

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**SOLUNAN FORMALDEHİTİN SIÇANLARDA HUMORAL  
İMMÜNİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ**

**ELAZIĞ  
2010**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN .....

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

**Anatomi Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

**Danışman**

\_\_\_\_\_

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. A. Oya SAĞIROĞLU

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Neriman ÇOLAKOĞLU

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Anatomi alanındaki eğitimim süresince bilgilerini, mesleki ve akademik tecrübelerini devamlı bizimle paylaşan, tez konumun seçilmesinde ve değerlendirilmesinde sabırla yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa SARSILMAZ'a minnetle teşekkür ederim. Bölümümüzün değerli hocaları Doç. Dr. A. Oya SAĞIROĞLU, Doç. Dr. Murat ÖGETÜRK ve Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında bilgilerini ve yardımlarını benden esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN, Prof. Dr. Oğuz Aslan ÖZEN, Doç. Dr. Ahmet SONGUR, Doç. Dr. İlater KUŞ, Doç. Dr. İsmail ZARARSIZ'a ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında benden bilgi, yardım ve tecrübelerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ufuk TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Evren KÖSE ve Yrd. Doç. Dr. Sedat MEYDAN'a teşekkür ederim. Uzm. Dr. Tuncay KULOĞLU, Uzm. Dr. Ergül ALÇİN, Uzm. Dr. Selçuk İLHAN, Araş. Gör. Dr. Serin AKBAYIR, Araş. Gör. Dr. Ömer KAN, Araş. Gör. Dr. Özgür IŞIK ve Dr. Feride ÇETİN'e teşekkür etmek isterim. Anatomi bölümü çalışanlarına da ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatımın her aşamasında göstermiş oldukları sonsuz anlayış ve fedakarlıklardan dolayı değerli aileme, sevgili eşime ve oğlum Emre'ye minnettarım.

## ÖZET

Çalışmamızda subakut ve subkronik dönem olarak tanımlanan aşamalarda, inhalasyon yolu ile formaldehite (FA) maruz kalan ratların humoral immüncesinin ne derece etkilendiğinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Kontrol grubu haricindeki denekler, paraformaldehitin ısıtılmasıyla elde edilen FA gazına, özel olarak hazırlanan düzenekler içerisinde maruz bırakıldı. Deney safhalarında kontrol, subakut ve subkronik dönem olarak belirlenen toplam 6 grup seçildi. Kontrol gruplarında beşer; deney gruplarında ise yedişer sıçan kullanıldı. Sıçanlar subakut dönem için 5 ve 10 ppm; subkronik dönem için ise 5 ve 10 ppm FA inhalasyonuna maruz bırakıldı. Deney süresi sonunda tüm ratların kanları alındı ve 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serumlarda Enzim İşaretli İmmün Deney (ELİZA) yöntemi kullanılarak immünoglobülin A (IgA), immünoglobülin M (IgM), immünoglobülin G (IgG) ve kompleman 3 (C3) değerlerine bakıldı.

Subakut uygulamanın yapıldığı deney gruplarında, IgA, IgM ve C3 değerlerinde artış, IgG değerlerinde ise azalma tespit edildi. Subkronik uygulamanın yapıldığı deney gruplarında ise IgA, IgM ve C3 değerlerinde bir artış söz konusu iken, subakut uygulanan gruplara göre bu değerlerde düşme ancak IgG değerlerinde ise subakut değerlere göre artış olduğu saptandı.

Sonuç olarak bu çalışma formaldehitin, subakut uygulamalarda bağışıklık sistemini uyararak IgA, IgM, C3 değerlerini artırdığını, ancak sekonder immün yanıtı (IgG) ciddi derecede baskıladığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Formaldehit, humoral immüncite, ELİZA

## **ABSTRACT**

### **The Investigation of the Effects of Inhaled Formaldehyde on Humoral Immunity of Rats**

In our study, it was aimed to find out the degree of the effect of rats' humoral immunity, which were exposed to formaldehyde (FA) by inhalation in time which is defined as subacute and subchronic periods.

The study was performed on male Sprague-Dawley rats. Except for control group, all animals were exposed to FA gas performed by heated paraformaldehyde in systems specially prepared. Six groups were chosen for control, subacute and subchronic groups during experiment stages. Five rats in each control group and seven rats in each experiment group were used. 5 and 10 ppm FA inhalation for subacute period; 5 and 10 ppm FA inhalation for subchronic period were used. At the end of the experimental period, blood samples of rats were collected and centrifuged at 3000 rpm for five minutes in order to separate serums. Serums immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM), immunoglobulin G (IgG) and complement 3 (C3) levels were investigated by the help of ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).

IgA, IgM and C3 levels in subacute groups were determined to be increased whereas IgG levels were determined to be decreased. In subchronic groups IgA, IgM and C3 levels were found to be decreased, but increased compared with subacute groups. IgG levels were found to be increased compared with subacute groups.

In conclusion, this study showed that FA stimulating immune system increased IgA, IgM and C3 levels whereas decreased secondary immune response (IgG).

**Key Words:** Formaldehyde, humoral immunity, ELISA

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Formaldehit	1
1.1.1. Formaldehitin Özellikleri	1
1.1.2. Formaldehitin Kullanıldığı Alanlar	2
1.1.3. Formaldehitin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri	2
1.1.3.1. Göz ve Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	3
1.1.3.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri	3
1.1.3.3. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	3
1.1.3.4. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	4
1.1.3.5. Allerjik Etkileri	4
1.1.3.6. Mutajenik Etkileri	5
1.1.3.7. Karsinojenik Etkileri	5
1.1.3.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	5
1.1.3.9. İmmün Sistem Üzerine Etkileri	6
1.2. İmmün Sistem (Bağışıklık Sistemi)	6
1.2.1. İmmün Sistemin Hücreleri	7
1.2.2. Doğal ve Edinsel İmmünite	7
1.2.2.1. Doğal İmmünite	7
1.2.2.2. Edinsel (Spesifik) İmmünite	7
1.2.2.2.1. Humoral İmmünite	7
1.2.2.2.2. Hücresel İmmünite	7
1.2.2.2.3. Edinsel İmmün Yanıtın Evreleri	7

1.2.2.2.4. İmmün Sistemin Dokuları	7
1.2.2.2.5. Lenfositlerin Yüzey Proteinleri	8
1.2.2.2.6. Lenfositlerin Antijen Reseptörleri	8
1.2.2.2.7. Lenfositlerin Antijenleri Tanımları ve MHC Molekülleri	8
1.2.3. Sitokinler	8
1.2.4. Kompleman Sistemi	9
1.2.5. İmmünoglobülinler	9
1.2.5.1. İmmünoglobülin G (IgG)	10
1.2.5.2. İmmünoglobülin M (IgM)	11
1.2.5.3. İmmünoglobülin A (IgA)	12
1.2.5.4. İmmünoglobülin E (IgE)	13
1.2.5.5. İmmünoglobülin D (IgD)	14
1.3. Enzim İşaretli İmmün Deney (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELİZA)	14
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>16</b>
2.1. Formaldehit Uygulama Ortamı	16
2.2. Doz Seçimi ve Uygulama Periyotları	16
2.3. Formaldehit Gazının Üretimi ve Dozunun Ayarlanması	16
2.4. Deney Grupları ve Sıçanların Bakımı	17
2.5. İmmünolojik İnceleme	19
2.6. İstatistiksel Analiz	19
<b>3. BULGULAR</b>	<b>21</b>
3.1. Klinik Bulgular	21
3.2. Vücut Ağırlıklarındaki Değişiklikler	21
3.3. İmmünolojik Bulgular	22
3.3.1. IgA Değerindeki Değişiklikler	24
3.3.2. IgM Değerindeki Değişiklikler	25
3.3.3. IgG Değerindeki Değişiklikler	26
3.3.4. C3 Değerindeki Değişiklikler	28
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>30</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>36</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>53</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> ELİZA protokolleri	15
<b>Tablo 2:</b> Gruplar ve uygulanan formaldehit dozları	18
<b>Tablo 3:</b> Hayvanlara verilen yemin içeriği	19
<b>Tablo 4:</b> IgA, IgG, IgM ve C3 değerleri	23
<b>Tablo 5:</b> Mann - Whitney U Testi İle IgA Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması	25
<b>Tablo 6:</b> Mann - Whitney U Testi İle IgM Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması	26
<b>Tablo 7:</b> Mann- Whitney U Testi İle IgG Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması	28
<b>Tablo 8:</b> Mann- Whitney U Testi İle C3 Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması	29

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> İmmünoglobülinin şematik yapısı	10
<b>Şekil 2:</b> IgG1'in şematik yapısı	11
<b>Şekil 3:</b> IgM'nin şematik yapısı	12
<b>Şekil 4:</b> IgA'nın şematik yapısı	13
<b>Şekil 5:</b> IgE'nin şematik yapısı	14
<b>Şekil 6:</b> Cam kafes, ısıtıcı, hava pompası	16
<b>Şekil 7:</b> Formaldehit ölçüm cihazı	17
<b>Şekil 8:</b> Solunum yoluyla formaldehite maruz bırakılan sıçanda tüylerde görülen renk değişikliği	21
<b>Şekil 9:</b> Deney gruplarına ait Total IgA değerleri	24
<b>Şekil 10:</b> Deney gruplarına ait Total IgM değerleri	26
<b>Şekil 11:</b> Deney gruplarına ait Total IgG değerleri	27
<b>Şekil 12:</b> Deney gruplarına ait C3 değerleri	29

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>BHR</b>	: B hücre reseptör kompleksi
<b>C</b>	: Kompleman
<b>CD</b>	: Ayrım Kümesi
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>cm<sup>3</sup></b>	: Santimetreküp
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>CTL</b>	: Sitolitik T lenfosit
<b>DDT</b>	: Dikloro difenol trikloroetan
<b>dk</b>	: Dakika
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik asit
<b>EIA</b>	: Enzim immunotest
<b>ELİZA</b>	: Enzim işaretli immün deney (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)
<b>FA</b>	: Formaldehit
<b>Fab</b>	: Fragment antigen binding (antijen bağlayan kısım)
<b>Fc</b>	: Kristalize parça (Fragment crystalline)
<b>g</b>	: Gram
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IgA</b>	: İmmüoglobülin A
<b>IgD</b>	: İmmüoglobülin D
<b>IgE</b>	: İmmüoglobülin E
<b>IgG</b>	: İmmüoglobülin G
<b>IgM</b>	: İmmüoglobülin M
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>kD</b>	: Kilodalton
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>l</b>	: Litre
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major histokompatibilite kompleksi

<b>m<sup>3</sup></b>	: Metreküp
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>NAD</b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>ng</b>	: Nanogram
<b>NK</b>	: Natürel killer (doğal öldürücü) hücre
<b>NKT</b>	: NK ve T lenfosit özelliği olan T lenfosit grubu
<b>OSHA</b>	: Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi
<b>ppm</b>	: Parts per million (milyonda bir kısım)
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>rpm</b>	: Revolutions per minute (dakikadaki devir sayısı)
<b>Tc</b>	: Sitotoksik T lenfosit
<b>TCDD</b>	: 2, 3, 7, 8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin
<b>Th</b>	: Yardımcı T lenfosit
<b>Treg</b>	: Regülatuar T hücre
<b>THR</b>	: T hücresi üzerindeki reseptör
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>tRNA</b>	: Taşıyıcı ribonükleik asit
<b>Vb</b>	: Ve benzeri
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b><math>\alpha</math></b>	: Alfa
<b><math>\beta</math></b>	: Beta
<b><math>\delta</math></b>	: Delta
<b><math>\epsilon</math></b>	: Epsilon
<b><math>\gamma</math></b>	: Gama
<b><math>\mu</math></b>	: Mü

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Formaldehit

### 1.1.1. Formaldehitin Özellikleri

Formaldehit (FA) oldukça yaygın olarak kullanılan, organizmanın doğal yapısında da yer alan kimyasal bir ajandır. Renksiz ve suda çok iyi çözünen FA, aldehit ailesinin en basit üyesidir (1-3). Kimyasal formülü  $CH_2O$  şeklinde olup, erime noktası  $-92\text{ }^{\circ}C$ , kaynama noktası  $-21\text{ }^{\circ}C$ 'dir. Molekül ağırlığı ise 30.03'tür (4).

FA sıvı olarak metanolün oksidasyonundan elde edilir ve %37'lik sulu çözeltisine formalin adı verilir. FA'nın polimerize olmuş şekline paraformaldehit denir ve ısıtılarak depolimerize edilebilir. Kuvvetli elektrofilik özelliği nedeniyle oldukça reaktif bir maddedir, her ortamda oda sıcaklığında gaz haline geçebilir. FA'nın havadaki konsantrasyonu ppm (parts per million = milyonda bir kısım) ile gösterilir (1 ppm= 1.25 mg/m<sup>3</sup>) (2, 5, 6).

Özellikle şeker, meyveler ve sebzeler başta olmak üzere birçok yiyecekte az miktarda FA bulunmaktadır. Bu sebeple sindirim yolu ile normalde vücuda alınmaktadır (3, 7).

İnsanda FA'nın en önemli endojen kaynağı glisin ve serin aminoasitleridir. Sarkozin gibi N-metilli aminoasitler de spesifik enzimler aracılığıyla, oksidatif demetilasyonla FA'ya dönüşürler. Endojen doku düzeyleri 3-12 ng/g arasında değişir ve bunun %10-40'ı serbest formudur (8). FA, timidin ve purin gibi aminoasitlerin biyosentezi için gerekli, normal bir metabolittir. FA, vücuda alındıktan sonra eritrositler ve karaciğerde formaldehit dehidrogenaz enziminin katalizörlüğünde glutasyon ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) kullanılarak formik asite metabolize olur ve yarılanma ömrü 1.5 dakikadır (9, 10). Glutasyon seviyesi düştüğü zaman FA konsantrasyonu artar. Bir antioksidan olan glutasyonun azalması FA toksisitesini artırmaktadır (11-13).

Metabolize olan FA'nın protein ve nükleik asitlere bağlanmasına metabolik birleşme denmektedir. Direkt bağlanma reaksiyonuna ise kovalent bağlanma denmekte ve direkt bağlanma sonucunda, canlı dokularda nekroz, antimikrobiyal aktivite, allerjik ve mutajenik etkiler; canlılığını kaybetmiş ölü dokularda ise tespit fonksiyonu oluşturmaktadır (14, 15). FA, taşıyıcı ribonükleik asit (tRNA) ve deoksiribonükleik asit (DNA) ile kovalent bağlar kurması sebebiyle toksik etkiye yol

açmaktadır (12, 16). Özellikle DNA ile reaksiyonu kalıcı denatürasyona sebep olur (17).

Solunum havasındaki en az 0.05 ppm konsantrasyonundaki FA çevre kirliliği oluşmasına neden olmaktadır. Bu miktar solunum yolu ile alındığında vücuda zararlıdır (18, 19). Ancak insanların çoğu havadaki konsantrasyon 0.5 ppm olduğunda farkedebilirler. Ratlar için havadaki FA'nın letal konsantrasyonu 3 dakika için 815 ppm, 4 saat için ise 479 ppm olarak tespit edilmiştir (19).

