

TÜRKİYE VE DÜNYADA HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Şule KIZIL

yaz
yayınları

Türkiye ve Dünyada Histoloji ve Embriyoloji

Editör

Dr.Öğr.Üyesi Şule KIZIL

yaz
yayınları

2025

Türkiye ve Dünyada Histoloji ve Embriyoloji

Editör: Dr.Öğr.Üyesi Şule KIZIL

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8678-67-3

Aralık 2025 – Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: YAZ Yayınları

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Pestisitlerin Ovaryum Dokusu Üzerinde Oluşturduğu Histopatolojik Değişiklikler.....	1
<i>Gülsüm PEKTANÇ ŞENGÜL</i>	
Formaldehit ve Sağlık Üzerine Potansiyel Riskler	17
<i>Nurcan DELİCE</i>	

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

PESTİSİTLERİN OVARYUM DOKUSU ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU HİSTOPATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gölsüm PEKTANÇ ŞENGÖL¹

1. GİRİŞ

Günümüzde çevre kirliliğinin en önemli faktörlerinden birisi de pestisitlerdir. Pestisitler, mahsul verimini yabancı otlardan, böceklerden ve zararlılardan korumak için geniş çapta kullanılan kimyasallar olarak bilinmektedir (Rani ve ark., 2021). Avantajlarına rağmen, pestisitler çevre ve insan sağlığı için oldukça zararlıdır. Çok sayıda bileşimi zehirli, biyolojik birikim özelliğine sahip ve ekolojik olarak stabildir (Pathak ve ark., 2022). Ayrıca yıkama ve soyma işlemleri sonucunda dahi pestisit kalıntılarının uzaklaştırılamadığı bilinmektedir. Pestisit kalıntıları, hazır meyve suları, şarap, su ve hayvan yemleri gibi çeşitli yiyecek ve içeceklerde yaygın olarak bulunabilmektedir. Ayrıca, araştırmalar insan sütlerinde de pestisit kalıntılarının varlığını ortaya koymuştur. Bu durum, fetüsün pestisitlere maruz kalmasına ve yavruların sağlığı üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkiler konusunda endişelere yol açmaktadır (Kaur ve ark., 2024). Kullanılan pestisitler sadece hedef organizmaları etkilemekle kalmaz, aynı zamanda akış, sızma ve toz halinde atmosfer, toprak, yeraltı suyu ve yüzey sularıyla tüm çevreyi etkilemekte ve böylece ekosistemi kirletmektedirler. Bu nedenle, kaliteli içme suyu sağlamak ve halk sağlığını

¹ Öğretim Görevlisi Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Teknoloji ve Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (MARGEM), ORCID: 0000-0002-1560-3002.

desteklemek için özellikle bu tür kirleticilerin su ortamından uzaklaştırılması gerekmektedir (De Souza ve ark., 2020).

2. PESTİSİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Pestisitler; uygulamaya göre tarım (böcekler, bitki zararlıları ve yabancı otlarından korunmada), halk sağlığı (hastalıklara sebep olan vektörleri öldürmede) ve evsel pestisitler (hamam böceği, fare gibi zararlıları öldürmede) olarak gruplandırılmaktadır. Hedef organizmaya göre, insektisitler (böcekleri öldürmede kullanılan kimyasal), fungusidler (mantarların gelişimini engelleme ya da öldürmede kullanılan kimyasal), herbisitler (yabancı otları öldürmede ya da kontrol altına almada kullanılan kimyasallar), rodentisitler (kemirgenleri öldürmede kullanılan pestisitler), fumigantlar (tahtakurusu gibi zararlıları kontrol altına alma ya da öldürmede kullanılan gaz halindeki pestisitler) ve repellentler (böcek kovucular) olarak kategorize edilirler. Kimyasal yapılarına göre pestisitler ise; organofosfatlar (OF'lar), organoklorinler (OKİ'ler), karbamatlar, fenil amidler (asilanalidler, karbanilatlar, asetamidler ve toluidinler), piretrinler, fenoksialkonatlar, trazinler, benzonitriller, ftalimid türevleri, benzoik asit türevleri, dipiriler gibi çeşitli kategorilerde sınıflandırılırlar (Rani ve ark., 2021).

3. PESTİSİTLERİN ÇEVREDE TAŞINMA YOLLARI

Pestisitler sadece ürünlerde birikmez, aynı zamanda hava, toprak ve su yoluyla uzun mesafelere taşınabilir ve ekosistemde önemli bir kirlilik kaynağı oluşturabilmektedirler. Havadaki pestisitler oksidasyon ve fotokimyasal reaksiyonlar sonucunda orijinal olanlardan daha toksik ürünlere

dönüştürebilmektedirler. Sıcak mevsimler pestisitlerin buharlaşmasını hızlandırabilmektedir. Atmosferik yağış ise pestisitleri su kütlelerine taşıyabilmektedir. Ayrıca, su akışı ile de tarım kimyasalları tarla toprağından çeşitli su ortamlarına kademeli olarak taşınmaktadır. Çözünmüş pestisitler ve toprak parçacıklarına bağlı pestisitler de nehirler ile taşınabilir ve nehir tortularında birikebilmektedirler (Kalyabina ve ark., 2021). Pestisitlerin doğru şekilde bertaraf edilmemelerinden kaynaklı, yeraltı sularına ve su kuyularına girişı kaçınılmaz bir kirlilik kaynağı oluşturmaktadır. Sularda bulunan pestisitlerin kentsel kullanımlardan, tarımsal faaliyetlerden ve pestisit üretimi yapan fabrikalardan salınan kimyasallardan kaynaklandığı da bilinmektedir (Syafudin ve ark., 2021). Pestisitlerin fizikokimyasal özellikleri önemli derecede farklılık gösterdiği için, çevrede bozunma ya da birikme süreçleri farklı olmaktadır. Bu yüzden, toprakta yapılan analizler karşılaştırıldığında, triazin herbisitleri ve konazol fungusitlerinin diğer pestisitlere göre daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (Kosubová ve ark., 2020; Hvězdová ve ark., 2018). Pestisitlerin oluşturduğu yan etkiler, biyolojik süreçlere katılma özellikleriyle ilişkilidir. Toprakta bulunan pestisit kalıntıları önce bitkilere daha sonra insanlara aktarılır, dönüştürülebilir ve birikebilir (Pullagurala ve ark., 2018).

4. PESTİSİTLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Halk sağlığı ve tarım programlarında sıklıkla kullanılan pestisitlerin, insanlarda ciddi akut ve kronik zehirlenmeler de dahil olmak üzere önemli çevre kirliliğı ve sağlık tehlikelerine neden olduğu bilinmektedir. Hızla yayılan ve oldukça toksik olan bu kimyasallar, birçok memeli ve diğer hedef dışı canlılar için oldukça zararlı olmasına rağmen, ekosistemde ayrılmaz bir

parça halini almıştır. Oksidatif stres oluşumuna neden olan pestisitlerin, serbest radikallerin oluşumuna, oksijen serbest radikallerinde, temizleyici enzim sisteminde, antioksidan seviyeleri ve lipit peroksidasyonunda değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Abdollahi ve ark., 2004). Farklı organ ve dokulardaki kan hücrelerine, plazma proteinlerine ve lipitlere bağlanan pestisitlerin bağlanma gücü, moleküllerin lipofilitesi tarafından belirlenmektedir. Bu özelliğinden dolayı pestisitlerin hem zararlı etkinlikleri hem de sonraki biyolojik birikimleri artmaktadır (Kalyabina ve ark., 2021).

Pestisitlere maruz kalma, solunum yolu hastalıkları, kanser, metabolik, endokrin ve kardiyovasküler değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli hastalık ve sağlık sorunlarıyla ilişkilidir (Rodrigues ve ark., 2025). Üreme sistemi ve fonksiyonlarını bozan pestisitlerin, üreme sağlığı ve doğurganlık üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu belirtilmiştir. Pestisitlerin genital deformitelere, abortlara, erken doğum gibi doğum defektlerine, sperm hasarına, düşük doğum ağırlığına, Sertoli ya da Leydig hücrelerinde fonksiyon değişikliklerine neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, dişilerde sıklıkla görülen amenore, östrus döngüsü düzensizliği, foliküler atrezi, erken yumurtalık yetmezliği ve yumurtlama fizyolojisinde değişikliklere de neden olduğu ifade edilmiştir (Bhardwaj ve ark., 2020). Kimyasal bir pestisit grubu olan OKİ'lere maruziyetin hematolojik ve hepatik değişikliklere, endokrin anomalilerine (Mnif ve ark., 2011), gelişmekte olan embriyolar üzerinde olumsuz etkilere ve lipit metabolizması (Karami-Mohajeri ve Abdollahi, 2011) üzerinde ciddi olumsuzluklara neden olduğu görülmüştür. Farklı OKİ'lerin biyolojik birikim sonucunda meme, akciğer, serviks, prostat, endometriyum kanserleri, hipospadias ve kriptorşidizm gelişme riskinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (Keswani ve ark., 2022). Yağ ve yağ çözücülerin, OKİ'lerin epidermis ve bağırsak duvarı yoluyla emilimini önemli derecede artırdığı

