

BOYA VE SOLVENTLERLE ÇALIŞANLARDA İMMUNGLOBÜLİN DÜZEYLERİ VE GENETİK DEĞERLENDİRME*

Dr.Yıldız Pekşen**

Dr.Gülşen Ökten***

Dr.Cihat Dündar****

ÖZET

Eylül 1988 tarihinde Samsun ili Sanayii Sitesi'nde oto ve mobilya boyama işinde çalışan toplam 88 işçide, çalışma koşullarından kaynaklanan etkilenmeyi değerlendirmek amacıyla, Ig düzeyleri ve genetik yapıdaki değişimler incelenerek, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslandı.

Araştırma verilerine göre, kontrol grubuna oranla IgM ortalamasının her iki çalışma grubunda ($p < 0.05$), IgA ortalamasının ise yalnızca oto boyacılarında yüksek olduğu görüldü ($p < 0.05$). IgG ortalaması ise kontrol grubu ile çalışma grupları arasında, farklılık göstermedi ($p > 0.05$).

Çalışma grubundaki Ig düzeyleri yüksek olan 20 kişide yapılan genetik çalışmada 3 (%15) olguda dengeli translokasyon saptandı.

Elde edilen veriler, oto ve mobilya boya işinde çalışmanın, kişilerin sağlıklarını etkilediğini ancak bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ve koruyucu önlemlere gereksinim olduğunu düşündürmektedir.

SUMMARY

IMMUN GLOBULIN LEVELS AND GENETIC EXAMINATION IN CAR AND FURNITURE PAINTERS

In September 1988, a total of 88 Car and Furniter painters who

* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Halk Sağlığı, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doçenti.

*** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Doçenti.

**** Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

work at the industrial region in Samsun, were studied to evaluate the effects of conditional status of working places. Ig levels and the damages of genetic structures were examined. The results were compared with healthy persons which were chosen as control group.

According to the results, IgM levels of painters were higher than control group ($p < 0.05$). The mean of IgA levels were high in only car painters ($p < 0.05$). IgG levels were not different statistically from control groups ($p > 0.05$).

20 subjects who had high Ig levels, were analyzed by genetic examination. In 3 cases (%15), balanced translocation were found.

The results showed that the working with car and furniture painting affected health. But it was suggested that wide researches should be done and protect the persons from these agents.

Key words: Paint, solvent, balanced translocation.

Anahtar kelimeler: Boya, solvent, dengeli translokasyon.

Metaller, insektisidler, petrol ürünleri ve benzeri kimyasal maddelerle uğraşan bireylerde, bu ürünlerle karşılaşma sonucu çeşitli sağlık bozulmaları ve meslek hastalıklarının ortaya çıktığı; boya maddeleriyle oluşan deri ve solunum sistemi hastalıklarına sıklıkla rastlandığı ve ortaya çıkan patolojilerin çoğunda da immunglobülinlerin (Ig) yükseldiği bilinmektedir¹⁻⁷.

Ig'ler B lenfositlerce yapılan ve humoral bağışıklıkta rol alan, belirli antijen ya da haptenlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapısında maddelerdir. Bilinen başlıca insan Ig'leri G,A,M,D ve E'dir⁸⁻¹⁰.

Serumda %80 oranında bulunan IgG'nin yarı ömrü 18-23 gündür. Bakteriyel toksinleri nötralize eden ve kompleman fiksasyonu yapabilen IgG'nin normal erişkin serum düzeyi 800-1800 mg/dl'dir.

IgA, serumda %13 oranında bulunup, yarı ömrü 6 gündür. Serumda, tükürükte, gözyaşında, kolostrumda, intestinal ve bronşiyal sekresyonlarda bulunur. Toksinleri bağlar, ancak kompleman fiksasyonu yapamaz. Normal erişkin serum düzeyi 90-450 mg/dl'dir.

IgM, enfeksiyonlar karşısında ilk yükselen Ig olup, yarı ömrü 5 gündür. Kompleman oluşumunda ve bakteriolizde rol oynar. Normal erişkin serum düzeyi 60-250 mg/dl'dir¹¹.

