

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI



FORMALDEHİT MARUZİYETİ SONUCU SIÇAN
TESTİSLERİNDE OLUŞAN MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRAKTININ (*Vitis vinifera*)
KORUYUCU ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülşah AŞIK

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet CAN

BALIKESİR-2016

**T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**FORMALDEHİT MARUZİYETİ SONUCU SIÇAN
TESTİSLERİNDE OLUŞAN MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
ÜZERİNE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRAKTININ (*Vitis vinifera*)
KORUYUCU ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gülşah AŞIK

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. İlder KUŞ
Balıkesir Üniversitesi - Başkan

Doç. Dr. Serdar ÇOLAKOĞLU
Düzce Üniversitesi - Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehmet CAN
Balıkesir Üniversitesi - Üye

Tez Danışmanı
Yrd.Doç.Dr. Mehmet CAN

Bu araştırma; Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/65 nolu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR-2016



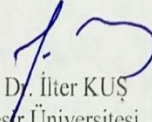
T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

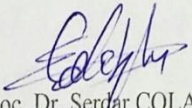
TEZ KABUL VE ONAY

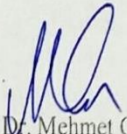
Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
“Formaldehit Maruziyeti Sonucu Sıçan Testislerinde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine
Üzüm Çekirdeği (Vitis vinifera) Ekstratının Koruyucu Etkisi”
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08 /01 / 2016

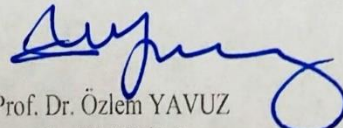
TEZ SINAV JÜRİSİ


Prof. Dr. İlder KÜŞ
Balıkesir Üniversitesi
Başkan


Doç. Dr. Serdar ÇOLAKOĞLU
Düzce Üniversitesi
Üye


Yard. Doç. Mehmet CAN
Balıkesir Üniversitesi
Üye

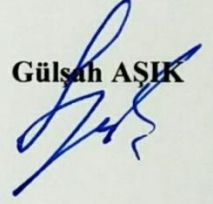
Yukarıdaki Doktora / Yüksek Lisans Tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun
22 /..01../2016 tarih ve 2016/02 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Enstitü Müdürü

BEYAN

Sunulan tez çalışmasının tarafıma ait olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 08.01.2016.

Gülşah AŞIK



TEŐEKKÜR

Bana yüksek lisans yapma olanağı sağlayan Anatomi Anabilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. İter KUŞ'a, tez çalıŐmam sırasında bana rehberlik eden ve her türlü desteğini esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet CAN'a, tezin yürütülmesinde katkılarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil PAKSOY'a, Veteriner Patoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Musa KARAMAN'a, Veteriner Anatomi Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Őükrü Hakan ATALGIN'a, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı'nda Sayın Doç. Dr. Hasan AKŐİT'e, Sayın AraŐ. Gör. Onur YILDIZ'a, çalıŐmalarımın her aşamasında desteklerini gördüğüm AraŐ. Gör. Dr. Őeyda Ferah Tuygar'a ve AraŐ. Gör. Dr. Emrah ÖZCAN'a teŐekkürlerimi sunarım.

Beni her zaman özveriyle destekleyen aileme ve akademik çalıŐma yapmama vesile olan değerli arkadaŐım Sayın Hayrettin KARA'ya minnettarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii-ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Formaldehit	2
2.1.1. Formaldehitin Özellikleri	2
2.1.2. Formaldehit Kaynakları ve Kullanım Alanları	2
2.1.3. Formaldehitin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri	9
2.1.4. Formaldehitin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri	9
2.1.5. Formaldehitin Sinir Sistemi Üzerine Etkileri	10
2.1.6. Formaldehitin Cilt Üzerine Etkileri	11
2.1.7. Formaldehitin Göz Üzerine Etkileri	11
2.1.8. Formaldehitin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri	12
2.1.9. Formaldehitin Allerjik ve İmmün Sistem Üzerine Etkileri	12
2.1.10. Formaldehitin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	14
2.1.11. Formaldehitin Mutajenik Etkileri	14
2.1.12. Formaldehitin Karsinojenik Etkileri	15

2.2. Testisler	16
2.2.1. Testislerin Anatomik Yapısı	16
2.2.2. Testislerin Histolojik Yapısı	18
2.2.3. Testis Embriyolojisi	21
2.2.4. Testis Fonksiyonları	22
2.3. Üzüm ve Üzüm Çekirdeği (<i>Vitis Vinifera</i>) Ekstraktı	24
2.3.1. Üzüm Çekirdeğinde Bulunan Biyolojik Etkili Maddeler	24
2.3.2. Üzüm Çekirdeğinin Kullanım Alanları	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Hipotez	29
3.2. Araştırma Tipi	29
3.3. Deney Hayvanlarının Bakımı	29
3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar	30
3.5. Biyokimyasal Analizler	31
3.6. Histopatolojik Uygulamalar	31
3.7. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Kişisel Gözlemler	33
4.1.1. Klinik Bulgular	33
4.2. Biyokimyasal Bulgular	35
4.2.1. Grupların Serum TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması	36
4.2.2. Grupların Serum SOD Düzeylerinin Karşılaştırılması	37
4.2.3. Grupların Serum Testosteron Düzeylerinin Karşılaştırılması	38

4.2.4. Grupların Serum MDA Düzeylerinin Karşılaştırılması	39
4.2.5. Grupların Doku TAS Değerlerinin Karşılaştırılması	40
4.2.6. Grupların Doku SOD Değerlerinin Karşılaştırılması	41
4.2.7. Grupların Doku Testosteron Değerlerinin Karşılaştırılması	42
4.2.8. Grupların Doku MDA Değerlerinin Karşılaştırılması	43
4.3. Histopatolojik Bulgular	44
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61
EKLER	72
ÖZGEÇMİŞ	72
ETİK KURUL RAPORU	73

ÖZET

Formaldehit Maruziyeti Sonucu Sıçan Testislerinde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine Üzüm Çekirdeği Ekstraktının (*Vitis Vinifera*) Koruyucu Etkisi

Yapılan çalışmada, formaldehitin testis dokusu üzerine olan toksik etkileri ve oluşan bu toksik etkilere karşı üzüm çekirdeği ekstraktının koruyucu etkisi biyokimyasal ve histopatolojik düzeylerde araştırıldı.

Bu araştırma için toplam 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Rastgele olarak yedişerli 3 gruba ayrıldı. Grup I'deki sıçanlar kontrol grubu olarak belirlendi. Grup II'deki sıçanlara gün aşırı olarak 10 mg/kg formaldehit intraperitoneal olarak enjekte edildi. Grup III'deki sıçanlara ise gün aşırı olarak 10 mg/kg formaldehit enjeksiyonu ile birlikte her gün intragastrik olarak 25 mg/kg üzüm çekirdeği ekstraktı uygulandı. 30 günlük deney süresi sonunda tüm sıçanlar kanları alındıktan sonra dekapitasyon yöntemi ile öldürüldü ve testisleri diseke edilerek diğer dokulardan ayrıldı. Alınan testis dokularının bir kısmı süperoksit dismutaz (SOD), total antioksidant status (TAS), testosteron ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin analizi için ayrıldı. Diğer kısımları ise histopatolojik çalışmada kullanılmak üzere ayrıldı.

Grup II'deki sıçanlara ait SOD ve TAS değerlerine bakıldığında; kontrol grubu ve üzüm çekirdeği ekstraktı ile tedavi edilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmadığı görüldü. Testosteron düzeyleri incelendiğinde ise Grup III'deki sonuçların Grup I'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptandı. Grup II'deki sıçanlara ait MDA değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı belirlenmiştir. Ayrıca formaldehit maruziyeti sonrası oluşan histopatolojik değişikliklerin, üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanması sonrasında onarılarak, intersitisyel ödemin ve seminifer tübül lümenlerindeki genişlemenin azaldığı, seminifer tübül içindeki germ hücre sayısının normale yakın olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak formaldehitin testis dokusunda oksidatif hasar meydana getirdiği; intersitisyel ödem ve seminifer tübüllerdeki genişlemenin üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanması ile gerilediği ve Leydig hücre sayısında artma olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Formaldehit, üzüm çekirdeği (*Vitis vinifera*), testis, sıçan.

ABSTRACT

The Protective Effect of Grape Seed Extract (*Vitis Vinifera*) On Morphological Changes Result From Formaldehyde Exposure in Rat Testes.

In this study, toxic effects of formaldehyde on testicular tissue and protective effects of grape seed extract against these toxic effects were investigated at biochemical and histopathological levels.

For this purpose, 21 male Wistar-Albino rats were randomized into three groups and each group included seven rats. Rats in group I were determined as control group. Rats in group II were injected 10 mg/kg formaldehyde intraperitoneally every other day. Rats in group III were applied 25 mg/kg grape seed extract with intragastric injection every day simultaneously with the injection 10 mg/kg formaldehyde intraperitoneally every day. At the end of thirty days experimental period, all rats were killed by decapitation after blood samples were taken. Then the testes of rats were removed and dissected from the surrounding tissue. The activities of superoxide dismutase (SOD), total antioxidant serum (TAS), testosterone and the levels of malondialdehyde (MDA) were determined in the some of testicular tissue specimens. The remaining testicular tissue specimens were used for histopathological examination.

The activities of SOD and TAS were examined in group II; they were not significantly decreased compare to other groups. It was seen that significantly decrease of testosterone degrees in group III compared to group I and that significantly increase of MDA levels in group II compared to other groups. Furthermore, histopathological damages caused by formaldehyde were restored in rats administered grape seed extract.

As a result, we observed that the exposure of formaldehyde cause oxidative damage in testes tissue and demonstrated that decrease expansion of seminiferous tubules, decreased interstitial edema and increase number of Leydig cells after implementation of grape seed extract.

Key words: Formaldehyde, grape seed (*Vitis vinifera*), testes, rat.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ml	: Mililitre
gr	: Gram
g	: Gram
g/mol	: Gram/Mol
g/ml	: Gram/Mililitre
kcal/kg	: Kilokalori/Kilogram
$\mu\text{g}/\text{m}^3$: Mikrogram/Metreküp
mg/kg	: Miligram/Kilogram
mg/m^3	: Miligram/Metreküp
mmol trolox Equiv./mg	: Milimol Trolox Equivalent/Miligram
nmol/g	: Nanomol/Gram
pg/mg	: Pikogram/Miligram
ppm	: Part Per Million
U/g	: Ünite/Gram
i.g.	: İntragastrik
i.p.	: İntraperitoneal
ALT	: Alanin Amino Transferaz
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CAT	: Katalaz Enzimi
CD	: Cluster of Differentiation (Küme Farklılaşması)
CK	: Kreatin Kinaz
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FA	: Formaldehit
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FDH	: Formaldehit Dehidrogenaz Enzimi
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
GH	: Growth Hormon (Büyüme Hormonu)
GnRH	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
GPx	: Glutatyom Peroksidaz

GRAS	: Genel Olarak Güvenli Kabul Edilen (Generally Recognized As Safe)
GSH	: Glutasyon
HbA1C	: Glikozillenmiş Hemoglobin
HCL	: Hidroklorik Asit
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
H&E X 40 BBA	: Hemotoksilen ve Eozin ile 40'lık Büyük Büyütme Alanı
IARC	: International Agency for Research on Cancer (Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı)
IgE	: İmmüoglobülin E
IgG	: İmmüoglobülin G
IgM	: İmmüoglobülin M
İNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz Enzimi
KCL	: Potasyum Klorür
LH	: Luteinizan Hormon
Ltd. Şti.	: Limited Şirketi
MDA	: Malondialdehit
MIS	: Müllerian Inhibiting Substance
MPO	: Myeloperoksidaz Enzimi
NH ₃	: Amonyak
NRS	: Numerical Rating Scala
OSHA	: Occupational Safety and Health Administration
PGE2	: Prostaglandin E2
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörleri
RNA	: Ribo Nükleik Asit
ROS	: Reactive Oxygen Species
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Standart Sapma
Std	: Standart
TAS	: Total Antioxidant Status
T ₃	: Triiyodotronin
T ₄	: Tiroksin

TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
UF	: Üre-Formaldehit
ÜÇE	: Üzüm Çekirdeği Ekstraktı

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Testis Yapısı	16
Şekil 2.2. Üzüm kabuk ve çekirdeklerinde bulunan fenolik asit, monomer ve dimer prosiyanidlerin yapısı	26

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Formaldehitin fizikokimyasal özellikleri	4
Tablo 2.2. Formaldehitin ara ürünleri ve kullanım yerleri	7
Tablo 2.3. Formaldehitin kullanım alanları ve amaçları	8
Tablo 2.4. Üzümün genel bileşimi	24
Tablo 2.5. <i>Vitis vinifera</i> 'da tanımlanmış başlıca fenolik bileşikler	25
Tablo 3.1. Deney hayvanlarında kullanılan sıçan yeminin içeriği	29
Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan FA ve ÜÇE'nin dozu, uygulama süresi ve deney gruplarının gösterilmesi	30
Tablo 4.1. Formaldehit uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığı değerleri	34
Tablo 4.2. Formaldehit maruziyetinin sağ ve sol testis ağırlıkları üzerine olan etkisi	34
Tablo 4.3. Grupların serum TAS verileri	36
Tablo 4.4. Grupların serum SOD verileri	37
Tablo 4.5. Grupların serum Testosteron verileri	38
Tablo 4.6. Grupların serum MDA verileri	39
Tablo 4.7. Grupların doku TAS verileri	40
Tablo 4.8. Grupların doku SOD verileri	41
Tablo 4.9. Grupların doku Testosteron verileri	42
Tablo 4.10. Grupların doku MDA verileri	43

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa
Resim 4.1. Formaldehite maruz kalan sıçanların tüylerinde sararma	33
Resim 4.2. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA)	46
Resim 4.3. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA)	46
Resim 4.4. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA)	47
Resim 4.5. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA)	47
Resim 4.6. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA)	48
Resim 4.7. Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA)	48
Resim 4.8. Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA)	49
Resim 4.9. Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA)	49
Resim 4.10. Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA)	50
Resim 4.11. Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA)	50

-
- Resim 4.12.** Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 100 µm, H&E x 40 BBA) **51**
- Resim 4.13.** Formaldehit grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 100 µm, H&E x 40 BBA) **51**
- Resim 4.14.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 4 BBA) **52**
- Resim 4.15.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 4 BBA) **52**
- Resim 4.16.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 10 BBA) **53**
- Resim 4.17.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 10 BBA) **53**
- Resim 4.18.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 40 BBA) **54**
- Resim 4.19.** Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü
(bar: 200 µm, H&E x 40 BBA) **54**

1. GİRİŞ

Formaldehit (FA); aldehytler grubuna ait, suda çözünebilen, renksiz ve keskin kokulu kimyasal bir bileşiktir. Günlük yaşantımızda iç içe olduğumuz bu bileşiğin yaygın kullanım alanları bulunmaktadır. Tıpta dezenfeksiyon işleminde, doku, organ ve kadavra tespitinde, ilaç sanayisinde, mobilya, kâğıt, kozmetik sanayisinde ve gıda kaplarının sterilizasyonunda sıklıkla kullanılmaktadır.

FA başlıca; deri, sindirim ve solunum yoluyla vücuda alınır. Karaciğer ve eritrositlerde FDH enzimi sayesinde formik aside dönüşen FA, idrar ve feçes yoluyla ya da karbondioksite oksitlenmiş olarak solunum yoluyla vücuttan atılır.

FA'nın ratlara uygulanması sonucunda testis dokusunda hasar ve bazı biyokimyasal parametrelerde değişiklikler meydana getirdiği görülmüştür. Bitkisel gıdalarla alınan bazı kimyasal bileşikler doku ve organlar üzerinde onarıcı etkiler göstererek meydana gelen hasarı önlemede etkilidir. Özellikle son yıllarda kullanımı artan kimyasal bileşiklerden birisi üzüm çekirdeği ekstraktıdır (ÜÇE). ÜÇE'nin serbest radikalleri azaltıp ve oksidatif hasarı önleyerek toksik etkilerin oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Literatürde, ÜÇE'nin antioksidan, antikarsinojenik ve antimikrobiyal etkileri belirlenmiştir. Ancak yapılan literatür taramalarında ÜÇE'nin formaldehitin testis dokusu üzerinde oluşturduğu zararlı etkilerine karşı herhangi bir koruyucu etkisinin olup olmadığını gösteren çalışmaların yetersiz olduğunu gördük.

Çalışmamızda; FA maruziyeti ile testis dokusunda oluşan hasarı araştırdık. Testislerde oluşan hasara karşı güçlü antioksidan özelliği olmasından dolayı ÜÇE'yi araştırmamızda koruyucu madde olarak kullandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Formaldehit

2.1.1. Formaldehitin Özellikleri

Formaldehit; aldehitler ailesinden, keskin kokulu, renksiz ve suda iyi çözünebilen kimyasal bir bileşiktir. Kimyasal formülü CH_2O , molekül ağırlığı 30, erime noktası $-92^{\circ}C$ ve kaynama noktası ise $-21^{\circ}C$ 'dir. Formaldehit oda sıcaklığında kolaylıkla gaz haline dönüşebilir. Polimerize olan katı haline paraformaldehit, %37'lik sıvı çözeltisine ise formalin adı verilir. Formaldehitin sıvı formu mililitre (*ml*), gaz hali ise part per million (*ppm*) olarak ifade edilir (Tablo 2.1). Formaldehit çok reaktif bir bileşik olduğu için kolaylıkla her ortamda gaz haline dönüşebilmektedir (Smith, 1992; Feron ve ark., 1991; Formaldehyde Sampling of FEMA Temporary-Housing Trailers, 2012).

Formaldehit, 1867 yılında Alman kimyager August Wilhem von Hofman tarafından bulunmuştur. Fakat bulunan FA saf olarak izole edilememiştir. Saf FA 1892 yılında yine bir Alman kimyager olan Friedrich August Kekule 'von Stradonitz tarafından izole edilmiştir. FA; $400-650^{\circ}C$ 'de, gümüş, bakır ya da molibden alaşımı gibi bir katalizör aracılığı ile metanolün oksidasyonu sonucu elde edilir (The Perspective, 2012).

FA, vücuda başlıca solunum, deri ve sindirim yoluyla alınmaktadır. Egzoz gazı, sigara dumanı ve ortamdan buharlaşan formalin solunum yoluyla formaldehitin vücuda girişini oluştururken, gıdalarda bulunan katkı maddeleri, içme suyu, meyve ve sebzeler, sindirim yoluyla girişini sağlar (Formaldehyde Sampling of FEMA Temporary-Housing Trailers, 2012; IARC: International Agency For Research On

Cancer, 2012; WHO Regional Office for Europe, 2001). Vücuda girdikten sonra karaciğer ve eritrositlerde formaldehit dehidrogenaz enzimi (FDH) katalizörlüğü ile formik aside dönüşen formaldehit, bu reaksiyonda glutatyon kofaktör olarak görev alır. Formik aside dönüşerek idrar ve feçes yoluyla veya karbondioksite okside olarak solunum yoluyla vücuttan atılımı gerçekleşir.

Tablo 2.1. Formaldehitin fizikokimyasal özellikleri

ÖZELLİKLER	BİLGİ
Kimyasal adı	:Formaldehit
IUPAC adı	:Metanal
Sinonimleri	:Formik aldehit, metanal, metil aldehit, metilen oksit, oksimetilen, oksometan
%37'lik sulu çözeltisine ait kayıtlı ticari İsimlendirmesi	:Formalin, formol, morbidic, veracur Sulu çözeltisi stabilize edici %10-15 metanol içerir.
Polimerik formunun ticari isimlendirilmesi	:Paraformaldehit, polioksimetilen, metilen glikol, paraform, formagen Polimerize formülü (CH ₂ O) _n
Kimyasal formülü	: CH ₂ O
Molekül ağırlığı	: 30.03 g/mol
Erime noktası	: -118°C ile -92°C arası
Kaynama noktası	: -21°C ile -19°C arası
Spesifik yoğunluğu	: 0.815 g/ml(-20°C)-1.08 g/ml (20°C)
pH	: 2.8-4.0
Koku	: Keskin, boğucu ve rahatsız edici
Havada eşik koku limiti	: 0.5-1.0 ppm
Suda eşik koku ve tat limiti	: 50 ppm
Polimerizasyonu	: Suda hızla polimerize olur
Fotoliz	: Güneş ışığında yarılanma ömrü 1.6-19 saattir ve fotoliz sonrası H ₂ ile CO veya H ⁺ ile HCO ⁻ oluşur
Parlama noktası	: 60°C
Geçimsizlik	:Alkali, asit ve oksidanlar, izosiyanat ve Anhidritler ile reaksiyona girer. Hidroklorik asitle reaksiyonunda etkin karsinojen bis-klorometil eter oluşur.

2.1.2. Formaldehit Kaynakları ve Kullanım Alanları

Formaldehit, çevreye hem endüstriyel hem de doğal kaynaklar yoluyla girerek hidrokarbonların oksidasyonu sonucu ortaya çıkar. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, formaldehitin yerleşim bölgelerindeki konsantrasyonu 1-20 µg/m³ civarındadır. Formaldehit içeren başlıca maddeler; kozmetik ürünleri, boya, plastik, tekstil, kağıt ürünleri, sigara dumanı ve yapı malzemeleridir (Özen ve Sarsılmaz, 2000).

Glisin ve serin insan vücudundaki en önemli endojen formaldehit kaynaklarıdır. Sarkosin ve N-metilli aminoasitler özel enzimler aracılığı ile oksidatif demetilasyonla formaldehite dönüşür. Endojen doku düzeyleri 3-12 ng/g arasındadır ve bunun da %40'ı serbest formdur. Yarılma hızı oldukça kısadır ($t_{1/2}= 1.5dakika$) (Usanmaz, 2000).

