m³) formaldehite 24 saat maruziyet sonucu çeşitli *Aspergillus* ve *Scopulariopsis* türlerinin ve *Penicillium crustosum* sporlarının % 100'ünün öldüğü gösterilmiştir (2, 10, 89).

Formaldehitin su canlılarına toksik etkilerine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Su alglerinin en duyarlı türler olduğu bildirilmektedir. Taze su mikroorganizmalarının da formaldehitin etkisine hassas oldukları gösterilmiştir (2, 10, 88).

Alg, protoza ve diğer tek hücreli organizmalar formaldehitin 0.3-22 mg/L arasında değişen akut letal konsantrasyonlarına karşı oldukça duyarlıdırlar. Omurgasız su canlıları geniş bir aralıkta cevap gösterirler. Bazı kabuklular çok duyarlı olup formaldehitin ortalama etkin konsantrasyon (EC_{50}) değeri 0.4 mg/L'den 20 mg/L'ye kadar değişebilmektedir. Ergin balık türleri üzerinde yapılan çalışmalarda 96 saatlik testte formaldehitin LC_{50} değerinin en az 10 mg/L'den en fazla bir kaç yüz mg/L'lere kadar değiştiği bulunmuştur (2).

Çoğu balık türleri için ortalama LC_{50} değeri 50-100 mg/L aralığında rapor edilmiştir. Hem kara hem de suda yaşayan canlı türlerde formaldehitin ortalama LC_{50} değerinin 72 saat temasta 10-20 mg/L arasında olduğu bildirilmiştir (2, 92, 93). Formaldehitin alabalıktaki toksisitesinin suyun sıcaklığı, yumuşaklığı ve pH'sının yükselmesi ile arttığı gösterilmiştir (2, 93).

% 1-5'lik formaldehit çözeltisi ile bazı büyük baş hayvan parazit yumurtalarını ve larvalarını ve % 37'lik çözeltisi ile de bazı nematodları öldürdüğü bildirilmiştir (2). Geviş getiren hayvanların içkembelerindeki diyetel proteinlerin mikrobiyal proteolizini önlemek üzere diyetlerine formaldehit katılmaktadır. Formaldehit proteinlerin amino grubu ile metilen köprüsü oluşturmakta ve mikrobiyal parçalanmasını önlemektedir (94).

Bitkiler üzerine yapılan çalışmalar çok azdır. Formaldehitin polen çimlenmesini bozabildiği bildirilmiştir (2). Üre-formaldehit gübrelerinin tarımda tavsiye edilen düzeylerde kullanımı bitkilerdeki azot ve karbohidrat metabolizmasını etkilememektedir, fakat yüksek dozları topraktaki metabolizmasında olumsuz etki yapabilmektedir (2, 95, 96).

2.1.7. Formaldehitin Organizma Üzerine Etkileri

Formaldehitin suda çözünürlüğü ve reaktivitesi fazladır. Biyolojik makromoleküllere hızla bağlanabildiğinden ve çabuk metabolize edildiğinden temas sonucunda oluşan istenmeyen etkiler öncelikle formaldehite doğrudan maruz kalan doku ve organlarda gözlenir.

Formaldehit temas ettiği dokularda doğrudan iritan etki gösteren bir gazdır. 0.4-0.3 ppm hava formaldehit düzeylerinin temasında genellikle göz, burun ve

boğazda irritasyon ve artmış gözyaşı gibi belirtiler gözlenir. Yüksek miktarlarda formaldehit içimi sonucu şiddetli ağrı, bulantı, kusma, diyare, metabolik asidoz, solunum güçlüğü ve koma gözlenebilir. Yüksek konsantrasyonlarda formaldehit ile temas sonucu deride hasar görülebilir (9, 41, 97).

2.1.7.1. Solunum Yolu Üzerine Etkileri

İnsanların formaldehite maruziyeti başlıca solunum yolu ile olmaktadır. Formaldehitin solunum yoluyla temasından sonra DNA ve proteinlere çapraz bağlanması ve proteinleri çöktürmesi sonucu irritan etkiler gösterdiği iddia edilmektedir (9).

Formaldehit solunum sisteminde duyuşal irritasyon, solunum işlevinin etkilenmesi, neoplastik olmayan lezyonların tetiklenmesi ve solunum yollarında kanser gibi etkilere neden olabilmektedir (9).

Formaldehit buharının en yaygın bildirilen yan etkilerinden biri formaldehit kokusuna karşı rahatsızlık duyulmasıdır (98-101). Duyuşal irritasyonun başladığı ve kişilerin formaldehit buharının varlığını hissedebilecekleri sınır yaklaşık 1 ppm olarak bildirilmektedir. % 50 insan popülasyonunda formaldehit buharının duyuşal irritasyon eşik değeri de 0.15 ppm olarak rapor edilmektedir (76). Akut formaldehit temasında duyuşal irritasyon sonucu insanlarda boğaz ağrısı ve göz, burun ve boğaz hassasiyeti gözlenebilir (98-101).

Hayvanlarda da insana kıyasla 15 ppm gibi daha yüksek konsantrasyonlarda akut formaldehit teması sonucu burun irritasyon bulguları gözlenmiştir (53,102).

Akut formaldehit temasında duyuşal irritasyonun yanında solunum hareketleri üzerine etkileri pek çok araştırmacı tarafından incelenmiş ve çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Sauder ve diğerleri (103) tarafından yapılan çalışmada 3 ppm formaldehit buharına 30 dakika temas eden sağlıklı gönüllülerde zorlu ekspiratuvar hacminde, vücut pletismografik ve hava yolu reaksiyon değerlerinde bir değişiklik bulunmamıştır. Bu düzeylerde formaldehit buharına temasın solunum yolu fiziksel aktivitesini etkilemediği bildirilmiştir. Ayrıca 4 gün boyunca günde 40 dakika 2 ppm formaldehite temas eden insanların ekzersiz toleransında anlamlı bir değişiklik

saptanmamış ve artmış hava yolu aktivitesine dair bir kanıt bulunmamıştır. Akut formaldehit temasına bağlı ölüm olgusu bildirilmemiştir (9, 98).

Astımlı ve sağlıklı yetişkinlerde yapılan çalışmalarda 3 saat 0.5-3 ppm formaldehit temasının pulmoner fonksiyonlarda önemli bozukluğa neden olmadığı gösterilmiştir (9, 32, 100, 104). Aynı düzeylerde ancak daha farklı sürelerde formaldehit temasını içeren diğer başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş, astımlı bireylerin iritanlara daha duyarlı olduğu bildirilse de çalışmalar bu kişilerin formaldehite özellikle duyarlı olmadığını göstermiştir (9, 32, 101, 104, 105). Detaylı klinik çalışmalarda elde edilen verilere göre formaldehit ile indüklenmiş astım olguları oldukça enderdir (32, 106-108).

Astımlı bireylerde yapılan bir çalışmada da 4 gün 40 dakika 2 ppm formaldehite temas edilmesi ile akciğer fonksiyon testinde formaldehitin pulmoner hareket üzerine ve akciğer fonksiyonlarına olumsuz bir etkisinin saptanmadığı bildirilmiştir (99, 101). Reed ve Frigas (109) astımlı 11 kadın ve 2 erkekte 0.1-3 ppm aralığında formaldehit buharının zorlu ekspiratuvar hacmini etkilemediği ve astımı tetiklemediği sonucuna varmışlardır. Sağlıklı bireylerde yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır (104, 105, 110).

Ancak 0.25-3.0 ppm (0.30-3.6 mg/m³) düzeylerinde formaldehite kısa süreli maruz kalan gönüllülerde yapılan pek çok klinik çalışmada genellikle hafif-orta derecede göz, burun ve boğaz irritasyonu gözlenmiştir. 0.25 ppm formaldehite maruz kalan gönüllülerde burun kavitesinin ön kısmındaki mukosiliyel klerensinin azaldığı bildirilmiştir. (9, 10, 98, 101, 103, 104, 111-115).

Ayrıca 230 astımlı hasta ile yapılan bir çalışmada ise kısa süreli formaldehit temasında bazı bireylerin gecikmiş bazılarının da ani bronşiyal reaksiyonlar geliştirdiği gözlenmiştir. Gluteral aldehit temasına bağlı mesleki astımı olanlarda formaldehit teması sonucu pozitif bronşiyal cevaplar alındığı bildirilmiştir (9, 116).

Evlerinde çevresel sigara dumanı ile birlikte 60-140 ppb formaldehit düzeylerine temas eden 5-15 yaşlarında çocuklarda doruk ekspiratuvar akış hızı ile ölçülen solunum fonksiyonlarında değişimler ve öksürük, hırıltılı soluma, soluk almada güçlük gibi kronik solunum yolu şikayetleri de bildirilmiştir. Formaldehite temas eden sigara içen yetişkinlerde daha hafif seyreden benzer şikayetler gösterilmiştir (9, 32, 117).

Akut formaldehit temasına ilişkin hayvanlarda yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar alınmıştır. 5 hafta 5.7 ppm formaldehite temas eden Wistar sıçanların pulmoner fonksiyonlarında önemli bir değişme gözlenmezken (9, 118), erkek kobaylarda 2 saat 3.4 ppm konsantrasyonda formaldehit buharı solunum yolları rezistansında hafif, 9.4 ppm ve 31.1 ppm konsantrasyonlarda ise ciddi artmalara neden olmuştur (9, 119).

Formaldehitin kronik temas sonucu pulmoner fonksiyon parametreleri üzerine olan etkilerine ilişkin de farklı sonuçlar bulunmaktadır (120, 121). İş yerlerinde 0.34-0.40 ppm ve 0.1-1 ppm formaldehit temasını içeren 2 ayrı çalışmada mobilya ve tahta işletmelerinde çalışan işçilerde formaldehitin bazı parametreleri değiştirdiği saptanmıştır. Zorlu vital kapasite, zorlu ekspiratuvar hacim ve akım hızı gibi akciğer fonksiyonlarının yavaşladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda işçilerin ortalama 0.3 ppm (0.36 mg/m³) formaldehit soludukları belirtilmiştir. Daha yüksek düzeylerde ve fazla sayıda işçi içeren pek çok çalışmada da bu bulgular doğrulanmıştır. Mesleki ortamlarda formaldehit buharının kronik temasına dair çalışmalarda öksürük, nefes darlığı, göğüste daralma gibi benzer septomlar rapor edilmektedir (120,122,123).

Diğer taraftan çoğu çalışmada sağlıklı veya astımlı kişilerde 3 ppm düzeyinin altında ve aynı ya da kıyaslanabilir düzeyde formaldehite maruz hayvanlarda, formaldehitin pulmoner fonksiyon parametrelerini anlamlı olarak etkilemediği ve aynı zamanda formaldehitin bu konsantrasyonlarda pulmoner hiperreaktiviteyi artırmadığı da gösterilmiştir. Normal düzeylerde formaldehitin alt solunum yollarında etkisinin genellikle saptanmaması, formaldehitin başlıca burun mukozası gibi üst solunum yollarında metabolize edilmesinden kaynaklanmaktadır. Az miktarda metabolize edilemeyen formaldehitin soluk borusu, bronş ve akciğerlere kadar ilerlediği ancak buradaki etkisinin yok denecek kadar az olduğu bildirilmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre çok yüksek dozlarda farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (9, 119).

Kemirgenler ve maymunlarda formaldehitin akut, sub-kronik ve kronik temasında burun kavitesinde neoplastik olmayan lezyonların indüklenmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Sıçanların 6 saat boyunca 5.9 ppm formaldehite 1 gün temasında otofajik vakuol oluşumları, nötrofil infiltrasyonu, goblet ve silia hücrelerin

hipertrofisi gözlenmiştir. Nazal hücrelerde hasar yoğunluğu doz ve temas süresi ile artar ve mitokondriyal dejenerasyon, mikrovillus kaybı, silianın içe doğru kıvrılması (internalizasyonu), nükleolar ayrılma ve piknotik çekirdek oluşumlarına da yol açabilir (124). 3 gün boyunca günde 8 saat 3.6 ppm formaldehite maruz kalan sıçanlarda burun hücre dejenerasyonu, nekroz, hiperplazi ve burun epitel skuamöz metaplazisi rapor edilmiştir (125).

1 saat ile birkaç gün arasında değişen sürelerde sıçanlarda yapılan yüksek doz (<15 ppm) temas çalışmalarında da benzer sonuçlar alınmıştır (53, 126-128). 6 saatten fazla 15 ppm formaldehite temas eden sıçanların mukus akışının azaldığı (129) ve 0.46 ppm kadar düşük ve 14.4 ppm kadar yüksek konsantrasyonlarda burun kavitesinin bazı kısımlarında mukus salgı oranının artmasını takiben azaldığı gösterilmiştir (102). İnsanlarda mukus salgı oranı üzerine veri bulunmamaktadır.

Wilmer ve diğerleri (126) tarafından yapılan iki çalışmada günde 8 saat devamlı 5 ve 10 ppm veya 13 hafta boyunca günde 8 saat 30 dakika aralıkla 10 ve 20 ppm formaldehit temasının erkek sıçanlarda burunda istenmeyen etkilere neden olduğu bildirilmiştir. 4 haftalık maruziyet sonrası belli aralıkla 10 ve 20 ppm formaldehite maruz bırakılan sıçanların burun ve maksilla kanallarında hücre yapım oranı anlamlı yükselmiştir, oysa sürekli 5 ve 10 ppm formaldehite temas eden sıçanlarda anlamlı yükselme olmamıştır. Aynı araştırmacılar daha sonraki çalışmada düşük doz formaldehit kullanarak benzer bir çalışma yapmışlardır. Sıçanları 13 hafta boyunca günde 8 saat 1 ve 2 ppm devamlı olarak ve de günde 8 saat 30 dakika aralıkla 2 ve 4 ppm formaldehit buharına maruz bıraktıklarında sadece 4 ppm formaldehite aralıkla temas eden grupta histolojik değişiklikler saptanırken 2 ppm formaldehite sürekli temas eden grupta bir değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmalara göre oluşan lezyonların doz bağımlı olduğu ve formaldehit toksisitesinin nazal savunma mekanizması ile değişebildiği ileri sürülmektedir (126, 130).

Sıçan, maymun ve hamsterlar 26 hafta boyunca haftada 7 gün, günde 22 saat 0.19 ppm, 0.98 ppm ve 2.95 ppm formaldehite maruz bırakılmıştır. 2.95 ppm düzeyde formaldehit sıçan ve maymunların burun kanallarında skuamöz metaplastik lezyonlar ve bazal hücre hiperplazileri oluşturmuştur. Hamsterlarda çalışılan hiçbir dozda formaldehit nazal lezyonlar oluşturmamıştır (131). Kerns ve diğerleri (132) tarafından yapılan çalışmada ise erkek sıçanlar 24 ay boyunca haftada 5 gün, günde 6

saat 2 ppm, 5.6 ppm ve 14.3 ppm formaldehite maruz bırakıldığında tüm dozlama gruplarında skuamöz metaplastik lezyonlar ve epitel displazileri oluşmuştur. Sıçanlarda skuamöz metaplazinin oluşup oluşmamasında temas edilen formaldehit konsantrasyonunun ve formaldehitin toplam temas edilen dozunun önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (130-132).

Mevcut veriler ayrıca tür farklılığının *non*-neoplastik lezyon oluşumunu etkileyebildiğini göstermektedir. Monticello ve diğerleri (133) tarafından günde 6 saat, haftada 5 gün, 1 hafta veya 6 hafta boyunca 6 ppm formaldehite maruz bırakılan Rhesus maymunlarında burun kavitesindeki lezyonlarının her iki grupta da benzer olduğu rapor edilmiştir. Silia ve goblet hücre kaybı, epitel hiperplazi, skuamöz metaplazi, nötrofil infiltrasyonu şeklinde belirtiler meydana gelmiştir. Ayrıca orta derece metaplastik epitel erezyon ve burun ve trake epitel hücre proliferasyonunda artış da gözlenen diğer lezyonlardır. En ciddi etkiler orta kıvrımlardaki alanlarda gözlenirken maksiler sinüslerde lezyon saptanmamıştır. Rusch ve diğerleri tarafından (132) yapılan benzer bir çalışmada da 26 hafta boyunca haftada 7 gün, günde 22 saat 2.95 ppm den fazla formaldehite maruz bırakılan Cynomolgus maymunların burun kavitelerinin orta bölgelerinde skuamöz metaplazi ve hiperplazi geliştiği gösterilmiştir.

Sıçanlarda formaldehitin benzer temas süresi ve konsantrasyonlarında ise ancak burun kavitesinin ön kısmında burun epitel lezyonların olduğu rapor edilmiştir (102, 124, 126-128). Bu lezyonların bölgesel farklılık göstermesi burun kavitesindeki hava akımı geçişinin farklı olması ve sonucunda hava akımının burun kavitesinde farklı dağılmasından kaynaklanabilir. Maymunların ağızdan soluması ve sıçanların burunlukla zorunlu soluma yapması da oluşan lezyonların farklı yerleşim göstermesine etki edebilir. Sıçanlar ve fareler arasında diğer tür farklılıkları da bildirilmektedir. Formaldehit temasında oluşan dakikadaki soluma hacmindeki azalma farelerde sıçanlara göre daha fazladır ve bu durum farelerde sıçanlara kıyasla *non*-neoplastik ve neoplastik lezyonların oluşma sıklığının daha düşük olmasında kısmen etkili olabilir (133-135).

Formaldehitin sıçanların burnunda ve daha düşük derecede farede olmak üzere primatların burun, soluk borusu ve karinasında *non*-neoplastik lezyonlar oluşturabildiği belirtilmektedir. Ancak insanların burun epitelinde oluşan benzer

değişikliklerde formaldehitin tek başına sorumlu olduğunu ispatlamak oldukça zordur. Ortalama 20 yıl (3-36 yıl) formaldehite temas eden işçilerde burnun orta kanal ön kısmından alınan burun mukoza biyopsisinde metaplastik lezyon derecesi maruz olmayan kontrollere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. 22 yıldan fazla tahminen günlük 0.5-2 ppm maruz kalan 3 işçide epitel skuamöz displazi saptanmıştır, ancak bu 3 işçi daha öncesinde bilinmeyen diğer faktörlere ilaveten yıllardır tahta tozuna da maruz kalmıştır. Bu nedenle formaldehiti bu lezyonların oluşumundan tek başına sorumlu tutmak oldukça güçtür (131). Eldin ve diğerleri (136) tarafından yapılan diğer bir çalışmada 0.08-4.07 ppm formaldehite temas eden işçilerin klinik incelemesinde çoğu işçilerde burun mukozası normal saptanmıştır, ancak histolojik incelemede anormal mukoza sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Skuamöz metaplazi, silia hücre kaybı, goblet hücre hiperplazisi ve displazi gözlenen etkilerdir. Karsinoma saptanmamıştır. Bu işçiler hem formaldehite hem de tahta tozuna maruz kalmıştır. Bu nedenle formaldehit buharının bu lezyonların oluşumundan tek başına sorumlu olduğunu öngörmek zordur.

Formaldehitin ağız ve deri yollarıyla temasta solunum sistemi üzerine etkilerine dair çalışmalar da vardır. İntihar girişimi sonrası bir formaldehit zehirlenme vakasında solunum sistemi üzerine belirtileri bildirilmiştir. Bilinmeyen dozda formalin alımı sonrası solunum yetersizliği (137), 517 mg/kg formaldehit çözeltisi alımı sonrası yavaşlayan solunum oranı (58) ve % 37'lik formaldehit çözeltisi olarak 624 mg/kg formaldehit alan bir kadında siyanoz ve apne (57) gelişimi rapor edilmiştir. Diğer belirtiler olarak solunum güçlüğü (137, 138) ve öksürük (139) bildirilmiştir. Özellikle maruziyet esnasında kan formaldehit veya format düzeyine ait veriler olmadan formaldehitin hangi mekanizmalar ile bu genel belirtileri ortaya çıkardığını belirlemek oldukça zordur.

Sıçanların ağız yoluyla temas sonrası solunum sistemi değişikliği üzerine etkilerine dair çalışmalar formaldehite orta süreli (140-142) ve kronik (143-145) temasının akciğer ağırlıklarını ve/veya histopatolojisini değiştirmediğini göstermiştir, ancak olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (146-148).

2.1.7.2. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Formaldehitin solunum ve deri yolu ile teması sonrası solunum sistemi üzerine belirgin toksik etkilerine kıyasla diğer organ ve sistemler üzerine toksik etkilerine dair çalışmalar az ve çelişkilidir. Ancak insanların ağızdan yüksek doz formaldehit alımı sonucu kan basıncında azalma ve hipotansiyon (58), dolaşım kollapsı (138) ve sinüs taşikardisi (139) gibi kardiyovasküler sistem üzerine etkileri rapor edilmiştir. Formaldehitin bu belirtileri nasıl indüklediği, kardiyak cevaba kısmen mi yoksa tamamen mi katkıda bulunduğu açık değildir.

Laboratuvar hayvanlarında formaldehitin 20 ppm'den fazla konsantrasyonda solunumu sonucu oluşan kardiyovasküler etkilerinin önemsiz olduğu gösterilmiştir. Sıçan (127, 131, 149) ve maymunlarda (131, 133) formaldehite solunumla temas sonrası organ ağırlıkları ve/veya histopatolojisi değişmeden kalmıştır. 325 mg/kg/gün konsantrasyonlardan yüksek düzeyde ağız yoluyla temas sonrası formaldehitin sıçan (140-143) ve köpeklerde (141) organ ağırlığı ve doku histopatolojisi ile değerlendirildiğinde kardiyovasküler toksisite oluşturduğu rapor edilse de bu sistem üzerine bulgular istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Tani ve diğerleri (150) 10 ppm solunum yoluyla temasta formaldehite bağlı bradikardi rapor etmişlerdir.

Formaldehitin yüksek doz alınması ile metabolizma hızına bağlı olarak formik asit birikimi nedeniyle metabolik asidoz geliştiği ve bunun formaldehitte indüklenen kardiyovasküler hasara katkısının olduğu iddia edilmiştir. Sıçanlarda yapılan çalışmada formaldehitin kan basıncını ve kalp atış hızını azalttığı, sinüs bradikardi ve atrioventriküler aritmiye neden olduğu ve formaldehitin kardiyovasküler depresif etkisi nedeniyle sıçanların öldüğü bildirilmiştir (151).

Sıçanların formaldehite subakut ve subkronik maruziyetinin oksidatif stresi artırabildiği ve buna bağlı kardiyak hücre ve dokularda toksik etkilere neden olabileceği iddia edilmektedir. Yapılan çalışmada 4 ve 13 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 8 saat 10 ve 20 ppm formaldehite maruz sıçanların kalp dokularında süperoksit dismutaz aktivitesinin arttığı ve katalaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (152). Sıçanlarda formaldehitin aort endotelinde DNA-protein çapraz bağları oluşturarak endotel hasara neden olabileceği ve yaşlanmada endojen formaldehitin ateroskleroz gelişimine katkısının olabileceği de iddia edilmiştir (153).

2.1.7.3. Gastrointestinal Kanal Üzerine Etkileri

Formaldehitin solunum ve deri yolu teması sonrası gastrointestinal kanal üzerine önemli ve belirgin bir etkisi bulunmadığı bildirilmektedir.

Formaldehitin ağızdan alımını takiben ağız kavitesi, özafagus ve mide gibi gastrointestinal kanalın üst kısımlarında hasar yapabileceği ve laboratuvar hayvanlarında insanlarda gözlenen belirtilerle benzerlik gösteren sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Tür farklılığına bağlı olarak gastrointestinal kanalda hasarın başlatılmasına neden olan dozlarda hafif farklılık bulunabilmektedir.

Ağız yoluyla alınan formaldehit akut, sub-kronik ve kronik temasında gastrointestinal kanalda temas yerinde irritasyon ve korozyon etki yapabilmektedir. Akut olarak ağızdan yüksek dozlarda alınması ile yumuşak doku ülser ve/veya nekrozları, epiglotis ülseri gibi orofarenkste ve özofajal lezyon oluşumu gibi özofagusta istenmeyen etkilere neden olabilmektedir (138, 139). Bazı vakalarda muhtemelen irritasyona bağlı kusma, karın ağrısı ve kramp gibi belirgin olmayan klinik belirtiler gözlenmiştir (57, 58). İnsanlarda midede mukoz tabaka inflamasyonu, ülser ve yara oluşumu gibi mide lezyonları görülebilmektedir (139). Ağız yoluyla temas sonrası formaldehitin ağız ve midedeki toksisitesine karşın duodenum ve ince barsak kısımları incelendiğinde formaldehit intoksikasyonuna bağlı lezyonların oluşmadığı saptanmıştır.

Til ve diğerleri (140) tarafından yapılan bir çalışmada 125 mg/kg/gün formaldehite orta süreli maruziyette Wistar sıçanların midesinde kronik inflamasyona bağlı ön mide hiperkeratosisi, mide salgı bezlerinin atrofik inflamasyonu gibi belirtiler saptanmıştır. Aynı araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada ise içme sularında 82-109 mg/kg arası değişen dozlarda formaldehit verilen Wistar sıçanlarında mide hiperplazi/hiperkeratosisi, atrofik gastrit ve ülser gibi mide anormallikleri bulunmuştur (145). Diğer çalışmalarda Sprague-Dawley sıçanlarında (141-143) ve köpeklerde (141) 80-300 mg/kg/gün formaldehitin gastrointestinal sistem üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Formaldehitin ağız yolu teması sonucu gastrointestinal kanalda tümör oluşumuna dair bulgularından ise kanser başlığı altında detaylı olarak bahsedilecektir.

2.1.7.4. Hematolojik Etkileri

Düşük konsantrasyonlarda formaldehitin kan bileşenlerine bir etkisi genellikle saptanmazken, çok fazla miktarda formaldehit alan bir adamın intravasküler koagülopati geliştirdiği rapor edilmiştir (57, 58, 137-139). Pek çok çalışmada laboratuvar hayvanlarında formaldehit solunumunun (127, 132, 140, 141, 149) hematolojik sistem üzerine olumsuz etkileri saptanmamıştır.

Sıçanlarda içme suyu içinde 82-150 mg/kg/gün dozda formaldehitin hematolojik etkileri saptanmamıştır. Formaldehitin hızlı metabolizması nedeniyle hematolojik etkilerin gözlenmemesi olasıdır. Fakat bazı kanıtlar formaldehit metabolizma kapasitesinin değişmesi ile kan parametreleri üzerinde az da olsa değişiklikler olabileceğini göstermektedir. Gavajla içme suyu ile 4 hafta boyunca 80 mg/kg/gün formaldehit verilen erkek sıçanlarda eritrosit sayısı ve hemoglobülin değerlerinin değiştiği rapor edilmiştir (142).

2.1.7.5. İskelet Kas Sistemi Üzerine Etkileri

Formaldehitin kronik solunumu sonrası insanlarda kas ve eklem yerlerinde tutukluk gibi iskelet kas sistemi üzerine belirgin olmayan bazı yan etkilere neden olabileceğine dair çalışmalar bulunmaktadır (123). Ancak formaldehit solunumunun bu şikâyetlere neden olması olası gözükmemektedir ve diğer bilinmeyen faktörlerin de buna katkıda bulunabileceği bildirilmektedir. İnsan bulgularının yeterli sayıda olmaması ve hayvan çalışmalarının sınırlı olması nedeniyle mevcut toksikokinetik çalışmalara göre formaldehitin iskelet kas sistemi üzerinde yan etkiler oluşturmaması olası gözükmemektedir (143, 145).

2.1.7.6. Karaciğer Üzerine Etkileri

Formaldehitin hepatik sistem üzerine etkileri oldukça çelişkilidir. Bazı çalışmalarda formaldehitin hepatik sistemi etkilemediği bildirilmesine rağmen (57, 58), Freestone ve Bentley (138) formaldehitin ağızdan alımının insanlarda karaciğer enzimlerini artırdığı ve hepatotoksik olduğunu bildirmişlerdir. İntihar amaçlı

formaldehitin alımının hepatomegali, hepatik parankima konjesyonu ve sarılık ile ilişkisinin bulunabileceği bildirilmiştir (137).

Bazı çalışmalarda sıçanların (127, 149), hamsterların (131), maymunların (131, 133) ve diğer deney hayvanlarının karaciğer ağırlığında ve morfolojisinde formaldehit maruziyetine bağlı bir etki bulunmamıştır (141). Ancak Woutersen ve diğerleri (127) tarafından aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalın fosfotaz gibi plazma karaciğer enzimlerinin anlamlı olarak arttığı ancak histopatolojik incelemelerde karaciğer ağırlığı, karaciğer glutatyon düzeylerinde bir değişiklik bulunmadığı bildirilmiştir. Enzim artışlarının büyük olasılıkla doğrudan formaldehit toksisitesinden değil büyümenin yavaşlatılmasından kaynaklanabildiği iddia edilmiştir. Ayrıca laboratuvar hayvanlarında formaldehitin hepatik etkilerine dair kanıt bulunmamıştır.

Gavaj ile 80 mg/kg/gün formaldehite maruz bırakılan erkek sıçanların karaciğerinde hepatosellüler vakuol oluşumu rapor edilmiş ise de bu durum içme suyu ile formaldehit verilen ve hepatotoksosite bulgusu olmayan çalışmalara (140, 141) paralellik göstermemektedir. Formaldehitin yüksek dozlarına karşı karaciğerin formaldehiti hızlı metabolize etme sonucu metabolik kapasitenin yetersizliği nedeni ile karaciğerde istenmeyen etkilerin gözlenebildiği iddia edilmiştir (142). Sıçanlarda formaldehitin yüksek dozlarında dış kökü damar içi uygulanmasında bile karaciğer toksisitesi göstermediği bildirilmiştir (154).

In vitro çalışmalarda sıçan hepatositlerinde formaldehitin doz bağımlı glutatyon tükettiği, reaktif oksijen türevlerinin üretimine neden olduğu ve daha yüksek dozlarında lipid peroksidasyonu ve ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca mitokondrinin de formaldehit için hedef olduğu iddia edilmiştir (155). Antioksidan vitamin E'nin plazma ve karaciğerde formaldehitin neden olduğu oksidan hasarı önleyebildiği iddia edilmektedir (156).

2.1.7.7. Endokrin Sistem Üzerine Etkileri

Formaldehitin insanlarda solunum, ağız ve deri yolu ile temasında endokrin sistem üzerine etkilerine dair fazla bulgu bulunmamaktadır. Formaldehitin laboratuvar hayvanlarında solunum (127, 131, 133, 149) ve ağız yoluyla temas (140,

141, 142, 145) ile endokrin sistem organları üzerinde olumsuz etkiler oluşturmadığı rapor edilmiştir. Ancak yapılan bir çalışmada 30 gün boyunca 10 mg/kg ve 15 mg/kg formaldehit verilen sıçanlarda tiroid doku ağırlığının azaldığı, triiyodotronin (T₃) ve tiroksin (T₄) düzeylerinin düştüğü ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyinin arttığı bulunmuştur. Tekrarlı maruziyette tiroid folikül aktivitesinin arttığı ve T₄ sentez kapasitesinin bozulduğu ve böylece atrofiye neden olabileceği bildirilmiştir (157).

Hayvanlarda formaldehitin deri yoluyla temas sonrası endokrin sistem üzerine etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

2.1.7.8. Renal Sistem Üzerine Etkileri

Solunum ve deri yoluyla temas sonrası insanlarda renal toksisite oluşturduğuna dair fazla veri bulunmamaktadır. Üç vaka raporunda miktarı tam bilinmeyen, yüksek konsantrasyonlarda formaldehiti ağızdan alan kişilerde böbrek hasarı, anüri rapor edilmiştir; ancak renal hasar etki mekanizması kesin açıklanmamıştır (57, 139, 137).

Laboratuvar hayvan verilerinde 0.19-9.4 ppm formaldehite orta ve uzun süreli solunumla temas sonrasında böbrek ağırlığında değişmelere ve histolojik lezyonlara veya idrar bileşenlerinde anlamlı değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (127, 130, 149). Ancak laboratuvar hayvanları üzerine yapılan diğer çalışmalarda formaldehitin orta ve uzun süreli ağız yoluyla temas sonrası renal sistemi etkilemediği de rapor edilmiştir (140-142, 144).

Yapılan çalışmalarda formaldehitin oksidatif hasar nedeniyle böbrekleri olumsuz etkileyebildiği ve melatoninin sıçanlarda formaldehit ile indüklenen oksidatif böbrek hasarını azaltabildiği de iddia edilmiştir (158, 159).

2.1.7.9. Cilt Üzerine Etkileri

Formaldehitin kutanöz belirtileri en yaygın rapor edilen şikayetlerdendir. İşçilerde formaldehit veya formaline doğrudan cilt temasında veya hava yolu ile maruziyetinde temas dermatit insidansında artış rapor edilmektedir (160).

Formaldehit duyarlılık testine ait bir vaka raporunda (148) ve bir diğer çalışmada (161) formaldehitin cilde temasıyla temas yüzeyinde kaşıntı, yanma, kızarıklık ve kabarmalarda artma eğilimi rapor edilmiştir.

Kobaylarda (162) ve tüysüz farelerde (163) formalin veya formaldehitin topikal uygulanmasında deride eritem, ödem, çatlama ve pullanma, cilt kalınlığında artma gibi deri üzerine etkilere dair kanıtlar bulunmuştur. Solunum (127, 164) veya ağız (140, 145) yolu ile temasla formaldehitin ciltte oluşturduğu toksik etkiler önemsiz ya da negatif olarak değerlendirilmiştir.

2.1.7.10. Göz Üzerine Etkileri

Formaldehit buharına maruz kalan işlerde en yaygın şikayetlerden biri de göz üzerine olan etkileridir. Genellikle 2-3 saat süresince 2 ppm veya 3 ppm formaldehit buharına akut temas eden gönüllü insanların gözlerinde irritasyon olduğu sıklıkla bildirilmektedir (98, 99, 101, 103). Tüm mesleki ortamlarda (122, 123, 136, 161) formaldehit buharına maruz kalanlarda ve 0.1 ppm düzeylerde formaldehit içeren mobilyalı evlerde oturanlarda (165) formaldehite kronik maruziyet sonucu göz irritasyonunun sık görüldüğüne dair raporlar bulunmaktadır. Formaldehit buharını içeren ortamdan uzaklaştırılma ile gözlerde oluşan sulanma, yanma ve kaşıntı gibi belirtiler düzeltilmektedir (121).

Bazı laboratuvar hayvan çalışmalarında kısa (166), orta (102) ve uzun (164) süre formaldehit buharına temasın gözde iritan etki yaptığı rapor edilmiştir. Albino Sprague-Dawley sıçanların gözlerine doğrudan formaldehit uygulaması gözün endotel kan-sıvı bariyer engelini bozmuştur (167). Bu bulgular formaldehit buharına düşük düzey (<1 ppm) temasın bile gözde irritasyon yaptığını, ancak formaldehit içeren ortamdan uzaklaşma ile bu etkilerin geçtiğini ayrıca formaldehitin doğrudan göze uygulanması ile gözün endotel kan-sıvı bariyer engelini bozulabildiğini göstermektedir. Ancak farelerde (132) ve maymunlarda (133) yapılan uzun süreli çalışmalarda formaldehit buharının 2-14 ppm arası konsantrasyonlarında gözde oftalmoskopik veya belirgin lezyonlar oluşmadığı da rapor edilmiştir.

2.1.7.11.Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri

İnsanlarda akut, sub-akut ve kronik formaldehit temasının vücut ağırlığı üzerine etkilerine dair fazla bulgu bulunmamaktadır. Laboratuvar hayvanlarında formaldehite ağız ve solunum yoluyla temas sonrası vücut ağırlığında anlamlı azalma olduğuna dair bulgular bulunsada formaldehitin vücut ağırlığını azaltıcı etki mekanizması bilinmemektedir. Çoğu çalışma doz ve süreye bağlı olarak fare ve sıçanların vücut ağırlığında azalma olduğunu göstermektedir. Orta süreli bir temas çalışmasında, 1-39 ppm doz aralığında sıçanların vücut ağırlığının azalmaya başladığı rapor edilmiştir (127, 131, 149, 168, 169). Doz ve temas süresine bağlı olarak farede de benzer sonuçlar elde edilmiştir (134). Formaldehit buharına orta süreli temas sonrası sıçan ve farelerde görülen vücut ağırlığı azalışı belirgin iken, Cynomolgus (131) ve Rhesus maymunlarında (133) vücut ağırlığı azalışı anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmalarda temas edilen formaldehit konsantrasyonu sıçan, fare ve Cynomolgus maymunları için 3 ppm iken Rhesus maymunları için 6 ppm'dir. Yapılan deney hayvanı çalışmalarında sıçan (164, 170) ve farelerin (132) 14 ppm kadar yüksek dozlarda formaldehite kronik maruziyetinde vücut ağırlıklarında azalma olduğu bildirilmiştir. Solunum yolu çalışmalarının bir kısmında ise sıçanlarda akut (166) ve orta süreli teması (171) takiben vücut ağırlıklarında bir değişme saptanmamıştır.

Akut, orta ve uzun süreli ağız yolu temas çalışmalarında formaldehitin vücut ağırlığında azalma yaptığına dair çalışmalar rapor edilirken (141, 143, 145), ağız yoluyla temasta formaldehitin vücut ağırlığı parametrelerini etkilemediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (140, 142-144, 172). Yüksek doz formaldehit alınınının gıda ve/veya su tüketiminin azalmasına neden olduğu ve bunun neticesi vücut ağırlığının değiştiği öne sürülmüştür (141, 145).

Deri yolu ile formaldehite temasın vücut ağırlığı üzerine bir etkisi bulunmamıştır.

2.1.7.12.Sinir Sistemi Üzerine Etkileri

İnsanlarda formaldehitin sinir sistemini etkilediğine dair birkaç çalışma bulunmaktadır, ancak bu çalışmalarda kesin bulgular rapor edilmemiştir. 5.5 saat 1 ppm ve daha yüksek konsantrasyonlarda formaldehit buharına maruz kalan erkeklerde yorgunluk ve baş ağrısı gibi belirtiler bildirilmiştir (173). Formaldehit konsantrasyonunun artması ile etkinin ortaya çıkış süreleri de kısalmıştır. İnsanlarda formaldehit alımını takiben koma (137), uyuklama, nöbet (58) ve bilinç kaybı (57, 58) gibi belirtilerin olabileceği ve formaldehitin kasıtlı alınması sonucunda nöropsikolojik bütünlüğün azalabileceği iddia edilmektedir (174).

15 ppm formaldehite maruz kalan erkek sıçanlarda temasın ilk 10 dakikasında huzursuz davranışlar gözlenmiştir (175). 3 saat boyunca 5 ppm formaldehite temas eden erkek sıçanların ilk 15 dakika içinde motor aktivitelerinde azalma olmuş ve 3 saat temas sonrası 5-hidroksitriptamin metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit, bir dopamin metaboliti olan 3,4-dihidroksifenil asetik asit ve dopamin konsantrasyonlarında artış saptanmıştır (176). Toksik olmayan konsantrasyonlarda formaldehitin dopamin sentezinde sınırlayıcı olan tirozin hidroksilaz ekspresyonunu azalttığı ve dopamin benzeri etkileri artırabildiği gösterilmiştir (177).

Farelerin 13 hafta boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat 10.1 ppm formaldehite maruziyetinde anormal bir klinik belirti gözlenmez iken 20.4 ppm düzeyde halsizlik ve duruş bozukluğu saptanmıştır ve 40.3 ppm doz grubunda ise bu belirtilere ilaveten ataksi gözlenmiştir (134).

Diğer taraftan sıçan ve farelerde yapılan kronik maruziyet çalışmalarında formaldehitin nörolojik etki göstermediği belirtilmiştir (127, 131, 149). İçme suyu içinde 150 mg/kg/gün formaldehiti 90 gün, 125 mg/kg/gün formaldehiti 4 hafta ya da 300 mg/kg/gün formaldehiti 12 ay boyunca alan sıçanlarda nörolojik belirtilerin gözlenmediği de rapor edilmiştir (140, 141, 144). Günde 100 mg/kg içme suyu içinde formaldehit alan av köpeklerinde formaldehit beyin ağırlığı ve histopatolojisi üzerine etki göstermemiştir. Uzun süreli 325 mg/kg/gün dozda formaldehit alan sıçanlarda benzer negatif bulgular rapor edilmiştir (143-145).

Formaldehitin sinir sistemi üzerine önemli etkisi yüksek dozların alımında

gözlenirken kronik düşük dozda hafif ve belirsiz etkilerin görüldüğü ve formaldehitin muhtemel nörotoksik olarak öngörüldüğü bildirilmektedir (178).

Formaldehitte indüklenen nöronal hasara karşı melatoninin koruyucu etki yapabildiği gösterilmiştir. Melatonin ve ω -3 esansiyel yağ asitlerinin formaldehitin neden olduğu azalan süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzim aktivitesini artırdığı ve artan malondialdehit düzeylerini düşürdüğü ve apoptotik oluşumları azalttığı ve bu nedenle nöronal hasarı önleyebileceği iddia edilmiştir (179, 180).

2.1.7.13.Üreme ve Gelişme Sistemi Üzerine Etkileri

Epidemiyolojik çalışmalarda formaldehitin mesleki maruziyetinin doğrudan veya dolaylı olarak üreme sistemi üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda spontan düşüklükler, konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlıkları, infertilite ve endometriozis incelenmiştir. Kadınların formaldehite mesleki maruziyeti sonucu doğum ağırlığının düştüğü ve spontan düşük oranlarının arttığına dair çelişkili raporlar bildirilmektedir (181). Evdeki eşyalardan formaldehite maruz kalan iki annenin bebeklerinde doğum kusurları rapor edilmiştir (182,183). Mevcut epidemiyolojik incelemelerin çoğunda kadın odun işçilerinde, laboratuvar personellerinde ve güzellik uzmanlarında formaldehitin gebe kalmayı geciktirdiği ve spontan düşük riskini artırdığı bildirilmektedir (182, 184, 185).

Çeşitli dozlarda formaldehit alan laboratuvar hayvanlarında formaldehitin üreme sistemi üzerine etkilerinin fazla olmadığı rapor edilmiştir (9). Formaldehitin plasentadan fetusa geçtiği, doğum kusurlarına neden olduğu ve mitokondri, lizozom ve endoplazmik retikulumda enzim fonksiyonlarını etkilediği bildirilmektedir (182). Sıçan, kobay ve maymunlar üzerine yapılan çalışmalarda formaldehitin plasenta ve fetusta tüm dokulara dağıldığı gösterilmektedir (53, 59, 182). Sıçan embriyolarında sitolojik hasar ve yüksek mortalite oranı gözlenirken kemik iliği hücrelerinde kromozomal sapma ve anöploidi oranlarında artış saptanmıştır.