Birçok kimyasal maddenin ve özellikle petrol ürünlerinin immünopa-

toloji yanısıra mutajenik, teratojenik ve karsinojenik aktiviteye sahip olduğu bilinmektedir¹². Bunların insanlarda genetik yapıya olan etkisi, herediter metabolik hastalıklar ve kromozomal yapıya olan etkiler olmak üzere iki şekilde ortaya çıkar. Kromozomal yapıya olan etkiler de sıklıkla aberasyonlar ve kırıklardır¹³.

Oto ve mobilya boyama işinde çalışanlarda boyadaki kimyasal ajanlara karşı masif etkilenim olduğu bilinmektedir^{1-7,14,15}.

Bu araştırma; Samsun ili Sanayi Sitesi'nde çalışan 62'si mobilya, 26'si oto boyacısı olan toplam 88 işçide boya ve solventlerin IgG, IgA ve IgM düzeylerine etkisini saptamak ve aralarından rastgele örneklem yöntemiyle seçilen, yüksek Ig düzeylerine sahip 20 işçide de kromozomal etkilenim olup olmadığını göstermek amacıyla yapıldı.

MATERYAL VE METOD

Eylül 1988 tarihinde yapılan araştırmaya çalışma grubu olarak Samsun ili Sanayii Sitesi'nde oto ve mobilya boyama işinde çalışan toplam 88 işçi alındı. İşçilerin yaşı, çalışma süreleri, yakınma ve öykülerine ilişkin bilgiler önceden hazırlanmış anket formu ile elde edildikten sonra, fizik muayeneleri yapıldı.

Kontrol grubu, boya ve solventler ya da diğer kimyasal ürünlerle mesleki olarak direkt ilişkisi olmayan son altı ay içinde radyografik olarak herhangi bir tetkik yaptırmamış, araştırma sırasında akut ya da kronik bir enfeksiyon hastalığı saptanmayan 88 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Ig analizleri için çalışma ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden 5'er cc. alınan venöz kan santrifüj edilerek serumlarına ayrılıp, polistern tüplere aktarıldı. Bu serumlar -20°C'de analiz gününe dek saklandı. Analizler, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında "Technicon RA-1000" model otoanalizör ile "Kallestad Endoplate Test" kiti kullanılarak türbidimetri yöntemiyle çalışıldı.

Genetik çalışma için, iç yüzeyi heparinle yıkanmış steril enjektörlerle alınan periferik kan kullanıldı. 80 ml. McCoy besiyeri, 20 ml. Fetal Calf Serum ve 2 ml. Fitohemaglutinin-M içeren karışım %7.5 NaHCO₃ ilavesiyle pH 7.2'ye ayarlanarak şişelere dağıtıldıktan sonra dondurularak saklandı. Bu besiyeri eritildikten sonra iki şişeye 0.4 ml. kan konularak 37°C etüvde 72 saat bekletildi. Moorhead yöntemiyle sonlandırılan kültürlerden soğuk ve ıslak lamalar üzerine pastör pipetiyle yayma hazırlandı. %4'lük tamponlu Giemsa çözeltisi ile boyanıp, lamellenerek kodlandı.

Güzel dağılmış ve iyi boya almış plaklar 10X büyütme objektifi ile seçilerek, metafazlar immersiyonda gözlendi. Gerekliğinde karışık metafazlardan fotoğraf çekilerek karyotipler hazırlandı. Anormal

karyotip saptanan olgular için yeniden kültür ve tripsin-giemsas ile bantlama yapıldı. Kromozom analizleri için her bireyin preparatından 50'şer metafaz sayılarak modal kromozom sayısı, cinsiyet, kuruluşu, sayı ve şekil düzensizlikleri incelendi. Gap, kromozom kırığı ve kromatid kırıklarının tümü kromozom kırığı olarak kabul edildi. Kırık sayıları, % kırık/metafaz olarak hesaplandı.

Çalışma kapsamına alınan olgulardan, oto boyacıları Grup I, mobilya boyacıları Grup II; genetik çalışma için rastgele örneklem yöntemiyle çalışma grubu içinden seçilen 10 oto boyacısı Grup III, 10 mobilya boyacısı da Grup IV olarak adlandırıldı. Her çalışma grubu için eşit sayıda kontrol grupları oluşturuldu.

BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 88 işçiden 26 (%29.6)'sı oto boyacısı (Grup I) olup yaş ortalaması 31.2 ± 1.6 (%70.4)'sı mobilya boyacısı (Grup II) olup, yaş ortalaması 28.9 ± 1.1 idi. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Yaş ortalaması 30.4 ± 1.4 olan kontrol grubunun her iki çalışma grubundan yaşa göre istatistiksel bir farklılığı yoktu ($p > 0.05$).

Çalışma süreleri ortalaması ile Grup I'de 15.3 ± 1.0 , Grup II'de 16.8 ± 1.5 yıl olup, çalışma süreleri arasında da istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Düzenlenen anket formu ile yakınmaları sorulduğunda 88 işçiden 24 (%27.3)'ünün herhangi bir yakınmasının olmadığı, 64 (%72.7)'ünün ise bir veya birden fazla yakınması olduğu saptandı (Tablo I). Her iki çalışma grubunda da yakınma türlerine göre saptanan yüzdeler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo I : Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Yakınmalarının Meslek Gruplarına Göre Dağılımı.

Yakınma	Grup I		Grup II		TOPLAM	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yakınması olmayan	8	30.9	16	25.8	24	27.3
Bulantı-kusma	2	7.7	2	3.2	4	4.6
Baş ağrısı-Baş dönmesi	1	3.8	5	8.1	6	6.8
Öksürük-Dispne	3	11.5	11	17.7	11	12.5
Allerjik Yakınma	1	3.8	6	9.7	7	7.9
Birden fazla yakınma	14	42.3	22	35.5	36	40.9
TOPLAM	26	100.0	62	100.0	88	100.0

Çalışma ve kontrol grubunun IgG, IgA ve IgM değerleri de ölçülerek, gruplara ilişkin veriler tablolandı (Tablo II). Analiz sonucunda Grup I ve II'ye ait Ig değerlerinin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo II: Çalışma ve Kontrol Gruplarının Serum Ig Değerleri Ortalamaları.

Gruplar	IgG (mg/dl)	IgA (Mg/dl)	IgM (mg/dl)
Grup I	1345.0±54.4	258.3±15.9	135.4±8.8
Grup II	1339.1±32.4	237.9±12.0	140.7±8.1
Kontrol	1249.7±32.7	212.4±10.8	107.4±5.4

Grup I ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, IgG düzeylerinde istatistiksel olarak fark olmadığı ($p > 0.05$), IgA ve IgM'in ise Grup I'de anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($t=2.4$, $p < 0.05$; $t=2.7$ $p < 0.05$).

Grup II ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, IgG ve IgA düzeylerinde farklılık olmamasına karşın ($p > 0.05$), IgM ortalama değeri Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($t=3.4$, $p < 0.01$).

Çalışma grubu içersinden rastgele örneklem yöntemi ile seçilen toplam 20 işçide kromozom analizi yapıldı. Bu çalışma için seçilen olguların 10'u oto boyacısı (Grup III), 10'u da mobilya boyacısı (Grup IV) idi. Kontrol grubundan 20 sağlıklı birey de rastgele örneklem yöntemi ile seçilerek genetik çalışmaya alındı.

Grupların kromozom kuruluşları incelendiğinde Grup III'de dengeli translokasyon taşıyıcısı olan üç mozaik olgu saptandı. Translokasyonun 1. olguda A grubundan 2 ve B grubundan 5 numaralı kromozomlar arasında, 2. olguda A grubundan 3 ve B grubundan 2 numaralı kromozomlar arasında, 3. olguda ise; A grubundan 1 ve D grubundan 14 numaralı kromozomlar arasında olduğu görüldü. Paris sınıflandırması uyarınca bu translokasyonlar sırasıyla $46,XY,t(2p^+ : 5q^-)$, $46,XY,t(3q^+ : 2q^-)$ ve $46,XY,t(1p : 14q^+)$ şeklinde gösterildi.

Çalışma ve kontrol grubuna ait spontan kırıklar, her bireyin preparatından 50'şer metafaz sayılarak değerlendirildi (Tablo III).