FA, hücrelerde değişik seviyelerde bulunan normal bir metabolit olmakla birlikte vücutta depo edilmez. Formik asite dönüşerek idrar ve feçes yoluyla, ya da karbondioksite okside olarak solunum yoluyla birkaç günde vücuttan atılır (20, 21).

### **1.1.2. Formaldehitin Kullanıldığı Alanlar**

Loew ve Fisher ilk olarak 1886'da FA'nın sulu çözeltisini (formalin) antimikrobiyal ajan olarak kullanmışlardır (22). Ziraat alanında, kuluçka makinelerinde; tıpta ise üriner sistem enfeksiyonlarında, toksinlerin ve aşuların inaktivasyonunda FA'dan yararlanılmıştır (23). 1910'da Almanya'da bakalit yapımında kullanılmasıyla endüstriyel alanda kullanımı başlamıştır (3).

FA günümüzde; temizlik ve kozmetik ürünleri, boya ve plastik sanayi, tekstil, dericilik, bazı ahşap ürünleri, vernik, kağıt, mürekkep, tutkal ve şeker yapımında kullanılmaktadır. Yiyeceklere ve ilaçlara koruyucu katkı maddesi olarak ilave edilmektedir (4, 6, 9, 12). Başta laboratuvarlar olmak üzere FA'nın tıp alanında kullanımı oldukça yaygındır. Anatomide, kadavra tahniti, organ ve dokuların tespitinde; histoloji ve patoloji laboratuvarlarında dokuların tespitinde FA solüsyonu kullanılmaktadır. Klinikte dezenfeksiyon ve sterilizasyonda kullanılan FA'dan, inatçı hemorajik sistitin tedavisinde; diş hekimliğinde ise diş kaplamalarının karışımında yararlanılmaktadır (3, 24, 25).

### **1.1.3. Formaldehitin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri**

FA her insan üzerinde farklı etkiler meydana getirmektedir. Bazı insanlar FA'nın etkilerine daha duyarlıdır (4). Sigara dumanının 20 ppm'den daha fazla FA içerdiği bildirilmiştir ve her paket içiminde ortalama olarak 0.38 mg FA dumanla vücuda alınmaktadır (9).

FA nonenzimatik yolla protein, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleri ile güçlü bir şekilde birleşir. Bu birleşme sonucunda proteinlerde denatürasyon

oluşturarak, iltihabi reaksiyonlar, nekroz, allerji, sitotoksisite ve mutajenik etkinin görülmesine neden olmaktadır. Ölü dokularda ise antimikrobiyal aktivite ve tespit fonksiyonu göstermektedir (14, 15).

#### **1.1.3.1. Göz ve Solunum Sistemi Üzerine Etkileri**

Göz ve solunum sistemi FA'dan en sık etkilenen organlardır. Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi (Occupational Safety and Health Administration - OSHA) tarafından bildirilen raporlarda, solunan havada bulunan 0.05 ile 25 ppm arası FA'nın yol açtığı semptomlar %88 göz, %74 burun, %29 boğaz ve %21 alt solunum yolları ile ilgilidir (26). 6 ppm ve daha yüksek konsantrasyonda FA'nın bulunduğu çevrede yaşamak ciddi irritasyonlara neden olabilir. Gözde ağrı, kızarıklık, sulanma ve bulanık görmeye sebep olur (27). 0.24 ppm gibi düşük konsantrasyonda bile gözde irritasyona sebep olmaktadır (28).

FA'nın 10-20 ppm seviyelerinde öksürük, nefes darlığı, baş ağrısı, taşikardi ve pulmoner etkilere sebep olduğu gösterilmiştir. Yüksek konsantrasyonda larenkste ödem ve spazm görülebilir (29).

FA, alt solunum yollarında çeşitli lezyonlara neden olmaktadır. Örneğin: FA'ya maruz kalan maymunların ana bronşlarında ve trakealarında inflamasyon gözlenmiştir. İnsanlarda ise, 5-30 ppm arasında FA solunmasından sonra alt solunum yolu hasarı ortaya çıkmaktadır (30-32). FA'nın 50-100 ppm seviyelerinde pulmoner ödem, inflamasyon ve pnömoni görülmektedir (33). Ayrıca anatomi laboratuvarlarında FA'ya maruz kalanlarda solunum ile ilgili problemler tespit edilmiştir (9, 33, 34).

#### **1.1.3.2. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri**

Gıdalara antimikrobiyal ajan olarak ilave edilen FA potansiyel kronik oral toksisiteye neden olmaktadır (7). Oral olarak fazla miktarda FA alınması (intihar amacıyla veya kaza ile), üst gastrointestinal sistemde lokal korozif etki oluşturmakta, ülserasyon, nekroz, perforasyon ve kanama meydana getirmektedir. Oral yolla alınan FA'nın letal dozu insan ve hayvanlarda benzer olup 523 mg/kg'dir (3, 7).

#### **1.1.3.3. Sinir Sistemi Üzerine Etkileri**

FA santral sinir sistemi fonksiyonlarını bozmakta, baş ağrısı, hatırlama güçlüğü, aşırı yorgunluk, irritabilite ve mizaç instabilitesi gibi şikayetlere neden olmaktadır (35). Birçok deneysel çalışma, FA maruziyetinin beyin hücrelerinde

gelişmeyi engellediğini, hücre sayısını olumsuz etkilediğini ve apoptozisi bozarak nöron hasarına neden olduğunu göstermiştir (36-38).

Ratlarda 0.5 ppm FA'dan akut etkilenmenin motor aktivitede yavaşlamaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu yavaşlamanın nedeni, hipotalamusun enzimatik metabolizmasında yer alan dopamin ve serotonin seviyesinin birlikte düşmesine bağlanmıştır. FA'nın 2.6-4.6 ppm arasındaki dozları ratlarda öğrenmeyi inhibe etmektedir ve geriye dönüşebilir nörotoksite oluşturmaktadır (39-42). Subkutan FA enjeksiyonuna maruz kalan ratların prefrontal korteksinde süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve malondialdehit enzim aktivasyonları değerlendirilmiş ve FA maruziyeti ile süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz seviyelerinde anlamlı bir azalma, malondialdehit düzeyinde anlamlı derecede artma olduğu; melatonin ve omega-3 yağ asitlerinin ise bu enzim seviyelerini normale yaklaştırdığı tespit edilmiştir (36, 43-45). Ratlarda subakut veya subkronik FA maruziyeti serebral kortekste gelişme geriliğine, çinko, bakır ve demir seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (46). Ayrıca FA'ya maruz kalan insanlarda beyin kanseri (astrozitoma veya glioblastoma) sebebiyle ölümler de sık görülmektedir (47).

#### **1.1.3.4. Üreme Sistemi Üzerine Etkileri**

FA'nın teratojenik etkileri vardır. Gebeliğe ve embriyonal gelişmeye zarar verebilmekte ve menstruel fonksiyonları bozmaktadır (48-50). FA gazına maruz kalan hamile laborantlarda; spontan abortus, anemik ve düşük doğum ağırlıklı bebek gibi bazı problemler tespit edilmiştir (51). Kadınlarda ve erkeklerde FA'nın germ hücrelerine karşı tehdit edici bir unsur olduğu düşünülmektedir (52). Subakut veya subkronik FA maruziyeti testis dokusunda gelişme geriliğine; çinko, bakır, demir seviyelerinde azalmaya ve spermatozoal anormalliklerin meydana gelmesine, Leydig hücrelerinde yapısal bozukluklara neden olmaktadır (53, 54).

#### **1.1.3.5. Allerjik Etkileri**

FA allerjik etkileri olan bir ajan olup, allerjik dermatite neden olmaktadır (3). Direkt olarak formalinle ya da buharıyla temas sonucu deride sert, anestezik, beyaz, pürüklü bir yüzey oluşur. Özellikle tekstil ve mobilya sanayi çalışanlarında FA reçineleri ile temasa bağlı bahsedilen etkiler oluşmaktadır. Kozmetik ürünlerinde de koruyucu olarak kullanılan FA, sık olarak allerjik reaksiyonlara sebep olmaktadır. Anafilaktik reaksiyonun görüldüğü vakalar da bildirilmiştir (3, 55-57).

FA solunmasıyla allerjik astım arasında bağlantı olabileceği düşünülmektedir (9, 28, 58). Diseksiyon yapılırken astım atakları bildirilmiştir (9). FA'ya maruz kalan astım hastalarında, insan serum albumin konjugasyonuna karşı oluşmuş immünoglobülin E (IgE) antikor tespit edilmiştir. FA kobay derisinde sensitiviteye neden olabilmektedir (59-62).

#### **1.1.3.6. Mutajenik Etkileri**

FA genotoksik etkisi olan bir kimyasal ajandır. Sistemik yolla alınan FA kana karıştıktan sonra oksidasyon-redüksiyon reaksiyonuna uğrar ve protein içeren makromoleküllerle birleşir. DNA ve RNA'ya çapraz bağ ile geri dönüşümsüz olarak bağlanır (63). FA'nın bakteriler ve lenfoid hücreler üzerindeki mutajenik etkileri invitro olarak bilinmektedir (3, 17, 58, 64). FA bulunan ortamda çalışan tıp öğrencilerinin lenfositlerinde, çalışma öncesinde ve sonrasında incelemeler yapılmış ve kardeş kromatid değişikliğinde hafif bir artış olduğu tespit edilmiştir (65).

#### **1.1.3.7. Karsinojenik Etkileri**

Solunum yoluyla alınan FA'nın, hayvanlarda doz ve süreyle bağlantılı olarak, karsinojenik etkilerinin olduğu çeşitli deneylerle gösterilmiştir.

FA soluyan sıçanlarda nazal yassı hücreli kanser tespit edilmiştir (64, 66, 67). Burunda havanın dolaşımı türe özgü değişiklikler göstermekte olup, FA'ya maruz kalan maymun ve sıçanlarda nazal epitelde yassı hücreli karsinom gelişirken, hamsterlerde gelişmemiştir (68). FA'ya maruz kalan tahnit teknisyenleri ve anatomistlerde lösemi, beyin ve kolon kanserleri görülebileceği söylenmektedir (51, 69). Patoloğlarda beyin tümöründen ölümün fazla olduğu tespit edilmiştir (70). Tahnit teknisyenlerinde, lösemi, beyin ve prostat kanserlerinden ölümlerin FA inhalasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (71). Anatomistlerin ölüm sebeplerinden nöroglial hücre tümörü (astrozitoma ya da glioblastoma tipi) ve lösemisinin (myeloid tip) diğer bütün sebeplerden daha fazla olduğu görülmüştür (47).

#### **1.1.3.8. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri**

FA inhalasyonunun kalp kasları üzerine zararlı etkilerinin olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. FA inhalasyonunun oksidatif stresi stimüle ettiği ve sekonder etki olarak da kardiyak doku ve hücrelerde toksik etkiye neden olduğu bildirilmiştir (72).

### **1.1.3.9. İmmün Sistem Üzerine Etkileri**

FA özellikle organizmanın enfeksiyöz ajanları ve neoplastik hücreleri tanıma ve nötralize etme yeteneğini baskılayarak, insanlarda veya hayvanlarda immün sistemin işlevselliğini değiştirme kapasitesine sahiptir (73). İnsanlarda ve deney hayvanlarında otoimmün hastalıklara neden olurken aynı zamanda insanlarda immünosupresyon da meydana getirebilmektedir (73-75). Ratlarda FA'nın oral uygulanması ile antikor cevabında (IgG ve IgM değerlerinde) doza bağımlı bir azalma tespit edilirken, dalak hücrelerinin IgM antikor üretiminde ve lökosit hücrelerinin fagositik aktivitesinde belirgin bir azalma tespit edilmemiştir (76). Çalıştıkları ortamda FA'ya maruz kalan işçilerde de immün sistem fonksiyonlarında önemli ölçüde değişiklikler gözlenmiştir. FA B lenfositlerde ve CD4/CD8 (ayrım kümesi, cluster of differentiation) oranında artışa neden olurken, CD3+, CD4+, CD8+ hücrelerinin seviyesinde azalmaya neden olmaktadır. Uzun süreli etkilenmenin lenfosit yüzdesini arttırdığı görülmüştür (77, 78). FA ile sterilize edilen diyaliz makineleri ile hemodiyaliz yapılan hastaların kanlarında, "anti-formaldehit antikor" ve eritrositlere karşı oluşan antikorlar tespit edilmiştir. Diyaliz ünitesinde çalışan hemşirelerden alınan kan örneklerinde beyaz küre sayısının düşük olduğu görülmüş, diseksiyon yapan tıp fakültesi öğrencilerinde de, FA'ya karşı gelişen IgG antikorları tespit edilmiştir (34, 78).

Bazı çalışmalarda ise inhalasyonla formaldehite maruz kalanlar ile IgG ve IgE bağımlı immünolojik kökenli akciğer hastalıkları arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (79, 80).

### **1.2. İmmün Sistem (Bağışıklık Sistemi)**

İmmünite, enfeksiyon etkenlerine, tümör hücrelerine ya da diğer antijenlere karşı vücudun gösterdiği dirençtir. Antijenlere karşı savunma yapan hücrelerin, dokuların ve moleküllerin hepsine birden immün sistem (bağışıklık sistemi) denir. İmmün sistemin fizyolojik işlevi, enfeksiyonları engellemek, yerleşmiş enfeksiyonları yok etmek, tümör hücrelerine karşı savunma yapmak ve nakledilen dokulara karşı reaksiyon geliştirmektir. İmmün sistem, organizmayı yabancı ve zararlı maddeler, mikroorganizmalar, toksinler ve malign hücreler gibi etkenlerden korur, kendinden olanı ve olmayanı ayırır (81) .

### **1.2.1. İmmün Sistemin Hücreleri**

T lenfosit, B lenfosit ve natural killer (doğal öldürücü, NK) hücre alt grupları bulunan lenfositler; dendritik hücreler, makrofajlar, natural killer T (NKT) lenfositler ve regülatuar T (Treg) hücrelerden oluşan antijen sunan hücreler ve diğer hücreler (granülositler) dir (81-84).

### **1.2.2. Doğal ve Edinsel İmmünite**

İmmün sistem birbiri ile kesin sınırlarla ayrılmayan iki kısımda incelenir.

#### **1.2.2.1. Doğal İmmünite**

Mikropların vücuda ilk girişine engel olan deri ve mukozalar ile vücuda giren mikropları yok eden fagositler, NK hücreler, sitokinler ve kompleman sisteminden oluşur. Hızlı bir şekilde ortaya çıkar. Sağlıklı bireylerde doğuştan itibaren bulunur (81, 85).

#### **1.2.2.2. Edinsel (Spesifik) İmmünite**

Vücuda giren antijenlerle harekete geçen lenfositler ve onların ürünleri (antikorlar, etkin T lenfositler, kompleman sistemi ve sitokinler) ile ortaya çıkar. Daha geç oluşur ama daha güçlüdür. Farklı yapıdaki antijenlere özgüllük gösterir ve antijenle daha önce karşılaşma sonucu bellek geliştirir. Humoral immünite ve hücrel immünite adlarıyla anılan iki alt grubu vardır (81, 85, 86).

