

Bakır Asetoarsenit'in İn Vivo Genotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Hasan TÜRKEZ¹, Abdulgani TATAR², Fatime GEYİKOĞLU^{1*},
Başak TOGAR¹, Mevlüt Sait KELEŞ³

¹Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü / ERZURUM

²Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı / ERZURUM

³Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı / ERZURUM

Alınış tarih:16.02.2009, Kabul tarihi:11.06.2009

Özet: Mevcut çalışmada, Sprague-Dawley sıçanlarının kemik iliği hücreleri üzerinde Bakır asetoarsenit (BAA) in genotoksik etkileri araştırıldı. Bu amaçla, sıçanlar rastgele altı gruba ayrıldı ve her bir grupta yedi hayvan yer aldı. Kontrol grubu hariç, BAA dozları (5, 10, 15, 25 ve 30 mgkg⁻¹) deney hayvanlarına beş gün boyunca intraperitoneal (i.p) yolla verildi. BAA enjeksiyonlarından sonra sıçanlar anestezi edildi ve bu sürenin sonunda kemik iliği hücreleri alındı. Kromozom aberasyonlarını (KA) tespit etmek için preparatlar Giemsa ile boyandı ve ışık mikroskobu ile incelendi. Bunun yanı sıra, mikroçekirdek (MÇ) frekansı May-Grünwald ve Giemsa ile boyanmış preparatlarda değerlendirildi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, BAA ile muameleden sonra yapısal KA sayısı ve MÇ frekansları belirgin bir şekilde arttı. Aynı zamanda, kemik iliği hücrelerinde BAA in genotoksik etkilerinin doza bağlı olarak arttığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Bakır Asetoarsenit, Kromozom Aberasyonları, Mikroçekirdek, Genotoksisite.

The Evaluation of In Vivo Genotoxic Effects of Copper Acetoarsenite

In present study, the genotoxic effects of Copper Acetoarsenite (CAA) were investigated on the bone marrow cells of Sprague-Dawley rats. With this aim, rats were randomly separated into six groups and each group had seven animals. The doses of CAA (5, 10, 15, 25 and 30 of mgkg⁻¹) were administered intraperitoneally (i.p) to experimental animals except for control group. Rats were anesthetized after CAA injections and the bone marrow cells were collected at the end of treatment periods. To establish the chromosomal aberrations (CAs), preparations were stained by Giemsa and examined with light microscope. Besides, the frequency of micronucleus (MN) was assessed in May-Grünwald and Giemsa stained slides. After treatment with BAA, the number of structural CAs increased and the frequency of MN elevated in comparison with control group. Also, it was established that the genotoxic effects of CAA increased as dose-dependent in the bone marrow.

Keywords: Copper Acetoarsenite, Chromosomal Aberrations, Micronucleus, Genotoxicity.

Giriş

BAA tarım ve orman sektörlerine bağlı çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılan kimyasallardan birisidir. Bu kimyasal genellikle, insektisid, fungusid, larvasid ve bakterisid olarak kullanılmıştır (Chatterjee vd., 1993). Paris yeşili olarak da bilinen BAA yakın zamana kadar çeşitli ülkelerde kurşun arsenat ile birlikte pestisid uygulamalarında yer almış (Peryea, 1998), kurşun ve kalsiyum arsenat gibi özellikle tütün ve pamuk tarımında insektisit olarak kullanılmıştır (Yağmur ve Hancı, 2002). Ülkemizde daha önceden ruhsatlı olarak kullanılan, ancak toksikolojik ve ekotoksikolojik riskleri sebebiyle arsenikli bileşiklerin pestisid amaçlı kullanımları yasaklanmıştır (DPT, 2001). Ancak DDT gibi inorganik pestisidler yasaklanmış olmasına rağmen geçen 20 yıl içerisinde hala besinlerin içerisinde kalıntı düzeyinde bulunabilmektedir (Güler ve Çobanoğlu, 1994). Diğer taraftan, BAA gibi arsenik türevli bileşikler koyun banyolarında ve ağaç prezervatifi olarak da kullanılmıştır.