Grup III'de spontan kırık ortalaması 5.9 ± 0.8 , Grup IV'de ise 4.9 ± 0.7 idi. Gerek her iki grup arasında, gerekse kırık ortalaması 4.6 ± 0.7 olan kontrol grubu ile her iki çalışma grubu arasında kırık ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo III: Çalışma ve Kontrol Grubunu Oluşturan Bireylerin Spontan Kırık Sayıları.

Genetik Çalışma Grubu		Kontrol Grubu		
	Olgu No	Kırık Sayısı	Olgu No	Kırık Sayısı
Grup III	1	4	1	1
	2	8	2	4
	3	10	3	2
	4	7	4	8
	5	6	5	4
	6	8	6	5
	7	5	7	2
	8	3	8	6
	9	7	9	0
	10	1	10	8
Grup IV	11	2	11	10
	12	7	12	8
	13	6	13	1
	14	8	14	3
	15	3	15	2
	16	5	16	5
	17	2	17	8
	18	4	18	4
	19	7	19	4
	20	5	20	6
TOPLAM	20	108	20	91

Çalışmada en sık rastlanılan düzensizlikler, kromozom kırıkları idi. Bu kırıkların selektif olarak en çok C grubu (6-12,X) ile daha az sıklıkla da A grubundan 2 numaralı kromozomun uç kısımlarına yakın olduğu saptandı. Bu bulgular dışında herhangi bir kromozom düzensizliğine rastlanmadı.

TARTIŞMA

Grup I ve Grup II ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p > 0.05$). Grup I ve II arasında çalışma süreleri yönünden de bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Bu veriler her iki çalışma grubu ile kontrol grubunun seçiminde, birbirine uygun gruplar oluşturulduğunu göstermektedir.

Grup I ve II'deki olguların yakınmaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, her iki grupta da yakınma türleri için saptanan yüzdeler arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Ancak bu yakınmalar subjektif kriterler olup, ilgili laboratuvar testleri ile objektif hale getirildiğinde daha sağlıklı bir tartışılabilirlik kazanacaktır. Hellquist ve arkadaşları¹⁴ spray boya ile çalışan işçilerde histolojik muayene ile nasal mukozanın tüm olgularda bozulduğunu göstermiştir. Grasso ve arkadaşları da¹⁶, organik solventlerle çalışan işçilerde, nörofizyolojik testlerle, bu etkenlerin nörotoksik zararını açıkça ortaya koymuşlardır.

Grup I ve Grup II'nin serum Ig analizleri sonucunda her üç Ig değerinin de bu iki grup arasında farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0.05$). Çalışma grupları ile kontrol grupları kıyaslandığında IgG değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı ($p > 0.05$), ancak IgM değerlerinin her iki çalışma grubunda da kontrol gruplarına oranla anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Grup I için $t=2.7$, $p < 0.05$; Grup III için $t=3.4$, $p < 0.01$). IgA düzeyinin ise kontrol grubuna kıyasla Grup I'de anlamlı derecede yüksek iken ($t=2.4$, $p < 0.05$), Grup II'de istatistiksel farklılık göstermediği saptanmıştır ($p > 0.05$).

Elde edilebilen literatürlerde boya ve solventlerin serum IgA ve IgM düzeylerine olan etkilerine ilişkin çalışma bulunmamıştır. Welinder ve arkadaşları¹ oto boyacıları üzerinde yaptıkları bir çalışmada, total serum IgG ve IgE düzeylerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel bir farklılık saptamamış, ancak Hexamethylene diisocyanate (HDI) içeren boyaların buharına maruz kalan işçilerde HDI'a karşı gelişmiş spesifik IgG antikorlarındaki yükselmeyi anlamlı bulmuşlardır.

Çalışma sonucu elde edilen veriler, oto boyacılarının mobilya boyacılarına oranla boya ve solventlerden daha fazla etkilendiği ve en yüksek Ig değerlerine sahip oldukları kanısını vermektedir (Tablo III).

Grup III ve IV ile kontrol grubu bireylerin venöz kanlarından hazırlanan periferik kan kültürlerinde her birey için elliser metafaz sayılarak, kromozomlar şekil ve sayı anomalisi yönünden incelenmiştir. Grup III içinde 3 adet dengeli translokasyonu olan mozaik olgu saptanırken, Grup IV ve kontrol grubundaki tüm bireylerin kromozom kuruluşu normal bulunmuştur.