bilinmektedir (Singh ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda, DDT'nin vücudun nörotransmitterleri daha yavaş bir oranda salmasını ve böylece sinapslar arası sinyal iletimini iyileştirmesi için gerekli olan kalsiyum iyonlarının hareketini engelleyebileceği öne sürülmüştür. Ek olarak, DDT'nin androjenik ya da östrojenik sistemleri değiştirerek üreme sistemini de etkileyebileceği gösterilmiştir. Diğer bir kimyasal pestisit grubu olan OF'ların, nörolojik ve endokrin sistem bozuklukları, insülin salgılanmasının azalması, proteinler, karbonhidratlar ve yağların hücrel metabolizmasının düzensizliği, ciddi genotoksik etkilere ve normal mitokondriyal işlevler üzerinde zararlı etkilere neden olduğu bildirilmiştir (Kaur ve ark., 2024). Ayrıca pestisitlerin infertilite, malformasyon ve DNA mutasyonu, kanser ve oksidatif stres sonucu kromozomal değişiklikler gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabildiği bildirilmiştir (De Souza ve ark., 2020). Pestisit maruziyetinin, Alzheimer, multipl skleroz, yaşlanma, parkinson, kardiyovasküler, diyabet ve kronik böbrek hastalığı gibi hastalıklarla sıkı bir bağlantısı olduğu da literatürde yer almaktadır (Abdollahi ve ark., 2004; Mostafalou ve Abdollahi, 2013). İdrardaki piretrin düzeyinin kadınlarda over yetmezliği ile pozitif bir ilişki içinde olduğu ve piretrin maruziyetinin dişilerde over sağlığı üzerinde potansiyel bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (Song ve ark., 2022). Birçok çalışmada, piretrinlerin beyin, karaciğer, eritrositler ve böbrek gibi birçok organ, doku ve hücrelerde oksidatif strese neden olduğu belirtilmiştir (Abdollahi ve ark., 2004). Piretroid zehirlenmesi sonucu eritrositlerde artış gösteren süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi antioksidan enzimlerin, oksidatif strese karşı gösterilen ilk adaptif tepki olduğu da düşünülmektedir (Kale ve ark., 1999).

5. PESTİSİTLERİN OVARYUM DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİ

Dünya çapında çiftlerin %15'ini etkileyen infertilitenin, %45 ile %70'inin kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir. Hormonal dengesizlikten etkilenen kadın infertilitesi, yumurtlama bozukluğuna, yumurtalık döngüsünde düzensizliğe ve yumurta kalitesinde bozulmalara yol açabilmektedir. Hormonal düzenlemenin tüm aşamalarında, östrojen/progesteron dengesinde meydana gelen bozulmalara, pestisit zehirlenmesinin neden olduğu düşünülmektedir.

Pestisitlere maruz kalan dişi yavrularda yumurtalık yapısında küçülme, yumurtalık başına düşen toplam korpus luteum sayısında ve serum progesteron seviyelerinde önemli ölçüde azalma olduğu rapor edilmiştir (Dopavogui ve ark., 2022). Pestisitlerin, serum progesteron seviyelerini düşürerek yumurtalık gen ekspresyonu ve folikülogenezi değiştirdiği de görülmüştür. Böylece yumurtlama ve doğurganlıkta azalış olduğu, foliküler atrezide ise artış meydana geldiği tespit edilmiştir (Armenti ve ark., 2008; Shibayama ve ark., 2009). Önemli bir pestisit türü olan triazofos maruziyetinin foliküler atrezide, yumurtalık yüzey epitel yüksekliğinde ve granüloza hücrelerinde apoptoz ve nekroz artışına neden olarak ovaryum dokusu üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir (Sharma ve ark., 2015). Etilbenzen'in, gelişen folikül sayısını azaltıp, anormal folikül sayısını artırarak folikülogenezi olumsuz etkilediği ifade edilmiştir. Ayrıca, östradiol, progesteron, IGF-1 ve testosteron seviyelerini etkileyerek dişi üreme hormon dengesinde düzensizliğe de neden olmaktadır. Ek olarak, etilbenzen maruziyeti sonucunda, yumurtalık ağırlıklarında azalış olduğu, önemli üreme proteinlerinin (INSL3, CCND2 ve ACTB) ekspresyonlarını engelleyerek, otofajiyi ve apoptozu tetikleyip yumurtalıkların yapı ve

işlevlerinde bozukluklara da neden olduğu belirtilmiştir (Harrath ve ark., 2022).

Diğer bir pestisit olan malathionun, MDA seviyesinde artışa, GSH seviyesinde ise azalışa neden olduğu ifade edilmiştir (Abbasabad Arab ve ark., 2018). Mancozeb maruziyetinin, dişilerde östrus döngüsü sayısında ve proöstrus, östrus ve metöstrus sürelerinde önemli derecede azalmaya neden olduğu ve buna bağlı olarak diöstrus süresinde önemli bir artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Ayrıca, farklı dozda maruziyetlerinde, over boyutunda küçülme, az gelişen folikül, az sayıda korpus luteum ve çok sayıda atretik folikül olduğu saptanmıştır (Baligar ve Kaliwal, 2001). Rotenon pestisitinin over dokusu üzerindeki etkisine bakıldığında, doku hacminde ve folikül sayısında (primordial, primer, sekonder) azalma olduğu görülmüştür (Çölçimen ve Özdemir, 2024). Metoksiklor maruziyeti sonucunda, yumurtalık ağırlığında ve serum estradiol (E2) konsantrasyonlarında önemli bir azalma görülürken, MDA düzeyinde bir artışa neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, küçük oositlerin vakuollü, piknotik ve kümülüs granüloz hücre tabakasından kısmen ayrılmış şekilde görüldüğü bildirilmiştir (El-Sharkawy ve ark., 2014). Malathion maruziyetinin, yumurtalıklarda glutatyon-S-transferaz ve SOD enzim aktivite seviyelerinde bir azalmaya neden olduğu ifade edilmiştir (Erthal-Michelato ve ark., 2024).

Klorpirifos'un etkisine bakıldığında, over ağırlığında azalma, progesteron, östrojen, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) seviyelerinde düşüş, MDA ve NO düzeylerinde ise artış olduğu görülmüştür. Oosit sitoplazmasında belirgin vakuollerin varlığı, graaf folikülünde dejeneratif değişikliklerin ve granüloza hücrelerinde büzölmelerin olduğu da ifade edilmiştir (Farag ve ark., 2021). Diazinon etkisi incelendiğinde, granüloza hücrelerinin piknotik çekirdeklere sahip olduğu, zona pellucida da düzensizliklerin varlığı ve bazı

foliküllerde oosit içinde vakuollerin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, primordiyal ve primer foliküllerin hücrelerinde SOD ve CAT immünoreaktivitelerinde artış olduğu da görülmüştür (Abou Hasan ve ark., 2024). Farklı bir çalışmada da diazinon'un, progesteron hormon seviyesinde anlamlı bir azalışa neden olduğu, luteumda dejenerasyon belirtilerinin varlığı ve korpus luteumun ortalama sayısında anlamlı bir azalış olduğu tespit edilmiştir (Johari ve ark., 2010). Diğer bir pestisit olan piretroidin, AMH seviyesini ve antral folikül sayısını azalttığı, FSH seviyesini ise artırdığı belirtilmiştir (Jurewicz ve ark., 2020). Farklı bir çalışmada, α -sipermetrine maruziyetinin overlerde, hiperplazi, hiperemi, inflamatuvar hücre birikimi ve over hücrelerinde nekroza neden olduğu rapor edilmiştir. Daha yüksek dozlarda α -sipermetrine maruziyet ise, primer ve primordiyal folikül sayılarında azalma, sekonder foliküllerin yokluğu, korpus luteum sayısında azalma, hiperplazi, inflamatuvar hücre toplanması, lizis ve over hücrelerinde kayba yol açtığı ifade edilmiştir (Kathim ve Al-Aitte, 2022). Permetrin maruziyetinin foliküllerde ve oositlerde dejenerasyona, granüloza hücre tabakasında hücresel temas kaybına, piknotik hücre ve yoğun kromatin oluşumuna neden olduğu ortaya koyulmuştur (Kotil ve Yön, 2015). 3-nitropropiyonik asit'in GSH ve toplam antioksidan kapasite düzeylerinde düşüşe yol açtığı görülürken, MDA, NO, toplam oksidan kapasitesi ve OSI düzeylerinde belirgin bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, oosit kaybı, granüloza hücrelerinde düzensizlik ve granüloza hücrelerinin çekirdeklerinde bozulma ile nekrotik değişikliklerin varlığı belirtilmiştir (Kükürt ve Karapehlivan, 2022). Deltametrin'in inflamatuvar hücrelerde artış, kan damarlarında dilatasyon ve yoğun hemorajik alanlara neden olduğu bildirilmiştir. Preantral ve antral folikül hücrelerinin birçoğunda dejeneratif değişiklikler, oosit hücrelerinde apoptotik görünümlü çekirdekler ve over germinal epitelinde hiperplazik hücrelerin varlığı da ifade edilmiştir (Otçu ve ark., 2023).