200 mg/kg formaldehitin sıçana tek doz verildiği bir çalışmada hem sperm kafa sayısının hem de anormal sperm kafa oluşumlarının arttığı rapor edilmiştir, ancak bu çalışmada hayvanların fonksiyonel üreme kabiliyeti incelenmediğinden bu bulguların üremeyi nasıl etkileyebileceği açık değildir (186). Odeigah ve diğerleri

(187) tarafından sıçanlarda yapılan çalışmada 5 gün intraperitoneal olarak 0.120-0.5 mg/kg formaldehit verilmesi sonrası anormal sperm kafa oluşumlarının arttığı ve bu erkek sıçanlarla çiftleştirilen dişi sıçanlarda letal mutasyon sıklığının daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Formaldehit enjeksiyonunun yetişkin erkek sıçanların testis ve prostatlarında DNA içeriğini azalttığı rapor edilmektedir (188).

Ayrıca formaldehitin oksidatif stresi indükleyerek testis yapı ve fonksiyonunu olumsuz etkilediği ve vitamin E ile bu durumun düzeltilebildiği gösterilmiştir (189). Marks ve diğerleri (190) tarafından yapılan çalışmada gavaj yoluyla verilen 185 mg/kg/gün formaldehite ve aynı zamanda metanole de maruz kalan farelerde gebe kalma sayısının azaldığı, implantasyonun daha düşük olduğu ve resorpsiyon sayısının arttığı bildirilmiştir. Ancak Seidenberg ve Becker (191) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise orta süreli formaldehite maruziyette negatif bulgular bulunmuştur.

Diğer taraftan hamile sıçanların 9.45 ppm'den fazla konsantrasyonlarda formaldehite temasında maternal ya da fetal ölümlerin görülmediği belirtilmiştir (192). Orta süreli maruziyetlerde 20 ppm konsantrasyonlarda formaldehite maruz sıçanların testis ve yumurtalıklarında maruziyete bağlı değişiklik gözlenmemiştir (127).

Orta süreli toksisite çalışmalarında, içme suyu içinde günde 300 mg/kg formaldehit alan sıçanların testis ve yumurtalık ağırlığı ve histopatolojisi üzerine bir etkisi gözlenmemiştir (140, 142, 144).

Kronik toksisite çalışmalarında da içme suyu içinde günde 325 mg/kg formaldehit alan sıçanların testis ve over ağırlıkları ve histopatolojisi üzerine etki gözlenmemiştir (140, 143-145). Prostat, uterus ve vajinanın da etkilenmediği belirtilmiştir (143). Üreme organları üzerine yapılan bu çalışmalardan elde edilen genel veri formaldehitin üreme sistemi üzerine ciddi bir tehlikesi olmadığı yönündedir (9, 41, 42).

İnsanlarda formaldehitin gelişme sistemi üzerine etkisine dair çalışmalar bulunmamaktadır. Çeşitli dozlarda ağız yoluyla maruz bırakılan sıçanlarda normal fetal gelişim üzerine minimal etkileri rapor edilmiştir. Formaldehitin gebeliğin 6.-15. günlerinde 9.45 ppm konsantrasyonlarda verilmesi sıçan fetusu üzerine olumsuz bir etki yapmamıştır (192). Gebe sıçanların formaldehite gebeliğin 6.-20. günlerinde

haftada 5 gün, günde 6 saat, 39 ppm konsantrasyonlarda maruz kalması sonucu gebe sıçanlarda % 51 ağırlık kaybı rapor edilmiştir. 39 ppm formaldehite temas eden annelerin dişi yavrularında ve 20 ppm formaldehite temas eden annelerin erkek yavrularında fötal ağırlık daha düşüktür, ancak hamilelik insidansı, resorpsiyon veya implantasyon sayısı, ölü veya canlı fetus sayısı, fötal cinsiyet oranı ve de iskelet yapıları üzerine olumsuz bir etkisi bulunmamıştır (193). Gavaj yoluyla gebeliğin 6.-15. günlerinde (190), gebeliğin 8.-12. günlerinde (191) formaldehit verilen ve gebeliğin 12. gününden doğuma kadar içme suyunda 74-525 mg/kg/gün formaldehit verilen sıçanlarda benzer sonuçlar rapor edilmiştir. Bu çalışmaların hiçbirinde formaldehit gelişim sistemini olumsuz etkilememiştir. Fötal gelişim üzerine yapılan çalışmaların çoğunda formaldehitin fötotoksik özellik göstermediği ileri sürülmektedir (9, 41, 42).

Diğer taraftan 30 gün boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat 6 ppm ve 12 ppm formaldehitin yeni doğan sıçanların beyin granül hücre sayısını olumsuz etkilediği gösterilmiş ve uzun süreli yüksek doz formaldehitin yenidoğanda toksik olabileceği ileri sürülmüştür (194).

2.1.7.14. İmmün Sistem Üzerine Etkileri

İnsan ve hayvanlarda formaldehit temasının immün sisteme etkilerine dair çelişkili veriler bildirilmektedir. Solunum sonrası formaldehite özgü özellikle Ig E tipi antikorlar saptanmış ise de bazı çalışmalarda formaldehite özgü antikorlar belirlenememiştir (195-198). Formaldehit temasını takiben plazma Ig E ve Ig G düzeyleri ile immün aracılı rinit ve/veya konjunktivit arasında bir ilişki kesin olarak gösterilememiştir (195).

Doi ve diğerleri (199) formaldehite maruz kalan astımı olan 122 ve alerjik olmayan 33 toplam 155 Japon çocukta ortalama toplam Ig E düzeylerinin astımlı çocuklarda daha yüksek olduğunu ve sadece astımlı iki çocukta formaldehite özgü Ig E bulunduğunu ve ayrıca formaldehite karşı Ig E duyarlılık prevelansının düşük olduğunu bildirmişlerdir. Formaldehit düzeyi 0.08 ppm'i aşmayan okul iç mekanında 8 yaş grubu çocukların % 38'inde Ig E düzeylerinin daha yüksek olduğu (199-201), formaldehite karşı Ig E duyarlılığının çocuklarda yetişkinlere göre daha fazla olduğu

(199, 202) ve yüksek formaldehit içeren evlerde yaşayan astımlı çocuklarda kan monosit ve bakteriyel-spesifik Ig G düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir (201, 203).

Anaflaksi şikayeti ile acile gelen 68 yaşında bir erkekte ve kanal tedavisi gören 41 yaşında bir erkek hastada formaldehite temas sonucu formaldehite özgü Ig E antikor varlığı tespit edilmiştir. Bu olgularda formaldehitin cilt reaksiyon testinde pozitif sonuçlar alınmış ve formaldehitin Ig E aracılı alerjik reaksiyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür (204, 205). Ayrıca kanal tedavisi gören bazı hastalarda formaldehite temas sonucu akut alerjik reaksiyonlar gelişebildiği ve formaldehite özgü Ig E antikor bulunduğu bildirilmiştir (206). Bir başka olguda 31 yaşında erkek işçinin kazaen 2 saat üre-formaldehite temasından 8 gün sonra formaldehite özgü Ig E antikor düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (207). Formaldehit düzeyinin 0.27 mg/m^3 olduğu kapalı alanda formaldehite temas eden 27 tıp öğrencisinde tekrarlayan temasta formaldehit-albümine özgü Ig E ve formaldehite özgü Ig E antikorunun bulunduğu ancak formaldehit-albümine özgü Ig G antikorunun bulunmadığı bildirilmiştir (208).

Diğer taraftan formaldehit salan mobilyalı evlerde yaşayanlarda T ve B lenfosit sayılarının anlamlı olarak azaldığı rapor edilmiştir (197). 8 hafta boyunca haftada 9 saat, 0.5 mg/m^3 formaldehite temas eden anatomi öğrencilerinde B hücre sayısının arttığı ve T, yardımcı-T (Ty), sitotoksik-T (Tc) hücre sayısının azaldığı ve Ty/Tc hücre oranını ise artırttığı bildirilmiştir (209-211).

Uçucu kimyasal madde üretimi yapılan ve yüksek düzeylerde formaldehit içeren fabrikada çalışan kadın işçilerde doğal öldürücü hücre reseptör (NKp30) ekspresyonun bozulduğu ve T hücre yüzdesinin arttığı bildirilmiştir (212).

Madison ve diğerleri (213) tarafından yapılan bir başka çalışmada da üre-formaldehit reçine içeren ısı tankından 2 ppm'i aşan düzeyde formaldehite akut temasın yüzde ve mutlak T hücre sayısını ve formaldehite-özgü Ig G ve Ig M antikor düzeylerini artırdığı buna karşın mutlak Ty ve baskılayıcı-T (Ts) hücre sayılarının, Ts hücre yüzdesinin ve Ty/Ts oranlarının değişmediği ancak Ty lenfosit yüzdesinin azaldığı bulunmuştur. Formaldehitin immün sistem aktivasyonuna neden olabileceği bildirilmiştir.

Formaldehite duyarlı hastaların, formaldehite teması sonrasında granülosit ve

nötrofillerin kemotaktik ve hücre içi öldürme aktivitelerinde artış saptanmıştır (214).

Laboratuvar hayvanlarında da bazı immünolojik değişiklikler gözlenmiştir. Adam ve diğerleri (215) 3 hafta, haftada 5 gün, günde 6 saat, 15 ppm formaldehitin B6C3F1 farelerde mononükleer fagosit sistemin (MFS) olgunlaşması üzerine etkisini incelemişler ve lenfoid organların ağırlıklarında, makrofaj sayısında herhangi bir değişiklik gözlememişlerdir. Formaldehit teması ile makrofaj-lösin aminopeptidaz konsantrasyonlarının azaldığı ancak aktif makrofajların tümör hücrelerini bağlama ve lize etme yeteneğinin bozulmadığı ve yerleşik makrofajların olgunlaşmasının artmadığı belirlenmiştir. Ancak formaldehite intraperitoneal temas sonucu makrofajların hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen salım kapasitesi diğer bir deyişle hücre içi öldürme aktivitesi yaklaşık iki katı artmıştır. Bu çalışmaya göre, formaldehitin tümör hücrelerini tahrip eden makrofajların sistemik gelişimini bozmadığı ancak reaktif oksijen türevlerinin salınımını artırdığı ve formaldehite karşı bazı monositik cevabın artabileceği ancak ileri çalışmalara gerek olduğu iddia edilmiştir.

Benzer bir çalışmada da 3 hafta 14.8-15.0 ppm formaldehite maruz erkek farelerin timus ve dalak ağırlıklarının değişmediği ancak mutlak monosit sayısının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Formaldehite maruz hayvanlar kontrollerine kıyasla *Listeria monositogene*'e karşı düşük mortalite ve tümör oluşumuna karşı daha az duyarlılık göstermiştir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, doğal öldürücü hücre aracılı tümör sitotoksitesi, lenfosit proliferasyonu, lenfosit yüzey belirleyicileri, makrofaj fonksiyonu ve plak oluşturan hücre cevabının formaldehite maruziyet sonrası etkilenmediği gösterilmiştir. Bu bulgular 3 hafta yüksek konsantrasyonlarda formaldehit maruziyetinin farelerde immün sistemi etkilemediği sonucunu göstermiştir. İmmünotoksik etki görülmemesinin muhtemelen formaldehitin reaktivitesi yüksek bir bileşik olması sonucu sistemik dolaşıma geçişinin düşük olmasından kaynaklandığı iddia edilmiştir (216).

Sıçanlarda 19.4 ppm'i aşan düzeylerde formaldehite maruziyette lenfoid organ ağırlığı ve histopatolojisinin veya 19.8 ppm düzeyde orta süreli formaldehite maruziyette lenfoid organ ağırlığının değişmediği bulunmuştur (127, 149). Benzer şekilde 15 ppm formaldehite maruz kalan farede ve 6 ppm formaldehite maruz kalan maymunlarda lenfoid organ ağırlığı değişmemiştir. Sıçanlarda dalak, timus ve lenf

düğümüleri üzerine bir etkisi bulunmamıştır (133, 140, 142-145, 216). Dişi Sprague-Dawley sıçanların 20 ay boyunca 12.6 ppm formaldehite uzun süreli solunumunda immün sistemin baskılanmadığı bildirilmiştir (217).

Vargova ve diğerleri (142) çalışmalarında 4 hafta ağız yoluyla 20-80 mg/kg/gün formaldehite temas eden erkek Wistar sıçanlarda Ig M ve Ig G düzeylerinin, mutlak ve nisbi lenf nodül ağırlığının ve timus ağırlığının azaldığını ancak dalak ağırlığının değişmediğini göstermişlerdir. Ayrıca formaldehit maruziyetinin sıçanlarda dalakların beyaz pulpasında şekil bozukluklarına neden olabileceği ve Ig M üretimini azaltabileceği de iddia edilmektedir (218).

Duyarlı farelerin 4 hafta % 0.5 formaldehite temasının Ig G1 antikor üretimini, interlökin-5, T hücre ekspresyonunu artırdığı, ancak antijene-özümlü Ig G1 antikor düzeyini artırmadığı, interlökin-4 düzeyini değiştirmedeği ve antijene-özümlü Ig E antikorun gözlenmediği de bildirilmiştir (219).

Diğer taraftan duyarlı kobaylarda formaldehitin serum anti-ovalbümin Ig G antikor sayısını artırdığı gösterilmiş ve formaldehite tekrarlayan temasın antijen duyarlılığını artırarak alerjik bronkokonstrüksiyona neden olabileceği iddia edilmiştir (220). Farelerde 12 hafta boyunca 0.4 ppm formaldehit temasının anti-ovalbümin Ig G1 ve Ig G3 antikor üretimlerini ve sinir büyüme faktörünü düşürdüğü oysa anti-ovalbümin Ig E antikor üretimini etkilemediği gösterilmiştir. Uzun süreli düşük doz formaldehit temasının duyarlı farelerde farklı immünojenik ve nörojenik cevapları indükleyebileceği ileri sürülmüştür (221).

Farelerde uzun süreli 0.08 ppm üzeri konsantrasyonlarda formaldehit temasının periferik kan hücrelerinde alerjene-özümlü Ig E aracılı inflamatuvar cevabı ve doğal öldürücü (NK) hücre aktivasyonunu artırdığı ve alerjik belirtileri ilerletebileceği de bildirilmiştir (222).

Deney hayvanlarında formaldehitin T hücre aracılı immün cevabı ilerletebildiği iddia edilmektedir (223-228). Farelerde formaldehitin temas duyarlılığını aydınlatmak üzere yapılan bir çalışmada formaldehit buharına temastan 4 saat sonrasında mast hücre sayısının arttığı ve 72 saat sonra Ts hücre ve % Ty hücre yüzdesinin düştüğü gösterilmiştir. Formaldehitin alerjik temas duyarlılığını kötüleştirilebileceği iddia edilmiştir (229).

2.1.7.15. Genotoksik Etkileri

Formaldehitin *in vitro* genotoksik ve mutajenik potansiyeli olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Formaldehit nükleik asit ve proteinlerle reaksiyona giren reaktif bir bileşiktir. Formaldehite bağlı DNA katım ürünleri, DNA-protein çapraz bağları, zincir kırıkları ve onarım indüksiyonu *in vitro* tesbit edilmiştir. Formaldehit memeli hücre kültürlerinde (230, 231) ve insan kan kültürlerinde (232-234) farklı genotoksik etkileri indüklemiştir. Formaldehitte indüklenen başlıca DNA değişimleri DNA-protein çapraz bağlanmalarıdır. Formaldehit, proliferen olan ya da olmayan hücrelerde DNA-protein çapraz bağlarını indükler. DNA-protein çapraz bağlanmaları hidroliz ile ortadan kaldırılabildiği gibi farklı hücre tiplerinde aktif DNA onarımı gerçekleşebilir. Prolifere hücrelerde onarılmamış DNA-protein çapraz bağları, DNA replikasyonunu bozarak kardeş kromatid değişimi (sister chromatid exchange, SCE) gibi diğer genotoksik etkilerin oluşmasına neden olabilir. DNA-protein çapraz bağlarının tam olmayan onarımları mutasyonlara yol açarak kromozomal sapmalar ve mikroçekirdek gibi kromozomal etkilerin oluşmasına yol açar (234-237).

Bazı çalışmalarda soluma ile maruz kalan bireylerin *in vitro* kan kültürlerinde formaldehitin kardeş kromatid değişimine, kromozomal sapmalara, ve mikroçekirdek indüklenmesine neden olduğu gösterilmiştir (230, 238-240).

Pek çok *in vivo* ve *in vitro* test sistemlerinde formaldehitin genotoksik olabildiği gösterilmektedir. *İn vivo* ve *in vitro* genotoksisite çalışmalarında formaldehitin kromozomal aberasyonları (CA) (241-243), mikroçekirdek oluşumları (244), SCE (238), DNA-protein çapraz bağlarını (55, 71, 245-247), sperm kafa anormalliklerini (187) ve p53 supresör gen mutasyonlarını (248, 249) artırdığı rapor edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise negatif genotoksik bulgular rapor edilmiştir (250-252).

Formaldehit bakteride ileri ve geri mutasyon oluşturur (253, 254-258). 4 mM gibi yüksek konsantrasyonlarda formaldehit *Escherichia coli gpt* geninde GC baz çiftinde katım, eksilme ve nokta mutasyonlarına neden olabilir (259). Gen mutasyonları formaldehite maruz kalan lenfoblastlarda da gözlenmiştir (260). Çin hamster V79 (akciğer fibroblast) hücrelerinde sitotoksik konsantrasyonlarda DNA-protein çapraz bağ oluşumu gözlenmesine rağmen gen mutasyonu bildirilmemiştir

(235). Kromozomal sapmalar (251) ve kardeş kromatid değişimi (233) de rapor edilmiştir. *İn vitro* çalışmalar sonucu elde edilen bulgular formaldehitin mutajenik etkisi bulunduğunu göstermektedir.

Formaldehitin sitotoksik etkilerinin gözlemlendiği koşullarda genotoksik etkiyi indüklediği belirtilerek, kromozomal etkilerinden gen mutasyonlarının değil indüklenen DNA-protein çapraz bağlarının sorumlu olduğu iddia edilmektedir (235, 261). Çin hamster V79 hücre kültüründe formaldehitin sadece kısa süreli tekrarlayan temaslarda ve doza bağlı sitotoksik ve genotoksik etki gösterebildiği ileri sürülmüştür (262). Formaldehitin SCE ve MN sıklığını artırması sitotoksikite ile doğrusal ilişkili ve konsantrasyona bağlı bulunmuştur (263).

Formaldehitin insan kan kültürlerinde SCE ve DNA-protein çapraz bağlarını indüklemesi için oldukça yüksek ve hatta sitotoksik konsantrasyonlarda olması gerektiği ve meslekleri nedeniyle formaldehite maruz kalanlarda bu kadar yüksek düzeylere erişilemeyeceği bildirilmiş ve SCE, MN ve kromozomal sapmalarda artışın gözlemlendiği çalışmalarda sadece formaldehitin sorumlu olamayacağı iddia edilmiştir.

Diğer taraftan formaldehitin genotoksikitesine ilişkin *in vivo* çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. *İn vivo* sitogenetik etkilerin lokal temas sonucu mu ya da formaldehitin sistemik yaralanabilirliği nedeniyle mi oluştuğu tartışmalıdır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Ağız yoluyla 200 mg/kg verilen formaldehitin sıçanlarda gastrointesitinal kanalda mikroçekirdek sıklığını artırdığı (264, 265), 5 gün 15 ppm formaldehite temas eden sıçanlarda pulmoner makrofajlarda anormal kromozom sıklığının gözlemlendiği bildirilmiştir (242, 264). Fare lenfoma hücrelerinin 2 saat 62.5 μ M ve üzeri formaldehite temasının da mutasyon sıklığını fazlalaştırdığı gösterilmiştir (236).

Sıçanların 2 hafta boyunca, 5 gün, günde 6 saat, 5 ve 10 ppm formaldehit temasının periferik kan lenfositlerinde alkali jel elektroforez yöntemiyle DNA hasarını konsantrasyona bağlı artırdığı bildirilmiştir (227).

Diğer taraftan sıçanlara 28 gün boyunca, haftada 5 gün, günde 6 saat, 15 ppm'e kadar konsantrasyonda formaldehit uygulandığında comet yönteminde, SCE ve MN testlerinde sistemik genotoksik etkisi gösterilememiştir (266).

Ortalama 0.4 ppm formaldehite temas eden patolojilerde MN ve SCE

sıklığının ve DNA kuyruk uzunluğunun arttığı gösterilmiştir (267).

0.7-1.95 ppm formaldehite 8 hafta boyunca maruz kalan anatomi öğrencilerinin periferik lenfositlerinde SCE önemsiz bulunmasına karşın (238), formaldehite kronik maruz kalan odun işçilerinde lenfositlerde kromozomal sapmaların anlamlı olarak arttığı ancak SCE değişim oranlarının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (241).

Patoloji laboratuvarlarında 9.8-11.0 mg/m³ konsantrasyonlarda formaldehite maruz kalan bireylerin kan örneklerinden elde edilen lenfosit kültürlerinde kromozomal sapma ve SCE'nin artmadığı (252), kağıt fabrikasındaki işçilerde kromozomal sapmaların arttığı ancak kardeş kromatid değişimlerinde fark olmadığı (268), ve ortalama 1.2 mg/m³ formaldehit konsantrasyonuna maruz kalan anatomi kurs öğrencilerinde kursun başındaki değerlere kıyasla kurs sonunda SCE'lerde hafif bir artma gözlemlendiği (238) bildirilmiş ise de bu üç çalışmadaki birey sayısının az olduğu ve etkilerinin çok olmadığı da belirtilmektedir.

Diğer taraftan sunta fabrikasında çalışan sigara içmeyen işçilerin MN sıklığı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Ancak etkinin dozla ilişkisinin bulunmadığı ve formaldehitin yanı sıra odun tozunun da etkisinin bulunabileceği belirtilmiştir (241).

Fleig ve diğerleri (269) tarafından formaldehit düzeyinin ortalama 5 ppm'i geçmediği ve formaldehitin işlendiği tesiste çalışan 15 işçi ve bunların kontrollerinde kromozomal analizler yapılmıştır. Temas eden ve etmeyen gruplar arasında kromozomal sapma sıklığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Connor ve diğerleri (253) zaman ağırlıklı ortalama (TWA) temas düzeyinin 0.61-1.32 ppm olarak tahmin edildiği hastane otopsi servisi çalışanlarının idrarlarında 0.1-5.8 ppm formaldehit tesbit etmişlerdir. *Salmonella typhimurium* TA 100 ve TA 98 suşunun kullanıldığı S9 (mikrozom içeren sitokrom P450) varlığında ve yokluğunda mutajenite testlerini yaptıklarında formaldehite maruz işçilerin idrarlarında kontrollerine kıyasla mutajenitede artış gözlemlenmemişlerdir. S9 eklenmesi formaldehit genotoksitesine üzerine önemli bir etki göstermemiştir.

Formaldehitin bukkal ve burun mukoza hücrelerinde lokal genotoksitesine dair bulgular çelişkilidir. Kronik olarak 0.07-0.08 ppm formaldehite maruz odun işçilerinde burun silia hücrelerinin mikroçekirdek oluşumunda artış bulunmuştur

(244). Ancak 10 gün boyunca, günde 4 saat, ortalama 1 ppm ve kümülatif 13.5 ppm düzeyde formaldehite temas eden 10'u kadın 11'i erkek 21 gönüllüde bukkal mukoza hücrelerinde MN sıklığının indüklenmediği ve lokal genotoksik etkiye neden olmadığı gösterilmiştir (270). Formaldehitin MN sıklığını bukkal hücrelerde (270-275) ve burun mukoza hücrelerinde (270-272, 275) artırdığını bildiren çalışmalar bulunurken, MN sıklığını artırmadığını gösteren çalışmalar da vardır (270,273,274).

Formaldehitin hücrelerde DNA-protein çapraz bağlarını indüklediği, *in vivo* sıçanlarda ve maymunlarda burun ve trake epitelinde DNA-protein çapraz bağlarının saptandığı bildirilmiştir (54, 55, 71, 245). DNA-protein çapraz bağlarının sıklığı burun kavitesinin farklı bölgelerinde ve özellikle maymunların solunum yollarının derin alanlarında farklılık göstermiştir ve DNA-protein çapraz bağlarının dağılımının formaldehitin burnun farklı bölgelerinin anatomisi ve fizyolojisi ile etkileşmesiyle ilişkisi olduğu iddia edilmiştir (276).

In vitro insan lenfosit hücre kültürü çalışmasında S9 varlığında artan formaldehit konsantrasyonuna karşı DNA kuyruk momentinin azaldığı, öyle ki kontrolde DNA hasarının nispeten yüksek olduğu gösterilmiştir (277). Benzer bir çalışmada formaldehitin DNA göçünü 12.5 μ M, 20 μ M, 25 μ M ve 50 μ M gibi düşük dozlarında artırdığı, 400 μ M ve 800 μ M gibi daha yüksek dozlarında azalttığı gösterilmiştir (278). Yüksek dozlarda formaldehitin DNA çapraz bağ aktivitesinin baskın olabildiği iddia edilmiştir (251, 278, 279). İnsan lenfosit hücre kültürü çalışmalarında 25 μ M ve üzeri konsantrasyonlarda formaldehitin sitotoksitesine paralel olarak DNA çapraz bağlarını indüklediği ve 100 μ M üzeri dozda SCE sıklığını artırdığı gösterilmiştir (280, 281).

İnsan epitel akciğer ve burun hücre kültüründe formaldehitin 100-300 μ M arası konsantrasyonda doz bağımlı olarak iyonize radyasyonla indüklenen DNA göçünü azalttığı gösterilmiştir (261). Bazı çalışmalarda Çin hamster V79 hücrelerinde formaldehitin konsantrasyona bağlı olarak iyonize radyasyonla indüklenen DNA göçünü azalttığı ve DNA-protein çapraz bağ oluşumunu, SCE ve MN sıklığını artırdığı gösterilmektedir (235, 236, 263, 282, 283).

Formaldehite ortalama 15.9 yıl, 0.4 ppm ve 2.2 ppm düzeylerinde temas eden 12 patoloji laboratuvar çalışanından alınan lenfositlerde kontrollere kıyasla DNA protein çapraz bağ oluşumunun temas süresine de bağlı olarak daha yüksek olduğu

bulunmuştur (247). Ayrıca çocukların $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ üzeri konsantrasyonda formaldehite temasında kromozomal sapma sıklığının arttığı bildirilmiştir (239).

Meslekleri nedeniyle 2.8-3.1 ppm formaldehite maruz kalan işçilerin beyaz kürelerinin DNA'sında kontrollere kıyasla DNA-protein çapraz bağlarının önemli ölçüde yüksek olduğu gözlenmiş ve formaldehitin kan hücrelerine akciğerler ile ulaştığı varsayılarak formaldehit maruziyetinin biyogöstergesi olarak DNA-protein çapraz bağlarının kullanılabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca meslekleri nedeniyle formaldehite maruz kalan bireylerin kanlarındaki DNA-protein çapraz bağlarının tesbiti için $1 \mu\text{M}$ konsantrasyondan yüksek düzeylere gerek olduğu bildirilmiştir (247). Ancak bu ve benzer çalışmalar kan örneklerinin 3 saat kadar beklemesi, analitik ve bireysel farklılıkların tayin edilememesi ve örnek azlığı gibi metodolojik eksiklik nedeniyle tartışmalara yol açmıştır.

Fizyolojik temelli farmakokinetik model kullanılarak sıçan ve maymuna kıyasla insan burun mukozasında daha az DNA-protein çapraz bağlarının olduğu bildirilmektedir (55).

Schmitz ve Speit (231) tarafından formaldehitin insan kan hücrelerinde DNA-protein çapraz bağlanmasını indüklediği, bunun sonucunda bazı durumlarda SCE ve MN oluşumunun gözlemlendiği bildirilmiştir. DNA-protein çapraz bağlanmasının $25 \mu\text{M}$ ve üzerindeki formaldehit düzeylerinde tayin edilebileceği ve bileşiğin uçuculuğu, ortam hücre membranlarındaki ve sitoplazmadaki bileşenlere yüksek reaktivite göstermesi sonucu hücre çekirdeğindeki formaldehit miktarı çok düşük olacağından DNA-protein çapraz bağlanmasının “comet” yöntemiyle belirlenemediği iddia edilmiştir.

Bazı çalışmalar standart alkali comet yöntemi ile çapraz bağ oluşturan ajanların DNA hasarını belirleyebilmenin mümkün olamayacağını göstermektedir (235, 282, 284-286). Tice ve diğerleri (287) formaldehit ile indüklenen DNA-protein çapraz bağ oluşumunu belirlemede formaldehite temas eden hücrelerin ikinci bir iyonize radyasyon veya metilmetan sülfan gibi genotoksik bir ajanın uygulanmasını takiben DNA göçünün değerlendirilmesi (232, 235, 287, 288) ya da doğrudan elektroforez süresini artırarak kontrole kıyasla azalan DNA göçünün değerlendirilmesi (283) şeklinde iki yol önermişlerdir.

Formaldehitin *in vitro* histon modifikasyonu yaptığı ve epigenetik

regülasyonu bozabildiği (289), glutatyon ve DNA ile çapraz bağ oluşturarak S-[-1-(N²-deoksiguanozinil) metil glutatyon oluşturduğu gösterilmiştir (290).

Formaldehitin onarım proteinleri gibi önemli biyomoleküllerle etkileşebildiği ve dolaylı olarak komutajenik etkisi ile mutasyonu artırabildiği ve (291, 292) nükleotid eksizyon onarımını (NER) olumsuz etkileyebildiği bildirilmiştir (293, 294).

În vitro 12.5 µM formaldehit uygulanan hücre kültüründe UV ile indüklenen MN sıklığını artırması formaldehitin çevresel temasının UV ile indüklenen cilt kanserlerine katkı yapabileceğini göstermektedir (293).

Bu gözlemlere göre formaldehitin zayıf mutajenik aktivite göstermesine karşın DNA-protein çapraz bağlarını indükleme kapasitesi bulunmaktadır. Bu etkiyi hücresel proliferasyonu artırmadığı, düşük dozlardan ziyade sitotoksik dozlarında gösterebildiği iddia edilmektedir (295, 296).

2.1.7.16. Formaldehitin Kanser Oluşumu Üzerine Etkileri

Uzun süre düşük dozda solunum yolu ile alınan formaldehitin tek başına solunum yolu üzerine kanser yapabileceğine dair bulgular çelişkilidir. Çoğu çalışmada formaldehit ve akciğer kanserleri arasında negatif ya da yetersiz ilişki bulunmaktadır. Halperin ve diğerleri (296) çalışmalarında burun kavitesi skuamöz hücre kanserli bir kişiyi rapor etmişlerdir, fakat bu kişi aynı zamanda benzer lezyonlara neden olabilecek sigara dumanı ve metal buharlarına da maruz kalmıştır. Andjelkovic ve diğerleri (297) ise döküm işçilerinin formaldehite teması ile akciğer kanser riski artışı arasında bir ilişki bulamamıştır. Mesleki olarak 0.08-0.9 ppm formaldehite temas eden işçiler üzerine yapılan bir diğer çalışmada da burun skuamöz metaplazisi, silia hücre kaybı, goblet hücre hiperplazisi ve displazisi olduğu, ancak burun karsinoma gözlenmediği rapor edilmiştir (136). Benzer negatif bulgular çoğu araştırmacılar tarafından da rapor edilmiştir (298-300).

Diğer taraftan formaldehit ve bazı kanserlerin sıklığında artışı arasında olası bir ilişki bulunduğunu iddia eden çalışmalar da bulunmaktadır (9). Formaldehite temas eden erkek patoloğların lenfatik ve hematopoietik neoplazma (301) ve beyin tümörlerine bağlı (302-304) ölümlerinde bir artış olduğu iddia edilmiştir. Bu

çalışmaların hiç birinde nazal tümör rapor edilmemiştir. İnsan beyin tümörlerinde artış olduğu bazı çalışmalarda da rapor edilmektedir (303, 305).

Formaldehit teması ile akciğer (306-310), kolon (303), prostat (303, 306), lösemi veya hematolojik neoplazma (306, 308, 310, 311), cilt (304), böbrek (304, 306), burun adenokarsinoma (312), bukkal kavite (311), safra kanalı ve/veya karaciğer (306, 311), mesane (308), lenfatik sistem (308), Hodgkin hastalığı (306), kemik (306) ve larenks (306) için kanser yoğunluğunun ve risklerinin arttığı rapor edilmektedir. Hastaların tam olarak izlenememesi, hastalığın yanlış tanısı ve sigara içme, diğer kimyasallara temas durumu, temas edilen dozların belirsizliği ve çalışılan popülasyondaki insan sayısının az olması gibi faktörler nedeni ile epidemiyolojik çalışmaların çoğu formaldehit ve kanser ilişkisini ispatlamada yetersiz kalmıştır.

İşçiler üzerinde yapılan bazı grup çalışmalarında ve Amerika'da mumyalama işinde çalışanların çoğunda nazofarengeal kanserden dolayı meydana gelen ölümlerin istatistiksel olarak anlamlı arttığı rapor edilmektedir (292, 313). Amerika'da 1987-1993 yılları arasındaki vaka derlemelerine göre formaldehitin nazofarengeal kanser riskini artırabileceği ileri sürülmüştür (314). Danimarka'da formaldehitin kullanıldığı fabrikalarda çalışanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da nazofarengeal kanser sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (315). Yedi nazofarengeal kanser vakasının 5'inde formaldehit temasının riski artırdığı bulunmuştur (314, 316, 317-320). Araştırmacılar elde edilen verilerin insanlarda formaldehitin nazofarengeal kansere neden olacağına dair yeterli epidemiyolojik kanıtı sağladığı sonucuna varmışlardır. (181).

Ancak nazofarengeal kanser vakalarının tahmin edilenden daha az olduğunu bildiren grup çalışmaları da bulunmaktadır (304, 321, 322) ve bu çalışmalarda formaldehitin nazofarengeal kanser oluşumuna dair kanıtların yeterli olmadığı bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise formaldehit ile nazofarengeal kanser arasında ilişki gösterilememiştir (316, 323-325).

Çoğu vaka çalışmalarında da formaldehit maruziyeti ile sinonazal kanser arasındaki ilişki incelenmiştir. Luce ve diğerleri (326) 12 çalışmayı bir araya getirerek odun tozu veya deri tozuna maruz kalmadığı düşünülen kadın ve erkeklerde formaldehit temasında adenosarkom riskinin doza bağlı ve kümülatif olarak arttığını göstermişlerdir.

Formaldehit maruziyetine bağılı sinonazal kanser riskinin özellikle de skuamöz hücre kansinomasının arttığı 2 ayrı vaka çalışmasında da gösterilmiştir (315, 327). Bu bulgulara karşın işçiler üzerinde yapılan geniş kapsamlı üç önemli grup çalışmasında formaldehite bağılı sinonazal kanserde artış olmadığı da iddia edilmiştir (313, 321, 322). Çalışmaların çoğunda burun ve sinüslerdeki tümör oluşumlarının ayırt edilemediği ve bu nedenle nazal kanser risk artışının düşük gözlenebileceği de bildirilmiştir. Ayrıca adenomkarsinoma ile ilişkili odun tozuna temasın da sonuçları yanıltabileceği bildirilmektedir.

Mumyalama yapanların, cenaze odası, patoloji ve anatomi laboratuvar çalışanlarının incelendiği 7 araştırmanın 6'sında başta myeloid tip olmak üzere lösemi nedeni ile ölümlerde artış gözlenmiştir (298, 303-305, 292, 328). Mevcut tanımlayıcı analizler bu işçilerde lösemi riskinin nispeten arttığını ancak anlamlı olarak değişmediğini göstermektedir (329). Ancak bazı araştırmacılar tarafından formaldehitin lösemi yapabileceğine dair verilerin yetersiz olduğu bildirilmiş (330-332) ise de yakın zamanda yapılan grup çalışmaları formaldehit teması ile lösemi arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (322, 333, 334). Hauptmann ve diğerleri (333) tarafından yapılan bir çalışmada 0.5-0.9 ppm, 1-1.9 ppm ve 2-3 ppm konsantrasyonlarda formaldehite maruz Amerikalı 25619 işçide mutlak lösemi riski incelenmiştir ve maruz kalınan düzeye bağılı olarak lösemi riskinin arttığı saptanmıştır.

Amerika'da konfeksiyon işçileri üzerine yapılan bir diğer çalışmada lösemi sonucu ölümlerin temas süresi ile orantılı arttığı bulunmuştur (322). Buna karşın İngiltere'de yapılan bir çalışmada (321) lösemi nedeni ile ölüm artışı gözlenmemiş ve "mesleki formaldehit teması ile lösemi arasındaki nedensel ilişkiye dair verilerin güçlü ancak yetersiz olduğu" sonucuna varılmıştır (181, 335, 336).

Formaldehit maruziyeti ile ağız kavitesi, oro- ve hipofarenks, pankreas, larenks, akciğer ve beyin kanserleri arasındaki ilişkiye dair bazı çalışmalar bulunmasına karşın epidemiyolojik kanıtların formaldehitin bu kanserlerle olan ilişkisini desteklemediği sonucuna varılmıştır (181, 313).

Formaldehite maruz deney hayvanlarında da formaldehitin kanser ile ilişkisi çalışılmıştır. Formaldehitin sıçanlarda ve daha düşük derece de farede nazal kanser oluşumunu artırdığına dair kesin kanıtlar bulunmaktadır. Formaldehitin nazal kanseri

indüklediğine dair ilk bulgu Swenberg ve diğerleri (164) tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada 18 ay boyunca haftada 5 gün, günde 6 saat 2.1 ppm, 5.6 ppm ve 14.1 ppm formaldehite maruz bırakılan erkek ve dişi sıçanlarda yapılan incelemede 2.1 ppm ve 5.6 ppm formaldehite maruz grupta tümör gelişmemiş ancak 14.1 ppm formaldehite maruz bırakılan grupta burun kanalında skuamöz hücre kanserinde belirgin şekilde artış olmuştur. Aynı zamanda skuamöz metaplazi ve epitel displazi gibi *non*-neoplastik lezyon oluşumları da gözlenmiştir. Sıçanlarda nazal kanser gelişimi doz ile doğrusal olmayan bir ilişki göstermiştir.

Çoğu deney hayvanı çalışmasında sıçanlarda formaldehite solunum yoluyla maruziyetin burun kavitesi skuamöz hücre karsonumunu indüklediği gösterilmektedir (25, 26, 129, 132, 168, 170, 337, 338). Ancak Kerns ve diğerlerinin (132) farelerde yaptığı ve Dalbey'in (339) hamsterlarda yaptığı çalışmalarda ise karsinojenik etkisi gözlenmemiştir. Farelerde formaldehitin içme suyu ile verildiği bazı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erkek sıçanlarda ön mide papilloma insidansının arttığını (172), hem dişi hem de tüm cins sıçanlarda gastrointestinal leimyosarkom insidansının yükseldiğini (143) ve erkek sıçanlarda malign tümör, lenfoma ve lösemi, testiküler intertisiyel-hücre adenomların toplam insidansının arttığını (340) gösteren çalışmaların yanı sıra karsinojenik etkinin görülmediğini bildiren sonuçlar da bulunmaktadır. (145).

Hayvanlarda formaldehitin ağız, deri ve solunum yollarıyla temasında da karsinojenik etkilerin gözlemlendiği bildirilmektedir (163, 172, 339).

Yapılan tüm çalışmaların incelenmesi sonucu deney hayvanları ve insanlar üzerinde yeterli kanıtların bulunması nedeniyle IARC formaldehitin önceki “grup 2A” olarak değerlendirmesini (42, 341, 342) değiştirmiş ve 2004 yılında formaldehiti Grup 1 karsinojen; “insanda kesin karsinojendir” olarak sınıflandırmıştır (343). Grup I karsinojen olarak değerlendirilmesinde en büyük etken deney hayvanları üzerinde formaldehitin kanser oluşturduğuna dair yeterli kanıtın bulunması ve formaldehite maruz insanlarda da kuvvetli mekanistik kanıtların varlığıdır.

Ulusal Toksikoloji Programı da (The National Toxicology Program) IARC 2004 değerlendirmesine dayanarak formaldehiti “insanda karsinojen” olarak sınıflamaktadır (344). Formaldehiti Çevre Koruma Ajansı (The Environmental Protection Agency) IARC 1995 değerlendirmesine göre kategori B1 “insanda olası

karsinojen” (42, 345-347), Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (Occupational Safety and Health Authorization) (OSHA) “mesleki karsinojen” ve Milli Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (The National Institute for Occupational Safety and Health) (NOISH) “insana muhtemelen karsinojen” olarak değerlendirmektedir (12, 347).

2.1.8. Etki Mekanizması

Formaldehitin aminoasitlerin serbest, protonlanmamış amino grupları ile (H^+ veya asit şeklinde) bir proton ve hidroksi metil aminoasit türevi vermek üzere bağlandığı ve bu özelliğinden dolayı germisidal aktivite gösterdiği bilinmektedir (9, 348).

Metanol, su ve tampon ile hazırlanan formalin diye adlandırılan % 37’lik konsantrasyonlarda formaldehit proteinleri çöktürdüğü için insan ve veteriner histoloji ve patolojisinde doku-fiksasyon çözeltisi olarak kullanılmaktadır.

Formaldehitin toksik etkilerinin nedeni öncelikle göz, burun ve boğaza iritan olmasından kaynaklanmaktadır. Formaldehitin özellikle burun dokularındaki karsinojenik etkisinde genotoksik ve sitotoksik özellikleri önemli rol oynamaktadır. DNA-protein çapraz bağları oluşturduğu, biyolojik makromoleküllerle katım reaksiyonları yaparak hasar oluşturduğu bilinmektedir. Formaldehit-protein çapraz bağların analizi formaldehit maruziyetini gösterebilse de uygulanabilirliği sınırlıdır. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve formaldehite özgü biyogösterge olarak kullanımı sınırlıdır. Formaldehit-DNA-protein çapraz bağların oluşumu geri dönüşsüzdür ve formaldehite özgü DNA-çapraz bağların belirlenmesinin zorluğu nedeni ile biyogösterge olarak kullanımı uygun bulunmamaktadır (54, 55, 73, 245). *İn vitro* çalışmalarda formaldehitin N^6 -hidroksimetildeoksiadenozin ve N^2 -hidroksimetildeoksiguanozin katım ürünlerinin belirlenmesinde deneysel zorlukların olduğu gösterilmiştir (349). Yapılan pek çok çalışmada maruziyet biyogöstergesi verilememektedir.