##### **1.2.2.2.1. Humoral İmmünite**

B lenfositlerin görev aldığı immünitedir. B lenfositler mikropları yok etmek için antikor üretirler.

##### **1.2.2.2.2. Hücrel İmmünite**

T lenfositlerin görev aldığı immünitedir. Yardımcı T lenfositler (Th lenfositler) fagositoza uğramış mikropları yok etmek için makrofajları efektör konuma geçirir. Sitotoksik T lenfositler (Tc lenfositler) enfekte hücreleri öldürür (81, 85).

##### **1.2.2.2.3. Edinsel İmmün Yanıtın Evreleri**

Edinsel immün yanıt antijenin tanınması, lenfositlerin aktivasyonu, antijenin ortadan kaldırılması, immün yanıtın sonlandırılması ve bellek oluşumu şeklinde birbirini izleyen evrelerden oluşur (81).

##### **1.2.2.2.4. İmmün Sistemin Dokuları**

Tüm lenfositler kemik iliğinde kök hücrelerden gelişir, daha sonra B

lenfositler kemik iliğinde, T lenfositler ise timusta olgunlaşır. Primer lenfoid organlar timus ve kemik iliği; sekonder lenfoid organlar ise lenf nodları, dalak ve tonsiller olarak bilinir (86).

#### **1.2.2.2.5. Lenfositlerin Yüzey Proteinleri**

Lenfositler yüzeylerinde CD proteinlerini taşırlar. CD3 tüm T hücrelerde bulunur. CD4+ T hücrelerine, Th hücreler denir. CD8+ T hücrelerine, sitotoksik veya sitolitik T lenfositler (CTL) denir. Birçok B hücresi CD19, CD20, CD21, CD22, CD23 ve CD24 pozitifliğine sahiptir. CD21+ hücreler olgun B lenfositlerdir. NK hücreler CD16+ ve CD56+ olup doğal bağışıklığın bir parçasıdır (81).

#### **1.2.2.2.6. Lenfositlerin Antijen Reseptörleri**

Lenfositler antijene özgül reseptörler taşıyan tek hücre grubudur, yani edinsel immünitinin anahtar düzenleyici hücreleridir (81, 82).

B hücrelerinin membrana bağlı antikoları (B hücre reseptör kompleksi, BHR) ve T hücrelerinin üzerindeki reseptörleri (THR), özgül antijen tanımadan sorumludur. THR'ler membran reseptörleridir ve salgılanmazlar. B lenfositler ise ürettikleri antikoları salgırlar. NK hücreler ise B ve T lenfositler gibi antijen reseptörüne sahip değildirler (81, 87).

#### **1.2.2.2.7. Lenfositlerin Antijenleri Tanımaları ve MHC Molekülleri**

B lenfositler protein, polisakkarit, lipid ya da küçük kimyasallar gibi antijenleri tanırlar; T hücrelerinin antijen reseptörleri sadece peptid yapıdaki antijenleri tanırlar. Bu peptidler, major histokompatibilite kompleksi (MHC) denen özel peptid sunan moleküllere bağlı durumdadırlar. MHC moleküllerinin fizyolojik işlevi, protein antijenlerden kaynaklanan peptidleri antijene özgül T lenfositlere tanıtmaktır (81, 84, 88, 89).

#### **1.2.3. Sitokinler**

Mikroorganizmaların uyardığı makrofajlar ve diğer hücreler, sitokinler denen önemli biyolojik fonksiyonlara sahip molekülleri üretirler. Sitokinler, lökositlerin kendi aralarında ve diğer hücrelerle etkileşiminde rol oynarlar. Antijene yanıt olarak geçici olarak üretilirler. Tümör nekroz faktör (TNF), bazı interlekinler (IL-1, IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18), kemokinler, interferonlar (IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) doğal immünite de rol alan sitokinlerdir. IFN- $\gamma$  ve IL-2 hücre sel immünite de, IL-4 ve IL-5 ise humoral immünite de görevi olan sitokinlerdir. IL-4 B hücrelerinin antikor

üretimini (IgE'ye dönüşümünü) sağlar (81).

#### **1.2.4. Kompleman Sistemi**

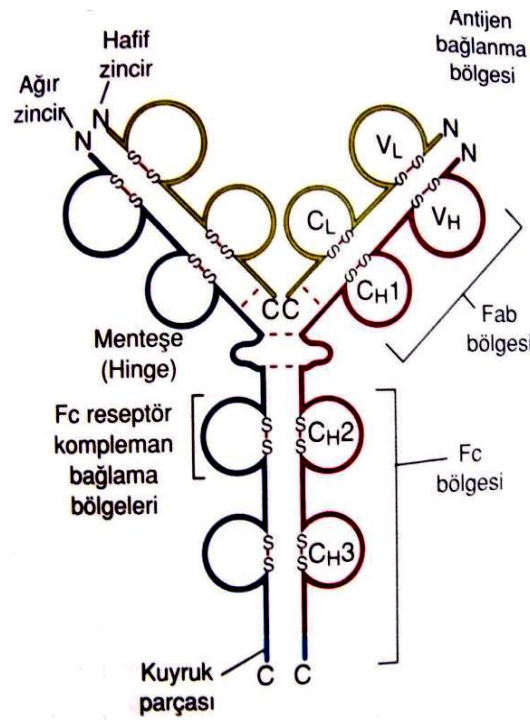
Doğal ve edinsel immün yanıtların önemli efektörlerini oluşturmak için immün sistemdeki diğer moleküllerle ve birbirleri ile etkileşime giren serum ve hücre yüzey protein sistemine kompleman sistemi denir. Kompleman (C), ısıya dirençsiz, antikor niteliğinde olmayan, uygun antijen-antikor kompleksine bağlanabilen, antikorların antimikrobiyal etkisini artıran veya tamamlayan, proteinlerden oluşmuş bir kompleks sistemdir. Normal serum globülinlerinin %10'unu oluşturur. Başlıca karaciğer, dalak, akciğer, lenfoid doku ve makrofajlarda üretilir. Mol ağırlığı 195 kD olan C3 miktar bakımından en fazla olandır. Birçoğu proteolitik enzimlerdir ve sistemin harekete geçmesi bu enzimlerin birbiri ardına aktive olması sonucu gerçekleşir (81, 85-87). Kompleman sistemi üç farklı yoldan aktive olabilir. Klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu isimleri verilen bu farklı yolların hepsinde de ortak özellik erken dönemde C3b aktivasyonuna sebep olmalarıdır. Başlangıçta ortaya çıkan enzimlerce parçalanan C3 plazma proteininden oluşan C3b mikroorganizmalarla birleşip diğer kompleman yapıtaşlarının ardı ardına aktivasyonunu başlatır. Sonuçta mikroorganizmanın membranı bozularak yıkımı gerçekleşir. Kompleman sisteminin antikorlara bağlanarak fagositozu kolaylaştırma (opsonizasyon) ve bazı molekülleri vasıtasıyla (C3a, C5a gibi) kemotaksis gibi çok önemli diğer görevleri de vardır (81, 90). Mikrobu yüzeyine bağlanarak nötrofil ve makrofajların yüzey reseptörleri tarafından tanınan ve mikrobu fagositozunu artıran moleküllere opsonin denir. C reaktif protein (CRP), Fc $\gamma$  ve C3b önemli opsoninlerdir (81, 83).

#### **1.2.5. İmmüoglobülinler**

Antijen uyarımından sonra B lenfositlerinin farklılaşması ile oluşan plazma hücrelerinin ürettiği bir antikor molekülü iki eş ağır (H) ve iki eş hafif (L) zincirden oluşur. Hafif ve ağır zincir terimleri bu zincirlerin mol ağırlıklarını göstermektedir.

Hafif zincirlerin mol ağırlığı yaklaşık 25 kilodalton (kD) iken, ağır zincirlerin mol ağırlığı 50-70 kD'dir. Dört zincir Y biçimli antikor molekülünü oluşturacak şekilde bir araya gelir (Şekil 1). Her bir zincir değişken (V) ve sabit (C) bölge içeren dört polipeptid zincirden oluşur. Ağır zincirin V bölgesi ve ilk C bölgesi ile bağlı tüm hafif zincir (tek V ve tek C) antijeni tanımak için gerekli antikor bölgesini oluşturur.

Fab (fragment antigen binding, antijen bağlayan kısım) diye adlandırılır. Ağır zincirin kalan C bölgeleri, Fc (fragment crystalline, kristalize parça) diye adlandırılır. Ağır zincirlerin mü ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), gama ( $\gamma$ ), epsilon ( $\epsilon$ ) ve alfa ( $\alpha$ ) şeklinde farklı oluşuna göre antikolar (immüoglobülinler, Ig) sırasıyla IgM, IgD, IgG(1,2,3,4), IgE ve IgA(1,2) olarak ayrılırlar. IgA mukozal immünitede, IgE mast hücre aktivasyonunda (ani aşırı duyarlılık reaksiyonunda), IgG kompleman aktivasyonu ve opsonizasyonda, IgM kompleman aktivasyonunda rol alır (81, 86, 87, 90, 91).

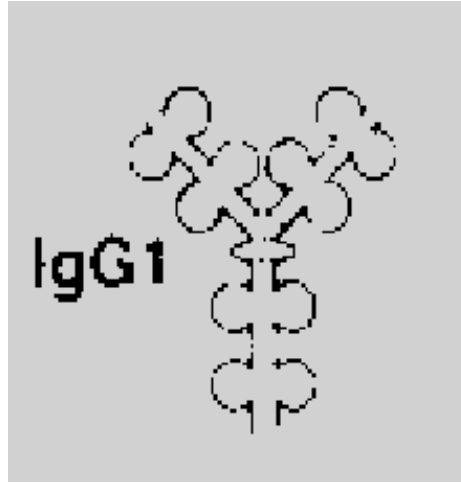


Şekil 1: İmmüoglobülinin şemantik yapısı (81)

### 1.2.5.1. İmmüoglobülin G (IgG)

IgG, normal insan serumundaki immüoglobülinlerin %75'ini oluşturur. IgG molekülü Y harfi şeklinde, monomer yapıda ve 150 kD mol ağırlığındadır. Erişkinde serum konsantrasyonu 13.5 mg/ml'dir. IgG plasenta yoluyla anneden fötusa geçebilen tek Ig'dir. Hamileliğin üçüncü ve dördüncü ayında IgG'ler anneden bebeğe geçmeye başlar ve bu geçiş doğuma kadar giderek artan oranlarda devam eder. Böylece bebek doğumdan sonraki ilk aylarda annenin dirençli olduğu enfeksiyonlara

karşı korunmuş olur. Bebeğin kendi IgG sentezi ise doğumdan itibaren başlar ve iki yaşında erişkin düzeye ulaşır. Kırk yaşından sonra IgG düzeyinin tekrar azalmaya başladığı görülür. IgG moleküllerinde antijenik ve menteşe bölgesinde iki ağır zincir arasındaki disülfid bağının sayısı açısından farklılık gösteren dört alt grup saptanmıştır. IgG1'de 2, IgG2'de 4, IgG3'de 15 ve IgG4'te 2 disülfid bağı bulunur. Tüm IgG'lerin %65'i IgG1'dir (Şekil 2). IgG2 %23'ünü, IgG3 %8'ini, IgG4 ise %4'ünü oluşturur. IgG, klasik yoldan komplemanı aktive eden iki Ig'den biridir (diğeri IgM). IgG uzun ömürlü bir antikor olup, özellikle sekonder (=ikincil) bağışık yanıtta çok yüksek miktarlara ulaşır. Özellikle fagositik hücreler olmak üzere bir çok hücrede IgG'yi Fc kısmından bağlayan yüzey reseptör bulunur ve IgG'ler opsonizasyonla fagozitozu çok güçlendirirler (86, 87, 90, 92-95).

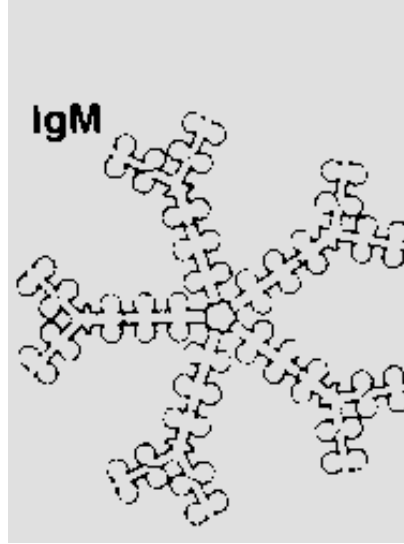


Şekil 2: IgG1'in şematik yapısı (81)

### 1.2.5.2. İmmüoglobülin M (IgM)

IgM, normal insan serumundaki immüoglobülinlerin %10'unu oluşturur. En büyük Ig'dir ve makroglobülin de denir. Mol ağırlığı 900 kD olan ve beş temel birimden oluşan bir pentamerdir. Şekil olarak IgG molekülüne benzeyen beş tane monomerin disülfid bağlarıyla bağlanmasından oluşan yıldız şeklinde bir Ig'dir (Şekil 3). IgM molekülünde ayrıca, beş tane monomeri birbirine bağlayan J bağlayıcı polipeptit bulunur. Erken primer immün yanıtın başlıca antikorudur. IgM'lerin %80'i dolaşımdadır. Dokulardaki yoğunluğu daha azdır. Enfeksiyon hastalıklarının akut döneminde IgM serum düzeyinde önemli artış görülür. Fakat, IgM kısa ömürlü bir antikor olduğundan, serum düzeyi kısa bir süre sonra azalarak, yerini uzun süre

koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikorlara bırakır. IgM molekülleri plasentadan geçemezler. Normal koşullarda IgM doğumdan itibaren sentezlenmeye başlar ve altıncı ile dokuzuncu aylarda erişkin düzeyine ulaşır. IgM'nin erişkinde serum konsantrasyonu 1.5 mg/ml'dir (86, 87, 90, 95).

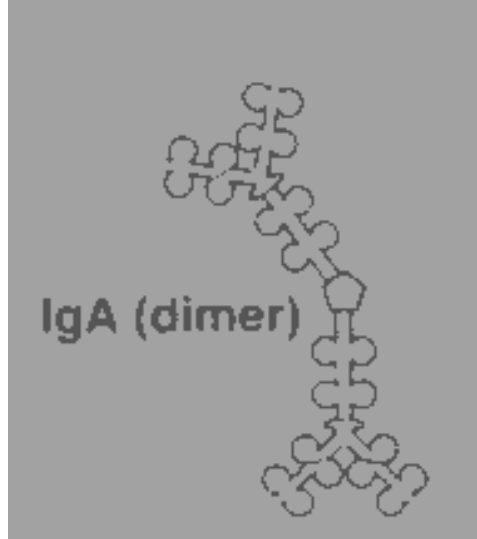


Şekil 3: IgM'nin şematik yapısı (pentamer) (81).