Tiametoksam'ın LH ve progesteron düzeylerinde azalışa, serum östradiol düzeyinde bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. SOD, GSH ve CAT aktivitelerinde azalmaya neden olurken, MDA seviyelerinde artışa yol açtığı ifade edilmiştir. Ayrıca ovaryumlarda, dejenere oositler ve koyu boyalı çekirdeklere, vakuollü ve hipersellüler stromaya sahip foliküllerde düzensiz granüloza hücrelerine neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, hipertrofik düz kas hücreleri, kan damarı duvarlarında kalınlaşma, sarı cisimde vakuolleşme, piknotik hücreler ve hiyalinizasyon olan dejeneratif hücrelerin varlığı da tespit edilmiştir (El-Din ve ark., 2023).

Gebelikte pretrin maruziyetinin, doğumdan sonra primer folikül sayısında önemli derecede azalmaya, atretik folikül sayısında ve yumurtalık apoptozunda artışa, östrojen seviyelerinde düşüşe ve yetişkinlikte FSH seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Song ve ark., 2022). Asefat maruziyetinin yenidoğan yavrularının yumurtalıklarında çok sayıda dejeneratif foliküller ve yumurtalık kistlerine neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, oluşan dejeneratif foliküllerde, oldukça fazla piknotik granüloza hücre çekirdeği, düzensiz zona pellucida ve oositlerin etrafında çok fazla büyük vakuol varlığı tespit edilmiştir (Alhazmi ve ark., 2024).

6. SONUÇ

Günümüzde yaygın bir şekilde kullanılan kimyasallardan pestisitlere maruziyet nedeniyle indüklenen ovaryum doku hasarı sonucunda reproduktif fonksiyon bozuklukları ve infertilite gibi olumsuz durumlar oluşabilir. Maruziyetin engellenmesi amacıyla pestisitlerin her alanda dikkatli ve bilinçli olarak kullanımı sağlanmalı ve ayrıca gıdaların düzenli ve sık periyotlarla pestisit yönünden incelenmesi gereklidir.

KAYNAKÇA

- Abbasabad Arab, S., Nikraves, M. R., Jalali, M., & Fazel, A. (2018). Evaluation of oxidative stress indices after exposure to malathion and protective effects of ascorbic acid in ovarian tissue of adult female rats. *Electronic Physician*, 10(5), 6789–6795. <https://doi.org/10.19082/6789>
- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S., & Rezaie, A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 10(6), 141-147.
- Abou Hasan, F., Mutlu, H. S., Özdemir, İ., & Kotil, T. (2024). Effects of diazinon on the ovarian tissue of rats: A histochemical and ultrastructural study. *Journal of Molecular Histology*, 55(6), 1211–1223. <https://doi.org/10.1007/s10735-024-10261-x>
- Alhazmi, A., Nahdi, S., Alwasel, S., & Harrath, A. H. (2024). Acephate Exposure Induces Transgenerational Ovarian Developmental Toxicity by Altering the Expression of Follicular Growth Markers in Female Rats. *Biology*, 13(12), 1075. <https://doi.org/10.3390/biology13121075>
- Armenti, A. E., Zama, A. M., Passantino, L., & Uzumcu, M. (2008). Developmental methoxychlor exposure affects multiple reproductive parameters and ovarian folliculogenesis and gene expression in adult rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 233(2), 286–296. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.09.010>
- Baligar, P. N., & Kaliwal, B. B. (2001). Induction of Gonadal Toxicity to Female Rats after Chronic Exposure to Mancozeb. *INDUSTRIAL HEALTH*, 39(3), 235–243. <https://doi.org/10.2486/indhealth.39.235>

- Bhardwaj, J. K., Mittal, M., Saraf, P., & Kumari, P. (2020). Pesticides induced oxidative stress and female infertility: A review. *Toxin Reviews*, 39(1), 1–13. <https://doi.org/10.1080/15569543.2018.1474926>
- Çölçimen, N., & Özdemir, H. (2024). Investigation of Rotenone Effects on Ovarian Tissue Using Stereological Methods. *Eastern Journal Of Medicine*, 29(1), 81–85. <https://doi.org/10.5505/ejm.2024.37880>
- De Souza, R. M., Seibert, D., Quesada, H. B., De Jesus Bassetti, F., Fagundes-Klen, M. R., & Bergamasco, R. (2020). Occurrence, impacts and general aspects of pesticides in surface water: A review. *Process Safety and Environmental Protection*, 135, 22–37. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2019.12.035>
- Dopavogui, L., Cadoret, F., Loison, G., El Fouikar, S., Frenois, F.-X., Giton, F., ... Gamet-Payrastre, L. (2022). Pre- and Postnatal Dietary Exposure to a Pesticide Cocktail Disrupts Ovarian Functions in 8-Week-Old Female Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7525. <https://doi.org/10.3390/ijms23147525>
- El-Din, M. A. E.-D. S., Ghareeb, A. E.-W. E., El-Garawani, I. M., & El-Rahman, H. A. A. (2023). Induction of apoptosis, oxidative stress, hormonal, and histological alterations in the reproductive system of thiamethoxam exposed female rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(31), 77917–77930. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27743-2>
- El-Sharkawy, E. E., Kames, A. O. G., Sayed, S. M., Nisr, N. A. E. L., Wahba, N. M., Elsherif, W. M., ... Aamer, A. A. (2014). The ameliorative effect of propolis against methoxychlor induced ovarian toxicity in rat.

Experimental and Toxicologic Pathology, 66(9–10), 415–421. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.06.003>

Erthal-Michelato, R. P., Frigoli, G. F., De Aquino, A. M., Punhagui-Umbelino, A. P. F., Scarano, W. R., & Fernandes, G. S. A. (2024). Low doses of malathion impair ovarian, uterine, and follicular integrity by altering oxidative profile and gene expression of rats exposed during the peripubertal period. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(14), 21721–21736. <https://doi.org/10.1007/s11356-024-32494-9>

Farag, A., Abu-Raia, N., Dessouky, A., & Bayomy, H. (2021). Ameliorative effects of Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-3-gallate on chlorpyrifos ovarian toxicity in adult albino rats. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 0(0), 0–0. <https://doi.org/10.21608/mjfmct.2020.34647.1019>

Harrath, A. H., Alrezaki, A., Jalouli, M., Aldawood, N., Aldahmash, W., Mansour, L., & Alwasel, S. (2022). Ethylbenzene exposure disrupts ovarian function in Wistar rats via altering folliculogenesis and steroidogenesis-related markers and activating autophagy and apoptosis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 229, 113081. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.113081>

Hvězdová, M., Kosubová, P., Košíková, M., Scherr, K. E., Šimek, Z., Brodský, L., ... Hofman, J. (2018). Currently and recently used pesticides in Central European arable soils. *Science of The Total Environment*, 613–614, 361–370. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.049>

Johari, H., Shariati, M., Abbasi, S., Sharifi, E., & Askari, H. R. (2010). The effects of diazinon on pituitary–gonad axis

- and ovarian histological changes in rats. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 8(3), 125-130.
- Jurewicz, J., Radwan, P., Wielgomas, B., Radwan, M., Karwacka, A., Kałużny, P., ... Hanke, W. (2020). Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve. *Environment International*, 144, 106028. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106028>
- Kale, M., Rathore, N., John, S., & Bhatnagar, D. (1999). Lipid peroxidative damage on pyrethroid exposure and alterations in antioxidant status in rat erythrocytes: A possible involvement of reactive oxygen species. *Toxicology Letters*, 105(3), 197–205. [https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(98\)00399-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(98)00399-3)
- Kalyabina, V. P., Esimbekova, E. N., Kopylova, K. V., & Kratasyuk, V. A. (2021). Pesticides: Formulants, distribution pathways and effects on human health-a review. *Toxicology Reports*, 8, 1179–1192. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.06.004>
- Karami-Mohajeri, S., & Abdollahi, M. (2011). Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: A systematic review. *Human & Experimental Toxicology*, 30(9), 1119–1140. <https://doi.org/10.1177/09603271110388959>
- Kathim, A. S., & Al-Aitte, S. (2022). Cypermethrin Insecticide Induced Histopathological Alteration in Testis and Ovary of Males and Female Mice. *Texas Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 6(2771), 10-17.
- Kaur, R., Choudhary, D., Bali, S., Bandral, S. S., Singh, V., Ahmad, M. A., ... Chandrasekaran, B. (2024). Pesticides: An alarming detrimental to health and