Bununla birlikte Paris yeşili gibi arsenikli boyalarla boyanmış eşyaların ya da arsenikli prezervatiflerin sürüldüğü ahşap kabuklarının yalanması ya da eskimiş duvar kağıtlarının yenilmesine bağlı olarak, özellikle hayvanlarda zehirlenme olguları kaydedilmiştir

(Şanlı, 2002). Ayrıca arsenik, fosil yakıtların yanması sonucu havaya yayılabildiği gibi madencilik ve atık yakma işlemlerinde havaya ve suya da karışabilmiştir. Nitekim, insanlarda en büyük maruziyet kaynağının içme suyu olduğu ve yer altı suları ile kuyu sularının toprağın yapısındaki arseniğin çözünerek suya geçmesi ile yerüstü sularına göre daha yüksek oranda arsenik içerdikleri tespit edilmiştir (Tekbaş ve Oğur, 2008). Aynı zamanda çeşitli bulgular arsenik türevli bu ürünlerin uygulama sıklıklarına bağlı olarak çevrede birikim yaptığını ve bu yolla da yer altı sularına karıştığını ortaya koymuştur. Yer altı sularında arsenik varlığı insan ve çevre sağlığı üzerinde ciddi olumsuzluklara neden olabilmektedir (Mazumder vd., 1992; D'Angelo vd., 1996).

Ayrıca, bu ağır metalin inorganik bileşiklerinin organik bileşiklerinden daha fazla zararlı olduğu düşünülmüştür (Baldwin ve Marshall, 1999). Nitekim BAA gibi inorganik yapıdaki arsenik türevli bileşiklerin solunması akciğer kanserine, besinler yoluyla alınması da cilt, mesane, böbrek, karaciğer ve akciğer kanserlerine neden olmuştur. Bunun yanı sıra, arsenik bileşikleri sinir sistemi, mide ve barsak dokularına da hasar vermiştir (Rudel vd., 1996, Baldwin ve Marshall, 1999).

Arsenik maruziyeti sonrasında çeşitli olumsuz sitogenetik etkilerin meydana geldiği in vivo ve in vitro araştırmalar ile ortaya konmuştur (Dulout vd., 1996; Gebel, 2001; Mahata vd., 2003). Ancak BAA maruziyetinin muhtemel genotoksik etkileri konusunda yayımlanmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Pek çok arsenikli bileşik gibi BAA in de kanser oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğunun ortaya konması (De Ross vd., 2003) ve içerisinde arseniğin yanı sıra yüksek miktarda bakır içermesi bu bileşiğin çok daha titizlikle ele alınmasını gerekli kılmıştır. Bu nedenle mevcut çalışmada, BAA genotoksitesite potansiyelinin in vivo koşullarda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, genotoksitesite araştırmalarında sıklıkla kullanılan, oldukça hızlı ve hassas tespitler yapabilen KA ve MÇ testleri kullanılmıştır.

Materyal ve Metot

Mevcut çalışmada, yaklaşık 220 gr ağırlığında ve 8 haftalık Sprague-Dawley tipi erişkin erkek sıçanlar kullanılmıştır. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan BAA ($Cu_3As_2O_3Cu(C_2H_3O_2)_2$ ve Cas No. 12002-03-8) çözeltileri 5, 10, 15, 25 ve 30 $mgkg^{-1}$ olarak sıçanlara beş gün boyunca intraperitoneal (i.p) yolla verilmiştir (Patlolla ve Tchounwou, 2005). Kontrol grubu hayvanlara (n=7) ise distile su enjekte edilmiştir. Araştırma için Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Etik Kurulu Başkanlığından onay alınmıştır.

