

## Gadobutrol'ün Sitokinezi Bloke Edilmiş Mikronükleus Tekniği ile Genotoksik ve Sitotoksik Potansiyelinin Değerlendirilmesi

Hayal ÇOBANOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Çanakkale.

e-posta: hayaltok@comu.edu.tr ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9640-3354>

Geliş Tarihi: 08.02.2021

Kabul Tarihi: 07.06.2021

### Öz

Manyetik rezonans (MR) tıpta yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. Günümüzde dünya genelinde yapılan MR çekimlerin %40 kontrast madde kullanılarak yapılmaktadır. Bu çalışmaya araştırma konusu olan gadobutrol MR görüntülemesinde kullanılan non iyonik, makrosiklik ve gadolinium bazlı bir kontrast maddedir. Bu çalışmada *in vitro* koşullarda insan periferik lenfositlerinde gadobutrol'ün genotoksik ve sitotoksik potansiyelinin olup olmadığı araştırıldı. Çalışmada genotoksikite değerlendirilmelerinde sıklıkla kullanılan sitokinezi bloke edilmiş mikronükleus yöntemi kullanıldı. Gönüllü donörlerden alınan periferik kan örneği ilacın 3 farklı konsantrasyonu (1, 5, 25 mM) ile 48 saat muamele edildi. Elde edilen sonuçlar, mikronükleus sıklığı bakımından tüm konsantrasyonlarda artış olduğunu ancak 5 ve 25 mM'lık konsantrasyondaki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi ( $p<0.05$ ;  $p<0.01$  sırasıyla). Nükleoplasmik köprü ve nüklear bud sıklıklarında negatif kontrole göre anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p>0.05$ ). İlacın sitostatik etki bakımından da kontrole göre anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ). Bu bulgular gadobutrol'ün sitotoksik bir potansiyelinin olmadığını ancak genotoksik potansiyelinin olabileceğini göstermektedir.

### Anahtar kelimeler

Gadobutrol;  
Mikronükleus;  
Nükleoplasmik köprü;  
Nüklear bud;  
Sitotoksikite

## Assesment of Genotoxic and Cytotoxic Potential of Gadobutrol by Using Cytokinesis-Blocked Micronucleus Assay

### Abstract

Magnetic resonance is an imaging technique widely used in medicine. Today worldwide 40% of magnetic resonance imaging is made using contrast agent. Gadobutrol is a nonionic, macrocyclic and gadolinium based contrast agent for magnetic resonance imaging. In this *in vitro* study, it was aimed to investigate whether Gadobutrol has genotoxic and cytotoxic effects on human peripheral lymphocyte. In the study, cytokinesis-blocked micronucleus assay, which is frequently used in evaluating genotoxicity, was used. Peripheral blood samples from volunteer donors were treated with 3 different concentrations of the drug (1, 5, 25 mM) for 48 hours. The MN frequency caused by each concentration of gadobutrol was found to be higher than the negative control, but the increase in concentration of 5 and 25 mM was statistically significant ( $p<0.05$ ;  $p<0.01$  respectively). At the studied concentrations, nucleoplasmic bridge and nuclear bud values were not significant ( $p>0.05$ ). It was determined that gadobutrol did not cause a significant change in terms of cytostatic values compared to control. These findings suggest that gadobutrol was non-cytotoxic but potentially genotoxic.

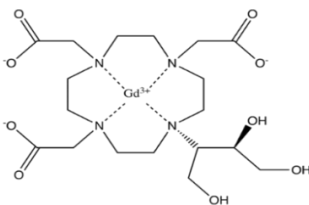
### Keywords

Gadobutrol;  
Micronucleus;  
Nucleoplasmic bridge;  
Nuclear bud;  
Cytotoxicity

## 1. Giriş

Bilgisayarlı tomografi gibi X ışını bazlı görüntüleme için kullanılan iyonize radyasyonun insan hücrelerinde karsinojenik bir hasara neden olabileceği iyi bilinmektedir (Redding *et al.* 2017). Manyetik rezonans (MR), X ışını ve radyoizotop görüntülemeye göre daha güvenli bir alternatif olarak kabul edilen ve tıpta yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme tekniğidir (Simi *et al.* 2008, Hill 2018). Ancak günümüzde, geleneksel olarak çocuklarda ve hamile kadınlarda iyonlaştırıcı radyasyon kullanımından kaçınmak için kullanılan MR görüntüleme tartışma konusudur. Çünkü insanlar üzerindeki olası uzun vadeli muhtemel biyolojik etkileri hakkında bilgi sınırlıdır (Redding *et al.* 2017). Buna karşın OECD 2014 verilerine göre MR görüntüleme sayısı tüm dünyada her geçen yıl artmaktadır (Int Kyn. 1). 2007-2012 yılları arasında MR görüntüleme cihazı kullanım oranı Avrupa Birliği ortalaması %38 artmış iken Türkiye ortalaması %134 oranında artmıştır (Int Kyn. 2).