- environment. *Science of The Total Environment*, 915, 170113. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170113>
- Keswani, C., Dilmashin, H., Birla, H., Roy, P., Tyagi, R. K., Singh, D., ... Singh, S. P. (2022). Global footprints of organochlorine pesticides: A pan-global survey. *Environmental Geochemistry and Health*, 44(1), 149-177. <https://doi.org/10.1007/s10653-021-00946-7>
- Kosubová, P., Škulcová, L., Poláková, Š., Hofman, J., & Bielská, L. (2020). Spatial and temporal distribution of the currently-used and recently-banned pesticides in arable soils of the Czech Republic. *Chemosphere*, 254, 126902. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126902>
- Kotil, T., & Yön, N. D. (2015). The effects of permethrin on rat ovarian tissue morphology. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 67(3), 279-285. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.01.005>
- Kükürt, A., & Karapehlivan, M. (2022). Protective effect of astaxanthin on experimental ovarian damage in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(3), e22966. <https://doi.org/10.1002/jbmt.22966>
- Mnif, W., Hassine, A. I. H., Bouaziz, A., Bartegi, A., Thomas, O., & Roig, B. (2011). Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2265-2303. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062265>
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (2013). Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 268(2), 157-177. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2013.01.025>

- Otçu, S., Deveci, E., Özgökçe, Ç., Gürsoy, G. T., & Tuncer, M. C. (2023). Protective effect of nebivolol on rat ovary exposed to deltamethrin toxicity. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 38, e385423. <https://doi.org/10.1590/acb385423>
- Pathak, V. M., Verma, V. K., Rawat, B. S., Kaur, B., Babu, N., Sharma, A., ... Cunill, J. M. (2022). Current status of pesticide effects on environment, human health and it's eco-friendly management as bioremediation: A comprehensive review. *Frontiers in Microbiology*, 13, 962619. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.962619>
- Pullagurala, V. L. R., Rawat, S., Adisa, I. O., Hernandez Viezcas, J. A., Peralta-Videa, J. R., & Gardea-Torresdey, J. L. (2018). Plant uptake and translocation of contaminants of emerging concern in soil. *Science of The Total Environment*, 636, 1585–1596. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.375>
- Rani, L., Thapa, K., Kanojia, N., Sharma, N., Singh, S., Grewal, A. S., ... Kaushal, J. (2021). An extensive review on the consequences of chemical pesticides on human health and environment. *Journal of Cleaner Production*, 283, 124657. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124657>
- Rodrigues, M. D. B., Da Silva, C. A. M., Chong-Silva, D. C., & Chong-Neto, H. J. (2025). Pesticides and human health. *Jornal de Pediatria*, 101, S70–S76. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2024.11.008>
- Sharma, D., Sangha, G. K., & Khera, K. S. (2015). Triazophos induced oxidative stress and histomorphological changes in ovary of female Wistar rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 117, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2014.09.004>

- Shibayama, H., Kotera, T., Shinoda, Y., Hanada, T., Kajihara, T., Ueda, M., ... Ochi, S. (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 14) Two- or four-week repeated-dose studies and fertility study of atrazine in female rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 34(Special), S147–S155.
<https://doi.org/10.2131/jts.34.S147>
- Singh, Z., Kaur, J., Kaur, R., & Hundal, S. S. (2016). Toxic Effects of Organochlorine Pesticides: A Review. *American Journal of BioScience*, 4(3), 11.
<https://doi.org/10.11648/j.ajbio.s.2016040301.13>
- Song, J., Ma, X., Li, F., & Liu, J. (2022). Exposure to multiple pyrethroid insecticides affects ovarian follicular development via modifying microRNA expression. *Science of The Total Environment*, 828, 154384.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154384>
- Syafrudin, M., Kristanti, R. A., Yuniarto, A., Hadibarata, T., Rhee, J., Al-onazi, W. A., ... Al-Mohaimed, A. M. (2021). Pesticides in Drinking Water—A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(2), 468.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18020468>

FORMALDEHİT VE SAĞLIK ÜZERİNE POTANSİYEL RİSKLER

Nurcan DELİCE¹

1. GİRİŞ

Formaldehit (CH_2O) sıvı olarak metanolün oksidasyonu ile ortaya çıkan bir bileşiktir ve oda ısısında hızla gaz haline geçmektedir. Keskin kokulu, tahriş edici, renksiz, suda iyi çözünen ve oldukça reaktif bir gazdır (Ünsaldı ve Çiftçi, 2010). Formaldehit; kontrplak, sunta, tekstil, boya, plastik, halı ve mobilya gibi çok çeşitli endüstriyel ürünlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Sağlık alanında bazı ilaçlarda ve diş hekimliği materyallerinde koruyucu ajan olarak yer almaktadır. Bunun yanında sigara dumanı, dizel araçların egzoz dumanı, doğal gaz ve odun yanması gibi çevresel unsurlar da önemli bir maruziyet kaynağı oluşturmaktadır (Ünsaldı ve Çiftçi, 2010). ABD'de toplam kimyasal üretiminde formaldehit 25. sırada yer almakta olup yıllık yaklaşık 5 milyon ton düzeyindeyken, Çin'de üretim 2007'de 7,5 milyon tona ulaşmıştır (Acevedo García vd., 2023). Genel kabul görmesinin yanında formaldehitin insan sağlığı için tehlike oluşturduğu da bir gerçektir (Fustinoni vd., 2021).

2. FORMALDEHİT FİKSASYONU

Doku veya doku bileşenlerinin özgün yapısı korunacak şekilde sabitleme işlemine fiksasyon veya tespit adı verilmektedir

¹ Araştırma Görevlisi Doktor, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3309-2258.

(Singh vd., 2019). Bu süreç boyunca doku, histoloji tekniği için mekanik dayanıklılık kazanmaktadır. Fiksasyon, doku veya hücrelerin mikroskop altında incelenebilmesi için en kritik aşamadır ve fiksasyonun başarısı mikroskop altındaki görüntüyü doğrudan etkilemektedir. Fiksasyonda temel amaç otolizin ve putrefaksiyonun önlenmesi, doku morfolojisinin korunması ve dokuyu histoloji tekniğinin sonraki aşamaları için dayanıklı hale getirmektir (Ajileye ve Esan, 2022). Kimyasal fiksatifler etki mekanizmalarına göre dört ana gruba ayrılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Sık kullanılan fiksatifler ve etki mekanizmaları (Jalali vd., 2023).

Etki Mekanizması	Fiksatif Ajan
Proteinleri denatüre ederek çöktürür ve hücresel yapıları stabil hale getirir.	Alkoller (metanol, etanol) Ketonlar (aseton)
Proteinler arası kovalent bağlar oluşturarak doku mimarisinin doğal hâline en yakın şekilde korunmasını sağlar.	Formaldehit Gluteraldehit Akrolein
Hücresel bileşenleri okside ederek yapısal stabilite ve membran bütünlüğü kazandırır.	Osmiyum tetroksit Permanganat
Çözünmeyen metalik bileşenler oluşturarak nükleer ve sitoplazmik ayrıntıların belirginleşmesini sağlar.	Civa klorür Pikrik asit

Amino asitlerin oluşturduğu kompleks yapılar olan proteinler dokuların yapı taşlarını meydana getirmektedir. Formaldehit proteinlerdeki fonksiyonel gruplarla kovalent bağlar oluşturarak etkisini göstermektedir. Formaldehit birincil amin gruplarıyla reaksiyona girerek Schiff bazı bileşiklerini, amid gruplarıyla etkileşerek hidroksimetil türevlerini oluşturmaktadır; bu ara ürünler daha sonra başka bir amid grubu ile çapraz bağ oluşturarak metilen köprülerine dönüşmektedir. Ayrıca hidroksil gruplarıyla asetaller, sülfhidril gruplarıyla ise sülfhidril asetal bileşikleri meydana getirmektedir (Thavarajah vd., 2012). Formaldehit ile çapraz bağlama, tamamlanması 24 ila 48 saat gerektiren yavaş bir işlemdir (Werner vd., 2000). Formaldehit fiksasyonu, 1893 yılında F. Blum tarafından keşfedilmiştir

(Puchtler ve Meloan, 1985). Rutin olarak kullanılan fiksatif çözeltisi, distile su içerisinde %3,7 formaldehit içeren ve %1 metanol ile hazırlanmış %10 formalindir. Suda çözündüğünde formaldehit, metilen glikol adı verilen hidratlı bir forma dönüşmektedir; bu form çözeltide stabildir ve dokulara nüfuz eder. Dokuda metilen glikol, su kaybederek tekrar aktif formaldehit haline gelmektedir (Thavarajah vd., 2012). Formalin fiksasyonu, doku büzülmesine veya hücre yapısının bozulmasına yol açmadığı ve diğer fiksatiflere göre ucuz olduğu için yaygın olarak kullanılmaktadır (Mirabelli vd., 2011). Uygulanabilirliği ve genel kabul görmesine rağmen, formaldehitin insan sağlığı için tehlike oluşturduğu da bir gerçektir (Fustinoni vd., 2021).