KA Testi

Deney hayvanlarına sakrifiye edilmeden 1.5 saat önce kolşisin ($2 mgkg^{-1}$) enjekte edilmiş ve femur kemiklerinden çıkarılan kemik iliği hipotonik solüsyon (KCl: %0.56) içerisinde 18 dakika inkübasyona ($37^\circ C$) bırakılmıştır. Sonrasında 30 dakika ara ile üç kez santrifüj edilerek (1.000 rpm) fiksasyon solüsyonu (asetik asit: metanol, 1:3) ile yıkanmıştır. Hücre pelleti önceden soğutulmuş lamlara yayılmış ve oda sıcaklığında üç gün kurumaya bırakılmıştır (Roy vd., 2008). Yaşlandırma sonrası preparatlar Giemsa ile boyanmış, iyi dağılım gösteren metafazlar (en az 25 metafaz plağı) ışık mikroskobu altında incelenmiştir ($\times 1000$). Metafaz plaklarında kromozom ve kromatid düzeyinde gap ve kırıklar değerlendirmeye alınarak her bir hayvan için ortalama yapısal KA değeri elde edilmiştir.

MN Testi

Son BAA muamelesinden 30 saat sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve kemik iliği hücrelerinin yayma, boyama işlemleri Schmid (1976) tarafından ortaya konan protokol doğrultusunda yapılmıştır. Böylece, femur kemiklerinden alınarak zenginleştirilmiş besiyeri eklenen ilik örnekleri 10 dakika kadar santrifüj edilmiş ve süpernatant atıldıktan sonra yayma işlemi yapılan preparatlar standart May-Grünwald ve Giemsa protokolleri doğrultusunda boyanmıştır. Kemik iliğinde MÇ sıklığını değerlendirmek amacıyla ışık mikroskobu altında en az 1000 binükleotid ilik hücresi sayılmıştır.

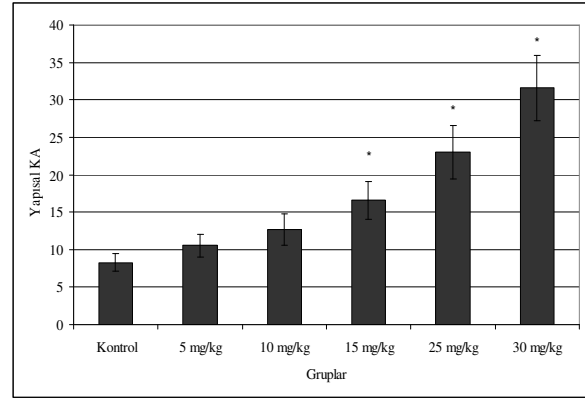
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda ANOVA testi kullanılmış ve p değeri LSD (Fisher's least significant test) testi ile

belirlenmiştir. Hesaplanan p değerlerinden 0.05 'ten küçük olan değerler istatistiksel anlamlı kabul edilmiş ve sonuçlar \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

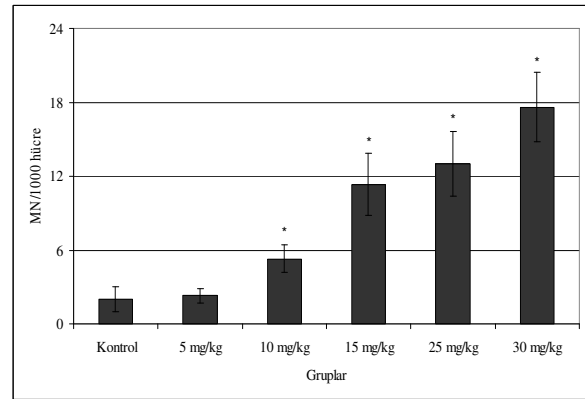
Bulgular

BAA maruziyeti sonrasında kemik iliği hücrelerinde tespit edilen ortalama yapısal kromozom aberasyonları sayısı Şekil 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla 5 ve 10 $mgkg^{-1}$ dozlarında BAA muameleleri ortalama KA değerinde istatistiksel önemi olmayan ($p>0.05$) artışlara neden olmuştur. Bununla birlikte BAA uygulaması yapılan diğer gruplarda ortalama KA değeri doza bağlı olarak belirgin şekilde yükselmiştir ($p<0.05$).