### 1.2.5.3. İmmüoglobülin A (IgA)

Genel olarak yapısı IgG'ye benzer. Ancak IgA molekülleri hem IgG gibi monomer halde (bir temel birim), hem de iki veya daha fazla monomerin J bağlayıcı polipeptid zinciri ile bağlanması sonucu dimer (iki temel birimli) veya trimer (üç temel birimli) halde bulunabilmektedir (Şekil 4). Mol ağırlığı monomer için 160 kD, dimer için 400 kD'dir. IgA, insan serumundaki Ig'lerin %15'ini oluşturur. Erişkinde serum konsantrasyonu 3.5 mg/ml'dir. Serumdaki IgA'ların %80'i monomer yapıdadır. IgA salgılarda bulunan temel Ig'dir. Solunum, sindirim ve genital sistem salgıları ile gözyaşı, tükürük, kolostrum ve sütte IgA bulunur. Salgılardaki IgA molekülleri çoğunlukla dimer, çok az da polimer yapıdadır. Salgısal IgA molekülleri sIgA şeklinde gösterilirler. Salgısal IgA, serum IgA'sından farklılık gösterir. Bu farklılık, hem monomer ve dimer yapı farklılığı göstermeleri, hem de sIgA'da ek olarak salgısal parça (= Transport parça) bulunmasından ileri gelmektedir. sIgA, genellikle sekretuar dokularda, mukoza altındaki plazma hücrelerince sentezlenir ve epitel hücrelerinden geçerken salgısal parça ile birleşerek salgılanır. Salgısal parça bir  $\beta$  (beta) globülinidir. sIgA'lar serum IgA'sından farklı olarak proteolitik enzimlere

dayanıklıdır. sIgA'ların oluşmasında sistemik infeksiyonlardan çok yerel infeksiyonların veya yerel antijenik uyarımların rolü vardır. sIgA dışarıdan giren mikroorganizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarına, burada yerleşmelerine ve enfeksiyon oluşturmalarına engel olur. Ayrıca, besinlerle alınarak barsağa ulaşan, zararlı makromoleküllerle birleşerek onların emilimini önler ve tahrip edilmelerini kolaylaştırır. IgA, çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan toksik veya litik enzimleri de etkisiz hale getirir. Bu özellikleri nedeniyle sIgA, vücut savunmasında çok önemli rolü olan bir Ig'dir. IgA'nın, antijenik farklılık gösteren ve IgA1 ve IgA2 olarak ifade edilen iki alt sınıfı bulunmuştur. IgA1 serumdaki IgA'nın %90'ını, IgA2 ise %10'unu oluşturur. Salgılarda ise IgA1 ve IgA2 oranı yarı yarıyadır. IgA, doğumdan itibaren ikinci ayda sentezlenmeye başlar, yavaş yavaş yükselerek puberte döneminde erişkindeki düzeyine ulaşır (86, 87, 90, 95, 96).

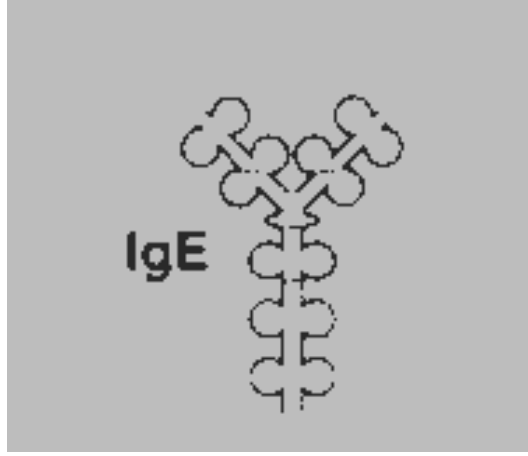


Şekil 4: IgA'nın şematik yapısı (81)

#### 1.2.5.4. İmmünoglobülin E (IgE)

Mol ağırlığı 190 kD olan monomer yapıda bir Ig'dir (Şekil 5). Normalde serumda çok az bulunur ve Ig'lerin %0.004'ünü oluşturur. Erişkinde serum konsantrasyonu 0.05 mg/ml'dir. IgE, Fc parçası ile mast hücresi ve bazofil lökositlere bağlanabilme özelliğindedir ve bağlandığı zaman bu hücreleri duyarlı hale getirirler. IgE, helmint dediğimiz parazitlere karşı aktif bağışıklıkla, astım, saman nezlesi, ürtiker gibi çabuk tipteki aşırı duyarlılık reaksiyonlarında önemlidir. Hücrelere bağlı haldeki IgE'nin ömrü, serbest IgE'ye göre daha uzundur ve proteolitik enzimlere de

daha dayanıklıdır. IgE komplemanı aktive etmez. Diğer Ig'lere göre ısıya daha duyarlıdır. IgE sentezleyen plazma hücreleri daha çok salgısal yüzeylerde (solunum, sindirim vb.) bulunur. (86, 87, 90, 95).



Şekil 5: IgE'nin şematik yapısı (81).

#### 1.2.5.5. İmmüoglobülin D (IgD)

Molekül ağırlığı 180 kD olan, monomer yapıda bir immüoglobülinidir. Serumdaki immüoglobülinlerin %0.2 kadarını oluşturur. Erişkin serumunda eser miktarda bulunur. Isı ve proteolitik enzimlerle kolayca parçalanır ve kısa ömürlüdür. IgD'nin antikor aktivitesi olduğu kanıtlanamamıştır ve asıl işlevinin ne olduğu da tam anlaşılamamıştır. IgD, IgM ile birlikte, B lenfositlerin yüzeylerinde bulunur. IgD muhtemelen B lenfositlerin farklılaşmasında rol oynar (86, 87, 90, 95).

#### 1.3. Enzim İşaretli İmmün Deney (Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELİZA)

Antijen-antikor reaksiyonlarını, gösterebilmek için enzim kullanılan tüm tekniklere genel olarak enzim immunotest (enzyme immunoassay, EIA) denir. EIA teknikleri, homojen ve heterojen olmak üzere iki çeşittir. Mikrobiyolojide, heterojen EIA yöntemleri kullanılmaktadır. Heterojen EIA'da bağlı olan ve olmayan reaktifler birbirinden yıkama işlemi ile fiziksel olarak ayrılırlar. ELİZA, heterojen EIA'ya örnektir. ELİZA'da bir enzimle konjuge edilmiş antikor (veya antijen), substratı ile reaksiyona girerek renkli bir ürün oluşturur. ELİZA, antijeni veya antikoru (sınıfa özgül antikor da olabilir) ölçmek için kullanılabilir. Katı faz olarak çoğunlukla plastik mikrotitrasyon plakları kullanılmaktadır. ELİZA'da peroksidaz, alkalin fosfat, beta-galaktozidaz gibi kinetikleri ve konjuge edilme dereceleri açısından iyi

tanımlanmış, substratları renkli ürünlere çevirebilme yeteneğine sahip olan enzimlerden faydalanılır (97). Genel olarak altı farklı ELİZA protokolünden bahsedilebilir (Tablo 1).

Tablo 1. ELİZA protokolleri (97)

ELİZA protokolü	Kullanımları	Gerekli kimyasallar	Yorumlar
İndirekt	Antikor aramada	Antijen saf veya yarı saf; antikor içeren test solüsyonu; immünize örneklerde Ig'i bağlayan enzim konjugatı	Önceden varolan spesifik antikorların kullanımına gerek duyulmaz; relatif olarak fazla miktarda antijen gerektirir
Direkt kompetitif (yarışmacı)	Antijen aramada; çözünür antijeni saptamada	Antijen saf veya yarı saf; antijen içeren test solüsyonu; spesifik antijen için enzim-antikor konjugatı	Sadece iki basamaktan oluşan hızlı test; antijenik çapraz reaksiyonu ölçmede çok kullanışlı
Antikor-sandviç Yöntemi	Antijen aramada; çözünür antijeni saptamada	Antikor yakalama (capture) (saf veya yarı saf spesifik antikor); antijen içeren test solüsyonu, antijen için spesifik enzim-antikor konjugatı	En hassas antijen testi; relatif olarak fazla miktarlarda saf veya yarı saf antikor gerektirir (antikor yakalama)
Çift antikor-sandviç yöntemi	Antikor arama	Antikor yakalama (capture) (immünize örneklerde Ig için spesifik); antijen içeren test solüsyonu, antijen için spesifik enzim-antikor konjugatı	Saflaştırılmış antijen gerektirmez; beş basamaklı relatif olarak uzun bir testtir.
Direkt hücresel Yöntem	Antijen eksprese eden hücrelerin aranmasında; hücresel antijen ekspresyonunun ölçülmesi	İlgili antijeni eksprese eden hücreler; hücresel antijen için spesifik enzim- antikor konjugatı	Fazla miktarda taramalarda hassas bir testtir; heterojen karışık hücre gruplarında hassas değildir.
İndirekt hücresel Yöntem	Hücresel antijenlere karşı oluşan antikorların aranmasında	İmmünizasyonda kullanılan hücreler; antikor içeren test solüsyonları; immünize örneklerde Ig bağlayan enzim konjugatı	Düşük miktarda eksprese edilen hücresel antijenler için spesifik antikorları saptayamayabilir.

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Formaldehit Uygulama Ortamı

Dikdörtgenler prizması şeklinde 4 adet cam kafes (20x50x100 cm) hazırlandı. Her bir kafese hava giriş ve çıkışını sağlamak için iki adet delik açıldı. Cam kafeslerin havalandırılması, her birindeki hava akışı 10 l/dk olacak şekilde dört adet hava pompası (500 - 5500 cm<sup>3</sup>/dk - Optima - Ein Weltweit - Produkt Holm bei Hamburg, Art. Nr. A-10007) ile sağlandı (Şekil 6).



Şekil 6: Cam kafes, ısıtıcı, hava pompası

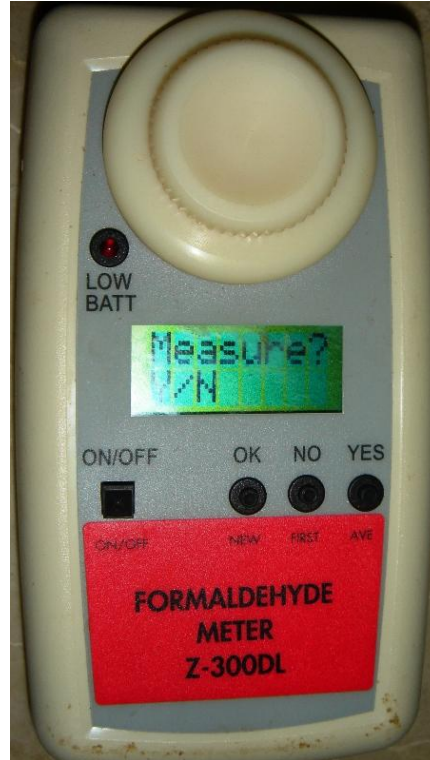
### 2.2. Doz Seçimi ve Uygulama Periyotları

Çeşitli çalışmalarda toksik ajanların solunum yoluyla vücudu etkileme süreleriyle ilgili olarak değişik evreler bildirilmiştir. Buna göre; 1-14 gün akut, 15-42 gün subakut, 43-364 gün subkronik, 365 gün ve daha fazlası kronik etkilenmeyi gösterir (2, 98, 99). Çalışmamızda subakut dönem için dört hafta, subkronik dönem için ise onüç hafta süresince FA uygulanmasını seçtik.

### 2.3. Formaldehit Gazının Üretimi ve Dozunun Ayarlanması

Paraformaldehit (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany), ısıtıcıyla (Elektro-mag stirrer, M221, Turkey) +35-40 °C'de ısıtılarak depolimerize edilip (100) FA gazı elde edildi (Şekil 6). Gaz halindeki FA bir pompa yardımı ile üretildiği ortamdan, istenilen süre ve miktarda cam kafeslere pompalandı. Bu işlemi sağlamak için pompa (500 cm<sup>3</sup>/dk, Optima-Ein Weltweit-Product Holm bei Hamburg Art. Nr. A-10007 Germany) sekiz saat süresince aralıksız çalıştırıldı. Cam kafes içindeki FA

konsantrasyonu, sürekli olarak OSHA (Occupational Safety and Health Administration) tavsiyeli, kalibrasyonu yapılmış bir formaldehit monitörü (Environmental Sensors Co. Boca Raton FL 33432 USA- Catalog No: ZDL-300) ile tespit edildi (Şekil 7). Sekiz saatlik ağırlıklı ortalamaya göre [Doz= (konsantrasyon x zaman) / 8 saat] istenen konsantrasyonlar ayarlandı (9, 98, 101).



Şekil 7: Formaldehit ölçüm cihazı

#### 2.4. Deney Grupları ve Sıçanların Bakımı

Deney hayvanlarının seçimi ve yapılan uygulamalar öncesinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (25.01.2008/ Toplantı sayısı: 01; Karar No: 07) onayı alınarak, çalışma standart deneysel hayvan çalışmaları etik kurallarına uygun olarak yapıldı. Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen 270-300 gram ağırlığında erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar altı gruba ayrılarak uygulama başlatıldı (Tablo 2).

**Grup 1 (Kontrol grubu):** Dört hafta boyunca formaldehitsiz ortamda sınırsız yem

ve su temin edilen toplam beş adet sıçan.

**Grup 2 (Kontrol grubu):** Onüç hafta boyunca formaldehitsiz ortamda sınırsız yem ve su temin edilen toplam beş adet sıçan.

**Grup 3 (Subakut formaldehit grubu):** Haftanın beş günü (Pazartesi – Cuma) dört hafta boyunca her gün toplam sekiz saat aralıksız ortalama 5 ppm formaldehite maruz bırakılan yedi sıçan.

**Grup 4 (Subakut formaldehit grubu):** Haftanın beş günü (Pazartesi – Cuma) dört hafta boyunca her gün toplam sekiz saat aralıksız ortalama 10 ppm formaldehite maruz bırakılan yedi sıçan.

**Grup 5 (Subkronik formaldehit grubu):** Haftanın beş günü (Pazartesi – Cuma) onüç hafta boyunca her gün toplam sekiz saat aralıksız ortalama 5 ppm formaldehite maruz bırakılan yedi sıçan.

**Grup 6 (Subkronik formaldehit grubu):** Haftanın beş günü (Pazartesi – Cuma) onüç hafta boyunca her gün toplam sekiz saat aralıksız ortalama 10 ppm formaldehite maruz bırakılan yedi sıçan.

Tablo 2: Gruplar ve uygulanan formaldehit dozları

	Subakut FA		Subkronik FA		Kontrol	
Konsantrasyon	5 ppm	10 ppm	5 ppm	10 ppm	0 ppm	0 ppm
Süre	4 hafta	4 hafta	13 hafta	13 hafta	4 hafta	13 hafta
n	7	7	7	7	5	5

n: Denek sayısı

Uygulama süresince sıçanlar oda sıcaklığında (22 °C) ve % 40-50 nem oranında tutuldu. Işık düzeni ise 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı. Düzenli olarak sekiz saat FA soluyan hayvanlar buldukları cam kafesten her gün çıkartılarak kendi kafeslerine alındı. FA aldıkları kafeslerinde yeme ve içmeleri tamamen kısıtlanan hayvanlara bu kafeslerde sınırsız yem (Elazığ Yem San. A. Ş.) ve su (çeşme suyu) temin edildi (Tablo 3). Sıçanların günlük fizik muayeneleri yapıldı.