Medikal görüntülemelerde vücut yapılarının kontrastını arttırmak için kontrast madde, yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır. Günümüzde dünya genelinde yapılan MR çekimlerin %40'ı gadolinyumlu (Gd) kontrast madde kullanılarak yapılmaktadır (Rozenfeld and Podberesky 2018, Azimi *et al.* 2017). Gd, tıbbi görüntüleme, bir görüntünün kontrastını arttırmada faydalı bir iyonudur. Ancak canlılar için toksik bir iyon olduğu da bilinmektedir (Parant *et al.* 2019). Gadobutrol (Şekil 1) gibi MR görüntüleme için kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerde Gd iyonu başka moleküllere şelatlanarak toksisitesi azaltılmaktadır (Wack *et al.* 2012). Ancak bazı kontrast maddelerde Gd şelatlandığı moleküle sıkıca bağlanırken bazıları sıkı bağlanamazlar. Bu durum Gd iyonunun az ya da çok ortamda serbest kalmasına neden olur (Morcos 2008).



Şekil 1. Gadobutrol'ün kimyasal yapısı

Sitokinezi bloke edilmiş mikronükleus (CBMN) tekniği, insan ve memeli hücrelerinde kullanılan standart sitogenetik yöntemlerden biridir. Yöntem; kromozom kayıpları, kromozom kırıkları, apoptoz, nekroz, DNA yanlış tamiri ve sitostazi tespitine olanak sağlayan kapsamlı bir yöntemdir (Fenech 2007). Bu nedenle yöntem, pek çok ilacın genotoksik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda kullanılmıştır (Rhoshdy and Shoman 2004, Battal vd. 2013, Tazehkand and Topaktaş 2015, Cobanoğlu vd. 2018, Cayir vd. 2020).

Dünya genelinde özellikle ülkemizde hızla artan MR çekimleri, bu çekimler için kullanılan kontrast maddelere çok sayıda insanın maruz kaldıklarını düşündürmektedir. Literatürde farklı yöntemler ile Gadobutrol'ün genotoksitesinin değerlendirildiği bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmaların bazıları Gadobutrol'ün genotoksik potansiyeli olduğunu (Fiechter *et al.* 2012), bazıları ise genotoksik bir etkisinin olmadığını (Wack *et al.* 2012) rapor etmiştir. Buna karşın literatürde Gadobutrol'ün insan periferik lenfositlerinde *in vitro* genotoksitesine ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yüzden bu çalışmada Gadobutrol'ün *in vitro* koşullarda CBMN yöntemi ile insan periferik lenfositlerinde genotoksik ve sitotoksik potansiyelinin araştırılması amaçlandı.

## 2. Materyal ve Metot

Çalışmada sürekli ilaç kullanımını gerektirecek kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı iki bireyden steril heparinli tüpe alınan 3 mL periferik tam kan örneği kullanıldı. Kan örneği veren gönüllüden gönüllü onam formları alındı. Çalışmanın etik kurul izni "Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu" tarafından verildi (Karar No: 2020-08).

### 2.1 Negatif ve pozitif kontrol

Negatif kontrollere hiçbir ekleme yapılmadı. Pozitif kontrol olarak 0.5 µg/mL mitomisin-C (MMC, Sigma) kullanıldı.

### 2.2 Kimyasallar

Gadobutrol; 1.0 mmol/mL Gadovist'den (Bayer, Germany) elde edildi. Fetal kalf serumu, RPMI 1640

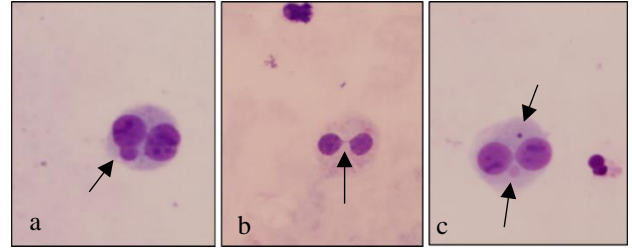
kültür medyumunu ve sitokalsin B (Cyt B); Sigma firmasından, giemsa, entellan metanol, potasyum klorür (KCl) ve asetik asit; Merck firmasından, fitohemaglutinin (PHA); Biological Industries firmasından temin edildi.