Şekil 1. BAA ile muamele edilmiş sıçanlarda KA oranları (* <0.05)

BAA maruziyeti sonrasında kemik iliği hücrelerinde tespit edilen MÇ frekansları Şekil 2'de gösterilmiştir. Sonuçlarımız, BAA uygulamalarının (5 mg/kg hariç) kontrol grubuna kıyasla MÇ sıklığında doza bağlı olarak artışlara neden olduğunu göstermiştir.



Şekil 2. BAA ile muamele edilmiş sıçanlarda MÇ sıklığı (* <0.05)

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada KA ve MÇ yöntemleri kullanılarak BAA in genotoksik etkileri araştırılmıştır. Analiz sonuçlarımız intraperitoneal yolla verilen BAA in sıçan kemik iliği hücrelerinde uygulanan dozun artışına bağlı olarak genetik hasarlara neden olduğunu açıkça ortaya koymuştur. BAA in neden olduğu bu genetik hasarın

oluşumu bileşik içerisinde yer alan arsenik ve bakırın genotoksik etkileri ile açıklanabilmektedir. BAA in genotoksitesi hakkında bilinenlerin oldukça sınırlı olmasına rağmen genetik hasar oluşturmada diğer inorganik arsenik bileşikleri gibi davrandığı düşünülmüştür. Nitekim, genotoksitate potansiyeli araştırılan arsenik trioksit (Graham-Evans vd., 2004), dimetilarsin, trimetilarsin (Andrewes vd., 2003) sodyum arsenit and sodyum arsenat (Guillamet vd., 2004; Colognato vd., 2007) gibi bileşiklerin *in vivo* koşullarda ve kültürleri yapılmış memeli hücrelerinde genetik hasarlara yol açtığı rapor edilmiştir. Literatürde kaydedilmiş olan bu bulgular mevcut sonuçlarımızı destekler nitelikte gözüküştür. Benzer şekilde, içme sularına arsenik ve arsenik bileşiklerinin karışmış olduğu tespit edilen bölgelerdeki insanların lenfositlerinde kromozom anormallikleri ile kardeş kromatid değişimi (KKD) frekanslarında yükselmeler olduğu tespit edilmiştir (Mahata vd., 2003). Ayrıca, Gebel (2001), arsenik bileşiklerinin DNA sentez ve tamir mekanizmalarını olumsuz etkilediğini rapor etmiştir. Böylece, KKD ler genom hasarının bir göstergesi olmuş, MN ler ise hem kromozom kırıkları hem de kromozom kayıplarını ortaya koymuşlardır (Yüzbaşıoğlu, vd., 2006; Ergene vd., 2007). Aynı zamanda, KA lar kimyasalların güvenilirliğini değerlendirebilmek açısından önemli bir genotoksitate testi olarak kabul edilmişlerdir (Natarajan vd., 2008).

Arsenikli bileşiklerin hangi mekanizmalar yoluyla mutajenik yada kanserojenik etkilere yol açtıkları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat pek çok araştırma bulgusu arsenik maruziyetinin serbest radikallerin oluşumunu tetikleyerek hücre haberleşmesinin etkilenmesine, hücre ölümüne yada mutajeniteye neden olduğunu ortaya koymuştur (Kessel vd., 2002; Hei ve Filipic, 2004). Nitekim, serbest radikal aktivitesiyle nükleik asitler ve proteinler gibi biyolojik bakımdan önemli makromoleküllerin geri dönüşümsüz oksidasyonları tespit edilmiştir. Bu yüzden de kan hücreleri hasar görebilmiştir (Hooiveld vd., 1998). Diğer taraftan, arsenikli bileşiklerin daha çok sülfidril gruplarıyla bağlanmak suretiyle enzim inhibisyonuna sebep olabilmişlerdir (Shimizu vd., 1998). Lin vd. (2008) arsenik maruziyetinin süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (KAT) gibi antioksidan enzim aktivitelerini olumsuz bir şekilde etkilediğini rapor etmiştir. İnsan eritrositleri üzerinde yapılmış bir diğer çalışmada BAA in artan dozlarda antioksidan enzim aktivitelerinde değişimlere ve glutatyon (GSH) seviyesinde ise önemli bir azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (Türkez vd., 2006). Bu bağlamda, GSH eritrositlerin önemli bir bileşeni olup arsenik detoksifikasyonunda önemli bir rol oynayabilmiştir (Lee ve Ho, 1994).