**Tablo 3:** Hayvanlara verilen yemin içeriği

<b>Yem Bileşimi</b>	
Su (en çok)	%12
Ham protein (en az)	%24
Ham selüloz (en çok)	%7
Ham kül (en çok)	%8
HCl'de çözünmeyen kül (en çok)	%2.0
NaCl (en çok)	%1.0
Kalsiyum (en az-en çok)	%1.0-2.8
Fosfor (en az)	%0.9
Sodyum (en az-en çok)	%0.5-0.7
Metabolik enj. Kcal/kg (en az)	2.650

(Kullanılan maddeler: Mısır, buğday, arpa, soya küspesi, fındık küspesi, melas mayası, ayçiçeği tohumu küspesi, pamuk tohumu küspesi, mısır proteini, rasmol, et-kemik unu, balık unu, kan unu, kemik unu, D.C.P., tuz, mermer tozu, melas, tapiyoka, sorgum, kolza küspesi, sentetik lisin, sentetik methionin, premiksler, kepek, süt tozu.)

## **2.5. İmmünolojik İnceleme**

Deney sonunda sıçanlar dekapite edilerek öldürüldü, elde edilen kanlar 3000 rpm'de (revolutions per minute, dakikadaki devir sayısı) beş dakika santrifüj (Bench Top Centrifuge, CN 180, Nüve, Türkiye) edilerek serumları ayrıldı. Serumlardan immünoglobülin değerleri belirleninceye kadar, örnekler -80°C'de (New Brunswick Scientific, -80°C Ultra Low Freezer, U-57085; USA) saklandı. İmmünoglobülinlerin ve C3'ün ölçümü, Kamiya Biomedical Company (USA) Rat IgG (Cat. No. KT-418), Rat IgA (Cat. No. KT-416), Rat IgM (Cat. No. KT-419) ve Rat C3 (Cat. No. KT-355) mikroELİZA kitleri kullanılarak ELx800 Biotek (USA) okuyucu cihazında ELİZA yöntemi ile çalışıldı. ELİZA çalışma prosedürü, ilgili firmanın kataloğundaki çalışma prosedürüne göre çift antikor sandviç ELİZA protokolü kullanılarak yapıldı.

## **2.6. İstatistiksel Analiz**

İmmünolojik sayısal verilerin (total IgA, total IgM, total IgG ve C3) istatistiksel analizi için "SPSS 15.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Grupların değerleri "Kruskal-Wallis Varyans Analizi" ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  olarak bulunan parametreler için "Mann-Whitney U Testi" ile gruplar arası ikili

karşılaştırmalar yapıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi. Elde edilen veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata (SH) şeklinde tabloya geçirildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulguları klinik bulgular, vücut ağırlıklarındaki değişiklikler ve immünolojik bulgular şeklinde üç başlık altında topladık.

#### 3.1. Klinik Bulgular

Onüç hafta boyunca solunum yolu ile FA'ya maruz bırakılan gruplarda (Grup 5 ve 6) daha fazla olmak üzere sıçanlarda değişik klinik belirtiler görüldü. Su ve yem tüketiminde belirgin azalma, halsizlik, iştahsızlık, tüylerde sararma (Şekil 8), burunda kanama, gözlerde sulanma, sık göz kırpma, motor aktivitede yavaşlama gibi bulgulara rastlanıldı. Kontrol grubunda ise (Grup 1 ve 2), herhangi bir anormal bulguya rastlanılmadı.



Şekil 8: Solunum yoluyla formaldehite maruz bırakılan sıçanda tüylerde görülen renk değişikliği.

#### 3.2. Vücut Ağırlıklarındaki Değişiklikler

Onüç hafta süresince 10 ppm FA uygulanan grupta vücut ağırlıklarında azalma belirgindi. Dört hafta süresince 5 ppm FA verilen grupta ise, vücut ağırlığında azalma daha hafif oranda idi. Kontrol grubunda ise deney süresince kilo artışı gözlemlendi.

### **3.3. İmmünolojik Bulgular**

Tüm gruplardan elde edilen kanlar 3000 rpm'de beş dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. İmmünoglobülin değerleri belirleninceye kadar örnekler -80°C'de saklandı. Daha sonra laboratuvarında ELİZA yöntemi ile total IgA, IgG, IgM ve C3 değerlerine bakıldı ve her gruba ait değerler Tablo 4'te ifade edildi.

**Tablo 4:** IgA, IgG, IgM ve C3 değerleri

Ana Gruplar	Alt Gruplar	Uygulama Süresi (Hafta)	Uygulama Dozu (ppm)	IgA (ng/ml)	IgM (ng/ml)	IgG (ng/ml)	C3 (ng/ml)
<b>KONTROL</b>							
1		4	0	59411,58±3769,05	10572,10±401,76	72680,16±13715,65	16421,98±610,53
2		13	0	57613,44±2840,78	10559,22±362,50	72760,96±13695,26	16413,30±566,91
<b>SUBAKUT FA</b>							
3		4	5	107754,10±9768,07	17685,13±849,52	33186,97±9454,43	18267,14±292,20
4		4	10	109556,23±8452,60	20486,19±1045,85	32424,00±3205,56	19198,73±1094,12
<b>SUBKRONİK FA</b>							
5		13	5	81148,47±6158,58	12586,41±969,11	71309,49±7504,91	17653,41±325,55
6		13	10	84902,67±8913,75	14709,29±893,39	59080,91±3170,75	18127,20±594,63

### 3.3.1. IgA Değerindeki Değişiklikler

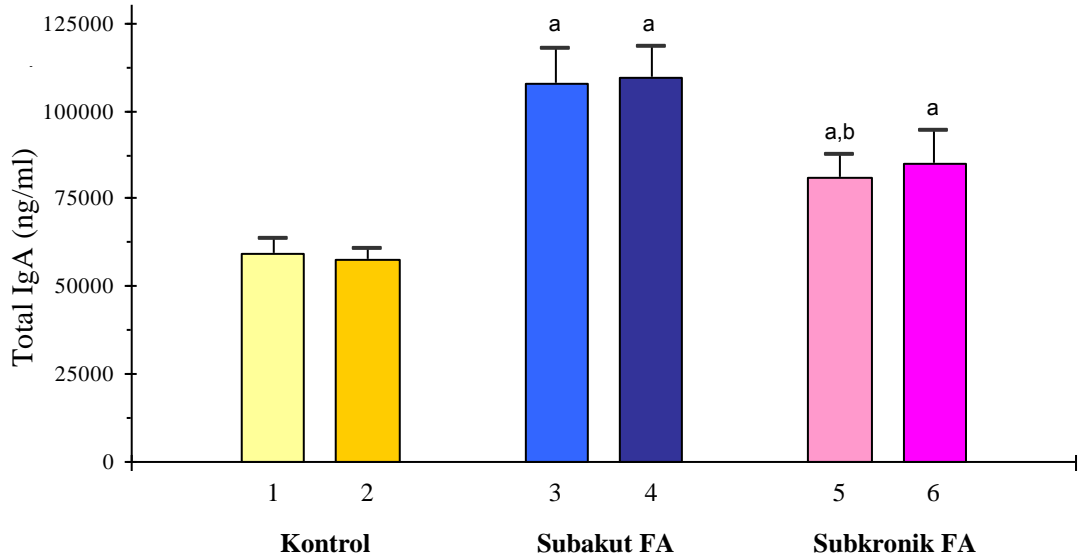
IgA açısından subakut ve subkronik FA'ya maruz kalan sıçanların karşılaştırılmaları değerlendirildiğinde her iki grupta da kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış söz konusuydu ( $p<0.05$ ).

Subakut ve subkronik 5 ppm FA'ya maruz kalan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakut gruba göre IgA değerinde bir azalma tespit edildi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Bununla birlikte subakut ve subkronik olarak 10 ppm dozunda FA soluyan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakuta göre azalma vardı, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ).

Subakut FA'ya maruz bırakılan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış söz konusu idi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Subkronik FA'ya maruz bırakılan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış vardı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ) (Şekil 9) (Tablo 5).



Şekil 9. Deney gruplarına ait Total IgA değerleri (ng/ml). a: Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ ; b: Subakut FA grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

Tablo 5: Mann - Whitney U Testi İle IgA Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması

Alt Gruplar	IgA
Grup 1 ile Grup 2	p =0,465 (AD)
Grup 1 ile Grup 3	p =0,004 *
Grup 1 ile Grup 4	p =0,004 *
Grup 1 ile Grup 5	p =0,019 *
Grup 1 ile Grup 6	p =0,019 *
Grup 2 ile Grup 3	p =0,004 *
Grup 2 ile Grup 4	p =0,004 *
Grup 2 ile Grup 5	p =0,012 *
Grup 2 ile Grup 6	p =0,019 *
Grup 3 ile Grup 4	p =0,655 (AD)
Grup 3 ile Grup 5	p =0,025 *
Grup 3 ile Grup 6	p =0,110 (AD)
Grup 4 ile Grup 5	p =0,013 *
Grup 4 ile Grup 6	p =0,085 (AD)
Grup 5 ile Grup 6	p =0,949 (AD)

\* : p<0.05

AD: Anlamlı Değil

### 3.3.2. IgM Değerindeki Değişiklikler

Subakut FA uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subakut FA uygulanan gruplarda IgM değerlerinde bir artış söz konusu idi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Subkronik FA uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre 5 ppm FA soluyan grupta artış vardı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ). Subkronik 10 ppm FA soluyan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış vardı ( $p<0.05$ ).

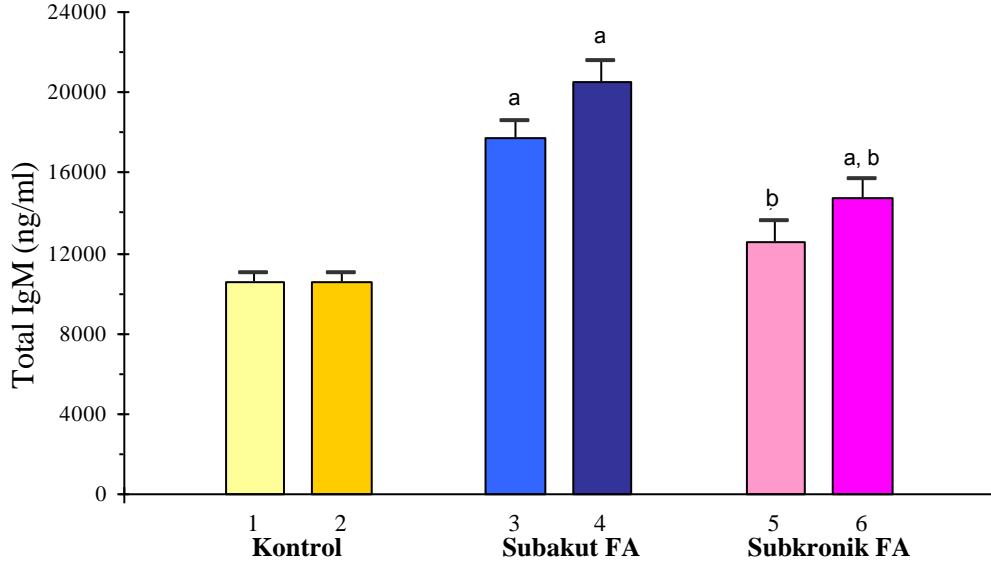
Subakut ve subkronik 5 ppm FA soluyan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakut gruba göre IgM değerlerinde bir azalma tespit edildi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Subakut ve subkronik 10 ppm FA soluyan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakut gruba göre IgM değerlerinde bir azalma tespit edildi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Subakut FA uygulanan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış söz konusuydu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Subkronik FA uygulanan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış vardı, fakat

bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ) (Şekil 10) (Tablo 6).



Şekil 10. Deneş gruplarına ait Total IgM değeri (ng/ml). a: Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ ; b: Subakut FA grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

Tablo 6: Mann - Whitney U Testi İle IgM Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması

Alt Gruplar	IgM
Grup 1 ile Grup 2	$p = 0,754$ (AD)
Grup 1 ile Grup 3	$p = 0,004$ *
Grup 1 ile Grup 4	$p = 0,004$ *
Grup 1 ile Grup 5	$p = 0,291$ (AD)
Grup 1 ile Grup 6	$p = 0,004$ *
Grup 2 ile Grup 3	$p = 0,004$ *
Grup 2 ile Grup 4	$p = 0,004$ *
Grup 2 ile Grup 5	$p = 0,372$ (AD)
Grup 2 ile Grup 6	$p = 0,004$ *
Grup 3 ile Grup 4	$p = 0,064$ (AD)
Grup 3 ile Grup 5	$p = 0,003$ *
Grup 3 ile Grup 6	$p = 0,048$ *
Grup 4 ile Grup 5	$p = 0,002$ *
Grup 4 ile Grup 6	$p = 0,006$ *
Grup 5 ile Grup 6	$p = 0,277$ (AD)

\*:  $p<0.05$

AD: Anlamli Değil

### 3.3.3. IgG Değerindeki Değişiklikler

Subakut FA uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subakut FA uygulanan grupta IgG değeri azalma mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak

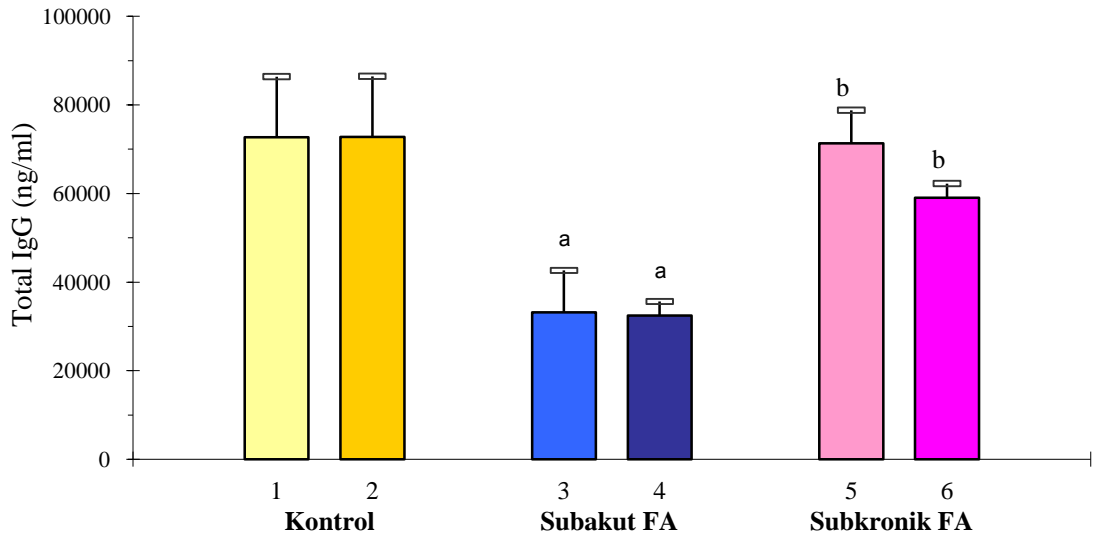
anamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Subkronik FA uygulanan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subkronik FA'ya maruz kalan grupta istatistiksel olarak anlamsız bir azalma tespit edildi ( $p>0.05$ ).