Troposferde yüksek konsantrasyonda bulunan metan (1.18 mg/m³); izopren, alken, alkan, aldehitler ve alkoller gibi hidrokarbon kimyasallarının hidroksil radikalleri ile fotokimyasal oksidatif reaksiyonu sonucu oluşur. Formaldehit, atmosferde metandan ortalama 4×10^{11} kg/yıl miktarında oluşmaktadır (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 1989).

Formaldehit birçok canlı organizmada metabolik bir madde olarak düşük düzeylerde bulunur. Bakteriler, planktonlar, algler ve hücrelerin çoğalmasıyla ile çevreye yayılır (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 2002).

Yapraklarda bulunan terpen ve izoprenlerin hidroksil radikalleri ile oluşan reaksiyonunda ara ürün olarak formaldehit oluşur, fakat yarılma ömrü çok kısadır (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 1989).

1886 yılında formalin Loew ve Fisher tarafından ilk kez antimikrobiyal ajan olarak kullanılmıştır (Walker, 1964). Günümüzde formaldehit antimikrobiyal ajan özelliğinden dolayı, dezenfektan ve sterilize edici ajan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle yüzey dezenfeksiyonu için vazgeçilmez bir maddedir (Kramer ve ark., 1996).

Formaldehit odundan plastiğe kadar birçok maddenin yanma işlemi sırasında oluşmaktadır. Atık yanma birimleri, fırınlar, enerji üretim üniteleri, sigara içme,

gıdaların pişirilmesi ve tarımsal alanların yanması ile formaldehit oluşabilmektedir (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 2002). Formaldehit, yakıtlarda bulunmamasına rağmen tam olmayan yanma sonucuyla motorlu taşıtlarda çevreye salınabilmektedir. Dışarı atılan bu miktar; kullanılan yakıtın içeriğine, uygulanan salınım kontrollerine, sıcaklığa, motorun tipine, aracın yaşına ve onarım durumuna göre farklılık gösterebilir. Emisyon kontrolleri geliştikçe ve yakıt kalitesi arttıkça formaldehitin çevreye verdiği zarar daha az hale getirilebilmektedir (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 2002). Formaldehit asıl olarak odun, kâğıt ve tekstil sanayisinde, pentaeritriol, fenolik-formaldehit, poliasetal, üre-formaldehit (UF) ve melamin-formaldehit reçinelerini elde etmek için kimya sanayisinde çok sık kullanılmaktadır. Binaların izolasyonu için UF köpüğü sıklıkla tercih edilir. Hekzametilentetraamin, metilen dianilin, neopentil glikol, 1,4-bütandiol gibi birçok maddenin sentezlenmesinde de yararlanılmaktadır (Tablo 2.2). (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 1989; WHO. World Health Organization, 1989). Formaldehitin kimyasal madde üretimindeki kullanım miktarlarına kıyasla, total hacmin %1.5'i kadarı tıbbi ve diğer alanlarda kullanılmaktadır. Çoğunlukla koruyucu, dezenfektan ve antimikrobiyal ajan olarak deterjan ve temizlik ürünlerinde, farmasötik ürünlerde, kozmetik sanayisinde, şeker, petrol, lastik, tarım, metal ve gıda endüstrisinde yaygın kullanım alanı bulunmaktadır (Tablo 2.3). (IPCS. The International Programme on Chemical Safety, 1989; Windholz ve ark., 1983; HSDB. Hazardous Substance Data Bank. National Library of Medicine, 1995).

Tablo 2.2. Formaldehit ara ürünleri ve kullanım yerleri

Ara Ürün	Kullanıldığı Yerler
Üre formaldehit reçineleri	Sunta ve fiber levhalar, kontraplak, kâğıt ve tekstil ürünleri, kalıplama karışımları, yüzey kaplamalar, köpükler
Fenolik reçineler	Kontraplak yapıştırıcıları, yalıtım maddeleri, döküm bağlayıcıları
Melamin reçineler	Yüzey kaplamaları, kalıplama karışımları, laminantlar, ağaç tutkalları
Hekzametilentetraamin	Fenolik termofiksaj, reçine sertleştirici maddeler, patlayıcılar
Trimetilolpropan	Üretanlar, kaydırıcılar, alkid reçineler, çok fonksiyonlu akrilatlar
1,4-butandiol	Tetrahidrofuran, bütirolakton, polibütirenterefitalat
Poliasetal reçineler	Otomobil uygulamaları, sıhhi tesisat bileşenleri
Pentaeritriol	Alkid reçineler, sentetik kaydırıcılar, ağaçtan elde edilen tall yağı esterleri, döküm reçineleri, patlayıcılar

Sağlık alanında, özellikle laboratuarlarda formaldehit sıklıkla kullanılmaktadır. Genellikle tıp, veteriner ve biyoloji öğrencileri formaldehite maruz kalmaktadır (Kriebel ve Sama, 1993). Aynı zamanda laboratuarlarda çalışan teknisyenler ve temizlik personeli de formaldehitin zararlı etkilerine maruz kalırlar (Canbilen ve ark., 1999; Sherwani ve ark., 2002). Formaldehit anatomide kadavra ve organların tespiti, patoloji ve histoloji laboratuvarlarında ise dokuların fiksasyonu aşamasında kullanılır. Diş hekimliğinde kaplamaların yapımında, sterilizasyon işlemlerinde, ilaçlarda koruyucu madde olarak ve hemodiyaliz solüsyonlarında kullanılmaktadır (IARC: International Agency For Research On Cancer, 2012; WHO Regional Office for Europe, 2001; Collins ve ark., 2001).

Tablo 2.3. Formaldehitin kullanım alanları ve amaçları

Kullanım Alanları	Amaç
Deterjan ve temizlik ürünleri	Sabun, deterjan gibi temizlik ajanlarında koruyucu
Kozmetik	Sabun, deodorant, şampuan, ağız hijyeni ürünlerinde koruyucu, tırnak sertleştiricilerde katkı maddesi
Şeker	Reçel ürünlerinde koruyucu
İlaç	Ürünlerin dezenfeksiyonu, sterilizasyonu ve korunması
Petrol	Motor yağlarında biyosit, arıtımda yardımcı ajan
Tarım	Tahıllarda ve tohum gübrelemede koruyucu olarak; toprak dezenfeksiyonunda, besinlerin çürümeye karşı korunmasında;
Kauçuk endüstrisi	Latekste biyosit ve yapıştırıcı olarak, sentetik kauçuklarda anti-oksidan
Deri sanayisi	Tabaklayıcı ajan
Gıda	Kurutulmuş besinlerin saklanması; kapların dezenfeksiyonunda; balık ve sıvı yağların korunmasında
Odun endüstrisinde	Koruyucu
Fotoğraf	Filmin banyo edilmesinde ve kaplama jelatinin sertleştirilmesinde
Metal sanayisi	Buhar depolama ve elektrolizle kaplama işlemlerinde anti-korozif ajan
Tıp-Sağlık	Anatomide kadavra tahniti ve organların tespiti; histoloji ve patolojide doku fiksasyonu; diş hekimliğinde ve hemodiyaliz solüsyonlarında

2.1.3. Formaldehitin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri

Gıdaların sterilizasyonunda ve gıda ambalajlarının bileşiminde formaldehit kullanıldığı için formaldehit oral yolla organizmaya geçmektedir. Formaldehitin organizmaya oral yolla girmesi sonucunda gastrointestinal irritasyon meydana gelir ve bu irritasyon gastrite neden olur.

Formaldehitin oral etkisinin subakut (4 hafta) ve kronik (2 yıl) olarak gastrik mukoza hasarına sebep olduğu belirtilmiştir (Canbilen ve ark., 1999; Bartone ve ark., 1968; Restani ve Galli, 1991). İçme suyuna 24 ay boyunca formaldehit eklenerek beslenen sıçanlarda, atrofik gastrit, mide mukozasında kalınlaşma, fokal hiperkeratoz ve fokal ülserasyon hiperplazi görülme sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir (Til ve ark., 1989). Bazı olgularda formaldehit irritasyonuna bağlı kusma, karın ağrısı, ishal ve kramp gibi semptomları olan durumlar gözlenmiştir (Eels ve ark., 1981; Burkhart ve ark., 1990).

2.1.4. Formaldehitin Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Formaldehit mukoz membranlar üzerinde çok şiddetli irrite edici etkisi olan bir bileşiktir. Çok düşük konsantrasyonlarda bile (0.5 ppm) solunum sistemine zarar vermektedir (Smith, 1992).

Sıklıkla kullanılan ve bulunduğu her ortamda rahatlıkla gaz haline dönüşebilen formaldehitin hayvan deneylerinde üst ve alt solunum yollarına zarar verdiği görülmüştür (Affairs, 1989). Bu zararlı bileşik, solunum sisteminde duyuşal irritasyon, solunum fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesi, neoplastik olmayan lezyonların tetiklenmesi ve solunum yollarında kanser oluşumuna neden olmaktadır (ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999).

Formaldehit dumanının en çok görülen yan etkilerinden biri kokusunun rahatsız edici olmasıdır. Akut formaldehit maruziyeti sonucunda kişilerde boğaz ağrısı, göz, burun ve boğaz hassasiyeti görülebilmektedir (Schacter ve ark., 1986; Witek ve ark., 1986; Kulle ve ark., 1987; Witek ve ark., 1987). 1ppm formaldehit dumanı, duyuşal

irritasyonun başladığı, kişilerin formaldehit dumanını hissedebilecekleri sınır olarak belirtilmektedir (Heck ve ark., 1990).

Formaldehit nasal epitellerde silia kaybı ve metaplaziye ayrıca goblet hücre hiperplazisine neden olmaktadır. Deneysel olarak FA soluyan sıçanlarda nasal epitelyum hasarının oluşturduğu belirtilmiştir (Smalky ve Schor, 1984; Monteiro ve Popp, 1986; Morgan ve ark., 1986a; Vural, 1993).

Deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda akut olarak düşük doz formaldehit maruziyeti sonrasında üst solunum yollarında inflamatuvar hücre değişikliklerinin olduğu belirtilmiştir. 10-20 ppm doz aralığındaki formaldehit solunması sonucunda öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gibi pulmoner semptomlar oluştuğu görülmüştür. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise larynx ödemi ve spazmının meydana geldiği bildirilmiştir. 50-100 ppm gibi yüksek dozlarda ise pulmoner inflamasyon, ödem ve pnömoni meydana gelmiştir (Heck ve Casanova 1999; Kriebel ve ark., 2001).

Astımlı hastalarda düşük doz FA bile ciddi problemlere yol açmaktadır. FA seviyesinin 70-140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ olduğu evlerdeki çocuklarda astım ve kronik bronşit prevalansının anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirtilmiştir (Agner ve ark., 1999; Kilburn ve ark., 1987).

2.1.5. Formaldehitin Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Formaldehitten en çok etkilenen sistemlerden biri merkezi sinir sistemidir. Anatomide diseksiyon yapan doktor ve öğrenciler, histoloji ve patoloji laboratuvarında çalışanlar, hemodiyaliz ünitesinde çalışan hemşireler mesleki olarak formaldehitin zararlı etkilerine maruz kalmaktadırlar. Bu maruziyet sonrasında baş ağrısı, halsizlik, denge ve uyku bozukluğu ile ruhsal durum ve hafızada bozukluklar olduğu görülmüştür. Endüstriyel alanda formaldehite maruz kalan kişilerde, aşırı yorgunluk ve susuzluk hissi, letarji, irritabilite, davranış ve duygu-durum bozukluğu gibi semptomların olması nörotoksisiteyi düşündürmektedir (Kilburn ve ark., 1987a; Malek ve ark., 2003; Kilburn ve ark., 1989).

Formaldehit ile temas eden sıçanların motor aktivitelerinde yavaşlama olduğu; 2.6-4.6 ppm dozlarındaki formaldehit maruziyetinin öğrenmeyi inhibe ettiği ve nörotoksisite oluşturduğu belirtilmiştir (Peterson ve Dwyer, 1998; Shi ve ark., 2001; Heim ve ark., 2002; Sivam 2002). Sıçanlara ait nöral yapılarda doku antioksidan enzim seviyelerinin düştüğü ve lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit (MDA) değerlerinde artışın olduğu bildirilmiştir (Zararsız ve ark., 2006; Songur ve ark., 2003).

Davranış bozuklukları, ruhsal dengesizlik ve öğrenme ile ilgili testlerde başarısızlıkların meydana geldiği görülmüş ve formaldehitin beyin kanseri (astrojitoma-glioblastoma multiforme) oluşturma potansiyelinin olduğu belirtilmiştir (Stroup ve ark., 1986).

2.1.6. Formaldehitin Cilt Üzerindeki Etkileri

Formaldehite direk cilt teması ile ya da hava yolu ile maruziyette dermatit insidansının arttığı bildirilmiştir (Nethercott ve Holness, 1988). Cilde temas sonucunda temas yüzeyinde kızarıklık, kaşıntı, yanma ve kabarmalarda artma eğilimi olduğu görülmüştür (Maurice ve ark., 1986; Kilburn ve ark., 1985).

Formaldehitin topikal uygulaması sonrasında kobayların (Wahlberg, 1993) ve tüysüz farelerin (Iversen, 1988) derilerinde ödem, eritem, çatlama, pullanma ve cilt kalınlığında artma meydana gelmiştir.

2.1.7. Formaldehitin Göz Üzerine Etkileri

Göz, formaldehitten en çok etkilenen organlardan biridir. Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi'nin (Occupational Safety and Health Administration – OSHA) bildirdiği raporlara göre, solunan havada bulunan 0.05-25 ppm aralığındaki formaldehit, %88 oranında göz sağlığını olumsuz etkilemektedir (Occupational Safety and Administration, 1984). Gözde ağrı, kızarıklık, sulanma ve bulanık görmeye neden olur

(Perkins ve Kimbrough, 1985). Formaldehit içeren ortamdan uzaklaşma sonucunda gözlerde oluşan bu belirtiler düzelmektedir (Alexandersson ve Hedenstierna, 1989).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda kısa (Dinsdale ve ark., 1993), orta (Morgan ve ark., 1986b) ve uzun (Swenberg ve ark., 1980) süre ile formaldehit buharına temas sonucu gözde iritan etkilerin olduğu bildirilmiştir. Albino Sprague-Dawley cinsi sıçanların gözlerine direkt olarak formaldehit uygulandığında gözün endotel kan-sıvı bariyer engelinin bozulduğu görülmüştür (Krootila ve ark., 1986).

2.1.8. Formaldehitin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri

Formaldehitin üreme hücrelerine zarar verdiği, dişi ve erkek üreme hücrelerinde primer ve sekonder infertiliteye neden olduğu bildirilmiştir (Thrasher ve Kilburn 2001). Formaldehit kadınlarda menstrüel fonksiyonları bozarak gebelik ve embriyonal gelişim üzerinde olumsuz etkiler yaratmaktadır (Halperin ve ark., 1983). Formaldehit içeren laboratuarlarda çalışan kişilerin germ hücrelerinde ve hamile kadınların fetuslarında formaldehit ciddi yan etkiler göstermektedir (Smalky ve Schor, 1984). Formaldehite maruz kalan hamile laboratuvar çalışanlarında; spontan abortus, anemik ve düşük doğum ağırlıklı bebek gibi bazı anomalilerin olduğu belirtilmiştir (Taskinen ve ark., 1994).

Formaldehit maruziyetinin sperm sayısı ve miktarında (Chowdhury ve ark., 1992), testis ağırlıkları ve seminifer tübül çaplarında azalmaya neden olduğu ve leydig hücrelerinde histopatolojik değişiklikler oluşturduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte serum testosteron, çinko, bakır ve demir değerlerinde düşüklüğe sebep olduğu belirlenmiştir (Sarsılmaz ve ark., 1999; Ozen ve ark., 2005).

2.1.9. Formaldehitin Allerjik ve İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Formaldehit allerjik dermatite neden olan bir bileşiktir (Smith, 1992). Tekstil ve mobilya sanayisinde çalışan kişilerde formaldehit reçineleri ile temas sonucunda deride sert, anestezik, beyaz, pürüklü bir yüzey oluşturmaktadır (Smith, 1992; Agner

ve ark., 1999). Formaldehit inhalasyonu ile allerjik astım arasında bağlantı olduğu düşünülmektedir (Bernstein ve ark., 1984; Imbus, 1985; Clark, 1983). Diseksiyon sırasında astım ataklarının olduğu rapor edilmiştir (Bernstein ve ark., 1984). Formaldehite maruz kalan astım hastalarından alınan kan örneklerinde, insan serum albumin konjugasyonuna karşı oluşmuş immünoglobülin E (IgE) antikorlarının olduğu görülmüştür (Hendrick ve Lane, 1977; Hilton ve ark., 1996; Lee ve ark., 1984; Kim ve ark., 1999).

Formaldehit insanlarda ve hayvanlarda organizmanın enfeksiyöz ajanları ve neoplastik hücreleri tanıma ve nötralize etme yeteneğini baskılayarak immün sistemin işlevini değiştirir (Veraldi ve ark., 2006). İnsanlarda ve deney hayvanlarında otoimmün hastalıklara neden olduğu gibi immünosupresyon da oluşturabilmektedir (Veraldi ve ark., 2006; Bigazzi, 1988; Vargova ve ark., 1992). Formaldehitin oral yolla uygulanması sonucu ratların antikor cevabında (IgG ve IgM değerlerinde) doza bağımlı bir azalma tespit edilmiştir (Vargova ve ark., 1993).

Formaldehite maruz kalan işçilerin immün sistem fonksiyonlarında farklılıklar görülmüştür. Formaldehit B lenfositlerde ve CD4/CD8 (ayrım kümesi, cluster of differentiation) oranında artışa neden olurken, CD3+, CD4+, CD8+ hücrelerinin seviyesinde azalmaya sebep olmuştur. Uzun süreli formaldehit maruziyetinde lenfosit yüzdesi arttığı belirtilmiştir (Heck ve ark., 1985; Kuo ve ark., 1997).

Formaldehit ile sterilize edilen diyaliz makineleriyle hemodiyaliz uygulanan hastaların kanlarında “anti-formaldehit antikor” ve eritrosit karşıtı oluşan antikorlar meydana gelmiştir. Hemodiyaliz ünitelerinde çalışan hemşirelerden alınan kan örneklerinde beyaz küre sayısının düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında diseksiyon yapan tıp fakültesi öğrencilerinden alınan kan örneklerinde de formaldehite karşı oluşan IgG antikorları olduğu görülmüştür (Kuo ve ark., 1997; Akbar-Khazadeh ve ark., 1994).

2.1.10. Formaldehitin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Yapılan deneysel çalışmalarla formaldehit inhalasyonunun kalp kasları üzerine zararlı etkilerinin olduğu görülmüştür. Formaldehit maruziyetinin oksidatif stresi arttırdığı ve buna bağlı olarak da kardiyak doku ve hücrelerde toksik etkiye neden olduğu belirtilmiştir (Gulec ve ark., 2006).

İnsanların oral yolla yüksek dozda formaldehit alması sonucunda; kan basıncında azalma ve hipotansiyon (Burkhart ve ark., 1990), dolaşım kollapsı (Freestone ve Bentley, 1989) ve sinus taşikardisi (Kocchar ve ark., 1986) gibi etkileri görülmüştür.

Formaldehitin kan basıncını ve kalp atış hızını azalttığı, sinüs bradikardisi ve atrioventriküler aritmiye sebep olduğu kardiyovasküler depresif etkisinden dolayı sıçanların öldüğü rapor edilmiştir (Strubelt ve ark., 1990).

2.1.11. Formaldehitin Mutajenik Etkileri

Formaldehit nükleik asit ve proteinlerle tepkimeye girerek DNA yapısında çapraz bağ oluşturmaktadır (Feldman, 1973). Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonuyla protein içeren makromoleküllerle birleşen formaldehit, DNA ve RNA'ya çapraz bağlar aracılığı ile geri dönüşümü olmayacak şekilde bağlanır (Heck ve Casanova, 1999). İnvitro çalışmalarda formaldehitin bakteriler ve lenfoid hücreler üzerinde mutajenik etki gösterdiği bildirilmiştir (Smith, 1992; Clark, 1983; Auerbach ve ark., 1977; Kerns ve ark., 1983).

Formaldehitin insanlarda lenfoblast mutasyonlarına, *Drosophila*'larda ise DNA kopmalarına sebep olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, formaldehit ile inkübe edilen memeli hücrelerinde DNA çapraz bağlantıları ve DNA iplik kırılmalarının olduğu rapor edilmiştir (Canbilen ve ark., 1999; Craft ve ark., 1987).

Yapılan bazı çalışmalarda inhalasyon yoluyla formaldehite maruz kalan kişilerin *in vitro* kan kültürlerinde formaldehitin kardeş kromatid değişimine, kromozomal

sapmalara ve mikroçekirdek indüklenmesine sebep olduğu bildirilmiştir (Yager ve ark., 1986; Orsière ve ark., 2006; Neri ve ark., 2006; Shaham ve ark., 2002).

2.1.12. Formaldehitin Karsinojenik Etkileri

Formaldehit, Uluslararası Kanser Araştırma Kurumu (International Agency for Research on Cancer, IARC) tarafından kanserojen özelliği nedeniyle Grup 2A olarak sınıflandırılmıştır (IARC: International Agency For Research On Cancer, 2012; WHO Regional Office for Europe, 2001).