Böylece, mevcut bilgiler doğrultusunda, *in vivo* şartlarda BAA in genotoksik etkilerinin ortaya çıkmasında oksidatif değişimlerin oldukça önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür. Çünkü, oksidatif stres hücrel GSH da ki azalma ve antioksidan enzim aktivitelerinin düşmesi sonucunda da gelişebilmiştir (Rahman vd., 2005).

Araştırma kapsamında test edilen BAA bileşiğinin yapısında önemli bir oranda bakır (yaklaşık %45) yer alması bu bileşiğin sıçanlar üzerinde oluşturduğu sitogenetik hasarda bakırın da etkisinin bulunduğu fikrini

vermiştir. Nitekim organizmalarda birikme eğiliminde olan bakırın hayvan karaciğerindeki yoğunluğu eşik değerlere ulaştıkça kan dolaşımına verildiği ve buna bağlı olarak zehirlenme olgularının meydana geldiği rapor edilmiştir (Şanlı, 2002). Çeşitli *in vivo* ve *in vitro* araştırmalar bakır maruziyetinin genetik hasarlara neden olabileceğini ortaya koymuştur. Agarwal vd. (1990), fareler üzerinde yaptıkları deneylerinde bakır sülfat bileşiğinin doza bağlı olarak kemik iliği hücrelerinde kromozom anormalliklerine yol açtığını görmüşlerdir. Piliçler üzerinde yürütülen diğer bir çalışmada ise bu bileşiğin kromozom anormalliklerine yol açtığı kaydedilmiştir (Bhunya ve Jena, 1996). Ayrıca, rahim içi gebelik önleyici aletlerin (IUCD) muhtevastındaki bakırın insan lenfositleri üzerindeki sitogenetik etkileri araştırılmış ve IUCD'lerin uzun süreli kullanımının DNA hasarlarına yol açtığı tespit edilmiştir (Shubber vd., 1998). Sonuç olarak, mevcut araştırma bulguları BAA bileşiğinin sıçan kemik iliği hücrelerinde yüksek bir genotoksitate potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bileşiğin başta pestisid, boyar madde ve ahşap koruyucu olmak üzere çeşitli amaçlar için kullanılmasının insan ve hayvan sağlığı üzerinde ciddi olumsuzluklara neden olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Agarwal, K., Sharma, A., Talukder, G. 1990. Clastogenic Effects of Copper Sulphate on the Bone Marrow Chromosomes of Mice *in Vivo*. *Mutation Research*, 243(1), 1-6.
- Andrewes, P., Kitchin, K.T., Wallace, K. 2003. Dimethylarsine and Trimethylarsine are Potent Genotoxins *in vitro*. *Chem Res Toxicol*, 16(8), 994-1003.
- Baldwin, D.R., Marshall, W.J. 1999. Heavy Metal Poisoning and its Laboratory Investigation. *Ann Clin Biochem*, 36, 267-300.
- Bhunya, S.P., Jena, G.B. 1996. Clastogenic Effects of Copper Sulphate in Chick *in vivo* Test System. *Mutation Research*, 367(2), 57-63.
- Bukowska, B. 2004. Effects of 2,4-D and its Metabolite 2,4-dichlorophenol on Antioxidant Enzymes and Level of Glutathione in Human Erythrocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology and Pharmacology*, 135, 435-441.
- Chatterjee, A., Das, D., Chakraborti, D. 1993. A Study of Ground Water Contamination by Arsenic in The Residential Area of Behala, Calcutta Due to Industrial Pollution. *Environmental Pollution*, 80, 57-65.
- Colognato, R., Coppede, F., Ponti, J., Sabbioni, E., Migliore, L. 2007. Genotoxicity Induced by Arsenic Compounds in Peripheral Human Lymphocytes Analysed by Cytokinesis-Block Micronucleus Assay. *Mutagenesis*, 22(4), 255-261.

