

SİGARA BAĞIMLILARINDA VE SİGARA İÇMEYEN RADYOLOJİ TEKNİSYENLERİNDE TRİMETHOPRİM'İN MİTOTİK AKTİVİTEYE ETKİLERİ

Etem AKBAŞ¹, Ayla ÇELİK¹, Gökhan GÖRKEM¹,
Çiğdem Rabia UTKU¹, Betül DALGINLI¹, Şule YÜKSEKBAŞ¹

¹ Yrd. Doç. Dr. Mersin Üniversitesi Fen-Ed. Fakültesi , Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı , MERSİN

Özet

Trimethoprim yurdumuzda ve dünyada enfeksiyon hastalıklarının sağaltımında en yaygın kullanılan kemoterapötiklerden biridir. Trimethoprim(TMP), folik asit antagonisti olması nedeniyle DNA, RNA ve protein sentezi için gerekli bazı monomerlerin biyosentezinde aksamalara neden olmaktadır. Lenfositler; vücudumuzun hastalık etmenlerine karşı korunmasında, özgül bağışıklığı oluşturan en önemli elemanlardır.

Günümüzde insan sağlığını tehdit eden en önemli alışkanlıklardan biri sigara kullanımınıdır. Sigara kullanımı ile başta akciğer kanseri olmak üzere, bir çok kanser türü arasında direkt bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Kanser; mitoz mekanizmasının vücudun kontrolü dışına çıkarak aşırı hücre çoğalması olarak tanımlanabilir. Bu nedenle sigaranın mitoz mekanizmasında aksaklıklara neden olması söz konusudur.

X ışını biyomoleküllere iki şekilde olumsuz etki gösterir. Çarpmış olduğu molekülün elektronlarını kopararak direkt etki veya dokudan geçmesi sırasında kaybettiği enerji komşu moleküllere soğurulur ve enerji değeri yükselen bu moleküllerden elektronların kopmasına neden olur (iyonizan etki). Elektron kaybeden biyomolekül, hem yapısı bozulduğundan işlevini yerine getiremez, hem de kararsız bir ara radikale indirgendiğinden kaybettiği elektronu komşu moleküllerden kopararak onların yapısını bozar. Canlıların yaşamsal etkinliklerin yürütülebilmesi için son derece önemli olan DNA, RNA, proteinler ve enzimler gibi biyomoleküllerdeki yapısal bozuklukların, canlılarda yaşamsal etkinlikleri ciddi olarak etkilemesi söz konusudur.

İki aşamadan oluşan bu çalışmada; Biyomoleküllerin biyosentezini aksatan trimethoprim; Mitoz mekanizmasını aksatıcı ajanlar içeren sigara ve hücredeki biyomoleküllerin yapılarını bozucu etkisi olan X ışını ile birlikte uygulanarak lenfositlerde mitotik aktiviteye etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Trimethoprim, X ışını, sigara kullanımı, mitotik indeks, mitotik aktivite.

THE EFFECTS ON MITOTIC ACTIVITY OF TRIMETHOPRIM ON SMOKERS AND NON-SMOKERS RADIATION TECHNICIANS

Abstract

The cigarette using is one of the most important habits in today. It is known that there is directly relationship in between cigarette using and cancer types, first lung cancer. Cancer can be defined as excessive cell growing in number of mitosis mechanism without body control. Because of this reason it is discussed that cigarette causes defects on mitosis mechanism .

X ray has two negative effects on the biomolecules; Direct effect: by breaking electrons of the molecule which it has stricken or lost energy during pass through tissue is absorb by neighbour molecules and it causes the breaking of electrons (ionising effects) of these energy value rising molecules. Biomolecule which lost its electron can not do its function because of its defected structure and also it defects the structure of neighbour molecules by breaking its lost electron from them because it has been induced to unstable radical. As DNA, RNA, protein and enzymes are very important for living, it is discussed that structural defects on biomolecules seriously affect the vital activity of livings.

Since trimethoprim, which has been the most common used in treatment of infection diseases in our country and the world, is antagonist of folic acid, it causes defects on biosynthesis of some monomers which are necessary for DNA, RNA and protein synthesis. Lymphocytes are the most important cells of the immunity system ,which protect our body against the factors of disease.