3. FORMALDEHİT VE İNSAN SAĞLIĞI İÇİN OLUŞTURDUĞU RİSKLER

Formaldehit endojen bir metabolit olarak organizmada mevcuttur ve kandaki konsantrasyonu yaklaşık 2-3 mg/L olup yarı ömrü 1-1,5 dakikadır (La Torre vd., 2023). Endojen formaldehit, hücrelerde başta ADH5 aracılı detoksifikasyon ve onarım yolları tarafından etkili biçimde temizlenerek zararlı birikimin ve kalıcı genetik hasarın oluşması engellenmektedir (Pontel vd., 2015). Maruziyet kaynaklı formaldehit yüksek çözünürlüğü ve reaktivitesiyle insan vücudunda emildiğinde birçok dokuya hızlıca dağılabilmektedir. Emilmesinin ardından hücre içindeki glutatyon ile birleşerek hidroksimetil glutatyon (HMGSH) oluşturmaktadır. Bu bileşik, formaldehit dehidrojenaz (FDH) enzimi tarafından S-formilglutatyon (FGSH) oluşturacak şekilde oksitlenmektedir. Daha sonra FGSH, hidrolaz enzimi tarafından parçalanarak format üretir ve glutatyon yeniden kazanılır. Formaldehit ayrıca ALDH enzimleri ve CYP450 sistemi tarafından da oksitlenebilmektedir. Oluşan format ise idrarla formik asit şeklinde atılabilir, diğer moleküllerle

reaksiyona girebilir veya karbondioksit'e dönüştürülerek metabolize edilebilir (Bernardini vd., 2022). Formaldehit toksisitesinin, yüksek çözünürlüğü ve proteinlerin, DNA ve RNA'nın nükleofilik gruplarıyla etkileşimindeki reaktivitesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Katsnelson vd., 2013). Formaldehit, nükleofilik hedeflere bağlanarak kararsız primer adüktler oluşturmakta ve bu ara ürünler ikinci bir nükleofilik grup ile reaksiyona girerek kovalent çapraz bağların oluşmasına neden olmaktadır. Adüktün lokalizasyonuna bağlı olarak DNA–DNA çapraz bağları (ICL), DNA–protein çapraz bağları (DPC) veya protein–protein çapraz bağları meydana gelmektedir. Bu çapraz bağlar, DNA'nın yapısal bütünlüğünü bozarak replikasyon ve transkripsiyon süreçlerini aksatmaktadır. Bu mekanik blokaj sonucunda ortaya çıkan moleküler bozukluklar ise hücrede mutagenезin artmasına ve sonunda hücre ölümünün gerçekleşmesine yol açmaktadır (Reingruber ve Pontel, 2018).

1900'lü yılların başından beri üretilen formaldehit dünya genelinde sadece laboratuvar çalışmalarında değil inşaat, tekstil, mobilya, kimya ve ilaç endüstrilerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Duong vd., 2011; Restani ve Galli, 1991). Geniş kullanım alanı göz önüne alındığında dünya çapında milyonlarca kişi formaldehite maruz kalmaktadır ancak yapılan araştırmalarla formaldehite maruz kalmanın sağlık açısından önemli riskler oluşturduğuna dair kanıtlar ortaya konmuştur (IARC, 2006; Kangarlou vd., 2023). Kolombiya Ulusal Kanser Enstitüsü (INC), 2006 yılında formaldehiti ülkedeki mesleki açıdan endişe verici kanserojen maddeler grubuna dahil etmiştir (Acevedo García vd., 2023). 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) Çalışma Grubu, formaldehitin insanlar için kanserojen olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunduğunu ve maruziyetin nazofarenks kanseri ile lösemi gelişimine neden olduğunu bildirmiştir (Checkoway vd., 2015).

Bu bağlamda, formaldehit maruziyetinin potansiyel sağlık risklerine yönelik farkındalığın artmasıyla birlikte, toksik etkileri, biyolojik mekanizmaları, maruziyet sınırları ve etkili koruyucu önlemlerin belirlenmesine odaklanan bilimsel araştırmaların sayısında da belirgin bir artış görülmüştür (Ogawa vd., 2019)

3.1. Formaldehit Maruziyeti ve Solunum Sistemi

Formaldehit maruziyetinin çoğunluğunu (%90) çevresel ve mesleki koşullardan kaynaklanan solunum yolu oluşturmaktadır. 0,05 ile 0,18 ppm arasındaki konsantrasyonlar formaldehit için koku algı eşiği olarak tanımlanmaktadır (Arts vd., 2006; La Torre vd., 2023). Yapılan araştırmalarda formaldehit maruziyeti ile solunum semptomlarının yaygınlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır (Roda vd., 2011). Bununla birlikte, bazı araştırmalar bu ilişkiyi desteklememektedir (Kim vd., 2007). Düşük konsantrasyonların solunum yollarında tahrişe neden olabildiği bildirilmektedir. Tahrişe trigeminal stimülasyon aracılık etmektedir ve organizma hapşıırma, burun akıntısı gibi tepkilerle solunan madde miktarını azaltmaya çalışmaktadır. Yüksek konsantrasyonlara maruz kalındığında meydana gelen solunum yolu tahrişine lokal kızarıklık, şişlik, kaşıntı, ağrı gibi belirtiler eşlik edebilmektedir (Arts vd., 2006). Yapılan araştırmalar sonucunda kapalı ortamda formaldehite maruz kalan çocuklar ve yetişkinler ile astım riskinin artması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve daha yüksek konsantrasyonlara maruz kalan kişilerde bu riskin daha da arttığı gözlenmiştir (Yu vd., 2020). Zararsız ve arkadaşları (2004) formaldehit maruziyetinin alt solunum yollarında epitel hücre dökülmesi, kanama odakları ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gibi belirgin histopatolojik değişikliklere yol açtığını rapor etmiştir. Aynı çalışmada formaldehitin özellikle terminal bronşiyoller ve pulmoner intersitisyumda yapısal bozulmaya neden olduğu da ortaya konmuştur (Zararsız vd., 2004). Önceki bulgular, uzun süreli formaldehit maruziyetinde sıçan burun

mukozasının bu maddeye karşı yüksek duyarlılık gösterdiğini ve 20 ppm'ye kadar olan kronik maruziyetlerde burun skuamöz hücreli karsinomlarının görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur (Arts vd., 2006).

3.2. Formaldehit Maruziyeti ve Sindirim Sistemi

Formaldehit maruziyetinin sindirim sistemi üzerindeki etkileri değerlendirilirken, literatürün önemli bir kısmının yanlılıkla gerçekleşen oral alımlar veya deneysel olarak oral formaldehit uygulanmasına dayandığı görülmektedir. Bu çalışmalar, formaldehitin gastrointestinal mukozada meydana getirdiği akut ve kronik hasarı farklı düzeylerde ortaya koymaktadır. Kochhar ve ark.'nın olgu sunumunda, formaldehit içilmesini takiben özofageal yanıklar ve orta derecede mide hasarı saptanmış; dört hafta sonra yapılan endoskopide özofagusun tamamen iyileştiği ancak midenin distal kısmında belirgin skar dokusu geliştiği bildirilmiştir (Kochhar vd., 1986). Benzer şekilde Hawley ve Harsch (1999), oral formaldehit maruziyetinin başlangıçta hafif klinik ve endoskopik belirtilerle seyredebildiğini, ancak ilerleyen haftalarda mide çıkışında obstrüksiyonu işaret eden bulguların ortaya çıktığını bildirerek hasarın gecikmeli komplikasyonlar şeklinde devam edebileceğini vurgulamıştır (Hawley ve Harsch, 1999). Deneysel hayvan modelinde David ve Arkerman'ın çalışması, bu klinik gözlemleri histopatolojik olarak desteklemektedir. Araştırmada, 12 hafta boyunca içme suyuyla verilen formaldehitin gastrik mukozada dozla ilişkili atrofi ve yüzeysel nekroza yol açtığı; ayrıca hem düşük hem de yüksek doz uygulanan gruplarda vakuolar dejenerasyonun izlendiği bildirilmiştir (David ve Arkerman, 2008). Bu sonuçlar, formaldehitin düşük konsantrasyonlarının bile mide mukozasında hasara neden olabileceğini göstermektedir. Daha ağır bir klinik tablo Sahu ve arkadaşlarının bildirdiği pediatrik olguda görülmüştür. Formaldehitin yutulmasını takiben yaygın gastrik nekroz, submukozal ödem,

kanama ve akut inflamatuvar infiltrasyon gelişmiş; süreç çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanmıştır. Bu bulgular, yüksek doz oral formaldehit alımının yalnızca gastrointestinal mukozada lokal hasara değil, aynı zamanda sistemik toksisite ve metabolik asidoz aracılığıyla ölümcül sonuçlara yol açabildiğini göstermektedir (Sahu vd., 2022). Formaldehitin sindirim yoluyla alınması yalnızca gastrointestinal mukozayı değil, karaciğeri de olumsuz yönde etkilemektedir. Mahdi ve Aulani (2010), formalin içeren yemle beslenen sıçanlarda antioksidan sistem elemanlarının (SOD ve GSH) anlamlı düzeyde azaldığını ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin arttığını göstererek belirgin oksidatif stres oluştuğunu bildirmiştir (Mahdi ve Aulani, 2010). Maramis ve Amin (2015) ise tekrarlayan formaldehit maruziyetinin hepatositlerde stres yanıtı proteini HSP70 ekspresyonunu artırdığını ve formaldehitin karaciğer hücrelerinde oksidatif stres ve hücresel savunma mekanizmalarını belirgin şekilde aktive ettiğini ortaya koymuştur (Maramis vd., 2015).