Formaldehit için temas biyogöstergelerinin geliştirilmesi oldukça karışıktır. Tek karbonlu formaldehit organizmada hızla parçalanmaktadır. Kanda yaklaşık 1.5 dakika içinde parçalanır. Karbon tetra klorür, endrin, parakuat, 1,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin, diklorometan gibi pek çok ksenobiyotiğin

metabolizması esnasında formaldehit oluşmaktadır (350, 351). Ayrıca metanol, halometanlar ve aseton gibi pek çok ksenobiyotik metabolizmasında format üretimi söz konusudur (352-354). İdrar ve kan örneklerinde hem formaldehit hem de formik asiti formaldehitin temas göstergesi olarak değerlendirmek güçtür. Bu nedenle kan, nefes, doku ve idrarda formaldehit ve formik asit tayini formaldehit maruziyetinin izlenmesinde iyi bir biyogösterge olarak değerlendirilmemektedir (51, 56, 355).

İnsanlarda formaldehite ait etkinin spesifik biyogöstergesi tayin edilememektedir, ancak spesifik olmayan epitel skuamöz displazi, silia hücre kaybı, mukoza hiperplazisi gibi histolojik değişiklikler saptanmaktadır (121, 126, 130, 131, 136, 149, 168, 296, 356, 357). En yaygın kullanılan formaldehit buharına karşı gelişen irritan etkilerin saptanmasıdır. Bu etkinin sınır değeri yaklaşık 0.5-1.0 ppm'dir. 1 ppm düzeylerde göz irritasyonu ve 0.5 ppm'de boğaz ve burun irritasyonu gözlenir (114). İritasyon mekanizması kesin bilinmemektedir, ancak bu belirtiler aynı zamanda hava kirliliğinin de neden olduğu formaldehite özgü olmayan belirtilerdir. Özafagal ve mide mukoza doku hasarları da rapor edilmektedir, ancak bu belirtiler de diğer irritan maddelere karşı da oluşan etkilerdir (57, 58, 137, 139).

Yapılan pek çok çalışma skuamöz metaplazisi ve mukoza hiperplastik lezyonlarının etkinin biyogöstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir, ancak insanlardaki kullanımının sınırlı olacağı tahmin edilmektedir (358).

Ortamdaki formaldehitin etkilerine normal popülasyonlara kıyasla hassas popülasyonların daha duyarlı olabileceği bildirilmektedir. Genetik faktörler, yaş, beslenme durumu, hastalık hali ve sigara dumanı gibi diğer kimyasallara temas buna neden olan olası faktörlerdir. Bu faktörler formaldehit detoksifikasyonunun ve atılımının azalmasına ve formaldehitin hedef organla etkileşmesinin artmasına neden olur. Astımlı ve cilt duyarlılığına sahip kişiler formaldehite karşı duyarlı risk grupları olabilir. Astımlı kişilerin karaciğer fonksiyon parametrelerinde değişme vardır ve formaldehit oluşturabilmektedir (98, 99, 103, 105, 109, 114, 115). Çalışmaların çoğunda formaldehite temasın astmatik koşulları artırmadığı gösterilmesine karşın, Nordman ve diğerleri (107) tarafından yapılan bir çalışmada astımlı 230 kişinin 30 dakika 2.04 ppm formaldehite maruziyetinde astmatik belirtilerin arttığı gözlenmiştir.

Cilt duyarlılığına sahip popülasyonda formaldehitin sulu çözeltisinin cilt

duyarlılığına (359) ve anafilaktik reaksiyonlara (148) neden olabileceği rapor edilmektedir. Bazı doktor ve hemşirelerin ve fibercam işçilerinin formaldehite temasında allerjik cilt reaksiyonlarının geliştiği bildirilmektedir (147, 360).

2.1.9. Formaldehit Zehirlenmesi ve Tedavisi

Formaldehit buharı solunum yolu ve gözde, ağızdan alınan formaldehit temas ettiği mide ve barsaklarda toksik etkilere neden olurken deri yoluyla maruziyette ise temas ettiği ciltte toksik etkiler oluşturur. Ayrıca diğer sistemik reaksiyonlar da gelişebilir (148).

2.1.9.1. Akut Toksik Etkileri

Akut hayvan çalışmalarına göre; sıçan (ağız yolu) $LD_{50}=800$ mg/kg; sıçan (subkutan) $LD_{50}=420$ mg/kg; sıçan (damar içi) $LD_{50}=87$ mg/kg; sıçan (solunum yolu) $LC_{50}=984$ mg/m³ (30 dk); sıçan (solunum yolu) $LC_{50}=578$ mg/m³ (4 saat); sıçan (solunum yolu) $LC_{Lo}=250$ mg/kg; fare (ağız yolu) $LD_{50}=42$ mg/kg; fare (subkutan) $LD_{50}=300$ mg/kg; fare (solunum yolu) $LC_{50}=497$ mg/m³ (4 saat); tavşan (ağız yolu) $LD_{50}=270$ mg/kg; kobay (ağız yolu) $LD_{50}=260$ mg/kg olarak bulunmuştur (2).

Formaldehitin % 37'lik sulu çözeltisinin (formalin) ağızdan alımını takiben gastrointestinal toksisite ciddi seyreder. Bulantı, kusma ve şiddetli karın ağrısı gözlenir ve 30 ml kadarının ağızdan alımı bilinç kaybı ve ölüme neden olabilir. Karaciğer, böbrek, dalak, pankreas, beyin ve merkezi sinir sistemi gibi diğer organlarda da hasar gözlenebilir. % 0.03-0.04'lük seyreltik çözeltileri mide ve farenkste rahatsızlık yapabilir (9).

Solunum yoluyla maruziyette üst solunum yolu ve gözlerde irritasyon yapar. 0.5-2.0 ppm konsantrasyonlarda göz, burun ve boğazda tahrişe, 3-5 ppm konsantrasyonlarda gözlerde sulanmalara neden olur. 10-20 ppm konsantrasyonlarda solunum güçlüğü, boğaz ve burunda yanma, öksürük ve gözlerde şiddetli sulanma, 30 ppm düzeylerde ise pulmoner ödem ve akciğer iltihabı gibi ciddi solunum yolu hasarları gözlenir. 100 ppm konsantrasyonda hayatı ciddi olarak tehlikeye sokar ve kazaen temaslarda ölümlere neden olabilir (9).

Ciltte formalin iritan etki ve hassasiyet yapar. Cildin beyazlaması, kuruması, çatlaması ve pullanmasına, uzun süreli ve tekrarlayan temaslarda ise cildin kalınlaşması, hissizleşmesi ve yanmasına neden olur. Ayrıca öncesinde formaldehite temas eden kişilerde daha sonra alerjik ekzamatöz dermatit veya ürtiker gelişebilir.

Gözün formaldehite teması geçici rahatsızlıklardan görme kaybına kadar gidebilen ciddi kalıcı etkilere neden olabilir. Bu etkiler temas edilen formaldehitin konsantrasyonuna ve aynı zamanda gözlerin bol suyla hemen yıkanıp yıkanmamasına bağlıdır (9).

2.1.9.2.Kronik Toksik Etkileri

Formaldehit uzun süreli veya tekrarlayan temaslarda solunum yolu bozuklukları yapabilir. 2 ppm formaldehite maruz sıçanlarda iyi huylu burun tümörleri gelişmiş ve burun mukoza hücre yapısı değişmiştir. İnsanların burun epitel hücrelerinde de yapısal değişiklikler gözlenmektedir. Tek doz yüksek konsantrasyonlarda formaldehite kaza sonucu maruz kalan bazı kişilerde temas sonrası astım veya bronşit gelişmiştir.

Formaldehit insanlarda potansiyel karsinojendir. Uzun süreli ve tekrarlayan temaslarda bu risk artar. Pek çok hayvan çalışmalarında sıçanlarda karsinojen olduğu ve insanlarda akciğer, nazofarenks, orofarenks ve burun kanallarında oluşan kanserlerle ilişkisi bulunduğu bildirilmektedir (9).

2.1.9.3.Tedavi

Formaldehit zehirlenmesinin etki mekanizmasına yönelik spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi önerilmektedir.

İnsanların formaldehite maruziyeti solunum, ağız ve deri yolları ile olmaktadır. Özellikle ağız yoluyla temas sonrası alınan formaldehite ait bir antidot bulunmamaktadır. Formaldehit absorpsiyonunu azaltmaya yönelik olarak kişi maruz kaldığı ortamdan derhal uzaklaştırılır ya da temas ettiği kıyafetler hemen çıkarılır. Göz ve cildin teması halinde bol su ile yıkanır. Formaldehit oldukça koroziftir bu nedenle ağızdan alım sonrası kusturma yapılmamalıdır. Hastanın bilinci açık ise

ağızdan süt ya da su verilerek mide içeriği seyreltilir ya da mide yıkaması yapılabilir. Aktif karbon ve az tuzlu katartik uygulaması da faydalı olabilir (361).

Formaldehitin ağız yoluyla zehirlenme tedavisinde amaç oluşan ciddi asidozu ve azalan kan basıncını düzeltmektir. Kan basıncını artırmak üzere semptomimetik ilaçlar ve asidozu düzeltmek üzere bikarbonat verilebilir (361, 362). Oluşabilecek aşırı formatı vücuttan uzaklaştırmak ve asidozu düzeltmek üzere diyaliz uygulaması önerilebilir (57, 58).

Formaldehit vücutta depolanmaz ve hızla format ve karbon dioksit'e metabolize edilir. Maymunlarda intravenöz enjeksiyon sonrası yarı-ömrü 1.5 dakika kadardır. Ayrıca 40 dakika boyunca solunumla 1.9 ppm formaldehite maruziyet sonrası bile kanda saptanamamıştır, bu durum formaldehitin özellikle üst solunum yollarında ve de kanda hızla metabolize olduğunu göstermektedir. Vücuttan formaldehitin hızlı klerensine rağmen özellikle akut ağız yoluyla zehirlenme vakalarında bireysel temas edilen formaldehit toksik etkilere neden olabilmektedir. Çünkü maruz kalınan formaldehit vücudun formaldehiti normal metabolize etme yükünü aşabilir. Absorbe olan formaldehitin eliminasyonunu artıracak yöntemler bulunmamaktadır (361, 363).

2.1.10. Düzenlemeler ve Öneriler

Formaldehit için insanda minimal risk oluşturan tahmini temas düzeyleri (minimal risk levels) (MRL) belirlenmiştir (9). MRL düzeyleri NOAEL (zararlı etkinin görülmediği en yüksek temas düzeyi) değerlerinin belirsizlik faktörüne (100) bölünmesi ile elde edilir. Solunum yolu MRL düzeyleri: Akut (14 gün veya daha az) temas için 0.05 ppm; sub-akut (15 gün-364 gün) temas için 0.01 ppm; kronik (1 yıl ve daha fazla) temas için 0.003 ppm olarak verilir. Ağız yolu MRL düzeyleri: Akut (14 gün veya daha az) temas için belirlenmemiştir; sub-akut (15 gün-364 gün) temas için 0.3 mg/kg/gün; kronik (1 yıl ve daha fazla) temas için 0.2 mg/kg/gün olarak verilir (9).

Çevre Koruma Ajansı (EPA) insan popülasyonunda yaşam boyu risk oluşturmayacak olası günlük teması gösteren ağız yolu referans dozu (RfD) formaldehit için (gastro intestinal hasara neden olan doz) 0.2 mg/kg/gün olarak

belirlemiştir (345).

Alman Araştırma Topluluğu (DFG) formaldehitin işçilerin sağlığında yan etki göstermeyen maksimum iş yeri konsantrasyonunu (MAK) 0.3 ppm (0.3 ml/m³; 0.37 mg/m³) olarak bildirmiştir. Bu düzey haftada 40 saat, günde 8 saat uzun süreli temasa göre belirlenmiştir (9, 364). Mesleki güvenlik ve sağlık idaresi (OSHA) tarafından mesleki ortamlar için izin verilen 8 saat-zaman ağırlıklı temas düzeyi (PEL-TWA) 0.75 ppm; izin verilen 15 dakika kısa süreli temas düzeyi (PEL-STEEL) 2 ppm olarak rapor edilmiştir (9, 365). Milli Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü (NIOSH) çalışma yerlerinde 8 saat-zaman ağırlıklı temas düzeyi (TLV-TWA) 0.016 ppm ve tavan temas konsantrasyonunu (TLV-C) 0.1 ppm olarak tavsiye eder (366, 367). Hükümete Bağlı Endüstriyel Hijyenistler Amerika Konferansı (ACGIH) mesleki ortamlar için tavan temas limitini (TLV-C) 0.3 ppm olarak belirlemiştir (347, 368). Türkiye’de Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından mesleki maruziyet sınır değerlerinde 1991/322/EEC, 2000/39/EC sayılı direktifler dikkate alınmaktadır. 20/03/2008 tarihli ve 26822 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Kimyasal maddelerle çalışmalarda sağlık ve güvenlik önlemleri hakkında” yönetmeliği 1991/322/EEC, 2000/39/EC ve 2006/15/EC direktifleri esas alınarak hazırlanmıştır. Bu direktiflere göre formaldehitin TWA değeri 0.2 ppm ve STEEL değeri 0.4 ppm olarak rapor edilmektedir (Tablo 2.6) (369, 370).

Tablo 2.6. İş yeri ortamları için izin verilen formaldehit düzeyleri

	Süre	Düzey (ppm)
DFG	MAK	0.3 ppm
OSHA	PEL-TWA	0.75 ppm
OSHA	PEL-STEEL	2 ppm
NIOSH	TLV-TWA	0.016 ppm
NIOSH	TLV-C	0.1 ppm
ACGIH	TLV-C	0.3 ppm
Türkiye	TWA	0.2 ppm
Türkiye	STEEL	0.4 ppm

2.2. İmmün Sistem

İmmün sistem, organizmayı yabancı maddelere ve enfeksiyon ajanlarına karşı korumak üzere yabancı maddeyi tanıma, işleme, immün cevabı oluşturmak için regülasyon, güçlenme gibi hücresel etkileşmeler, hücre aktivasyonu ve proliferasyonu, farklılaşma ve *mediatör* (aracı) üretimi gibi kompleks fonksiyonlara sahip bir sistemdir. Tüm bu fonksiyonların düzenli yürütülebilmesi çok sayıdaki immün bileşenin uyumlu işbirliği ile olmaktadır (371).

İmmün sistemin hücresel bileşenleri bütün vücut dokularına, kan ve lenfatik kanallara dağılmıştır, ayrıca solunum, gastrointestinal, genital ve üriner kanallarda da immün sistemin hücreleri bulunmaktadır (371-373).

Lenfatik sistem immün sistemin bir parçasıdır. Bu sistem lenfositlerin farklılaştığı kemik iliği, timus, kuşlarda Bursa of Fabricus gibi birincil lenfoid organlardan ve lenfositlerin göç ettiği ikincil ve periferik lenfoid organlardan meydana gelir. İkincil lenfoid organlar; dalak, lenf nodülleri, peritoneal kavite, lenf kanallarından oluşur. Gastrointestinal mukozadaki barsak ile ilişkili lenfatik doku (GALT) diye adlandırılan germinal bölgeler, apandis, Peyer plakları, bademcikler, Waldeyer halkası (yutak borusunun arkasında yer alır) da ikincil lenfoid organlardandır. Ayrıca akciğerlerde, solunum kanalında da lenfoid dokular bulunmaktadır. Pulmoner alveollerdeki makrofajlar antijenin fagositozunda rol oynarlar. Ayrıca akciğerler ve diğer salgı epitel organları Ig A gibi özgül antikorlar içererek antijenlere cevap verebilecek salgı hücrelerince donatılmıştır (371-373).

İmmün sistem hücreleri antijen ile temasta spesifik ve *non*-spesifik yanıt oluşturabilirler. *Non*-spesifik immün cevap (doğal bağışıklık) akut inflamasyonda olduğu gibi enfeksiyon oluşturan organizmalara karşı savunmanın ilk basamaklarında aktive olur. *Non*-spesifik immün cevap veren hücreler; polimorf nüveli lökositler (nötrofil, eozinofil, bazofil gibi), monosit ve makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, null hücreler, kompleman proteinleridir. Bu hücreler; doğal sitotoksiteden, antijenin öldürülmesi ve fagositozundan, ayrıca antijenin işlenip diğer hücrelere sunulmasından sorumludur. Spesifik immün cevap (kazanılmış bağışıklık) hafıza oluşumu ile karakterizedir. Organizma antijen ile ikinci kez karşılaştığında oluşan hafıza nedeniyle antijene çabuk ve artan şekilde cevap verilir.

Spesifik immün cevap, kemik iliği, timus, dalak, lenf nodülleri, Peyer plakları gibi primer ve sekonder lenfoid dokularla organize olur (371-373).

Lenfositler

Lenfatik sistemin ana hücresel birimi lenfositlerdir. Lenfositler hem periferel dolaşımda hem de çeşitli lenfoid organlarda bulunur. Kazanılmış bağışıklığın temel hücreleri T ve B lenfositleridir.

T hücreleri

Kemik iliğinden kaynaklanan bazı hücreler timusa giderek timik hormonların ve timus çevresinin etkisi ile olgunlaşarak T lenfositlerini oluştururlar. Bu hücrelere timusdan türeyen hücreler de denir. T lenfositleri kana geçip dolaşıma giren lenfositlerin yaklaşık % 70'ini teşkil eder, bazıları dalağa ve lenf bezlerinin timusa bağlı alanlarına yerleşir. T lenfositlerinin ömürleri 15-20 yıldır. T lenfositlerin iki ana tipi vardır; efektör T lenfositleri ve düzenleyici T lenfositleridir (371-373).

Efektör T lenfositleri, hücresel immüniteden sorumludurlar. Geç-aşırı duyarlılık reaksiyonları, allogreft reddi, doku reddi reaksiyonu, tümör hücrelerinin ve virüsle enfekte hücrelerin yok edilmesi bunlar aracılığı ile yapılır. Makrofajca işlenmiş antijen ile temasta T hücreleri farklılaşmaya uğrarlar ve proliferer olurlar. İşlenmiş bu T-hücrelerinin bazıları aktive olurlar ve hücresel immüniteden sorumludurlar. Bazıları bellek hücreleri olarak kalırlar. Bunlar, antijen ile tekrar birleştiğinde aktive olurlar, antikor oluşumunu düzenlemek üzere öldürücü ve yardımcı T lenfositlerine dönüşürler. Hücreleri öldürme yeteneğine sahip sitotoksik efektör T lenfositleri T8 fenotipine ait belirteç taşır. Öldürücü T hücreleri virüslerle veya diğer patojenlerle enfekte olmuş ya da işlev göremeyen veya hasarlanmış hücreleri yok etmede görevlidir. Öldürücü T hücreleri granül içeriklerinin (perforin, granzimler) hedef hücre membranlarında delikler oluşturarak ve hedef hücrelerde DNA parçalanması ve apoptoza yol açan maddeler aracılığı ile hedef hücrelerini yok eder. Geç-aşırı duyarlılık reaksiyonlarında rol oynayanlar ise T4 fenotipine ait belirteç taşırlar (371-375).

Düzenleyici T lenfositleri, efektör T lenfositleri ile B lenfositleri çoğaltarak (amplifiye ederek) veya baskılayarak immün cevabı ayarlarlar. Çoğaltanlara

yardımcı-T lenfosit (Ty), diğerine ise baskılayıcı-T (Ts) lenfositleri denir.

Ty lenfositler; CD4+ belirteci taşırlar, major histokompatibilite kompleks MHK-II molekülleri olduğunda sunulan ve antijen sunan hücre (ASH) tarafından peptidlere dönüştürülmüş protein antijenlerine yanıt verirler. B lenfositleri tarafından yapılan immünoglobülin sentezini ve sitotoksik T hücrelerinin etkinliğini artırır, Ts lenfositlerine yardım eder ve onların etkinliğini indükler. Yardımcı T hücreleri doğuştan ve edinilmiş bağışıklık yanıtlarını düzenler ve belirli bir patojene vücudun hangi bağışıklık yanıtının verileceğine karar verirler. Bu hücrelerin öldürücü (sitotoksik) işlevselliği yoktur, enfekte hücreleri öldürmezler veya patojenleri doğrudan temizlemezler. Sitokin profillerine göre Ty1 ve Ty2 olarak iki gruba ayrılır. Ty1 hücreleri IFN- γ , interlökin-2, interlökin-3, TNF-gamma, beta ve alfa salgılar ve hücrel immünitede rol alır, Ty2 hücreleri ise Ig E antikor üretimini stimüle eden ve eozinofilleri uyaran interlökin-3, interlökin-4, interlökin-5, interlökin 10, TNF-alfa sitokinleri üretirler. Gecikmiş tip hipersensitivitede etkilidirler. IFN- γ salgılayan T lenfositleri makrofajların çeşitli etkinliklerini artırır. Bu etkinliklerden biri, onların TNF- α (tümör nekroz faktör- α) salgılamalarının artmasıdır; bu faktör antitümöral, antiviral ve proinflamatuvar etkinlik gösterir (371-375).

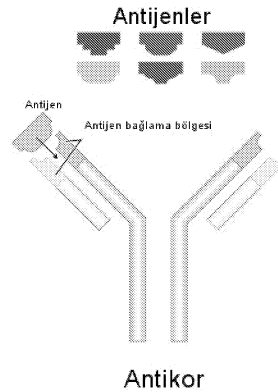
Ts lenfositleri; CD8+ belirteci taşırlar, kendilerine MHK-I molekülleri olduğunda sunulan ve ASH tarafından peptidlere dönüştürülmüş protein antijenlerine yanıt verirler. Bunlar B lenfositlerinin ve efektör T lenfositlerinin aracılık ettikleri immün reaksiyonları baskı altına alıp azaltırlar, Ty hücrelerin etkinliğini de inhibe ederler. Ts lenfositler vücutta otoimmün reaksiyon oluşmasını devamlı baskı altında tutarlar (371-375).

B hücreleri

Kemik iliği pluripotent kök hücreden kaynaklanan diğer bir grup işlenmemiş lenfosit, kuşlarda 'Bursa of Fabricus', memelide kemik iliği, Peyer plakları, apandis gibi 'Bursa of Fabricus'a eşdeğer dokularda B hücrelerine farklılaşır. B lenfositleri humoral immünitenin efektör hücreleri olup dolaşan kandaki lenfositlerin % 30'unu teşkil ederler ve ömürleri yaklaşık 15 gündür. Antijen ile temasta B hücresi farklılaşır, çoğalır, bir kısım bellek hücresi olarak kalır ve yüzey Ig (immünoglobülin) reseptörleri taşır, diğerleri de antikor salgılayabilen plazma

hücresine dönüşür. Aynı antijen ile ikinci temasta plazma hücreleri ‘immünogloblin’ denen antikorları salgırlar. B hücrelerinin plazma hücrelerine farklılaşmasında yardımcı ve baskılayıcı T hücrelerinin rolü vardır (371-375).

Ig’ler birbirlerinden yapıları, boyutları ve fonksiyonları itibariyle ayrılmış glikoproteinlerdir. Plazma hücrelerince sentezlenirler. 5 tane Ig bulunmaktadır. Ig M, Ig A, Ig G, Ig E ve Ig D. Her bir Ig molekülünün immün cevaptaki rolü farklıdır. Bir Ig molekülü çok basit şekliyle 2 eşdeğer hafif ve 2 eşdeğer ağır polipeptid zincirinden oluşur, bu zincirler disülfid bağlarıyla bağlanırlar. Ig molekülü bir sabit ‘Fc’ (fraksiyon kristalize) ve bir değişken ‘Fab’ (fraksiyon antijen-bağlama) bölgeden oluşur. Antikoru Fab kısmı yani antijen-Fab bağlanması özgülüdür, seçici olarak antijenik determinanta bağlanır (Şekil 2.3). Fc-kısmı ise özgül olmayıp kompleman fiksasyonundan sorumludur, antikoru hücre yüzeyine bağlar. Antikora bağlı sitotoksiste olaylarında, Ig E’nin mast hücrelerine bağlanmasında Ig molekülünün Fc kısmı rol oynar (371-375).



Şekil 2.3. Antijen antikor etkileşmesi.

Ig G ve Ig M, kompleman yolağı aktive etme yeteneğine sahiptir ve tip II ve tip III alerjide rol oynarlar. Ig M en büyük molekülü immünoglobülinidir ve molekülün büyüklüğü nedeniyle kan dolaşımında hapsedilmiştir. Antijenlere karşı cevapta ilk oluşan antikordur. Kompleman yolağı aktive etme ve yabancı materyali kümeleştirme bakımından etkilidir. Serumda en fazla bulunan Ig G nisbeten ufak moleküldür ve kandan dokulara ve gebelerde fötusa geçebilir, fagositik hücrelere bağlanabilir. Enfeksiyon ajanları ile savaşmakta sorumludur. Kompleman yolağı aktive eder. Hemolitik reaksiyonlardan da sorumludur. Ig E büyük bir kısmı

dokulardaki mast hücre yüzeyi üzerine bağlı olarak bulunur. Serumda çok az bulunur ve kandaki bazofil lökositlerin yüzeyi üzerine bağlı olarak bulunur. Bazofil ve mast hücrelerin otokoidlerin salınımını uyarır. Salınan bu otokoidler inflamatuvar reaksiyon oluşturur ve özellikle ödem ve düz kas kasılması (bronşlarda) yaparlar. Ig A özellikle sekresyonlarda mevcuttur; vücut yüzeyini ve barsakları mikroorganizmalara karşı korur (371-375).

Kompleman sistem

Kompleman sistem yabancı hücrelerin yüzeylerine saldıran bir biyokimyasal kaskaddır. Yaklaşık 25 farklı protein içerir ve bu proteinlerden 9 tanesi “kompleman komponenti” adını almakta ve ya klasik ya da alternatif yollarla aktive olmaktadır. Klasik yolak birinci komponentin (C_1) aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu yolak Ig G/IgM ile başlatılır. Alternatif yolda hücre zarı tarafından üçüncü komponentin (C_3) aktivasyonu ile işlem başlamaktadır. Mikrobiyal polisakkaridler ve bazı alerjenlerle uyarılır. Kompleman sistem, doğuştan gelen bağışıklık yanıtının ana humoral bileşenidir. Bu yanıt insanlarda, antikorların tamamlanıp mikroorganizmalara bağlanmasıyla veya kompleman proteinlerinin mikroorganizma yüzeylerindeki karbonhidratlara bağlanmasıyla etkinleştirilir. Bu tanıma sinyali hızlı öldürme yanıtını tetikler. Kompleman proteinlerinin mikroorganizma ya da antijene bağlanmalarından sonra, sırayla diğer proteazları tamamlayıp devam eden proteaz aktivitelerini etkinleştirirler. Bu üretim pozitif geribeslemeyle kontrol edilen ilk sinyali yükselten katalitik bir yolaktır. Yolak bağışıklık hücrelerini çeken peptidlerin üretimiyle sonuçlanır, damarsal geçirgenliği artırır ve patojenlerin yüzeylerini kaplayarak (opsonizasyon) onları yıkım için işaretler. Komplemanın kalıntıları ayrıca hücre zarlarını yırtmak suretiyle hücreleri de doğrudan öldürebilir (376-378). Kompleman bileşenlerin vücuda giren yabancı maddeyi ortadan kaldırmak için oluşturduğu etkiler şu şekilde sıralanabilir;

Kompleman sistemin proteolitik enzimleri yabancı maddenin hücre zarını parçalar; lizis. Oponin çıkararak antijenlerin nötrofil ve makrofajlarca daha kolay yutulmalarını sağlar; opsanizasyon. Nötrofil ve makrofajların antijen bulunan yöne doğru hızla hareket etmeleri sağlanır; kemotaksis. Kimi antijenlerin yüzeylerinde değişiklik yaparak onları yapışkan duruma getirdikten sonra kümeleşmelerini sağlar;

kümeleşme. Virüs gibi antijenlere saldırarak onların etkinliklerini ortadan kaldırır; etkinsizleştirme.

Doğal öldürücü (NK) hücre

Düz lenfositlerden NK hücreler doğal bağışıklığın bir elamanı olan kemik iliği kökenli, özelleşmemiş büyük granüllü lenfositlerdendir. Esas olarak kan, dalak ve periton sıvısında bulunur. Kandaki lenfositlerin % 10'unu oluşturur. NK hücreleri, kendiliğinden litik aktivite gösteren, yüzey immünoglobülin ekspresyonu negatif, *non*-adheren ve fagositoz yapmayan hücrelerdir. Antikor veya antijenik stimülasyona gerek duymaksızın hedef hücreleri öldürme yeteneğindedir. Tamamen veya kısmen yüzey MHK-I moleküllerini kaybeden hücreleri tanır ve lize eder. MHK-I moleküllerinin eksikliği mikrobiyal ve viral enfekte hücrelerde ve tümör hücrelerinde yaygın görülmektedir. NK hücrelerinin en yaygın lizis mekanizması litik granül salımlarıdır. Granüller, konakçı hücrenin membranında porlar yaratan bir protein olan perforin ve farklı proteinazların oluşturduğu bir grup olan granzimleri içerir. Perforin hedef hücre membranında porlar açarken granzim-B ve kalsiyum hücre içine girer. Granzim kaspazları aktive ederek hücre ölümüne neden olur. NK hücreleri antikor kaplı hücreleri de yok edebilirler. Antikoru NK hücresi üzerindeki Fc reseptörüne bağlanması, proteolitik enzim salınmasına neden olan antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikite (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity) sitolitik programını aktive eder. NK hücreleri tümör hücre büyümesinin kontrolünde, viral enfeksiyonlar dışında parazit, mantar, bakteri gibi mikrobiyal enfeksiyonların kontrolünde, sitokin üretimi, hematopoietik sistem, hücre büyüme ve farklılaşması, doku reddi reaksiyon (Graft versus host, GvH) hastalığı, aplastik anemi, nötropeni, diyabet, gastrointestinal hastalıklarda rol oynamaktadır (371-373, 379, 380).

2.3. Akım Sitometrik Yöntem

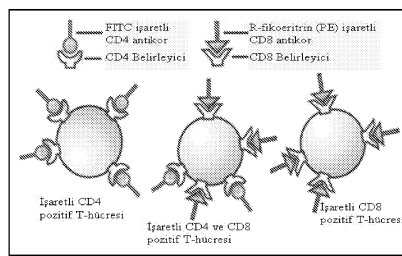
Akım sitometri "*Flow Cytometry*" 1950'li yıllardan beri üzerinde çalışılan ve sürekli geliştirilen, günümüzde başta hematoloji, immünoloji, onkoloji olmak üzere mikrobiyoloji, organ nakli birimleri, patoloji, histoloji, biyokimya, genetik gibi pek

çok bilimsel alanda klinik ve araştırma laboratuvarlarında yaygın kullanımı olan hem tanı hem de araştırma yöntemi olarak yerini almış önemli tekniklerden biridir.

Klinik ve morfolojik verilerle birlikte tanı konulmasında güçlük çekilen hastaların teşhisine yardımcı olabilmektedir. Özellikle lösemi ve lenfomaların sınıflandırılmasında kullanılan güvenilir bir yöntemdir. Hücre yüzey antijenlerinin spesifik monoklonal antikorların kullanılması esasına dayanan immünofenotipik analiz, akım sitometrinin klinikte en fazla kullanıldığı uygulama alanlarından biridir.

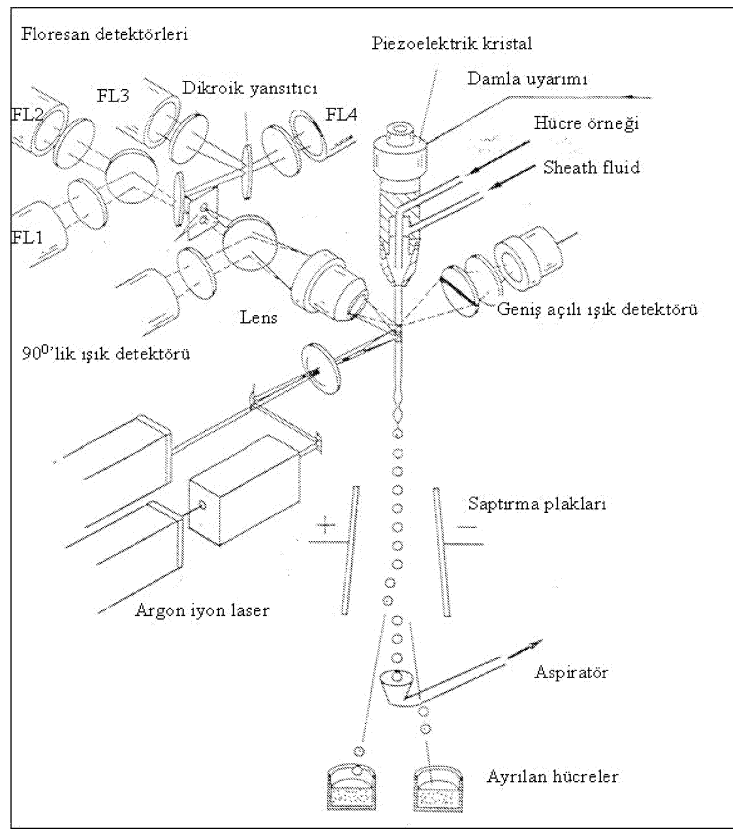
Akım sitometri ile binlerce hücrenin saniyeler içinde sayılarak analizi gerçekleştirilmektedir. Bu yöntem ile tek örnek üzerinde ölçümler ve normal hücre popülasyonu içinde az sayıda bulunan neoplastik hücrelerin de ayrımı yapılabilmektedir.

Bu yöntemde süspansiyon halindeki hücreler yüzeylerindeki veya hücre içindeki proteinlere özgü antikorlarla inkübe edilir. Her spesifik antikor floresan izotiyosiyanat (FITC), fikoeritrin (PE), peridin klorofil protein (PerCP), Teksas kırmızısı gibi floresan boyalarla işaretlenir (Şekil 2.4). Böylece belirli antijene sahip hücrelerin laser ışını ile karşılaştığında verdiği floresan sinyalleri değerlendirilerek o hücrenin hangi spesifik antijeni taşıdığı belirlenir. Hücrelerin taşıdıkları antijenlerin yanı sıra hücre içi enzimlerin, DNA, RNA miktarlarının da uygun florokromlar ile işaretlenerek belirlenmesi mümkündür. Akım sitometrik incelemede farklı florokromlar ile işaretlenen hücreler, basınç altında “*flow cell*” denilen kısımdan ince bir sıvı akım (*shear fluid*) içinde tek sıra halinde geçerler ve burada laser ışınına maruz kalırlar. Hücrelerin üzerine bağlanan monoklonal antikorlar laser ışınına absorbe ederek üzerlerindeki florokromun özelliğine göre farklı dalga boylarında ışın saçarlar, her hücreden saçılan ışınlar çoklu dedektörler yardımı ile her hücre için ayrı ayrı belirlenir ve bu bilgiler bilgisayar ortamına aktarılır (378, 379).



Şekil 2.4. CD4 ve CD8 T hücrelerin akım sitometride floresan boyalarla işaretlenmesi.

Florokromların saçtığı ışınların yanı sıra, hücreye çarpıp ileri doğru saçılan ve hücrenin büyüklüğü ile ilgili olan laser ışınlar ve hücreden 90° açıyla yana saçılan ve hücrenin granülaritesi/kompleks yapısı ile ilgili olan ışınlarla ilgili veriler de aktarılmaktadır. Her hücre ile ilgili depolanan tüm bilgiler, analiz için hazırlanmış programlar yardımı ile bir çok parametreyi bir arada değerlendirecek şekilde analiz edilir. Hücre grupları, hücre büyüklükleri, hücre yapıları ve hücre canlılığı belirlenebilmektedir. Şekil 2.5'te akım sitometrinin genel işleyiş prensibi şematik olarak verilmektedir (378, 379).



Şekil 2.5. Akım sitometrinin şematik görünümü.

2.4. İnsan Tümör Nekroz Edici Faktör- α (TNF- α) / TNFSF1A Elisa Yöntemi

Tümör Nekroz Edici Faktör alpha (TNF- α) inflamasyon ve apoptozisde önemli role sahip çok işlevli bir sitokindir (383). İnsanda B hücreleri (384), kolon epitel hücreleri (385), NK hücreleri (386), yardımcı-T ve baskılayıcı-T hücreleri

(387), mast hücreleri (388), nörofiller (389), keratinositler (390), plazma hücreleri (391) ve adipositler (392) TNF- α 'yı ekspre ettiği bilinen hücrelerdir. TNF- α 'nın monositler için kemotaktik bir ajan olarak görev yaptığı, fagositik aktiviteyi artırdığı ve endotel hücreler üzerine lökosit adhezyon moleküllerini artırarak hücrel inflamasyonu ilerlettiği rapor edilmiştir (393). TNF- α eksikliğinde hücre için patojenlerin oluşturduğu enfeksiyonlara duyarlılık artabilmektedir (394). TNF- α ayrıca lenfoid dokuların gelişiminde de rol oynar. Hematopoietik kök hücre farklılaşmasını düzenler (395). Pek çok patofizyolojik olaylara katılır. Düzensiz pro-inflamatuvar aktivite ile ilişkilidir ve endotoksinle indüklenen septik şokta önemli bir aracı olduğu düşünülmektedir (396). Ayrıca TNF- α astım (397), tip II diyabet (398), Crohn hastalığı (399) ve romatoid artrit (400) ile ilişkilidir.

TNF- α / TNFSF1A ELISA yönteminde kantitatif enzim immünoassay tekniği kullanılmaktadır. TNF- α 'ya özgü monoklonal antikor ile önceden kaplanmış mikrotiplalara standart ve örnekler konur. Örnek ve standartta bulunan TNF- α mikrotipladaki sabit antikora bağlanır. Yıkamayı takiben kuyucuklara TNF- α 'ya özgü enzim-bağımlı poliklonal antikor ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyonu takiben yıkama yapılır ve sonra substrat çözeltisi ilave edilir ve inkübasyona bırakılır. İnkübasyonu takiben amplifikatör çözeltisi ilave edilir ve ortamdaki TNF- α düzeyine göre renk oluşumu gerçekleşir. Reaksiyonu durdurucu reaktif ilave edildikten sonra renk yoğunluğunun 490 nm dalga boyunda absorbansı ölçülür ve kalibrasyon doğrusuna göre miktar tayini yapılır.

Bu amplifikatör sistemde, alkalın fosfataz, redükte NADPH'ı (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) NADH'a (nikotinamid adenin dinükleotid) defosforile eder. NADH; alkol dehidrogenaz ve diaforaz içeren enzim sisteminin indirgenme-yükseltgenme (redoks) reaksiyonunu aktive etmesinde bir kofaktördür. NADH tetrazolyum tuzunu veren formazon boyasına indirger. Oluşan NAD⁺ etanol varlığında alkol dehidrogenaz ile NADH'a indirgenir. Böylece NADH tekrar redoks döngüsüne katılır. Bağlı olan TNF- α miktarına göre oluşan rengin absorbansı 490 nm'de ölçülerek analiz gerçekleşir (401).

2.5. Tek Hücre Jel Elektroforez “COMET” Yöntemi

Tek hücre jel elektroforez yöntemi ilk kez 1984 yılında Ostling ve Johanson (402) tarafından tek hücrede DNA hasarını görüntülemek amacıyla geliştirilmiştir. Memeli hücrelerinde DNA kırıklarını inceleyen ve ölçen, basit, hızlı ve duyarlı bu yöntemde mikroskop lamı üzerindeki ince bir agar jeline emdirilmiş az sayıda hücre lize edildikten sonra elektroforeze tabi tutulur, elektrik akımı uygulanması, kırılmış ve hafiflemiş DNA fragmanlarının çekirdekten hızla göçünü sağlar. DNA, bağlayıcı floresans bir boya ile boyanır, görünüşleri itibariyle kuyruklu yıldız benzediklerinden “COMET” diye adlandırılan bu görüntüler ölçülüp değerlendirilir.

Tek hücre jel elektroforez yöntemi tek bir hücrede DNA hasarını doğrudan tayininin yanı sıra bir popülasyondaki tüm hücrelerin aynı oranda hasara uğrayıp uğramadığının tespitine de olanak sağlar. Herhangi bir tedavi esnasında hücrelerin heterojen cevabının ve radyoterapi ve kemoterapi tedavi protokollerinde tümör cevabının öngörülmesine yardımcı olabilir. Tek hücre jel elektroforez yöntemi; DNA hasar ve onarımını ve mekanizmalarını pek çok deneysel şartlarda inceler ve tek hücre süspansiyonu şeklinde elde edilebilen her ökaryotik hücrede DNA hasar ve onarımını tesbit edebilir.

“COMET” tekniği tek hücrede DNA hasarını ölçtüğünden incelenen bileşiklerin genotoksitesini hızlı öngörmede bir bileşiğin DNA onarımını değiştirip değiştirmeyeceği hakkında bilgi sağlamada da yararlıdır. Tek hücre jel elektroforez yönteminde çok az sayıda hücre gerektiğinden küçük hacimde insan biyopsi örneklerinde, deney hayvanlarının herhangi bir dokusunda, DNA kırılmalarının boyutlarını saptamak olasıdır. Ayrıca işlem hızlıdır, birkaç saat içinde gerçekleşir ve duyarlılığı yüksektir. Oysa DNA kırılmalarını tespit eden standart alkali elüsyon tekniği gibi yöntemlerde fazla hücreye gerek vardır ve işlem uzundur. Yöntemdeki uygulama farklılıklarının çoğu elektroforez esnasında görülür ve uygulanan voltaj, elektroforez zamanı, tampondaki tuz konsantrasyonu ve DNA hasar düzeyi değerlendirilmesi ile ilişkilidir. “COMET” yöntemi hasar görmüş DNA’nın elektroforez ile çekirdekten salınması prensibine dayanır. Kuyruklu yıldız “COMET” oluşum şekillerini değerlendirmek ve tayinini yapmak için pek çok farklı çalışma yapılmaktadır. Değerlendirme tekniklerinin en basiti hasar boyutuna dayalı bir

şekilde hücreleri ampirik olarak gözle kaydetmektedir. Hücredeki DNA en basit şekliyle hasarlı, hasarsız şeklinde görünüşlerine göre değerlendirilebilir. Gözlemler için 515-600 nm’lik eksitasyon filtreli epi-floresan mikroskop kullanılır. Günümüz teknolojisinde daha detaylı ve geniş incelemeye otomatik olanak sağlayan görüntülü analiz sistemleri ile floresan mikroskoptan elde edilen görüntüler bilgisayar ortamına aktarılır. DNA hasarı; DNA göçü “COMET” (kuyruklu yıldız) uzunluğu (mm), “COMET” baş çap, “COMET” alanı ya da “COMET” momenti olarak da değerlendirilir (403-405).