This study consist of two steps; Trimethoprim which defect biosynthesis of biomolecules it has been

considered that affects to mitotic activity on lymphocyte by applying X ray which has a defective affect of biomolecule structure on cells with cigarette which involves defective agents to metosis mechanism.

Key words: X-rays, trimethoprim, cigarette smoking, mitotic index, mitotic activity.

Yurdumuzda ve dünyada enfeksiyon hastalıklarının sağaltımında en yaygın kullanılan kemoterapötiklerden olan Trimethoprim, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolik asitin - tetrahidrofolik asite dönüşümünü engellemektedir. Tetrahidrofolik asit hücrede; adenin, guanin ve timin nükleotidleri ile serin, glisin ve metionin amino asitlerinin biyosentezinde bir öncü moleküldür. Bu nedenle trimethoprim, hücre için yaşamsal öneme sahip DNA, RNA ve protein gibi biyomoleküllerin biyosentezini olumsuz yönde etkilemektedir(1-3). Bu bilgilere dayanılarak DNA, RNA ve protein sentezindeki aksamaların hücrelerin mitoz giriş hızlarını düşürmesi şeklinde kendini göstermesi beklenmektedir. Bakteri hücre membranı tetrahidrofolik asite karşı geçirgen olmamasına karşın, memeli hücre membranı tetrahidrofolik asiti geçirme yeteneğine sahiptir. Trimethoprim kullanımı ile bakteri hücrelerinde tetrahidrofolik sentezinin inhibisyonu bakteriyostatik veya bakterisid etki göstermesine karşın - memeli hücreleri günlük besinlerle alınan tetrahidrofolik asitten yararlanabildiği için olumsuz etkisi fazla değildir(4, 5).

Sigara kullanımı ile insan bünyesine yaklaşık 4000 çeşit kimyasal ajan karışmaktadır. Bunlardan; 2- naphthylamine, 4-aminobiophenyl, benzene, arsenic ve chromium'un insanlarda kanserojen olduğu kesin olarak saptanmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde de sigara katranı içeriğindeki 30 kadar kimyasal ajanın daha kanserojen olduğu kanıtlanmıştır(6). Sigara kullanımı ile başta akciğer kanseri olmak üzere bazı kanser türleri arasındaki direkt yada dolaylı ilişkiler bilinmektedir(7). Kanser; mitoz mekanizmasının vücudun kontrolü dışına çıkarak aşırı hücre çoğalması olarak tanımlanabileceğinden, sigaranın mitoz mekanizmasında aksaklıklara neden olması söz konusudur.

Radyoloji teknisyenleri mesleki yaşantıları gereği düşük dozda, ancak uzun süreli olarak radyasyon (X ışını) etkisinde kalmaktadır. X ışını canlı bünyeden geçerken bir yandan çarpılmış olduğu biyomoleküllerden bazı elektronları koparıp yapılarını bozarken (direkt etki), diğer yandan doku içerisinde hareket sırasında kaybettiği