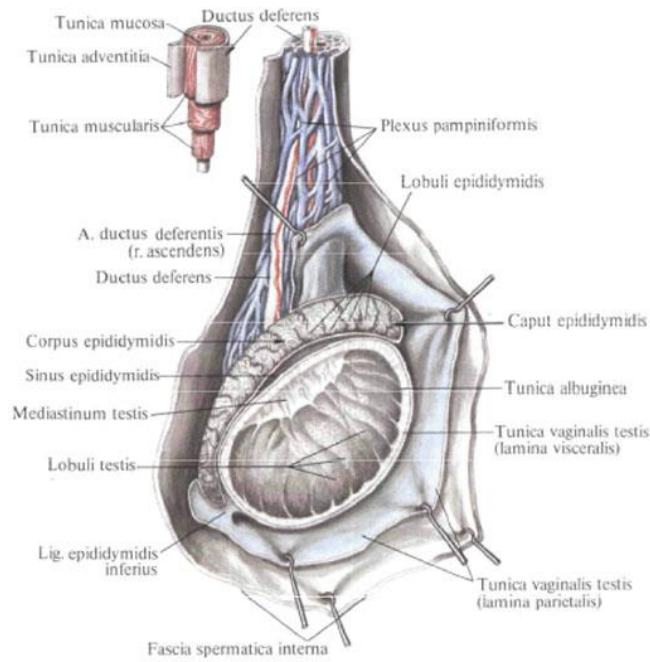
Formaldehite maruz kalan sanayi işçilerinde kanser görülme sıklığında ciddi bir artış olduğu görülmüştür. Nasopharynx ve cavitas nasalis kanserleri bu kanserler arasında en sık görülenleridir. Formaldehite maruz kalan insanlarda akciğer kanserine bağlı mortalite oranı %30 daha fazladır. Amerikalı Anatomistler Birliği'ne üye 2239 erkek anatomistin ölüm sebepleri arasında en sık beyin kanseri ve lösemi görülmüştür (Stroup ve ark., 1986; Arts ve ark., 2006; Blair ve ark., 1990; Marsh ve ark., 2007).

2.2. Testisler

2.2.1. Testislerin Anatomik Yapısı

Scrotum'un içinde ve funiculus spermaticus'a asılı bir şekilde bulunan testisler, septum scroti ile birbirinden ayrılır. Oval ve yanlardan basık bir şekle sahiptirler (Arıncı ve Elhan, 1995a; Odar, 1986; Trainer, 1987). Sıçanlarda toplam vücut ağırlıklarının %1'i kadarı testis ağırlıklarını oluşturmaktadır (Çöven, 1994).

Testisler, dıştan içe doğru tunica vaginalis, tunica albuginea ve tunica vasculosa tabakalarıyla çevrelenmiştir (Arıncı ve Elhan, 1995; Trainer, 1987; Fawcett, 1986; Leeson ve ark., 1988). (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1.: Testis yapısı

Tunica vaginalis testis:

İki yapraklı seröz bir zardan oluşur. Lamina visceralis (epiorchium) adı verilen iç yaprağı, testis ve epididymis'in üzerini örterken; lamina parietalis (periorchium) adı verilen dış yaprağı ise scrotum'un dış yüzünü örter. Lamina visceralis ve lamina parietalis arasındaki boşluğa cavum scroti denir. Visceral ve parietal laminalar birbirinin devamı olup, embriyonal hayatta testislerin karın boşluğundan scrotum'a inerken yanlarında sürükledikleri peritoneum'dan oluşur (Çöven, 1994; Leeson ve ark., 1988).

Tunica albuginea:

Testis'i saran sıkı yapılı, fibröz, mavimsi-beyaz renkli olan bu tabaka en belirgin katmandır. Bu katmanı oluşturan beyaz fibröz demetler, farklı yönlere dağılır ve birbiri içine girer. Testisin arka yüzünde kalınlaşan tunica albuginea tabakası, mediastinum testis'i oluşturur (Şekil 2). Mediastinum testis'te, testis damar ve sinirleri ile rete testis adı verilen sperma kanalcıkları bulunur (Trainer, 1987; Fawcett, 1986; Arıncı ve Elhan, 2001b; Kuran, 1993).

Tunica albuginea'nın iç yüzünden çıkan ve bağ dokusundan oluşan lamellere septula testis adı verilir. Septula testisler, testis parankimasını 250-300 kadar lobüllere ayırır. Bu lobüllerin tabanı testis'in dış yüzüne, tepeleri ise mediastinum testis'e doğru ilerler. Her bir testis lobulusu içerisinde tubuli seminiferi contorti adı verilen kıvrıntılı seyreden 3-4 adet kanalcık vardır. Gevşek bağ dokusu ile sarılan seminifer tubüller birbirleriyle anastomoz yaparlar. Seminifer tubülleri saran bağ dokusunda, kan ve lenf damarları, sinirler ve interstisyel (Leydig) hücreler bulunur. Leydig hücrelerinden testosteron salgılanır. Seminifer tubüllerin duvarında yerleşmiş olan spermatogenetik hücreler, spermatozoon üretirler. Tubuli seminiferi contorti'lerin uç kısımları düzleşerek tubuli seminiferi recti adı verilen kanalcıklar olarak devam ederler. Bu kanalcıklar mediastinum testis'e gelerek seyirleri esnasında rete testis adı verilen ve ağ yapmış olan kanalcıkları oluştururla. Rete testis'ten ayrılan 12-15 kadar kanalcık ductuli efferentes testis'i oluşturur. Bunlar da, epididymis'in caput epididymis'ini meydana getirirler (Leeson ve ark., 1988; Arıncı ve Elhan, 2001b; Kuran, 1993).

Tunica vasculosa:

Tunica albuginea'nın iç yüzünde bulunan bu tabaka, damardan zengin gevşek bağ dokusu şeklindedir. Tunica albuginea'nın tüm uzantılarının iç yüzünü örter ve böylelikle, testis'in içindeki tüm lobulusları da sarmış olur (Trainer, 1987; Leeson ve ark., 1988; Arıncı ve Elhan, 2001b).

Testisler ve epididymis, aorta abdominalis'in dalı olan a.testicularis'ler tarafından beslenir. Testislerin venöz damar yapıları, önce funiculus spermaticus etrafında plexus panpiniformis'i, daha sonra ise birbirleri ile birleşerek v.testicularis'i oluşturur. Sağdaki v.testicularis, direkt olarak v.cava inferior'a dökülür. Soldaki v.testicularis ise v.renalis sinistra'ya açılır. Sinir lifleri, arterleri saran plexus testicularis aracılığıyla testislere ulaşır. Sempatik lifleri medulla spinalis'in Th₁₀₋₁₁ segmentlerinden, parasempatik lifleri n.vagus'tan gelir (Arıncı ve Elhan, 1995a).

2.2.2. Testislerin Histolojik Yapısı

Testisler, en dışta bulunan ve sıkı bir bağ dokusuna sahip tunica albuginea tabakasından uzanan septula testis'ler ile lobüllere ayrılır. Bu lobüllerin her birinde spermin üretildiği 1-4 adet tubuli seminiferi contorti ve Leydig hücrelerinin bulunduğu bağ dokusu bulunmaktadır. Tubuli seminiferi contorti'lerin etrafı membrana basalis tarafından sarılmaktadır. Membrana basalis'in iç kısmında, tubuli seminiferi contorti duvarında birkaç kat modifiye çok katlı kübik epitel bulunmaktadır. Bu hücreler fonksiyon ve durum bakımından birbirinden farklı olan sertoli ve spermatogenetik hücrelerdir (Leeson ve ark., 1988; Kuran, 1993).

Sertoli Hücreleri

Şekil olarak uzun ve dar sütunlara benzerler. Tabanları membrana basalis'e oturmuş, tavanı ise kanal boşluğuna doğru uzanan sertoli hücreleri, en büyük hacimli ve pyramidal hücrelerdir (Trainer, 1987; Leeson ve ark., 1988). Sertoli hücreleri, düzenli olarak germ hücreleri arasında bulunurlar ve sayıları spermatogenetik hücrelerden daha azdır. Hücre sınırları, mikroskopik incelemelerde güçlükle ayırt edilir. Sertoli hücrelerinin sitoplazmaları saydam, hücre çekirdekleri ince-uzun,

hücrenin uzun eksenine paralel ve kromatince farklı olması nedeniyle çekirdekçikleri belirgindir (Leeson ve ark., 1988).

Sertoli hücreleri içerdiği organelleri açısından zengindir. Çok sayıda mitokondri, düz endoplazmik retikulum, ve salgı granülleri bulunur. Hücrelerin fagositik özelliğini gösteren organeller arasına yerleşen çok sayıda lizozom vardır. Bu hücreler birbirleriyle zonula okludens tipi bağlantı kurarak, tubuli seminiferi contorti lümenini çepeçevre sarar ve aralıksız bir hücre tabakası oluşturur. Oluşan bu tabaka kan-testis bariyeri olarak görev yapar (Trainer, 1987; Leeson ve ark., 1988; Junqueira ve Carneiro, 2003; Ross ve ark., 1995).

Spermatogonia'lerden sırasıyla spermatosit ve spermatid hücreleri meydana gelir. Oluşan bu hücreler, sertoli hücrelerinin yan duvarları boyunca lümeneye doğru hareket ederler. Spermatositler sertoli hücrelerinin yan duvarlarına, spermatidler ise apikal duvarlarındaki oyuklarına yerleşir (Leeson ve ark., 1988; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Sertoli Hücrelerinin Görevleri

1. Gelişme döneminde olan spermatogenetik hücreleri destekleyerek korur, beslenmesini sağlar.
2. Spermiyogenez işlemi sonrasında spermatidler tarafından atılan rezidüel cisimler fagositoz yoluyla yok edilir ve sertoli hücreleri tarafından yeniden kullanılır.
3. Sertoli hücreleri aralarındaki zonula okludens tipi bağlarla kan-testis bariyerini oluştururlar.
4. Androjen bağlayıcı protein sekresyonuyla seminifer tubüldeki testosteron yoğunluğunu arttırmaları.
5. Anti-müllerian hormon sentezleyerek (embriyogenez sırasında) dişi reproduktif sistemin öncülü olan Müller kanalını baskılayarak erkek genital kanallarını geliştiren mezaneşroz kanallarının gelişmesini sağlar.
6. İnhibin hormonu salgılayarak ön hipofizden salgılanan folikül uyarıcı hormonun sentezlenmesini baskılar.

7. Genital kanalda spermatozonun beslenmesini ve transportunu kolaylaştıran, fruktozdan zengin sıvı salgılar.
8. Testisten, testiküler transferin salgılayarak serum transferinden demiri alır ve olgun gametlere taşınmasını sağlar (Gartner ve Hiatt, 2001; Erkoçak, 1973).

Spermatogenetik Hücreler (Germ Hücreleri)

Embriyonal dönemde testis dokusuna sokulan primordiyal germ hücrelerinin çoğalması sonucunda spermatogenetik hücreler oluşur. Oluşan bu hücreler, seminifer tubüllerin duvarında olgunlaşma evrelerine göre sıralanırlar ve bazal membrandan kanalcığın boşluğuna doğru uzanan kolonların oluşmasını sağlarlar (Odar, 1986; Leeson ve ark., 1988; Junqueira ve Carneiro, 2003).

Membrana basalis'e en yakın olan spermatogenetik hücreler ilkel olanlarıdır ve bu hücreler spermatogonium olarak adlandırılır. Spermatogoniumlar primordiyal germ hücrelerinden meydana gelir. Bu hücreler nispeten küçük ve yuvarlak olup çekirdekleri soluk renkte boyanmaktadır. Puberta dönemine kadar, seminifer tubül duvarında spermatogenetik hücre olarak sadece spermatogoniumlar bulunmasına rağmen, puberte dönemi sonrası hormonal etki ile bu hücreler mitoz bölünmeyle diğer tip hücreleri oluştururlar. Oluşan bu hücreler, çekirdeklerinin büyüklüğü, biçimi, kromatin dağılımı ve histokimyasal özelliklerine göre iki gruba ayrılırlar. Oluşan her çekirdek 46 kromozomludur (Leeson ve ark., 1988; Kuran, 1993; Junqueira ve Carneiro, 2003; Ross ve ark., 1995; Tanyolaç, 1993).

Tip A Hücre (Ana Hücre): Oval çekirdekli olan bu hücre mitoz ile çoğalarak yarısı Tip A olarak kalır, diğer yarısı da gelişerek Tip B hücreye dönüşür.

Tip B Hücre: Ana hücrelerden daha büyük olan bu hücrelerin çekirdekleri yuvarlaktır. Tip B hücrelerin mitozla çoğalması sonucu oluşan hücrelerin hepsi değişime uğrayarak primer spermatosit'i (spermatosit-I) oluştururlar. Primer spermatositler zamanla membrana basalis'ten uzaklaşır ve hacimlerinde giderek artma görülür (Odar, 1986; Leeson ve ark., 1988; Junqueira ve Carneiro, 2003; Moore ve Persaud, 1993).

Primer Spermatosit (spermatosit-I): Tubuli seminiferi contorti'nin ortasında bulunan bu hücrelerin şekilleri ovaldır ve hacim olarak da en büyük hücrelerdir.

Meydana geldikten hemen sonra birinci mayoz bölünmenin profaz safhasına girerler. Bu safha uzun sürdüğünden dolayı kesitlerde en çok sayıda görülen hücreler primer spermatositlerdir ve bu hücreler 46 kromozom.

Sekonder Spermatosit (spermatosit-II): Primer spermatositlerin mayoz bölünmesi sonucu oluşan bu küçük hücreler 23 kromozomludur. Bu hücreler kısa süre içerisinde ikinci mayoz bölünmeye girdikleri için kesitlerde görünmeleri güçtür. Bu hücrelerin bölünmesiyle spermatid'ler oluşur.

Spermatid: 23 kromozom taşıyan spermatidler, sekonder spermatosit'lerin yarısı büyüklüğündedir. Kendi aralarında sitoplazmik bağlantı yapan sinsityal bağlantı kümelerini oluştururlar. Spermatidler şekil değişikliğine uğrayarak spermium'a (spermatozoit) dönüşürler ve tekrar bir bölünme süreci gerçekleşmez.

Sonuç olarak, iki süreç yaşanır. Spermatogonium'dan spermatid oluşumuna kadar olan süre spermatogenezis, spermatidin şekil değiştirip spermiuma dönüşmesi sürecine de spermogenezis adı verilir (Leeson ve ark., 1988; Junqueira ve Carneiro, 2003; Moore ve Persaud, 1993; Sadler, 2005).

İnterstisyel Doku (İntersitisyel Alan): Tubuli seminiferi contorti'ler arasında bulunan bu gevşek bağ dokusu ince kollajen ve retikulum ipliklerinden zengindir. Bu alanda leydig hücreleri, fibroblastlar, farklılaşmamış mezenkim hücreleri, mast hücreleri, kan ve lenf damarları ve testiküler sinirler bulunur (Trainer, 1987; Jost ve ark., 1981).

Leydig Hücreleri: Poligonal şekilli ve asidofilik karakterde olan bu hücreler, interstisyel alanda tek tek ya da gruplar halinde yerleşmiştir. Leydig hücrelerinin çekirdekleri yuvarlak ve aynı zamanda kromatin'den fakirdir. Bu hücrelerin yüzeyi çok sayıda mikrovillus ile kaplıdır ve testosteron salgılamakla görevlidir (Çöven, 1994; Leeson ve ark., 1988; Ross ve ark., 1995).

2.2.3. Testis Embriyolojisi

Erkek embriyonun primordiyal germ hücrelerin cinsiyet kromozomları XY'dir. Y kromozomu üzerindeki SRY geninin etkisiyle, primitif cinsiyet kordonları testisi veya medullar kordonları oluşturmak için çoğalmaya devam eder ve bu kordonlar bezin hilusuna doğru, daha sonra da rete testisi oluşturacak şekilde dağılır (Moore ve Persaud, 1993; Sadler, 2005).

Dördüncü ay itibariyle, at nalı şeklini alan testis kordonları, primitif germ hücreleri ve bezin yüzey epitelinden köken alan sertoli hücrelerinden oluşmaya başlar. Mezenşimden köken alarak gelişen leydig hücreleri kordonların farklılaşmaya başlamasından hemen sonra gelişerek gestasyonun 8.haftası itibariyle testosteron üretmeye başlarlar (Moore ve Persaud, 1993; Sadler, 2005).

Testis kordonları puberte dönemine kadar solid halde kalır. Puberte döneminden sonra lümenleri açılarak seminifer tubüllere dönüşürler. Kanalize olan seminifer tubüller daha sonra rete testis tubülleriyle birleşerek ductuli efferentes'lere girer (Moore ve Persaud, 1993; Sadler, 2005).

İntrauterin hayatın 2. ayı itibariyle testisler ve mezonefroz, karın arka duvarına ürogenital mezenterle bağlanır. Mezonefroz değişime uğradıktan sonra bu bağlar gonadın mezenteri haline dönüşür. Testislerin inme mekanizmasını kontrol eden faktörler tam olarak belli değildir. Androjenler ve MIS (Müllerian inhibiting substance) hormonları etkisiyle testisler, gestasyonun yaklaşık 12. Haftasında inguinal bölgeye gelir. 28. Haftada inguinal kanaldan geçerler ve 33. haftada skrotuma ulaşmış olurlar (Moore ve Persaud, 1993; Sadler, 2005).

2.2.4. Testis Fonksiyonları

Testislerin endokrin ve ekzokrin fonksiyonları vardır. Seminifer tubüllerde oluşan spermium gelişimi ekzokrin işlevidir. Leydig hücreleri tarafından testosteron üretilmesi ise testisin endokrin fonksiyonudur (Habert ve ark., 1989).

Cinsel fonksiyonların kontrolü erkek ve kadınlarda ortak olarak, hipotalamustan GnRH (gonadotropin-serbestleştirici hormon) salgılanmasıyla başlar. GnRH, ön hipofiz bezini uyarır ve gonadotropik hormonlar olan Luteinizan Hormon (LH) ve Folikül Stimülan Hormon (FSH) salgılanmasına sebep olur. Testislerden testosteron hormonu salgılanması için LH başlıca uyarandır. FSH ise, spermatogenezi başlatır. Sertoli hücreleri FSH etkisiyle uyarılır. Bu uyarı olmazsa spermatidlerin spermlere dönüşümü imkânsızdır. FSH ile birlikte spermatogenezin hormonal kontrolünde birkaç hormon da görev yapar:

Luteinizan Hormon (LH): Leydig hücrelerini stimüle ederek testosteron salınımını sağlar. Testosteron ise, germinal hücrelerin bölünme ve gelişmesinde etkilidir.

Büyüme Hormonu (Growth Hormon- GH): Bu hormon, testislerin temel metabolik fonksiyonları için önemlidir. Spermatogoniumların erken bölünmesini hızlandırır.

İnhibin Hormonu: Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Ön hipofiz bezi üzerinde yaptığı negatif feedback etkisiyle FSH salgısını baskılar ve bu etkisi spermatogenezin kontrolünde önemli bir negatif feedback mekanizmasıdır.

Anne ve fetüsün dolaşımında bulunan insan koryonik gonadotropin (hCG) hormon seksüel organlar üzerinde tamamen LH'a benzer etki yapar. Gebelik esnasında, erkek fetüsün testislerinden testosteron salgılatır. Salgılanan testosteron, erkek cinsiyet organlarının gelişmesini sağlar (Hall ve Guyton, 2006).

2.3. Üzüm ve Üzüm Çekirdeği (*Vitis Vinifera*)

Üzüm, asmagiller (*viticaea*) ailesinde bulunan ve meyvesi için yetiştirilen bir bitkidir. Yetişen bu meyveler taze ya da kuru halde tüketilebilir. Üzüm çekirdeği ve kabuğu birlikte işlenmekte, posa olarak atılmaktadır. Bu yüzden de üzüm çekirdeği değerlendirilememektedir (Soyer ve ark., 2003; Sagdic ve Ekici, 2005).

Tablo 2.4. Üzümün genel bileşimi (Kar ve ark., 2006).

Sap	%2-6
Kabuk	%5-12
Su	%80-90
Çekirdek	%0-5

Üzüm meyvesi; şeker, tanen, organik asit ve flavanoidleri (kaempherol, kuersetin, miristin gibi) içerir. Üzüm kabuğunda ise fenolik maddeler (hidroksamik asitler), flavanoller, antosiyaninler, oligometrik proantosiyanidinler bulunur. Üzüm çekirdeğinde bulunan oligomerik proantosiyanidinler güçlü yükseltgenme önleyicidir (Yılmaz ve Toledo, 2004).

2.3.1. Üzüm Çekirdeğinde Bulunan Biyolojik Etkili Maddeler

Üzüm çekirdeğinde biyolojik etkin madde olarak bulunan fenolik bileşenler, yapılarında fenol halkası bulunan ve en basit fenolik bileşik olan fenolden meydana gelen ikincil metabolitlerdir. Bitkisel kökenli olan kaynaklarda fenolik bileşikler genel olarak 'fenolik asitler' ve 'flavonoidler' olmak üzere iki grupta bulunur. Fenolik asitler hidroksisinamik ve hidroksibenzoik asitler olarak ikiye ayrılır. Flavonoidler ise bitkisel fenoliklerin en önemli grubudur ve difenilpropanan türemiştir.

Üzümlerde bulunan fenolik madde yoğunluğu üretim bölgesi, yetiştirilme zamanı, varyete, üretilen bölge ve meyvenin olgunluğuna bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Üzüm ve üzüm ürünleri monomerik flavanol, dimerik, trimerik ve polimerik prosiyanidin gibi flavonoidler ile gallik ve epigallik asit gibi fenolik asit türevleri ihtiva eder (Kaya, 2008). Üzümün daha çok kabuk ve çekirdek kısmında ise kondanse tanenler olarak bilinen proantosiyaniidler bulunur (Kaya, 2008; Souquet ve ark., 1996).

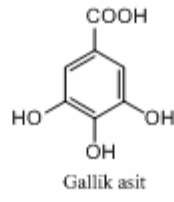
Tablo 2.5. *Vitis vinifera*'da tanımlanmış başlıca fenolik bileşikler (Shahidi ve Naczki, 2003).