Mozaisizm, mitoz bölünme hatası ile aynı genomdan farklı kuruluştaki

hücrelerin gelişmesi ile ortaya çıkmaktadır. Mozaik hücre oranı lenfosit kültürlerinde büyük varyasyonlar gösterebildiği gibi, aynı bireyin lenfosit fibroblast kültürlerinde de farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda translokasyon saptanan metafaz sayısı 1000 metafaz için 10'dur. Kontrol grubunda ise translokasyona rastlanmamıştır. Evans ve arkadaşları¹⁷ normal populasyondaki translokasyon oranını 1/500, Jacobs ve arkadaşları¹⁸ ise 3.3/1000 olarak bildirmişlerdir. Golomb ve arkadaşları da¹⁹ akut nonlenfositik lösemili 74 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaları 16'sı metaller, insektisidler, petrol ürünleri ve kimyasal maddelerle çalışmış, 58'i bu maddelerle karşılaşmamış bireyler olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Bu etkenlerle karşılaşan 16 hastanın 12 (%75)'sinde karşılaşmayan 58 hastanın 25 (%43)'inde kromozom aberasyonu saptamışlardır. Kromozom aberasyonu taşıyan birey sayısı etkenle karşılaşan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Çalışma sonunda elde ettiğimiz sonuçlar da bu literatür bilgileriyle uyumluluk göstermektedir.

Genetik çalışmaya alınan grupların spontan kırıkları incelendiğinde Grup III'ün kırık ortalaması 5.9 ± 0.8 (1-10), Grup IV'ün 4.9 ± 0.7 (2-8), kontrol grubunun ise 4.6 ± 0.7 (0-10) olduğu saptanmıştır. Her iki çalışma grubu ile, bu gruplarla kontrol grubunun spontan kırık ortalamaları arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Burada, kromozom çalışmaları sırasında kişisel farklılıkların yanı sıra, laboratuvarların teknik farklılıkları nedeniyle de değişik sonuçlar elde edilebileceği gözönünde tutulmalıdır. Periferik kan kültürlerinden elde edilen metafazlar invitro lenfosit üremesi sırasında klastojenik etkilere uğrayabileceği gibi, bireyin önceden karşılaşmış olduğu invivo bir klastojenin etkisini de yansıtabilirler. Çevrenin insan organizmasını ne ölçüde etkilediği tahmin edilemediğinden, bilinen zararlı bir etkenle karşılaşmamış bireylerde de kırık gözlenmesi doğaldır.

Bazı araştırmacılar kırık dağılımının bireylerde seçicilik gösterdiğini bildirirken^{20,21}, bazıları da karşıt görüş ileri sürmektedirler²². Bizim çalışmamızda spontan kırık dağılımının rastgele olduğu saptanmıştır. Ayrıca mozaik olgulardaki translokasyon ve kromozom kırıkları da farklı kromozomlara dağıldığından, spontan kırıklar ile translokasyon arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.

Kromozom analizi sonucunda çalışma grubunda toplam 1000 metafazda %10.8 spontan kırık ve 3 oto boyacısında mozaik yapı; kontrol grubunda da toplam 1000 metafazda %9.1 spontan kırık dışında başka bir yapısal ya da sayısal düzensizliğe rastlanmamıştır. Mozaik olgularımızdaki translokasyon dengeli olduğundan fenotipik bir değişikliğe yol açmamıştır, ancak fertilizasyon ürünlerine zarar verebileceği gözönünde tutulmalıdır. Aynı nedenden dolayı ailenin diğer üyelerinde genetik çalışma yapılmadığından olayın taze mutasyon mu, yoksa familial mi olduğu belirlenememiştir.

Sonuç olarak benzer literatür bilgilerinin olmaması nedeniyle buradaki translokasyonun tekrarlama şansı genel translokasyonlardaki tekrarlama şansı ile eşit olarak kabul edilmiştir.