enerji, komşu moleküllerle soğurulur ve enerji yükü artan bu moleküllerden bazı elektronlar molekülü terk ederek yapılarının bozulmasına neden olur (iyonizan etki). Her iki durumda da elektron alıcısı durumuna geçen bu kararsız radikallerin, kararlı duruma geçebilmeleri için çevresindeki moleküllerden bazı elektronları kopararak kendilerine transfer etmeleri ve onların yapılarını bozması söz konusudur (8-10). Uluslararası Radyasyon Korunma Komitesi (ICRP) radyoloji teknisyenleri için yıllık kişisel doz sınırlamalarını el, ayak ve cilt için 500 mSv, göz için 150 mSv bütün vücut için ise 50 mSv olarak belirlemiştir(11). Çalışma grubunu oluşturan radyoloji teknisyenleri tüm koruma önlemlerine karşın bu önlemlerdeki eksiklikler, teknisyenlerdeki bilgilenme eksikliği ve aşırı iş yükü nedeniyle bu sınırların üzerinde X ışını etkisinde kalmaktadır. Lenfositler; vücudumuzun hastalık etmenlerine karşı korunmasında, özgül bağışıklığı oluşturan ve insanları ilkel canlılardan ayrıcalıklı kılan en önemli hücresel elemanlardır(12).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Aşamada en az 5 yıldan beri günde 1 paket ve üzerinde sigara içen, II. aşamada en az 5 yıldan beri radyoloji teknisyenliği yapan ve sigara içmeyen ve yaşları 25 ± 5 arasında olan erkek bireylerden alınan kandan mikrokültür yöntemi ile lenfosit kültürleri hazırlandı. Trimethoprim uygulanması: ilgili dozları sağlayacak şekilde ana stok çözeltilerden 0.5 ml alınarak; 6 saatlik kültürler 66. saatte, 24 saatlik kültürler 48. saatte ve 48 saatlik kültürler 24. saatte eklendi. Kontrol grubu için ayrılan kültürler ise, aynı süreler için kültür çözeltileri eklendi. Preparasyon saatinden 40 dakika önce kültürler kolşisin eklenerek mitoz aşamasına gelen hücrelerin tutulması sağlandı.

Preparasyon işlemlerinde sırası ile ve 10'ar dakikalık periodlarla hipotonik (% 0,055 KCl) ve 5 kez fiksatif (1 hacim asetik asit + 3 hacim metanol) uygulandı. En son fiksatif işleminden sonra periferik yayma işlemi ile preparatlar hazırlandı ve preparatlar % 5 giemsa boyası ile 10

dakika boyanıp aseton ve ksilolden geçirildikten sonra kapatıldı. Radyoloji teknisyenlerinin X ışınlarından etkilenimi in vivo

olmasına karşın trimethoprim uygulaması lenfosit kültürlerine in vitro olarak yapılmıştır.

Mitotik indeks: Toplam hücre içinde mitoz aşamasında bulunan hücrelerin % oranı olarak tanımlanmakla beraber - rakamların daha sağlıklı olabilmesi için, her bir doz süre kombinasyonu için 1000 adet hücre sayıldı ve içeriğindeki mitozun aşamalarına ait hücreler değerlendirmeye alındı. Bu değerler daha sonra tekrar %'de oranlara dönüştürüldü.

İstatistiksel değerlendirmeler: Her aşama için farklı doz-süre kombinasyonlarına ait bulgular sayımla elde edilen değerler olduğu için, önce yüzde oranlara dönüştürüldü. Yüzde oranlar *arc-sin transformasyonu* ile açı değerlerine dönüştürüldü ve bu değerler üzerinden varyans analizi yöntemlerinden *faktöryel düzen* ile test

edildi. İki aşamadaki birbirlerine paralellik gösteren doz-sürü kombinasyonlarına ait değerler ise *t testi* ile test edilerek karşılaştırıldı.

BULGULAR

Trimethoprimin sigara içen bireylerde mitotik aktiviteye etkilerini belirlemeye çalıştığımız 1. aşamada, deney ve kontrol grubuna ait bulgular genel olarak incelendiğinde; Kontrol grubunda % 1,76 olan mitotik indeks değerinin; 8 µgÇml'de % 1,46'ya, 35 µgÇml'de % 1,37'ye ve 60 µgÇml'de ise % 1,06'ya düştüğü görülmektedir (Tablo-1). Yapılan istatistiksel değerlendirmelerde; Artan trimethoprim dozuna paralel olarak mitotik indeks değerleri düşerken ($p < 0,05$), Uygulama süresi artışı mitotik indeksi etkilememiştir ($p > 0,05$).

Tablo 1: Sigara bağımlılarında trimethoprimin mitotik aktiviteye etkilerine ait genel sonuçlar.