Fenolik Asitler	p-hidroksibenzoik, o-hidroksibenzoik, salisilik, gallik; sinamik, p-kumarolartarik, kafeoltartarik, ferulolartarik, p-kumarol glukoz, ferulolglukoz, koutarik asitin glukoz esteri
Antosiyaniinler	Siyanidin 3-glikozit; Siyanidin 3-asetilglikozit; Siyanidin -3-p-kumaril-glikozit; peonidin 3-glikozit; peonidin 3-asetilglikozit; peonidin 3-p-kumarilglikozit; peonidin 3-kafeilglikozit; delfinidin 3-glikozit; delfinidin-asetilglikozit; delfinidin 3-p-kumarilglikozit; petunidin 3-glikozit; petunidin 3-p kumarilglikozit; malvidin 3-glikozit; malvidin 3-asetilglikozit; malvidin 3-p-kumarilglikozit; malvidin 3-kafeglukozit; malvidin 3-glukozit; malvidin 3-asetilglikozit; malvidin 3-p-kumarilglikozit; malvidin 3-kafeilglikozit
Flavonoller	kamferol 3-glikozit, kersetin 3-glikozit
Flavan-3-oller ve tanenler	(+) kateşin; (-) epikateşin; (+) epigallokateşin; epikateşin-3-O-gallat; prosiyanidin B1, B2, B3, B4, C1, C2, kondanse tannenlerin polimerik formları
Flavanoller	Dihidrokersetin 3-rhamnozid; dihidrokaempferol 3-rhamnozid

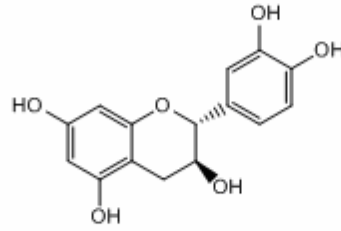
İçerik

Kimyasal yapı

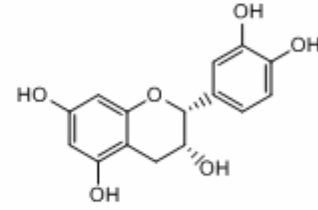
Fenolik asit



Monomerler

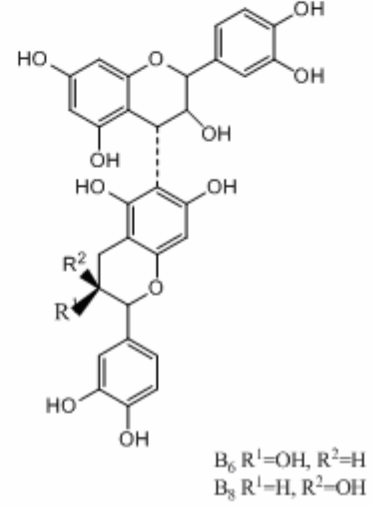
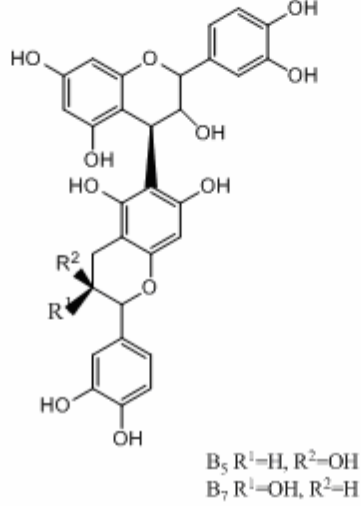
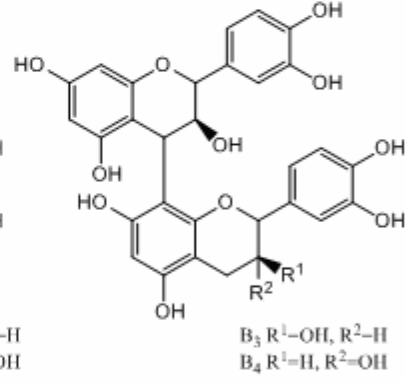
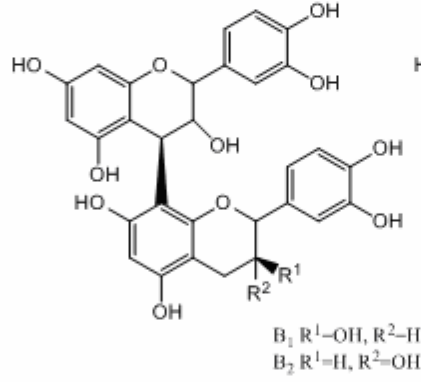


(+)- Katesin



(-)- Epikatesin

Prosiyanidin dimerleri



Şekil 2.2. Üzüm kabuk ve çekirdeklerinde bulunan fenolik asit, monomer ve dimer prosiyanidlerin yapısı (Kar ve ark., 2006).

2.3.2. Üzüm Çekirdeği Ekstraktının Kullanım Alanları

Proteinlerin ve nükleik asitlerin glikozillenmesi ve serbest radikallerin artması dokularda tahribata neden olmaktadır. Normotansif farelere 250 ppm üzüm çekirdeği ekstresi, 18 ppm çinko bağlı metionin ve 5 ppm krom bağlı niasin verilmesi sonucunda sistolik kan basıncında ve glikozillenmiş hemoglobin (HbA1C) düzeylerinde azalmalar olmuştur. Bununla birlikte lipid peroksidasyonunda ve serbest radikal formasyonunda azalmaların olduğu da görülmüştür (Pruess ve ark., 1997).

Serbest radikallerin miyokardiyal reperfüzyon iskemisi hasarının patogeneğinde önemli rolü vardır. Kardiyak iskemik reperfüzyon sonrasında üzüm çekirdeği ekstraktının koruyuculuğunun araştırıldığı bir çalışmada deney grubuna 3 hafta boyunca 100 mg/kg üzüm çekirdeği ekstraktı verilmiştir. 3 hafta sonra farelerin kalplerine 2 saatlik reperfüzyon sonrası 30 dakika boyunca geniş çaplı iskemisi oluşturulmuştur. Sol ventrikül fonksiyonu, kardiyak doku inflamasyonu ve nekrozunu gösteren kreatin kinaz (CK) salınımı ve oksidatif stresi gösteren malondialdehit (MDA) seviyeleri takip edilmiş miyokardiyal infarktüs derecesi ölçülmüştür. Üzüm çekirdeği ekstresi verilen grupta iskemisi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının (dp,dp/dtmax) ve aort kan akımının düzeldiği; bununla birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı kullanılan grupta CK ve MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir. Üzüm çekirdeği ekstraktının serbest radikal süpürücü etkisi sayesinde, üzüm çekirdeği verilen gruptaki miyokard infarktüsü şiddetinin %25 oranında azaldığı görülmüştür (Sato ve ark., 1999).

Pek çok bitkinin çekirdeği yağ açısından oldukça zengindir. Bitki çekirdekleri, biyoaktif bileşenler ile birlikte lipaz inhibitörü bileşenleri de içermektedirler. 1 mg/ml dozundaki üzüm çekirdeği ekstraktının lipaz ile 5dk teması sonrasında lipazın %80 oranında inhibe etmektedir (Moreno ve ark., 2003).

Üzüm çekirdeğinin yapısında bulunan fenolik bileşikler, tanenler, kateşin, kumarinler ve gallik asit esterlerinin antimikrobiyal etkiye sahiptirler. Fenolik bileşikler bitkilere, böcek ve organizmalara karşı antimikrobiyal madde olarak koruma sağlamaktadır. Tanenler, basit fenoller ve fenolik asitler de antimikrobik etkiye sahiptir. Tanenlerin mikrobiyal enzimler ve hücre proteinleri ile oluşturdukları

komplekslerden dolayı antimikrobiyal etkileri ortaya çıkmaktadır (Cowan, 1999). Tanenlerin antibakteriyal, antiviral ve antifungal etkilerinin olduğu bilinmektedir (Shi ve ark., 2003). Barsak kökenli birçok patojen bakteriye karşı galik asit ve metil esterlerinin antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Ahn ve ark., 2004).

Üzüm çekirdeği ekstraktının yara iyileşmesinde önemli etkilerinin olduğu görülmüştür. Yara çevresindeki patojen bakterilerin temizlenmesine aracılık eden serbest radikallerin artması ve zarar gören damar oluşumlarını iyileştirmesi nedeniyle üzüm çekirdeği ekstraktının yara iyileştirici etkisinin olduğu belirtilmiştir (Khanna ve ark., 2002).

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda yüksek antioksidan durumunun düşük dejeneratif hastalık riskiyle ilgili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Renaud ve Lorigeril, 1992). Taze meyve ve yeşil sebzelerin tüketilmesi insanlarda antioksidasyonu artırır. Sigara içimi ve fiziksel stres gibi etkenler serbest radikallerin üretimin artmasına ve bu nedenle dejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olmaktadır. Bütün bu etkenler göz önüne alındığında, üzüm çekirdeği ekstraktının biyoyararlanımının fazla olması nedeniyle çeşitli kimyasallar, çevresel faktörler ve ilaçların neden olduğu hedef organ toksikasyonlarına karşı etkili olmaktadır.

Üzüm çekirdeğinin, günümüze kadar yapılan in vivo çalışmalarda herhangi bir yan etkisinin olduğu görülmemiştir. Üzüm çekirdeği uzun yıllardan beri Amerika ve Avrupa'da besin takviyesi olarak kullanılmaktadır. U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından GRAS (Genel olarak güvenli kabul edilen) kategorisinde yer almaktadır. Üzüm çekirdeğinin tavsiye edilen günlük dozu 100 ila 300 mg arasındadır. Hamilelerin ve emziren annelerin kullanımı için kontrendikedir (Kar ve ark., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hipotez: Formaldehit maruziyeti sonucu sıçan testislerinde oluşan morfolojik değişikliklerin araştırılması; üzüm çekirdeğinin (*Vitis vinifera*) koruyucu yönünün belirlenmesi.

3.2. Araştırma Tipi: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulunun 2013/05-08 no'lu kararı ile onaylanmış deneysel hayvan çalışmasıdır.

3.3. Deney Hayvanlarının Bakımı: Araştırmada ortalama 250-300 gr ağırlığında toplam 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığına, 12 saat aydınlık (07:00-19:00) ve 12 saat karanlık (19:00-07:00) kafeslerde barındırıldı. Araştırma süresince hayvanlar normal çeşme suyu ve hazır pellet yem ile beslendi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Deneyde Kullanılan Sıçan Yeminin İçeriği.

Ham protein	% 20
Ham selüloz	% 6
Ham kül	% 5,2
Ham yağ	% 2,7
Kalsiyum	% 0,9
Fosfor	% 0,6
Lysine	% 0,95
Methionin	% 0,40
Methionin+Cystin	% 0,66
Sodyum	% 0,14
Metabolik Enerji	2600 kcal/kg

3.4. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Uygulamalar

Çalışmada kullanılan sıçanlar üç gruba ayrıldı.

Grup 1. Kontrol Grubu: Bu grupta bulunan 7 adet sıçana deney süresi boyunca hiçbir şey uygulanmadı. Sıçanlar pellet yem ve içme suyu ile beslenmelerini sürdürdüler.

Grup 2. Formaldehit Grubu: Bu grupta bulunan 7 adet sıçana gün aşırı olarak ve serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 10 mg/kg formaldehit intra peritoneal olarak 30 gün boyunca gün aşırı olarak uygulandı (formalin, Sigma-Aldrich Formaldehyde %37 solution, Deisenhofen, Germany).

Grup 3. Formaldehit + Üzüm Çekirdeği Ekstraktı Grubu: Bu grupta bulunan 7 adet sıçana gün aşırı uygulanan serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 10 mg/kg formaldehitin yanı sıra, serum fizyolojik ile 1/10 oranında sulandırılmış 25 mg/kg dozundaki üzüm çekirdeği ekstraktı (Kale Naturel Ltd. şti., Balıkesir) intragastrik gavaj yoluyla 30 gün boyunca her gün uygulandı.

30 gün sonunda kanları alındıktan sonra tüm hayvanlar dekapite edilerek öldürüldü. Sıçanlara ait testisler diseke edildikten sonra, her sıçana ait testis dokularından bir tanesi biyokimyasal diğerisi histopatolojik çalışmalar için kullanıldı.

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan formaldehit ve üzüm çekirdeği ekstraktının dozu, uygulama süresi ve deney gruplarının gösterilmesi

Grup No	Sıçan sayısı	FA dozu (mg/kg)	ÜÇE* (mg/kg)	Uygulama süresi
1	7	0	0	30 gün
2	7	10	0	30 gün
3	7	10	25	30 gün

*Üzüm Çekirdeği Ekstraktı

3.5. Biyokimyasal Analizler

Testis dokuları, % 1.15'lik KCL ile 1/10 oranında homojenize edildi. Homojenat ve süpernatantta protein analizleri Lowry yöntemiyle (Lowry ve ark., 1951) çalışılan doku sonuçları analiz edildi. Homojenatların bir kısmı MDA düzeylerini belirlemek için Yoshioka ve ark.'nın belirlediği metotla çalışıldı (Yoshioka ve ark., 1979). Homojenatların kalan kısımları 5000 g'de 1 saat santrifüj edildi.

SOD Analizi: Süperoksit dismutaz enzim değeri (Cayman assay kit 70600002 USA) analizleri hazır ticari kit ile ELISA (Thermo Multiskan FC Microplate Photometer, USA)'da çalışıldı. Sunulan çalışmada SOD düzeyi ünite/gram (U/g) doku proteini şeklinde ifade edildi.

TAS Analizi: TAS (Total Antioxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, Turkey) analizleri, hazır ticari kit ile ELISA (Thermo Multiskan FC Microplate Photometer, USA)'da çalışıldı. TAS düzeyi, mmol trolox Equiv./mg protein olarak belirtildi.

MDA Analizi: MDA analizi Yoshioka ve ark. (Yoshioka ve ark., 1979) bildirdiği yöntemle göre çalışıldı. Çıkan sonuçlar nanomol/gram (nmol/g) doku proteini olarak gösterildi.

Testosteron Analizi: Testosteron (Cayman Testosteron EIA Kit 582701 USA) analizleri hazır ticari kit ile ELISA (Thermo Multiskan FC Microplate Photometer, USA)'da çalışıldı. Çalışmamızda testosteron birimi, pg/mg protein ile ifade edildi.

3.6. Histopatolojik Uygulamalar

Histopatolojik değerlendirme için alınan testis dokusu, %10'luk formolin ile tespit edilerek 0,3 cm'lik kesitler halinde doku kasetlerine konuldu. Doku kasetleri, formol-alkol-xylol-parafin setinden geçirilerek bloklama yapıldı. Parafin kesitler beş mikron kalınlığında kesilerek, lam üzerine konuldu ve etüvde 60-70 °C'de parafin eriyene kadar tutuldu. Kesitler daha sonra, önceden hazırlanan xylol içerisinde yavaş bir şekilde geçirildi. Bu işlem sonrası kesitler farklı yüzdelerdeki alkol

solüsyonlarından geçirildi. Kesitler daha sonra distile su ile iyice yıkanarak parafinden tamamen arındırıldı (deparafinizasyon). Temizlenen lamalar, Mayer Hemotoksilen içinde 45 saniye ile 1,5 dakika bekletilerek boyandı. Daha sonra çeşme suyunda yıkanarak % 70'lik alkolde hazırlanan; %0,5'lik HCL solüsyonuna batırıldı. Lamalar çeşme suyu ile yıkandıktan sonra, % 1'lik NH₃'ten geçirildi. Sonra % 50'lik alkol solüsyonundan geçirilen lam üzerindeki dokular eozin içinde 5-15 saniye bekletilerek boyandı. Boyama işlemi gerçekleştirildikten sonra dokular tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Daha sonra %70-99,9'luk alkol solüsyonlarından geçirildi (dehidrasyon). Hazırlanan lamalar, en az 10 dakika xylol'de bekletildi ve üzerlerine lameller kapatılarak mikroskop altında incelenecek hale getirildi.

Testis dokuları eksize edilerek hazırlanan histopatolojik kesitler ışık mikroskopuyla değerlendirildi. Kesitlerden rastgele seçilen seminifer tubül çapları Olympus Bx 51 ışık mikroskopunda Lecia Application Suit (acquire image) programı kullanılarak incelendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

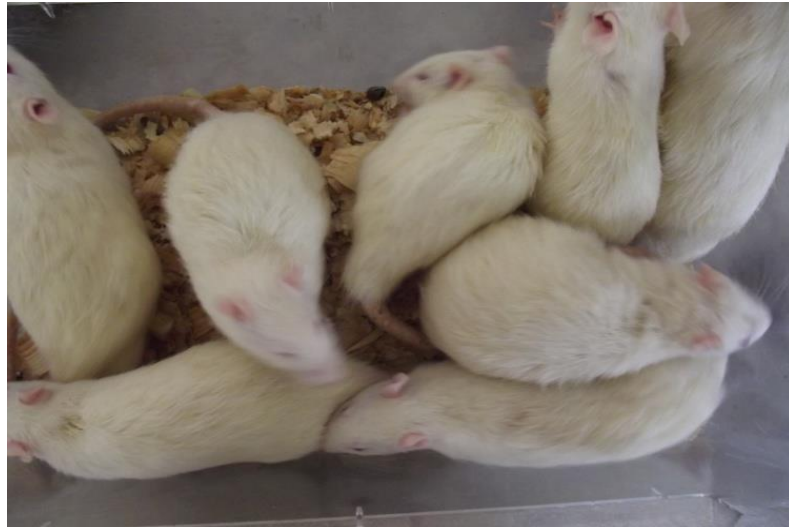
Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi için "IBM SPSS Statistics 21" programı kullanıldı. Non-parametrik testlerden one-sample Kolmogorov-Smirnov Test kullanılarak grupların dağılımları değerlendirildi. Gruplar normal dağılım gösterdiği için değerler karşılaştırılırken parametrik testlerden one-way ANOVA ve Post Hoc testlerden LSD kullanıldı. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi. Hesaplanan veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma (SS) şeklinde tabloda belirtildi.

4. BULGULAR

4.1. Kişisel Gözlemler

4.1.1. Klinik Bulgular

Deney süresi boyunca kontrol grubu olarak sıçanların motor hareketlerinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken formaldehit uygulanan grupta, kafesin köşelerine kaçma eğilimi, deneklerin bir araya toplanarak saklanmaya çalışmaları, motor hareketlerde yavaşlama, kilo kaybı şeklindeki bulgular tespit edildi. Formaldehit maruziyetinin yedinci gününden itibaren ise deneklerin kıllarında sararma olduğu ve bu sararmanın deney süreci boyunca devam ettiği görüldü (Resim 4.1.). Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanan sıçanlarda ise motor hareketlerinde düzelme, kilo artışı ve tüylerdeki sararmaların düzeldiği görüldü.



Resim 4.1.: Formaldehite maruz kalan sıçanların tüylerinde sararma

Formaldehit grubu ile kontrol grubuna ait sıçanların vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, FA grubuna ait olan sıçanların vücut ağırlıklarında anlamlı bir azalma meydana geldiği tespit edildi (Tablo 4.1.) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.1.: Formaldehit uygulanan sıçanlarda vücut ağırlığı değerleri. (Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir.)

	Ortalama (g)	Std. Sapma
Kontrol Grubu	304,60	18,62
Formaldehit Grubu	299,45	32,90
FA + ÜÇE Grubu	319,86	48,66

Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanan gruptaki sıçanların ortalama ağırlıkları 319,86 g olarak ölçülürken sadece formaldehit uygulanan sıçanların vücut ağırlıklarının ortalama 299,45 g ve kontrol grubu sıçanların ortalama ağırlıklarının 304,60 g olduğu istatistiksel olarak ölçülerek üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanan gruptaki sıçanların vücut ağırlıklarında artış olduğu görülmüştür (Tablo 4.1.).

Tablo 4.2.: Formaldehit maruziyetinin sağ ve sol testis ağırlıkları üzerine olan etkisi. (Veriler, ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir.)

	Sağ Testis Ortalama (g)	Std. Sapma	Sol Testis Ortalama (g)	Std. Sapma
Kontrol Grubu	1,77	0,70	1,37	0,26
Formaldehit Grubu	1,24	0,27	1,53	0,62
FA + ÜÇE Grubu	1,29	0,44	1,17	0,52

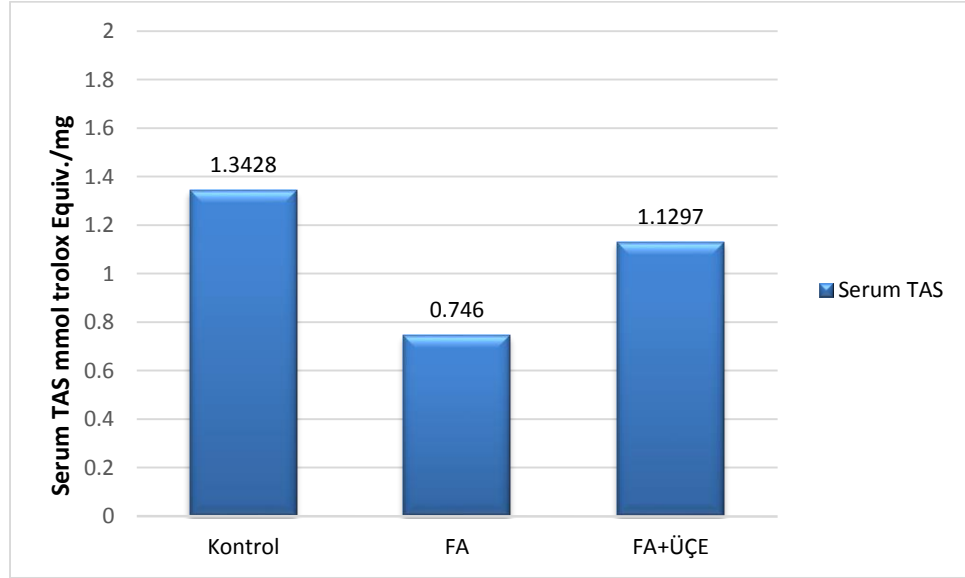
FA ile birlikte ÜÇE uygulanan deney grubundaki sıçanlara ait sağ testis ağırlıklarında sadece formaldehite maruz kalan deney grubuna göre anlamlı bir artma olduğu görülmüştür. Bununla birlikte FA ile birlikte ÜÇE uygulanan gruba ait sol testis ağırlıkları karşılaştırıldığında yalnız formaldehit uygulanan gruba göre anlamlı bir artış olduğu görülemediği (Tablo 4.2.).