Araştırma verileri, boya sanayiinde çalışmanın, çalışanları çeşitli şekillerde etkileyebildiğini gösterir niteliktedir. Bu nedenle bu konuda yapılacak çeşitli ve çok yönlü çalışmaların, gerek kişiye ve organizasyona yönelik koruyucu hekimlik programlarını geliştirmede, gerekse erken tanı ve uygun tedavi ile kişilerin sağlıklarının korunmasında, komplikasyon ve hatta ölümlerin önlenmesinde etkin olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Welinder H, Nielsen J, Bensryd I, Skevering S. IgG antibodies against polyisocyanates in car painters. *Clin Allergy* 18, 85-93, 1982.
2. Sguin P, Allaid A, Cartier A, Malo JL. Prevalance of occupational in spray painters exposed to several types of isocyanates. *J Occ Med* 29(4): 340-344, 1987.
3. Zeiss CR, Kamellakes TM, Bellone JD, et al. Immunglobülin E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating antihapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allergy Clin Immunol* 5: 346-352, 1980.
4. Bernstein L. Isocyanate-induced pulmonary disease: A current perspective. *J Allergy Clin Immunol*, 70, 24-31, 1982.
5. Karol MH, Hauth B. Use of hexyl isocyanate antigen to detect antibodies to hexamethylene diisocyanate (HDI) in sensitized guinea pigs and in a sensitized worker. *Fundam Appl Toxicol* 2: 108-113, 1982.
6. Pezzini A, Riviera A, Paggiaro P, et al. Specific IgE antibodies in twenty eight workers with diisocyanate induced bronchial asthma. *Clin Allergy* 14, 453-461, 1984.
7. Hagmar L, Nielsen J, Skerfving S. Clinical features and epidemiology of occupational obstructive respiratory disease caused by small molecular weight organic chemicals. *Monographs in Allergy* 5 21, 42-58, 1987.
8. Dilşen N. *Temel ve Klinik İmmünoloji*. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, Rektörlük No: 2746, 46, 1981.
9. Bingöl G. *Biyokimya*. Ankara: Hacettepe Taç Kitapçılık, 179-183, 1983.
10. Martin DW, Mayes PA, Rodwell VW, et al. *Harper's Review of Biochemistry*. Middle East Edition, 32-40, 632-648, 1985.

11. Helena Diagnostic Immunoloji Handbook. Helena Laboratories, 68-76, 1976.
12. Selected Petroleum Products. World Health Organization. pp.50-61, Genova, 1982.
13. Taysi K, Say B. Tıbbi Genetik 416-417, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1975.
14. Hellquist H, Irander K, Edling C, Ödkvist LM. Nasal symptoms and histopathology in a group of spray-painters. *Acta Otolaryngol* 96: 495-500, 1983.
15. Cherry N, Hutchins H, Pace T, Waldron HA. Neurobehavioural effects of repeated occupational exposure to toluene and paint solvents. *British J Ind Med* 42: 291-300, 1985.
16. Grasso P, Sharratt M, Davies DM, Irvine D. Neurophysiological and psychological disorders and occupational exposure to organic solvents. *Fd Chem Toxic* 22(10): 819-852, 1984.
17. Evans JA, Canning AG, Hunter AG, et al. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants III. An analysis of the significance and cytologic behavior of the Robertsonian and reciprocal translocations. *Cytogenet Cell Genet* 20, 96, 1978.
18. Şaylı BS. Medikal Sitogenetik. Ankara, 1986, 107.
19. Chromosomes and Cancer: From Molecules to Man. Rowley CD, Ulmann JE. (ed.). U S A: Academic Press Inc, 1983, 150-153 (Bristol-Myers Cancer Symposia series).
20. Lubs HA, Samuelson J. Chromosome abnormalities in Lymphocytes from normal human subject. A study of 3720 cells, *Cytogenet*, 6, 402, 1967.
21. Avla P, Koskull H. Distribution of spontaneous chromosome breaks in human chromosomes. *Hum Genet* 32: 143, 1976.
22. Funes-Cravioto F, Yokovienko KN, Kuleshov NP, et al. Localisation of chemically induced breaks in chromosomes of human leukocytes. *Mutat Res*, 23: 87, 1974.