Süre	Doz					şx X
	Kontrol	8µgÇml	35µgÇml	60µgÇml		
6 saat	2,2	0,9	1,0	0,7		
	1,7	1,6	1,0	1,0		
	1,9	1,8	1,6	1,0		
	2,0	1,2	1,9	1,5		
	1,5	1,2	1,1	1,0		
şx	9,30	6,70	6,60	5,2		26,8
X	1,86	1,34	1,32	1,04		1,34
24 saat	2,0	1,8	1,2	1,0		
	1,8	1,6	1,4	1,5		
	1,6	1,3	1,3	1,2		
	1,7	1,1	1,3	1,2		
	1,6	1,4	1,6	1,9		
şx	8,70	7,2	6,80	5,8		28,5
X	1,74	1,44	1,36	1,16		1,42
48 saat	1,7	1,8	2,0	0,9		
	1,6	2,4	1,3	1,6		
	1,6	1,1	1,1	0,8		
	2,0	1,5	1,2	0,9		
	1,5	1,2	1,6	0,8		
şx	8,40	8	7,2	5		28,6
X	1,68	1,6	1,44	1		1,43
şx	26,4	21,9	20,6	16		
X	1,76	1,46	1,37	1,06		

Sigara içmeyen radyoloji teknisyenlerinde trimethoprimin mitotik aktiviteye etkilerini belirlemeye çalıştığımız II. aşamada; deney ve kontrol grubuna ait bulgular genel olarak incelendiğinde; Kontrol grubunda % 2,74 olan mitotik indeks değerinin 8 µg/ml'de % 1,83'e, 35 µg/ml'de % 1,48'e ve 60 µg/ml'de ise % 1,38'e düştüğü görülmektedir. (Tablo-2). Yapılan

istatistiksel değerlendirmelerde; Artan trimethoprim dozuna paralel olarak mitotik indeks değerleri düşerken ($p<0,05$), Uygulama süresi artışı mitotik indeksi etkilememiştir ($p>0,05$). Deney ve kontrol grubuna ait bulgular genel olarak incelendiğinde kontrol grubuna göre deney gruplarında mitotik indeks oranlarının belirgin şekilde düştüğü görülmektedir

Tablo 2: Trimethoprim ve X ışınının mitotik aktiviteye etkilerine ait genel sonuçlar.

Süre	Doz				şx X
	Kontrol	8 µg/ml	35 µg/ml	60 µg/ml	
6 saat	2,4	1,7	1,5	1,9	
	2,1	2,4	1,4	1,9	
	2,0	1,7	1,1	0,9	
	3,4	2,8	1,7	1,4	
	3,0	1,8	2,2	1,6	
şx	12,9	10,4	7,9	7,7	38,9
X	2,58	2,08	1,58	1,54	1,94
24 saat	3,3	2,4	2,1	1,5	
	1,5	1,8	1,5	1,0	
	3,2	1,7	1,1	1,1	
	3,3	1,8	1,0	1,9	
	2,4	1,9	1,5	1,3	
şx	13,7	9,6	7,2	6,8	37,3
X	2,74	1,92	1,44	1,36	1,86
48 saat	3,2	1,5	1,5	1,4	
	2,3	0,9	1,6	1,3	
	3,0	1,8	1,2	0,9	
	3,6	1,5	1,5	1,5	
	2,4	1,8	1,3	1,1	
şx	14,5	7,5	7,1	6,2	35,3
X	2,9	1,50	1,42	1,24	1,76
şx	41,1	27,5	22,2	20,7	
X	2,74	1,83	1,48	1,38	

Sigara kullanımının mitotik aktiviteye etkilerini gösteren I. aşamadaki farklı doz-süre kombinasyonuna ait değerler, X ışını ve trimethoprimin mitotik aktiviteye etkilerini gösteren II. aşamadaki birbirine paralellik gösteren doz-süre kombinasyonlarına ait değerlerle istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; 48 saatlik 8 µg/ml ve 35 µg/ml serisi dışında, tüm doz-süre kombinasyonları için, sigara içenlerdeki mitotik indeks değerlerinin - sigara içmeyen radyoloji teknisyenlerine ait değerlerden daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