Tek hücre jel elektroforez “COMET” yöntemi son yıllarda farklı laboratuvarlarda çeşitli modifikasyonlarla uygulanan tek ve çift zincir kırıklarının tayinini kolaylaştıran bir yöntemdir. Çift zincir kırıklarının tayini için nötral lizis ve tek zincir kırıkları ve alkali labil bölgelerin analizi için alkali lizis uygulanmaktadır. Hayvan ve klinik örneklerden alınan dokularda ve diğer örneklerde DNA hasar ve onarımını ölçmek için örneklerin izole bir süspansiyonu ek bir hasara veya onarıma yol açmayacak şekilde hazırlanmalıdır. En fazla insan lenfosit hücresi kullanılmaktadır, ancak pek çok parametrenin lenfosit cevabını etkilediği; donörün yaşı, fiziksel aktivitesi, sigara içip içmediği gibi olası faktörlerin hücre cevabında farklılık yaratabildiği ve bireyler arası farklılıkların olabileceği unutulmamalıdır. *İn vivo* hayvan çalışmalarında kan, karaciğer ve burun mukoza hücreleri kullanılabilir. *İn vitro* toksikokinetik çalışmalarda burun mukoza hücreleri, lenfositler ve lenfoblastoit hücreler, akciğer hücreleri, gastrointestinal kanal hücreleri (özafagus, duodenum, kolon mukozası) incelenebilir. Özellikle izleme çalışmalarında mesleki veya kazai olarak çevresel veya işyeri kaynaklı çeşitli ajanlara maruz kalan kişilerde DNA hasarının incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir (403-405).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

CD16+CD56-PE (NK) (Fikoeritrin-işaretli antimouse doğal öldürücü hücre monoklonal antikor)	Beckman Coulter
CD20-FITC (B) (Floresan izotiyosiyanat-işaretli antimouse B lenfosit monoklonal antikor)	Beckman Coulter
CD3-FITC (T) (Floresan izotiyosiyanat-işaretli antimouse T lenfosit monoklonal antikor)	Beckman Coulter
CD4-FITC (T4) (Floresan izotiyosiyanat-işaretli antimouse T-yardımcı lenfosit monoklonal antikor)	Beckman Coulter
CD8-PE (T8) (Fikoeritrin-işaretli antimouse T-baskılayıcı lenfosit monoklonal antikor)	Beckman Coulter
Dimetil Sülfoksit (DMSO)	Sigma
Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA)	Boehringer Mannheim
Etidiyum Bromür (EtBr)	Sigma
Etil Alkol	Merck
Etilen Diamin Tetraasetik Asit, Disodyum Tuzu (EDTA)	ICN
Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik (PBS)	Sigma
Heparin Sodium (5.000 U/ml)	Nevparine
Ficoll (Histopaque-1077)	Sigma
Ig G1-FITC/IgG1-PE (Floresan izotiyosiyanat / fikoeritrin-işaretli antimouse sekonder monoklonal antikor) izotipik kontrol	Beckman Coulter

Ig G1 (mouse)-FITC (Floresan izotiyosiyanat-işaretli antimouse sekonder monoklonal antikor) izotipik kontrol	Beckman Coulter
İmmünoprep Reaktif Sistemi	Beckman Coulter
İzotonik Sodyum Klorür (% 0.9) (Serum Fizyolojik)	Eczacıbaşı-Baxter
Metil Alkol	Merck
N-Lauril Sarkosinat Sodyum Tuzu	ICN
Normal Erime Noktalı Agar (NMPA)	Boehringer Mannheim
Sodyum Hidroksit (NaOH)	Merck
Sodyum Klorür (NaCl)	Merck
İnsan TNF- α /TNFSF1A Elisa Kit	R&D Systems
Tris	ICN
Triton x-100	Sigma
Turbiquant Ig A (Anti-İnsan Ig A)	Dade Behring
Turbiquant Kompleman C _{3c} (Anti-İnsan Kompleman C _{3c})	Dade Behring
Turbiquant Kompleman C ₄ (Anti-İnsan Kompleman C ₄)	Dade Behring
Turbiquant Ig G (Anti-İnsan Ig G)	Dade Behring
Turbiquant Ig M (Anti-İnsan Ig M)	Dade Behring

3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Akım Sitometre	Epics 541 Coulter Electronics
Comet Bilgisayarlı Görüntüleme Sistemi	Comet Analysis Software, version 3.0 Kinetic Imaging
Deiyonize Su Cihazı	Easypure UV

Derin Dondurucu (-20 ⁰ C)	Ariston
Derin Dondurucu (-80 ⁰ C)	Revco
Elektroforez	Biometra Analitik
Elektroforez Güç Kaynağı	Power Pack P 25
Etüv	Dedeoğlu
Floresan Mikroskop	Leica
Formaldemeter™ 400	PPM Technology
Isıtıcı	Multi-Blok, Lab-Line
İnkübatör	Heraeus Instruments
Kırık Buz Makinası	Scotsman AF100
Karıştırıcı-Isıtıcı	Jankel&Kunkel, Ikamag
Lam (26x76mm)	Marienfeld
Lamel (24x60mm)	Marienfeld
Manyetik Karıştırıcı	Stuart Scientific
Mikrodalga Fırın	Vestel
Mikropipetler 1-10µl, 0,5-40µl, 40-200µl, 200-1000µl, 1-5ml	Finnpipette, Gilson
Mikrosantrifüj	Hettich Micro 12-24
pHmetre	Cyberscan
Santrifüj	Heraeus, Hettich
Spektrofotometre	SpektraMax M2
Terazi	Schimadzu Libror
Türbidimetre	Behring
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H
Vorteks	Heidolph Reax 2000

3.3. Kullanılan Çözeltiler

3.3.1. Tek Hücre Jel Elektrophorez “COMET” Yöntemiyle DNA Hasarının Belirlenmesinde Kullanılan Çözeltiler

Düşük Erime Noktalı Agar (LMPA) Çözeltisi

125 mg LMPA tartılır. Kaynar su banyosu kullanılarak 25 ml PBS içinde çözülür. Küçük hacimler halinde buzdolabında saklanır.

Elektrophorez Tampon Çözeltisi

1705 ml soğuk distile su, 52.8 ml 10 N NaOH, 8.8 ml 200 mM EDTA çözeltisi karıştırılır. Deney günü taze hazırlanır.

Etanol Çözeltisi (%75)

% 99.8’lik mutlak etanol çözeltisinden 225.5 ml alınır, 300 ml’ye distile suyla tamamlanır.

Etanol Çözeltisi (%50)

% 99.8’lik mutlak etanol çözeltisinden 150.3 ml alınır, 300 ml’ye distile suyla tamamlanır.

Etidiyum Bromür Çözeltisi

10 mg etidiyum bromür 50 ml distile suda çözülerek 200 µg/ml’lik stok etidiyum bromür çözeltisi hazırlanır. Oda sıcaklığında karanlıkta saklanır. Stok etidiyum bromür çözeltisinden 1 ml alınıp distile su ile 10 ml’ye tamamlanarak 20 µg/ml’lik etidiyum bromür çözeltisi hazırlanır. Oda sıcaklığında karanlıkta saklanır.

200 mM EDTA Çözeltisi

14.89 g EDTA 200 ml distile suda çözülüp pH 10’a ayarlanır. Oda sıcaklığında saklanır.

Fosfat Tamponlu Serum Fizyolojik Çözeltisi (PBS)

1 PBS tableti 200 ml distile suda çözülür. 4 °C’de saklanır.

Lizis Çözeltisi

146.1 g NaCl, 37.2 g EDTA, 1.2 g Tris tartılıp 500 ml distile suda çözülür. 10 g NaOH eklenerek pH 10’a ayarlanır. 10 g N-Lauril sarkosinat sodyum tuzu eklenir. Distile suyla 890 ml’ye tamamlanıp çözününceye kadar karıştırılarak stok lizis çözelti hazırlanır. Oda sıcaklığında saklanır.

178 ml stok lizis çözelti, 2 ml Triton x-100 ve 20 ml DMSO ile karıştırılır. Deney günü taze hazırlanır, kullanılacağı zamana kadar buzdolabında tutularak soğuk çözeltisi kullanılır.

10 N NaOH

200 g NaOH 500 ml distile suda çözülür. Oda sıcaklığında saklanır.

Normal Erime Noktalı Agar (NMPA) Çözeltisi

500 mg NMPA tartılır. Kaynar su banyosu kullanılarak 50 ml PBS içinde çözülür. Lamlar bu çözeltiye daldırılır ve bir tarafı silindikten sonra kurumaya bırakılır.

Nötralizasyon Tampon Çözeltisi

48.5 mg tris 750 ml distile suda çözülüp pH 7.5’e ayarlanır. Distile suyla 1000 ml’ye tamamlanır. Oda sıcaklığında saklanır.

3.3.2. İnsan Tümör Nekroz Edici Faktör- α (TNF- α) Düzeylerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kit İçerikleri ve Hazırlanışı

Amplifikatör

Stabilizatör içeren liyofilize edilmiş amplifikatör enzimlerdir.

Amplifikatör Seyreltme Çözeltisi

Stabilizatör ve INT-viyole içeren tampon çözeltisidir (7 ml).

Amplifikatör Çözeltisi

6 mL amplifikatör seyreltme çözeltisinde amplifikatörün an az 10 dakika karıştırılması ile elde edilir.

Durdurucu Çözelti

2 N Sülfürik asit çözeltisidir (6 ml).

Substrat

Stabilizatör içeren liyofilize edilmiş NADPH'tır.

Substrat Çözeltisi

Substrata 6 ml substrat seyreltme çözeltisi ilave edilerek an az 10 dakika karıştırılması ile elde edilir.

Substrat Seyreltme Çözeltisi

Stabilizatör içeren tampon çözeltisidir (7 ml).

TNF- α (160 pg)

Koruyucu içeren protein baz tamponunda liyofilize rekombinant insan TNF- α 'dır (160 pg).

TNF- α Konjugatı

Koruyucu içeren alkalın fosfataz ile konjuge TNF- α poliklonal antikordur (21 ml).

TNF- α Mikroplak

Fare TNF- α monoklonal antikor ile kaplı 96 kuyucuklu polistiren mikroplaklardır.

TNF- α Standart ve Kör Çözeltileri

160 pg TNF- α standartına 5 ml kalibrasyon seyreltme çözeltisi (koruyucu içeren protein baz tampon çözeltisi) ilave edilerek 32 pg/ml'lik stok çözeltisi

hazırlanır. Polipropilen tüplerinde kalibrasyon seyreltme çözeltisi ile seyreltilerek 0.5, 1, 2, 4, 8 ve 16 pg/ml standart çözeltiler elde edilir. Kör olarak kalibrasyon seyreltme çözeltisi kullanılır.

Yıkama Tamponu

Oda sıcaklığına getirilen koruyucu ve sürfaktan içeren konsantre yıkama tamponunun 100 ml'sine 900 ml deiyonize su ilave edilerek 1000 ml yıkama tamponu hazırlanır (6 ml).

3.4. Formaldehite Maruz İşçi ve Kontrol Gruplarının Tanımı

İşçi ve kontrol gruplarından kan örnekleri sağlanmadan önce H.Ü. Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 04.01.2004 tarihli ve FON 04/16 kayıt numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.4.1. İşçi Grubu

Bu grubu Kocaeli'nin Gebze ilçesinin Dilovası beldesi Organize Sanayi Bölgesinde orman ürünleri sektöründe sunta (MDF-*medium Density Fiberboard*) üretiminde çalışan ve çalışma süresi 0.33-30 yıl arasında değişen (ortalama 7.3 ± 0.8 yıl) 46 erkek işçi oluşturdu. İşçi grubunun yaş ortalaması 33.4 ± 0.9 olup, yaş sınırları 22-52 yıl arasında değişmektedir. İşçi grubunun örnek alımından önce sözlü ve yazılı incelemeleri yapılarak tıbbi ve mesleki hikâyeleri, ilaç kullanımları, sigara ve alkol alışkanlıkları araştırıldı. Sigara içen 18 işçinin günde ortalama 11.2 ± 1.2 adet sigara içtiği ve 28 işçinin sigara içmediği belirlendi. 26 işçinin maske kullanarak koruyucu önlem aldığı 20 işçinin koruyucu önlem almadığı belirlendi.

3.4.2. Kontrol Grubu

Daha önceden formaldehit ve diğer kimyasallara maruziyeti bulunmayan yaş, sigara alışkanlıkları ve sosyoekonomik düzeyleri işçi grubuyla eşleştirilmeye çalışılmış 46 sağlıklı gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunun 26'sı

erkek ve 20'si kadındır.

Kontrollerin yaş ortalaması 38.4 ± 1.2 olup yaş sınırları 24-53 yıl arasında değişmektedir. Kontrol grubunun örnek alımından önce sözlü ve yazılı incelemeleri yapılarak tıbbi ve mesleki hikâyeleri, ilaç kullanımları, sigara ve alkol alışkanlıkları araştırıldı. Sigara içen 23 gönüllünün ortalama günde 11.9 ± 1.1 adet sigara içtiği ve 23 gönüllünün ise sigara içmediği belirlendi.

3.5. Hava Formaldehit Düzeyinin Ölçülmesi

Formaldehit düzeylerinin saptanmasında Formaldemeter™400 cihazı kullanılmıştır. Sistem elektro-kimyasal formaldehit gaz detektörü içermektedir. Cihaz 10 ml ortam havasını vakumla alır ve çok kısa zaman içinde (8-10 sn) 0-10 ppm arası formaldehitin havadaki konsantrasyonunu ölçer. Formaldehit kalibrasyon standartları ile kalibrasyonu sağlanabilmektedir (406-408).

3.6. Formaldehite Maruz İşçi ve Kontrol Gruplarından Örnek Alımları

1. İşçi ve kontrol gruplarından steril enjektörlerle 10 ml'lik silikon kaplı tüplere 5 ml, heparinli 10 ml'lik silikon kaplı tüplere 5 ml ve EDTA'lı tüplere 2 ml periferik kan örnekleri alındı.
2. Bu kan örnekleri soğuk taşıma kabında $+4^{\circ}\text{C}$ 'de ve 24 saat içinde ışıktan korunarak laboratuvara ulaştırıldı.

3.7. Tek Hücre Jel Elektrophorez "COMET" Yöntemiyle DNA Hasarının Belirlenmesi

1. 3.6'da anlatıldığı şekilde alınan heparinli 5 ml kan örneği 5 ml PBS ile 1:1 oranında seyreltildi.
2. 2 ml *Ficoll* üzerine seyreltilmiş kan örneği pastör pipetiyle yavaşça yayıldı (409).
3. Oda sıcaklığında 2000 rpm'de 20 dakika süreyle santrifüje edildi.
4. Santrifüj işlemi sonunda *Ficoll* üzerindeki interfazda ince bir tabaka halinde

bulunan lenfositler pastör pipetiyle dikkatle alındı.

5. Alınan lenfositler steril tüpe kondu ve üzerine PBS eklendi. 2300 rpm'de 10 dakika süreyle santrifüje edildi.
6. Süpernatant atılarak çöken kısımdaki hücreler *Neubauer* lamında sayıldıktan sonra PBS ile seyreltilerek 50 µl'de 5×10^4 hücre olması sağlandı.
7. $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de eritilmiş 100 µl % 0.75'lik LMPA, 50 µl hücre süspansiyonu ile karıştırıldıktan sonra önceden % 1'lik NMPA çözeltisine daldırılıp agar ile kaplanmış lamlara yayıldı ve üzerine lamel kapatıldı ve buzlu yüzey üzerinde 5 dakika bekletilerek agarın katılaşması sağlandı. Agar üzerindeki lamel zedelenmeden alındı.
8. Lamlar daha önceden hazırlanıp buzdolabında bekletilen soğuk lizis çözeltisine daldırılarak en az 1 saat süreyle buzdolabında bekletildi.
9. Takiben elektroforez uygulandı.
10. Elektroforez işlemi için tank soğuk elektroforez çözeltisi ile dolduruldu.
11. Lamlar agar yayılan kısımları üste gelecek şekilde elektroforez tankının içine yerleştirildi. Akım uygulamadan 20 dakika bekletildi.
12. 25 volt ve 300 mA akım uygulayarak 20 dakika elektroforez uygulandı.
13. Elektroforez işlemi bittikten sonra alınan lamlar 5 dakika distile suda bekletildi.
14. Takiben lamlar 15 dakika nötralizasyon tampon çözeltisinde bekletildi.
15. Takiben lamlar sırasıyla 5'er dakika % 50'lik, % 75'lik ve %99'luk etanol çözeltisinde bekletildi.
16. Okuma öncesi lamaların kuruması için en az 1 gün bekletildi.
17. Tüm bu işlemler ek bir DNA hasarını önlemek üzere karanlıkta yapıldı.
18. Lamaların üzerine 35 µl 20µg/ml etidiyum bromür çözeltisi ilave edildi.
19. Her birey için 2 lama uygulama yapıldı ve her lamda 50 hücre ve toplam 100 hücre 40x objektif kullanılarak floresan mikroskopunda bilgisayarlı görüntüleme sistemi ile (Comet Analysis Software, version 3.0, Kinetic Imaging Ltd., Liverpool, UK) değerlendirildi ve DNA hasar derecesinde kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk göçü esas alındı (403-405).

3.8. Hematolojik Parametrelerin Belirlenmesi

3.6’da anlatıldığı şekilde alınan EDTA’lı tam kan örneklerinin hematolojik parametreleri T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin rutin biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Beyaz kan hücre, kırmızı kan hücre, hemoglobülin, nötrofil, lenfosit ve monosit hücre sayımları yapıldı.

3.9. Periferik Kan Lenfosit Alt Gruplarının Belirlenmesi

Bu amaçla önceden 3.6’da anlatılan şekilde heparinli periferik kan örnekleri alındı ve lenfositleri ayrıldı, T, Yardımcı-T, Baskılayıcı-T, B lenfositler ve doğal öldürücü hücreler için sırasıyla CD3, CD4, CD8, CD20 ve CD16/56 monoklonal antikorlar uygulandı. Çalışmada lenfosit alt popülasyon değişikliklerini daha güvenli olarak değerlendirmek amacıyla hücre sayıları mutlak değerler üzerinden verildi (410, 411).

3.9.1. T, Yardımcı-T, Baskılayıcı-T ve B Lenfositlerinin Ölçümü

1. Kullanılacak monoklonal antikor sayısı kadar apendorf tüplerine 1×10^6 hücre/ml içeren lenfosit süspansiyonundan 1 ml kondu.
2. Her bir tüpe FITC işaretli özgül monoklonal antikorlardan 5 μ l eklenerek $+4^{\circ}\text{C}$ ’de 30 dakika inkübe edildi.
3. T lenfositleri için CD3, Yardımcı-T lenfositleri için CD4, Baskılayıcı-T lenfositleri için CD8 ve B lenfositleri için CD20 monoklonal antikorlar kullanıldı.
4. İnkübasyon sonrası hücreler üç kez 5’er dakikalık sürelerde $+4^{\circ}\text{C}$ ’de 1800 rpm’de PBS ile yıkandı.
5. Son yıkamadan sonra hücreler üzerine PBS içinde % 4’lük formol fiksatif çözeltisinden 20 μ l eklenerek akım sitomeresinde 10000 hücre sayılarak değerlendirme yapıldı.

3.9.2. Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerin Ölçümü

1. Elde edilen 1×10^6 hücre/ml içeren lenfosit süspansiyonunun 1 ml'si üzerine 5 μ l NK indirekt monokonal antikoru (CD16+ CD56) eklendi.
2. $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika inkübe edildi.
3. İki kez 5'er dakikalık sürelerde $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 1800 rpm'de PBS ile yıkandı.
4. İkinci yıkamanın sonunda süpernatant atılıp hücre süspansiyonu üzerine 5 μ l IgG1-PE işaretli antimouse sekonder monoklonal antikoru eklendi.
5. $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika inkübe edildi.
6. İnkübasyon sonrası hücreler üç kez 5'er dakikalık sürelerde $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 1800 rpm'de PBS ile yıkandı.
7. Son yıkamadan sonra süpernatant atılarak hücre süspansiyonu üzerine %4'lük formol PBS fiksatif çözeltisinden 20 μ l eklenerek akım sitometri aletinde 10000 hücre sayılarak değerlendirme yapıldı.

3.10. Serum İmmünoglobulin (Ig G, Ig A ve Ig M) ve Serum Kompleman (C_3 ve C_4) Düzeylerinin Belirlenmesi

3.6'da önceden anlatıldığı şekilde işçi ve kontrol grubundaki bireylerden alınan heparin içermeyen 5 ml kadar periferik kan örnekleri 1500 rpm 15 dakika süreyle santrifüjlendi ve elde edilen serum örnekleri apendoflarda kısımlar halinde ayrılarak deney gününe kadar -80°C 'de saklandı. Deney günü 50 μ l serum örneği 1.0 ml serum fizyolojik ile seyreltildi ve takiben Ig G, Ig A, Ig M, kompleman C_3 ve C_4 düzeyleri türbidimetre ile ölçüldü (410).

3.10.1. Serum İmmünoglobulin G Ölçümü

Serum fizyolojik ile seyreltilmiş serum örneklerinden 20'şer μ l türbidimetre ölçüm tüplerine kondu, üzerine 500 μ l anti-human Ig G reaktifi eklenerek türbidimetrede mg/dl olarak Ig G düzeyleri ölçüldü.

3.10.2. Serum İmmünoglobulin A Ölçümü

Serum fizyolojik ile seyreltilmiş serum örneklerinden 50'şer µl türbidimetre ölçüm tüplerine kondu, üzerine 500 µl anti-human Ig A reaktifi eklenerek türbidimetrede mg/dl olarak Ig A düzeyleri ölçüldü.

3.10.3. Serum İmmünoglobulin M Ölçümü

Serum fizyolojik ile seyreltilmiş serum örneklerinden 200'şer µl türbidimetre ölçüm tüplerine kondu, üzerine 500 µl anti-human Ig M reaktifi eklenerek türbidimetrede mg/dl olarak Ig M düzeyleri ölçüldü.

3.10.4. Serum Kompleman C₃ Ölçümü

Serum fizyolojik ile seyreltilmiş serum örneklerinden 50'şer µl türbidimetre ölçüm tüplerine kondu, üzerine 500 µl anti-human kompleman C₃ reaktifi eklenerek türbidimetrede mg/dl olarak kompleman C₃ düzeyleri ölçüldü.

3.10.5. Serum Kompleman C₄ Ölçümü

Serum fizyolojik ile seyreltilmiş serum örneklerinden 200'şer µl türbidimetre ölçüm tüplerine kondu, üzerine 500 µl anti-human kompleman C₄ reaktifi eklenerek türbidimetrede mg/dl olarak kompleman C₄ düzeyleri ölçüldü.

3.11. İnsan Tümör Nekroz Faktör-α Düzeylerinin Belirlenmesi

3.6'da anlatıldığı şekilde elde edilen serum örneklerinde tümör nekroz edici faktör alfa düzeylerinin belirlenmesinde Quantikine® HS TNF-α Immunassay kit yöntemi uygulandı (401).

1. Tüm kimyasallar ve çalışma standartları kit yöntemine göre hazırlandı ve oda sıcaklığına getirildi.

2. Her bir kuyucuğa 50 µl koruyucu içeren protein baz tampon çözeltisi olan örnek seyreltme çözeltisi kondu.
3. 200 µl standart veya örnek ilave edildi. 3 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
4. Kuyucuklar 6 kez yıkandı.
5. Her bir kuyucuk içine 200 µl TNF- α konjugat ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
6. Kuyucuklar 6 kez yıkandı.
7. Her bir kuyucuk üzerine 50 µl substrat çözeltisi eklendi ve 1 saat inkübe edildi.
8. İnkübasyon sonrası 50 µl Amplifikatör çözeltisi ilave edildi ve 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
9. Üzerlerine 50 µl durdurma çözeltisi ilave edildi.
10. 30 dakika içinde 490 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümü yapıldı.
11. Bu yöntemde serum örnekleri için ortalama geri elde etme yüzdesi % 93 (85-98) ve ortalama minimum deteksiyon limiti 0.106 pg/ml'dir.

3.12. İstatistiksel Yöntemler

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. SPSS 11.5 for Windows programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle yapıldı. Grup farklılıkları tek yönlü varyans alanizi (ANOVA), LSD test ile belirlendi ve $p < 0.05$, istatistiksel anlamlı kabul edildi. Çalışma süresi, yaş ve sigara içme alışkanlığının çalışılan parametrelere etkilerinin ilişkisini incelemek için doğrusal regresyon analizi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Çalışma Şartları, Yaş ve Sigara İçme Alışkanlıklarına İlişkin Bulgular

Mesleki olarak formaldehite maruz kalan 46 kişilik işçi grubunun tümünü erkek işçiler teşkil etmiştir. Ancak aynı bölgeden erkek kontrol grubu bulma zorluğu nedeniyle kontrol grubu 26 erkek ve 20 kadından oluşturulmuştur. Cinsiyet farklılığının incelenen parametreler üzerine etkilerinin olup olmadığını değerlendirmek üzere kontrol grubu içinde kadın ve erkek grubu, incelenen her parametre için ayrıca değerlendirilmiştir.

Kontrol kadın grubunun sadece ortalama kırmızı küre sayımı ve hemoglobülin değerleri kontrol erkek grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). İncelenen diğer hematolojik parametrelerde, DNA hasar derecesinde, lenfosit alt popülasyonları, Ig G, Ig A, Ig M, kompleman C₃ ve C₄ ve TNF- α düzeylerinde kontrol kadın ve erkek grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Mesleki olarak formaldehite maruz kalan işçi grubunun ve sağlıklı kontrollerinin yaş, çalışma şartları ve sigara içme alışkanlıklarına ilişkin bulgular Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te verilmiştir.

İşçi grubunun yaş ortalaması 33.4 ± 0.9 olup, yaş sınırı 22-52 yıl arası değişmektedir. İşçilerin çalışma süresi 0.33-30 yıl arasında olup ortalama 7.3 ± 0.8 yıldır. Sigara tüketen 18 işçinin günde ortalama 11.2 ± 1.2 adet sigara içtiği belirlendi.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 38.4 ± 1.2 olup, yaş sınırı 24-53 yıl arası değişmektedir. Sigara içen 23 kontrolün günde ortalama 11.9 ± 1.1 adet sigara içtiği belirlendi.

Tablo 4.1. İncelenen parametrelerde erkek ve kadın kontrol gruplarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular*.

Parametreler	Erkek n=26	Kadın n=20	P
DNA Kuyruk Yoğunluğu	5.01 ± 0.28	5.63 ± 0.32	0.154
DNA Kuyruk Momenti	0.72 ± 0.003	0.96 ± 0.003	0.219
DNA Kuyruk Göçü	2.40 ± 0.01	2.16 ± 0.01	0.695
Beyaz Küre (10 ³ /μl)	7.85 ± 0.52	8.94 ± 0.54	0.157
Kırmızı Küre (10 ⁶ /μl)	4.92 ± 0.09	4.58 ± 0.09	0.012 ^a
Hemoglobülin (g/dl)	14.82 ± 0.23	14.02 ± 0.23	0.017 ^a
% Nötrofil	53.43 ± 3.32	50.14 ± 3.44	0.494
Nötrofil (10 ³ /μl)	4.25 ± 0.47	4.60 ± 0.46	0.600
% Monosit	6.88 ± 0.94	5.62 ± 0.38	0.220
Monosit (10 ³ /μl)	0.54 ± 0.09	0.53 ± 0.05	0.806
% Lenfosit	31.63 ± 1.21	31.93 ± 1.57	0.880
Lenfosit (10 ³ /μl)	2.48 ± 0.15	2.76 ± 0.13	0.161
Mutlak Lenfosit Sayısı (MLS) (Beyaz Küre x %Lenfosit)10 ³ /μl	241.5 ± 13.6	274.2 ± 14.5	0.109
% T Lenfosit	63.38 ± 1.37	64.45 ± 1.82	0.642
% yardımcı-T Lenfosit (Ty)	42.04 ± 1.61	42.85 ± 1.35	0.701
% baskılayıcı-T Lenfosit (Ts)	22.88 ± 2.17	22.15 ± 1.37	0.777
% B Lenfosit (B)	10.85 ± 0.91	9.35 ± 0.78	0.217
% Doğal Öldürücü (NK) Hücre	10.88 ± 1.07	9.75 ± 1.16	0.476
Mutlak T Lenfosit (MLS x % T Lenfosit)10 ³ /μl	15605 ± 1042	17467 ± 982	0.201
Mutlak yardımcı-T Lenfosit (MLS x % Ty Lenfosit)10 ³ /μl	9986 ± 723	11667 ± 643	0.090
Mutlak baskılayıcı-T Lenfosit (MLS x % Ts Lenfosit)10 ³ /μl	6113 ± 975	5991 ± 497	0.912
Mutlak B Lenfosit (MLS x % B Lenfosit)10 ³ /μl	2696 ± 382	2631 ± 259	0.888
Mutlak Doğal Öldürücü Hücre (MLS x % NK Hücre)10 ³ /μl	2656 ± 321	2603 ± 310	0.905
Ty/Ts oranı	1.95 ± 0.18	2.14 ± 0.17	0.498
TNF-α (pg/ml)	5.48 ± 1.23	4.06 ± 1.07	0.389
Ig G (mg/dl)	1094 ± 41	1121 ± 54	0.698
Ig A (mg/dl)	172 ± 11	201 ± 15	0.131
Ig M (mg/dl)	109 ± 7	127 ± 9	0.113
Kompleman C ₃ (mg/dl)	117 ± 4	109 ± 4	0.195
Kompleman C ₄ (mg/dl)	25.9 ± 1.5	26.0 ± 1.9	0.958

^ap< 0.05, kontrol erkek grubu ile kontrol kadın grubu karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. Formaldehite maruz kalan işçi grubu ve kontrol grubunun yaş, temas süresi, sigara tüketimine ilişkin bulgular.

İşçi Grubu						Kontrol Grubu			
No	Ad Soyad	Yaş	Sigara Adet/gün	Çalışma Süresi (yıl)	Önem Alan	No	Ad Soyad	Yaş	Sigara Adet/gün
1	SÜ	39	0	5	+	1	FÇ	31	0
2	ZK	31	0	8	+	2	SS	33	0
3	Eİ	30	0	1.5	-	3	EA	45	0
4	EŞ	27	0	2.5	-	4	SÜ	50	0
5	SB	30	0	1.5	+	5	CB	36	0
6	AÇ	30	0	8	-	6	İS	45	0
7	SK	33	0	2.5	+	7	AK	45	0
8	AA	26	0	3	+	8	HE	52	0
9	AO	30	0	11	+	9	LS	43	0
10	FŞ	24	0	3	-	10	SE	51	0
11	Rİ	35	0	11	+	11	TD	46	0
12	FÇ	32	0	9	-	12	SA	47	0
13	BÇ	36	0	11.33	-	13	ŞA	41	0
14	MG	39	0	7	-	14	NÇ	29	0
15	EA	32	0	4	+	15	HY	45	0
16	RE	29	0	2.5	+	16	AY	43	0
17	AKY	29	0	5	-	17	GS	40	0
18	RA	45	0	13	+	18	ES	25	0
19	CT	22	0	0.33	+	19	KS	45	0
20	YB	33	0	9	+	20	NÖ	53	0
21	İG	36	0	11	-	21	ET	27	0
22	MO	52	0	30		22	PA	29	0
23	BA	32	0	10	+	23	GÇ	29	0
24	HÖ	39	0	11	-	24	ÖÖK	29	5
25	AB	34	0	12	-	25	İS	44	5
26	GD	32	0	5	+	26	AT	31	10
27	YB	35	0	9	+	27	M Dr	43	10
28	İK	34	0	12	-	28	MÇ	48	10
29	HK	36	3	9	-	29	MÇ	37	10
30	İM	30	5	2	-	30	NÇ	38	10
31	ZŞ	28	5	4	+	31	MEA	46	10
32	MB	27	8	5	+	32	MK	25	10
33	AD	26	10	2.5	-	33	TF	41	15
34	SY	34	10	10	-	34	DÖ	40	15
35	AG	25	10	4	+	35	SB	30	20
36	ST	45	10	8	+	36	AK	38	20
37	MÇ	33	10	15	-	37	D T	30	4
38	MÇ	34	10	11	+	38	İP	35	5
39	EY	41	10	10	-	39	ZA	27	10
40	ŞP	39	10	6	+	40	NK	39	10
41	AK	29	10	4	+	41	AŞ	42	10
42	MK	44	15	11	+	42	ZA	30	10
43	MY	36	15	9	+	43	EÖ	38	15
44	DK	28	20	3	-	44	NA	24	20
45	SK	34	20	0.33	+	45	Mİ	36	20
46	İA	40	20	1.5	+	46	ZÇ	47	20

Tablo 4.3. Formaldehite maruz kalan işçi grubu ve kontrol grubunun yaş, temas süresi, sigara tüketiminin değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

	İşçi Grubu (N=46)	Kontrol Grubu (N=46)
Yaş	33.4 ± 0.9 (22-52)	38.4 ± 1.2 (24-53)
Formaldehite Temas Süresi (yıl)	7.3 ± 0.8 (0.33-30)	-
Sigara Tüketimi	11.2 ± 1.2 adet/gün	11.9 ± 1.1 adet/gün

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

İşçi grubunun çalıştığı 2 ayrı sunta MDF fabrikasının değişik bölgelerinden alınan hava örneklerindeki formaldehit düzeyleri Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'te verilmiştir. Birinci işyerinde işçilerin ortalama formaldehit temas düzeyinin 0.23 ppm, ikinci iş kolunda ise 0.20 ppm olduğu görülmektedir. Formaldehit salınımının olamayacağı MDF fabrikası idari bina, ambar ve laboratuvarında da formaldehit düzeyinin ortalama 0.02 ppm olduğu gözlenmiştir. Tüm işyerlerinde ise formaldehit düzeyinin ortalama 0.19 ppm olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

İşçilerin formaldehite ortalama temas edilen düzeyinin Türkiye'de mesleki ortamlar için izin verilen maruziyet sınır değerini (TWA=0.2 ppm) aşmadığı belirlenmiştir.

Mesleki olarak formaldehite maruz kalan 26 işçinin maske kullanarak önlem aldığı 20 işçinin ise önlem almadığı belirlenmiştir. Önlem almayan ve alan işçilerin parametreleri incelenmiştir. İncelenen hematolojik parametrelerde, DNA hasar derecesinde, lenfosit alt popülasyonları, Ig G, Ig A, Ig M, kompleman C₃ ve C₄ düzeylerinde koruyucu önlem almayan ve alan işçiler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.7). Önlem almayan işçi grubunun sadece ortalama TNF- α düzeyleri önlem alan işçilere göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Tablo 4.4. I. Bölge sunta (MDF) işyeri ölçümleri.

No	I. Bölge	Düzey (ppm)	
		Düzey (ppm) I. Ölçüm	Düzey (ppm) II. Ölçüm
1	İdari bina (Toplantı odası)	0.02	0.02
2	Ambar (Parke)	0.01	0.01
3	Parke yarı mamul ambarı	0.02	0.02
4a	Emprenye laboratuvarı	0.05	0.06
4b	Emprenye makine önü	0.10	0.11
5a	MDF1 tutkal mutfağı (Dış kısım)	0.13	0.12
5b	MDF1 tutkal mutfağı (İç kısım)	0.25	0.23
6	MDF1 yarı mamul ambarı	0.31	0.30
7	Tutkal üretim binası	0.10	0.11
8	Üre ambarı önü	0.31	0.29
9a	Tutkal (Tank önü)	0.22	0.20
9b	Tutkal (Laboratuvar)	0.23	0.20
9c	Tutkal (Üre ambarı)	0.11	0.13
10	MDF2 depo	0.26	0.25
11	MDF2 üretim hattı	0.31	0.33
12	Yüksek stoklama	0.26	0.28
13	MDF2 Tutkal mutfağı	0.30	0.32
14	MDF2 Serme	0.36	0.33
15	MDF2 Pres	0.35	0.33
	Bölge no:1-3 *	0.02 ± 0.003 (0.01-0.02)	0.02 ± 0.003 (0.01-0.02)
	Bölg no: 4-15 *	0.23 ± 0.03 (0.05-0.36)	0.22 ± 0.03 (0.06-0.33)
	Bölge no: 1-15 *	0.19 ± 0.03 (0.01-0.36)	0.19 ± 0.03 (0.01-0.33)

* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Tablo 4.5. II. Bölge sunta (MDF) işyeri ölçümleri.

No	II. Bölge	Düze y (ppm)
1	MDF hattı giriş	0.33
2	MDF hattı presleme	0.25
3	MDF hattı ebatlama	0.25
4	Tutkallama	0.24
5	Zımparalama hattı giriş	0.22
6	Zımparalama hattı çıkış	0.18
7	Ham MDF stok sahası	0.15
8	Emprenye giriş	0.13
9	Emprenye çıkış	0.14
10	Stok sahası orta bölüm	0.19
11	Stok sahası sevkiyat	0.17
12	Yeni melamin kaplama giriş	0.17
13	Yeni melamin kaplama pres	0.17
	Bölge no: 1-13 *	0.20 ± 0.01 (0.17-0.33)

* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Tablo 4.6. I. Bölge ve II. Bölge sunta (MDF) işyeri ortalama ölçüm değerleri*.

Bölge	Düze y (ppm)
I.Bölge	0.19 ± 0.03
II.Bölge	0.20 ± 0.01
Tüm Bölge	0.19 ± 0.01

* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Tablo 4.7. Maske kullanarak önlem alan ve almayan işçi grubunun değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

Parametreler	Önlem almayan n=20	Önlem alan n=26	P
Yaş (yıl)	33.5 ± 1.4	33.3 ± 1.2	0.901
Temas Süresi(yıl)	8.7 ± 1.4	6.1 ± 0.7	0.115
Sigara Tüketimi (adet/gün)	9.7 ± 2.0 (n=7)	12.1 ± 1.4 (n=11)	0.360
DNA Kuyruk Yoğunluğu	4.14 ± 0.48	4.50 ± 0.37	0.557
DNA Kuyruk Momenti	0.72 ± 0.005	0.72 ± 0.003	0.718
DNA Kuyruk Göçü	1.92 ± 0.01	1.68 ± 0.01	0.420
Beyaz Küre (10 ³ /μl)	7.593 ± 0.29	7.98 ± 0.45	0.486
Kırmızı Küre (10 ⁶ /μl)	4.90 ± 0.08	4.94 ± 0.06	0.718
Hemoglobülin (g/dl)	14.62 ± 0.17	14.90 ± 0.18	0.271
% Nötrofil	56.13 ± 2.34	55.53 ± 1.35	0.833
Nötrofil (10 ³ /μl)	4.28 ± 0.25	4.46 ± 0.30	0.652
% Monosit	5.68 ± 0.46	5.78 ± 0.35	0.872
Monosit (10 ³ /μl)	0.70 ± 0.25	0.46 ± 0.04	0.384
% Lenfosit	36.18 ± 1.81	36.02 ± 1.21	0.943
Lenfosit (10 ³ /μl)	2.66 ± 0.18	2.87 ± 0.17	0.419
Mutlak Lenfosit Sayısı (MLS) (Beyaz Küre x %Lenfosit)10 ³ /μl	281.4 ± 18.8	286.5 ± 17.3	0.851
% T Lenfosit	67.56 ± 1.39	67.42 ± 1.80	0.955
% yardımcı-T Lenfosit (Ty)	41.44 ± 1.25	40.19 ± 1.22	0.490
% baskılayıcı-T Lenfosit (Ts)	20.06 ± 1.10	25.42 ± 1.48	0.214
% B Lenfosit (B)	12.78 ± 1.06	10.35 ± 0.77	0.082
% Doğal Öldürücü (NK) Hücre	13.72 ± 1.19	14.08 ± 1.47	0.855
Mutlak T Lenfosit (MLS x % T Lenfosit)10 ³ /μl	19258 ± 1467	19234 ± 1363	0.991
Mutlak yardımcı-T Lenfosit (MLS x % Ty Lenfosit)10 ³ /μl	11603 ± 889	11592 ± 819	0.993
Mutlak baskılayıcı-T Lenfosit (MLS x % Ts Lenfosit)10 ³ /μl	6522 ± 610	7041 ± 650	0.592
Mutlak B Lenfosit (MLS x % B Lenfosit)10 ³ /μl	3814 ± 448	2969 ± 287	0.159
Mutlak Doğal Öldürücü Hücre (MLS x % NK Hücre)10 ³ /μl	3631 ± 420	4078 ± 483	0.520
Ty/Ts oranı	1.94 ± 0.14	1.80 ± 0.13	0.515
TNF-α (pg/ml)	19.88 ± 3.61	11.44 ± 1.72	0.044 ^a
Ig G (mg/dl)	883 ± 50	818 ± 62	0.427
Ig A (mg/dl)	187 ± 18	150 ± 15	0.117
Ig M (mg/dl)	84 ± 9	88 ± 6	0.761
Kompleman C ₃ (mg/dl)	117 ± 4	116 ± 4	0.703
Kompleman C ₄ (mg/dl)	26.1 ± 1.8	23.4 ± 0.9	0.177

^ap< 0.05, önlem almayan işçi önlem alan işçi ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

4.2. Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Lenfosit DNA Hasarına İlişkin Bulgular

Mesleki olarak formaldehite temas eden işçilerin ve kontrollerinin periferik lenfositlerindeki DNA hasar dereceleri; DNA kuyruk yoğunluğu, DNA kuyruk momenti ve DNA kuyruk göçü olarak Tablo 4.8’de verilmiştir. İşçi ve kontrol grubunun ortalama DNA hasar dereceleri Tablo 4.9 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

İşçi grubunun kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk göçü kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$).

Ancak sigara içen işçi grubunda sigara içmeyen işçi grubuna kıyasla DNA kuyruk yoğunluğu, DNA kuyruk momenti ve DNA kuyruk göçü istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$).

Sigara içen kontrol grubunda sigara içmeyen kontrol grubuna kıyasla DNA kuyruk yoğunluğu, kuyruk momenti ve kuyruk göçü istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti için $p<0.001$; kuyruk göçü için $p<0.01$).

Tablo 4.8. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfositlerinde DNA hasarına ilişkin bulgular.