- D'Angelo, D., Norton, S.A., Loiselle, M.C. 1996. Historical Uses and Fate of Arsenic in Maine. Water Research Institute Completion Report, University of Maine, Orono, Maine.
- De Roos, A.J., Zahm, S.H., Cantor, K.P., Weisenburger, D.D., Holmes, F.F., Burmeister, L.F., Blair, A. 2003. Integrative Assessment of Multiple Pesticides as Risk Factors for Non-Hodgkin's Lymphoma Among Men. *Occup Environ Med*, 60(9), 11.
- Devlet Planlama Teşkilatı, (DPT). 2001. Kimya Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Tarım İlaçları Alt Komisyonu Raporu, Ankara.
- Dulout, F.N., Grillo, C.A., Seoane, A.I., Maderna, C.R., Nilsson, R., Vahter, M., Darroudi, F., Natarajan, A.T. 1996. Chromosomal Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes from Native Andean Women And Children from Northwestern Argentina Exposed to Arsenic in Drinking Water. *Mutation Research*, 370 (3-4), 151-158.
- Ergene, S., Çelik, A., Cavaş, T., Kaya, F. 2007. Genotoxic Biomonitoring Study of Population Residing in Pesticide Contaminated Regions in Göksu Delta: Micronucleus, Chromosomal Aberrations and Sister Chromatid Exchanges. *Environmental International*, 33(7), 877-885.
- Gebel, T.W. 2001. Genotoxicity of Arsenical Compounds. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 203(3), 249-262.
- Graham-Evans, B., Cohly, H.H., Yu, H., Tchounwou, P.B. 2004. Arsenic-induced Genotoxic and Cytotoxic Effects in Human Keratinocytes, Melanocytes and Dendritic Cells. *Int J Environ Res Public Health*, 1(2), 83-89.
- Guillamet, E., Creus, A., Ponti, J., Sabbioni, E., Fortaner, S., Marcos, R. 2004. In Vitro DNA Damage by Arsenic Compounds in A Human Lymphoblastoid Cell Line (TK6) Assessed By The Alkaline Comet Assay. *Mutagenesis*, 19(2): 129-135.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z. 1994. Bireyin İş ve Çevresel Zararlara Cevabını Değiştiren Durumlar. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi, No:4, Ankara.
- Hei, T.K., Filipic, M. 2004. Role of Oxidative Damage in the Genotoxicity of Arsenic. *Free Radic Biol Med*, 37(5), 574-581.
- Hooiveld, M., Heederick, D.J.J., Kogevinas, M., Boffetta, P., Needham, L. L., Patterson, D.G., Bas Bueno-de-Mesquita, H. 1998. Second Follow-up of a Dutch Cohort Occupationally Exposed to Phenoxy Herbicides, Chlorophenols, and Contaminants. *Am. J. Epidemiol*, 147, 891-901.
- Hunt, C.D., Idso, J.P. 1999. Dietary Boron as a Physiological Regulator of The Inflammatory Response: A Review and Current Research Progress. *J. Trace Element Experimental Medicine*, 12, 221-233.
- Kessel, M., Liu, S.X., Xu, A., Santella, R., Hei, T.K. 2002. Arsenic Induces Oxidative DNA Damage in Mammalian Cells. *Mol. Cell. Biochem*, 234, 301-308.
- Lee, T.C., Ho, I.C. 1994. Differential Cytotoxic Effects of Arsenic in Human and Animal Cells. *Environmental Health Perspect*, 102(3), 101-105.
- Lin, A., Zhang, X., Zhu, Y.G., Zhao, F.J. 2008. Arsenate-Induced Toxicity: Effects on Antioxidative Enzymes and DNA Damage in Vicia Faba. *Environ Toxicol Chem*, 27(2), 413-419.
- Mahata, J., Basu, A., Ghoshal, S., Sarkar, J.N., Roy, A.K., Poddar, G., Nandy A.K., Banerjee, A., Ray, K. 2003. Chromosomal Aberrations and Sister Chromatid Exchanges in Individuals Exposed to Arsenic Through Drinking Water in West Bengal, India. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 534(1-2), 133-143.
- Mazumder, D.N., Das Gupta, J., Chakraborty, A.K., Chatterjee, A., Das, D., Chakraborti, D. 1992. Environmental Pollution and Chronic Arsenicosis in South Calcutta, *Bull World Health Organ*, 70, 481-485.
- Natarajan, A.T., Obe, G., Hayashi, M. 2008. Chromosomal Aberrations. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 657(1), 1-2.
- Patlolla, A.K., Tchounwou, P.B. 2005. Cytogenetic Evaluation of Arsenic Trioxide Toxicity in Sprague-Dawley Rats. *Mutation Research*, 587(1-2), 126-133.
- Peryea F.J. 1998. Historical Use of Lead Arsenate Insecticides, Resulting Soil Contamination and Implications for Soil Remediation. 16th World Congress of Soil Science, Montpellier, France.
- Rahman, I., Biswas, S.K., Jimenez, L.A., Torres, M., Jay Forman, H. 2005. Glutathione, Stres Responses, and Redox Signaling in Lung Inflammation. *Antioxidant Redox Signaling*, 7(1-2), 42-59.
- Roy, L.D., Mazumdar, M., Giri, S. 2008. Effects of LowDose Radiation and Vitamin C Treatment on Chloroquine-Induced Genotoxicity in Mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 49, 488-495.