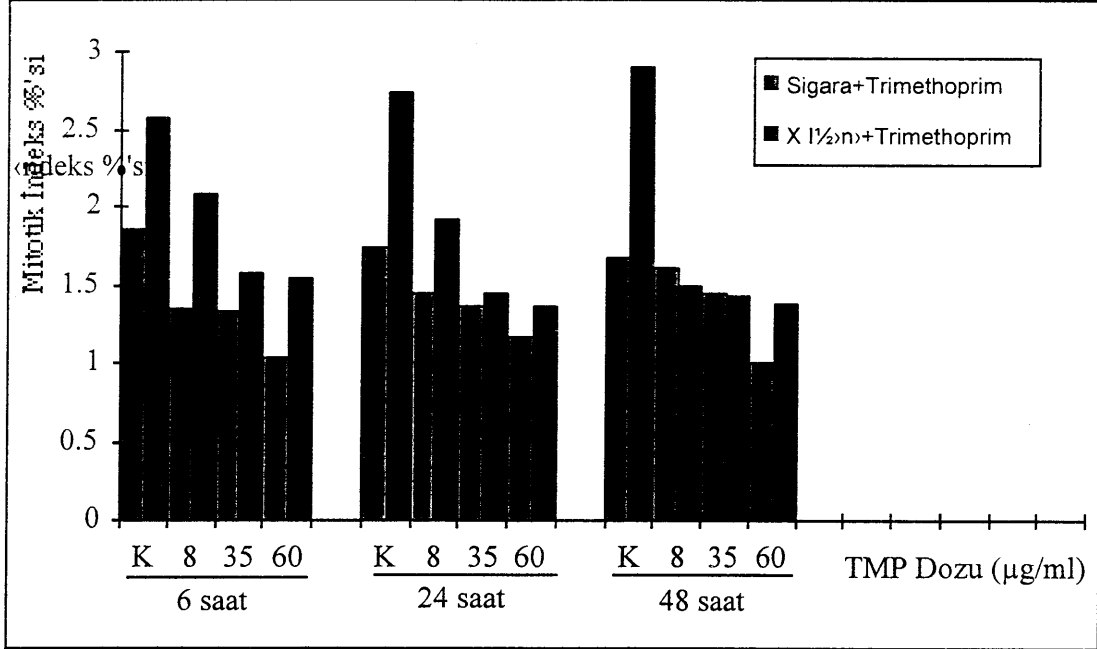
TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızın her aşaması kontrol grupları ve 3 farklı doz x 3 farklı süre olmak üzere 12 farklı doz-süre kombinasyonu şeklinde gerçekleşmiştir. Her bir doz-süre kombinasyonu için 1000 adet hücre

değerlendirmeye alınmıştır. Aşamalar 5 bireyde tekrarlandığından $(5 \times 12) \times 1000 = 60\ 000$ hücre değerlendirilmiştir. Çalışma 2 aşamada gerçekleştiği için toplam: $2 \times 60\ 000 = 120\ 000$ hücre değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın her iki aşamasında da, artan TMP dozuna paralel olarak mitotik indeksin önemli ölçüde düştüğü ($p<0,01$), ancak uygulama süresindeki artıştan etkilenmediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Sigara bağımlılarında trimethoprimin mitotik aktiviteye etkilerini belirlemek için yapılan I. aşamaya ait bulgular ile, X ışını + trimethoprimin mitotik aktivite üzerine etkilerini belirlemek için yapılan ikinci aşamaya ait bulguların - aynı doz süre kombinasyonlarına ait değerler karşılaştırıldıklarında; I. aşamadaki bulguların II. aşamadakilerden istatistiksel açıdan daha düşük ($p<0,05$) olduğu belirlenmiştir. İki aşama için uygulama süresi 6, 24 ve 48 saatte sabit

tutularak , kontrol grubundan 8, 35 ve 60 µg/ml'lik doz gruplarına doğru gidildikçe mitotik indeks oranlarındaki bu düşme, tüm uygulama serileri için net şekilde görülmektedir (şekil 1). Bu

bilgiler ışığında; sigara kullanımı sonucu bünyeye alınan ajanların mitoz mekanizmasını yavaşlatma kapasitesinin X ışınından daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.



Şekil - 1. İki aşama için uygulama süresinin sabit tutulup TMP dozunun artırılması durumunda mitotik indeks oranlarının karşılaştırılması.