İşçi				Kontrol			
No	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti	Kuyruk Göçü	No	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti	Kuyruk Göçü
1	3.37	0.24	0.72	1	3.99	0.48	1.68
2	4.93	0.48	1.44	2	3.14	0.24	1.92
3	2.61	0.24	0.72	3	4.82	0.48	0.96
4	4.19	0.48	1.2	4	4.01	0.48	1.2
5	5.27	0.72	1.68	5	5.28	0.72	2.16
6	2.45	0.48	1.44	6	4.34	0.48	5.04
7	4.42	0.48	1.68	7	4.16	0.48	1.2
8	4.08	0.72	2.4	8	6.00	0.72	1.92
9	2.73	0.48	1.92	9	3.47	0.48	2.16
10	5.44	0.24	3.12	10	5.14	0.72	1.2
11	1.72	0.24	0.48	11	2.31	0.72	0.72
12	1.91	0.24	0.96	12	2.30	0.24	0.72
13	2.41	0.48	1.2	13	4.20	0.24	1.2
14	1.48	0.24	0.72	14	5.11	0.72	4.08
15	1.65	0.24	0.48	15	6.35	0.72	1.44
16	2.14	0.24	0.72	16	5.09	0.72	1.2
17	2.89	0.24	0.96	17	5.15	0.72	1.44
18	4.13	0.48	1.2	18	4.26	0.48	1.2
19	4.27	0.48	1.44	19	8.14	1.2	4.08
20	4.39	0.48	1.44	20	4.20	0.48	1.68
21	3.11	0.48	1.92	21	3.01	0.24	0.72
22	2.54	0.24	0.48	22	3.96	0.48	0.96
23	2.69	0.24	0.96	23	4.45	0.48	1.44
24	3.31	0.48	0.96	24	4.58	0.96	2.88
25	4.21	0.72	1.92	25	5.13	0.72	1.92
26	3.60	0.48	0.96	26	4.57	0.96	3.36
27	1.73	0.24	0.48	27	5.85	0.72	1.44
28	3.75	0.48	1.44	28	6.81	1.2	1.44
29	6.09	1.44	2.88	29	5.35	0.72	2.16
30	2.68	0.24	1.92	30	7.12	1.44	2.64
31	4.63	0.48	1.68	31	5.15	0.48	1.68
32	5.61	0.96	1.92	32	5.64	0.72	1.92
33	5.08	1.2	2.4	33	4.71	1.44	5.76
34	10.31	1.92	4.8	34	6.92	1.2	3.6
35	7.94	0.96	1.92	35	7.18	0.96	4.8
36	5.13	0.48	1.44	36	8.02	1.68	4.32
37	6.22	1.2	2.16	37	6.68	1.2	1.44
38	6.40	0.96	1.92	38	5.92	0.96	2.64
39	4.59	0.48	1.68	39	6.21	1.2	1.68
40	5.06	0.72	1.68	40	7.22	1.44	2.88
41	5.90	0.96	2.88	41	5.39	0.72	1.92
42	4.42	0.48	1.68	42	5.53	0.96	1.68
43	4.73	0.48	1.44	43	7.07	1.44	4.8
44	7.59	1.44	3.6	44	4.46	0.96	3.12
45	6.82	1.2	3.12	45	5.76	1.2	1.68
46	9.32	1.68	3.6	46	8.63	1.68	3.12

Tablo 4.9. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfositlerinde DNA hasarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

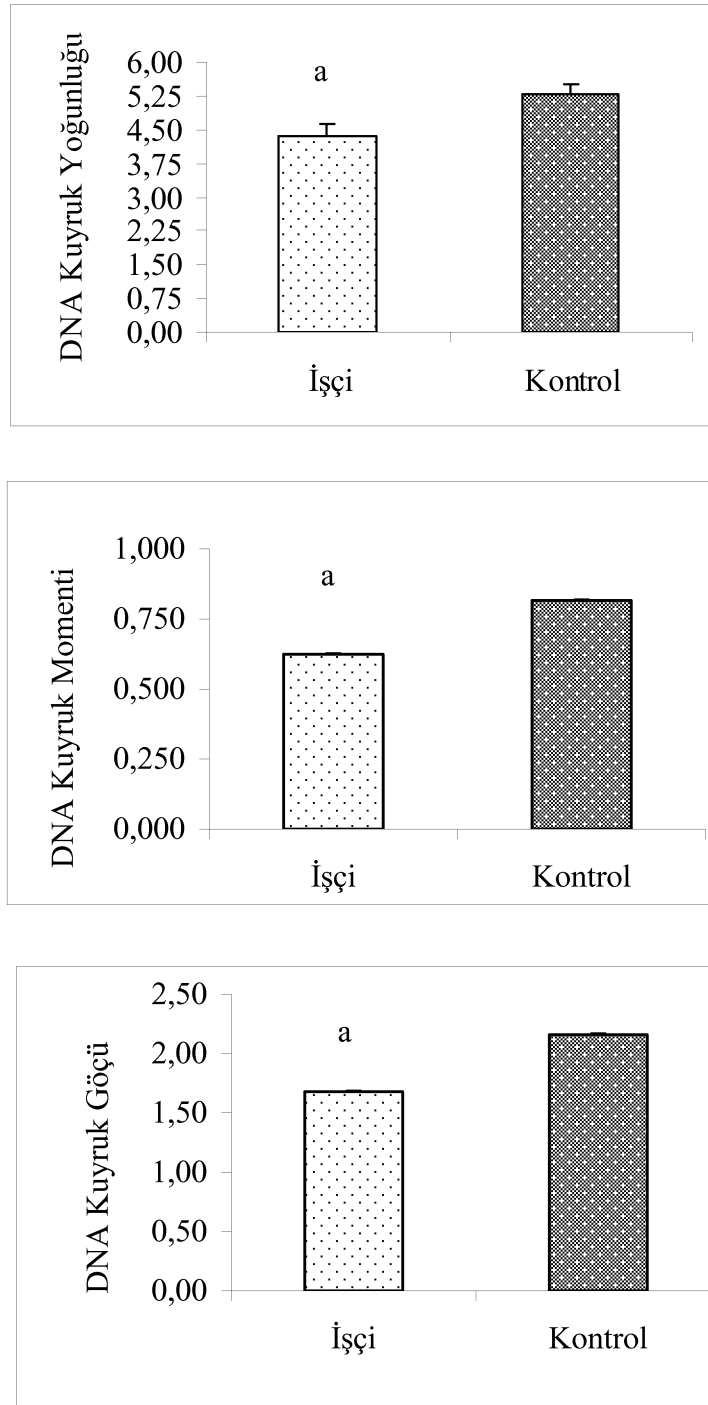
	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti	Kuyruk Göçü
İşçi Grubu (n=46)	4.25 ± 0.29 ^a (1.48-10.31)	0.624 ± 0.003 ^a (0.24-1.92)	1.68 ± 0.005 ^a (0.48-4.80)
Sigara (+) İşçi Grubu (n=18)	6.03 ± 0.44 ^d (2.68-10.31)	0.96 ± 0.005 ^d (0.24-1.92)	2.16 ± 0.009 ^d (1.44-4.80)
Sigara (-) İşçi Grubu (n=28)	3.27 ± 0.22 (1.48-5.44)	0.384 ± 0.001 (0.24-0.72)	1.20 ± 0.005 (0.48-3.12)
	Kuyruk Yoğunluğu	Kuyruk Momenti	Kuyruk Göçü
Kontrol Grubu (n=46)	5.28 ± 0.22 (2.30-8.63)	0.816 ± 0.002 (0.24-1.68)	2.16 ± 0.007 (0.72-5.76)
Sigara (+) Kontrol Grubu (n=23)	6.08 ± 0.24 ^b (4.46-8.63)	1.08 ± 0.003 ^b (0.48-1.68)	2.64 ± 0.011 ^c (1.44-5.76)
Sigara (-) Kontrol Grubu (n=23)	4.47 ± 0.27 (2.30-8.14)	0.552 ± 0.002 (0.24-1.2)	1.68 ± 0.009 (0.72-5.04)

^a p< 0.05, işçi grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

^b p< 0.001; ^c p< 0.01, sigara içen kontrol grubu, sigara içmeyen kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

^d p< 0.001, sigara içen işçi grubu, sigara içmeyen işçi grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4. 1. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının lenfosit DNA hasarına ilişkin bulgular *.

^ap<0.05, işçi grubu kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

Sonuç olarak incelenen yöntemde kontrol grubuna kıyasla formaldehite maruz kalan işçi grubunda DNA hasarının artmadığı hatta kontrol grubundaki DNA hasarının daha fazla olduğu gözlenmiştir. Sigara içen hem işçi hem de kontrol grubunun içmeyen işçi ve kontrol grubuna göre DNA hasarları yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Ancak sigara içen işçi grubu ile sigara içen kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

4.3. Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Periferik Kan Hücreleri ve Lenfosit Gruplarının Değerlendirilmesine İlişkin Bulgular

4.3.1. Periferik Kan Hücre Değerlerine İlişkin Bulgular

Mesleki olarak formaldehite temas eden işçilerin ve kontrollerinin beyaz küre, kırmızı küre, hemoglobülin, monosit ve nötrofil değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.10, Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de verilmiştir.

İşçi grubunun beyaz küre sayısı ortalama $7.81 \pm 0.29 \times 10^3/\mu\text{l}$ (5.10-13.60) olarak bulunurken kontrol grubunda $8.37 \pm 0.38 \times 10^3/\mu\text{l}$ (4.30-14.90) olarak belirlendi.

İşçi grubunun kırmızı küre sayısı ortalama $4.92 \pm 0.05 \times 10^6/\mu\text{l}$ (4.35 -5.67) olarak bulunurken kontrol grubunda $4.76 \pm 0.07 \times 10^6/\mu\text{l}$ (4.00-5.91) olarak belirlendi.

İşçi grubunun hemoglobülin değeri ortalama $14.79 \pm 0.13 \text{ g/dl}$ (13.40-16.70) olarak bulunurken kontrol grubunda $14.43 \pm 0.17 \text{ g/dl}$ (12.20-16.70) olarak belirlendi.

İşçi grubunun % nötrofil değeri ortalama 55.78 ± 1.29 (34.90-74.30) olarak bulunurken kontrol grubunda 51.82 ± 2.37 (10.30-81.00) olarak belirlendi.

İşçi grubunun nötrofil sayısı ortalama $4.38 \pm 0.21 \times 10^3/\mu\text{l}$ (2.00-8.20) olarak bulunurken kontrol grubunda $4.42 \pm 0.32 \times 10^3/\mu\text{l}$ (1.10-10.90) olarak belirlendi.

İşçi grubunun % monosit değeri 5.73 ± 0.29 (1.30-10.10) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 6.26 ± 0.52 (2.40-22.60) olarak belirlendi.

Tablo 4.10. Formaldehite maruz kalan işçi grubunun periferik kan değerlerine ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	Beyaz Küre (10 ³ /µl)	Kırmızı Küre (10 ⁶ /µl)	Hemoglobülin (g/dl)	% Nötrofil	Nötrofil (10 ³ /µl)	% Monosit	Monosit (10 ³ /µl)
1	SÜ	5.5	4.91	15.1	59.5	3.3	5.2	0.3
2	ZK	7.7	4.59	14.1	60.8	4.7	3.8	0.3
3	Eİ	5.8	4.99	13.6	34.9	2.0	7.1	0.4
4	EŞ	7.4	4.76	14.1	51.5	3.8	5.4	0.4
5	SB	5.5	5.27	15.9	51.2	2.8	6.1	0.3
6	AÇ	10.4	4.93	15.3	48.3	5.0	5.7	0.6
7	SK	8.8	5.12	15.6	62.1	5.4	3.2	0.3
8	AA	5.1	4.91	14.4	56.1	2.9	3.8	0.2
9	AO	6.1	4.60	13.6	43.7	2.7	6.7	0.4
10	FŞ	7.0	4.69	14.9	74.3	5.2	3.8	0.3
11	Rİ	6.5	4.99	15.0	59.6	3.9	7.0	0.5
12	FÇ	8.3	5.44	14.5	51.7	4.3	9.1	0.8
13	BÇ	9.1	4.96	14.9	70.2	6.4	3.5	0.3
14	MG	7.8	5.07	15.2	50.3	3.9	7.3	0.6
15	EA	10.5	4.73	14.4	39.9	4.2	10.1	1.1
16	RE	5.8	5.21	14.1	55.4	3.2	5.6	0.3
17	AKY	5.3	4.96	15.1	53.0	2.8	9.2	0.5
18	RA	8.1	4.87	14.5	54.9	4.4	6.5	0.5
19	CT	10.3	5.07	15.7	57.9	5.9	5.3	0.5
20	YB	13.6	4.68	14.1	60.5	8.2	3.4	0.5
21	İG	7.7	5.46	15.7	58.6	4.5	5.3	0.4
22	MO	8.5	4.62	14.1	56.3	4.8	6.3	0.5
23	BA	6.4	5.09	16.3	56.5	3.6	7.1	0.5
24	HÖ	5.8	4.53	14.1	57.9	3.4	7.2	0.4
25	AB	-	-	-	-	-	-	-
26	GD	7.6	5.04	14.1	61.8	4.7	4.9	0.4
27	YK	8.8	4.52	13.5	48.4	4.2	5.6	0.5
28	İK	5.6	4.75	13.4	56.6	3.2	6.6	0.4
29	SK	11.6	4.95	14.8	67.8	7.9	2.9	0.3
30	HK	7.9	4.35	14.2	69.2	5.5	1.3	0.1
31	İM	7.7	4.57	13.6	71.4	5.5	2.4	5.1
32	ZŞ	6.4	5.25	14.2	53.0	3.4	4.4	0.3
33	MB	10.9	4.65	15.2	50.9	5.6	6.2	0.7
34	AD	-	-	-	-	-	-	-
35	SY	8.4	5.59	15.7	61.5	5.2	5.8	0.5
36	AG	7.2	5.04	15.6	54.0	3.9	6.8	0.5
37	ST	6.0	4.92	15.4	43.0	2.6	9.4	0.6
38	MÇ	8.1	4.89	15.1	40.0	3.2	6.3	0.5
39	MÇ	10.0	5.34	16.5	56.0	5.6	6.0	0.6
40	EY	8.4	4.63	14.1	50.7	4.3	5.4	0.5
41	ŞP	6.4	4.35	14.7	52.9	3.4	4.1	0.3
42	AK	-	-	-	-	-	-	-
43	MK	6.9	4.70	13.8	54.1	3.7	7.3	0.5
44	MY	10.8	5.67	16.7	61.9	6.7	7.3	0.8
45	DK	7.4	5.06	15.6	53.9	4.0	4.5	0.3
46	İA	6.9	5.00	15.3	66.3	4.6	5.7	0.4

Tablo 4.11. Kontrol grubunun periferik kan değerlerine ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	Beyaz Küre (10 ³ /µl)	Kırmızı Küre (10 ⁶ /µl)	Hemoglobülin (g/dl)	% Nötrofil	Nötrofil (10 ³ /µl)	% Monosit	Monosit (10 ³ /µl)
1	FÇ	9.5	5.13	15.3	56.0	5.3	9.0	0.9
2	SS	9.6	5.22	15.3	47.8	4.6	10.1	1.0
3	ÖÖÇ	7.5	4.37	13.4	60.8	4.6	5.0	0.4
4	EA	6.8	5.36	15.6	60.0	4.2	6.1	0.4
5	SÜ	6.2	4.46	13.8	63.6	3.9	5.9	0.4
6	CB	7.6	4.51	13.7	53.0	4.0	5.1	0.4
7	İS	5.8	4.22	13.3	67.0	3.9	4.5	0.3
8	AK	4.3	5.32	14.4	47.8	2.0	10.7	0.5
9	HE	-	-	-	-	-	-	-
10	LS	-	-	-	-	-	-	-
11	SE	-	-	-	-	-	-	-
12	TD	-	-	-	-	-	-	-
13	SA	6.0	4.81	14.7	57.8	3.5	5.2	0.3
14	ŞA	7.3	4.81	14.7	41.6	3.0	5.4	0.4
15	NÇ	11.5	4.85	14.5	14.0	2.0	7.5	0.9
16	HY	9.4	4.34	13.1	46.0	4.5	6.0	0.6
17	AY	8.6	4.01	14.6	35.0	3.2	6.4	0.6
18	GS	6.9	4.69	14.4	26.1	1.8	3.0	0.2
19	ES	6.8	4.32	12.9	42.0	3.0	5.3	0.4
20	KS	7.8	4.51	14.5	60.0	4.7	6.6	0.5
21	NÖ	9.2	4.18	14.8	58.9	5.4	7.3	0.7
22	ET	5.9	4.03	12.4	53.4	3.1	7.6	0.4
23	PA	6.3	4.80	12.2	50.7	3.2	5.7	0.4
24	GÇ	7.8	5.37	15.5	61.3	4.8	5.5	0.4
25	İS	8.4	4.97	15.1	62.3	5.3	3.8	0.3
26	AT	12.4	5.50	16.4	81.0	10.1	2.4	0.3
27	MD	7.7	4.69	13.4	58.0	4.1	5.6	0.4
28	MÇ	5.7	4.72	14.8	56.2	3.2	8.9	0.5
29	MÇ	7.0	4.57	14.6	57.1	4.0	3.6	0.3
30	NÇ	7.2	4.38	14.3	60.1	4.3	4.5	0.3
31	MEA	-	-	-	-	-	-	-
32	MK	5.2	5.91	13.8	47.7	2.5	9.9	0.5
33	TF	10.6	5.28	16.3	10.3	1.1	6.4	0.7
34	DÖ	13.9	5.07	16.0	69.1	9.6	3.7	0.5
35	SB	10.0	5.04	15.7	38.9	3.8	22.6	2.3
36	AK	6.2	5.04	16.7	26.0	2.3	6.1	0.4
37	DT	10.9	5.10	15.0	38.1	3.9	7.0	0.8
38	İP	8.3	4.39	13.1	68.0	5.7	3.7	0.3
39	ZA	10.6	4.66	13.6	53.6	5.7	9.2	1.0
40	NK	8.1	4.00	14.7	43.0	4.2	3.1	0.5
41	AŞ	7.5	4.20	13.1	34.3	2.6	2.8	0.2
42	ZA	14.9	5.02	15.2	73.3	10.9	3.7	0.6
43	EÖ	13.0	4.96	13.9	57.4	7.5	5.7	0.7
44	NA	-	4.51	12.9	66.0	6.1	5.5	0.5
45	Mİ	7.5	4.79	14.8	69.0	5.1	5.3	0.4
46	ZÇ	8.8	4.93	15.2	52.6	4.6	5.4	0.5

Tablo 4.12. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının periferik kan değerlerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

	İşçi Grup	Kontrol Grup	P
Beyaz Küre (10³/μl)	7.81 ± 0.29 (5.10-13.60)	8.37 ± 0.38 (4.30-14.90)	0.253
Kırmızı Küre (10⁶/μl)	4.92 ± 0.05 (4.35-5.67)	4.76 ± 0.07 (4.00-5.91)	0.051
Hemoglobülin (g/dl)	14.79 ± 0.13 (13.40-16.70)	14.43 ± 0.17 (12.20-16.70)	0.102
% Nötrofil	55.78 ± 1.29 (34.90-74.30)	51.82 ± 2.37 (10.30-81.00)	0.148
Nötrofil (10³/μl)	4.38 ± 0.21 (2.00-8.20)	4.42 ± 0.32 (1.10-10.90)	0.921
% Monosit	5.73 ± 0.29 (1.30-10.10)	6.26 ± 0.52 (2.40-22.60)	0.378
Monosit (10³/μl)	0.56 ± 0.11 (0.10-5.10)	0.54 ± 0.05 (0.20-2.30)	0.827

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

İşçi grubunun monosit sayısı ortalama 0.56 ± 0.11 10³/μl (0.10-5.10) olarak bulunurken kontrol grubunda 0.54 ± 0.05 10³/μl (0.20-2.30) olarak belirlendi.

Mesleki olarak formaldehite temas eden işçiler ile kontrollerinin beyaz küre, kırmızı küre, hemoglobülin, monosit ve nötrofil değerleri arasında fark istatistiksel olarak önemli bulunmadı (p>0.05).

4.3.2. Yüzde ve Mutlak Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun lenfosit popülasyonuna ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’te verilmiştir.

Mutlak lenfosit sayısı (MLS) = Beyaz küre x % lenfosit eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun % lenfosit değeri ortalama 36.1 ± 1.1 (17.3-51.1) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 31.8 ± 0.9 (16.5-42.3) olarak saptandı. İşçi grubunun % lenfosit değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.2).

İşçi grubunun mutlak lenfosit sayısı ortalama 284 ± 13 (119-458) $10^3/\mu l$ olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 257 ± 10 (152-451) $10^3/\mu l$ olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4.2). İşçi grubu ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.2).

4.3.3. Yüzde ve Mutlak T Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun % T lenfosit ve mutlak T lenfosit değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14’te verilmiştir.

Mutlak T lenfosit sayısı (MTLenf) = MLS x % T lenfosit eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun mutlak T lenfosit sayısı ortalama 19243 ± 1061 (7541-33915) $10^3/\mu l$ olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 16489 ± 725 (19183-27968) $10^3/\mu l$ olarak bulundu. İşçi grubunun mutlak T lenfosit değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4. 2).

İşçi grubunda % T lenfosit değeri ortalama 67.5 ± 1.2 (40.0-80.0) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 63.8 ± 1.1 (50.0-76.0) olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4. 2). İşçi grubunun % T lenfosit değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.2).

Tablo 4.13. Formaldehite maruz kalan işçi grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	% Lenf.	Lenf. (10 ³ /µl)	MLS 10 ³ /µl	% T Lenf.	% Ty Lenf.	% Ts Lenf.	% B Lenf.	% NK Hücre	M T Lenf. 10 ³ /µl	M Ty Lenf. 10 ³ /µl	M Ts Lenf. 10 ³ /µl	M B Lenf. 10 ³ /µl	M NK Hücre 10 ³ /µl	Ty/Ts
1	SÜ	33.3	1.8	183.15	76	41	37	14	5	13919.4	7509.2	6776.6	2564.1	915.8	1.1
2	ZK	31.5	2.4	242.55	63	46	18	10	11	15280.7	11157.3	4365.9	2425.5	2668.1	2.6
3	Eİ	49.3	2.8	285.94	75	34	28	15	12	21445.5	9722.0	8006.3	4289.1	3431.3	1.2
4	EŞ	38.8	2.9	287.12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	SB	40.3	2.2	221.65	68	43	29	13	13	15072.2	9531.0	6427.9	2881.5	2881.5	1.5
6	AÇ	40.0	4.2	416	74	47	21	16	7	30784.0	19552.0	8736.0	6656.0	2912.0	2.2
7	SK	32.0	2.8	281.6	75	46	29	4	16	21120.0	12953.6	8166.4	1126.4	4505.6	1.6
8	AA	39.3	2.0	200.43	73	34	31	6	10	14631.4	6814.6	6213.3	1202.6	2004.3	1.1
9	AO	47.6	2.9	290.36	53	33	25	11	27	15389.1	9581.9	7259.0	3194.0	7839.7	1.3
10	FŞ	18.9	1.3	132.3	57	36	21	10	26	7541.1	4762.8	2778.3	1323.0	3439.8	1.7
11	Rİ	31.1	2.0	202.15	61	31	30	10	24	12331.2	6266.7	6064.5	2021.5	4851.6	1.0
12	FÇ	37.6	3.1	312.08	69	39	29	6	14	21533.5	12171.1	9050.3	1872.5	4369.1	1.3
13	BÇ	44.1	2.2	401.31	70	42	28	11	15	28091.7	16855.0	11236.7	4414.4	6019.7	1.5
14	MG	39.6	3.1	308.88	56	40	15	19	16	17297.3	12355.2	4633.2	5868.7	4942.1	2.7
15	EA	40.0	5.1	420	70	36	40	10	15	29400.0	15120.0	16800.0	4200.0	6300.0	0.9
16	RE	35.4	2.1	205.32	68	37	23	16	8	13961.8	7596.8	4722.4	3285.1	1642.6	1.6
17	AKY	35.3	1.9	187.09	72	40	19	10	11	13470.5	7483.6	3554.7	1870.9	2058.0	2.1
18	RA	37.4	3.0	302.94	65	34	22	12	15	19691.1	10300.0	6664.7	3635.3	4544.1	1.5
19	CT	32.8	3.4	337.84	60	36	15	7	27	20270.4	12162.2	5067.6	2364.9	9121.7	2.4
20	YB	33.7	4.6	458.32	74	51	16	11	9	33915.7	23374.3	7333.1	5041.5	4124.9	3.2
21	İG	35.1	2.7	270.27	66	50	15	12	11	17837.8	13513.5	4054.1	3243.2	2973.0	3.3
22	MO	35.2	3.0	299.2	68	34	31	19	8	20345.6	10172.8	9275.2	5684.8	2393.6	1.1
23	BA	34.1	2.2	218.24	58	38	24	7	29	12657.9	8293.1	5237.8	1527.7	6329.0	1.6
24	HÖ	30.1	1.7	174.58	62	39	16	20	16	10824.0	6808.6	2793.3	3491.6	2793.3	2.4
25	AB	-	-	-	71	44	26	8	17	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.13. (Devam) Formaldehite maruz kalan işçi grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	% Lenf.	Lenf. (10 ³ /µl)	MLS 10 ³ /µl	% T Lenf.	% Ty Lenf.	% Ts Lenf.	% B Lenf.	% NK Hücre	M T Lenf. 10 ³ /µl	M Ty Lenf. 10 ³ /µl	M Ts Lenf. 10 ³ /µl	M B Lenf. 10 ³ /µl	M NK Hücre 10 ³ /µl	Ty/Ts
26	GD	30.1	2.3	228.76	40	37	20	5	3	9150.4	8464.1	4575.2	1143.8	686.3	1.9
27	YK	42.1	3.7	370.48	80	41	20	10	20	29638.4	15189.7	7409.6	3704.8	7409.6	2.1
28	İK	33.7	1.9		57	42	25	12	20	-	-	-	-	-	-
29	SK	27.4	3.2	317.84	68	51	16	5	10	21613.1	16209.8	5085.4	1589.2	3178.4	3.2
30	HK	27.6	2.2	218.04	75	54	19	10	10	16353.0	11774.2	4142.8	2180.4	2180.4	2.8
31	İM	24.6	1.9	189.42	74	49	24	6	6	-	-	-	-	-	-
32	ZŞ	39.4	2.5		70	35	32	11	12	-	-	-	-	-	-
33	MB	39.3	4.3	428.37	58	35	22	16	2	24845.5	14993.0	9424.1	6853.9	856.7	1.6
34	AD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	SY	30.1	2.5	252.84	64	39	24	6	14	16181.8	9860.8	6068.2	1517.0	3539.8	1.6
36	AG	38.1	2.8	274.32	57	35	21	7	9	15636.2	9601.2	5760.7	1920.2	2468.9	1.7
37	ST	45.3	2.7	271.8	73	51	19	18	6	19841.4	13861.8	5164.2	4892.4	1630.8	2.7
38	MÇ	51.1	4.1	413.91	72	42	22	16	22	29801.5	17384.2	9106.0	6622.6	9106.0	1.9
39	MÇ	37.5	3.8	375	77	33	42	13	14	28875.0	12375.0	15750.0	4875.0	5250.0	0.8
40	EY	41.4	3.5	347.76	68	40	24	18	8	23647.7	13910.4	8346.2	6259.7	2782.1	1.7
41	ŞP	41.1	2.6	263.04	73	45	19	7	16	19201.9	11836.8	4997.8	1841.3	4208.6	2.4
42	AK	-	-	-	80	39	37	7	13	-	-	-	-	-	-
43	MK	17.3	2.5	119.37	74	49	23	16	10	8833.4	5849.1	2745.5	1909.9	1193.7	2.1
44	MY	38.4	3.1	414.72	71	44	26	8	17	29445.1	18247.7	10782.7	3317.8	7050.2	1.7
45	DK	38.8	2.9	287.12	66	35	28	16	14	18949.9	10049.2	8039.4	4593.9	4019.7	1.3
46	İA	36.0	1.8	248.4	68	44	25	15	25	16891.2	10929.6	6210.0	3726.0	6210.0	1.8

NK Hücre: Doğal Öldürücü Hücre

MLS: Mutlak Lenfosit Sayısı = Beyaz Kan Küre x % Lenfosit

M TLenf.: Mutlak T Lenfosit = MLS x % T Lenfosit

M Ty Lenf.: Mutlak yardımcı-T Lenfosit = MLS x % Ty Lenfosit

M Ts Lenf.: Mutlak baskılayıcı-T Lenfosit = MLS x % Ts Lenfosit

M BLenf.: Mutlak B Lenfosit = MLS x % B Lenfosit

M NK Hücre: Mutlak Doğal Öldürücü Hücre = MLS x % NK Hücre

Tablo 4.14. Kontrol grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	% Lenf.	Lenf. (10 ³ /µl)	MLS 10 ³ /µl	% T Lenf.	% Ty Lenf.	% Ts Lenf.	% B Lenf.	% NK Hücre	M T Lenf. 10 ³ /µl	M Ty Lenf. 10 ³ /µl	M Ts Lenf. 10 ³ /µl	M B Lenf. 10 ³ /µl	M NK Hücre 10 ³ /µl	Ty/Ts
1	FÇ	33.9	3.2	322.05	75	45	26	10	18	24153.8	14492.3	8373.3	3220.5	5796.9	1.7
2	SS	39.9	3.8	383.04	65	34	33	18	15	24897.6	13023.4	12640.3	6894.7	5745.6	1.0
3	ÖÖÇ	32.9	2.5	246.75	76	44	23	12	13	18753.0	10857.0	5675.3	2961.0	3207.8	1.9
4	EA	30.1	2.0	204.68	68	30	37	6	11	13918.2	6140.4	7573.2	1228.1	2251.5	0.8
5	SÜ	26.6	1.6	164.92	61	41	25	6	13	10060.1	6761.7	4123.0	989.5	2144.0	1.6
6	CB	37.6	2.9	285.76	52	36	16	13	15	14859.5	10287.4	4572.2	3714.9	4286.4	2.3
7	İS	27.3	1.6	158.34	58	40	20	6	25	9183.7	6333.6	3166.8	950.0	3958.5	2.0
8	AK	35.4	1.5	152.22	61	42	21	4	14	9285.4	6393.2	3196.6	608.9	2131.1	2.0
9	HE	-	-	-	54	43	17	10	11	-	-	-	-	-	-
10	LS	-	-	-	60	42	17	12	9	-	-	-	-	-	-
11	SE	-	-	-	67	54	14	17	4	-	-	-	-	-	-
12	TD	-	-	-	56	43	17	16	17	-	-	-	-	-	-
13	SA	34.9	2.1	209.4	52	25	19	15	10	10888.8	5235.0	3978.6	3141.0	2094.0	1.3
14	ŞA	29.0	3.6	211.7	54	41	11	8	11	11431.8	8679.7	2328.7	1693.6	2328.7	3.7
15	NÇ	17.7	2.0	203.55	76	46	31	9	8	15469.8	9363.3	6310.1	1832.0	1628.4	1.5
16	HY	34.1	3.2	320.54	74	47	24	10	12	23720.0	15065.4	7693.0	3205.4	3846.5	2.0
17	AY	30.6	2.6	263.16	62	43	22	3	18	16315.9	11315.9	5789.5	789.5	4736.9	2.0
18	GS	42.3	2.9	291.87	74	48	27	11	7	21598.4	14009.8	7880.5	3210.6	2043.1	1.8
19	ES	41.4	2.8	281.52	63	42	27	9	13	17735.8	11823.8	7601.0	2533.7	3659.8	1.6
20	KS	31.1	2.4	242.58	69	40	30	5	4	16738.0	9703.2	7277.4	1212.9	970.3	1.3
21	NÖ	31.4	2.9	288.88	73	55	18	7	6	21088.2	15888.4	5199.8	2022.2	1733.3	3.1
22	ET	36.5	2.1	215.35	64	44	22	5	16	13782.4	9475.4	4737.7	1076.8	3445.6	2.0
23	PA	38.3	2.4	241.29	50	39	10	8	20	12064.5	9410.3	2412.9	1930.3	4825.8	3.9
24	GÇ	22.6	2.5	176.28	64	52	18	7	9	11281.9	9166.6	3173.0	1234.0	1586.5	2.9
25	İS	32.1	2.7	269.64	68	47	24	8	16	18335.5	12673.1	6471.4	2157.1	4314.2	2.0
26	AT	16.5	2.1	204.6	73	46	22	18	15	14935.8	9411.6	4501.2	3682.8	3069.0	2.1

Tablo 4.14. (Devam) Kontrol grubunun lenfosit gruplarına ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	% Lenf.	Lenf. (10 ³ /µl)	MLS 10 ³ /µl	% T Lenf.	% Ty Lenf.	% Ts Lenf.	% B Lenf.	% NK Hücre	M T Lenf. 10 ³ /µl	M Ty Lenf. 10 ³ /µl	M Ts Lenf. 10 ³ /µl	M B Lenf. 10 ³ /µl	M NK Hücre 10 ³ /µl	Ty/Ts
27	MD	35.6	2.7	274.12	59	45	21	13	6	16173.1	12335.4	5756.5	3563.6	1644.7	2.1
28	MÇ	32.9	1.9	187.53	67	48	24	5	13	12564.5	9001.4	4500.7	937.7	2437.9	2.0
29	MÇ	35.6	2.5	249.2	73	57	15	11	12	18191.6	14204.4	3738.0	2741.2	2990.4	3.8
30	NÇ	32.3	2.3	232.56	57	35	21	9	7	13255.9	8139.6	4883.8	2093.0	1627.9	1.7
31	MEA	-	-	-	63	42	22	7	5	-	-	-	-	-	-
32	MK	37.4	1.9	194.48	66	55	16	9	4	12835.7	10696.4	3111.7	1750.3	777.9	3.4
33	TF	24.0	2.5	254.4	64	23	19	12	9	16281.6	5851.2	4833.6	3052.8	2289.6	1.2
34	DÖ	23.5	3.3	326.65	71	52	70	7	3	23192.2	16985.8	22865.5	2286.6	980.0	0.7
35	SB	33.1	3.3	331	64	40	22	22	2	21184.0	13240.0	7282.0	7282.0	662.0	1.8
36	AK	33.6	2.1	208.32	64	43	23	8	5	13332.5	8957.8	4791.4	1666.6	1041.6	1.9
37	DT	21.7	2.4	236.53	71	40	33	12	16	16793.6	9461.2	7805.5	2838.4	3784.5	1.2
38	İP	26.5	2.2	219.95	51	41	16	15	7	11217.5	9018.0	3519.2	3299.3	1539.7	2.6
39	ZA	32.4	3.4	343.44	56	43	16	14	9	19232.6	14767.9	5495.0	4808.2	3091.0	2.7
40	NK	30.8	2.5	249.48	71	51	16	13	13	17713.1	12723.5	3991.7	3243.2	3243.2	3.2
41	AŞ	32.0	2.4	240	59	41	24	13	5	14160.0	9840.0	5760.0	3120.0	1200.0	1.7
42	ZA	20.9	3.1	311.41	54	40	20	15	14	16816.1	12456.4	6228.2	4671.2	4359.7	2.0
43	EÖ	34.7	4.5	451.1	62	40	26	8	3	27968.2	18044.0	11728.6	3608.8	1353.3	1.5
44	NA	36.1	2.6	-	75	42	28	6	7	-	-	-	-	-	-
45	Mİ	38.0	2.8	285	62	28	15	9	6	17670.0	7980.0	4275.0	2565.0	1710.0	1.9
46	ZÇ	39.5	3.5	347.6	59	35	20	8	2	20508.4	12166.0	6952.0	2780.8	695.2	1.8

NK Hücre: Doğal Öldürücü Hücre

MLS: Mutlak Lenfosit Sayısı = Beyaz Kan Küre x % Lenfosit

M TLenf.: Mutlak T Lenfosit = MLS x % T Lenfosit

M Ty Lenf.: Mutlak yardımcı-T Lenfosit = MLS x % Ty Lenfosit

M Ts Lenf.: Mutlak baskılayıcı-T Lenfosit = MLS x % Ts Lenfosit

M BLenf.: Mutlak B Lenfosit = MLS x % B Lenfosit

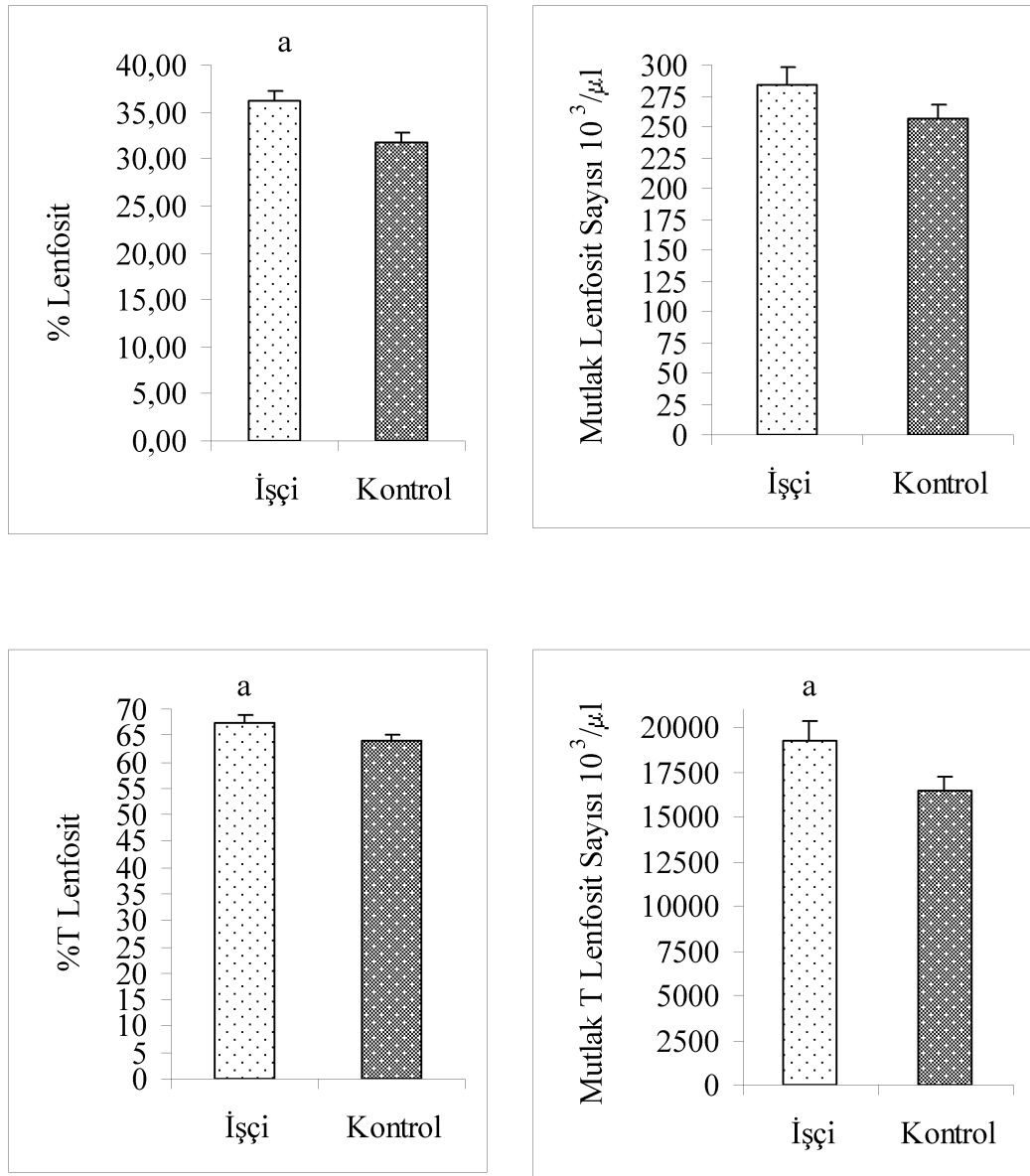
M NK Hücre: Mutlak Doğal Öldürücü Hücre = MLS x % NK Hücre

Tablo 4.15. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol grupların lenfosit gruplarının değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

	İşçi Grup	Kontrol Grup	P
% Lenfosit	36.1 ± 1.1 (17.3-51.1)	31.8 ± 0.9 (16.5-42.3)	0.004 ^a
Lenfosit (10³/µl)	2.78 ± 0.12 (1.30-5.10)	2.62 ± 0.09 (1.50-4.50)	0.303
Mutlak Lenfosit Sayısı (MLS) (10³/µl)	284 ± 13 (119-458)	257 ± 10 (152-451)	0.106
% T	67.5 ± 1.21 (40.0-80.0)	63.8 ± 1.1 (50.0-76.0)	0.029 ^a
Mutlak T (10³/µl)	19243 ± 1061 (7541-33915)	16489 ± 725 (9183-27968)	0.036 ^a
% Ty	40.7 ± 0.9 (31.0-54.0)	42.4 ± 1.1 (23.0-57.0)	0.231
Mutlak Ty (10³/µl)	11597 ± 639 (4763-23374)	10784 ± 499 (5235-18044)	0.320
% Ts	24.5 ± 0.9 (15.0-42.0)	22.6 ± 9.2 (10.0-70.0)	0.265
Mutlak Ts (10³/µl)	6837 ± 485 (2746-16800)	6055 ± 557 (2329-22865)	0.295
% B	11.3 ± 0.7 (4.0-20.0)	10.2 ± 0.6 (3.0-22.0)	0.209
Mutlak B (10³/µl)	3307 ± 273 (1126-6853)	2665 ± 233 (609-7282)	0.077
% NK Hücre	13.9 ± 0.9 (2.0-29.0)	10.4 ± 0.8 (2.0-25.0)	0.006 ^a
Mutlak NK Hücre (10³/µl)	3899 ± 353 (686-9122)	2631 ± 221 (662-5797)	0.003 ^a
Ty/Ts oranı	1.86 ± 0.10 (0.80-3.30)	2.04 ± 0.12 (0.70-3.90)	0.249

^ap< 0.05, işçi grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.2. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının % lenfosit, mutlak lenfosit sayısına, % T lenfosit ve mutlak T lenfosit sayısına ilişkin bulgular *.

^a $p < 0.05$, işçi grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4.3.4. Yüzde ve Mutlak Yardımcı-T (Ty) Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun % yardımcı-T (Ty) lenfosit ve mutlak Ty lenfosit değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te verilmiştir.