4.2. Biyokimyasal Bulgular

Sunulan çalışmada testis doku örnek ve serumda; TAS, SOD, Testosteron ve MDA analizleri yapıldı.

4.2.1. Grupların Serum TAS Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.3.: Grupların Serum TAS Verileri

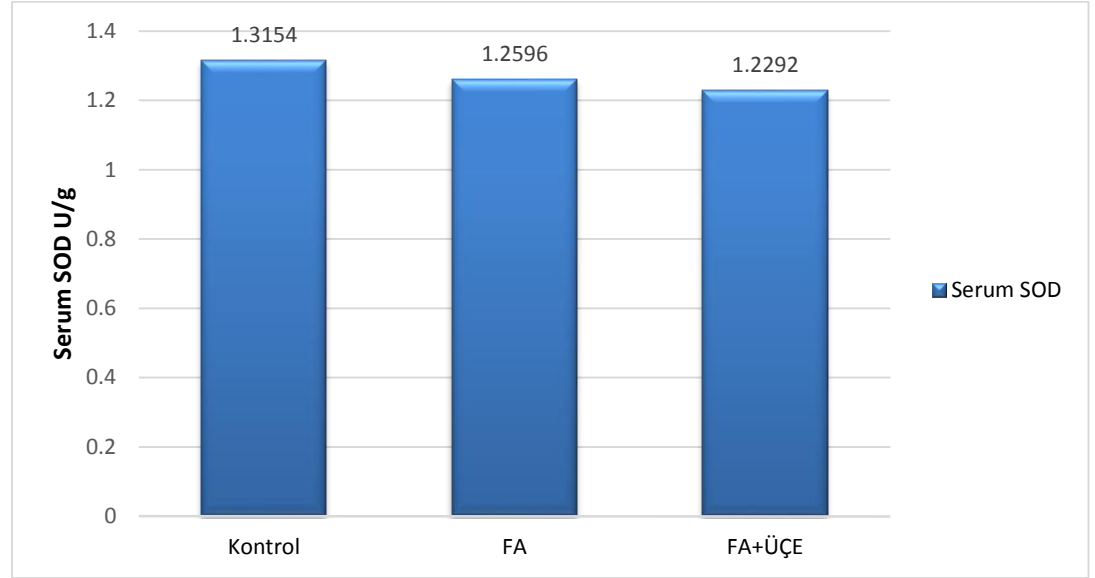


Formaldehit uygulaması kan serum TAS düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalttı ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile FA+ÜÇE grubu ve FA ile FA+ÜÇE grubu karşılaştırıldığında çıkan sonuçların istatistiksel olarak FA uygulanan gruba göre arttığı görülmüştür ($p > 0,05$). Serum TAS düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 1,34, FA grubunda 0,74 ve FA+ÜÇE grubunda 1,12 mmol trolox Equiv./mg olarak hesaplandı (Tablo 4.3.).

Yapılan çalışmada formaldehit maruziyeti sonrası kontrol grubuna göre azalan serum TAS düzeylerinin, üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanması ile birlikte arttığı ve üzüm çekirdeği ekstraktının iyileştirici etkisinin olduğu görüldü.

4.2.2. Grupların Serum SOD Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4.: Grupların Serum SOD Verileri

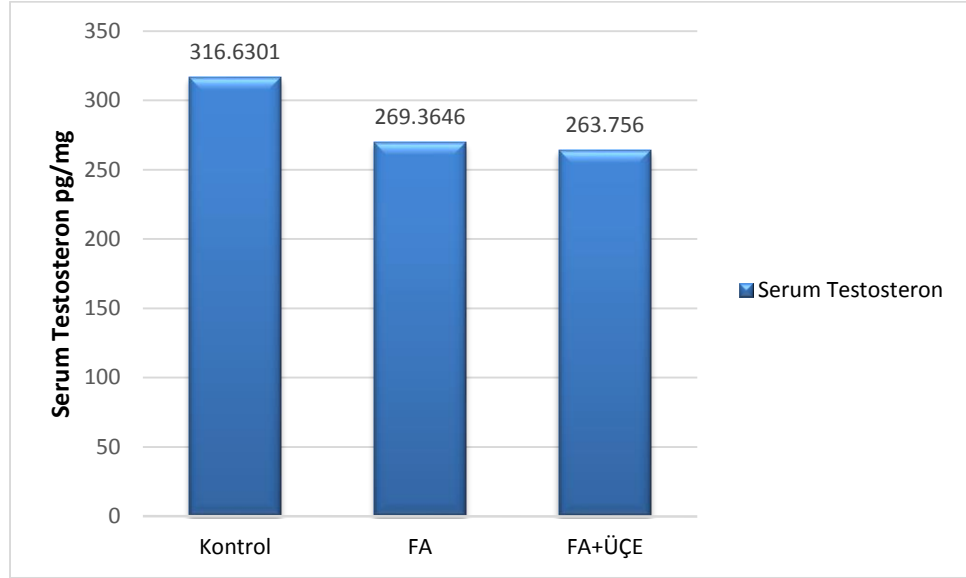


Formaldehit uygulanmasına bağlı olarak kontrol grubu ile FA grubu; FA grubu ile FA+ÜÇE grubu ve kontrol ile FA+ÜÇE grubu serum SOD değerleri istatistiksel olarak FA grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p>0,005$). Serum SOD düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 1,31, FA grubunda 1,25 ve FA+ÜÇE grubunda 1,22 U/g olarak belirlendi (Tablo 4.4.).

Deney sonucunda formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği verilen grup ile yalnız formaldehit uygulanan grup karşılaştırıldığında üzüm çekirdeği ekstraktının serum SOD değeri üzerine iyileştirici bir etkisinin olmadığı görüldü.

4.2.3. Grupların Serum Testosteron Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.5.: Grupların Serum Testosteron Verileri

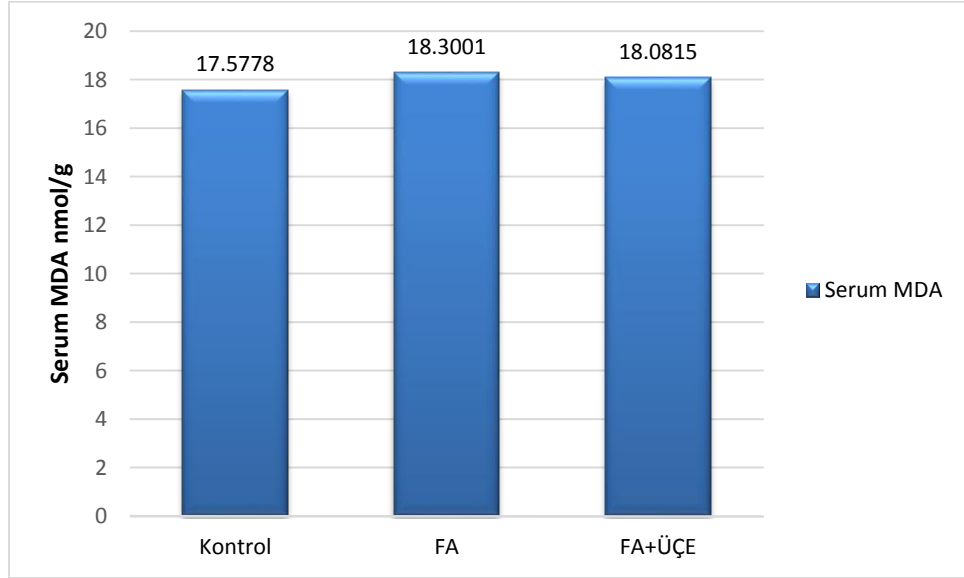


Formaldehit uygulanması sonucunda kontrol grubu ile FA ve kontrol grubu ile FA+ÜÇE grubundaki istatistiksel sonuçlar anlamlı çıkmıştır ($p < 0,05$). FA grubu ile FA+ÜÇE grubu karşılaştırıldığında çıkan serum testosteron sonuçları FA grubu lehinedir ($p > 0,05$). Serum Testosteron düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 316,63, FA grubunda 269,36 ve FA+ÜÇE grubunda 263,75 pg/mg olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.5.).

Sunulan çalışmada; sıçanlara üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanmasının serum testosteron düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme sağlamadığı görülmüştür.

4.2.4. Grupların Serum MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.6.: Grupların Serum MDA Verileri

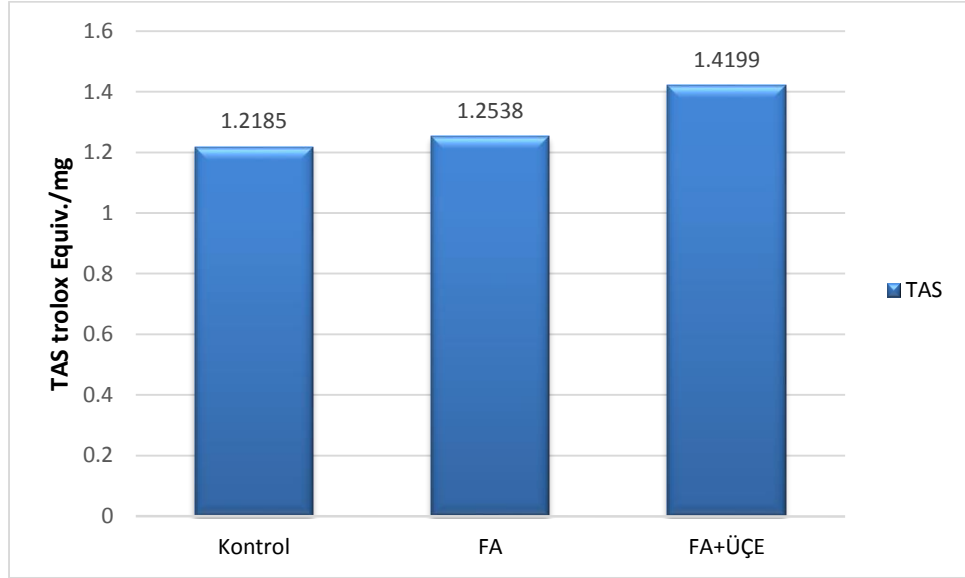


Formaldehit uygulanması sonucunda kontrol grubu ile FA grubu; FA grubu ile FA+ÜÇE grubu ve kontrol ile FA+ÜÇE grubu serum MDA değerleri istatistiksel olarak FA grubu lehine arttı ($p>0,005$). Serum MDA düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 17,57, FA grubunda 18,30 ve FA+ÜÇE grubunda 18,08 nmol/g olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.6.).

Yaptığımız bu çalışmamızda, üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanmasıyla serum MDA düzeyinde anlamlı bir azalma olmadığı görülmüştür.

4.2.5. Grupların TAS Değerlerinin Karşılaştırması

Tablo 4.7.: Grupların Doku TAS Verileri

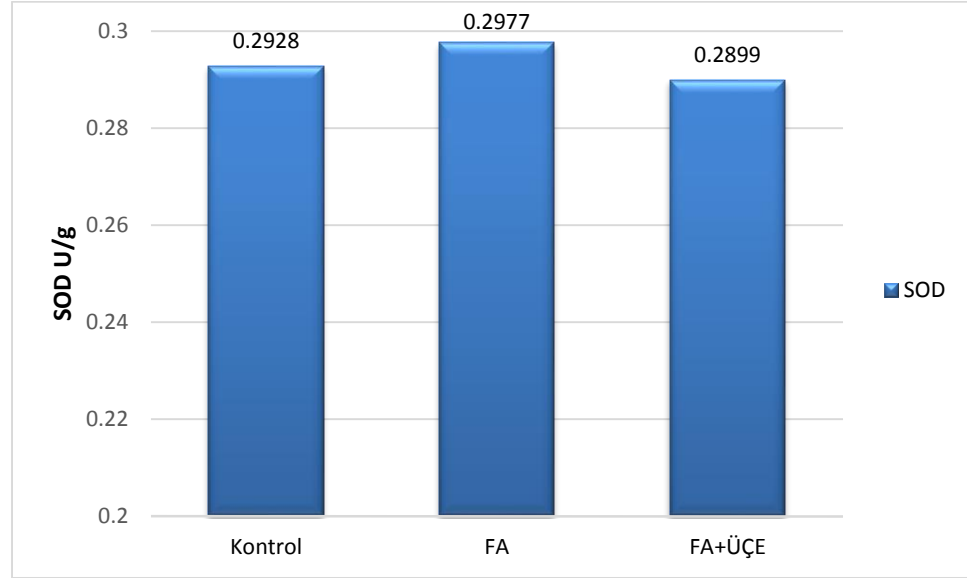


Formaldehit uygulanmasına bağlı olarak kontrol grubu ile FA grubu; FA grubu ile FA+ÜÇE grubu ve kontrol ile FA+ÜÇE grubu TAS değerleri istatistiksel olarak FA grubu lehine arttı ($p>0,005$). TAS düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 1,21, FA grubunda 1,25 ve FA+ÜÇE grubunda 1,41 trolox Equiv./mg olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.7.).

Sunduğumuz bu çalışmamızda; istatistiksel olarak, üzüm çekirdeği ekstraktının dokuların TAS değerleri üzerine anlamlı bir düzeltici etkisinin olduğu görülmemiştir.

4.2.6. Grupların SOD Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.8.: Grupların Doku SOD Verileri

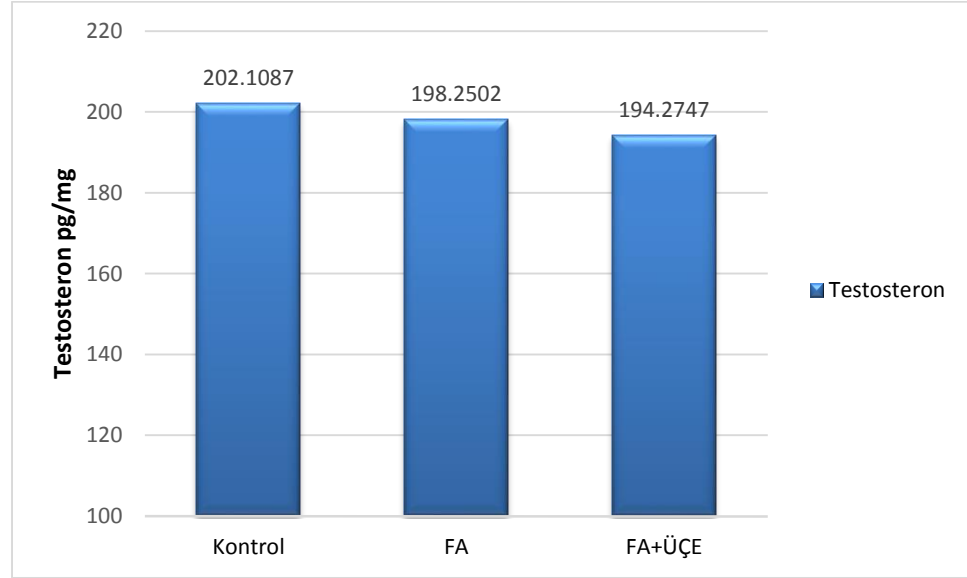


Formaldehit uygulanması sonucunda olarak kontrol grubu ile FA grubu; FA grubu ile FA+ÜÇE grubu ve kontrol ile FA+ÜÇE grubu SOD değerleri istatistiksel olarak FA grubu lehine arttı ($p>0,005$). SOD düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 0,2928, FA grubunda 0,2965 ve FA+ÜÇE grubunda 0,2902 U/g olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.8.).

Deneyisel olarak yaptığımız çalışmamızda; grupların doku SOD verilerine bakıldığında, üzüm çekirdeği ekstraktının koruyucu etkisi görülmemiştir.

4.2.7. Grupların Testosteron Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.9.: Grupların Doku Testosteron Verileri

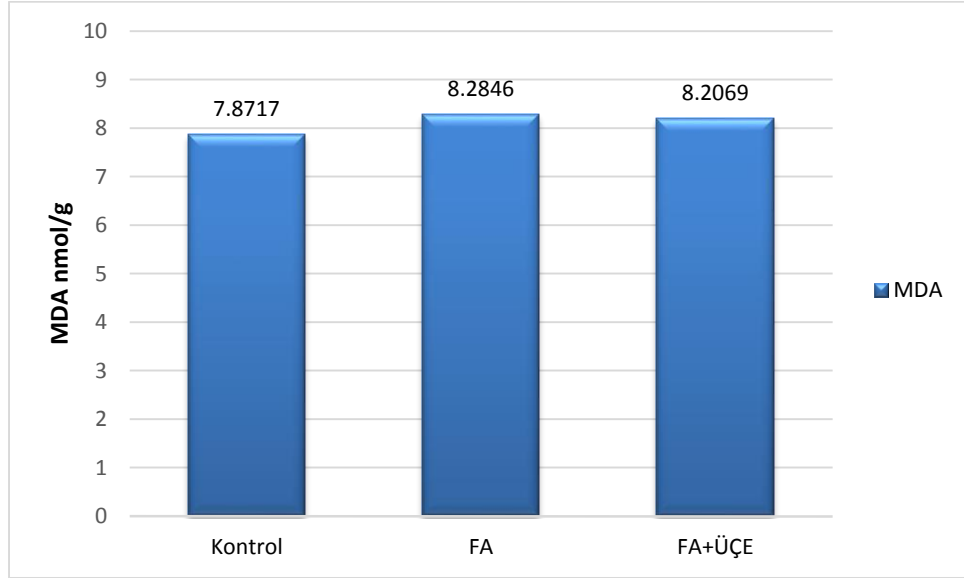


Formaldehit uygulanması bağlı olarak istatistiksel olarak hesaplanan sonuçlara göre kontrol grubu ile FA+ÜÇE grubu Testosteron değerleri anlamlı çıkmıştır ($p < 0,05$). Kontrol grubu ile FA grubu ve FA ile FA+ÜÇE grubu arasındaki değerler istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0,05$). Testosteron düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 202,10, FA grubunda 198,74 ve FA+ÜÇE grubunda 194,27 pg/mg olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.9.).

Yaptığımız çalışmamızda; doku testosteron değerlerinin üzüm çekirdeği ekstraktı ile tedavi edilen sıçanlarda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

4.2.8. Grupların MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.10.: Grupların Doku MDA Verileri



Formaldehit ile yapılan deney sonucuna göre kontrol grubu ile FA grubu; kontrol grubu ile FA+ÜÇE grubu ve FA ile FA+ÜÇE grupları arasındaki istatistiksel olarak çıkan sonuçlar anlamlıdır ($p < 0,05$). MDA düzeyi ortalaması istatistiksel olarak kontrol grubunda 7,87, FA grubunda 8,28 ve FA+ÜÇE grubunda 8,20 nmol/g olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.10.).

Sunduğumuz çalışmamızda; sıçanlara üzüm çekirdeği ekstraktı verilmesi sonucunda dokuların MDA değerlerinde anlamlı bir şekilde azalma olmuştur.

4.3. Histopatolojik Bulgular

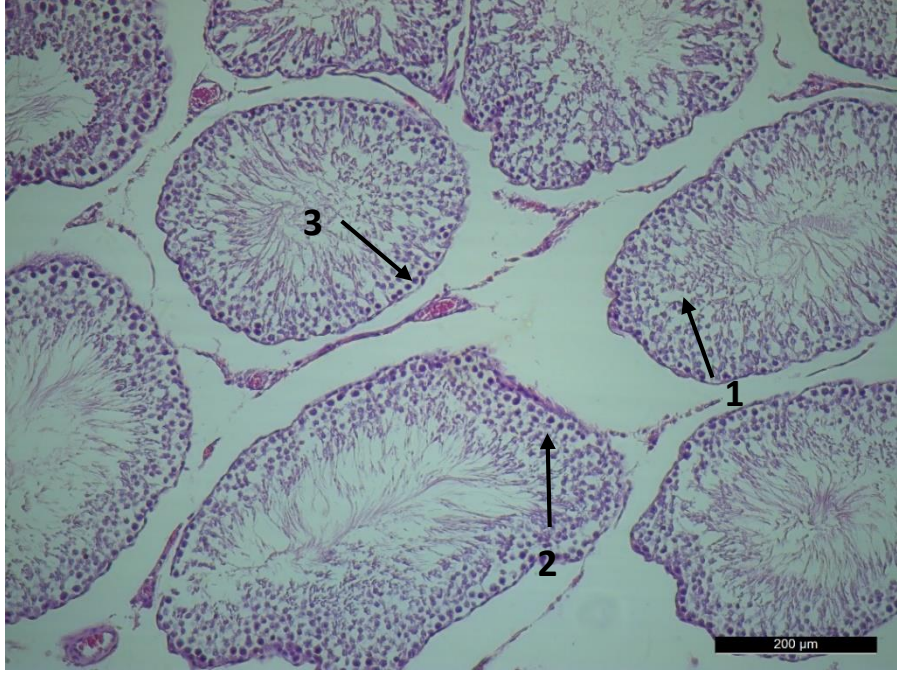
Çalışmamızda, histopatolojik değişiklikleri ortaya koymak amacıyla her üç gruba ait testis doku örnekleri incelendi.

Kontrol grubunu oluşturan sıçanların testis doku örneklerinin mikroskopik incelemelerinde, Tubuli seminiferi kontorti ve intersitisyel alanların normal histolojik görünümde olduğu belirlendi. Seminifer tubül sınırlarının düzgün, sertoli hücrelerinin belirgin olduğu tubüllerde; spermatogenik hücrelerinin düzenli dizildiği, spermiyogenezisin tüm basamaklarının belirgin olduğu, intersitisyel alanlarda özellikle damar çevrelerinde gruplar halinde oval çekirdekli Leydig hücrelerinin bulunduğu görüldü (Resim 4.2., Resim 4.3., Resim 4.4., Resim 4.5., Resim 4.6., Resim 4.7.).