Yapılan yayın taramasında sigara bağımlılarında TMP'nin mitotik aktivite kombine etkileri konusunda herhangi bir çalışma saptanamamıştır. Ancak, TMP'nin mitotik aktiviteye etkilerine değinen çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Bjoranson ve arkadaşları (9), 8 µg/ml'lik TMP dozunun invitro uyguladıklarında granülosit oluşumunun % 47 oranında yavaşladığını belirlemişlerdir. Murdia ve arkadaşları (10), 160 mg TMP + 800 mg Suphameothazol'ü 7-10 gün uyguladıkları bireylerde sperm oluşumunun % 6,7 - % 88 arasında azaldığını belirlemişlerdir. Golde ve arkadaşları (5), 10 µg/ml' TMP'nin invitro koşullarda eritrosit oluşumunu % 55 ve granülosit ise % 50 azalttığını belirlemişlerdir. Chanarin ve England (11), 320 mg TMP + 1600 mg SMX'in invitro uygulanmasından sonra kandaki nötrofil, retikülosit ve plateletlerin miktarında önemli düşmeler olduğu belirlenmiştir. Steinberg ve arkadaşları (12), 8 µg/ml TMP + 40 µg/ml SMX'in invitro uygulanmasından sonra eritrosit oluşumunun önemli ölçüde blokaja uğradığını ve bu blokajın % 17'sinin G₁, % 68'inin S ve %

15'inin ise G₂ fazında olduğu belirlenmiştir.

Sigara bağımlılarında TMP dozuna paralel olarak lenfositlerde mitotik indeksin düştüğü şeklindeki bulgumuz, 5, 13, 15 ve 16 numaralı yayınlardaki diğer kan hücrelerinde de mitotik indeksi yavaşlattığı ve düşürdüğü şeklindeki bulgularla birbirini desteklemektedir. 14 numaralı yayında ise TMP'nin aynı etkiyi sperm oluşumunda da gösterdiği belirtilmektedir. Söz konusu yayınlardaki hücre tiplerinin ve dozların farklı olması nedeni ile oranlar arasında bir kıyaslamaya gidilememiştir.

Yapılan yayın taramalarında X ışını ve trimethoprimin mitotik aktiviteye kombine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak konuya ışık tutabilecek bazı çalışma örnekleri aşağıda verilmiştir.

Weissenborn ve arkadaşları (17); Yüksek ısı altında periferik lenfositlerde radyasyon uygulama öncesi ve sonrasında X ışınının neden olduğu kromozom düzensizliklerini incelediği çalışmada: Radyasyon uygulanmayanlarda % 8.8 olan mitotik indeks oranlarını, 2 Gy radyasyon uygulananlarda

% 7 ve 3 Gy radyasyon uygulananlarda % 3.7'ye düştüğünü belirtmişlerdir. Crown ve arkadaşları(18); radyasyonun; dolaşım kanındaki lenfositlerin morfolojilerini ve kromozom düzensizliklerine etkilerini inceledikleri çalışmada; radyoterapi gören kanser hastalarında nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit sayısında ciddi düşüşler olduğunu belirlemişlerdir. Vyas ve arkadaşları(19); İnsan lenfositlerinde interfaz ve metafaz kromozomlarında radyasyonun etkilediği kırık bölgelerini inceledikleri çalışmada, 3 Gy X ışını uygulanan kültürlerde gözlenen metafaz sayısında belirgin azalmalar olduğunu kaydetmiştir.

X ışını ve trimethoprimin kombine uygulanması durumunda, lenfositlerde mitotik indeks oranlarının belirgin şekilde düştüğü şeklindeki bulgumuz; 9 ve 11 numaralı çalışmada, yalnızca radyasyon uygulanmasında da mitotik indeksin düştüğü şeklinde, 10 numaralı çalışmada ise radyasyonun lenfositler yanında nötrofil, monosit ve trombositlerde de mitotik aktiviteyi kısıtladığı şeklindeki bulgular birbirini desteklemektedir.