Subakut ve subkronik 5 ppm FA'ya maruz kalan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında subkronik grupta subakut gruba göre bir artış mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Subakut ve subkronik 10 ppm FA'ya maruz kalan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldıklarında subkronik grupta subakut gruba göre bir artış mevcuttu ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Subakut FA uygulanan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir azalma mevcuttu, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Subkronik FA uygulanan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir azalma mevcuttu, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ) (Şekil 11) (Tablo 7).



Şekil 11. Deney gruplarına ait Total IgG değerleri (ng/ml). a: Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ ; b: Subakut FA grupları ile karşılaştırıldığında  $p<0.05$ .

Tablo 7: Mann- Whitney U Testi İle IgG Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması

Alt Gruplar	IgG
Grup 1 ile Grup 2	p =0,917 (AD)
Grup 1 ile Grup 3	p =0,028 *
Grup 1 ile Grup 4	p =0,007 *
Grup 1 ile Grup 5	p =0,935 (AD)
Grup 1 ile Grup 6	p =0,465 (AD)
Grup 2 ile Grup 3	p =0,028 *
Grup 2 ile Grup 4	p =0,007 *
Grup 2 ile Grup 5	p =0,935 (AD)
Grup 2 ile Grup 6	p =0,465 (AD)
Grup 3 ile Grup 4	p =0,277 (AD)
Grup 3 ile Grup 5	p =0,025 *
Grup 3 ile Grup 6	p =0,025 *
Grup 4 ile Grup 5	p =0,003 *
Grup 4 ile Grup 6	p =0,002 *
Grup 5 ile Grup 6	p =0,180 (AD)

\* : p<0.05

AD: Anlamlı Değil

### 3.3.4. C3 Değerindeki Değişiklikler

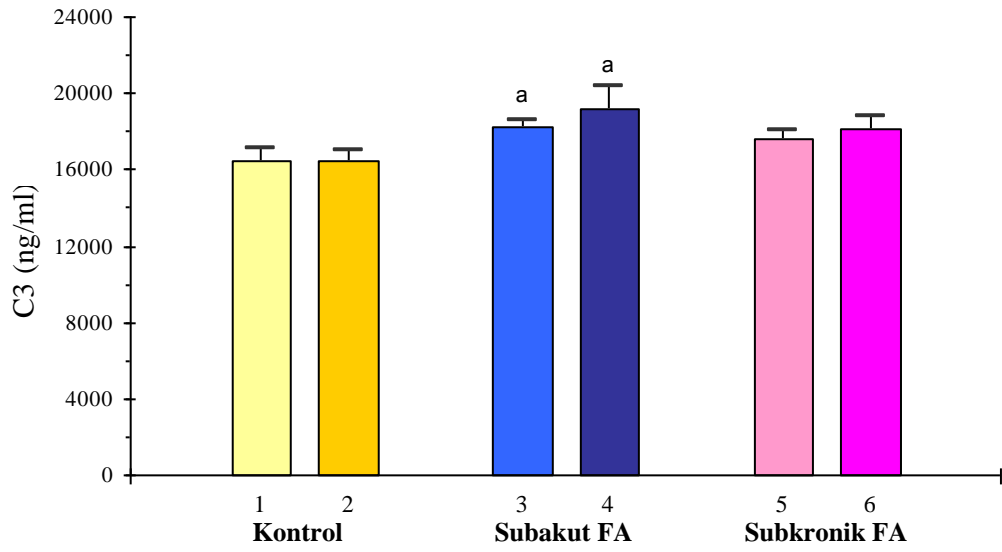
Subakut FA'ya maruz kalan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subakut FA uygulanan grupta artış mevcuttu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Subkronik FA'ya maruz bırakılan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında subkronik FA'ya maruz bırakılan grupta bir artış söz konusu idi, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsız idi ( $p>0.05$ ).

Subakut ve subkronik 5 ppm FA'ya maruz bırakılan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakut gruba göre azalma vardı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Subakut ve subkronik 10 ppm FA'ya maruz bırakılan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında subkronik grupta subakut gruba göre azalma vardı, fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ).

Subakut FA'ya maruz kalan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış mevcuttu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p>0.05$ ).

Subkronik FA'ya maruz kalan gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında 10 ppm FA'ya maruz kalan grupta 5 ppm FA'ya maruz kalan gruba göre bir artış mevcuttu, fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamsızdı ( $p>0.05$ ) (Şekil 12) (Tablo 8).



Şekil 12. Deney gruplarına ait C3 değerleri (ng/ml). a: Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında  $p < 0.05$ .

Tablo 8: Mann-Whitney U Testi İle C3 Açısından Alt Grupların İkili Karşılaştırılması

Alt Gruplar	C3
Grup 1 ile Grup 2	$p = 0,917$ (AD)
Grup 1 ile Grup 3	$p = 0,028$ *
Grup 1 ile Grup 4	$p = 0,028$ *
Grup 1 ile Grup 5	$p = 0,123$ (AD)
Grup 1 ile Grup 6	$p = 0,123$ (AD)
Grup 2 ile Grup 3	$p = 0,019$ *
Grup 2 ile Grup 4	$p = 0,028$ *
Grup 2 ile Grup 5	$p = 0,123$ (AD)
Grup 2 ile Grup 6	$p = 0,088$ (AD)
Grup 3 ile Grup 4	$p = 0,565$ (AD)
Grup 3 ile Grup 5	$p = 0,142$ (AD)
Grup 3 ile Grup 6	$p = 0,949$ (AD)
Grup 4 ile Grup 5	$p = 0,142$ (AD)
Grup 4 ile Grup 6	$p = 0,565$ (AD)
Grup 5 ile Grup 6	$p = 0,406$ (AD)

\* :  $p < 0.05$

AD: Anlamlı Değil

#### 4. TARTIŞMA

FA toksisitesi ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda; süre, doz ve ajanın uygulama şekli ile ilgili çok sayıda farklılıkların olduğu gözlenmektedir. FA'nın toksik etkilerini gösteren çalışmalar, daha çok solunum sistemi ve derideki allerjik reaksiyonlar üzerinde yoğunlaşmıştır (3, 29-31, 56, 63, 64, 102-104). Bununla birlikte FA'nın sinir sistemi ile üreme sistemi üzerine olan toksik etkileri incelenmiş; ayrıca genetik, immünolojik, hematolojik, gastrointestinal ve karsinojenik etkilerini inceleyen çalışmalar da yapılmıştır (20, 35, 61, 62, 77, 78, 105-113). Yapmış olduğumuz literatür taramalarında, FA'nın immün sistem üzerine olan etkileri ile ilgili çalışmaların sınırlı sayıda olmasına karşılık, farklı kimyasal ajanların immün sistem üzerine olan etkilerini inceleyen çok sayıda deneysel çalışma olduğu görülmüştür (73, 78, 114-116).

Çalışmamızda subkronik FA'ya maruz bırakılan gruplarda daha fazla olmak üzere sıçanlarda değişik klinik belirtiler görüldü. Uygulama süresince sıçanlarda nefes almada zorluk, sık nefes alma, burun temizliğinde artma, aşırı yalanma, sık aksırma ve burun mukozasında kanama, solunum sistemi irritasyonunu; göz kırpmada artış ve gözlerin yaşarması ise göz konjonktivasi ve korneasındaki irritasyonu düşündürmektedir. Literatür taramalarımızda çeşitli çalışmalarda, bizim bulgularımızı destekleyen bulgulara rastlanmış ve bunlar FA'nın irritatif özelliğine bağlanmıştır (54, 98, 99, 101, 117, 118). Deney süresince sıçanların vücut ağırlığında azalma tespit edildi. Sarsılmaz ve ark. (54) da yapmış oldukları çalışmada 28 gün (subakut) süresince günde sekiz saat 10-20 ppm dozlarında FA inhalasyonuna maruz bıraktıkları sıçanların vücut ağırlıklarında belirgin azalma tespit etmişlerdir. Yaptığımız literatür taramalarında FA'nın vücut ağırlığındaki azaltıcı etkisi, protein sentezini inhibe etmesine bağlanmaktadır (119, 120). Bu düşünceye biz de katılmakla birlikte, daha kuvvetle FA'nın iştahı azaltıcı etkisinin kilo kaybına yol açtığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda sıçanların tüylerinin renginin beşinci ile sekizinci günlerden itibaren sararmaya başladığı görüldü. Tüylerdeki sararmanın sebebi, tüylerin yapısındaki "kynurenine" adlı maddenin solunum havasındaki FA ile reaksiyona girmesine bağlanmaktadır (54, 98, 99, 101, 117). Yıldız ve Göze (121) ise deri altına uyguladıkları FA'nın sadece uygulama bölgesindeki tüylerde sararmaya neden

olduğunu tespit etmişler, bunun da tüylere sürülen FA'dan kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Çeşitli biyolojik ve kimyasal ajanlar (benzen, tolüen, DDT, dış tedavisinde kullanılan formokresol, kalsiyum hidroksit, paramonoklorofenol, cıva ve kurşun gibi metallere), özellikle organizmanın enfeksiyöz ajanları ve neoplastik hücreleri tanıyarak nötralize etme yeteneğini baskırlarlar. Bu baskılama, insanlarda veya hayvanlarda immün sistemin işlevselliğini değiştirme, hematolojik değişiklikler yapma, kemik iliği hücre sayısını azaltma ile humoral ve/veya hücresele immünitenin baskılanmasıyla bağlantılı timus ve dalak atrofisi yapma şeklindedir (73, 122). Humoral ve/veya hücresele immüniteyi etkileme kapasitelerinden dolayı bu ajanlar insanlarda otoimmün hastalıklara da neden olmaktadır (73, 74). Epidemiyolojik çalışmalarda bu ajanlara maruz kalan kişilerde, yaygın olarak bakteri, virüs, mantar gibi biyolojik etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı immünitede bir azalma saptanmıştır (123). Özellikle benzenin hematolojik açıdan bağışıklık üzerine olan etkilerinin yanında lökopeni, trombositopeni ve pansitopeni yapma potansiyelleri de mevcuttur (115, 116). Bir silikon türevi olan dekametilsiklopentasiloksanın günde altı saat yedi gün boyunca 10, 25, 75 ve 160 ppm konsantrasyonunda solunum yoluyla verilmesinin, sıçanların humoral immünitesinde herhangi bir değişiklik yapmayıp bazı kan değerleri, serum kimyası ve organ ağırlığı değerlerinde geçici, minor değişikliklere neden olduğu rapor edilmiştir (114).

FA inhalasyonuna maruz kalan insanlarda, santral sinir sisteminde kalıcı hasarı gösteren semptomların ortaya çıktığı rapor edilmiştir (35, 107, 109, 124). Mesleklerinden dolayı FA'ya maruz kalan sağlık çalışanlarından; histoloji ve patoloji teknisyenleri, kadavra tahniti yapanlar, anatomide diseksiyon yapanlar ve diyaliz ünitesinde çalışan hemşirelerde halsizlik, ruhsal durum ve hafıza bozukluğu, baş ağrısı, dengesizlik ve uyku bozukluklarının ortaya çıktığı bildirilmiştir (3, 59, 107, 108, 125).

FA'ya mesleki olarak maruz kalınan sanayi alanlarında çalışan işçilerde ve histoloji laboratuvarında çalışanlarda; aşırı yorgunluk, uyku hali, baş ağrısı, hatırlama güçlüğü, irritabilite, davranış ve duygu-durum bozukluğu olması kalıcı nörotoksisiteyi düşündürmektedir (35, 107). Mesleki olarak FA'dan etkilenen kadınlarda menstruel siklus bozuklukları, hamile kadınlarda ise düşük doğum

ağırlıklı bebek ve anemi görülmesi teratojenik etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (51, 105).

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda ise, FA'nın 2.6-4.6 ppm dozlarının sıçanlarda nörotoksik olduğu ve öğrenmeyi engellediği gösterilmiştir (42).

Dean ve ark. (126) 21 gün boyunca 15 ppm FA soluyan farelerde kemik iliği hücre sayısında, lenfoid organ ağırlıklarında ve hematolojik parametrelerde anlamlı bir değişiklik tespit etmemişlerdir. Adams ve ark. (127) ise yine aynı doz ve süre ile verdikleri FA'nın makrofaj fonksiyon bozukluğuna yol açmadığını saptamışlardır. Bunlara rağmen Baj ve ark. (128) ise uzun süre FA'ya maruz kalırsa immün ve hemopoetik sistemlerin etkilenebileceğini bildirmişlerdir.

Humoral immünitinin en önemli bileşenlerinden biri olan immünoglobülinler, vücut salgılarında yaygın olarak bulunur ve özel antijenik belirteçleri tanıyarak antijenin etkisizleştirilmesini sağlarlar (129, 130). Bu anlamda yapılan çalışmalarda, poliklorlu bifenil ve benzenin yol açtığı immünosupresyonda total serum immünoglobülin (Ig) seviyelerinin (IgG, IgM, IgA ve IgE) belirlenmesinin yararlı olacağı tespit edilmiştir (116, 131). Bununla birlikte Vos ve ark. (132) Ig alt sınıflarının (IgA1, IgA2, IgG1-4) belirlenmesinin immünotoksik etkiler için daha iyi bir gösterge olduğunu bildirmişler ve immünotoksik etkinin maruz kalınan kimyasalın konsantrasyonu ile yakından alakalı olduğunu söylemişlerdir.

FA, albümine bağlı olarak taşınırken immün sistem bu komplekse karşı da antikor üretebilmektedir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada mesleki olarak FA'ya maruz kalan altı hastanın ikisinde IgE karakterinde, üç hastada IgM karakterinde, beş hastada IgG karakterinde, albümine bağlı olarak taşınan FA'ya karşı gelişmiş antikorlar tespit edilmiş, bu durum immün sistemin kronik antijenik stimülasyonu olarak yorumlanmıştır (133). Grammer ve ark. (134) ile Dykewicz ve ark. (135) ise FA'ya karşı gelişen antikorların insan solunum sisteminde ve konjonktivasında immünolojik kökenli bir rahatsızlığa neden olup olmadığını araştırmışlar, konjonktivada ve solunum sisteminde gelişen hasarın nedeninin immünolojik kaynaklı olmadığı kanaatine varmışlardır.

FA maruziyetinin immünolojik etkilerini değerlendirmek için yapılan bir deneysel çalışmada, iki yıl yüksek konsantrasyonda (12.6 ppm) FA verilen Sprague-

Dawley cinsi sıçanlar, pnömokokal polisakkarid antijeni ve tetanoz toksoidi ile aşılanmıştır. Aşıya karşı antikor cevabı üç ile dört hafta sonra ELİZA ile değerlendirilmiş, hem FA'ya maruz kalan ve hem de kalmayan gruplarda; pnömokokal sakkaridler ve tetanoz toksoidine karşı bir IgG cevabı bulunmuştur. Her iki grup da tetanoz toksoidine karşı anlamlı bir IgM cevabı gösterirken hiçbir grup pnömokokal sakkaridlere karşı anlamlı bir IgM cevabı göstermemiştir (136).