3.3. Formaldehit Maruziyeti ve Kardiyovasküler Sistem

Formaldehit maruziyetinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri hem insan hem de hayvan çalışmalarında saptanmıştır. Akut maruziyetin değerlendirildiği insan çalışmasında, kısa süreli formaldehit inhalasyonunun kan basıncı ve arteriyel sertliği doğrudan değiştirmede, ancak karotis gerilebilirliğini azalttığı ve intima-media kalınlığını artırdığı bildirilmiştir; bu bulgular erken damar duvarı stresinin göstergesi olarak yorumlanmaktadır (Stute vd., 2021). Sıçan aortları üzerinde yapılan deneysel çalışmalar ise formaldehitin vasküler yanıtları konsantrasyona bağlı olarak iki yönlü şekilde etkilediğini göstermektedir. Düşük düzeyleri vazokonstriksiyona yol açarken, yüksek konsantrasyonlarda vazodilatasyon oluşturduğu belirlenmiştir. Formaldehitin iNOS ekspresyonunu

artırması, nitro-oksidatif stresin bu etkilerde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (Zhang vd., 2018). Ek olarak, öğrenci örnekleminde yapılan inhalasyon çalışmasında formaldehit maruziyetinin sistolik kan basıncını artırdığı ve solunum fonksiyonlarını azalttığı bildirilmektedir (Onyeka vd., 2018). Diğer bir deneysel çalışmada intravenöz yolla verilen formaldehit, kalp hızı, atım hacmi ve kardiyak debide belirgin azalmaya yol açmıştır. Akut pompalama yetmezliğinin ise kalsiyum kullanımı bozukluğu ve uyarılma–kasılma eşleşmesindeki aksaklıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Takeshita vd., 2009). Strubelt ve arkadaşları (1990) tarafından yapılan çalışmada, formalin infüzyonunun kardiyovasküler parametrelerde belirgin değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Arteriyel kan basıncı, kalp hızı ve periferik vasküler dirençte hızlı bir düşüş izlenirken, kardiyak debinin daha yavaş fakat ilerleyici bir şekilde azaldığı görülmüştür. Bu hemodinamik bozulma sonucunda hayvanlarda ortalama $59,9 \pm 6,0$ dakika içinde ölüm gözlenmesi, formaldehitin akut toksik etkisinin şiddetini göstermektedir (Strubelt vd., 1990).

3.4. Formaldehit Maruziyeti ve üriner sistem

Üriner sistem üzerine yapılan deneysel ve insan temelli çalışmalar değerlendirildiğinde, formaldehit maruziyetinin böbrek fonksiyonlarını, elektrolit dengesini ve renal morfolojiyi önemli ölçüde etkileyebildiği bildirilmiştir. 2017 yılında yapılan bir çalışma kısa süreli ancak yüksek konsantrasyonlu formaldehit maruziyetinin böbrek fonksiyonlarını anlamlı şekilde etkilediğini göstermiştir. Üç deney grubunun farklı formaldehit konsantrasyonlarına (%1, %5 ve %10) maruz bırakıldığı çalışmada, özellikle %10 formaldehit grubunda üredeki artış ve tüm maruziyet gruplarında kreatinin düzeylerindeki yükselme, glomerüler filtrasyonun etkilendiğini göstermektedir. Ayrıca Bowman kapsülü genişlemesi, tübül çaplarındaki artış ve artmış lipid peroksidasyonu, formaldehitin doza bağlı yapısal hasar ve

oksidatif stres oluşturduğunu kanıtlamaktadır (de Oliveira Ramos vd., 2017). Acar ve arkadaşları (2021), deney hayvanlarını 12 hafta boyunca haftada beş gün, günde dört saat 10 ppm formaldehit inhalasyonuna maruz bırakmış ve bunun böbrek dokusunda oksidatif dengenin bozulmasına yol açtığını bildirmiştir. Çalışmada apoptotik yollarda belirgin bir değişiklik gözlenmemesine rağmen, azalan GSH düzeyleri hücrede oksidan/antioksidan sistem homeostazının bozulduğunu ortaya koymaktadır. (Acar vd., 2021). Bununla birlikte, Golalipour ve arkadaşlarının (2009) uzun süreli ancak düşük yoğunluklu (1.5 ppm) formaldehit inhalasyon modelinde, böbrek dokusunda anlamlı bir histopatolojik ya da morfometrik bozulmanın görülmemesi dikkat çekicidir. Tübüler hücrelerde vaküoler dejenerasyon ve glomerüler konjesyon gibi hafif ve özgül olmayan değişiklikler rapor edilmiş olsa da, inflamatuvar infiltrasyonun veya fibrotik bulguların bulunmaması düşük düzey maruziyetin böbrek üzerinde sınırlı yapısal etki oluşturduğunu göstermektedir (Golalipour vd., 2009). Bir diğer çalışmada intraperitoneal formaldehit uygulaması sonucunda böbrekte belirgin glomerüler ve tübüler hasarla birlikte tübül hücrelerinde vakuoler dejenerasyon ve vasküler konjesyon geliştiği bildirilmiştir (Treesh vd., 2014). Ekwurugwu ve arkadaşları ise maruziyet süresine bağlı olarak üre, kreatinin ve elektrolitlerde anlamlı yükselişler saptayarak formaldehit inhalasyonunun sıvı-elektrolit dengesini bozduğunu ve renal fonksiyon kaybına neden olduğunu bildirmiştir (Ekwurugwu vd., 2018). Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, formaldehitin böbrek üzerine olan etkilerinin doz, süre ve maruziyet yoluna bağlı olarak değişiklik gösterdiği görülmektedir.

3.5. Formaldehit Maruziyeti ve Üreme Sistemi

Literatürde formaldehit maruziyetinin üreme sağlığı üzerine etkileri olduğuna dair bilimsel çalışmalar mevcuttur. Formaldehitin kadınlarda spontan düşük ve olumsuz gebelik

sonuçları riskini artırdığı ve bu etkilerin genotoksisite, oksidatif stres, epigenetik değişiklikler ve hormonal düzensizlikler gibi çoklu mekanizmalarla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Duong vd., 2011). Erkeklerde üreme sistemi üzerine yapılan çalışmalar formaldehitin doza bağlı testiküler toksisite oluşturduğunu göstermektedir (Zhou vd., 2011). Bunun yanı sıra formaldehitin spermatogenetik hücrelerde hücresel stres yanıtını aktive ettiği, özellikle HSP70 ekspresyonunun belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Özen vd., 2005). Formaldehitin hormonal düzen üzerindeki olumsuz etkileri de çeşitli çalışmalarla desteklenmiş olup, maruziyetin testosteron düzeylerinde azalma ile birlikte sperm motilitesi ve konsantrasyonunda düşüşe, anormal sperm oranında ise artışa yol açtığı rapor edilmiştir (Köse vd., 2012). Formaldehit maruziyetinin dişi üreme sistemi üzerindeki olumsuz etkileri çeşitli deneysel çalışmalarla ortaya koyulmuştur. 2018 yılında yapılan bir çalışmada formaldehit uygulamasının ovaryum ve uterus dokusunda belirgin histopatolojik bozulmalara neden olduğu; primordiyal folikül sayısında azalma, tunika albugineada kalınlaşma, endometrial bezlerde gerileme ve proliferatif endometriyum görünümünün ortaya çıktığı bildirilmiştir (Aburawi ve Aburawi, 2018). Mesleki maruziyeti inceleyen bir araştırmada, odun işleme sektöründe formaldehite maruz kalan kadınlarda gecikmiş gebe kalma riskinin anlamlı şekilde arttığı, eldiven kullanılmayan yüksek düzey maruziyetlerde bu etkinin daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir. Aynı çalışma, maruziyetin spontan düşük riskinde artışla da ilişkili olduğunu, ayrıca formaldehitin endometriozis gibi bazı jinekolojik patolojilerle arasında olası ilişkilerin bulunduğunu ileri sürmüştür (Taskinen vd., 1999). Yetişkin dişi farelerde yapılan bir başka deneysel çalışmada, formaldehit inhalasyonunun ovaryumlarda zona pellucida kalınlığını artırdığı, primordiyal folikül sayısını azalttığı ve primer, sekonder, Graaf foliküllerinin sayısında belirgin artışa yol açtığı rapor edilmiştir. Bu değişikliklerin, formaldehitin endokrin sistemi bozarak

gonadotropin salınımını baskılamasıyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (Kareem vd., 2014). Bu verilerle uyumlu olarak, formaldehit maruziyetinin fetüs gelişiminde olumsuz etkilere yol açabileceği de bildirilmektedir (Haffner vd., 2015).