Kaynaklar

- 1.Bruchall, J. J. : Mechanism of action of trimethoprim - sulphamethoxazole - II. The Journal of Infectious Diseases. 1973; 128: 437 - 441.
- 2.Goodman, L. S., Gilman, A.: Trimethoprim-sulphamethoxazole the pharmacological basis of therapeutics (fifth edition). Mac. Millian Publishing Co. Inc. Antimicrobial Agents, 1975; 1124-1127.
- 3.Hitchings, G. H.: Mechanism of action trimethoprim-sulphamethoxazole-I. The Journal of Infections Diseases. 1973; 128: 433 - 436.
- 4.Kayaalp, S. O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji III.Cilt 5.baskı 1990; 2341-2357, Feryal Matbaası, Ankara.
- 5.Golde, D.W., Bersch, N., Quan, S.G., Trimethoprim and Sulphamethoxazole inhibition of haerntopiensis invitro. British Journal of Haematology 1978; 40: 363-367.
- 6.US Department of Health and Human Services, The Health Consequences of Smoking: Cancer: A Reort of Surgeon General US Government Printing Office, 1982.
- 7.Hopken, J.M., Evans, H.J, Cigarette smoke condensates damage DNA in human lymphocytes. Nature, 1979; 279:241-248.
- 8.Forni, A.: Chromosomal aberrations in monitoring exposure to mutagen-carcinogens. I. A. R. C., Sci. Publ. 1984;59: 325-337.
- 9.Natarajan, A. T., Darroudi, F., Jha, A. N., Meijers, M., Zdzienicka, M. Z.: Ionising radiation induced DNA lesions which lead to chromosomal aberrations. Mutaton research, 1993; 299, 297-303.
10. Seachs, R. K., Breenner, D. J.: Effect of LET on chromosomal aberrations yield. I.no Long-lived, exchange-prone double strand breaks play a risk. İnt. J. Radiat Biol. 1993; 64:6, 6770688.
- 11.Buyan, A. G.: Radyasyon ile birlikte yaşam.T. S. E. tüketeci bülteni 1995; 8:89, 4 - 7.
- 12.Başaran, N.: Tıbbi Genetik Ders Kitabı, yenilenmiş ve genişletilmiş altıncı baskı, 1996; 448. Bilim teknik yayınevi.
13. Bjonson, B.H., Mcyntyre, A. P., Harvey, J. M., Tauber, A. I., Studies of the effects of trimethoprim and sulphamethoxazole on human granulopoiesis. American Journal Of Haematology, 1986; 23, 1-7.
14. Murdia, A., Mathur, V., Kothari L.K., Singh, K.P., Sulphamethoxazole - trimethoprim combinations and male fertility. Lancet, 1978; 2:375-376.
15. Chanarin, I., England, J. M., Toxicity of trimethoprim - sulfamethoxazole in patients with megaloblastik haemopoiesis. British Medical Journal, 1972; 1:651-653.
16. Steinberg, S. E., Cambell, C.L., Rabinovitch, P. S., Hillman, R. S., The effects of trimethoprimSulfamethoxazole on friend erythroleukemia cells. Blood, 1980; 55:501-504.
- 17.Weissenborn, U., Obe, G.: Modification of X-ray induced chromosome aberrations frequency by pre-and post irradiation hyperthermia of human peripheral lymphocytes. Int. J. Radiat. Biol. 1991; 59:4, 973 - 984.
- 18.Crown, J.P., Jhanwar, S., Haimi, J., Andreef, M., Gee, T.: Acquired cyclic haematopoiesis associated with a radiation induced chromosomal abnormality with clonal, morphologically normal circulating leucocytes.

Acta haematol. 1991; 86: 103 -106.

19.Vyas, R.C., Darroudi, F.,Natarajan, A.T.:
*Radiation-İnduced chromosomal breakage
and rejoining in interphase-metephase
chromosomes of human lymphocytes. Mutation
research, 1991; 249: 29 - 35.*

Yazışma Adresi:
Yrd. Doç. Dr. Etem AKBAŞ
Mersin Üniversitesi - Fen Fakültesi
Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

MERSİN