Toksik bir ajan olan dioksin (TCDD), kimyasal olaylara ve yüksek ısıya bağlı olarak oluşur (137). Baccarelli ve ark. (138) dioksinin plazma konsantrasyonunun artması ile serum IgA değerinde bir değişikliğin olmadığını bildirmişlerdir. Ancak, Oh ve ark. (139) yine dioksine maruziyetle IgA seviyesinde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Buna paralel olarak başka bir toksik kimyasal olan benzenle insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda 34 ile 49 ppm arasında benzene maruz kalındığında total IgA değerinde anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir (116, 140). Başka bir çalışmada ise bir anti epileptik ajan olan fenitoinle tedavi edilen hastaların IgA seviyelerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda ise hem subakut hem de subkronik FA uygulanması ile serum IgA değerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda artış tespit edilmiştir. IgA mukozaların koruyucu antikoru olup, FA'ya reaksiyonel olarak mukoza koruma amaçlı arttığı düşünülmektedir.

Serum IgM değerlerinin incelendiği çalışmalarda IgM seviyesinde azalma olduğunu rapor eden yayınlar (139) yanında, seviyenin değişmediğini rapor eden yayınlar da mevcuttur (138). Benzenle yapılan bir çalışmada inhalasyon yoluyla benzene maruz kalan insanların serum IgM değerinde artış olduğu rapor edilmiştir (116, 140). Bir anti epileptik ajan olan karbamazepinle tedavi edilen hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise IgM değerlerinde azalma bulunmuştur (141). FA ile yapılan çalışmalarda; Dean ve ark. (126) dört hafta süre ile FA'ya maruz kalan farelerde total IgM değerinde herhangi bir değişiklik gözlemedikleri gibi FA maruziyeti sonrası immüno supresyonu destekleyecek bir bulgu da tespit etmemişlerdir. Bundan farklı olarak FA'nın subakut 20, 40, 80 mg/kg dozda oral olarak verilmesi ile yapılan başka bir çalışmada ise doza bağımlı olarak serum IgM seviyesinde azalma olduğunu rapor etmişler ve dalak hücrelerinde IgM üretiminde ve lökositlerin fagositik aktivitelerinde azalma tespit etmişlerdir (76). Bizim çalışmamızda ise bunlardan farklı olarak hem subakut hem subkronik

uygulamalarımızda IgM değerlerinde kontrol grubuna göre artış mevcuttu. IgM değerlerindeki bu artış, FA uygulanmasına immün sistemin verdiği yanıt olarak düşünülmektedir.

Benzen, dioksin ve FA ile yapılan çeşitli çalışmalarda doza bağımlı olarak serum IgG değerlerinde azalma olduğu rapor edilmektedir (138-140). Dioksine maruziyetle özellikle IgG'nin subgrubu olan IgG1 seviyesinin azaldığı ve IgE seviyesinde artışın olduğu bildirilmektedir (142). Fenitoinle tedavi edilenlerde yapılan bir çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuna ve tedavi edilmeyen epilepsi hastalarına göre IgG seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (141). Bir kemeoterapötik ajan olan rituksimab kullanımının immünite üzerine etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, hastalarda kemoterapi sonrası IgG seviyesinde kemoterapi öncesine göre azalma tespit edilmiştir (143). Bizim çalışmamızda da subakut FA uygulanması literatürle uyumlu olup IgG değerlerini azaltmıştır, ancak subkronik gruplarımızda ise subakut gruplarımıza göre bir artış sözkonusudur. Herhangi bir antijen vücuda girdiğinde IgG seviyesinde yükselme olur. FA'ya maruz kalan sıçanlarda IgG seviyelerindeki anlamlı azalma, sekonder immün yanıtın (IgG) ciddi derecede baskılandığını düşündürmektedir.

Humoral bağışıklığın önemli elemanlarından olan kompleman sistemi; enzimatik özellikteki serum proteinleri ile bunların yan ürünlerinden oluşan bir sistemdir. İnflamatuvar peptitlerin (C3, C5) ve opsoninlerin (C4, C3b) ilgili yüzeylere kovalent bağlanmasıyla membran saldırı komplekslerinin oluşmasına yol açar ve bir dizi preteolitik olayın oluşmasına aracılık eder (144, 145). Bacarrelli ve ark. (138) dioksine maruz kalan kişilerde plazmada artan dioksin miktarı ile C3 ve C4 değerleri arasında bir ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir, fakat literatürde dioksine maruziyetin kompleman seviyelerini artırdığını belirten yayınlar da mevcuttur (146). Biz de FA ile yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak, hem subakut hem subkronik gruplarımızda, C3 değerlerinde anlamlı bir değişiklik tespit edemedik.

Sonuç olarak; subakut FA'ya maruz kalan sıçanların serum IgA, IgM ve C3 değerlerinde artış olması, sıçan immünitesinin FA'yı yabancı bir antijen olarak kabul edip, FA'ya reaksiyonel olarak verdiği yanıt olarak düşünülmektedir. Herhangi bir antijen vücuda girince serum IgG seviyesinde de artış olur. Bizim çalışmamızda subakut FA uygulanmasında IgG düşüklüğü tespit edilmiştir. Bu durum, FA'nın

sekonder immün yanıtı (IgG) ciddi derecede baskıladığını yani hafıza B lenfositleri baskıladığını düşündürmektedir. Subkronik FA uygulamalarında ise subakut gruplara göre IgA, IgM ve C3'ün seviyelerinin düşmesi, IgG seviyesinin ise yükselmesi rat immünesinin kompenzuar olarak verdiği yanıt olarak düşünülmektedir. Ancak, FA'nın immünotoksik etkilerini belirleyebilmek için daha uzun süreli, insanların aldığı doza yakın dozlar verilerek, daha çok sayıda hayvanı içeren, ayrıca hem hücresel hem de humoral immün parametrelerin ölçülebileceği çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Cheney JE, Collins CH. Formaldehyde disinfection in laboratories: limitations and hazards. *Br J Biomed Sci* 1995;52:195-201.
2. Formaldehyde. Council on Scientific Affairs. *JAMA*, 1989;261:1183-1187.
3. Smith AE. Formaldehyde. *Occup Med* 1992;42:83-88.
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Formaldehyde. Atlanta, 1999.
5. Report of the Federal Panel on Formaldehyde. *Environ Health Perspect* 1982;43:139-168.
6. Feron VJ, Til HP, de Vrijer F, Woutersen RA, Cassee FR, van Bladeren PJ. Aldehydes: occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat Res* 1991;259:363-385.
7. Restani P, Galli CL. Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *Crit Rev Toxicol* 1991;21:315-328.
8. Usanmaz S. Farelerde akut ve subakut formaldehit maruziyetinin nörotoksik etkileri. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 2000.
9. Bernstein RS, Stayner LT, Elliott LJ, Kimbrough R, Falk H, Blade L. Inhalation exposure to formaldehyde: an overview of its toxicology, epidemiology, monitoring, and control. *Am Ind Hyg Assoc J* 1984;45:778-785.
10. Keller DA, Heck HD, Randall HW, Morgan KT. Histochemical localization of formaldehyde dehydrogenase in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol*

- 1990;106:311-326.
11. Eells JT, McMartin KE, Black K, Virayotha V, Tisdell RH, Tephly TR. Formaldehyde poisoning. Rapid metabolism to formic acid. *JAMA*, 1981;246:1237-1238.
  12. Heck HD, Casanova M, Starr TB. Formaldehyde toxicity--new understanding. *Crit Rev Toxicol* 1990;20:397-426.
  13. Harris C, Dixon M, Hansen JM. Glutathione depletion modulates methanol, formaldehyde and formate toxicity in cultured rat conceptuses. *Cell Biol Toxicol* 2004;20:133-145.
  14. Bolt HM. Experimental toxicology of formaldehyde. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:305-309.
  15. Upreti RK, Farooqui MY, Ahmed AE, Ansari GA. Toxicokinetics and molecular interaction of [<sup>14</sup>C]-formaldehyde in rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 1987;16:263-273.
  16. Boon ME, Kok LP. Formalin is deleterious to cytoskeleton proteins: do we need to replace it by formalin-free Kryofix? *Eur J Morphol* 1991;29:173-180.
  17. Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res* 1977;39:317-361.
  18. Songur A, Ozen OA, Sarsilmaz M. The toxic effects of formaldehyde on the nervous system. *Rev Environ Contam Toxicol* 2010;203:105-118.
  19. Nagorny PA, Sudakova Zh A, Shchablenko SM. General toxic and allergic action of formaldehyde. *Gig Tr Prof Zabol* 1979;1:27-30.
  20. Collins JJ, Esmen NA, Hall TA. A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and pancreatic cancer. *Am J Ind Med* 2001;39:336-345.

21. TOXNET. Formaldehyde. Vol.: National Library of Medicine, 2007.
22. Walker JF. Formaldehit. 3. Baskı, New York: Reinhold, 1964:1-30.
23. Hoffman H. Inhibition Destruction of The Microbial Cell. 1. Baskı, New York: Academic press Inc, 1971:244-248.
24. Sarnak MJ, Long J, King AJ. Intravesicular formaldehyde instillation and renal complications. Clin Nephrol 1999;51:122-125.
25. Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. Formaldehyde evaluation from endodontic materials. Oral Health 1998;88:37-39.
26. Occupational Safety and Administration. Preliminary assesment on the health effects of formaldehyde. Occup Safety and Health Rep 1984;14:476-483.
27. Perkins JL, Kimbrough JD. Formaldehyde exposure in a gross anatomy laboratory. J Occup Med 1985;27:813-815.
28. Imbus HR. Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure. J Allergy Clin Immunol 1985;76:831-840.
29. Kriebel D, Myers D, Cheng M, Woskie S, Cocanour B. Short-term effects of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. Arch Environ Health 2001;56:11-18.
30. Franklin P, Dingle P, Stick S. Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1757-1759.
31. Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CH. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. Allergy 1996;51:94-99.
32. Özen OA, Sarsılmaz M. Solunan havadaki formaldehit toksisitesi ve alınması

- gereken önlemler. *Firat Tıp Dergisi* 2000;2:6-12.
33. Khamgaonkar MB, Fulare MB. Pulmonary effects of formaldehyde exposure-an environmental-epidemiological study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1991;33:9-13.
  34. Akbar-Khazadeh F, Vaquerano MU, Akbar-Khazadeh M, Bisesi MS. Formaldehyde exposure, acute pulmonary response, and exposure control options in a gross anatomy laboratory. *Am J Ind Med* 1994;26:61-75.
  35. Kilburn KH. Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Arch Environ Health* 1994;49:37-44.
  36. Zararsiz I, Kus I, Akpolat N, Songur A, Ogeturk M, Sarsilmaz M. Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehyde-induced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. *Cell Biochem Funct* 2006;24:237-244.
  37. Sarsilmaz M, Kaplan S, Songur A, Colakoglu S, Aslan H, Tunc AT, et al. Effects of postnatal formaldehyde exposure on pyramidal cell number, volume of cell layer in hippocampus and hemisphere in the rat: a stereological study. *Brain Res* 2007;1145:157-167.
  38. Aslan H, Songur A, Tunc AT, Ozen OA, Bas O, Yagmurca M, et al. Effects of formaldehyde exposure on granule cell number and volume of dentate gyrus: a histopathological and stereological study. *Brain Res* 2006;1122:191-200.
  39. Reiter L. Behavioral toxicology: effects of early postnatal exposure to neurotoxins on development of locomotor activity in the rat. *J Occup Med* 1977;19:200-204.

40. Sorg BA, Bailie TM, Tschirgi ML, Li N, Wu WR. Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. *Brain Res* 2001;898:314-20.
41. Sorg BA, Hochstatter T. Behavioral sensitization after repeated formaldehyde exposure in rats. *Toxicol Ind Health* 1999;15:346-355.
42. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000;196:193-198.
43. Kuş İ, Zararsız İ, Yılmaz H, Türkoğlu AÖ, Pekmez H, Sarsılmaz M. Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı melatonin hormonunun koruyucu etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13:1-7.
44. Zararsız İ, Kuş İ, Yılmaz HR, Pekmez H, Ögetürk M, Sarsılmaz M. Sıçan prefrontal korteksinde formaldehit maruziyetiyle oluşan oksidatif hasara karşı omega-3 yağ asitlerinin koruyucu etkisi. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9:35-39.
45. Zararsız I, Kus I, Ogeturk M, Akpolat N, Kose E, Meydan S, Sarsilmaz M. Melatonin prevents formaldehyde-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rats: an immunohistochemical and biochemical study. *Cell Biochem Funct* 2007;25:413-418.
46. Ozen OA, Songur A, Sarsilmaz M, Yaman M, Kus I. Zinc, copper and iron concentrations in cerebral cortex of male rats exposed to formaldehyde inhalation. *J Trace Elem Med Biol* 2003;17:207-209.
47. Stroup NE, Blair A, Erikson GE. Brain cancer and other causes of death in anatomists. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:1217-1224.

48. Halperin WE, Goodman M, Stayner L, Elliott LJ, Keenlyside RA, Landrigan PJ. Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *Jama* 1983;249:510-512.
49. Thrasher JD, Kilburn KH. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Arch Environ Health* 2001;56:300-311.
50. Yılmaz HR, Özen OA, Özyurt H, Söğüt S, Songur A, Sarsılmaz M. Subacute (4-Weeks) Formaldehyde Inhalation Changes Some Enzyme Activities Participating In Important Metabolic Pathways In Rat Liver. *Firat Tıp Dergisi* 2002;663-667.
51. Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994;36:311-319.
52. Smalky K, Schor E. Environmental hazard: gross anatomy. *N Engl J Med* 1984;310:531-532.
53. Ozen OA, Yaman M, Sarsılmaz M, Songur A, Kus I. Testicular zinc, copper and iron concentrations in male rats exposed to subacute and subchronic formaldehyde gas inhalation. *J Trace Elem Med Biol* 2002;16:119-122.
54. Sarsılmaz M, Özen OA, Akpolat N, Kuş İ, Songur A. Subakut dönemde solunan formaldehitin sıçanların Leydig hücreleri üzerindeki histopatolojik etkileri. *Firat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 1999;13:37-40.
55. Agner T, Flyvholm MA, Menne T. Formaldehyde allergy: A follow-up study. *Am J Contact Dermat* 1999;10:12-17.
56. Burge PS, Harries MG, Lam WK, O'Brien IM, Patchett PA. Occupational asthma due to formaldehyde. *Thorax* 1985;40:255-260.