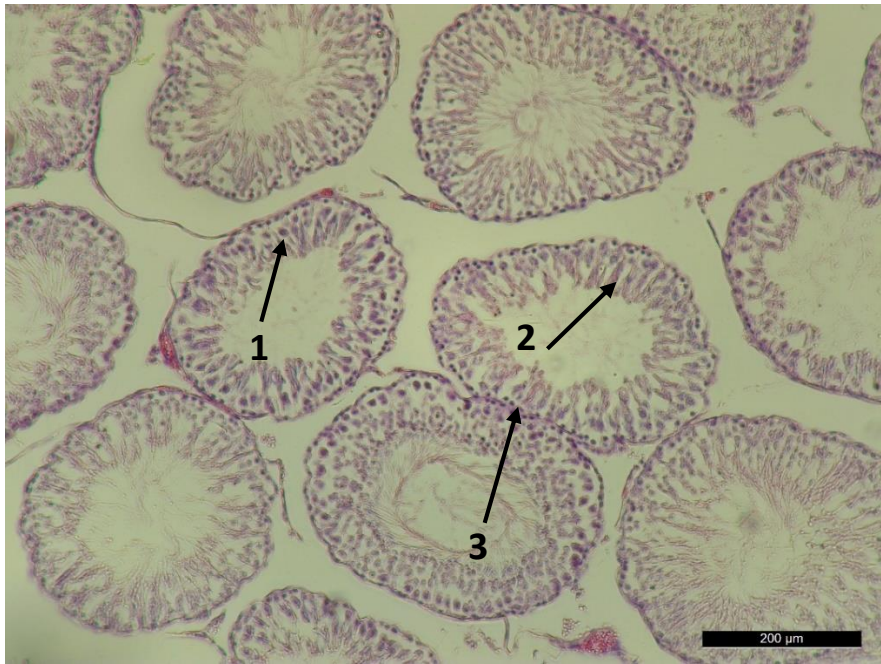
Formaldehit verilen sıçanların testis doku örneklerinde, Tubuli seminiferi kontorti'lerde yaygın ve şiddetli nekroz ile intersitisyel bölgede ödem, fibrin iplikleri ve kanama ile Leydig hücrelerinde nekroz tespit edildi. Sıçanların 6'sında Tubuli seminiferi kontorti'de da yaygın ve şiddetli nekroz nedeniyle sertoli hücre ve spermatogenik hücrelerin tamamen gözden silinerek geriye sadece bazal tabakanın kaldığı görüldü. Yoğun nekrozun şekillendiği bazı tubüllerde dökülmüş nekrotik hücreler nedeniyle dilatasyon şekillenmişti. Daha az şiddetli nekrozun şekillendiği 4 vakada ise, intersitisyel alanda ödem, hiperemi ile birlikte bazı tubüllerde nekrotik hücrelerin yanı sıra az sayıda sağlam kalmış sertoli ve spermatogenik hücrelerin bulunduğu, kanal lümenlerinde spermatoza yoğunluğunda azalma şekillendiği dikkati çekti (Resim 4.8., Resim 4.9., Resim 4.10., Resim 4.11., Resim 4.12., Resim 4.13.).

Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçanların testis dokusu, sadece formaldehit verilen sıçanlarla kıyaslandığında patolojik bulguların şiddeti ve sayısında azalma belirlendi. Bu grupta en tipik bulgu Tubuli seminiferi kontorti'lerde, formaldehit grubunda görülen yaygın ve şiddetli nekrozun yerine segmental nekrozların şekillenmesiydi. Segmental nekroz şekillenen 5 vakada tubül lümenlerinde pembe renkli hiyalinize mataryel, nekroze olup dökülmüş hücreler ile birlikte sağlam kalan alanlarda dejeneratif sertoli hücrelerine rastlandı. Segmental nekroz görülen tubüllerde spermiyogenezis tamamen kaybolmuş görünürken, etkilenmenin daha az

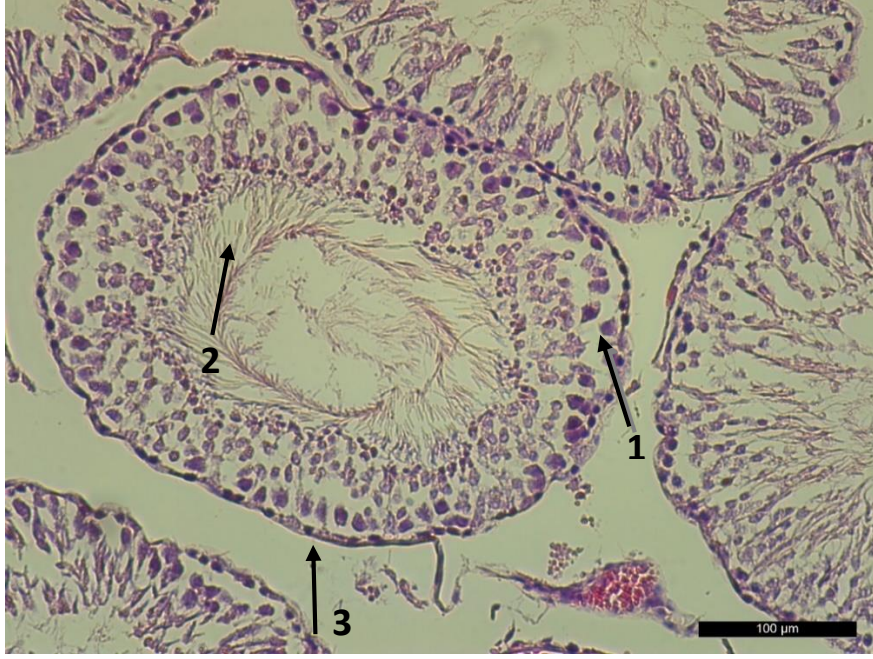
olduğu tubüllerde farklı derecelerde de olsa spermiyogenezin değişik aşamalarına rastlandı. İntersitisyel alanda ise ödemin yanısıra eozinofilik sitoplazmalı dejeneratif Leydig hücreleri ile tek tük nekrotik hücreler belirlendi. Segmental nekroz görülmeyen deneklerin testis dokularında, intersitisyel alanlarda belirgin ödem, tubullerde lümene yakın sertoli ve spermatogenik hücrelerde nekroz nedeniyle dökülme ile çok sayıda spermatoza'lar görüldü (Resim 4.14., Resim 4.15., Resim 4.16., Resim 4.17., Resim 4.18., Resim 4.19.).



Resim 4.2.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



Resim 4.3.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



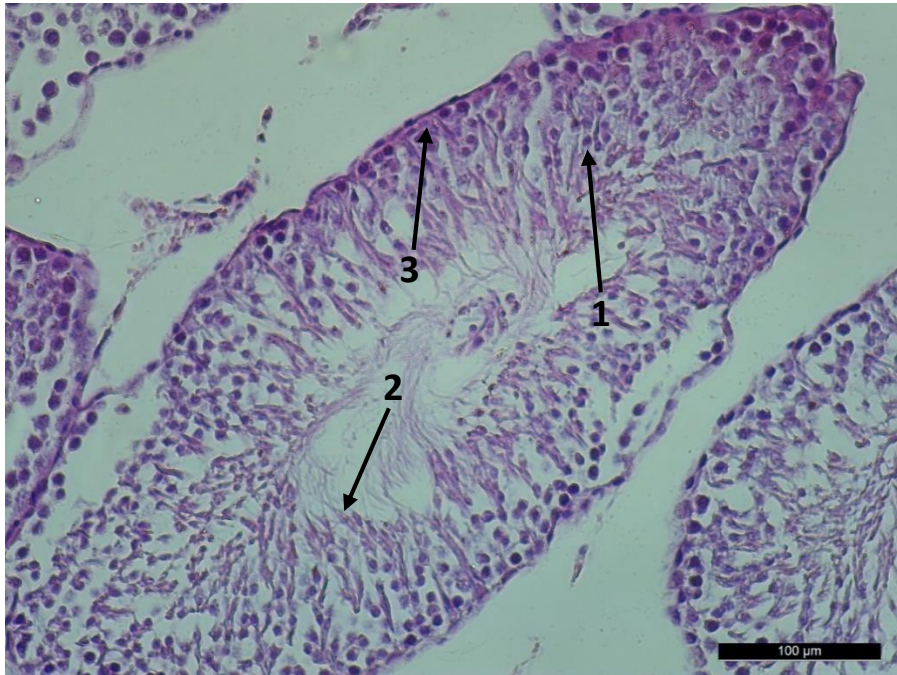
Resim 4.4.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunda normal Tubuli seminiferi kontortide sertoli hücresi ve spermatojenik hücre serileri, intersitisyel alanda damar çevresinde Leydig hücreleri (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



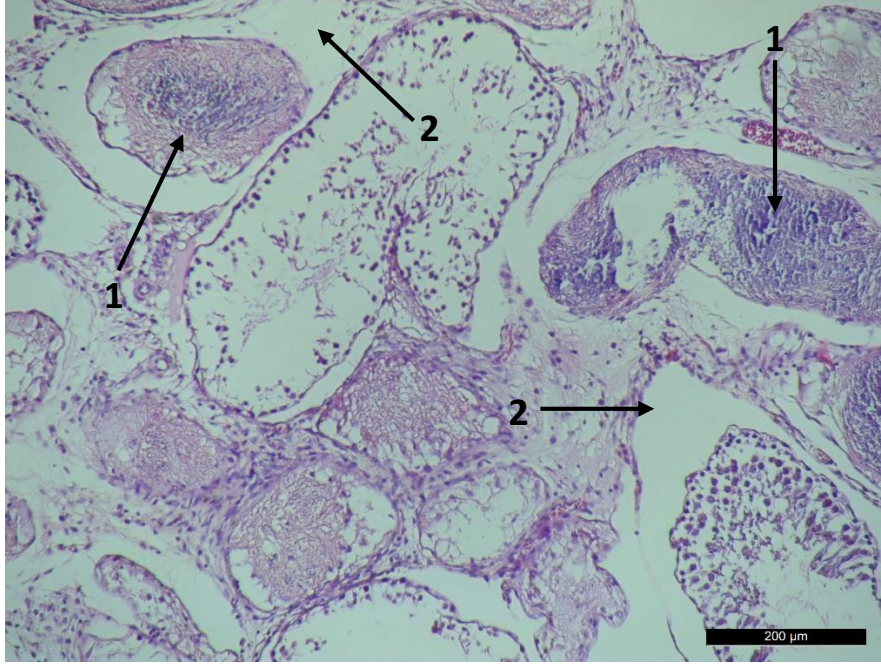
Resim 4.5.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



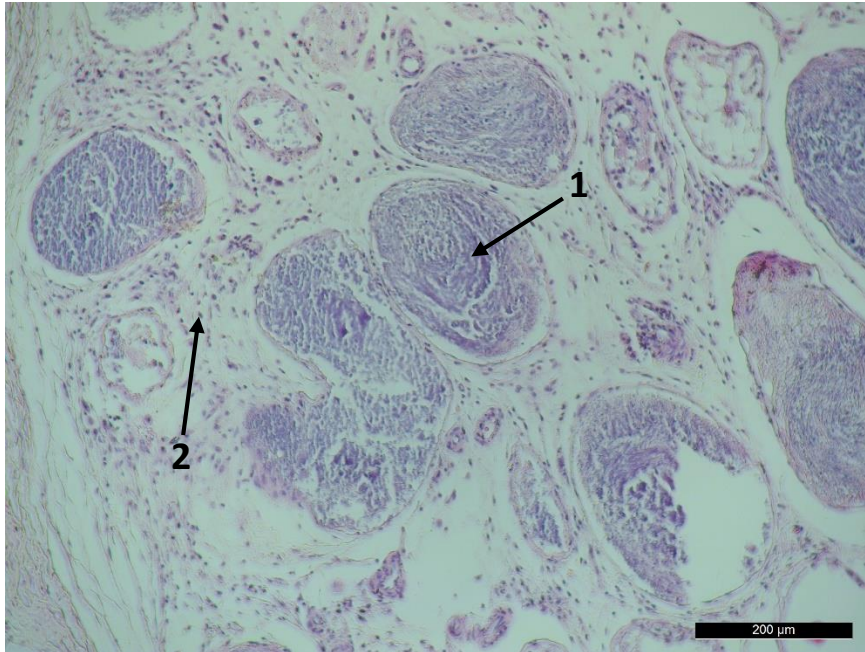
Resim 4.6.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



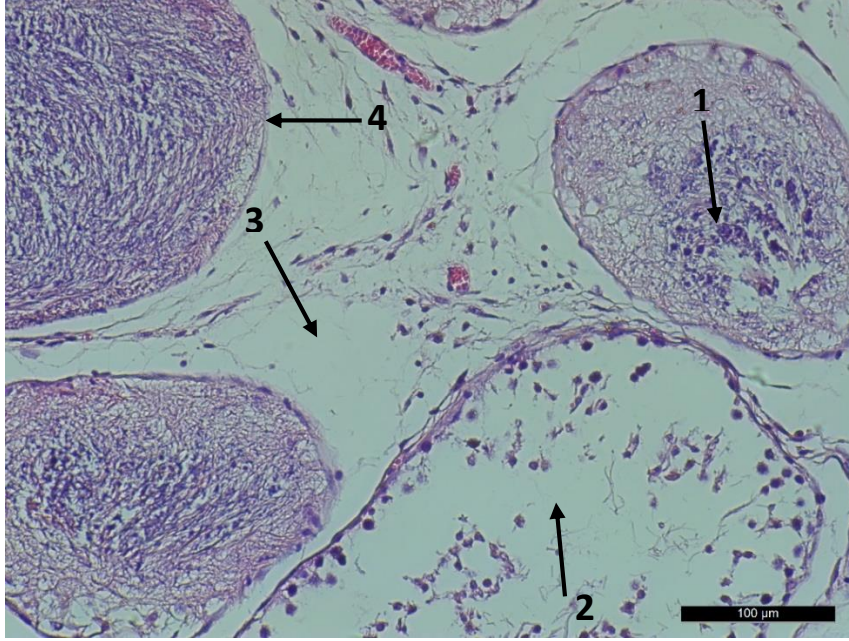
Resim 4.7.: Kontrol grubu sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri, 3: Leydig hücreleri



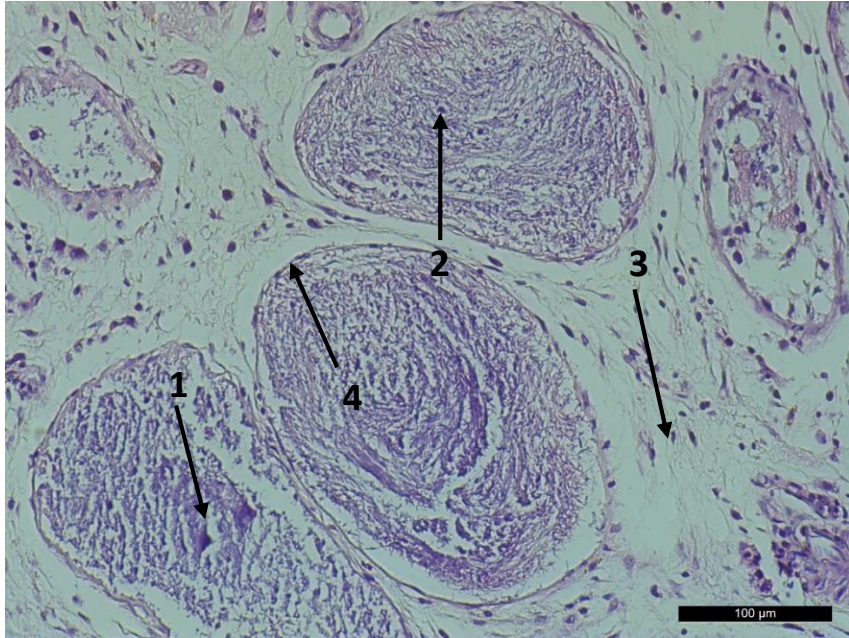
Resim 4.8.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunda yaygın ve şiddetli nekroz, intersitisyel bölgede yoğun ödem nedeniyle genişleme (bar: 200 µm H&E x 4 BBA). 1: Nekrotik hücreler, 2: İntersitisyel ödem



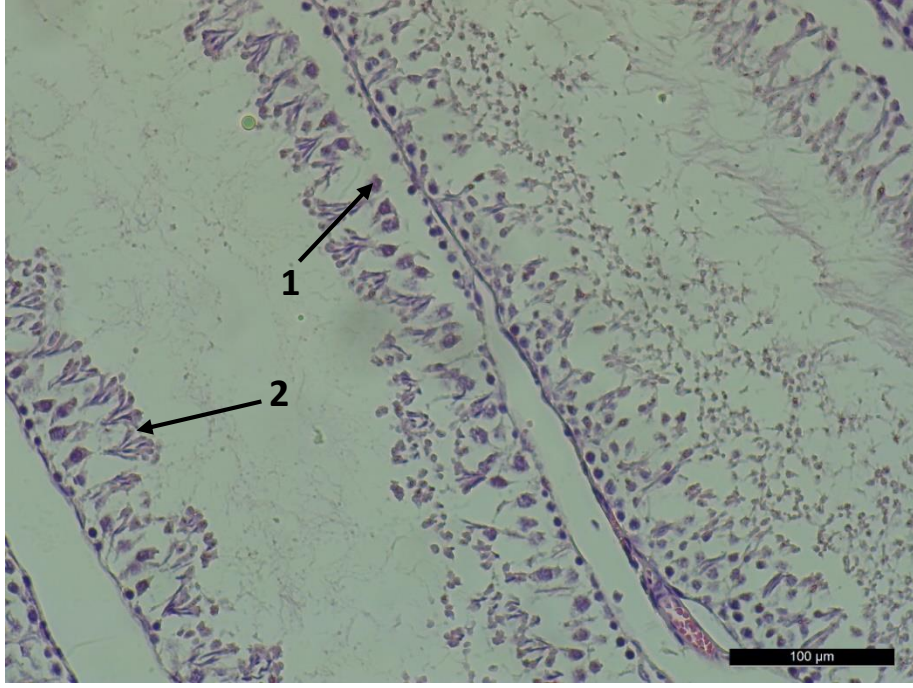
Resim 4.9.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm H&E x 4 BBA). 1: Nekrotik hücreler, 2: İntersitisyel ödem



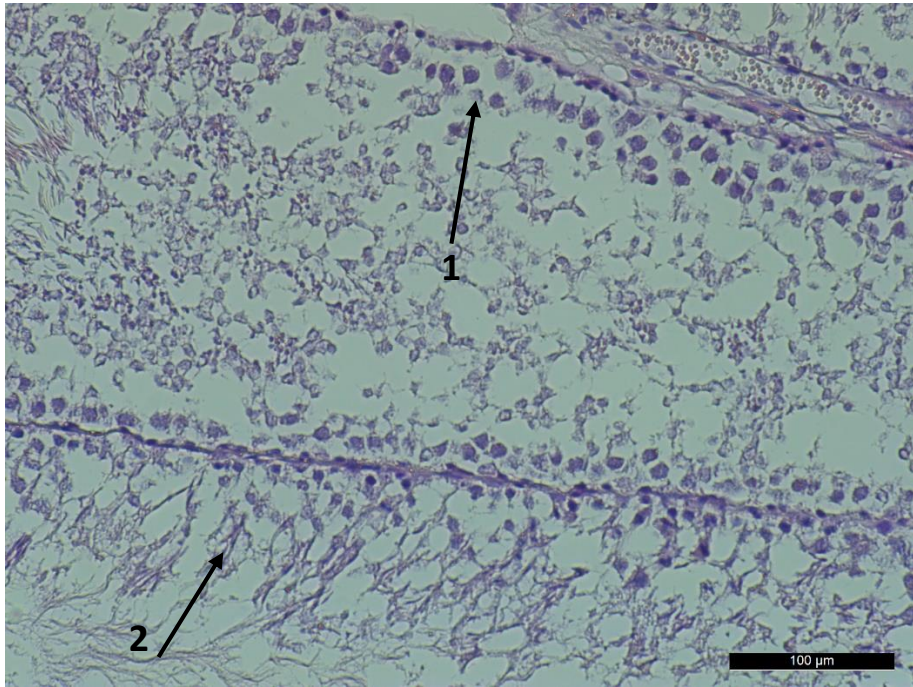
Resim 4.10.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunda Tubulus seminiferi kontortilerde yaygın ve şiddetli nekroz, tek tük sağlam sertoli hücresi ile intersitisyel alanlarda ödem, hiperemi ve Leydig hücrelerinde nekroz (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA). 1: Nekrotize hücreler, 2: Sertoli hücresi, 3: İnterisitisyel ödem 4: Leydig hücre nekrozu



Resim 4.11.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 10 BBA). 1: Nekrotize hücreler, 2: Sertoli hücresi, 3: İnterisitisyel ödem 4: Leydig hücre nekrozu



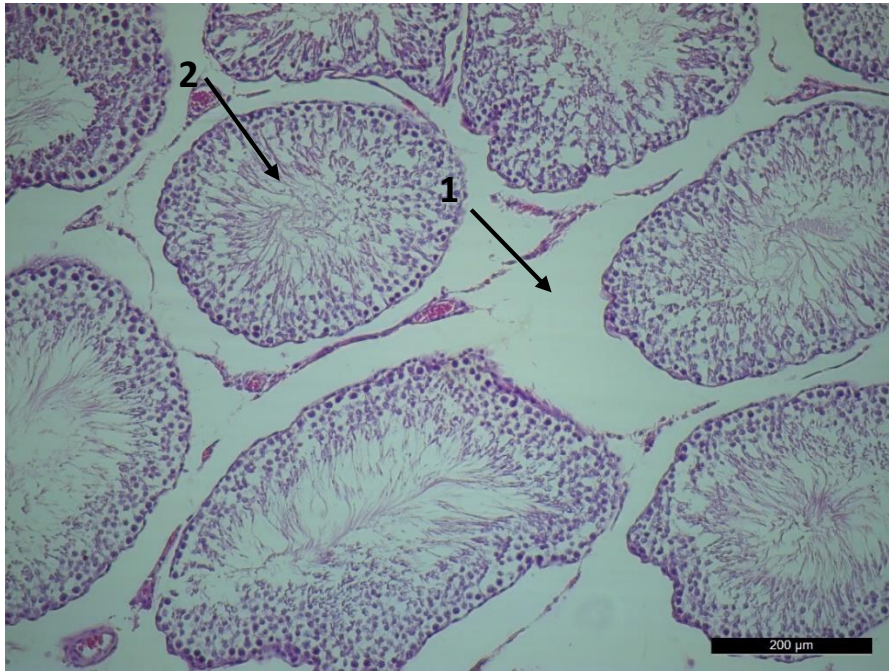
Resim 4.12.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri



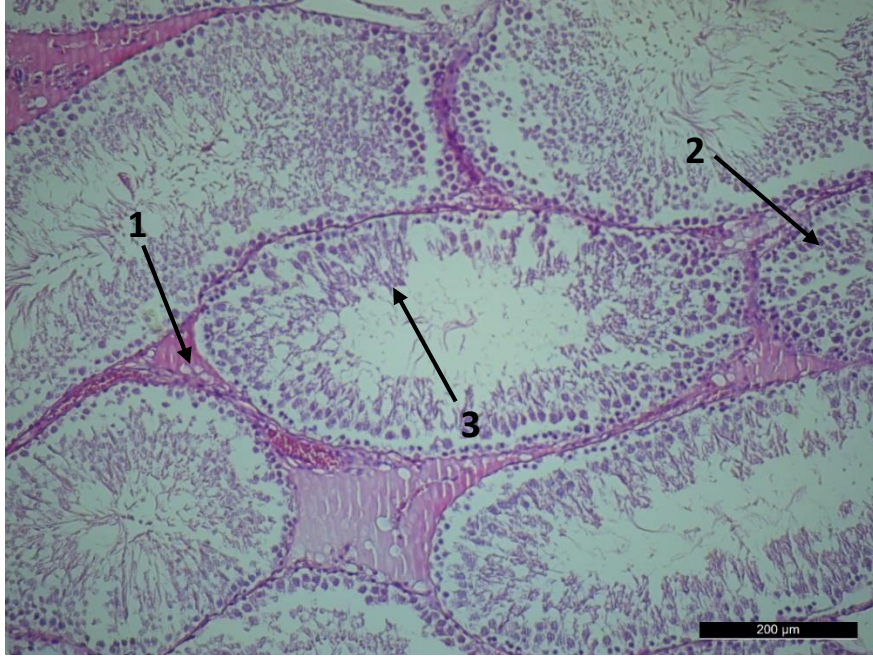
Resim 4.13.: Formaldehit verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskobik görüntüsü (bar: 100 µm, H&E x 40 BBA). 1: Sertoli hücresi, 2: Spermatojenik hücre serileri



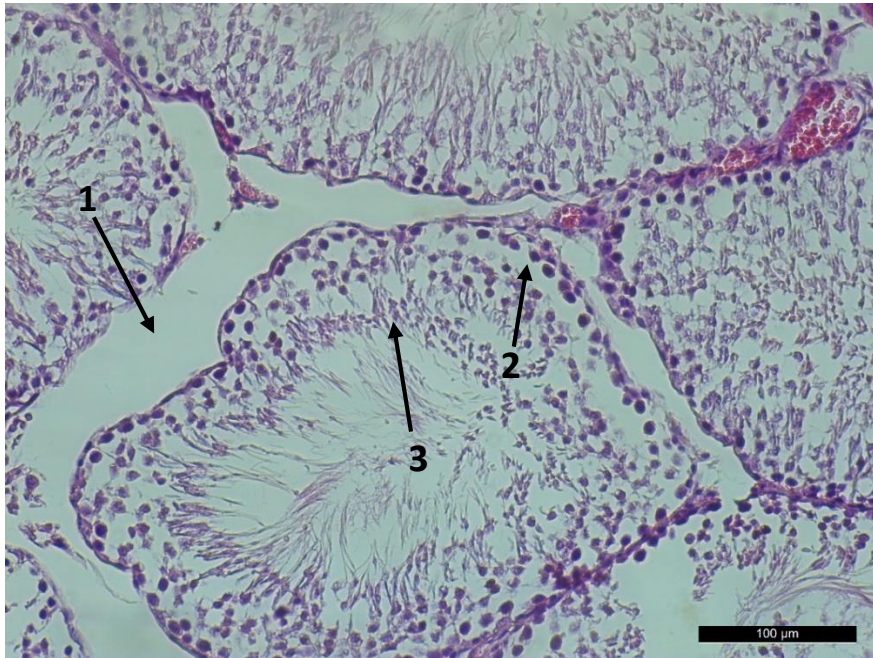
Resim 4.14.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusu (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA). 1: İntersitisyel ödem, 2: Spermatogenetik hücreler



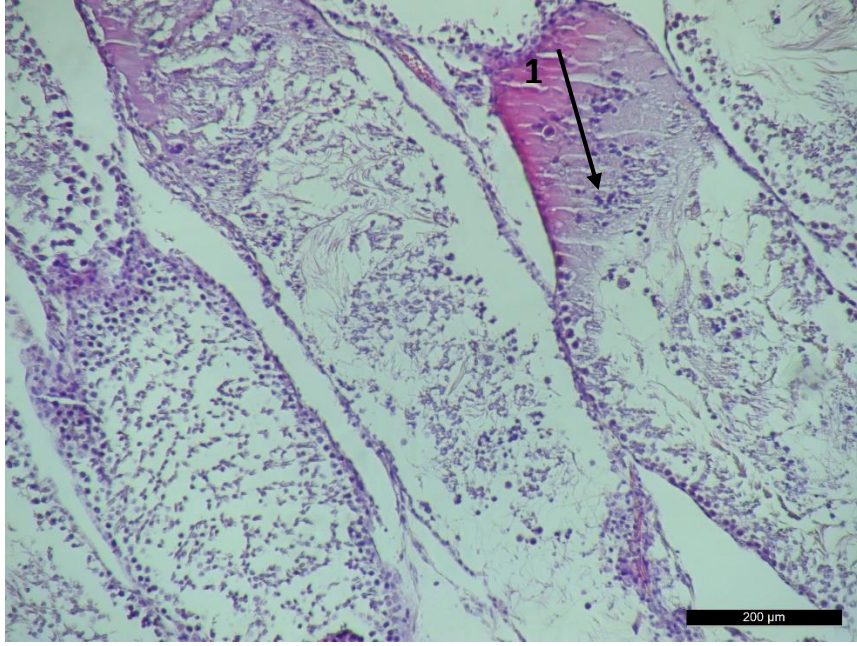
Resim 4.15.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusu (bar: 200 µm, H&E x 4 BBA). 1: İntersitisyel ödem, 2: Spermatogenetik hücreler



Resim 4.16.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunda intersitisyel bölgede ödem, lümeninde az sayıda dökülmüş nekrotik hücre ile çok sayıda spermatozoa (bar: 200 µm, H&E x 10 BBA). 1: İntersitisyel ödem, 2: Nekrotik hücre, 3: Spermatozoalar



Resim 4.17.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusu (bar: 200 µm, H&E x 10 BBA). 1: İntersitisyel ödem, 2: Nekrotik hücre, 3: Spermatozoalar



Resim 4.18.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunda Tubulus seminiferi kontortilerde segmental nekroz, lümenlerde dökülmüş nekrotik hücre ve eozinofilik görünüm (bar: 200 µm, H&E x 40 BBA). 1: Nekrotik hücre ve eozinofilik görünüm



Resim 4.19.: Formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen sıçan testis dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü (bar: 200 µm, H&E x 40 BBA). 1: Nekrotik hücre ve eozinofilik görünüm

5. TARTIŞMA

Formaldehit; benzaldehit, malondialdehit, vanilin, asetaldehit, akrolein, sitral gibi bileşiklerin oluşturduğu aldehitler grubundan, oldukça reaktif, renksiz, keskin kokulu ve suda iyi çözünen bir kimyasal bileşiktir. Literatürde formaldehit ile ilgili yapılan çalışmalarda; formaldehitin anatomi, histoloji, patoloji alanında sıklıkla kullanıldığı, diş hekimliğinde kullanılan malzemelerin yapısında bulunduğu, sanayi, mobilya, tekstil, deri ürünlerinde kullanıldığı, gıdaların ambalajlarında ve gıdaların sterilizasyonunda sıklıkla kullanıldığı bildirilmiştir. Literatürde yaygın kullanım alanı olan formaldehit ile ilgili yapılan çalışmalarda, formaldehitin uygulama şekli, dozajı ve maruziyet süresi ile ilgili çeşitli değişiklikler ortaya çıkmıştır. Yapılan literatür taramalarında, 0,1 ppm ile 1000 ppm aralığında değişen ve uygulama süresi onaltı gün ila iki yıl arasında süren çalışmaların olduğu görülmüştür (Canbilen ve ark., 1999; Sherwani ve ark., 2002; Heck ve ark., 1990; Zararsız ve ark., 2006; Sarsılmaz ve ark., 1999; Chang ve ark., 1983; Woutersen ve ark., 1987; Akbar-Khanzadeh ve ark., 1994; Çelik ve ark., 2001).

Normal fizyolojiye sahip bir organizmada ya da herhangi bir patolojik olay sonucunda ortaya çıkan serbest radikaller ve bunları koruyan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikallerin lehine kayması oksidatif stresi göstermektedir. SOD ve TAS, hücre seviyesinde etkili olan enzimatik antioksidanlardır (Gulec ve ark., 2006).

Balu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmalara göre; genç ve yaşlı sıçanlara 30 gün ve günlük 100 mg/kg oral üzüm çekirdeği ekstraktı verilmesi, yaşlı olan sıçanlarda omurilik, serebral korteks, striatum ve hippokampus alanlarında artan protein karbonil, lipid peroksidasyonu ve DNA hasarını önemli ölçüde azaltmıştır. Azalan enzimatik (SOD, GPx ve CAT) ve non-enzimatik (GSH, E ve C vitamini) antioksidanlar üzüm çekirdeği ekstraktı verilmeyen yaşlı sıçanlara göre önemli ölçüde artmıştır (Balu ve

ark., 2005a; Balu ve ark., 2005b; Balu ve ark., 2006). Ancak yapmış olduğumuz deneysel çalışmada üzüm çekirdeği grubuna ait SOD değerinin kontrol ve formaldehit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmadığı görülmüştür.

Iwasaki ve ark.'nın yaptığı bir araştırmaya göre gastrik mukoza hasarı oluşturulan sıçanlara 2 hafta süresince içme suyuna % 0,002, % 0,02, % 0,2 veya %1 oranında ad libitum verilmesi sonrası sıçanlara üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanmıştır. Üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanması sonrasında gastrik mukoza hasarı ve MPO aktiviteleri önemli ölçüde baskılanmış, SOD aktivitesi ise artmıştır. (Iwasaki ve ark., 2004). Çalışmamızda, formaldehite maruz kalan testis doku örneklerinde SOD aktivitelerinin gruplara göre istatistiksel olarak bazı gruplarda anlamlı bir şekilde arttığını tespit ettik. Bu çalışmamızdaki TAS aktivitelerine istatistiksel olarak baktığımızda bazı gruplarda anlamlı olarak arttığını, bazı gruplarda ise azaldığını gözlemledik.

Testosteron, Leydig hücrelerinden salgılanan ve germinal hücrelerin bölünme ve gelişmesinde etkili olan bir hormondur. Bu hormon erkek cinsiyet organlarının gelişmesine neden olur (Hall ve Guyton, 2006). Literatür çalışmalarına baktığımızda, formaldehitin testosteron hormonu üzerine etkileriyle ilgili yapılan çalışmaların yetersiz olduğunu gördük. Yapmış olduğumuz çalışmamızda formaldehit uygulanan gruptaki testosteron düzeyi bazı gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış ve bazı gruplarda ise artmıştır. Çalışmamızın biyokimyasal verileri incelendiğinde formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanan sıçanlara ait testis dokusundaki testosteron değerinin formaldehit uygulanan gruptaki sıçanların testosteron değerlerine göre istatistiksel anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Metabolizma, antioksidan streslere karşı kendi antioksidan sistemlerini ortaya çıkararak oksidatif strese karşı çıkmaktadır. Oluşan oksidatif stres, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmaları ile olmaktadır. TAS antioksidanı bütün bu bileşimlerin hepsini temsil etmektedir. Literatür çalışmalarına baktığımızda formaldehitin zararlı etkilerine karşı TAS miktarında oluşan değişiklikler ile ilgili araştırmaların yetersiz olduğunu gördük. Deneysel olarak yapmış olduğumuz bu çalışmamızda, testis dokusundaki TAS değerlerini incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı gördük. Sadece serum TAS değerinin kontrol grubu ile

formaldehit uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değiştiğini gözlemledik.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif hasarı gösteren parametrelerden biri de malondialdehittir (MDA). Zhou ve ark.'nın yaptığı bir çalışmaya göre formaldehitin oksidatif stresi artırarak testis yapı ve fonksiyonunu bozduğu ve E vitamini ile bu durumun düzeltildiği gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2006). Tang ve ark.'nın yaptığı deneysel bir çalışmaya göre farelere 5 gün boyunca intraperitoneal olarak formaldehit uygulanması sonucunda testis doku MDA değerlerinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir (Tang ve ark., 2003). Ayrıca Zararsız ve ark.'nın yaptığı bazı deneysel çalışmalarda formaldehit uygulanması sonucu dokularda oksidatif hasar olduğu gözlenmiştir (Zararsız ve ark., 2006). Yaptığımız bu çalışmanın doku MDA verileri Zhou ve ark. ile Tang ve ark.'nın ve Zararsız ve ark.'nın belirttiği sonuçlar ile paralel olduğu görülmüştür. Ancak sadece serum MDA analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olmadığı görülmüştür.

El-Alfy ve ark.'nın yaptığı araştırmaya göre üzüm çekirdeği uygulanmasının pankreas dokusunda artan MDA ve nitrit/nitrat düzeylerini sırasıyla 48 ve 48/72 saat sonra azalttığı görülmüştür (El-Alfy ve ark., 2005). Sato ve ark.'nın yaptığı bir araştırmaya göre üzüm çekirdeği ekstresi verilen grupta iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının (dp,dp/dtmax) ve aort kan akımının düzeldiği; bununla birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı kullanılan grupta CK ve MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir (Sato ve ark., 1999). Dulundu ve ark.'nın deneysel olarak safra kesesi tıkanıklığı oluşturulmuş sıçanlara 28 gün boyunca 50 mg/kg oral üzüm çekirdeği ekstraktı verilmesi, azalan plazma antioksidan kapasitesini ve karaciğer GSH düzeyini arttırdığı, artan karaciğer MDA ve MPO aktivitelerini ise azalttığı görülmüştür (Dulundu ve ark., 2007). Sehirli ve ark.'nın yaptığı deneysel bir çalışmada, sıçanlarda karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarından 15 gün önce ve sonra oral olarak uygulanan 50 mg/kg üzüm çekirdeği ekstraktı, iskemik hasar sonrası yükselen karaciğer MDA seviyesini azaltırken, karaciğer GSH seviyesini arttırmıştır (Sehirli ve ark., 2008). Yapmış olduğumuz çalışmada da formaldehit ile birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı verilen gruba ait dokulara ait MDA değerlerinde yukarıda belirtilen

çalışmalarla uyumlu olacak şekilde MDA düzeylerinde bir azalma olduğu görülmüştür.

Deneysel olarak yapılmış olan bir çalışmada, formaldehit maruziyeti sonrasında morfolojik olarak sıçanların testislerinde farklılıklar gözlenmiştir (Chowdhury ve ark., 1992; Sarsılmaz ve ark., 1999; Ozen ve ark., 2005; Zhou ve ark., 2006; Tang ve ark., 2003). Zhou ve ark.'nın yaptığı deneysel bir çalışmada 2 hafta boyunca formaldehit inhalasyonu sonrasında seminifer tubüllerde atrofi olduğu görülmüştür (Zhou ve ark., 2006). Özen ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmaya göre formaldehit maruziyetinin testis ağırlıkları ve seminifer tubül çaplarında azalma meydana getirdiği belirtilmiştir (Sarsılmaz ve ark., 1999; Ozen ve ark., 2005). Benzer şekilde, deneysel olarak yapılan başka çalışmalarda, formaldehitin sperm sayıları ve miktarında azalma olduğu görülmüştür (Chowdhury ve ark., 1992; Zhou ve ark., 2006; Tang ve ark., 2003). Çalışmamızda da yapılan bu çalışmalar ile uyumlu sonuçlar ortaya çıkmış ve formaldehit maruziyetiyle testis hücrelerindeki interstisyel ödemin arttığı, tubül lümenlerinin genişlediği ve tubüllerdeki germ hücreleri ile spermatazoa sayısında ve Leydig hücrelerinde azalma olduğu görülmüştür.

Üzüm çekirdeği, içeriğindeki fenolik bileşikler, tanenler, kateşin, kumarinler ve gallik asit esterlerinin antimikrobiyal etkiye sahiptirler (Cowan, 1999).

Renaud ve Lorgeril'in yapmış olduğu araştırmalara göre yüksek antioksidan durumunun düşük dejeneratif hastalık riskiyle ilgili olduğu ortaya çıkarılmıştır (Renaud ve Lorgeril, 1992). Üzüm çekirdeği ekstraktının biyoyararlanımının fazla olması nedeniyle çeşitli kimyasallar, çevresel faktörler ve ilaçların neden olduğu hedef organ toksikasyonlarına karşı etkili olmaktadır. Sato ve ark.'nın yapmış olduğu deneysel çalışmaya göre; üzüm çekirdeği ekstresi verilen grupta iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının (dp,dp/dtmax) ve aort kan akımının düzeldiği; bununla birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı kullanılan grupta CK ve MDA düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu belirtilmiştir (Sato ve ark., 1999).

Gerçekleştirmiş olduğumuz bu çalışmamızda da Sato ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmayla paralel olarak, serum ve dokulara ait MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, formaldehit maruziyetiyle birlikte üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanan sıçanlara ait testis dokusundaki SOD ve TAS enzim düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmadığı; testosteron değerinin ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı; MDA seviyelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Ayrıca histopatolojik olarak yaptığımız analizlerde, formaldehit ile meydana gelen patolojik hasarın, üzüm çekirdeği ekstraktı uygulanmasıyla gerilediği tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sıçanlar üzerinde biyokimyasal ve histopatolojik düzeylerde yaptığımız bu araştırma sonuçlarına göre; formaldehite maruz kalan testis dokusunun antioksidan savunma sistemini bozduğu ve dolayısıyla oksidatif hasara yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, oluşan oksidatif hasara bağlı olarak testis dokularına ait histopatolojik değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir.

Formaldehitin bu zararlı etkilerine karşı vermiş olduğumuz üzüm çekirdeği ekstraktı ile oksidatif hasarı gösteren MDA değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmasına rağmen serum ve dokulara ait SOD, TAS ve Testosteron değerlerinde anlamlı bir düzelme görülmemiştir. Testosteron değeri ise istatistiksel olarak sadece kontrol grubu ile üzüm çekirdeği grupları arasında anlamlı çıkmıştır.

Histopatolojik değişikliklere baktığımızda formaldehite maruz kalan gruba karşılık üzüm çekirdeği ile tedavi edilen grupta interstisyel ödemin ve seminifer tubüllerdeki genişlemenin azaldığı, germ hücre sayısının ise kontrol grubuna yakın bir hale geldiği, Leydig hücreleri ve spermatazoa sayısında artma görülmüştür.

Bu sonuçlara göre; formaldehitin testis dokusunda oluşturduğu zararın azaltılabilmesi için üzüm çekirdeği ekstraktının kullanılabileceğini göstermiştir.

Yapılan bu çalışmalar sonucunda; biyokimyasal parametrelerden olan TAS, SOD ve Testosteron sonuçların daha anlamlı çıkabilmesi için araştırmanın daha uzun sürede ve daha çok deney hayvanı kullanılması önerilebilir. Ayrıca çok sık kullanım alanı olan formaldehitin, minimal dozlarda bile kullanımı sonucunda önemli hasarlara neden olması sebebiyle, kullanım alanlarının kısıtlanarak, formaldehitin kullanım alanı ile ilgili koruyucu önlemlerin alınması ve güçlü bir antioksidan olan üzüm çekirdeği ekstraktı ile ilgili daha çok çalışmanın yapılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

Affairs CoS. Formaldehyde. *Jama*, 1989: 261:1183-7.

Agner, T., Flyvholm, MA., Menne, T. Formaldehyde allergy: A follow-up study. *American Journal of Contact Dermatitis*, 1999: 10, 12–17.

Ahn J, Grün IU, Mustapha A. Antimicrobial and antioxidant activities of natural extracts in vitro and in ground beef. *J Food Prot*, 2004: 67(1): 148–155.

Akbar-Khanzadeh F, Vaquerano MU, Akbar-Khanzadeh 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.

Alexandersson, R. ve Hedenstierna, G. Pulmonary function in wood workers exposed to formaldehyde: A prospective study. *Archives of Enviromental Health*, 1989: 44, 5-11.

Arıncı K., Elhan A. *Anatomi*. Güneş Kitabevi Ltd. Sti., Ankara, 1995.

Arıncı K., Elhan A. *Anatomi*. 3. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 2001.

Arts JHE, Rennen MAJ, de Heer C. Inhaled formaldehyde: Evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006: 44: 144–160.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Formaldehyde. Atlanta, GA: Agency fir Toxic Substances and Disease Registry. Available: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp111.html>, 1999.

Auerbach C, Moutschen-Dahmen M, Moutschen J. Genetic and cytogenetical effects of formaldehyde and related compounds. *Mutat Res*, 1977: 39:317-361.

Balu M, Sangeetha P, Haripriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett*, 2005a: 383:295-300.

Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Age-related oxidative protein damages in centralnervous system of rats: modulatory role of grape seed extract. *Int J Dev Neurosci*, 2005b: 23:501- 7.

Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Modulatory role of grape seed extract on agerelated oxidative DNA damage in central nervous system of rats. *Brain Res Bull*, 2006: 68:469-73.

Bartone N.F., Grieco R.V., Her B.S. Jr. Corrosive gastritis due to ingestion of formaldehyde:without esophageal impairment. *JAMA*, 1968: 203, 50-1.

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.

Bigazzi PE. Autoimmunity induced by chemicals. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1988: 26:125-156.

Blair A, Stewart PA, Hoover RN. Mortality from lung cancer among workers employed in formaldehyde industries. *Am J Ind Med*, 1990: 17: 683-699.

Burkhart, K.K., Kulig, K.W. ve McMartin, K.E. Formate levels following a formalin ingestion. *Veterinary and Human Toxicology*, 1990: 32, 135-137.

Canbilen A, Sezen S, Avunduk MC, Con NE. Formaldehit ve toksik etkileri. *Genel Tıp Derg*, 1999: 9:33-9.

Chang, J.C.F., Gross, E.A., Swenberg, J.A. Barrow, C.S. Nasal cavity deposition, histopathology, and cell proliferation after single or repeated formaldehyde exposure in B6C3F1 mice and F-344 rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1983: 68, 161-176.

Chowdhury A.R., Gautam A.K., Patel K.G., Trivedi H.S. Steroidogenic inhibition in testicular tissue of formaldehyde exposed rats. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1992: 36, 162-68.

Clark RP. Formaldehyde in pathology departments. *J Clin Pathol* 1983: 36:839-846.

Collins, JJ., Ness, R., Tyl, RW., Krivanek, N., Esmen, NA., Hall, TA. A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2001: 34, 17-34.

Cowan MM. Plant products as antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*, 1999: 12(4):564- 582.

Craft T.R., Bermudez E., Skopek T.R. Formaldehyde mutagenesis and formation of DNA-protein crosslinks in human lymphoblasts in vitro. *Mutat Res Jan*, 1987: 176, 147-55.

Çelik H.H., Sargon M.F., Çelik M.H., Uslu S.S., Çelik T.H. A review of the health effects of formaldehyde toxicity. *Morfoloji Dergisi*, 2001: 9, 49-52.

Çöven N. Prenatal ve postnatal dönemdeki ratlarda testisin histogenezisi üzerinde ısıık mikrobik çalışmaları. Doktora Tezi, Elazığ, 1994.

Dinsdale, D., Riley, R.A. ve Verschoyle, R.D. Pulmonary cytochrome P450 in rats exposed to formaldehyde vapor. *Environmental Resarch*, 1993: 62, 19-27.

Dulundu E, Ozel Y, Topaloglu U, Toklu H, Ercan F, Gedik N, Sener G. Grape seed extract reduces oxidative stress and fibrosis in experimental biliary obstruction. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007; 22:885-92.

Eels, J.T., McMartin, K.E., Black, K. Virayotha, V., Tisdell, R.H., Tephyl, T.R., Formaldehyde poisoning: Rapid metabolism to formic acid. *Journal of the American Medical Association*, 1981; 246:1237-1238.

El-Alfy AT, Ahmed AA, Fatani AJ. Protective effect of red grape seeds proanthocyanidins against induction of diabetes by alloxan in rats. *Pharmacol Res*, 2005; 52:264-70. Erkoçak A. *Özel Histoloji*. Ankara Ajans Türk Basımevi, 1973.

Erkoçak A. *Özel Histoloji*. Ankara Ajans Türk Basımevi, 1973.

Fawcett D.W. A textbook of histology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.

Feldman M. Reaction of nucleic acids and nucleoproteins with formaldehyde. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 1973; 13, 1-49.

Feron V.J., Till H.P., de Vriger F., Woutersen R.A., Cassee F.R., van Bladeren P.J. Aldehydes: Occurance carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mut Res*, 1991:259, 363-85.

Formaldehyde Sampling of FEMA Temporary-Housing Trailers. Erişim:18 Temmuz 2012
http://www.atsdr.cdc.gov/substances/formaldehyde/pdfs/revised_formaldehyde_report_1007.pdf

Freestone, J. ve Bentley, A. Case of formaldeyde poisoning. *British Journal of Pharmacy Practice*, 1989; 11, 20-21.

Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of histology*. USA, WB Saunders, 2001.

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.

Habert R., Veniard B., Brignaschi P., Gangnerau M.N., Picon R. Absence of development of late steroidogenic lesions in rat testis during the end of fetal life. *Arch Androl*, 1989; 22, 41-48.

Hall JE, Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia. Elsevier, 2006.

Halperin W.E., Goodman M., Stayner L., Elliot L.J., Keenlyside R.A., Landrigan P.J. Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *JAMA*, 1983; 249, 510-16.

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.

Heck H., Casanova M. Ve Starr, T.B. Formaldehyde toxicity – new understanding. *Critical Reviews in Toxicology*, 1990: 20, 397-426.

Heck H., Casanova M., Dodd PB., Schachter EN., Witek TJ., Tosun T., Formaldehyde (CH₂O) concentrations in the blood of humans and Fischer-344 rats exposed to CH₂O under controlled conditions. *Am Ind Hyg Assoc J*, 1985: 46:1-3.

Heim, K.E., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2002: 13, 572–584.

Hendrick DJ, Lane DJ. Occupational formalin asthma. *Br J Ind Med*, 1977: 34:11-18.

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.

HSDB. Hazardous Substance Data Bank. National Library of Medicine. Bethesda, MD: National Toxicology Information Program, 1995. Erişim: 2015.

<http://spina.pro/anatomy/vnutrennosti/zhelezy/polovye-zhelezy.php>

IARC: International Agency For Research On Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 88. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-*tert*-Butoxy-2-propanol. Erişim: 18 Temmuz 2012

<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol88/volume88.pdf>.

Imbus HR. Clinical evaluation of patients with complaints related to formaldehyde exposure. *J Allergy Clin Immunol*, 1985: 76:831-840.

IPCS. The International Programme on Chemical Safety. Concise International Chemical Assessment Document (CICADS), 2002: 40.

<http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad40.htm>

IPCS. The International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria Monographs; Formaldehyde, 1989.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc89.htm>

Iversen, O.H. Formaldehyde and skin tumorigenesis in Sencar mice. *Environment International*, 1988: 14, 23-28.

Iwasaki Y, Matsui T, Arakawa Y. The protective and hormonal effects of proanthocyanidin against gastric mucosal injury in Wistar rats. *J Gastroenterol*, 2004: 39:831-837.

Jost A, Magre S, Agelopoulou R. Early stages of testicular differentiation in the rat. *Hum Genet* 1981; 58: 59–63.

Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. (Çeviri editörü; Prof. Dr. Yener Aytekin). İstanbul: Nobel Kitabevi, 2003.

Kar P, Laight D, Shaw KM, Cummings MH. Flavonoid-rich grape seed extracts: A new approach in high cardiovascular risk patients? *Int J Clin Pract*, 2006: 60:1484-92.

Kaya S. Beseri hekimlikte kullanılan tıbbi bitkiler: Üzüm. Tıbbi botanik ve tıbbi bitkiler. Medisan Yayınevi. Ankara, 2008: 239.

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.

Khanna S, Venojarvi M, Roy S, Sharma N, Trikha P, Bagchi D, Bagchi M, Sen CK. Dermal wound healing properties of redox-active grape seed proanthocyanidins. *Free Radic Biol Med*, 2002: 33(8): 1089–1096.

Kilburn, K.H., Warshaw, R., Boylen, C.T., Johnson, S-J.S., Seidman, B., Sinclair, R., Takaro, T.Jr. Pulmonary and neurobehavioral effects of formaldehyde exposure. *Arciheves of Environmental Health*, 1985: 40, 254-260.

Kilburn, KH., Warshaw, R., Thornton, JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Archives of Environmental Health*, 1987: 42, 117-120.

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.

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.

Kocchar, R., Nanda, V., Nagi, B. Mehta S.K.,. Formaldehyde-induced corrosive gastric cicatriaziton: Case reprot. *Human Toxicology*, 1986: 5, 381-382.

Kramer A, Pitten F.A., Freundt K.J., Andenmatten R. Risk-benefit evaluation of formaldehyde as a disinfectant and antiseptic. *Hyg Med*, 1996: 10, 536-57.

Kriebel D., Myers D., Cheng M., Woskie S., Cocanour B. Short term effect of formaldehyde on peak expiratory flow and irritant symptoms. *Arch Environ Health*, 2001: 56, 11-18.

Kriebel D, Sama SR, Cocanour B. Reversible pulmonary responses to formaldehyde. *Am Rev Respir Dis*, 1993: 148:1509-15.

Krootila, K., Uusitalo, H., Lehtosalo, J.I., Palkama, A. Effect of topical chemical irritation on the bloodaqueous barrier of the right eye. *Ophthalmic Reserach*, 1986: 18, 248-252.

Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R., Green, D., Chatham, M.D. Formaldehyde dose-response in healthy nonsmokers. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 1987: 37, 919-924.

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.

Kuran O. Sistemantik Anatomi. 3. Baskı, İstanbul: Filiz Kitabevi, 1993.

Lee HK, Alarie Y, Karol MH. Induction of formaldehyde sensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984: 75:147-155.

Leeson T.S., Leeson C.R., Paparo A.A. Text / Atlas of Histology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1988.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Randall RJ. Protein measurement with Folin Phenol reagent. *J Biol Chem*, 1951: 193:265-75.

Malek FA, Möritz KU, Fanghanel J. A study on the effect of inhalative formaldehyde exposure on water labyrinth test performance in rats. *Ann Anat* 2003: 185: 277–285.

Maurice, F., Rivory, J.P., Larsson, P.H., Johansson, S.G., Bousquet, J. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1986: 77, 594-597.

Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Erdal S, Esmen NA. Work in the metal industry and nasopharyngeal cancer mortality among formaldehyde-exposed workers. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2007: 48: 308–319.

Monteiro Riviere N.A., Popp J.A. Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol*, 1986: 6, 251-62.

Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human, clinically oriented embriyology. 5 th ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1993.

Moreno DA, Ilic N, Poulev A, Brasaemle DL, Fried SK, Raskin I. Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. *Nutrition*, 2003: 19(10): 876–879.

Morgan, K.T., Jiang, X.Z., Starr, T.B. ve Kerns, W.D. More precise localization of nasal tumors associated with chronic exposure of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1986b: 82, 264-271.

Morgan K.T., Patterson D.L., Gross E.A. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1986a: 82, 1-13.

Neri, M., Bonassi, S., Knudsen, L.E., Sram, R.J., Holland N., Ugolini, D. ve Merlo, D.F. Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues. *Mutation Research*, 2006: 612 (1), 1-13.

Nethercott, J.R. ve Holness, D.L. Contact dermatitis in funeral service workers. *Contact dermatitis*, 1988: 18,263-267.

Occupational Safety and Administration. Preliminary assessment on the health effects of formaldehyde. *Occup Safety and Health Rep*, 1984;14:476-483.

Ödar İ.V. *Anatomi*. Hacettepe Tas Kitapçılık Ltd. Sti., Ankara, 1986.

Orsière, T., Sari-Minodier, I., Iarmarcovai, G. ve Botta, A. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutation Research*, 2006: 605 (1-2), 30-41.

Özen O.A., Akpolat N., Songur A., Kus, I., Zararsiz, I., Ozacmak, V.H., Sarsilmaz, M. Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicology and Industrial Health*, 2005: 21, 249-54.

Özen O.A., Sarsilmaz M. Solunan havadaki formaldehit toksisitesi ve alınması gereken önlemler. *Fırat Tıp Dergisi*, 2000: 2, 13-19.

Perkins JL, Kimbrough JD. Formaldehyde exposure in a gross anatomy laboratory. *J Occup Med*, 1985: 27:813-815.

Peterson, J., Dwyer, J. Flavonoids, dietary occurrence and biochemical activity. *Nutrition Research*, 1998: 18 (12), 1995-2018.

Pruess HG, Motamarry S, Echard B. Chromium, zinc and grape seed extract (flavonoids) can overcome age-related increases in SBP of normotensive rats. *J Am Coll Nut*, 1997: 16: 481.

Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992: 339:1523-6.

Restani P., Galli C.L. Oral toxicity of formaldehyde and its derivatives. *Crit Rev Toxicol*, 1991: 21, 315-28.

Ross M.H, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology. A Text and Atlas*. 3 rd., Baltimore: Williams&Wilkins, 1995.

Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Başaklar AC (çeviri editörü). 9. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005.

Sagdic O, Ekici L. Phenolic compounds and bioactivities of grape (*Vitis vinifera*) and its seed. *Journal of Hasad Food*, 2005: 21 (244) 30–34.

Sarsılmaz M., Özen O.A., Akpolat N., Kus İ., Songur A. Subakut dönemde solunan formaldehitin sıçanların Leydig hücreleri üzerindeki histopatolojik etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1999: 13, 37-40.

Sato M, Maulik G, Ray PS, Bagchi D, Das DK. Cardioprotective effects of grape seed proanthocyanidin against ischemic reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 1999: 31(6):1289–1297.

Schacter, E.N., Witek, Jr.T.J., Tosun, T. A study of respiratory effects from exposure to 2 ppm formaldehyde in health subjects. *Archives of Environmental Health*, 1986: 41, 229-239.

Sehirli O, Ozel Y, Dulundu E, Topaloglu U, Ercan F, Sener G. Grape seed extract treatment reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Phytother Res*, 2008: 22:43-8.

Shaham, J., Gurvich, R. ve Kaufman, Z. Sister chromatid Exchange in pathology staff occupationally exposed to formaldehyde. *Mutation Research*, 2002: 524, 115-123.

Shahidi, F., Naczki, M. *Phenolics in Food and Nutraceuticals*, CRC Press LLC, ABD, 2003: 1-14.

Sherwani R, Siddiqui RA, Khan KM, Sharma SC. Nasal Mucosa changes in students exposed to formaldehyde vapour. *Indian journal of Otolaryngology and Head and neck Surgery*, 2002: 54:18-19.

Shi, H., Noguchi, N., Niki, E. Introducing Natural Antioxidants. *In Antioxidants in Food, Practical Applications, Edited by J. Pokorny, N. Anishlieva, M. Gordon, CRC Press LLC, Boca Raton*, pp, 2001: 147-158.

Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *J Med Food*, 2003: Winter;6(4): 291–299.

Sivam, G. Analysis of Flavonoids. *In Methods of Analysis for Functional Foods and Nutraceuticals, Edited by W.J. Hurst, CRC Press, LLC, Boca Raton*, 2002: 34p.

Smalky K., Schor E. Environmental hazard, gross anatomy. *N Engl J Med*, 1984: 310, 531-32.

Smith A.E. Formaldehyde. *Occup Med*, 1992: 42, 83-88.

Songur A., Akpolat N., Kus I., Ozen O.A., Zararsiz I., Sarsilmaz M. The effects of the inhaled formaldehyde during the early postnatal period in the hippocampus of rats: a morphological and immunohistochemical study. *Neurosci Res Commun*, 2003: 33, 168-78.

Souquet JM, Cheynier V, Brossaud F, Moutounet M. Polymeric proanthocyanidins from grape skins. *Phytochemistry*, 1996: 43(2); 509–512.

Soyer Y, Koca N, Karadeniz F. Organic acid profile of Turkish white grapes and grape juices. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2003: 16 (5): 629–636

Stroup N.E., Blair A., Erikson G.E. Brain cancer and other causes of deaths in anatomists. *J Natl Cancer Inst*, 1986: 77, 1217-24

Strubelt, O., Brasch, H., Pentz, R. Younes, M. Experimental studies on the acute cardiovascular toxicity of formalin and its antidotal treatment. *Journal of Toxicology-Clinical Toxicology*, 1990: 28, 221-233.

Swenberg, J.A., Kerns, W.D., Mitchell, R.I., Gralla, E.J., Pavkov, K.L. Induction of squamous cell carcinomas of the rat nasal cavity by inhalation exposure to formaldehyde vapor. *Cancer Research*, 1980: 40, 3398-3402.

Tang M., Xie Y., Yi Y., Wang W. Effects of formaldehyde on germ cells of male mice. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2003: 32, 544-48.

Tanyolaç A. Özel Histoloji. 3. Baskı, Ankara: Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti., 1993.

Taskinen H., Kyyronen P., Hemminki K., Hoikkala M., Lajunen K., Lindbohm M.L. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med*, 1994: 36, 311-19.

The Perspective. Erişim:10 Temmuz 2012,
<http://www.theperspective.org/formaldehyde.html>

Thrasher J.D., Kilburn K.H. Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde. *Archives of Environmental Health*, 2001: 56, 300-11.

Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J., Hollanders V.H., Falke H.E., Clary J.J. Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food Chem Toxicol*, 1989: 27, 77-87.

Trainer T.D. Histology of the normal testis. *Am J Surg Pathol*, 1987: 11, 797-809.

Usanmaz S. Farelerde akut ve subakut formaldehit maruziyetinin nörotoksik etkileri. Doktora Tezi, Ankara, 2000.

Vargova, M., Janota, S., Karelova, J., Barancokova, M., Sulcova, M., Kubova, J. Analysis of the health risk of occupational exposure to formaldehyde using biological markers. *Analisis*, 1992: 20:451-454.

Vargova, M., Wagnerova, J., Liskova, A., Jakubovsky, J., Gajdova, M., Stolcova, E., Kubova, J., Tulinska, J., Stenclova, R. Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. *Drug Chem Toxicol*, 1993: 16:255-275.

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.

Vural G. Formaldehit soluyan sıçanlarda görülen histopatolojik degisiklikler. *Türk Patoloji Dergisi*, 1993: 9, 42-47.

Wahlberg, J.E. Measurement of skin-fold thickness in the guinea pig. Assesment of edemainducing capacity of cutting fluids, acids, alkalis, formalin and dimethyl sulfoxide. *Contact Dermatitis*, 1993: 28, 141-145.

Walker JF, Formaldehyde. 3rd ed., Reinhold, Newyork, 1964.

WHO Regional Office for Europe. Formaldehyde. Denmark: WHO Regional Office for Europe, 2001.

WHO. World Health Organization. Formaldehyde: Environmental Health Criteria. Geneva, World Health Organization, 1989.

Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F., Otterbein, E.S. The Merck index. (10th Edition). Rahway, NJ: Merck & Co., Inc, 1983.

Witek, T.J., Schacter, E.N., Tosun, T., Leaderer, B.P. An evaluation of respiratory effects following exposure to 2.0 ppm formaldehyde in asthmatics: Lung function symptoms, airway reactivity. *Archieves of Enviromental Health*, 1987: 42, 230-237.

Witek, T.J., Schacter, E.N., Tosun, T., Leaderer, B.P. Controlled human studies on the pulmonary effects of indoor air pollution: Experiences with sulfur dioxide and formaldehyde. *Enviromental International*, 1986: 12, 129-135.

Woutersen, R.A., Appelman, L.M., Wilmer, J.W., Falke, H.E., Feron, V.J. Subchronic (13-week) inhalation toxicity study of formaldehyde in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 1987: 7, 43-49.

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.

Yılmaz Y ve Toledo RT. Health aspects of functional grape seed constituents Trends in Food Science & Technology, 2004: 15(9) :422–433.

Yoshioka T., Kawada K., Shimada T.: Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against active oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*, 1979: 135, 372-376.

Zararsiz I., Kus I., Akpolat N., Songur A., Ogeturk M., Sarsilmaz M. Protective effects of omega-3 essential fatty acids against formaldehydeinduced neuronal damage in prefrontal cortex of rats. *Cell Biochem. Funct*, 2006: 24, 237-44.

Zhou, D., Qiu, D.S., Zhang, J., Tian, H. Ve Wang, H-X. The protective effects of vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in the testes of adult rats. *Asian Journal of Andrology*, 2006: 8 (5), 584-588.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Gülşah AŞIK
Doğum tarihi	: 25.06.1987
Doğum yeri	: Hınız
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Çağış Yerleşkesi Altıeylül / Balıkesir
Tel	: 0 507 486 09 25
E-mail	: gulsah8725@hotmail.com
EĞİTİM BİLGİLERİ	
Lise	: Balıkesir Muharrem Hasbi Lisesi (Y.D.A.L.) (2005)
Lisans	: Dumlupınar Üniversitesi, Sağlık Yüksek Okulu, Hemşirelik Bölümü (2005-2009)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı (2012- 2016)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta derecede (Balıkesir Üni. İngilizce Sınavı: 63, Ocak 2012)



Sayı : B.30.2.ÇAÜ.0.05.06- 050.04- 71
Konu : Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı

29/05/2013

HAYVAN DENEYLERİ ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ :30.05.2013
TOPLANTI SAYISI :2013/05
DOSYA KAYIT NUMARASI :2013/17
KARAR NUMARASI :2013/05-08
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR : Yük. Lis. Öğr. Gülşah AŞIK
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI :Wistar –Albino cinsi rat- 30 adet

Yrd. Doç. Dr. Mehmet CAN, tarafından Etik Kurulumuza sunulan "Formaldehit Maruziyeti Sonucu Sıçan Testislerinde Oluşan Morfolojik Değişiklikler Üzerine Üzüm Çekirdeği Ekstratının (Vitis vinifera) Koruyucu Etkisi" başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenecek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Bülen GÜNDÜZ
Başkan

Doç. Dr. Akın PALA
Üye

Doç. Dr. Mustafa SAÇAR
Üye

Doç. Dr. Mustafa DENİZ
Üye

Doç. Dr. Sebahattin ERGUN
Üye

Doç. Dr. Emine COŞAR
Üye
(Mazeretli)

Yrd. Doç. Dr. Ahmet UZATICI
Üye
(Mazeretli)

Yrd. Doç. Dr. Neslihan DEMİR
Üye

Ecz. Zerrin GÜMÜŞ
Sivil Üye

Erdoğan GÜRSEL
Sivil Üye
(Mazeretli)