3.6. Formaldehit Maruziyeti ve Sinir Sistemi

Endüstriyel ve tıbbi ortamlarda yaygın bir sorun olarak bilinen formaldehit maruziyeti; letarji, motor aktivitede azalma ve iştahsızlık gibi erken semptomlardan nörotoksisite ve hatta beyin tümörlerine kadar uzanan geniş bir klinik tabloyla ilişkilendirilmiştir (Abdu vd., 2014). Akut maruziyetin araştırıldığı bir çalışmada oral formaldehit uygulanan tavşanlarda beyin dokusunda belirgin DNA hasarı, artmış apoptotik hücre oranı ve glial aktivasyon tespit edilmiştir (Arici vd., 2014). Benzer şekilde, yalnızca formaldehite ya da formaldehit ve ksilen kombinasyonuna maruz bırakılan farelerde, öğrenme ve hafıza süreçlerinin belirgin şekilde bozulduğu; hedef platformu bulma süresinin (kaçış latensi) anlamlı düzeyde uzadığı ve hipokampustaki hücrelerde erken ve geç dönem apoptoz oranlarının maruziyet dozuna paralel olarak arttığı bildirilmiştir (Zhang Ting vd., 2012). İnsan çalışmalarında da benzer bulgular rapor edilmiş; yüksek düzeyde formaldehit maruziyeti olan işçilerde reaksiyon zamanının uzadığı, bilişsel işlevlerin zayıfladığı, dikkat performansının bozulduğu ve duygu durum dalgalanmalarının görüldüğü bildirilmiştir (Kilburn, 1994).

3.7. Formaldehit Maruziyeti ve Kanser Riski

Formaldehitin kanserojen potansiyeline ilişkin bulgular hem deneysel hem de epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmektedir. 1980 yılında, formaldehitin solunum yoluyla maruz kalan sıçanların burun yollarında kanserojen olduğu gösterilmiştir (Swenberg vd., 1980). 2008 tarihli Çevresel Mutajen Derneği Sempozyumu'nda, üç büyük endüstriyel çalışmanın ikisinde miyeloid lösemi ile formaldehit maruziyeti

arasında pozitif ilişki saptandığı belirtilmiştir (Zhang vd., 2010). Bu bağlamda 2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC), formaldehitin insanlar için kanserojen olduğuna ilişkin yeterli kanıt bulunduğunu ve maruziyetin nazofarenks kanseri ile lösemi riskini artırdığını bildirmiştir (Checkoway vd., 2015). İran'da 2018–2019'da yapılan kesitsel çalışmada, 60 patoloji laboratuvarı çalışanında inhalasyonla formaldehit maruziyeti ortalama 0,64 mg/m³ bulunmuş; çalışanların %28,3'ünde İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi'nin belirlediği sınırların aşıldığı belirlenmiştir. Hırıltı, göz yanması ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Kanserijen risk analizleri, maruziyetin kabul edilebilir düzeylerin üzerinde olduğunu göstermiş ve havalandırmanın iyileştirilmesi ile kişisel koruyucu ekipman kullanımının önemini ortaya koymuştur (Jalali vd., 2021).

4. SONUÇ

Formaldehit, yüksek reaktivitesi ve yaygın endüstriyel kullanımı nedeniyle hem mesleki hem de çevresel maruziyette önemli bir sağlık riski oluşturmaktadır. Literatür bulguları, formaldehit maruziyetinin başta solunum sistemi olmak üzere organizmada çeşitli olumsuz etkiler yaratabildiğini göstermektedir. Ayrıca toksik ve genotoksik etkiler ortaya koyduğu bildirilmiş olup; uzun süreli veya yüksek düzeyli maruziyetlerde özellikle nazal kavite kanserleri ve hematolojik malignitelerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Farklı çalışma tasarımlarından elde edilen veriler, maruziyet düzeyinin belirlenmesi, kontrol yöntemlerinin etkili kullanımı ve düzenleyici sınır değerlerin uygulanmasının önemini göstermektedir. Bu önlemler, formaldehitin sağlığa yönelik zararlarının azaltılmasında kritik rol oynamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri İş Sağlığı ve Güvenliği Kurumu tarafından

belirlenen mesleki maruziyet sınırlarına göre, formaldehit için 8 saatlik zaman ağırlıklı ortalama değeri 0,75 ppm olup bu değer, çalışanların bir iş günü boyunca maruz kalabileceği ortalama formaldehit düzeyini ifade etmektedir. Ayrıca kısa süreli maruziyet limiti 2 ppm olarak tanımlanmış olup, çalışanların en fazla 15 dakika süreyle maruz kalabileceği en yüksek konsantrasyonu belirtmektedir. Bu sınırlar, çalışanların formaldehitin akut ve kronik etkilerinden korunmasını sağlamak amacıyla belirlenmiştir.

KAYNAKÇA

- Abdu, H., Kinfu, Y., ve Agalu, A. (2014). Toxic effects of formaldehyde on the nervous system. *Int. J. Anat. Physiol*, 3, 50-59.
- Aburawi, S. M., ve Aburawi, S. (2018). Selenium curative and protective action on the histopathological effect of formaldehyde in reproductive system using female albino mice. *J Pharmacol*, 3(4), 39-47.
- Acar, E., Tasdemir, R., Hunç, F., Colak, T., Ozsoy, O., Bamaç, B., ve Kir, H. (2021). Investigation of the effect of formaldehyde inhalation on TXNIP and NF-κB levels in rat kidney. *JAPS: Journal of Animal & Plant Sciences*, 31(3).
- Acevedo García, K. E., Arrieta Zúñiga, Y. P., López Michelena, L. I., Giraldo Luna, C. M., ve Yepes Boada, A. (2023). Exposición a formaldehído en laboratorios de anatomía patológica.
- Ajileye, A., ve Esan, E. (2022). Fixation and fixatives in histopathology: a review. *Bayero Journal of Pure and Applied Sciences*, 15(1), 231-243.
- Arici, S., Karaman, S., Dogru, S., Cayli, S., Arici, A., Suren, M., Karaman, T., ve Kaya, Z. (2014). Central nervous system toxicity after acute oral formaldehyde exposure in rabbits: An experimental study. *Human & experimental toxicology*, 33(11), 1141-1149.
- Arts, J. H., Rennen, M. A., ve de Heer, C. (2006). Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 44(2), 144-160.
- Bernardini, L., Barbosa, E., Charão, M. F., ve Brucker, N. (2022). Formaldehyde toxicity reports from in vitro and in vivo

studies: a review and updated data. *Drug and chemical toxicology*, 45(3), 972-984.

- Checkoway, H., Dell, L. D., Boffetta, P., Gallagher, A. E., Crawford, L., Lees, P. S., ve Mundt, K. A. (2015). Formaldehyde exposure and mortality risks from acute myeloid leukemia and other lymphohematopoietic malignancies in the US National Cancer Institute cohort study of workers in formaldehyde industries. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(7), 785-794.
- David, D., ve Arkerman, H. (2008). Evaluation of the oral toxicity of formaldehyde in rats. *Universa medicina*, 27(3), 106-112.
- de Oliveira Ramos, C., Nardeli, C. R., Campos, K. K. D., Pena, K. B., Machado, D. F., Bandeira, A. C. B., de Paula Costa, G., Talvani, A., ve Bezerra, F. S. (2017). The exposure to formaldehyde causes renal dysfunction, inflammation and redox imbalance in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 69(6), 367-372.
- Duong, A., Steinmaus, C., McHale, C. M., Vaughan, C. P., ve Zhang, L. (2011). Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 728(3), 118-138.
- Egwurugwu, J., Ohamaeme, M., Ekweogu, C., Ngwu, E., Ugwuezumba, P., Ogunnaya, F., Azudialu, B., Izunwanne, D., Nwamkpa, P., ve Elendu, M. (2018). Effects of Formalin inhalation on physical characteristics and renal profile of albino Wistar rats. *Asian J. Med. Health*, 12(4), 1-11.
- Fustinoni, S., Campo, L., Spinazzè, A., Cribiù, F. M., Chiappa, L., Sapino, A., Mercadante, R., Olgiati, L., Boniardi, L.,

- ve Cavallo, D. M. (2021). Exposure and management of the health risk for the use of formaldehyde and xylene in a large pathology laboratory. *Annals of Work Exposures and Health*, 65(7), 805-818.
- Golalipour, M. J., Azarhoush, R., Ghafari, S., Davarian, A., ve Fazeli, S. A. (2009). Can formaldehyde exposure induce histopathologic and morphometric changes on rat kidney. *Int. j. morphol*, 27(4), 1195-1200.
- Hawley, C. K., ve Harsch, H. H. (1999). Gastric outlet obstruction as a late complication of formaldehyde ingestion: a case report. *The American journal of gastroenterology*, 94(8), 2289-2291.
- IARC, W. (2006). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 88, Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. pp39-325.
- Jalali, M., Moghadam, S. R., Baziar, M., Hesam, G., Moradpour, Z., ve Zakeri, H. R. (2021). Occupational exposure to formaldehyde, lifetime cancer probability, and hazard quotient in pathology lab employees in Iran: a quantitative risk assessment. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(2), 1878-1888.
- Jalali, S. F., Jadidi-Niaragh, F., Enderami, S. E., Pagheh, A. S., Akbari, E., Kenari, S. A., ve Hassannia, H. (2023). Characterization of Fixatives and their Application in Histopathology. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 47(5), 38945-38953.
- Kangarlou, M. B., Fatemi, F., Dehdashti, A., Irvani, H., ve Saleh, E. (2023). Occupational health risk assessment of airborne formaldehyde in medical laboratories. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(17), 50392-50401.