57. Scheman AJ, Carroll PA, Brown KH, Osburn AH. Formaldehyde-related textile allergy: an update. *Contact Dermatitis* 1998;38:332-336.
58. Clark RP. Formaldehyde in pathology departments. *J Clin Pathol* 1983;36:839-846.
59. Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med* 1977;34:11-18.
60. Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food Chem Toxicol* 1996;34:571-578.
61. Kim H, Kim YD, Cho SH. Formaldehyde exposure levels and serum antibodies to formaldehyde-human serum albumin of Korean medical students. *Arch Environ Health* 1999;54:115-118.
62. Lee HK, Alarie Y, Karol MH. Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;75:147-155.
63. Heck H, Casanova M. Pharmacodynamics of formaldehyde: applications of a model for the arrest of DNA replication by DNA-protein cross-links. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;160:86-100.
64. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, Gralla EJ, Swenberg JA. Carcinogenicity of formaldehyde in rats and mice after long-term inhalation exposure. *Cancer Res* 1983;43:4382-4392.
65. Yager JW, Cohn KL, Spear RC, Fisher JM, Morse L. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes of anatomy students exposed to formaldehyde-embalming solution. *Mutat Res* 1986;174:135-139.
66. Kamata E, Nakadate M, Uchida O, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, et al.

- Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci* 1997;22:239-254.
67. Feron VJ, Bruyntjes JP, Woutersen RA, Immel HR, Appelman LM. Nasal tumours in rats after short-term exposure to a cytotoxic concentration of formaldehyde. *Cancer Lett* 1988;39:101-111.
  68. Chang JC, Gross EA, Swenberg JA, Barrow CS. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposures in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:161-176.
  69. Blair A, Saracci R, Stewart PA, Hayes RB, Shy C. Epidemiologic evidence on the relationship between formaldehyde exposure and cancer. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:381-393.
  70. Harrington JM, Oakes D. Mortality study of British pathologists 1974-80. *Br J Ind Med* 1984;41:188-191.
  71. Walrath J, Fraumeni JF, Jr. Cancer and other causes of death among embalmers. *Cancer Res* 1984;44:4638-4641.
  72. Gulec M, Songur A, Sahin S, Ozen OA, Sarsilmaz M, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. *Toxicol Ind Health* 2006;22:117-124.
  73. Veraldi A, Costantini AS, Bolejack V, Miligi L, Vineis P, van Loveren H. Immunotoxic effects of chemicals: A matrix for occupational and environmental epidemiological studies. *Am J Ind Med* 2006;49:1046-1055.
  74. Bigazzi PE. Autoimmunity induced by chemicals. *J Toxicol Clin Toxicol*

- 1988;26:125-156.
75. Vargova M, Janota S, Karellova J, Barancokova M, Sulcova M. Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analisis* 1992;20:451-454.
  76. Vargova M, Wagnerova J, Liskova A, Jakubovsky J, Gajdova M, Stolcova E, et al. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem Toxicol* 1993;16:255-275.
  77. Heck HD, Casanova-Schmitz M, Dodd PB, Schachter EN, Witek TJ, Tosun T. Formaldehyde (CH<sub>2</sub>O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH<sub>2</sub>O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J* 1985;46:1-3.
  78. Kuo H, Jian G, Chen C, Liu C, Lai J. White blood cell count as an indicator of formaldehyde exposure. *Bull Environ Contam Toxicol* 1997;59:261-267.
  79. Bardana EJ Jr, Montanaro A. Formaldehyde: an analysis of its respiratory, cutaneous, and immunologic effects. *Ann Allergy* 1991;66:441-452.
  80. Patterson R, Dykewicz MS, Evans R 3rd, Grammer LC, Greenberger PA, Harris KE, et al. IgG antibody against formaldehyde human serum proteins: a comparison with other IgG antibodies against inhalant proteins and reactive chemicals. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:359-366.
  81. Abbas AK, Lichtman HA. Temel İmmüoloji. Camcioğlu Y, Deniz G (Çeviren) s.1-289, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.
  82. Vascotto F, Le Roux D, Lankar D, Faure-Andre G, Vargas P, Guermontprez P, Lennon-Dumenil AM. Antigen presentation by B lymphocytes: how receptor signaling directs membrane trafficking. *Curr Opin Immunol*

- 2007;19:93-98.
83. Van Duivenvoorde LM, van Mierlo GJ, Boonman ZF, Toes RE. Dendritic cells: vehicles for tolerance induction and prevention of autoimmune diseases. *Immunobiology* 2006;211:627-632.
  84. Kleijmeer MJ, Morkowski S, Griffith JM, Rudensky AY, Geuze HJ. Major histocompatibility complex class II compartments in human and mouse B lymphoblasts represent conventional endocytic compartments. *J Cell Biol* 1997;139:639-649.
  85. Bilgehan H. Temel Mikrobiyoloji ve Başışıklık Bilimi. 1. Baskı, İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 1993:275-444.
  86. Gülmezoğlu E. İmmünoloji. 1. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 1994:41-289.
  87. Kılıçturgay K. İmmünoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1997:22-128.
  88. Lankar D, Vincent-Schneider H, Briken V, Yokozeki T, Raposo G, Bonnerot C. Dynamics of major histocompatibility complex class II compartments during B cell receptor-mediated cell activation. *J Exp Med* 2002;195:461-472.
  89. Loucka J, Schlecht G, Vodolanova J, Leclerc C, Sebo P. Delivery of a Male CD4(+)-T-cell epitope into the major histocompatibility complex class II antigen presentation pathway by Bordetella pertussis adenylate cyclase. *Infect Immun* 2002;70:1002-1005.
  90. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Dündar İH, Erken E, Memişoğlu HR, Özcan K, Özgünen T, Yarkın F, Kılıç (Çeviren) s

- 2-372, İstanbul, Barış Kitabevi, 1997.
91. Kouskoff V, Lacaud G, Pape K, Retter M, Nemazee D. B cell receptor expression level determines the fate of developing B lymphocytes: receptor editing versus selection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7435-7439.
  92. Clark EA, Lane PJ. Regulation of human B-cell activation and adhesion. *Annu Rev Immunol* 1991;9:97-127.
  93. Berkel AI. İmmünglobülin subklasları ve çocuk hekimliğinde IgG subklas eksikliğinin önemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1994;37:509-518.
  94. Ambrosino DM, Black CM, Plikaytis BD, Reimer CB, Lee MC, Evatt BL, Carlone GM. Immunoglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J Pediatr* 1991;119:875-879.
  95. Abbas AK, *Cellular and Molecular Immunology*. 2. Baskı, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1994:1-3.
  96. Volta U, Molinaro N, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA subclass antibodies to gliadin in serum and intestinal juice of patients with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1990;80:192-195.
  97. Çırak MY. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Systems. *T Klin J Med Sci* 1999;19:242-248.
  98. Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subacute (4-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *J Appl Toxicol* 1987;7:15-16.
  99. Woutersen RA, Appelman LM, Wilmer JW, Falke HE, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *J Appl Toxicol*

- 1987;7:43-49.
100. Chang JC, Steinhagen WH, Barrow CS. Effect of single or repeated formaldehyde exposure on minute volume of B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;61:451-459.
  101. Wilmer JW, Woutersen RA, Appelman LM, Leeman WR, Feron VJ. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in male rats: 8-hour intermittent versus 8-hour continuous exposures. *Toxicol Lett* 1989;47:287-293.
  102. Edling C, Hellquist H, Odkvist L. Occupational exposure to formaldehyde and histopathological changes in the nasal mucosa. *Br J Ind Med* 1988;45:761-765.
  103. Monteiro-Riviere NA, Popp JA. Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:251-262.
  104. Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986;82:1-13.
  105. Barlow SM, Sullivan FM. Reproductive hazards and industrial chemicals. *Ann Occup Hyg* 1981;24:359-361.
  106. Blair A, Stewart PA, Hoover RN. Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am J Ind Med* 1990;17:683-699.
  107. Kilburn KH, Seidman BC, Warshaw R. Neurobehavioral and respiratory symptoms of formaldehyde and xylene exposure in histology technicians. *Arch Environ Health* 1985;40:229-233.

108. Kilburn KH, Warshaw R, Boylen CT, Johnson SJ, Seidman B, Sinclair R, Takaro T, Jr. Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arch Environ Health* 1985;40:254-260.
109. Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987;42:117-120.
110. Nilsson JA, Zheng X, Sundqvist K, Liu Y, Atzori L, Elfving A, et al. Toxicity of formaldehyde to human oral fibroblasts and epithelial cells: influences of culture conditions and role of thiol status. *J Dent Res* 1998;77:1896-1903.
111. Odeigah PG. Sperm head abnormalities and dominant lethal effects of formaldehyde in albino rats. *Mutat Res* 1997;389:141-148.
112. Olsen JH, Jensen SP, Hink M, Faurbo K, Breum NO, Jensen OM. Occupational formaldehyde exposure and increased nasal cancer risk in man. *Int J Cancer* 1984;34:639-644.
113. Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N. Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Envir Toxicol Pharmacol* 2002;11:93-100.
114. Burns-Naas LA, Mast RW, Klykken PC, McCay JA, White KL, Jr., Mann PC, Naas DJ. Toxicology and humoral immunity assessment of decamethylcyclopentasiloxane (D5) following a 1-month whole body inhalation exposure in Fischer 344 rats. *Toxicol Sci* 1998;43:28-38.
115. Aksoy M, Ozeris S, Sabuncu H, Inanici Y, Yanardag R. Exposure to benzene in Turkey between 1983 and 1985: a haematological study on 231 workers. *Br J Ind Med* 1987;44:785-787.

116. Bogadi-Sare A, Zavalic M, Trosic I, Turk R, Kontosic I, Jelcic I. Study of some immunological parameters in workers occupationally exposed to benzene. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:397-400.
117. Sarsılmaz M, Özen OA. Subkronik dönem boyunca formaldehit soluyan sıçanların leydig hücrelerindeki histopatolojik değişiklikler. *Fırat Tıp Dergisi* 2000;9:1-5.
118. Dubreuil A, Bouley G, Godin J, Boudene C, Girard F. [Continuous inhalation of small amounts of formaldehyde: experimental study in the rat]. *Eur J Toxicol Environ Hyg* 1976;9:245-250.
119. Ma TH, Harris MM. Review of the genotoxicity of formaldehyde. *Mutat Res* 1988;196:37-59.
120. Feldman MY. Reactions of nucleic acids and nucleoproteins with formaldehyde. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1973;13:1-49.
121. Yıldız E, Göze F. Kemelerde formaldehitin kemik iliği, deri, dalak, karaciğer, akciğer ve böbrek üzerine etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Türk Patoloji Dergisi* 1997;13:57-59.
122. Tryphonas H. Approaches to detecting immunotoxic effects of environmental contaminants in humans. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 6:877-884.
123. Bowler RM, Ngo L, Hartney C, Lloyd K, Tager I, Midtling J, Huel G. Epidemiological health study of a town exposed to chemicals. *Environ Res* 1997;72:93-108.
124. Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC, Husmark I. An examination of factors that could affect choice reaction time in histology technicians. *Am J Ind Med* 1989;15:679-686.

125. Starr TB, Gibson JE. The mechanistic toxicology of formaldehyde and its implications for quantitative risk estimation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1985;25:745-767.
126. Dean JH, Lauer LD, House RV, Murray MJ, Stillman WS, Irons RD, et al. Studies of immune function and host resistance in B6C3F1 mice exposed to formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;72:519-529.
127. Adams DO, Hamilton TA, Lauer LD, Dean JH. The effect of formaldehyde exposure upon the mononuclear phagocyte system of mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987;88:165-174.
128. Baj Z, Majewska E, Zeman K, Pokoca L, Dworniak D, Paradowski M, Tchorzewski H. The effect of chronic exposure to formaldehyde, phenol and organic chlorohydrocarbons on peripheral blood cells and the immune system in humans. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994;4:186-191.
129. Blackwell TK, Alt FW. Mechanism and developmental program of immunoglobulin gene rearrangement in mammals. *Annu Rev Genet* 1989;23:605-636.
130. Coutinho A, Kazatchkine MD, Avrameas S. Natural autoantibodies. *Curr Opin Immunol* 1995;7:812-818.
131. Tryphonas H, Luster MI, Schiffman G, Dawson LL, Hodgen M, Germolec D, et al. Effect of chronic exposure of PCB (Aroclor 1254) on specific and nonspecific immune parameters in the rhesus (*Macaca mulatta*) monkey. *Fundam Appl Toxicol* 1991;16:773-786.
132. Vos JG, De Klerk A, Krajnc EI, Van Loveren H, Rozing J. Immunotoxicity of bis(tri-n-butyltin)oxide in the rat: effects on thymus-dependent immunity

- and on nonspecific resistance following long-term exposure in young versus aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105:144-155.
133. Thrasher JD, Broughton A, Micevich P. Antibodies and immune profiles of individuals occupationally exposed to formaldehyde: six case reports. *Am J Ind Med* 1988;14:479-488.
  134. Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA, Sparks P, Ayars GH, Altman LC, Patterson R. Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:177-181.
  135. Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, Harris KE, Wu AF. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:48-57.
  136. Holmstrom M, Rynnel-Dagoo B, Wilhelmsson B. Antibody production in rats after long-term exposure to formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989;100:328-333.
  137. Lavric ED, Konnov AA, De Ruyck J. Surrogate compounds for dioxins in incineration. A review. *Waste Manag* 2005;25:755-765.
  138. Baccarelli A, Mocarelli P, Patterson DG, Jr., Bonzini M, Pesatori AC, Caporaso N, Landi MT. Immunologic effects of dioxin: new results from Seveso and comparison with other studies. *Environ Health Perspect* 2002;110:1169-1173.
  139. Oh E, Lee E, Im H, Kang HS, Jung WW, Won NH, et al. Evaluation of immuno- and reproductive toxicities and association between immunotoxicological and genotoxicological parameters in waste incineration

- workers. *Toxicology* 2005;210:65-80.
140. Lange A, Smolik R, Zatonski W, Szymanska J. Serum immunoglobulin levels in workers exposed to benzene, toluene and xylene. *Int Arch Arbeitsmed* 1973;31:37-44.
141. Basaran N, Hincal F, Kansu E, Ciger A. Humoral and cellular immune parameters in untreated and phenytoin-or carbamazepine-treated epileptic patients. *Int J Immunopharmacol* 1994;16:1071-1077.
142. Kim HA, Kim EM, Park YC, Yu JY, Hong SK, Jeon SH, et al. Immunotoxicological effects of Agent Orange exposure to the Vietnam War Korean veterans. *Ind Health* 2003;41:158-166.
143. Ito K, Okamoto M, Maruyama F, Handa K, Yamamoto Y, Watanabe M, et al. Alteration in antibody-mediated immunity in patients with rituximab-combined chemotherapy and incidence of herpes zoster. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010;37:99-102.
144. Carroll MC, Fischer MB. Complement and the immune response. *Curr Opin Immunol* 1997;9:64-69.
145. Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 1998;16:545-568.
146. Ott MG, Zober A, Germann C. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere* 1994;29:2423-2437.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

1977 yılında Nevşehir'in Gülşehir ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Gülşehir'de, lise öğrenimimi Sinop Anadolu Öğretmen Lisesinde tamamladım. 1995 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başlayıp 2002 yılında mezun oldum. Sivas ve Elazığ merkezlerine bağlı çeşitli sağlık ocaklarında pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2006 yılı nisan döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümünü kazandım. Halen Anatomi bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim ve bir çocuk annesiyim.