Mutlak Ty lenfosit sayısı (MTyLenf) = MLS x % Ty lenfosit eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun mutlak Ty lenfosit sayısı ortalama 11587 ± 639 (4763-23374) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 10784 ± 499 (5235-18044) olarak saptandı. İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.3).

İşçi grubunun % Ty lenfosit değeri ortalama 40.7 ± 0.9 (31.0-54.0) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 42.4 ± 1.1 (23.0-57.0) olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4.3).

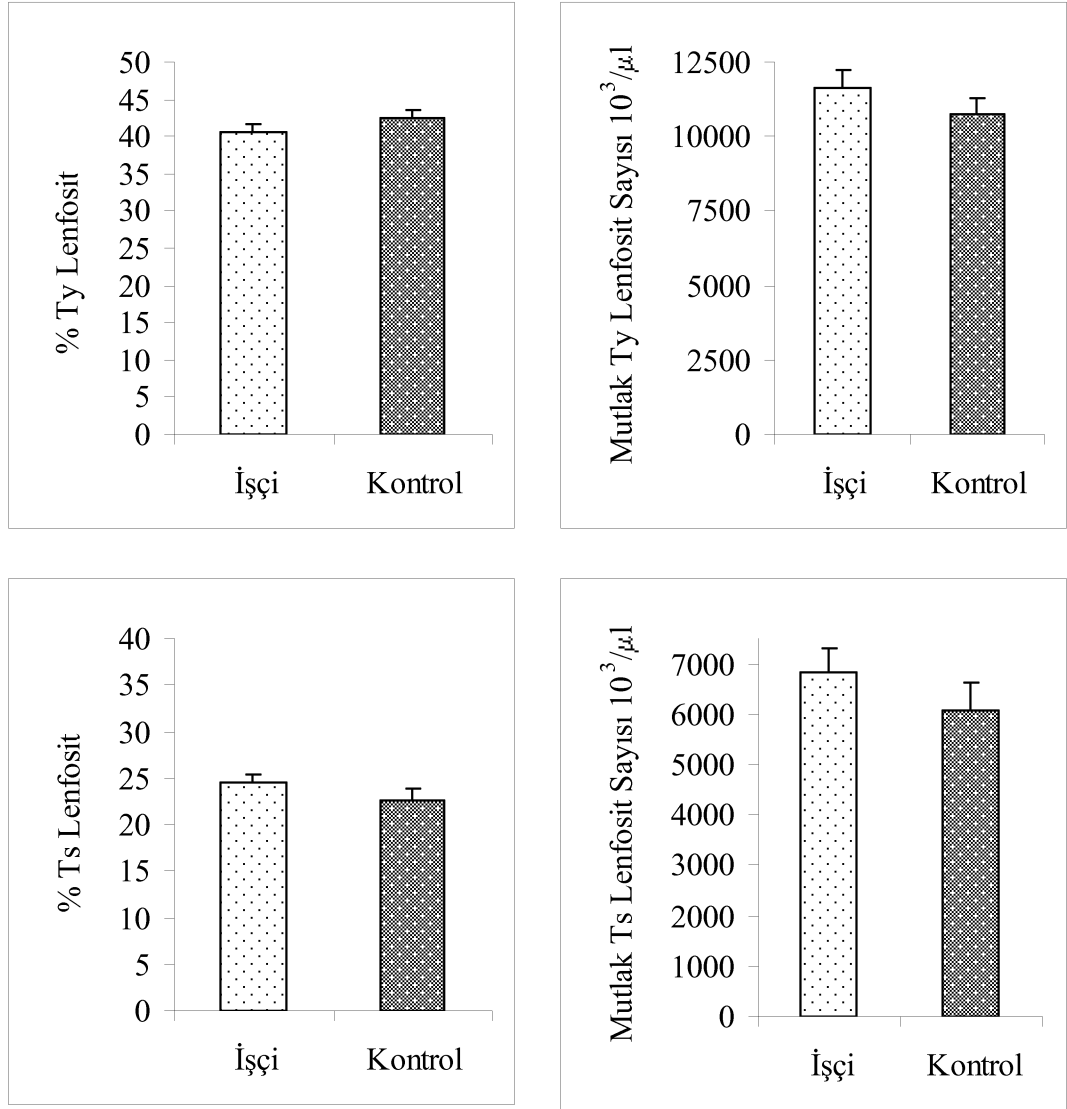
İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.3).

4.3.5. Yüzde ve Mutlak Baskılayıcı-T (Ts) Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun % baskılayıcı-T (Ts) lenfosit ve mutlak Ts lenfosit değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te verilmiştir.

Mutlak Ts lenfosit sayısı (MTsLenf) = MLS x % Ts lenfosit eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun mutlak Ts lenfosit sayısı ortalama 11587 ± 639 (4763-23374) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 10784 ± 499 (5235-18044) olarak bulundu. İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.3).

İşçi grubunun % Ts lenfosit değeri ortalama 24.4 ± 0.9 (15.0-42.0) olarak bulunurken kontrol grubunun ortalama 22.6 ± 9.2 (10.0-70.0) olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4.3). İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının % yardımcı-T (Ty) lenfosit, mutlak Ty lenfosit sayısı, % baskılayıcı-T (Ts) lenfosit ve mutlak Ts lenfosit sayısına ilişkin bulgular *.

* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4.3.6. Yüzde ve Mutlak B Lenfosit Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun % B lenfosit ve mutlak B lenfosit değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te verilmiştir.

Mutlak B lenfosit sayısı (MBLenf) = MLS x % B lenfosit eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun mutlak B lenfosit sayısı ortalama 3307 ± 273 (1126-6853) bulunurken kontrol grubunda ortalama 2665 ± 233 (609-7282) olarak bulundu. İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).

İşçi grubunun % B lenfosit değeri ortalama 11.3 ± 0.7 (4.0-20.0) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 10.2 ± 0.6 (3.0-22.0) olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4.4)..

İşçi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).

4.3.7. Yardımcı-T (Ty) Lenfositlerinin Baskılayıcı-T (Ts) Lenfositlerine Oranına (Ty/Ts) İlişkin Bulgular

İşçi grubunda Ty/Ts oranı 1.86 ± 0.10 (0.80-3.30) olarak bulunurken kontrol grubunda bu oran 2.04 ± 0.12 (0.70-3.90) olarak saptandı.

İşçi ve kontrol grupları arasında Ty/Ts oranı yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.15).

4.3.8. Doğal Öldürücü (NK) Hücre Mutlak Değerlerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol grubunun % NK hücre ve mutlak NK hücre değerlerine ilişkin bulgular Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'te verilmiştir.

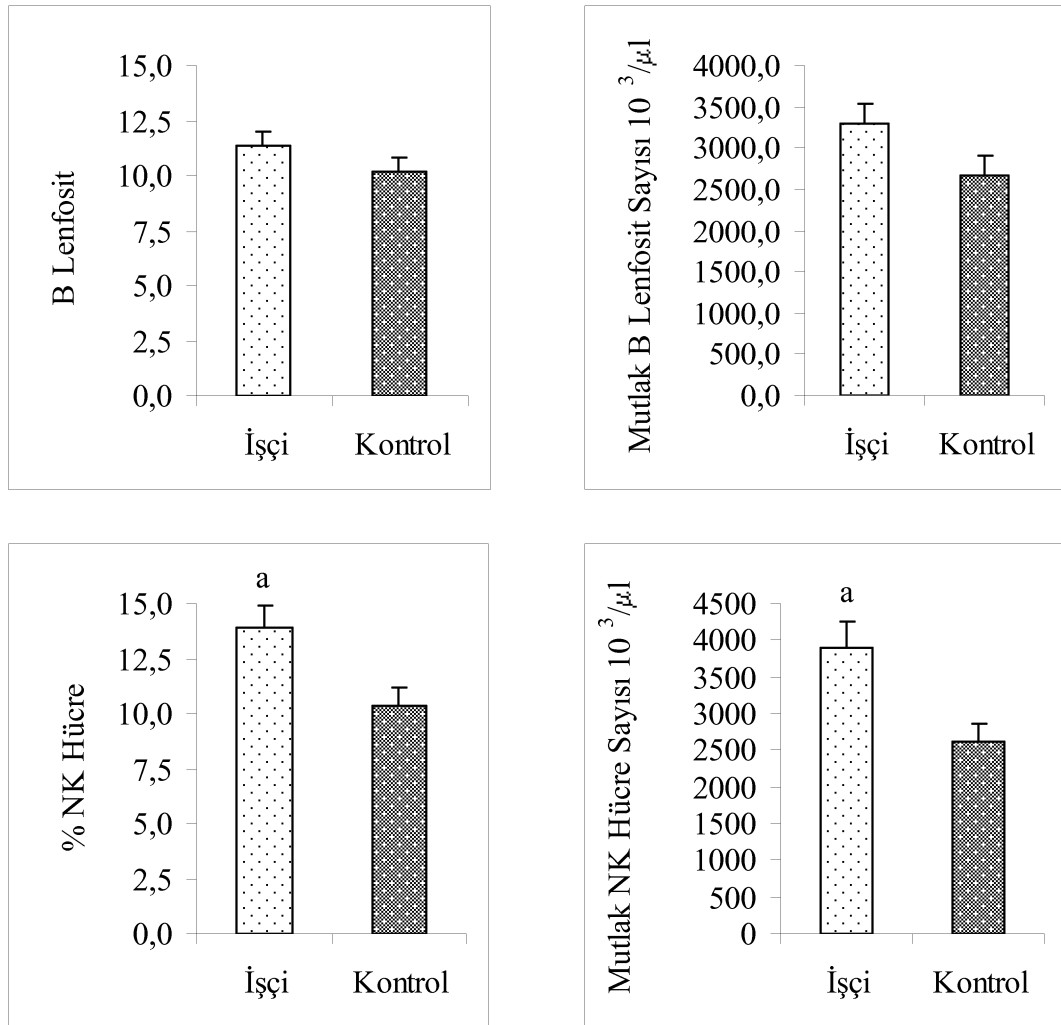
Mutlak NK hücre sayısı (MBLenf) = MLS x % NK hücre eşitliği ile hesaplandı. İşçi grubunun mutlak NK hücre sayısı ortalama 3899 ± 2353 (686-9122) olarak bulunurken kontrol grubunda ortalama 2631 ± 221 (662-5797) olarak bulundu.

İşçi grubunun mutlak NK hücre sayısı kontrole kıyasla istatistiksel olarak

anlamli yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).

İşçi grubunun % NK hücre değeri ortalama 13.9 ± 0.9 (2.0-29.0) olarak saptanırken kontrol grubunda ortalama 10.4 ± 0.8 (2.0-25.0) olarak bulundu (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).

İşçi grubunun yüzde NK hücre değeri kontrole kıyasla istatistiksel olarak anlamli yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının % B lenfosit, mutlak B lenfosit, % NK hücre ve mutlak NK hücre sayısına ilişkin bulgular *.

^a $p<0.05$, işçi grubu kontrol grubu ile kıyaslanmıştır.

* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4.4. Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin Serum İmmünoglobülin (Ig) ve Serum Kompleman (C₃, C₄) Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi ve kontrol gruplarında ölçülen Ig G, Ig A, Ig M, kompleman C₃ ve C₄ düzeylerine ilişkin bulgular Tablo 4.16 ve Tablo 4.17’de verilmiştir.

4.4.1. Serum Ig G Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi grubunun serum Ig G düzeyleri ortalama 847 ± 41 mg/dl (178-1530) olarak ölçüldü (Tablo 4.18) (Şekil 4.5).

Kontrol grubunun serum Ig G düzeyleri ortalama 1106 ± 32 mg/dl (639-1530) olarak saptandı (Tablo 4.18) (Şekil 4.5).

İşçi grubunun serum Ig G düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.5).

4.4.2. Serum Ig A Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi grubunun serum Ig A düzeyleri ortalama 166 ± 12 mg/dl (39-388) olarak saptandı (Tablo 4.18) (Şekil 4. 5).

Kontrol grubunun serum Ig A düzeyleri ortalama 184 ± 9 mg/dl (92-338) olarak bulundu (Tablo 4.18) (Şekil 4. 5).

İşçi ve kontrol gruplarının serum Ig A düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.18) (Şekil 4. 5).

4.4.3. Serum Ig M Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi grubunun serum Ig M düzeyleri ortalama 86 ± 5 mg/dl (43-181) olarak saptandı. (Tablo 4.18) (Şekil 4. 5).

Kontrol grubunun serum Ig M düzeyleri ortalama 117 ± 6 mg/dl (42-176) olarak saptandı (Tablo 4.18) (Şekil 4. 5).

İşçi grubunun serum Ig M düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4.18) (Şekil 4.5).

Tablo 4.16. Formaldehite maruz kalan işçi grubunun immünoglobülin (Ig), kompleman C₃ ve C₄ değerlerine ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	Ig G (mg/dl)	Ig A (mg/dl)	Ig M (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
1	SÜ	809	155	120	106	29.5
2	ZK	802	249	56.8	113	26.2
3	Eİ	521	162	61.7	111	25
4	EŞ	783	101	69.7	109	34.1
5	SB	693	39.4	52.5	134	30.6
6	AÇ	859	188	80.4	98.9	13.5
7	SK	718	106	78.9	133	16.5
8	AA	671	90.5	81	114	23.6
9	AO	843	177	101	127	22.7
10	FŞ	960	352	145	111	22
11	Rİ	728	133	91.1	112	18
12	FÇ	706	295	181	129	22.6
13	BÇ	1310	299	139	125	21.6
14	MG	978	198	43.4	121	24.7
15	EA	868	271	69.8	116	29.1
16	RE	682	115	77.8	108	21.2
17	AKY	707	135	49	104	25.7
18	RA	987	239	82.9	103	22.6
19	CT	865	149	121	119	24.6
20	YB	752	53.3	81.4	169	30.4
21	İG	679	232	51.7	165	40.3
22	MO	837	251	75.3	121	19.1
23	BA	1530	119	95.8	110	22
24	HÖ	1000	239	121		36.6
25	AB	1210	132	81	140	26.9
26	GD	1520	388	70.9	103	22.8
27	YK	1490	191	146	138	20.3
28	İK	1410	70.9	48.8	128	39.3
29	SK	732	81.3	78.9	114	28.4
30	HK	968	109	55.4	112	37.7
31	İM	773	120	113	95.7	30
32	ZŞ	682	118	168	103	25.6
33	MB	421	167	76	100	21.6
34	AD	725	241	44.1	124	19
35	SY	808	177	81	88.6	23.7
36	AG	637	118	42.5	136	24.6
37	ST	696	183	114	108	19.1
38	MÇ	942	110	131	101	19.5
39	MÇ	991	114	53.9	135	21.5
40	EY	846	242	72.9	127	25.9
41	ŞP	750	189	97.8	128	20.8
42	AK	1070	163	65.3	117	24.5
43	MK	402	87.7	67.7	82.5	25.8
44	MY	178	114	91.5	81.8	11.4
45	DK	633	83.6	44.6	128	14.4
46	İA	773	84.2	97.6	99.5	23.6

Tablo 4.17. Kontrol grubunun immünoglobülin (Ig), kompleman C₃ ve C₄ değerlerine ilişkin bulgular.

No	Ad Soyad	Ig G (mg/dl)	Ig A (mg/dl)	Ig M (mg/dl)	C ₃ (mg/dl)	C ₄ (mg/dl)
1	FÇ	1070	145	86.7	171	32.4
2	SS	1190	93.4	148	127	24.7
3	ÖÖÇ	898	159	111	98.8	37.1
4	EA	978	177	129	124	44
5	SÜ	1250	113	85.7	80.4	29.8
6	CB	914	154	84.1	109	41.9
7	İS	1320	167	110	134	23.5
8	AK	1170	144	170	111	25.3
9	HE	1370	232	96.6	115	19.5
10	LS	1230	226	42.4	126	19.2
11	SE	1030	217	154	105	18.2
12	TD	1450	338	123	138	18.7
13	SA	808	137	64.8	103	22
14	ŞA	1140	225	123	140	23.5
15	NÇ	713	101	79.3	106	39.3
16	HY	1290	233	167	93.8	24.9
17	AY	1440	315	167	113	21.3
18	GS	1370	212	48.8	96.4	31
19	ES	1330	189	176	113	28.2
20	KS	1420	191	66.6	112	20.8
21	NÖ	950	294	109	162	27.2
22	ET	1140	141	175	79.6	50.8
23	PA	1530	261	141	104	24.9
24	GÇ	956	141	133	145	29.4
25	İS	1030	156	168	74.6	36.2
26	AT	982	240	128	110	30.3
27	MD	981	141	81.6	108	25.5
28	MÇ	1440	263	108	139	23.3
29	MÇ	1420	158	121	116	30
30	NÇ	766	92	52	121	17.8
31	MEA	985	157	80.4	142	31.3
32	MK	639	-	82.5	92.2	16.4
33	TF	1130	162	82.9	102	21
34	DÖ	978	154	151	127	26.6
35	SB	1010	120	151	105	16.3
36	AK	1270	128	103	116	18
37	DT	907	134	147	110	23.5
38	İP	971	213	136	94	22.5
39	ZA	1190	153	94.2	98	20.8
40	NK	1020	211	132	117	28.4
41	AŞ	988	104	146	124	23.2
42	ZA	1180	255	86.1	82.9	30.1
43	EÖ	1300	-	160	108	24.9
44	NA	674	209	141	106	24.5
45	Mİ	924	-	165	89.6	16.5
46	ZÇ	1120	256	74.6	123	7.69

Tablo 4.18. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının immünoglobülin (Ig), kompleman C₃ ve C₄ düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin bulgular *.

	Ig G mg/dl	Ig A mg/dl	Ig M mg/dl	C₃ mg/dl	C₄ mg/dl
İşçi Grubu (n=46)	847 ± 41 ^a (178-1530)	166 ± 12 (39-388)	86 ± 5 ^a (43-181)	117 ± 3 (82-169)	24.5 ± 0.9 (11.4-40.3)
	Ig G mg/dl	Ig A mg/dl	Ig M mg/dl	C₃ mg/dl	C₄ mg/dl
Kontrol Grubu (n=46)	1106 ± 32 (639-1530)	184 ± 9 (92-338)	117 ± 6 (42-176)	113 ± 3 (74-171)	26.9 ± 1.2 (7.6-50.8)

^a p< 0.001, işçi grubu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

4.4.4. Serum Kompleman C₃ Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi grubunun serum kompleman C₃ düzeyleri ortalama 117 ± 3 mg/dl (82-169) olarak ölçüldü (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).

Kontrol grubunun serum kompleman C₃ düzeyleri ortalama 113 ± 3 mg/dl (74-171) olarak saptandı (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).

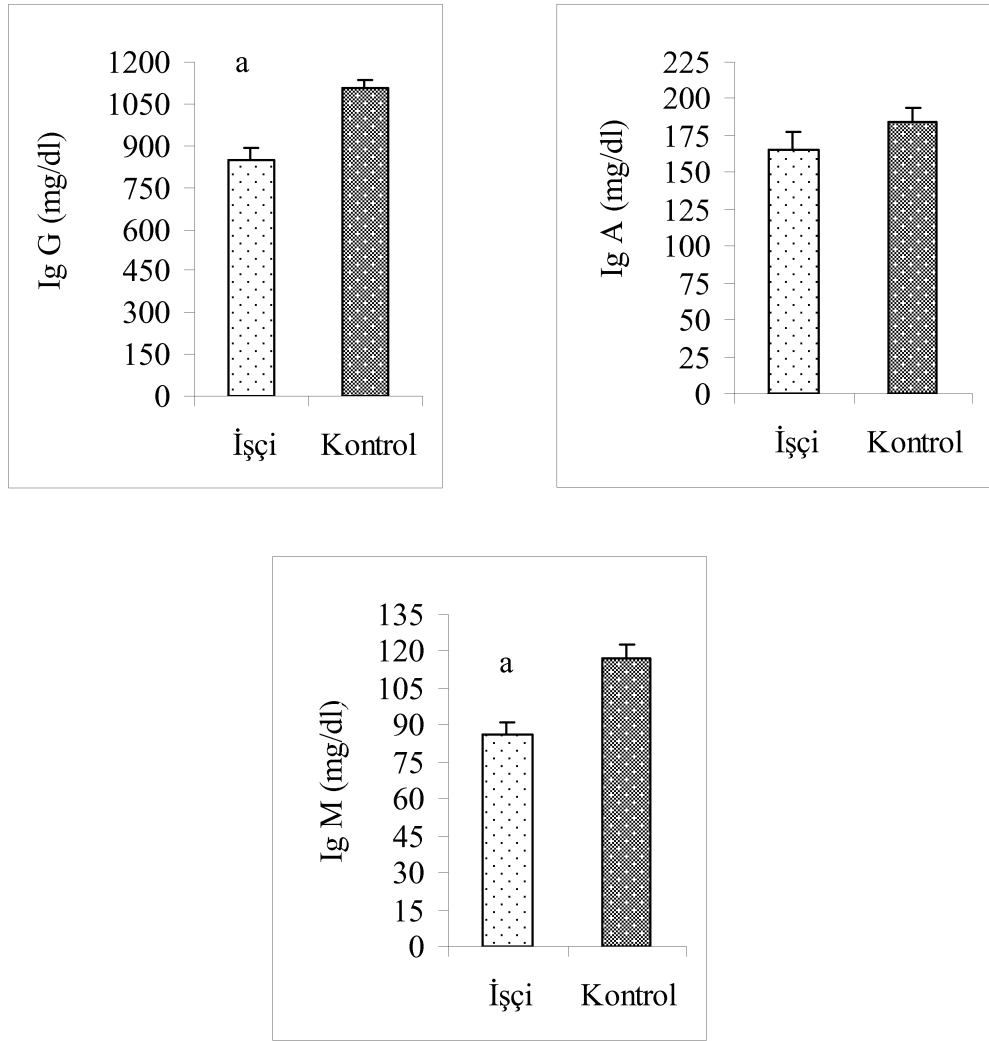
İşçi ve kontrol gruplarının serum kompleman C₃ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).

4.4.5. Serum Kompleman C₄ Düzeylerine İlişkin Bulgular

İşçi grubunun serum C₄ kompleman düzeyleri ortalama 24.5 ± 0.9 mg/dl (11.4-40.3) olarak bulundu (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).

Kontrol grubunun serum kompleman C₄ düzeyleri ortalama 26.9 ± 1.2 mg/dl (7.6-50.8) olarak saptandı (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).

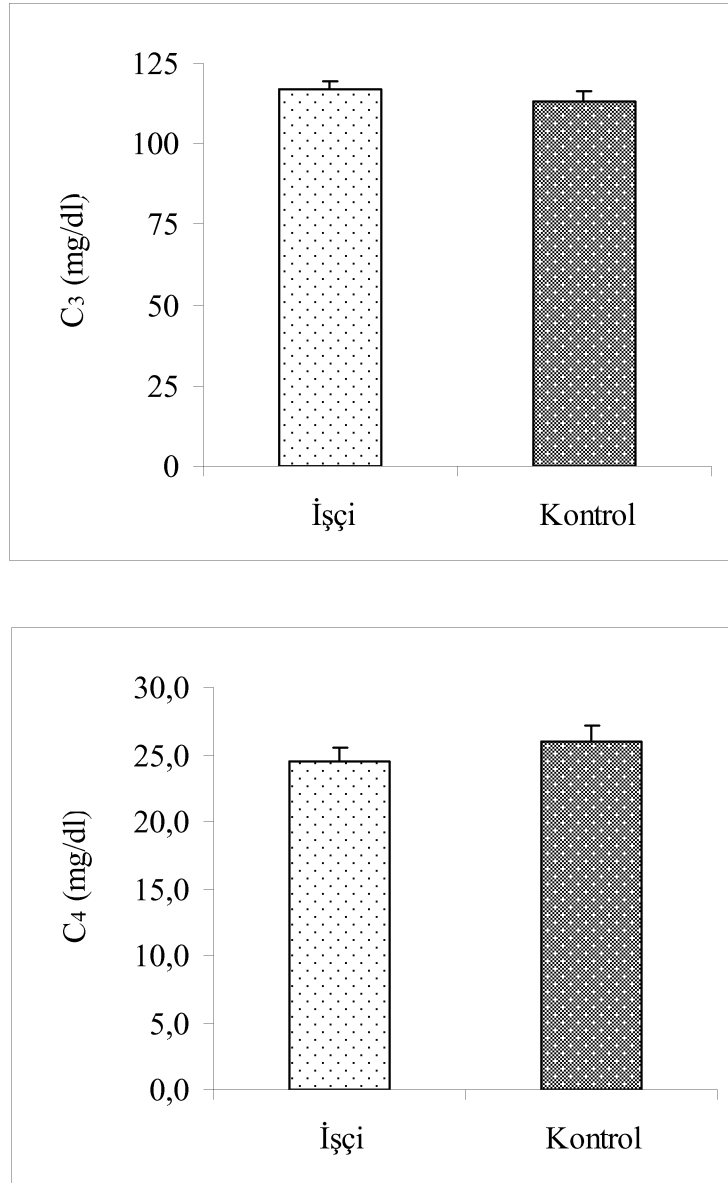
İşçi ve kontrol gruplarının serum kompleman C₄ düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 4.18) (Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının Ig G, Ig A, Ig M düzeylerine ilişkin bulgular *.

^a $p < 0.001$, kontrol grubu işçi grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.



Şekil 4.6. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının kompleman C₃ ve C₄ (mg/dl) düzeylerine ilişkin bulgular *.

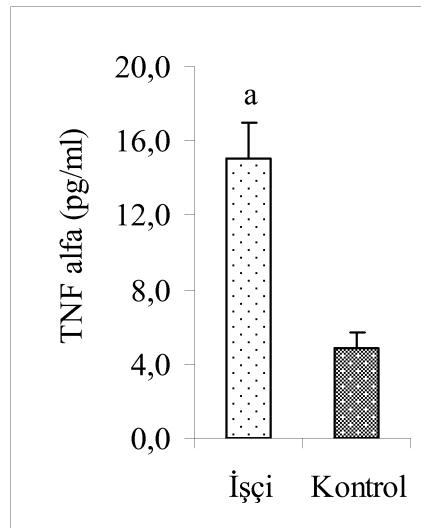
* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

4.5. Mesleki Olarak Formaldehite Maruz Kalan İşçi Grubunun ve Sağlıklı Kontrollerinin TNF- α Düzeylerine İlişkin Bulgular

Mesleki olarak formaldehite temas eden işçilerin ve kontrollerinin TNF- α düzeylerine ilişkin bulgular Tablo 4.19’da verilmiştir.

Kontrol grubunun TNF- α düzeyi ortalama 4.9 ± 0.8 pg/ml (0.0-23.0) olarak saptanırken işçi grubunda 15.1 ± 1.9 pg/ml (2.1-76.0) olarak bulundu (Tablo4.19).

İşçi grubunun TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının TNF α (pg/ml) düzeylerine ilişkin bulgular *.

^a $p < 0.001$, kontrol grubu işçi grubu ile karşılaştırılmıştır.

* Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak verilmiştir.

Tablo 4.19. Formaldehite maruz kalan işçi ve kontrol gruplarının TNF- α düzeylerine ilişkin bulgular.

İşçi		
No	Ad Soyad	TNF α (pg/ml)
1	SÜ	3.5
2	ZK	5.6
3	Eİ	3.6
4	EŞ	7.2
5	SB	2.5
6	AÇ	9.7
7	SK	5.8
8	AA	13
9	AO	6.9
10	FŞ	11
11	Rİ	6.3
12	FÇ	34
13	BÇ	29
14	MG	14
15	EA	26
16	RE	25
17	AKY	27
18	RA	3
19	CT	20
20	YB	17
21	İG	9
22	MO	19
23	BA	38
24	HÖ	23
25	AB	24
26	GD	18
27	YK	3.4
28	İK	12
30	HK	6.3
31	İM	5.7
29	SK	7.5
32	ZŞ	4.8
33	MB	13
34	AD	76
35	SY	32
36	AG	16
37	ST	14
38	MÇ	23
39	MÇ	14
40	EY	21
41	ŞP	2.4
42	AK	7.6
43	MK	2.1
44	MY	11
45	DK	11
46	İA	11
Ortalama		15.1 $\pm$ 1.9 (2.1-76.0)

Kontrol		
No	Ad Soyad	TNF α (pg/ml)
1	FÇ	5.3
2	SS	7.3
3	ÖÖÇ	8.8
4	EA	23
5	SÜ	3.1
6	CB	4.8
7	İS	1.9
8	AK	7.9
9	HE	2.8
10	LS	-
11	SE	-
12	TD	-
13	SA	-
14	ŞA	-
15	NÇ	6.9
16	HY	3.3
17	AY	11
18	GS	1.9
19	ES	1
20	KS	0.2
21	NÖ	3.3
22	ET	-
23	PA	-
24	GÇ	-
25	İS	1.8
26	AT	1.3
27	MD	5.9
28	MÇ	1.6
30	MÇ	2.1
31	NÇ	3.9
29	MEA	5.2
32	MK	-
33	TF	2
34	DÖ	-
35	SB	1.5
36	AK	14
37	DT	0.8
38	İP	-
39	ZA	14
40	NK	0
41	AŞ	4.9
42	ZA	-
43	EÖ	2
44	NA	7.1
45	Mİ	0
46	ZÇ	4.5
Ortalama		4.9 $\pm$ 0.8 (0.0-23.0)

5. TARTIŞMA

Formaldehit odun, kağıt ve tekstil işlemede, üre-formaldehit, fenolik-formaldehit, melamin-formaldehit gibi reçine eldesi amacıyla kimya endüstrisinde sıklıkla kullanılan ve odundan plastiğe kadar çok sayıda maddenin yanma işlemi esnasında oluşabilen bir bileşiktir. Sigara dumanı, sunta, tahta ve kontrplak, mobilya ve tekstil ürünleri, kapalı alanların ısı yalıtımında kullanılan reçineler ortama formaldehit salan en önemli kaynaklardır. Formaldehit içeren ürünlerin yapımı, işlenmesi ve kullanımı sırasında veya doğal işlemler sonucu çevreye çok miktarlarda formaldehit salınır, bu nedenlerle formaldehit önemli bir işyeri ve çevre kirleticisi olarak değerlendirilmektedir.

Reaktivitesi oldukça fazla olan formaldehit biyolojik makromoleküllere hızla bağlanabildiğinden ve çabuk metabolize edildiğinden, temas sonucunda oluşan istenmeyen etkiler öncelikle formaldehite maruz kalan doku ve organlarda gözlenir.

İnsanlarda oluşan etkilerde formaldehitin tek başına sorumlu olduğunu ispatlamak oldukça zordur. İş yeri ortamında bilinmeyen diğer faktörler, tahta tozu gibi diğer kimyasal maddeler de etkili olabilir.

Hayvan çalışmalarında yüksek konsantrasyonlarda formaldehitin özellikle burun epitelinde tümörlere neden olduğu bildirilmektedir. 2004 yılında IARC tarafından formaldehit insanda karsinojen olarak değerlendirilmiştir. Formaldehitin hedef dokularda DNA-protein çapraz bağlarına neden olduğu gösterilmesine karşın mutasyonda ve formaldehitçe indüklenen karsinojenezdeki rolü tam olarak aydınlatılmış değildir.

Alman MAK değerlendirme komisyonu bulgular ışığında işyerinde formaldehite maruziyet değerini 1 ml/m³'den 0.3 ml/m³'e indirmiştir. Düşük düzeylerde özellikle hücre proliferasyonuna neden olmayacak düzeylerde DNA-protein çapraz bağlarının daha az oluşabileceği ve daha az genotoksisiteye neden olabileceği varsayılmıştır. Ülkemizde Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı tarafından en fazla izin verilen düzey 0.2 ppm olarak kabul edilmektedir. Çalışma grubumuzu teşkil eden Kocaeli ve Düzce'de sunta-MDF fabrikalarında da tüzüklere uygun ortalama 0.19 ppm formaldehit ölçülmüştür.

İşçilerin formaldehite ortalama temas edilen düzeyinin Türkiye'de mesleki

ortamlar için izin verilen maruziyet sınır değerini aşmadığı belirlenmiştir.

5.1. Genotoksisite Bulgularına İlişkin Tartışma

Formaldehite maruz kalan insanların periferik kan kültürlerinde genotoksik etkiyi artırdığına dair bulgular çelişkilidir. Bazı çalışmalarda genotoksik etkiler artmış bulunurken bazılarında fark gözlenmemiştir. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde özellikle solunan formaldehitin sistemik dağılımının olmaması nedeniyle genotoksik etkinin görülemeyeceği görüşü ağırlık kazanmaktadır. Ancak olumlu ya da olumsuz çalışmaların çoğu çalışma planındaki temas ya da veri ve değerlendirmedeki yetersizlikleri sonucu fazla güvenilir değildir. Bu nedenle formaldehitin insanda sistemik genotoksisiteyi indüklediğine dair geçerli varsayımları red edecek yeterli kanıt da bulunmamaktadır.

Formaldehite maruz kalan bireylerin kan kültürlerinde formaldehitle indüklenmiş genotoksik etkilerin sadece deneyin yapılacağı an kan örneği alındığında DNA-protein çapraz bağlanma miktarının ya da formaldehit konsantrasyonunun çok yüksek düzeylerde olduğu zaman gözlenebileceği bildirilmektedir. Kan örneklerinde DNA-protein çapraz bağ miktarı dolaylı olarak potasyum-sodyum dodesil sülfat (K-SDS) ve comet yöntemiyle tayin edilebilmektedir. DNA-protein çapraz bağlarının tam olmayan onarım nedeniyle kardeş kromatid değişimini indüklemesi ya da DNA zincir kırıklarına neden olabilmesi için lenfositlerin replikasyonunu beklemesi gerekmektedir. Bunların sonucunda da sonraki mitozda mikroçekirdek oluşumuna ve kromozomal sapmalara neden olabilir (231).

Çalışmamızda Kocaeli-Gebze ilçesinde sunta üretiminde çalışan 46 işçinin periferik lenfositlerindeki DNA hasarı kontrollerden yüksek bulunmamıştır. İşçi ve kontrol grubunda kuyruk göçü, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk moment parametrelerince değerlendirilen DNA hasarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmadığı şeklindeki bulgularımız Speit ve diğerlerinin (266) çalışma ve yorumları ile uyum göstermektedir. Formaldehitin uçuculuğu, hücre membranı, sitoplazma ve ortamlardaki reaktivitesi nedeniyle çekirdekteki düzeyinin düşük olması oluşabilecek DNA tek sarmal kırıklarının tek hücre jel elektroforez yöntemi

ile tespit edilememesine neden olabilmektedir. Diğer taraftan iş yeri ortamındaki formaldehit düzeylerinin iş yerinde maksimum kabul edilebilen düzeylerin altında olması nedeniyle ve formaldehitin kendi reaktivitesi sonucu işçi grubunda DNA hasarı gözlenmemiş olabilir.

İşleri nedeniyle formaldehite maruz kalan işçilerin kan kültürlerinde DNA-protein çapraz bağlarının indüklenbilmesi ve gösterilebilmesi için sitotoksik düzeylerde kan formaldehit konsantrasyonlarının olması gerektiği ve işçilerin kanında genellikle bu düzeylere erişilemediği iddia edilmektedir. SCE, MN, kromozomal sapmaların ve DNA hasarının pozitif bulunduğunu gösteren çalışmalarda ana sorumlunun formaldehit olamayacağı iddia edilmektedir (231). Sıçan ve Rhesus maymunları gibi deney hayvanlarında yüksek düzeyde formaldehit teması sonucunda da kan formaldehit düzeylerinin artması ve normal GSH düzeyleri tükenmiş sıçanların kemik iliğinde DNA-protein çapraz bağlarının bulunmaması bu bulguları desteklemektedir. Uzun süreli işleri nedeniyle formaldehite maruz kalan bireylerde periferik kan lenfositlerinde DNA-protein çapraz bağlarının birikebileceği ve sitotoksik etkiler gözlenmeden yüksek düzeylerde DNA-protein çapraz bağlarına erişebileceği varsayılsa da periferik lenfositlerin yarı ömrünün 3-6 ay gibi kısa bir süre olduğu ve DNA-protein çapraz bağlarının hidroliz ve DNA onarım ile yok edildiği düşünüldüğünde işçi grubumuzun periferik lenfositlerinde tek hücre jel elektroforez yöntemiyle DNA hasarı bulamamış olmamız mantıklı görülmektedir. Bazı uzun-yaşayan lenfositlerde veya kök hücrelerde formaldehit DNA hasarına neden olsa da böyle bir etkinin *in vivo* standart sitogenetik testlerle gözlenemeyeceği bildirilmektedir (231).

Diğer taraftan formaldehit ile indüklenen DNA-protein çapraz bağlarının DNA onarımı ile uzaklaştırılabileceği, çapraz bağların yarı ömrünün 2-4 saat olduğu ve genellikle temastan 24 saat sonra DNA-protein çapraz bağlarının teşhis edilemeyeceği belirtilmektedir (235, 412, 413, 414, 415).

1.7-66.7 mM gibi yüksek konsantrasyonlarda formaldehit teması ile sıçan trake epitelinde DNA-protein çapraz bağlarının 48-72 saat sonra tamamen ortadan kalktığı ve bunun da insanda yaklaşık 7 saate karşılık geldiği bildirilmektedir (416). İşçilerden alınan kan örneklerinin laboratuvarımıza 24 saat içinde ulaştırıldığı ve

elimize ortalama 10 saat sonra geçtiği de göz önüne alındığında işçilerde DNA hasarının tesbit edilememesi literatürle uyumlu görülmektedir.

Diğer taraftan DNA-DNA veya DNA-protein çapraz bağlanmasına neden olan mitomisin ve formaldehit gibi ajanların tek hücre jel elektroforez “comet” yöntemiyle tayininde hasarın belirgin olarak gözlenemeyeceği ve çapraz bağlanan DNA’nın, kontrol hücrelerin DNA’sına kıyasla daha az göç edebileceği de Tice ve diğerleri (287) ve Andersson ve diğerleri (277) tarafından belirtilmektedir. İşçi grubumuzda gözlenen kontrollere kıyasla kuyruk göçünün ve kuyruk momentinin daha az bulunması da bu bulguları destekler görülmektedir.

5.1. İmmün Sistem Bulgularına İlişkin Tartışma

Formaldehit temasına bağlı gelişebilecek immün sistem değişikliklerini inceleyen hayvan ve insan çalışmaları yetersiz ve çelişkilidir. Yapılan az sayıdaki çalışmaların bir kısmında farelerde makrofajların hücre içi öldürme aktivitesinin, doğal öldürücü hücre fonksiyonlarının (215) ve Ig E aracılı inflamatuvar cevabın (222) ve baskılayıcı ve yardımcı T hücre yüzdesinin arttığı ancak mast hücre sayısının azaldığı (229) bulunurken, bazı çalışmalarda yüksek konsantrasyonda maruziyetin bile farelerde immünotoksisiteyi önemli derecede indüklemeyeceği, lenfosit proliferasyonu, gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonları, makrofaj fonksiyonu ve doğal öldürücü hücre aracılı tümör sitotoksitesi gibi pekçok immün parametrenin değişmediği bildirilmiştir (219).

Sıçanlarda da benzer çelişkili bulgular bulunmaktadır. Formaldehite maruz kalan sıçanların bronşiyal lenfoid dokularında yardımcı ve baskılayıcı T hücre sayısının yükseldiğini (417), Ig M ve Ig G düzeylerinin, lenf nodül ve timus ağırlığının azaldığını (218) gösteren çalışmaların yanı sıra formaldehitin sıçanlarda lenfoid sistem ve ağırlıkları üzerine hiçbir olumsuz etkisinin bulunmadığını ve uzun süreli formaldehit maruziyetinde bile immün sistemin baskılanmadığını ya da değişmediğini iddia eden araştırmalar da vardır (216, 145, 143, 142, 217).

İnsanlarda ve özellikle işyeri kaynaklı formaldehit teması sonucu işçilerdeki olası immünotoksisite bulgularını gösteren çalışmalar ise son derece azdır. Solunum

sonrası formaldehite özgü Ig E tipi antikor varlığı birkaç çalışmada gösterilmiş ise de formaldehite özgü antikorların saptanamadığı da bildirilmiştir (195-198).

Çalışmamızda yaş ortalaması 33.4 ± 0.9 yıl olan ve ortalama 7.3 ± 0.8 yıldır Kocaeli-Gebze ilçesinde Organize Sanayi Bölgesinde orman ürünleri sektöründe sunta üretiminde çalışan 46 işçinin öncelikle hematolojik parametrelerine bakılmış ve beyaz kan hücresi, kırmızı kan hücresi, hemoglobülin, nötrofil, lenfosit, monosit hücre sayımları yapılmış ve bu değerler sağlıklı kontrolleri ile karşılaştırılmıştır. İşçi grubunun beyaz küre, kırmızı küre, hemoglobülin, nötrofil ve monosit sayıları, % nötrofil ve monosit değerleri sağlıklı kontrollerden farklı bulunmamıştır.

Düşük düzeylerde formaldehitin kan bileşenlerine olumsuz bir etkisinin saptanmaması literatürdeki az sayıdaki çalışma ile de uyum göstermiştir. Genellikle düşük konsantrasyonlarda formaldehitin kan bileşenlerine etkisi gözlenmemektedir (137,140,141,149).

Çalışmamızda yer alan 46 işçinin kontrollerle kıyaslandığında mutlak lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemekle birlikte % lenfosit değerinin yüksek olduğu gözlenmiştir ($p < 0.05$). İşçi grubunda ayrıca mutlak T lenfosit sayı ve yüzdesi kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur.

Doğal öldürücü hücre sayı ve yüzdesi de işçi grubunda kontroller ile kıyaslandığında anlamlı olarak artmış bulunmuştur. İşçi grubumuzun B lenfosit, yardımcı ve baskılayıcı T lenfosit yüzde ve sayıları, yardımcı T / baskılayıcı T oranı kontrollerden farklı bulunmamıştır.

Formaldehit temasının lenfosit alt gruplarına etkilerini inceleyen çalışmalar son derece azdır. Thrasher ve diğ. (197) ortama formaldehit salan evlerde yaşayanlarda T ve B lenfositlerinin azaldığını, Rodriguez ve diğ. (210) ve Ying ve diğ. (211) anatomi öğrencilerinde B hücrelerinin arttığını, T, yardımcı T, baskılayıcı T hücre sayısının azaldığını ve T_y/T_s oranının arttığını bildirmişlerdir. Bulgularımız uçucu kimyasal madde üretimi esnasında yüksek düzeyde formaldehite maruz kalan kadın işçilerdeki T hücre yüzdesinin arttığını ancak doğal öldürücü hücre reseptör ekspresyonunun bozulduğunu gösteren Celis ve diğerlerinin (212) çalışmasıyla ve Madison ve diğ. (213) tarafından bildirilen üre-formaldehit reçine aracılığı ile yüksek miktarda formaldehite maruz kalmış işçilerde yüzde ve mutlak T hücre sayısının

arttığı ancak Ty, Ts mutlak sayılarının ve Ty/Ts oranının değişmediği bulgusuyla uyum göstermektedir.