- Kareem, L. A., Banna, H. B., ve Naoom, K. M. (2014). Effects of toluene and formaldehyde on oogenesis in adult female mice. *Diyala Journal of Medicine*, 6(1), 33-40.
- Katsnelson, B. A., Degtyareva, T. D., Privalova, L. I., Minigaliyeva, I. A., Slyshkina, T. V., Ryzhov, V. V., ve Beresneva, O. Y. (2013). Attenuation of subchronic formaldehyde inhalation toxicity with oral administration of glutamate, glycine and methionine. *Toxicology letters*, 220(2), 181-186.
- Kilburn, K. H. (1994). Neurobehavioral impairment and seizures from formaldehyde. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 49(1), 37-44.
- Kim, J.-L., Elfman, L., Mi, Y., Wieslander, G., Smedje, G., ve Norbäck, D. (2007). Indoor molds, bacteria, microbial volatile organic compounds and plasticizers in schools: associations with asthma and respiratory symptoms in pupils. *Indoor air*, 17(2), 153-163.
- Kochhar, R., Nanda, V., Nagi, B., ve Mehta, S. (1986). Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatrization: case report. *Human toxicology*, 5(6), 381-382.
- Köse, E., Sarsılmaz, M., Taş, U., Kavaklı, A., Türk, G., Özlem Dabak, D., Sapmaz, H., ve Ögetürk, M. (2012). Rose oil inhalation protects against formaldehyde-induced testicular damage in rats. *Andrologia*, 44, 342-348.
- La Torre, G., Vitello, T., Cocchiara, R., ve Della Rocca, C. (2023). Relationship between formaldehyde exposure, respiratory irritant effects and cancers: a review of reviews. *Public Health*, 218, 186-196.
- Mahdi, C., ve Aulaniyam, A. (2010). The Effect Of Formaldehyde Exposure And Yogurt Supplementation On Profile And Character Of Hepar Tissue Protein Of Rats (Rattus

- norvegicus). *Indonesian Journal of Chemistry*, 10(1), 132-137.
- Maramis, A. A., Amin, M., ve Corebima, A. D. (2015). Apoptosis in Mice Liver Cells Caused by Formalin-Containing Food: Normalization of HSP70 Overexpression by Chlorophyllin. *Procedia Chemistry*, 14, 27-35.
- Mirabelli, M. C., Holt, S. M., ve Cope, J. M. (2011). Anatomy laboratory instruction and occupational exposure to formaldehyde. *Occupational and environmental medicine*, 68(5), 375-378.
- Ogawa, M., Kabe, I., Terauchi, Y., ve Tanaka, S. (2019). A strategy for the reduction of formaldehyde concentration in a hospital pathology laboratory. *Journal of occupational health*, 61(1), 135-142.
- Onyeka, O. C., Chiemerie, M. S., Ozoemena, M. S., ve Nwabunwanne, O. V. (2018). Effects of formaldehyde inhalation on cardiopulmonary functions on medical students of College of Health Sciences, Nnamdi Azikiwe University during dissection classes. *American Journal of Physiology, Biochemistry And Pharmacology*, 7(2), 86-94.
- Özen, O. A., Akpolat, N., Songur, A., Kuş, İ., Zararsız, İ., Özaçmak, V. H., ve Sarsilmaz, M. (2005). Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicology and Industrial Health*, 21(9), 249-254.
- Pontel, L. B., Rosado, I. V., Burgos-Barragan, G., Garaycochea, J. I., Yu, R., Arends, M. J., Chandrasekaran, G., Broecker, V., Wei, W., ve Liu, L. (2015). Endogenous formaldehyde is a hematopoietic stem cell genotoxin and metabolic carcinogen. *Molecular cell*, 60(1), 177-188.

- Puchtler, H., ve Meloan, S. (1985). On the chemistry of formaldehyde fixation and its effects on immunohistochemical reactions. *Histochemistry*, 82(3), 201-204.
- Reingruber, H., ve Pontel, L. B. (2018). Formaldehyde metabolism and its impact on human health. *Current opinion in toxicology*, 9, 28-34.
- Restani, P., ve Galli, C. L. (1991). Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *Critical reviews in toxicology*, 21(5), 315-328.
- Roda, C., Kousignian, I., Guihenneuc-Jouyaux, C., Dassonville, C., Nicolis, I., Just, J., ve Momas, I. (2011). Formaldehyde exposure and lower respiratory infections in infants: findings from the PARIS cohort study. *Environmental health perspectives*, 119(11), 1653.
- Sahu, S. S., Naveen, A., Mohanty, M. K., ve Kundu, A. (2022). Accidental formalin poisoning in a child with acute fatal manifestations: A rare case report. *Journal of family medicine and primary care*, 11(6), 3293-3297.
- Singh, H., Bishen, K. A., Garg, D., Sukhija, H., Sharma, D., ve Tomar, U. (2019). Fixation and fixatives: roles and functions—a short review. *Dental Journal of Advance Studies*, 7(2), 51-55.
- Strubelt, O., Brasch, H., Pentz, R., ve Younes, M. (1990). Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 28(2), 221-233.
- Stute, N. L., Stickford, J. L., Augenreich, M. A., Kimball, K. C., Cope, J. M., Bennett, C., Grosicki, G. J., ve Ratchford, S. M. (2021). Arterial stiffness and carotid distensibility

following acute formaldehyde exposure in female adults. *Toxicology and Industrial Health*, 37(9), 535-546.

- Swenberg, J. A., Kerns, W. D., Mitchell, R. I., Gralla, E. J., ve Pavkov, K. L. (1980). Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer research*, 40(9), 3398-3402.
- Takeshita, D., Nakajima-Takenaka, C., Shimizu, J., Hattori, H., Nakashima, T., Kikuta, A., Matsuyoshi, H., ve Takaki, M. (2009). Effects of formaldehyde on cardiovascular system in in situ rat hearts. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 105(4), 271-280.
- Taskinen, H. K., Kyyrönen, P., Sallmen, M., Virtanen, S., Liukkonen, T., Huida, O., Lindbohm, M. L., ve Anttila, A. (1999). Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. *American journal of industrial medicine*, 36(1), 206-212.
- Thavarajah, R., Mudimbaimannar, V. K., Elizabeth, J., Rao, U. K., ve Ranganathan, K. (2012). Chemical and physical basics of routine formaldehyde fixation. *Journal of oral and maxillofacial pathology*, 16(3), 400-405.
- Treesh, S., Eljaafari, H., Darmun, E., Abu-Aisha, A., Alwaer, F., Eltubuly, R., Elghedamsi, M., ve Aburawi, S. (2014). Histological Study On The Effect Of Formaldehyde On Mice Liver And Kidney And Possible Protective Role Of Selenium. *Journal of Cell & Tissue Research*, 14(2).
- Ünsaldı, E., ve Çiftçi, M. K. (2010). Formaldehit, kullanım alanları, risk grubu, zararlı etkileri ve koruyucu önlemler. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 21(1), 71-75.

- Werner, M., Chott, A., Fabiano, A., ve Battifora, H. (2000). Effect of formalin tissue fixation and processing on immunohistochemistry. *The American journal of surgical pathology*, 24(7), 1016-1019.
- Yu, L., Wang, B., Cheng, M., Yang, M., Gan, S., Fan, L., Wang, D., ve Chen, W. (2020). Association between indoor formaldehyde exposure and asthma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Indoor air*, 30(4), 682-690.
- Zararsız, İ., Kuş, İ., Çolakoğlu, N., Pekmez, H., Yılmaz, H. R., ve Sarsılmaz, M. (2004). Protective Effects of Melatonin Hormone Against Exposure of Formaldehyde-Induced Oxidative Damage in Lung of Rats: Light Microscopic and Biochemical Study.
- Zhang, L., Freeman, L. E. B., Nakamura, J., Hecht, S. S., Vandenberg, J. J., Smith, M. T., ve Sonawane, B. R. (2010). Formaldehyde and leukemia: epidemiology, potential mechanisms, and implications for risk assessment. *Environmental and molecular mutagenesis*, 51(3), 181-191.
- Zhang, Q., Tian, P., Zhai, M., Lei, X., Yang, Z., Liu, Y., Liu, M., Huang, H., Zhang, X., ve Yang, X. (2018). Formaldehyde regulates vascular tensions through nitric oxide-cGMP signaling pathway and ion channels. *Chemosphere*, 193, 60-73.
- Zhang Ting, Z. T., Yuan FuSheng, Y. F., ve Bai Xue, B. X. (2012). Joint toxic effect of formaldehyde and xylene on nervous system of mice.
- Zhou, D., Zhang, J., ve Wang, H. (2011). Assessment of the potential reproductive toxicity of long-term exposure of

adult male rats to low-dose formaldehyde. *Toxicology and Industrial Health*, 27(7), 591-598.

TÜRKİYE VE DÜNYADA
HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ

yaz
yayınları

YAZ Yayınları
M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar / AFYONKARAHİSAR
Tel : (0 531) 880 92 99
yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com