- Rudel, R., Slayton T. M., Beck B. D. 1996. Implications of Arsenic Genotoxicity for Dose Response of Carcinogenic Effects. *Regul Toxicol Pharmacol*, 23 (2), 87-105.
- Schmid, W. 1976. The Micronucleus Test for Cytogenetic Analysis. Pp. 31-53. In: Hollaender, A. (editor). *Chemical Mutagens: Principles and Methods for Their Detection*, Vol. 4, New York.
- Shimizu, M., Hochadel, J. F., Fulmer, B. A. and Waalkes, M.P. 1998. Effect of Glutathione Depletion and Metallothionein Gene Expression on Arsenic-Induced Cytotoxicity and c-myc Expression *in vitro*. *Toxicological Sciences*, 45(2), 204-211
- Shubber, E., Amin N.S., El-Adhami, B.H. 1998. Cytogenetic Effects of Copper-Containing Intrauterine Contraceptive Device (IUCD) on Blood Lymphocytes. *Mutation Research*, 417(2-3), 57-63.
- Svistunenko, D.A. 2005. Reaction of Haem Containing Proteins and Enzymes with Hydroperoxides: The Radical View. *Biochimica Biophysica Acta*, 1707, 127-155.
- Şanlı, Y. 2002. *Veteriner Klinik Toksikoloji*. Güngör Matbaacılık, İstanbul, 808 pp.
- Tekbaş, Ö.F., Oğur, R. 2008. Arsenik, İçme Suları ve Sağlık. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 7, 4.
- Türkez, H., Topal, A., Geyikoglu, F. 2006. Bakır Asetoarsenit'in İnsan Eritrositlerinde Antioksidan Enzimler ve Glutasyon Seviyesi Üzerine Etkileri. VI. Ulusal Ekoloji ve Çevre Kongresi, 18-21 Eylül, Diyarbakır, 135-142.
- Yağmur, F., Hancı, Y.H. 2002. Arsenik. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 11(7), 250-251.
- Yüzbaşıoğlu, D., Celik, M., Yılmaz, S., Unal, F., Aksoy, H. 2006. Clastogenicity of The Fungicide Afugan in Cultured Human lymphocytes. *Mutation Research*, 604, 53.