Diğer taraftan çalışmamızda incelenen 46 işçinin TNF- α düzeyleri kontrollere kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Pro-inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düzeyi ve formaldehit ilişkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamız hücresel immünite ve immün sistem değerlendirilmesinde önemli sitokinlerden biri olan TNF- α düzeylerine formaldehitin etkisini saptaması açısından önemlidir. İşçi grubumuzda saptanan mutlak lenfosit sayısı, T hücre yüzde ve sayısı, doğal öldürücü hücre yüzde ve sayısının ayrıca TNF- α düzeylerinin arttığı bulguları düşük düzeylerde (ortalama 0.2 ppm) formaldehit maruziyetinin hücrel aktivasyona neden olabileceğini ve hücre sataşmasına karşı immün sistemin aktive olduğunu destekler görülmektedir.

İşçi grubumuzun Ig G ve Ig M düzeylerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Madison ve diğerleri (213) üre-formaldehit reçine içeren ısı tankından 2 ppm'i aşan düzeylerde formaldehite akut temas eden işçilerin Ig G ve Ig M antikor düzeylerini yüksek saptamışlardır. Yüksek formaldehit içeren evlerde yaşayan astımlı çocuklarda da bakteriyel-spesifik Ig G düzeylerinde artma gösterilmiştir (201, 203). Formaldehit maruziyetinin Ig G ve Ig M düzeyleri ile ilişkisine dair literatürde başka bir çalışma bulunmamıştır. Çalışmamız işçilerin uzun süreli düşük düzeyde formaldehit temasının Ig düzeylerine etkilerini incelemesi açısından önemlidir. Literatürde işyerleri teması nedeniyle kronik veya akut formaldehit temasının kompleman proteinlerine ve Ig A düzeylerine etkilerini bildiren çalışma da bulunmamaktadır. İşçi grubumuz kontrol grubu ile kıyaslandığında Ig A, C₃ ve C₄ kompleman düzeyleri açısından aralarında önemli bir fark görülmemiştir. İşçi grubumuzda B lenfosit yüzde ve sayısı değişmediğinden B lenfositlerince Ig G, Ig M ve Ig A tipi antikor yapımının artmadığı ancak Ig G ve Ig M düzeylerinin azaldığı bulunmuştur. Sıçanlarda formaldehit temasının dalakta Ig M üretimini azaltabileceği (218) gösterilmiş ise de insanda bu konu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak 0.2 ppm'in altında formaldehite uzun süreli maruz kalan sunta üretim işçilerinin kanlarında kontrollere kıyasla DNA hasarı gözlenmemiştir. Ancak DNA-katım ürünlerinin tespiti ve p53 gen mutasyonu gibi farklı tekniklerle de konuya açıklık getirilmesi gerekmektedir. İşçilerde çoğu yayınla uyumlu olacak şekilde tek hücre jel elektroforez yöntemiyle DNA tek sarmal kırıkları saptanamamasına karşı bazı immünolojik değişimler gözlenmiş ve işçi grubunun % lenfosit, yüzde ve mutlak T lenfosit, yüzde ve mutlak NK hücre sayısının ve TNF- α değerinin yüksek olduğu bulunmuştur. İşçilerin kontrollere nazaran Ig G ve Ig M düzeyleri de düşük bulunmuştur. İşçilerin öncelikle immünolojik parametreler ve immün aktivasyon açısından izlenmelerinde yarar bulunmaktadır. Diğer taraftan sigara içen işçilerin sigara içmeyen işçilere kıyasla DNA hasarlarının yüksek bulunması, sigaranın “formaldehit” gibi tehlikeli sınıflandırılan pek çok bileşikten daha hasar verici bulgusunu bir kez daha ortaya çıkarmıştır.

KAYNAKLAR

1. Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F. ve diğerleri. (1983). The Merck index. (10th Edition). Rahway, NJ: Merck & Co., Inc.
2. IPCS (1989). The International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria Monographs: Formaldehyde. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm>.
3. Howard, P.H. (1990). Formaldehyde. (Howard, P.H. Ed.) Handbook of Environmental Fate and Exposure Data for Organic Chemicals (s. 342-350). Chelsea, MI: Lewis Publishers.
4. Lewis, R.J. (1993). Hawley's Condensed chemical dictionary. (12th Ed.). New York, NY: Van Nostrand Reinhold Company.
5. NFPA. (1994). National Fire Protection Agency. Fire Protection Guide to Hazardous Materials (s. 49-72). (11th Ed.). Quincy, MA: NFPA.
6. ASTER. (1995). Assessment Tools for the Evaluation of Risk. Ecotoxicity profile. Duluth, MN: Environmental Research Laboratory, U.S. Environmental Protection Agency.
7. HSDB. (1995). Hazardous Substance Data Bank. National Library of Medicine. Bethesda, MD: National Toxicology Information Program.
8. Lide, D.R. ve Frederikse, H.P.R. (1996). CRC Handbook of chemistry and physics: A ready-reference book of chemical and physical data. (77th Ed.). Boca Raton, FL: CRC Press.
9. ATSDR. (1999). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Formaldehyde. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Available: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.html>
10. IPCS (2002). The International Programme on Chemical Safety. Concise International Chemical Assessment Document (CICADS), 40. <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>

11. EPA. (1988d.) U.S. Environmental Protection Agency. Compendium of methods for determination of toxic organic compounds in ambient air. EPA-600/4-89/017.
12. NIOSH. (1989a). National Institute for Occupational Safety and Health Manual of analytical methods. (3rd Ed.). Cincinnati, OH, US: Department of Health and Human Services.
13. Millipore Corporation. (1992). Waters Sep-Pak DNPH-Silica Cartridge. Care and use manual. Milford, MA: Waters Chromatography Publications.
14. Grosjean, E., Williams, E.L.I.I., Grosjean, D. (1993). Ambient levels of formaldehyde and acetaldehyde in Atlanta, Georgia: *Journal of the Air & Waste Management Association*, 43, 469-474.
15. NIOSH. (1994a). National Institute for Occupational Safety and Health. Manual of analytical methods. Method 2541 (4th Ed.). Cincinnati, OH, US: Department of Health and Human Services.
16. NIOSH. (1994b). National Institute for Occupational Safety and Health. Manual of analytical methods. Method 5700 (4th Ed.). Cincinnati, OH, US: Department of Health and Human Services.
17. NIOSH. (2005). Pocket Guide to Chemical Hazards, NIOSH Publication, 149. <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0293.html>
18. Calvert, J.G., Kerr, J.A., Demerjian, K.L. ve McQuigg, R.D. (1972) Photolysis of formaldehyde as a hydrogen atom source in the lower atmosphere. *Science*, 175, 751–752.
19. Moortgat, G.K., Slemr, F., Seiler, W., ve Warneck, P. (1978). Photolysis of formaldehyde: relative quantum yields of H₂O and CO in the wavelength range 270-360 nm. *Chemical Physics Letters*, 54, 444-447.
20. Hampson, R.F. (1980). Chemical kinetic and photochemical data sheets for atmospheric reaction. FAA-EE-80-17.
21. Lowe, D.C., Schmidt, U. ve Ehhalt, D.H. (1980). A new technique for measuring tropospheric formaldehyde. *Geophysical Research Letters*, 7, 825-

828.

22. Calvert, J.G. (1980). The homogeneous chemistry of formaldehyde: generation and destruction within the atmosphere (s.153-190). Washington, DC, Federal Aviation Agency. (FAA-EE-80-20).
23. Thiess, A.M., Hey, W. ve Zeller, H. (1973). [On the toxicology of dichloromethyl ether - Suspicion of carcinogenic effect in man.] *Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz*, 23, 97-102.
24. Nelson, N. (1977) Inhalation carcinogenesis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1, 289-295.
25. Albert, R.E., Sellakumar, A.R., Laskin, S., Kuschner, M., Nelson, N. ve Snyder, C.A. (1982). Gaseous formaldehyde and hydrogen chloride induction of nasal cancer in the rat *Journal of the National Cancer Institute*, 68, 597-603.
26. Sellakumar, A.R., Snyder, C.A., Solomon, J.J. ve Albert, R.E. (1985). Carcinogenicity of formaldehyde and hydrogen chloride in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 81, 401-406.
27. NRC. (1981). National Research Council. Formaldehyde and other aldehydes. USEPA 600/6-82-002.
28. Atkinson, R. ve Pitts, J.N.J. (1978). Kinetics of the reactions of the OH radical with HCHO and CH₃CHO over the temperature range 299-426 K. *The Journal of Chemical Physics*, 68, 3581-3584.
29. Su, F., Calvert, G. ve Shaw, J.H. (1979). Mechanism of the photooxidation of gaseous formaldehyde. *The Journal of Physical Chemistry*, 83, 3185-3191.
30. Dong, S. ve Dasgupta, P.K. (1986). Solubility of gaseous formaldehyde in liquid water and generation of trace standard gaseous formaldehyde. *Environmental Science & Technology*, 20, 637-640.
31. Kumar, S. (1986). Reactive scavenging of pollutants by rain: A modeling approach. *Atmospheric Environment*, 20, 1015-1024.

32. OECD-SIDS. (2002). Organisation for Economic Cooperation and Development-Screening Information Data Set <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/FORMALDEHYDE.pdf>
33. US EPA. (2000). Toxic Release Inventory (TRI).
34. Bufalini, J.J., Gay, B.W., Jr. ve Brubaker, K.L. (1972). Hydrogen peroxide permtion from formaldehyde photooxidation and its presence in urban atmospheres. *Environmental Science & Technology*, 6 (9), 816-821.
35. Lowe, D.C. ve Schmidt, U. (1983). Formaldehyde measurements in the nonurban atmosphere. *Journal of Geophysical Research*, 88, 10844-10858.
36. Lyman, W.J. (1982). Adsorption coefficient for soils and sediments. W.J. Lyman, W.F. Reehl, D.H. Rosenblatt (Ed.). *Handbook of chemical property estimation methods: Environmental Behavior of Organic Compounds* (s.4-33). New York, McGraw-Hill Book Company.
37. Hose, J.E. ve Lightner, D.V. (1980). Absence of formaldehyde residues in Penaeid shrimp exposed to formalin. *Aquaculture*, 21, 197-201.
38. Swann, R.L., Laskowski, D.A., McCall, P.J. ve diğçerleri. (1983). A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol/water partition coefficient, soil sorption constant, water to air ratio, and water solubility. *Residue Reviews*, 85, 17-28.
39. Casanova, M., Heck, H.D., Everitt, J.I., Harrington, W.W. ve Jr.Popp, J.A. (1988). Formaldehyde concentrations in the blood of rhesus monkeys after inhalation exposure. *Food and Chemical Toxicology*, 26, 715-716.
40. Walker, J.F. (1975) Formaldehyde. (3rd Ed.). (s.25-30). Huntington, New York, RE: Krieger Publishing Company,
41. WHO. (1989). World Health Organization. Formaldehyde: Environmental Health Criteria. Geneva, World Health Organization.
42. IARC. (1995). International Agency for Research on Cancer -Summaries & Evaluations. Formaldehyde. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol62/formal.html>.

43. Möhler, K. ve Denbsky, G. (1970). [Determination of formaldehyde in foods.] *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung*, 142, 109.
44. Tsuchiya, K., Hayashi, Y., Onodera, M. ve Hasegawa, T. (1975). Toxicity of formaldehyde in experimental animals - concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde resin in some vegetables. *The Keio Journal of Medicine*, 24, 19-37.
45. Florence, E. ve Milner, D.F. (1981). Determination of free and loosely protein-bound formaldehyde in the tissues of pigs fed formalin-treated skim milk as a protein supplement. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 32, 288-292.
46. Mills, S.C., Sharry, L.F., Cook, L.J. ve Scott, T.W. (1972). Metabolism of [14 C]-formaldehyde when fed to ruminants as an aldehyde- casein-oil complex. *Australian Journal of Biological Sciences*, 25, 807-816.
47. Rehbein, H. (1986). [Formation of formaldehyde in fish products.] *Lebensmittelchemie und Gerichtliche Chemie*, 40, 147-118.
48. Radford, T. ve Dalsis, D.E. (1982). Analysis of formaldehyde in shrimp by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 30, 600-602.
49. Fishbein, L. (1992). Exposure from occupational versus other sources. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 18, 5-16..
50. Egle, J.L. (1972). Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde, and acrolein in the dog. *Archives of Environmental Health*, 25, 119-124.
51. Heck, Hd'A., White, E.L. ve Casanova-Schmitz, M. (1982). Determination of formaldehyde in biological tissues by gas chromatography/mass spectrometry. *Biomedical Mass Spectrometry*, 9, 347-353.
52. Heck, Hd'A., Chin, T.Y. ve Schmitz, M.C. (1983). Distribution of [14C1 formaldehyde in rats after inhalation exposure. J.E. Gibson (Ed.). *Formaldehyde Toxicity*. (s.26-37). Washington, DC: Hemisphere Publishing Corporation.
53. Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, J.A. ve diğerleri. (1983). Nasal cavity

deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposure in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68, 161-176.

54. Casanova-Schmitz, M., Starr, T.B. ve Heck, Hd'A. (1984a). Differentiation between metabolic incorporation and covalent binding in the labeling of macromolecules in the rat nasal mucosa and bone marrow by inhaled [14C]- and [3H] formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 76, 26-44.
55. Casanova, M., Morgan, K.T., Steinhagen, W.H., ve diğerleri. (1991). Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the respiratory tract of Rhesus monkeys: Pharmacokinetics, rat-to-monkey interspecies scaling, and extrapolation to man. *Fundamental and Applied Toxicology*, 17, 409-428.
56. Heck, Hd'A., Casanova-Schmitz, M., Dodd, P.B., Schachter, E.N., Witek, T.J. ve Tosun, T. (1985). Formaldehyde (CH₂D) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 46, 1-3.
57. Eells, J.T., McMartin, K.E., Black, K. ve diğerleri. (1981). Formaldehyde poisoning: Rapid metabolism to formic acid. *Journal of the American Medical Association*, 246:1237-1238.
58. Burkhart, K.K., Kulig, K.W. ve McMartin, K.E. (1990). Formate levels following a formalin ingestion. *Veterinary and Human Toxicology*, 32, 135-137.
59. Jeffcoat, A.R., Chasalow, F. ve Feldman, D.B. (1983). Disposition of [¹⁴C] formaldehyde after topical exposure to rats, guinea pigs, and monkeys. J.E. Gibson (Ed.). *Formaldehyde Toxicity* (s.38-50). Washington, DC, Hemisphere Publishing Corporation.
60. Robbins, J.D., Norred, W.P., Bathija, A. ve diğerleri. (1984). Bioavailability in rabbits of formaldehyde from durablepress textiles. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 14, 453-463.
61. Loden, M. (1986). The in vitro permeability of human skin to benzene, ethylene glycol, formaldehyde, and n-hexane. *Acta Pharmacologica et*

Toxicologica, 58, 382-389.

62. Monticello, T.M., Miller, F.J. ve Morgan, K.T. (1991). Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 111, 409-421.
63. Upreti, R.K., Farooqui, M.Y.H., Ahmed A.E. ve diğerleri. (1987). Toxicokinetics and molecular interaction of [14C]- formaldehyde in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 16, 263-273.
64. Swenberg, J.A., Gross, E.A., Martin, J. ve Popp, J.A. (1983). Mechanism of formaldehyde toxicity. J.E. Gibson (Ed.). *Formaldehyde Toxicity* (s.132-147). Washington, DC: Hemisphere Publishing,
65. Heck, H.D'A. ve Casanova-Schmitz, M. (1984) The relevance of disposition studies to the toxicology of formaldehyde. *Chemical Industry Institute of Toxicology, Applications of Mechanistic Data in Toxicology/Risk Assessment*, 4 (5), 1-6.
66. Malorny, G., Rietbrock, N. ve Schneider, M. (1965) [Oxidation of formaldehyde to formic acid in blood, a contribution to formaldehyde metabolism.] *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 250, 419-436.
67. Bolt, H.M. (1987). Experimental toxicology of formaldehyde. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 113, 305-309.
68. Hutson, D.H. (1970). Mechanisms of biotransformation. D.E. Hathway, (Ed.). *Foreign Compound Metabolism in Mammals* (s.314-395). London: The Chemical Society.
69. Dahl, A.R. ve Hadley, W.M. (1983). Formaldehyde production promoted by rat nasal cytochrome P-450-dependent monooxygenases with nasal decongestants, essences, solvents, air pollutants, nicotine, and cocaine as substrates. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 67, 200-205.
70. Strittmatter, P. ve Ball, E.G. (1955). Formaldehyde dehydrogenase, a

glutathione-dependent enzyme system. *The Journal of Biological Chemistry*, 213, 445-461.

71. Casanova, M. ve Heck, Hd'A. (1987). Further studies of the metabolic incorporation and covalent binding of inhaled [3H]- and [14C] formaldehyde in Fischer-344 rats: Effects of glutathione depletion. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 89, 105-121.
72. Lam, C-W., Casanova, M. ve Heck, Hd'A. (1985). Depletion of nasal mucosal glutathione by acrolein and enhancement of formaldehyde-induced DNA-protein cross-linking by simultaneous exposure to acrolein. *Archives of Toxicology*, 58, 67-71.
73. Kallen, R.G. ve Jencks, W.P. (1966). The mechanism of the condensation of formaldehyde with tetrahydrofolic acid. *The Journal of Biological Chemistry*, 241, 5851-5863.
74. Casanova-Schmitz, M., Raymond, M.D. ve Heck, H d'A. (1984b). Oxidation of formaldehyde and acetaldehyde by NAD⁺-dependent dehydrogenases in rat nasal mucosal homogenates. *Biochemical Pharmacology*, 33, 1137-1142.
75. Cooper, J.R. ve Kini, M.M. (1962). Biochemical aspects of methanol poisoning. *Biochemical Pharmacology*, 11, 405-416.
76. Heck, Hd'A., Casanova, M. ve Starr, T.B. (1990). Formaldehyde toxicity - new understanding. *Critical Reviews in Toxicology*, 20, 397-426.
77. Galli, C.L., Ragusa C., Resmini, P. ve Marinovich, M. (1983). Toxicological evaluation in rats and mice of the ingestion of a cheese made from milk with added formaldehyde. *Food and Chemical Toxicology*, 21, 313-317.
78. Rietbrock, N. (1969). Kinetics and pathwats of methanol metabolism. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 263, 88-105.
79. McMartin, K.E., Martin-Amat, G., Noker, P.E. ve Tephly, T.R. (1979) Lack of role for formaldehyde in methanol poisoning in the monkey. *Biochemical Pharmacology*, 28, 645-649.

80. Stratemann, K., Brecht, W., Herken, W. ve Rietbrock, N. (1968) The folate content as a limiting factor for formate detoxication and methanol metabolism. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Pharmakologie*, 260, 208-209.
81. Johansson, E.B. ve Tjalve H. (1978). The distribution of [14C] dimethylnitrosamine in mice. Autoradiographic studies in mice with inhibited and noninhibited dimethylnitrosamine metabolism and a comparison with the distribution of [14C] formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 45, 565-575.
82. Neely, W.B. (1964). The metabolic fate of formaldehyde-14C intraperitoneally administered to the rat. *Biochemical Pharmacology*, 13, 1137-1142.
83. Billings, R.E., Ku, R.H., Brower, M.E., Dallas, C.E. ve Theiss, J.C. (1984) Disposition of formaldehyde (CH₂O) in mice. *Toxicologist*, 4, 29.
84. Keefer, L.K., Streeter, A.J., Leung, L.Y., Perry, W.C., Hu, HS-W. ve Baillie, T.A. (1987). Pharmacokinetic and deuterium isotope effect studies on the metabolism of formaldehyde and formate to carbon dioxide in rats *in vivo*. *Drug Metabolism and Disposition*, 15, 300-304.
85. Bhatt, H.S., Lober, S.B. ve Combes, B. (1988). Effect of glutathione depletion on aminopyrine and formaldehyde metabolism. *Biochemical Pharmacology*, 37, 1581-1589.
86. Barry, J.L. ve Tome, D. (1991). Formaldehyde content of milk in goats fed formaldehyde-treated soybean oilmeal. *Food Additives and Contaminants*, 8, 633-640.
87. Buckley, K.E., Fisher, L.J. ve Mackay, V.G. (1988). Levels of formaldehyde in milk, blood, and tissues of dairy cows and calves consuming formalin-treated whey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 36, 1146-1150.
88. Bringmann, G. ve Kühn, R. (1960). [Comparative toxicological findings in water-bacteria.]. *Gesundheits-Ingenieur.*, 11, 337.

89. Dennis, C. ve Gaunt, H. (1974). Effect of formaldehyde on fungi from broiler houses. *Journal of Applied Bacteriology*, 37, 595-601.
90. Bringmann, G. ve Kühn, R. (1980b). [Determination of the harmful effect on protozoa of substances endangering water quality. II. Bacteria-consuming ciliates.] *Zeitschrift für Wasser und Abwasser Forschung*, 1, 26-31.
91. Sneh, B., Katan, J. ve Abdul-Raziq, A. (1983) Chemical control of soil-borne pathogens in tuff medium for strawberry cultivation. *Pesticide Science*, 14, 119-122.
92. Helms, D.R. (1967) Use of formalin for selective control of tadpoles in the presence of fishes. *The Progressive Fish-Culturist*, 29, 43-47.
93. Bills, D., Marking, L. ve Chandler, H.Jr. (1977) Investigation in fish control. 73. Formalin: Its toxicity to nontarget aquatic organisms, persistence and counteraction (s.1-7). Washington, DC, US: Department of the Interior, Fish and Wildlife Service.
94. Siddons, R.C., Beever, D.E. ve Kaiser, A.G. (1982). Evaluation of the effect of formic-acid and level of formaldehyde application before ensiling on silage protein degradability. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 33, 609-613.
95. Rakhmatulina, Z.A., Stepanov, A.L. ve Khomyakov, D.M. (1984). [Intensity of biological processes in soil and plant productivity as functions of forms and doses of mineral fertilizers.] *Dokl. Vses. ord. lenina ord. tr. krasnogo znameniy Akad. S-KH Nauk. lenina*, 10, 46- 48.
96. Lebedeva, L.A., Egorova, E.V. ve Rakhmatullina, Z.A. (1985). [Nitrogen and carbohydrate metabolism in barley plants during use of various forms of nitrogen fertilizers.] *Biol. Nauk*, 10, 97-101.
97. IRIS. (1995). Integrated Risk Information System. Online. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH.
98. Schachter, E.N., Witek, Jr.T.J., Tosun, T. ve diğerleri. (1986). A study of

respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in health subjects. *Archives of Environmental Health*, 41, 229-239.

99. Witek, T.J., Schachter, E.N., Tosun, T. ve diğerleri. (1986). Controlled human studies on the pulmonary effects of indoor air pollution: Experiences with sulfur dioxide and formaldehyde. *Environment International*, 12, 129-135.
100. Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R. ve diğerleri. (1987). Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 37, 919-924.
101. Witek, T.J.J., Schachter, E.N., Tosun, T. ve diğerleri. (1987). An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: Lung function, symptoms, and airway reactivity. *Archives of Environmental Health*, 42, 230-237.
102. Morgan, K.T., Jiang, X.Z., Starr, T.B. ve Kerns, W.D. (1986c). More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82, 264-271.
103. Sauder, L.R., Chatham, M.D., Green, D.J. ve diğerleri. (1986). Acute pulmonary response to formaldehyde exposure in healthy nonsmokers. *Journal of Occupational Medicine*, 28, 420-424.
104. Sauder, L.R., Green, D.J., Chatham, M.D. ve diğerleri. (1987). Acute pulmonary response of asthmatics to 3.0 ppm formaldehyde. *Toxicology and Industrial Health*, 3, 569-577.
105. Harving, H., Korsgaard, J., Pederson, O.F. Mølhav L. ve Dahl R. (1990). Pulmonary function and bronchial reactivity, in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung*, 168, 15-21.
106. Frigas, E., Filley, W.V. ve Reed, C.E. (1984). Bronchial challenge with formaldehyde gas: lack of bronchoconstriction in 13 patients suspected of having formaldehyde-induced asthma. *Mayo Clinic Proceedings*, 59, 295-299.

107. Nordman, H., Keskinen, H. ve Tuppurainen, M. (1985). Formaldehyde asthma-Rare or overlooked? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 75, 91-99.
108. Grammer, L. C. ve diğerleri. (1993) Evaluation of a worker with possible formaldehyde-induced asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 92, 29-33.
109. Reed, C.E. ve Frigas, E. (1984). Does formaldehyde cause allergic respiratory disease? R.B. Gammage, S.V. Kaye, V.A. Jacobs (Ed.). *Indoor air and human health* (s. 379-386). Chelsea, MI: Lewis Publishers, Inc.
110. Harving, H., Korsgaard, J., Dahl, R. ve diğerleri. (1986). Low concentrations of formaldehyde in bronchial asthma: a study of exposure under controlled conditions. *British Medical Journal*, 293, 310.
111. Green, D.J., Sauder, L.R., Kulle, T.J. ve Bascom, R. (1987). Acute response to 3.0 ppm formaldehyde in exercising healthy nonsmokers and asthmatics. *American Review of Respiratory Disease*, 135, 1261-1266.
112. Green, D.J., Bascom, R., Healey, E.M., Hebel, J.R., Sauder, L.R. ve Kulle, T.J. (1989). Acute pulmonary response in healthy, nonsmoking adults to inhalation of formaldehyde and carbon. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 28, 261-275.
113. Andersen, I. ve Mølhave, L. (1983). Controlled human studies with formaldehyde. J.E. Gibson (Ed.). *Formaldehyde Toxicity* (s.155-165). Washington, DC, Hemisphere Publishing.
114. Kulle, T.J. (1993). Acute odor and irritation response in healthy nonsmokers with formaldehyde exposure. *Inhalation Toxicology*, 5, 323-332.
115. Pazdrak K, Górski P, Krakowiak A. ve Ruta U (1993). Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 64, 515-519.
116. Gannon, P.F.G., Campbells, M., O'Hickey, S.P. ve diğerleri. (1995). Occupational asthma due to glutaraldehyde and formaldehyde in endoscopy

and x ray departments. *Thorax*, 50, 156-159.

117. Krzyzanowski, M., Quackenboss, J.J. ve Lebowitz, M.D. (1990). Chronic respiratory effects of indoor formaldehyde exposure. *Environmental Research*, 52, 117-125.
118. Saldiva, P.H.N., do Rio Caldera, M.P., Massad, E. ve diğerleri. (1985). Effects of formaldehyde and acetaldehyde inhalation on rat pulmonary mechanics. *Journal of Applied Toxicology*, 5, 288-292.
119. Swiecichowski, A.L., Long, K.J., Miller, M.L. ve diğerleri. (1993). Formaldehyde-induced airway hyperreactivity in vivo and ex vivo in guinea pigs. *Environmental Research*, 61, 185-199.
120. Khamgaonkar, M.B. ve Fulare, M.B. (1991). Pulmonary effects of formaldehyde exposure - an environmentalepidemiological study. *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*, 33, 9-13.
121. Alexandersson, R. ve Hedenstierna, G. (1989). Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: A prospective study. *Archives of Environmental Health*, 44, 5-11.
122. Horvath, E.P., Anderson, H., Pierce, W.E. ve diğerleri. (1988). Effects of formaldehyde on the mucous membranes and lungs: A study of an industrial population. *Journal of the American Medical Association*, 259, 701-707.
123. Holness, D.L. ve Nethercott, J.R. (1989). Health status of funeral service workers exposed to formaldehyde. *Archives of Environmental Health*, 44, 222-228,
124. Monteiro-Riviere, N.A., Popp, J.A. (1986). Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundamental and Applied Toxicology*, 6, 251-262.
125. Cassee, R. ve Feron, V.J. (1994). Biochemical and histopathological changes in nasal epithelium of rats after 3-day intermittent exposure to formaldehyde and ozone alone or in combination. *Toxicology Letters*, 72, 257-268.
126. Wilmer, J.W.G., Woutersen, R.A., Appelman, L.M. ve diğerleri. (1987).

Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Journal of Applied Toxicology*, 7, 15-16.

127. Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W. ve diğerleri. (1987). Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 7, 43-49.
128. Bhalla, D.K., Mahavni, V., Nguyen, T. ve diğerleri. (1991). Effects of acute exposure to formaldehyde on surfacemorphology of nasal epithelia in rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 33, 171-188.
129. Morgan, K.T., Gross, E.A. ve Patterson, D.L. (1986b). Distribution, progression, and recovery of acute formaldehyde-induced inhibition of nasal mucociliary function in F-344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 86, 448-456.
130. Wilmer, J.W., Woutersen, R.A., Appelman, L.M. ve diğerleri (1989). Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicology Letters*, 47, 287-293.
131. Rusch, G.M., Clary, J.J., Rinehart, W.E. ve Bolte, H.F. (1983). A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat and hamster. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 68, 329-343.
132. Kerns, W.D., Pavkov, K.L., Donofrio, D.J., Gralla, E.J., Swenberg, J.A. (1983). Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Research*, 43, 4382-4392.
133. Monticello, T.M., Morgan, K.T., Everitt, J.I. ve diğerleri. (1989). Effects of formaldehyde gas on the respiratory tract of rhesus monkeys. Pathology and cell proliferation. *American Journal of Pathology*, 134, 515-527.
134. Maronpot, R.R., Miller, R.A., Clarke, W.J. ve diğerleri. (1986). Toxicity of formaldehyde vapor in B6C3F1 mice exposed for 13 weeks. *Toxicology*, 41, 253-266.

135. Chang, J.C.F., Steinhagen, H. ve Barrow, C.S. (1981). Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 61, 451-459.
136. Edling, C., Hellquist, H., Odkvist, L. (1988). Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *British Journal of Industrial Medicine*, 45, 761-765.
137. Koppel, C., Baudisch, H., Schneider, V. ve diğerleri. (1990). Suicidal ingestion of formalin with fatal complications. *Intensive Care Medicine*, 16, 212-214.
138. Freestone, J. ve Bentley, A. (1989). Case of formaldehyde poisoning. *British Journal of Pharmacy Practice*, 11, 20-21.
139. Kochhar, R., Nanda, V., Nagi B. ve diğerleri. (1986). Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatrization: Case report. *Human Toxicology*, 5, 381-382.
140. Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J. ve diğerleri. (1988). Evaluation of the oral toxicity of acetaldehyde and formaldehyde in a 4-week drinking-water study in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 26, 447-452.
141. Johannsen, F.R., Levinskas, G.J. ve Tegeris, A.S. (1986). Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. *Toxicology Letters*, 30, 1-6.
142. Vargova, M., Wagnerova, J., Liskova, A. ve diğerleri. (1993). Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 16, 255-275.
143. Soffritti, M., Maltoni, C., Maffei, F. ve Biagi, R. (1989). Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicology and Industrial Health*, 5, 699-730.
144. Tobe, M., Natio, K. ve Kurokawa, Y. (1989). Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56, 79-86.
145. Til, H.P., Woutersen, R.A., Feron, V.J., Hollanders, V.H.M., Faike, H.E. ve Clary, J.J. (1989). Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats.

Food and Chemical Toxicology, 27, 77-87.

146. Hendrick, D.J., Rando, R.J. ve Lane, D.J. (1982). Formaldehyde asthma: Challenge exposure levels and fate after five years. *Journal of Occupational Medicine*, 24, 893-897.
147. Kilburn, K.H., Seidman, B.C. ve Warshaw, B.A. (1985b). Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Archives of Environmental Health*, 40, 229-233.
148. Maurice, F., Rivory, J.P., Larsson, P.H. ve diğerleri. (1986). Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77, 594-597.
149. Appelman, L.M., Woutersen, R.A., Swart, A. ve diğerleri. (1988). One-year inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats with a damaged or undamaged nasal mucosa. *Journal of Applied Toxicology*, 8, 85-90.
150. Tani, T., Kogi, K. ve Horiguchi, Y. (1986). Inhibitory effects of formaldehyde inhalation on the cardiovascular and respiratory systems in unanesthetized rabbits. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 40, 551-559.
151. Strubelt, O., Brasch, H., Pentz, R. ve diğerleri. (1990). Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. *Journal of Toxicology -Clinical Toxicology*, 28, 221-233,
152. Güleç, M., Songur, A., Sahin, S., Ozen, O.A., Sarsilmaz, M. ve Akyol, O. (2006). Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. *Toxicology and Industrial Health*, 22 (3), 117-124.
153. Lin, Z., Luo, W., Li, H. ve Zhang, Y. (2005). The effect of endogenous formaldehyde on the rat aorta endothelial cells. *Toxicology Letters*, 159 (2), 134-143.
154. Cortés, O., Fernández, J., Boj, J.R. ve Canalda, C. (2007). Effect of formaldehyde on rat liver in doses used in pulpotomies. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 31(3), 179-182.

155. Teng, S., Beard, K., Pourahmad, J., Moridani, M., Easson, E., Poon, R. ve O'Brien, P.J. (2001). The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chemico-Biological Interactions*, 130-132 (1-3), 285-296.
156. Gulec, M., Gurel, A. ve Armutcu, F. (2006). Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 290(1-2), 61-67.
157. Patel, K.G., Bhatt, H.V. ve Choudhury, A.R. (2003). Alteration in thyroid after formaldehyde (HCHO) treatment in rats. *Industrial Health*, 41(3), 295-7.
158. Kum, C., Sekkin, S., Kiral, F. ve Akar, F. (2007). Effects of xylene and formaldehyde inhalations on renal oxidative stress and some serum biochemical parameters in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 23 (2), 115-120.
159. Zararsiz, I., Sarsilmaz, M., Tas, U., Kus, I., Meydan, S. ve Ozan, E. (2007). Protective effect of melatonin against formaldehyde-induced kidney damage in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 23(10), 573-579.
160. Nethercott, J.R. ve Holness, D.L. (1988). Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact Dermatitis*, 18, 263-267.
161. Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Johnson, S-J.S., Seidman, B., Sinclair, R., Takaro, T.Jr. (1985a). Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Archives of Environmental Health*, 40, 254-260.
162. Wahlberg, J.E. (1993). Measurement of skin-fold thickness in the guinea pig. Assessment of edemainducing capacity of cutting fluids, acids, alkalis, formalin and dimethyl sulfoxide. *Contact Dermatitis*, 28, 141-145.
163. Iversen, O.H. (1988). Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environment International*, 14, 23-28.
164. Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I. ve diğ erleri. (1980). Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to

formaldehyde vapor. *Cancer Research*, 40, 3398-3402.

165. Ritchie, I.M. ve Lehnen, R.G. (1987). Formaldehyde-related health complaints of residents living in mobile and conventional homes. *American Journal of Public Health*, 77, 323-328.
166. Dinsdale, D., Riley, R.A. ve Verschoyle, R.D. (1993). Pulmonary cytochrome P450 in rats exposed to formaldehyde vapor. *Environmental Research*, 62, 19-27.
167. Krootila, K., Uusitalo, H., Lehtosalo, J.I. ve diğerleri. (1986). Effect of topical chemical irritation on the bloodaqueous barrier of the right eye. *Ophthalmic Research*, 18, 248-252.
168. Feron, V.J., Bruyntjes, J.P., Woutersen, R.A., Immel, H.R. ve Appelman, L.M. (1988). Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Letters*, 39, 101-111.
169. Saillenfait, A.M., Bonnet, P. ve deCeaurreiz, J. (1989). The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food and Chemical Toxicolog*, 27, 545-548.
170. Woutersen, R.A., van Garderen-Hoetmer, A., Bruijntjes, J.P. ve diğerleri. (1989). Nasal tumors in rats after severe injury to the nasal mucosa and prolonged exposure to 10 ppm formaldehyde. *Journal of Applied Toxicology*, 9, 39-46.
171. Dallas, C.E., Badeaux, P., Theiss, J.C. ve diğerleri. (1989). The influence of inhaled formaldehyde on rat lung cytochrome P450. *Environmental Research*, 49, 50-59.
172. Takahashi, M., Hasegawa, R., Furukawa, F., Toyoda, K., Sato, H. ve Hayashi, Y. (1986). Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl- N'nitro-N'nitrosoguanidine. *Japanese journal of Cancer Research*, 77, 118-124.
173. Bach, B., Pedersen, O.F., Molhave, L. (1990). Human performance during

- experimental formaldehyde exposure. *Environment International*, 16, 105-113.
174. Marceaux, J.C., Dilks, L.S. ve Hixson, S. (2008). Neuropsychological effects of formaldehyde use. *Journal of Psychoactive Drugs*, 40 (2), 207-210.
 175. Morgan, K.T., Patterson, D.L. ve Gross, E.A. (1986a). Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 82, 1-13.
 176. Boja, J.W., Nielsen, J.A., Foldvary, E. ve diğerleri. (1985). Acute low-level formaldehyde behavioural and neurochemical toxicity in the rat. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 9, 671-674.
 177. Lee, A.T., Shah, J.J., Li, L., Cheng, Y., Moore, P.K. ve Khanna, S. (2008). A nociceptive-intensity-dependent role for hydrogen sulphide in the formalin model of persistent inflammatory pain. *Neuroscience*, 152 (1), 89-96.
 178. Pitten, F.A., Kramer, A., Herrmann, K., Bremer, J. ve Koch, S. (2000). Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathology, Research and Practice*, 196 (3), 193-198.
 179. Zararsiz, I., Kus, I., Akpolat, N., Songur, A., Ogeturk, M. ve Sarsilmaz, M. (2006). Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. *Cell Biochemistry and Function*, 24 (3), 237-244.
 180. Zararsiz, I., Kus, I., Ogeturk, M., Akpolat, N., Kose, E., Meydan, S. ve Sarsilmaz, M. (2007). Melatonin prevents formaldehyde-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rats: an immunohistochemical and biochemical study. *Cell Biochemistry and Function*, 25 (4), 413-418.
 181. IARC. (2006). International Agency for Research on Cancer - Summaries & Evaluations. IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 88, 1-478.
[http://www.inchem.org/documents/iarc/vol88/volume 88.pdf](http://www.inchem.org/documents/iarc/vol88/volume%2088.pdf)
 182. Thrasher, J.D. ve Kilburn, K.H. (2001). Embryo toxicity and teratogenicity

of formaldehyde. *Archives of Environmental Health*, 56 (4), 300-311.

183. Woodbury, M.A. ve Zenz, C. (1983). Formaldehyde in the home environment: prenatal and infant exposures. J.E. Gibson (Ed.). *Formaldehyde Toxicity* (s.203-211). New York: Hemisphere Publishing Corporation.
184. John, E.M., Savitz, D.A. ve Shy, C.M. (1994). Spontaneous abortions among cosmetologists. *Epidemiology*, 5, 145-155.
185. Taskien, H.K., Kyyronen, P., Sallmen, M. ve diğerleri. (1999). Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine*, 36, 206-212.
186. Cassidy, S.L., Dix, K.M. ve Jenkins, T. (1983). Evaluation of a testicular sperm head counting technique using rats exposed to dimethoxyethyl phthalate (DMEP), glycerol alpha-monochlorohydrin (GMCH), epichlorohydrin (ECH), formaldehyde (FA), or methyl methanesulphonate (MMS). *Archives of Toxicology*, 53, 71-78.
187. Odeigah, P.G.C. (1997). Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutation Research*, 389, 141-148.
188. Majunder, P.K. ve Kumar, V.L. (1995). Inhibitory effects of formaldehyde on reproductive system of male rats. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 39, 80-82.
189. Zhou, D., Qiu, D.S., Zhang, J., Tian, H. ve Wang, H-X. (2006). The protective effect of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian Journal of Andrology*, 8 (5), 584-588.
190. Marks, T.A., Worthy, W.C. ve Staples, R.E. (1980). Influence of formaldehyde and Sonacide (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology*, 22, 51-58.
191. Seidenberg, J.M. ve Becker, R.A. (1987). A summary of the results of 55 chemicals screened for developmental toxicity in mice. *Teratogenesis*,

Carcinogenesis, Mutagenesis, 7, 17-28.

192. Martin, W.J. (1990). A teratology study of inhaled formaldehyde in the rat. *Reproductive Toxicology*, 4, 237-239.
193. Saillenfait, A.M., Bonnet, P. ve de Ceaurriz, J. (1989) The effects of maternally inhaled formaldehyde on embryonal and foetal development in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 8, 545-548.
194. Aslan, H., Songur, A., Tunc, A.T., Ozen, O.A., Bas, O., Yagmurca, M. ve diğ erleri. (2006). Effects of formaldehyde exposure on granule cell number and volume of dentate gyrus: a histopathological and stereological study. *Brain Research*, 1122 (1), 191-200.
195. Dykewicz, M.S., Patterson, R., Cugell, D.W., Harris, K.E. ve Wu, A.F. (1991). Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 87, 48-57.
196. Grammar, L.C., Harris, K.E., Shaughnessy, M.A. ve diğ erleri. (1990). Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 86, 177-181.
197. Thrasher, J.D., Wojdani, A., Cheung, G. ve diğ erleri. (1987). Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes. *Archives of Environmental Health*, 42, 347-350.
198. Thrasher, J.D., Broughton, A. ve Madison, R. (1990). Immune activation and autoantibodies in humans with long-term inhalation exposure to formaldehyde. *Archives of Environmental Health*, 45, 217-223.
199. Doi, S., Suzuki, S., Morishita, M., Yamada, M., Kanda, Y., Torii, S. ve Sakamoto, T. (2003). The prevalence of Ig E sensitization to formaldehyde in asthmatic children. *Allergy*, 58, 668-671.
200. Wantke, F., Demmer, C.M., Tappler, P., Götz, M., ve Jarisch, R. (1996).

Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clinical and Experimental Allergy*, 26 (3), 276-280.

201. Franklin, P.J. (2007). Indoor air quality and respiratory health of children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 8, 281-286.
202. Baba, K., Yagi, T., Niwa, S. ve diğerleri. (2000). Measurement of formaldehyde-specific IgE antibodies in adult asthmatics. *Allergy*, 49, 404-411.
203. Erdei, E., Bobvos, J., Brózik, M., Páldy, A., Farkas, I., Vaskövi, E. ve Rudnai, P. (2003). Indoor air pollutants and immune biomarkers among Hungarian asthmatic children. *Archives of Environmental Health*, 58 (6), 337-47.
204. Haïkel, Y., Braun, J.J., Zana, H., Boukari, A., de Blay, F. ve Pauli, G. (2000). Anaphylactic shock during endodontic treatment due to allergy to formaldehyde in a root canal sealant. *Journal of Endodontics*, 26 (9), 529-531.
205. Lim, S.W., Smith, W., Glis, D. ve Kette, F. (2006). Ig E-mediated allergy to formaldehyde from topical application. *Contact Dermatitis*, 54, 230.
206. Tas, E., Pletscher, M. ve Bircher, A.J. (2002). IgE-mediated urticaria from formaldehyde in a dental root canal compound. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 12 (2), 130-133.
207. Vandenplas, O., Fievez, P., Delwiche, J.P., Boulanger, J. ve Thimpont, J. (2004). Persistent asthma following accidental exposure to formaldehyde. *Allergy*, 59, 115-116.
208. Wantke, F., Focke, M., Hemmer, W., Bracun, R., Wolf-Abdolvahab, Götz, M. ve diğerleri. (2000). Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students, *Allergy*, 55, 84-87.
209. Schwenka, M., Sack, U., Esser, C. ve Klein R. (2007). Diagnostic relevance of the determination of lymphocyte subpopulations in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 210,

177-198.

210. Rodriguez, J.W., Kirlin, W.G., Wirsiy, Y.G., Matheravidathu, S., Hodge, T.W. ve Urso, P. (1999). Maternal exposure to benzo[a]pyrene alters development of T lymphocytes in offspring. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 21, 379-396.
211. Ying, C.J., Ye, X.L., Xie, H., Yan, W.S., Zhao, W.Y., Xia, T. ve Yin, S.Y. (1999). Lymphocyte subsets and sister-chromatid exchanges in the students exposed to formaldehyde vapor *Biomedical and Environmental Sciences*, 12, 88-94.
212. Celis, R., Feria-Velasco, A., Bravo-Cuellar, A., Hicks-Gomez, J.J., Garcia-Iglesias, T. ve diğerleri. (2008). Expression of NK cells activation receptors after occupational exposure to toxics a preliminary study. *Immunology Letters*, 118, 125-131.
213. Madison, R.E., Broughton, A. ve Thrasher, D. (1991). Immunologic biomarkers associated with an acute exposure to exothermic byproducts of a ureaformaldehyde spill. *Environmental Health Perspectives*, 94, 219-223.
214. Gorski, P., Tarkowski, M., Krakowiak, A. ve diğerleri. (1992). Neutrophil chemiluminescence following exposure to formaldehyde in healthy subjects and in patients with contact dermatitis. *Allergologia et Immunopathologia*, 20, 20-23.
215. Adams, D.O., Hamilton, T.A., Lauer, L.D. ve diğerleri. (1987). The effect of formaldehyde exposure upon the mononuclear phagocyte system of mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88, 165-174.
216. Dean, J.H., Lauder, L.D., House, R.V., Murray MJ, Stillman WS, Irons RD ve diğerleri. (1984). Studies of immune function and host resistance B6C3CLF1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 72, 519-529,
217. Holmstrom, M., Rynnel-Dagoo, B. ve Wilhelmsson, B. (1989b). Antibody production in rats after long-term exposure to formaldehyde. *Toxicology and*

Applied Pharmacology, 100, 328-333.

218. Golalipour, M.J., Kord, H., Ghafari, S., Gharrafi, A.M., Davarian, A., Fazeli, S.A. ve Azarhoush, R. (2008). Morphometric alterations of the rat spleen following formaldehyde exposure. *Folia Morphologica (Warsz)*, 67 (1), 19-23.
219. Sadakane, K., Takano, H., Ichinose, T., Yanagisawa, R. ve Shibamoto, T. (2002). Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 21 (3), 267-276.
220. Kita, T., Fujimura, M., Myou, S., Ishiura, Y., Abo, M.N. Katayama., N. ve diğ erleri (2003). Potentiation of allergic bronchoconstriction by repeated exposure to formaldehyde in guinea-pigs in vivo. *Clinical and Experimental Allergy*, 33, 1747-1753.
221. Fujimaki, H., Kurokawa, Y., Kunugita, N., Kikuchi, M., Sato, F. ve Arashidani, K. (2004). Differential immunogenic and neurogenic inflammatory responses in an allergic Mouse model exposed to low level of formaldehyde. *Toxicology*, 197, 1-13.
222. Gu, Y.H., Fujimiya, Y. ve Kunugita, N. (2008). Long-term exposure to gaseous formaldehyde promotes allergen-specific IgE-mediated immune responses in a murine model. *Human & Experimental Toxicology*, 27, 37-43.
223. Sasaki, Y., Ohtani, T., Ito, Y., Mizuashi, M., Nakagawa, S., Furukawa, T., Horii, A. ve Aiba, S. (2009). Molecular events in human T cells treated with diesel exhaust particles or formaldehyde that underlies their diminished interferon-gamma and interleukin-10 production. *International Archives of Allergy and Immunology*, 148 (3), 239-250.
224. Balharry, D., Sexton, K. ve B' eruB' e, K.A. (2008). An in vitro approach to assess the toxicity of inhaled tobacco smoke components: Nicotine, cadmium, formaldehyde and urethane. *Toxicology*, 244, 66-76.
225. Boyman, O., Purton, J.F., Surh, C.D. ve Sprent, J. (2007). Cytokines and T-cell homeostasis. *Current Opinion in Immunology*, 19, 320-326.

226. Thompson, C.M., Subramaniam, R.P. ve Grafström, R.C. (2008). Mechanistic and dose considerations of supporting adverse pulmonary physiology in response to formaldehyde. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233, 355-359.
227. Im, H., Oh, E., Mun, J., Khim, J.Y., Lee, E., Kang, H.S. ve diğerleri. (2006). Evaluation of toxicological monitoring markers using proteomic analysis in rats exposed to formaldehyde. *Journal of Proteome Research*, 5, 1354-1366.
228. Jung, W.W., Kim, E.M., Lee, E.H., Yun, H.J., Ju, H.R., Jeong, M.J. ve diğerleri. (2007). Formaldehyde exposure induces airway inflammation by increasing eosinophil infiltrations through the regulation of reactive oxygen species production. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 24, 174–182.
229. Fujii, K., Tsuji, K., Matsuura, H., Okazaki, F., Takahashi, S., Arata, J. ve diğerleri. (2005). Effect of formaldehyde gas exposure in a murine allergic contact hypersensitivity model. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 27, 163-75.
230. Orsière, T., Sari-Minodier, I., Iarmarcovai, G. ve Botta, A. (2006). Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutation Research*, 605 (1-2), 30-41.
231. Schmid, O. ve Speit, G. (2007). Genotoxic effects induced by formaldehyde in human blood and implications for the interpretation of biomonitoring studies. *Mutagenesis*, 22, 69-74.
232. Pfuhler, S. ve Wolf, H.U. (1996). Detection of DNA-crosslinking agents with the alkaline comet assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 27, 196-201.
233. Schmid, E., Googelmann, W. ve Bauchinger, M. (1986). Formaldehyde-induced cytotoxic, genotoxic and mutagenic response in human lymphocytes and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis*, 1, 427-431.
234. Kreiger, R.A. ve Garry, V.F. (1983). Formaldehyde-induced cytotoxicity and

- sister-chromatid exchanges in human lymphocyte cultures. *Mutation Research*, 120, 51-55.
235. Merk, O. ve Speit, G. (1998). Significance of Formaldehyde-Induced DNA-Protein Crosslinks for Mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 32, 260-268.
 236. Speit G. ve Merk O. (2002). Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells. *Mutagenesis*, 17 (3), 183-187.
 237. Barker, S., Weinfeld, M. ve Murray, D. (2005). DNA-protein cross-links: their induction, repair, and biological consequences. *Mutation Research*, 589, 111-135.
 238. Yager, J.W., Cohn, K.L., Spear, R.C. ve diğerleri. (1986). Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutation Research*, 174, 135-139.
 239. Neri, M., Bonassi, S., Knudsen, L.E., Sram, R.J., Holland, N., Ugolini, D. ve Merlo, D.F. (2006). Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues. *Mutation Research*, 612 (1), 1-13.
 240. Shaham, J., Gurvich, R. ve Kaufman, Z. (2002). Sister chromatid exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutation Research*, 524, 115-123.
 241. Chebotarev, A.N., Titenko, N.V., Selezneva, T.G. ve diğerleri. (1986). Comparison of the chromosome aberrations, sister chromatid exchanges, and unscheduled DNA synthesis when evaluating the mutagenicity of environmental factors. *Cytology and Genetics*, 20, 21-26.
 242. Dallas, C.E., Scott, M.J., Ward, J.B.Jr. ve Theiss, J.C. (1992). Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde inhalation. *Journal of Applied Toxicology*, 12 (3), 199-203.
 243. Rithidech, K., Au, W.W., Ramanujam, V.M.S. ve diğerleri. (1987). Induction

of chromosome aberrations in lymphocytes of mice after subchronic exposure to benzene. *Mutation Research*, 188, 135-140.

244. Ballarin, C., Sarto, F., Giacomelli, L., Bartolucci, G.B. ve Clonfero, E. (1992) Micronucleated cells in nasal mucosa of formaldehyde-exposed workers. *Mutation Research*, 280, 1-7.
245. Casanova, M., Deyo, D.F. ve Heck, H.d'A. (1989a). Covalent binding of inhaled formaldehyde to DNA in the nasal mucosa of Fisher 344 rats: Analysis of formaldehyde and DNA by HPLC and provisional pharmacokinetic interpretations. *Fundamental and Applied Toxicology*, 12, 397-417.
246. Casanova, M., Deyo, D.F. ve Heck, Hd'A. (1992). Dichloromethane (methylene chloride): Metabolism to formaldehyde and formation of DNA-protein cross links in B6C3F1 mice and Syrian golden hamsters. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 114, 162-165.
247. Shaham, J., Bomstein, Y., Meltzer, A. ve diğerleri. (1996a). DNA-protein crosslinks, a biomarker of exposure to formaldehyde-in vitro and in vivo studies. *Carcinogenesis*, 17, 121-125.
248. Recio, L., Sisk, S., Pluta, L. ve diğerleri. (1992). p53 mutations in formaldehyde-induced nasal squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Research*, 52, 6113-6116.
249. Shaham, J., Bomstein, Y., Gurvich, R., Rashkovsky, M. ve Kaufman, Z. (2003). DNA-protein crosslinks and p53 protein expression in relation to occupational exposure to formaldehyde. *Occupational and Environmental Medicine*, 60, 403-409.
250. Kligerman, A.D., Phelps, M.C. ve Erexson, G.L. (1984). Cytogenetic analysis of lymphocytes from rats following formaldehyde inhalation. *Toxicology Letters*, 21 (3), 241-246.
251. Natarajan, A.T., Darroudi, F., Bussman, C.J.M. ve diğerleri. (1983). Evaluation of the mutagenicity of formaldehyde in mammalian cytogenetic

assays in vivo and in vitro. *Mutation Research*, 122, 355-360.

252. Thomson, E.J., Shackleton, S. ve Harrington, J.M. (1984). Chromosome aberrations and sister-chromatid exchange frequencies in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutation Research*, 141, 89-93.
253. Connor, T.H., Theiss, J.C., Hanna, H.A. ve diğerleri. (1985a). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicology Letters*, 25, 33-40.
254. Connor, T.H., Barrie, M.D., Theiss, J.C. ve diğerleri. (1983). Mutagenicity of formalin in the Ames assay. *Mutation Research*, 119, 145-149.
255. Donovan, S.M., Krahn, D.F., Stewart, J.A. ve diğerleri. (1983). Mutagenic activities of formaldehyde (HCHO) and hexamethylphosphoramide (HMPA) in reverse and forward Salmonella typhimurium mutation assays [Abstract]. *Environmental Mutagenesis*, 5, 476.
256. Glass, L.R., Connor, T.H., Theiss, J.C. ve diğerleri. (1986). Genotoxic evaluation of the offgassing products of particle board. *Toxicology Letters*, 31, 75-83.
257. Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K. ve diğerleri. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5, 3-142.
258. Takahashi, K., Morita, T. ve Kawazoe, Y. (1985). Mutagenic characteristics of formaldehyde on bacterial systems. *Mutation Research*, 156, 153-161.
259. Crosby, R.M., Richardson, K.K., Craft, T.R., Benforado, K.B., Liber, H.L. ve Skopek, T.R. (1988). Molecular analysis of formaldehyde-induced mutations in human lymphoblasts and E. coli. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 12, 155-166.
260. Liber, H.L., Benforado, K., Crosby, R.M. ve diğerleri. (1989). Formaldehyde-induced and spontaneous alterations in human hprt DNA sequence and mRNA expression. *Mutation Research*, 226, 31-37.
261. Speit, G., Schmid, O., Neuss, S. ve Schütz, P. (2008). Genotoxic effects of

- formaldehyde in the human lung cell line A549 and in primary human nasal epithelial cells. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49 (4), 300-307.
262. Speit, G., Schütz, P., Högel, J. ve Schmid, O. (2007). Characterization of the genotoxic potential of formaldehyde in V79 cells. *Mutagenesis*, 22(6), 387-394.
 263. Speit, G., Neuss, S., Schütz, P., Fröhler-Keller, M. ve Schmid, O. (2008). The genotoxic potential of glutaraldehyde in mammalian cells in vitro in comparison with formaldehyde. *Mutation Research*, 649 (1-2), 146-154.
 264. Speit, G. ve Schmid, O. (2006). Local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated epithelial cells. *Mutation Research*, 613 (1), 1-9.
 265. Migliore, L., Ventura, L., Barale, R., Loprieno, N., Castellino, S. ve Pulci, R. (1989). Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, 4 (5), 327-234.
 266. Speit, G., Zeller, J., Schmid, O., Elhajouji, A., Ma-Hock, L. ve Neuss, S. (2009). Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutation Research*, 677 (1-2), 76-85.
 267. Costa, S., Coelho, P., Costa, C., Silva, S., Mayan, O., Santos, L.S. ve diğerleri. (2008). Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*, 252 (1-3), 40-48.
 268. Bauchinger, M. ve Schmid, E. (1985). Cytogenetic effects in lymphocytes of formaldehyde workers of a paper factory. *Mutation Research*, 158, 195-199.
 269. Fleig, I., Petri, N., Stocker, W.G. ve diğerleri. (1982). Cytogenetic analyses of blood lymphocytes of workers exposed to formaldehyde in formaldehyde manufacturing and processing. *Journal of Occupational Medicine*, 24, 1009-1012.
 270. Speit, G., Schmid, O., Fröhler-Keller, M., Lang, I. ve Triebig, G. (2007). Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutation*

Research, 627 (2), 129-135.

271. Suruda, A., Schulte, P., Boeniger, M., Hayes, R.B., Livingston, G.K., Steenland, K. ve diğerleri. (1993). Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2 (5), 453-460.
272. Burgaz, S., Erdem, O., Cakmak, G., Erdem, N., Karakaya, A. ve Karakaya, A.E. (2002). Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers*, 7 (2), 151-161.
273. Titenko-Holland, N., Levine, A.J., Smith, M.T., P.J.E. Quintana, P.J.E., Boeniger, M., Hayes, R. ve diğerleri. (1996). Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in situ hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutation Research*, 371, 237-248.
274. Burgaz, S., Cakmak, G., Erdem, O., Yilmaz, M., ve Karakaya, A.E. (2001). Micronuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, 48, 144-147.
275. Ye, X., Yan, W., Xie, H., Zhao, M. ve Ying, C. (2005). Cytogenetic analysis of nasal mucosa cells and lymphocytes from high-level long-term formaldehyde exposed workers and lowlevel short-term exposed waiters, *Mutation Research*, 588, 22-27.
276. Hubal, E.A., Schlosser, P.M., Conolly, R.B. ve Kimbell, J.S. (1997). Comparison of inhaled formaldehyde dosimetry predictions with DNA-protein cross-links measurements in the rat nasal passages. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 143, 47-55.
277. Andersson, M., Agurell, E., Vaghef, H., Bolcsfoldi, G. ve Hellman, B. (2003). Extended-term cultures of human T-lymphocytes and the comet assay: a useful combination when testing for genotoxicity in vitro? *Mutation Research*, 540 (1), 43-55.
278. Frenzilli, G., Bosco, E. ve Barale, R. (2000). Validation of single cell gel

assay in human leukocytes with 18 reference compounds. *Mutation Research*, 468 (2), 93-108.

279. Ross, W.E. ve Shipley, N. (1980). Relationship between DNA damage and survival in formaldehyde-treated mouse cells. *Mutation Research*, 79 (3), 277-283.
280. Harada, K., Hara, K., Wei, C.N., Ohmori, S., Matsushita, O. ve Ueda, A. (2007). Case study of volatile organic compounds in indoor air of a house before and after repair where sick building syndrome occurred. *International journal of Immunopathology and Pharmacology*, 20, 69-74.
281. Liu, Y., Li, C.M., Lu Z., Ding, S., Yang X., ve Mo J. (2006). *Frontiers in Bioscience*, 11, 991-997.
282. Merk, O. ve Gunter Speit, G. (1999). Detection of crosslinks with the Comet assay in rRelationship to genotoxicity and cytotoxicity. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 33, 167-172.
283. Tice, R.R, Yager, J.W., Andrews, A. ve Crecelius, E. (1997). Effect of hepatic methyl donor status on urinary excretion and DNA damage in B6C3F1 mice treated with sodium arsenite. *Mutation Research*, 386, 315-334.
284. Hartmann, A. ve Speit G. (1995). Genotoxic effects of chemicals in the single cell gel (SCG) test with human blood cells in relation to the induction of sister chromatid exchanges (SCE). *Mutation Research*, 346, 49-56.
285. Miyamae, Y., Iwasaki, K., Kinae, N., Tsuda, S., Murakami, M., Tanaka, M. ve Sasaki, Y.F. (1997). Detection of DNA-lesions induced by chemical mutagens using the single-cell electrophoresis (comet) assay. 2. Relationship between DNA migration and alkaline condition. *Mutation Research*, 393, 107-113.
286. Henderson, L., Wolfreys, A., Fedyk, J., Bourner, C. ve Windebank, S. (1998). The ability of the comet assay to discriminate between genotoxins and cytotoxins. *Mutagenesis*, 13, 89-94.

287. Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H. ve diğerleri. (2000). Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 35 (3), 206-221.
288. Olive, P.L., Wlodek, D., Durand, R.E. ve Banath, J.P. (1992). Factors influencing DNA migration from individual cells subjected to gel electrophoresis. *Experimental Cell Research*, 198, 259-267.
289. Lu, K., Boysen, G., Gao, L., Collins, L.B. ve Swenberg, J.A. (2008). Formaldehyde-induced histone modifications in vitro. *Chemical Research in Toxicology*, 21 (8), 1586-1593.
290. Lu, K., Ye, W., Gold, A., Ball, L.M. ve Swenberg, J.A. (2009). Formation of S-[1-(N2-deoxyguanosinyl) methyl] glutathione between glutathione and DNA induced by formaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, 131 (10), 3414-3415.
291. Graftstrom, R.C., Hsu, I-C. ve Harris, C.C. (1993). Mutagenicity of formaldehyde in Chinese hamster lung fibroblasts: Synergy with ionizing radiation and n-nitroso-n-methylurea. *Chemico-Biological Interactions*, 86, 41-49.
292. Hayes, R.B., Blair, A., Stewart, P.A., Herrick, R.F. ve Mahar, H. (1990). Mortality of US embalmers and funeral directors. *American Journal of Industrial Medicine*, 18, 641-652.
293. Emri, G., Schaefer, D., Held, B., Herbst, C., Zieger, W., Horkay, I. ve Bayer, C. (2004). Low concentrations of formaldehyde induce DNA damage and delay DNA repair after UV irradiation in human skin cells. *Experimental Dermatology*, 13 (5), 305-315.
294. Speit, G., Schütz, P. ve Merk, O. (2000). Induction and repair of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks in repair-deficient human cell lines. *Mutagenesis*, 15 (1), 85-90.
295. ToxProbe. Ten Carcinogens in Toronto. Formaldehyde. Toronto Public

Health. B66-77.

www.toronto.ca/health/pdf/cr_appendix_b_formaldehyde.pdf.

296. Halperin, W.E., Goodman, M., Stayner, L. ve diğerleri. (1983). Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *Journal of the American Medical Association*, 249, 510-512.
297. Andjelkovich, D.A., Shy, C.M., Brown, M.H. ve diğerleri. (1994b). Mortality of iron foundry workers. III. Lung cancer case-control study. *Journal of Occupational Medicine*, 36, 1301-1308.
298. Levine, R.J., Andjelkovich, D.A. ve Shavy, L.K. (1984a). The mortality of Ontario undertakers and a review of formaldehyde-related mortality studies. *Journal of Occupational Medicine*, 26, 740-746.
299. Partanen, T., Kauppinen, T., Hernberg, S. ve diğerleri. (1990). Formaldehyde exposure and respiratory cancer among woodworkers-an update. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 16, 394-400.
300. Luce, D., Gerin, M., Leclerc, A. ve diğerleri. (1993b). Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *International Journal of Cancer*, 53, 224-231.
301. Harrington, J.M. ve Shannon, H.S. (1975). Mortality study of pathologists and medical laboratory technicians. *British Medical Journal*, 4, 329-332.
302. Harrington, J.M. ve Oakes, D. (1984). Mortality study of British pathologists: 1974-1980. *British Journal of Industrial Medicine*, 41, 188-191.
303. Walrath, J., Fraumeni, J.F.Jr. (1984). Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Research*, 44, 4638-4641.
304. Walrath, J. ve Fraumeni, J.F.Jr. (1983). Mortality patterns among embalmers. *International Journal of Cancer*, 31, 407-411.
305. Stroup, N.E., Blair, A., Erikson, G.E. (1986). Brain cancer and other causes of death in anatomists. *Journal of the National Cancer Institute*, 77, 1217-1224.

306. Blair, A., Stewart, P.A., Hoover, R.N. ve diğerleri. (1986). Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute*, 76 (6), 1071-1084.
307. Gerin, M., Siemiatcki, J., Nadon, L. ve diğerleri. (1989). Cancer risks due to occupational exposure to formaldehyde: Results of a multi-site case-control study in Montreal, Canada. *International Journal of Cancer*, 44, 53-58.
308. Stayner, L.T., Elliott, L. Blade, L. Keenlyside, R. ve Halperin, W. (1988). A retrospective cohort mortality study of workers exposed to formaldehyde in the garment industry. *American Journal of Industrial Medicine*, 13 (6), 667-682.
309. Sterling, T.D. ve Weinkam, J.J. (1989). Reanalysis of lung cancer mortality in a National Cancer Institute study on "Mortality among industrial workers exposed to formaldehyde". *Experimental Pathology*, 37, 128-132.
310. Bertazzi, P.A., Pesatori, A.C., Radice, L. ve diğerleri. (1986). Exposure to formaldehyde and cancer mortality in a cohort of workers producing resins. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 12, 461-468.
311. Stayner, L.S., Smith, A.B., Reeve, G. ve diğerleri. (1985b). Proportionate mortality study of workers in the garment industry exposed to formaldehyde. *American Journal of Industrial Medicine*, 7, 229-240.
312. Hayes, R.B., Raatgever, J.W. de Bruyn A. ve Gerin. M. (1986). Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses, and formaldehyde exposure. *International Journal of Cancer*, 37, 487-492.
313. Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B. ve Blair, A. (2004). Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American Journal of Epidemiology*, 159, 1117-1130.
314. Vaughan, T.L., Stewart, P.A., Teschke, K., Lynch, C.F., Swanson, G.M., Lyon, J.L. ve diğerleri. (2000). Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occupational and Environmental*

Medicine, 57, 376-384.

315. Hansen, J. ve Olsen, J.H. (1995). Formaldehyde and cancer morbidity among male employees in Denmark. *Cancer Causes Control*, 6, 354-360.
316. Armstrong, R.W., Imrey, P.B., Lye, M.S., Armstrong, M.J., Yu, M.C. ve Sani, S. (2000). Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *International Journal of Epidemiology*, 29, 991-998.
317. Hildesheim, A., Dosemeci, M., Chan, C.C., Chen, C.J., Cheng, Y.J., Hsu, M.M. ve diğerleri. (2001). Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10, 1145-1153.
318. Olsen, J.H., Jensen, S.P., Hink, M., Faurbo, K., Breum, NO. ve Jensen, O.M. (1984). Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *International Journal of Cancer*, 34, 639-644.
319. Roush, G.C., Walrath, J., Stayner, L.T., Kaplan, S.A., Flannery, J.T. ve Blair, A. (1987). Nasopharyngeal cancer, sinonasal cancer, and occupations related to formaldehyde: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute*, 79, 1221-1224.
320. West, S., Hildesheim, A. ve Oosemeci, M. (1993). Non-viral risk factors for nasopharyngeal carcinoma in the Philippines: results from a case-control study. *International Journal of Cancer*, 55, 722-727.
321. Coggon, D., Harris, E.C., Poole, J. ve Palmer, K.T. (2003). Extended followup of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. *Journal of the National Cancer Institute*, 21, 1608-1614.
322. Pinkerton, L., Hein, M. ve Stayner, L. (2004). Mortality among a cohort of garment workers exposed to formaldehyde: an update. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 193-200.

323. Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Cassidy, L.D., Lucas, L.J., Esmen, N.A. ve Gathuru, I.M. (2002). Pharyngeal cancer mortality among chemical plant workers exposed to formaldehyde. *Toxicology and Industrial Health*, 18, 257-268.
324. Marsh, G.M., Youk, A.O., Buchanich, J.M., Erdal, S. ve Esmen, N.A. (2007). Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 48 (3), 308-319.
325. Pesch, B., Pierl, C.B., Gebel, M., Gross, I., Becker, D., Johnen, G. ve diğ erleri. (2008). Occupational risks for adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses in the German wood industry. *Occupational and Environmental Medicine*, 65 (3), 191-196.
326. Luce, D., Leclerc, A., Begin, O., Demers, P.A., Gerin, M., Orlowski, E. ve diğ erleri. (2002). Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer Causes Control*, 13, 147-157.
327. Olsen JH, Asnaes S. (1986). Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *British Journal of Industrial Medicine*, 43, 769-774.
328. Hall, A., Harrington, J.M. ve Aw, T-C. (1991). Mortality study of British pathologists. *American Journal of Industrial Medicine*, 20, 83-89.
329. Collins, J.J. ve Lineker, G.A. (2004). A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, 81-91.
330. Collins, J.J. (2004). Formaldehyde exposure and leukaemia. *Occupational and Environmental Medicine*, 61 (11), 875-876.
331. Golden, R., Pyatt, D. ve Shields, P.G. (2006). Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility. *Critical Reviews in Toxicology*, 36 (2), 135-153.

332. Cole, P. ve Axten, C. (2004). Formaldehyde and leukemia: an improbable causal relationship. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40 (2), 107-112.
333. Hauptmann, M., Lubin, J.H., Stewart, P.A., Hayes, R.B. ve Blair, A. (2003). Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. *Journal of the National Cancer Institute*, 95, 1815-1823.
334. Zhang, L., Steinmaus, C., Eastmond, D.A., Xin X.K. ve Smith, M.T. (2009). Formaldehyde exposure and leukemia: a new meta-analysis and potential mechanisms. *Mutation Research*, 681 (2-3), 150-168.
335. Heck, H.d'A. ve Casanova, M. (2004). The implausibility of leukemia induction by formaldehyde: a critical review of the biological evidence of distant-site toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 40, 92-106.
336. Pyatt, D., Natelson, E. ve Golden, R. (2008). Is inhalation exposure to formaldehyde a biologically plausible cause of lymphohematopoietic malignancies? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 51, 119-133.
337. Kamata, E., Nakadate, E., Uchida, D., Ogawa, Y., Suzuki, S., Kaneko, T. ve diğ erleri. (1997). Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 22, 239-254.
338. Monticello, T.M., Swenberg, J.A., Gross, E.A., Leiniger, J.R., Kimbell, J.S., Seilkop, S. ve diğ erleri. (1996). Correlation of regional and nonlinear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Research*, 56, 1012-1022.
339. Dalbey, W.E. (1982). Formaldehyde and tumors in hamster respiratory tract. *Toxicology*, 24, 9-14.
340. Soffritti, M., Belpoggi, F., Lambertin, L., Lauriola, M., Padovani, M. ve Maltoni, C. (2002). Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Annals of the New*

York Academy of Sciences, 982, 87-105.

341. IARC. (1982). Formaldehyde. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 29, 345-389.
342. IARC. (1987). Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Suppl. 7.
343. Coglianò, V.J., Grosse, Y., Baan, R.A., Straif, K., Secretan, M.B., Ghissassi, F. ve diğerleri. (2005). Meeting Report: Summary of IARC Monographs of Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tert-Butoxy-2-Propanol. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1205-1208.
344. NTP. (2005). The National Toxicology Program. 11th report on carcinogens for Formaldehyde.
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/eleventh/profiles/s004acry.pdf>.
345. EPA. (1996). Sources and factors affecting indoor emission from engineered wood products: Summary and evaluation of current literature. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, National Risk Management Research Laboratory, Office of Research and Development. PB96-183876, EPA-600/R-96-067.
346. IRIS. (1999). Integrated Risk Information System. Online. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. April 1999. <http://www.epa.gov/ngispgm3/iris/subst>.
347. Binetti, R., Costamagna, F.M. ve Marcello, I. (2006). Development of carcinogenicity classifications and evaluations: the case of formaldehyde. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 42 (2), 132-143.
348. Loomis, T.A. (1979). Formaldehyde Toxicity. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 103, 321-324.
349. Fennell, T.R. (1994). Development of methods for measuring biological

markers of formaldehyde exposure. *Research Report (Health Effects Institute)*, 67, 1-26.

350. Shara, M.A., Dickson, P.H., Bagchi, D. ve diğerleri. (1992). Excretion of formaldehyde, malondialdehyde, acetaldehyde and acetone in the urine of rats in response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, paraquat, endrin and carbon tetrachloride. *Journal of Chromatography*, 576, 221-233.
351. Dekant, W. ve Vamvakas, S. (1993). Glutathione-dependent bioactivation of xenobiotics. *Xenobiotica*, 23, 873-887.
352. Ferry, D.G., Temple, W.A. ve McQueen, E.G. (1980). Methanol monitoring: Comparison of urinary methanol concentration with formic acid excretion rate as a measure of occupational exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 47, 155-163.
353. Kornbrust, D.J. ve Bus, J.S. (1983). The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 67, 246-256.
354. Liesivuori, J. ve Savolainen, H. (1987). Urinary formic acid as an indicator of occupational exposure to formic acid and methanol. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48, 32-34.
355. Gottschling, L.M., Beaulieu, H.J. ve Melvin, W.W. (1984). Monitoring of formic acid in urine of humans exposed to low levels of formaldehyde. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 45, 19-23.
356. McMillan, A., Whittemore, A.S., Silvers, A. ve diğerleri. (1994). Use of biological markers in risk assessment. *Risk Analysis*, 14, 807-813.
357. Boysen, M., Zadig, E., Digernes, V. ve diğerleri. (1990). Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. *British Journal of Industrial Medicine*, 47, 116-121.
358. Speit, G. (2006). The implausibility of systemic genotoxic effects measured by the comet assay in rats exposed to formaldehyde. *Journal of Proteome Research*, 5 (10), 2523-2524.

- 359.** Hilton, J., Dearman, R.J., Basketter, D.A. ve diğerleri. (1996). Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food and Chemical Toxicology*, 34, 571-578.
- 360.** Rudzki, E., Rebandel, P. ve Grzywa, Z. (1989). Patch tests with occupational contactants in nurses, doctors and dentists. *Contact Dermatitis*, 20, 247-250.
- 361.** Aaron, C.K. ve Howland, M.A. (1994). Goldfrank's Toxicological emergencies. Norwalk, CT: Appleton and Lange.
- 362.** Gossel, T.A. ve Bricker, J.D. (1994). Principles of clinical toxicology. 3rd ed. New York, NY: Raven Press.
- 363.** Ellenhorn, M.J. ve Barceloux, D.G. (1988). Hydrocarbon products. *Medical Toxicology*. M.J. Ellenhorn, D.G. Barceloux (Ed.). New York: Elsevier.
- 364.** DFG. (2008). Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT values 2008. Commission for the investigation of hazards of chemical compounds in the work area. Report no.44.
- 365.** OSHA. (1992). U.S. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Code of Federal Regulations. 29 CFR 1910.1048. Formaldehyde OSHA Standards.
<http://www.osha.gov/SLTC/formaldehyde/standards.html>.
- 366.** NIOSH. (1992). NIOSH Recommendations for occupational safety and health: Compendium of policy documents and statements. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, National Institute for Occupational Safety and Health. (DHHS) NIOSH publication no. 92-100.
- 367.** NIOSH. (2005). Pocket guide to chemical hazards. Formaldehyde. CDC/NIOSH.
- 368.** ACGIH. (1995). 1995-1996 Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.
- 369.** Resmi Gazete, 20 Mart 2008, Sayı: 26822. Kimyasal Maddelerle Çalışmalarda Sağlık ve Güvenlik Önlemleri Hakkında Yönetmeliğinde

Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik.

370. EU-IOEVL. (2008). European Commission's 3rd Directive on Indicative Occupational Exposure Limit Values. *Healthy and Safety Executive Board*. HSE/08/82.
371. Dean, J.H., House, R.V. ve Luster, M.I. (2001). Immunotoxicology: effects of, and response to, drugs and chemicals. *Principles and Methods of Toxicology* (s.1415-1446). 4th Ed. (Hayes A.W. Ed.). Philadelphia: Taylor & Francis.
372. IPCS-EHC 180 (1996). Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals.
373. Descotes, J. (1999). An introduction to immunotoxicology. Lyon, France: Taylor & Francis Inc.
374. Dale, M.M ve Foreman, J.C. (1989). Textbook of Immunopharmacology. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications.
375. Abbas, A.K., Murphy, K.M. ve Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 383, 787-793.
376. Sim, R.B. ve Tsiftoglou S.A. (2004). Proteases of the complement system. *Biochemical Society Transactions*, 32, 21-27.
377. Rus, H., Cudrici, C. ve Niculescu F. (2005). The role of the complement system in innate immunity. *Immunologic Research*, 33 (2), 103-112.
378. Başaran, N. (1999). İmmünogenetik. (7.baskı). *Tıbbi Genetik* (s.336-352). Güneş & Nobel Tıp Kitapevi.
379. Deniz, G. (2007). T, B, NK Hücrelerin Değerlendirilmesinde Pratik Yaklaşımlar. *Güncel Pediatri, The Journal of Current Pediatrics*, 5. <http://www.guncelpediatri.com/eng/yazilar.asp?yaziid=476&sayiid=14>.
380. Papamichail, M., Perez, S.A., Gritzapis, A.D. ve Baxevanis, C.N. (2004). Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 53 (3), 176-86.

381. Brown, M. ve Carl Wittwer, C. (2000). Flow Cytometry: Principles and Clinical Applications in Hematology. *Clinical Chemistry*, 46, 1221-1229.
382. Simmer, M. (2003). Flow Cytometry: A Technology to Count and Sort Cells. <http://www.scq.ubc.ca/flow-cytometry-a-technology-to-count-and-sort-cells>.
383. MacEwan, D. J. (2002). TNF ligands and receptors - a matter of life and death. *British Journal of Pharmacology*, 135, 855-875.
384. Corcione, A., Ottonello, L., Tortolina, G., Tasso, P., Ghiotto, F., Airoidi, I. ve diğlerleri (1997) Recombinant Tumor Necrosis Factor Enhances the Locomotion of Memory and Naive B Lymphocytes From Human Tonsils Through the Selective Engagement of the Type II Receptor. *Blood*, 90 (11) 4493-4501.
385. Jung, H.C., Eckmann, L., Yang, S.K., Panja, A., Fierer, J., Morzycka-Wroblewska, E. ve Kagnoff, M.F. (1995) A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion. *The Journal of Clinical Investigation*, 95 (1), 55-65.
386. Avice, M.N., Sarfati, M., Triebel, F., Delespesse, G. ve Demeure, C.E. (1999). Lymphocyte activation gene-3, a MHC class II ligand expressed on activated T cells, stimulates TNF-alpha and IL-12 production by monocytes and dendritic cells. *Journal of Immunology*, 162, 2748-2753.
387. Cuturi, M.C., Murphy, M., Costa-Giomi, M.P., Wienmann, R. ve Perussia, B. (1987) Independent regulation of tumor necrosis factor and lymphotoxin production by human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 165, 1581-1594.
388. Lorentz, A., Schwengberg, S., Sellge, G., Manns, M.P. ve Bischoff, S.C. (2000). Human Intestinal Mast Cells Are Capable of Producing Different Cytokine Profiles: Role of Ig E Receptor Cross-Linking and IL-4. *Journal of Immunology*, 164, 43-48.
389. Bliss, S.K., Marshall, A.J., Zhang, Y. ve Denkers, E.Y. (1999). Human

Polymorphonuclear Leukocytes Produce IL-12, TNF- α , and the Chemokines Macrophage-Inflammatory Protein-1 α and -1 β in Response to *Toxoplasma gondii* Antigens. *Journal of Immunology*, 162, 7369-7375

390. Ezechuk, Y.V., Leung, D.Y.M., Middleton, M.H., Bina, P., Reiser, R. ve Norris, D.A. (1996) Staphylococcal toxins and protein A induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor from human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, 107, 603-609.
391. Girolamo, N.Di., Visvanathan, K., Lloyd, A. ve Wakefield, D. (1997). Expression of TNF- α by human plasma cells in chronic inflammation *Journal of Leukocyte Biology*, 6, 667-678.
392. Hotamisligil, G.S., Arner, P., Caro, J.F., Atkinson, R.L. ve Spiegelman, B.M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, 95, 2409-15.
393. Wang, C.Y., Mayo, M.W., Korneluk, R.G., Goedde, D.V. ve Baldwin, A.S.Jr. (1998). NF- κ B Antiapoptosis: Induction of TRAF1 and TRAF2 and c-IAP1 and c-IAP2 to Suppress Caspase-8 Activation. *Science*, 281, 1680-1683.
394. Kasahara, S., Ando, K., Saito, K., Sekikawa, K., Ito, H., Ishikawa, T., Ohnishi, H., Seishima, M., Kakumu, S. ve Moriwaki, H. (2003). Lack of Tumor Necrosis Factor Alpha Induces Impaired Proliferation of Hepatitis B Virus-Specific Cytotoxic T Lymphocytes. *Journal of Virology*, 77, 2469-2476.
395. Dybedal, I., Bryder, D., Fossum, A., Rusten, L. S., Jacobsen, S. E. W. (2001). Tumor necrosis factor (TNF)-mediated activation of the p55 TNF receptor negatively regulates maintenance of cycling reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood*, 98, 1782-1791.
396. Tracey, K.J., Fong, Y., Hesse, D.G., Manogue, K.R., Lee, A.T., Kuo, G.C., Lowry, S.F. ve Cerami, A. (1987). Anti-cachectin/TNF monoclonal

antibodies prevent septic shock during lethal bacteremia in baboons. *Nature*, 330, 662-664.

397. Thomas, P.S. (2001). Tumour necrosis factor- α : the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunology and Cell Biology*, 79, 132-140.
398. Saltiel, A.R. (2001). New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of Type 2 diabetes. *Cell*, 104, 517-529.
399. D'Haens, G. (2003). Anti-TNF Therapy for Crohn's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 9, 289-294.
400. Feldmann, M. ve Maini, R.N. (2001) Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annual Review of Immunology*, 19, 163-196.
401. Quantikine HS®. High sensitivity ELISAs. Human TNF- α /TNFSF1A Immunoassay. For the quantitative determination of human tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in serum and plasma. www.RnDSystems.com.
402. Ostling, O. ve Johanson, K.J. (1984). Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 123, 291-298.
403. Tice, R.R., Agurell, E., Anderson, D., Burlinson, B., Hartmann, A., Kobayashi, H. ve diğerleri. (2000). The single cell gel/ comet assay: Guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 35, 206-221.
404. Anderson, D., Yu, T.W. ve McGregor, D.B. (1998). Comet assay responses as indicators of carcinogen exposure. *Mutagenesis*, 13, 539-555.
405. Collins, A.R., Duthie, S.J. ve Dobson, V.L. (1993). Direct enzymatic detection of endogenous oxidative base damage in human lymphocyte DNA. *Carcinogenesis*, 14, 1733-1735.
406. <http://www.sudemnet.com/ppm/formaldemeter400.html>
407. Balmat, J.L. ve Meadows, G.W. (1985). Monitoring of formaldehyde in air.

American Industrial Hygiene Association Journal, 46 (10), 578-84.

408. NMAM. (1994). Formaldehyde by visible. *NIOSH Manual of Analytical Methods* 3500, 2, 1-5. www.cdc.gov/NIOSH/nmam/pdfs/3500.pdf.
409. Boyum, A. (1976). Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages. *Scandinavian Journal of Immunology*, 5, suppl.5, 9.
410. Hudson, L. ve Hay, F.C. (1991). *Practical Immunology*. Oxford: Blackwell Publications.
411. Winchester, R.J. ve Ross, G. (1984). Methods for populations. *Basic and Clinical Immunology*. D.P. Stites, J.D. Stobo, H.H. Fudenberg (Ed.). California: Lange Medical Publications.
412. Graftstrom, R.C., Fornace, A.J., Autrup, H. ve diğeri. (1983). Formaldehyde damage to DNA and inhibition of DNA repair in human bronchial cells. *Science*, 220, 216-218.
413. Graftstrom, R.C., Fornace, A. ve Haris, C.C. (1984) Repair of DNA damage caused by formaldehyde in human cells. *Cancer Research*, 44, 4323-4327.
414. Blackburn, G.R., Dooley, J.F. ve Schreiner, C.A. (1991). Specific identification of formaldehyde mediated mutagenicity using the mouse lymphoma L5178Y TK +/- assay supplemented with formaldehyde dehydrogenase. *In Vitro Toxicology*, 4, 121-132.
415. Craft, T.R., Bermudez, E. ve Skopek, T.R. (1987). Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA-protein cross links in human lymphoblasts *in vitro*. *Mutation Research*, 176, 147-155.
416. Cosma, G.N. ve Marchok, A.C. (1988). Benzo[a]pyrene- and formaldehyde-induced DNA damage and repair in rat tracheal epithelial cells. *Toxicology* 51, 309-320.
417. Sandikci, M., U Eren, U. ve Kum, S. (2007). Effects of formaldehyde and xylene on CD4⁺ and CD8⁺ positive T cells in bronchus-associated lymphoid tissue in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 23, 471-477.