### 2.3 In vitro sitokinezi bloke edilmiş mikronükleus yöntemi

CBMN, Fenech tarafından belirtilen yöntemde küçük değişiklikler yapılarak uygulandı (Fenech 2000). Kirsch-Volders'a göre yaklaşık %60 sitotoksitate çalışabilecek en yüksek konsantrasyon olup bu konsantrasyonun altında en az 3 farklı konsantrasyon ile çalışılması gerekmektedir (Kirsch Volders *et al.* 2003). Yapılan ön denemelerde %60 sitotoksitenin altında toksisite gösteren 3 farklı konsantrasyon ile çalışılmaya karar verildi (1, 5, 25 mM). Deneyler iki paralel olarak yapıldı. Gönüllü donörlerden alınan 0,5 mL periferik tam kan örneğine 4 mL kültür medyumunu, 0,2 mL PHA ve 1 mL fetal kalf serum eklendi. Kültürler 72 saat boyunca 37 °C etüvde tutuldu. Her bir kültüre, 24. saatte belirlenen konsantrasyonlarda (1, 5, 25 mM) Gadobutrol, 44. saatte ise sitokinezi durdurmak için 6 µg/mL Cyt-B eklendi. 72. saatin sonunda kültür sonlandırılıp fiksasyon aşamasına geçildi. Bu aşamada her bir kültür önce 1 kez hipotonik çözelti (0.075 M KCl) sonra 3 kez metanol /asetik asit ile yıkanarak fikse edildi. Slaytlar %5'lik Giemsa ile boyandı.

### 2.4 Mikroskopik değerlendirme

Slaytlar Fenech'in sayım kriterlerine göre ışık mikroskopunda (Carl Zeiss, Almanya) 100x büyütmede değerlendirildi (Fenech *et al.* 2003). Her bir donör, her bir konsantrasyon ve paralel kültür için 1000 çift çekirdekli hücre değerlendirildi. Her konsantrasyon için toplam 4000 çift çekirdekli hücre (2 donör × 2 paralel) değerlendirilerek ‰ mikronükleus (MN), ‰ Nükleoplasmik köprü (NPB) ve ‰ Nüklear bud (NBUD) sayıları tespit edildi (Şekil 2).

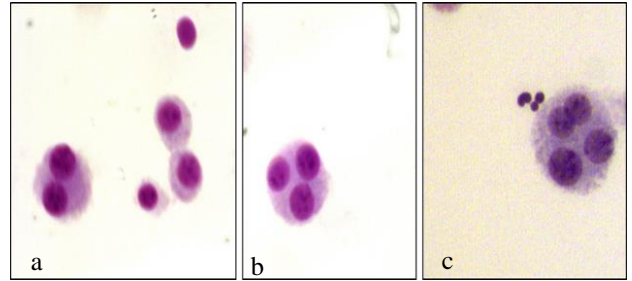


Şekil 2. (a) Nüklear budlu çift çekirdekli lenfosit (b) nükleoplasmik köprülü çift çekirdekli lenfosit (c) mikronükleuslu çift çekirdekli lenfosit

Hücre proliferasyon indeksi (CBPI) değerleri için 500 hücre her konsantrasyon için değerlendirildi ve 1, 2, 3, 4 çekirdekli hücre sayıları (Şekil3) tespit edilip CBPI değerleri elde edildi. CBPI değerleri aşağıdaki formül ile hesaplandı (Eastmond and Tucker 1989).

$$(1 \times M1) + (2 \times M2) + (3 \times M3) + (4 \times M4) / N \quad (1)$$

M1, M2, M3 ve M4 sırasıyla 1, 2, 3, ve 4 çekirdekli hücre sayılarını, N ise değerlendirilen toplam hücre sayısını temsil ediyor. % sitostazi ise Lorge (2008)'e göre hesaplandı.



Şekil 3. 1, 2, 3, 4 çekirdekli lenfositler

### 2.5 İstatistiksel analiz

Negatif kontrol ile muamele gruplarında elde edilen verilerin karşılaştırılması amacıyla Kruskal Wallis testi uygulandı ve daha sonra Dunnet Testi uygulanarak farklılıklar belirlendi. Bu amaçla, Graph PadPrism istatistik programı kullanıldı.

### 3. Bulgular

Bu çalışmada insan periferik lenfositlerinde *in vitro* koşullarda CBMN yöntemi ile Gadobutrol'ün genotoksik ve sitotoksik etkileri çalışıldı. Genotoksik değerlendirme için MN, NPB ve NBUD parametreleri, sitostatik değerlendirme için sırasıyla CBPI ve %sitostazi verileri kullanıldı. Elde edilen sonuçlar; Gadobutrol'ün MN sıklığını tüm

konsantrasyonlarda arttırdığını ve bu artışların 5 ve 25mM konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdi (sırasıyla  $p<0.05$ ;  $p<0.01$ ). Ayrıca çalışılan tüm konsantrasyonlarda (1, 5, 25mM) gadobutrolün NBUD sıklığını negatif kontrole göre arttırdığı tespit edildi ancak bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ). Gadobutrol'ün çalışılan konsantrasyonlarda NPB oluşumu üzerine bir etkisinin olmadığı ( $p>0.05$ ) ve 5 ve 25 mM konsantrasyonlarında CBPI değerlerini düşürdüğü ancak bu azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ( $p>0.05$ ) (tablo 1, tablo 2). Ayrıca lineer regresyon analizi yapıldı ve hiçbir parametrede doza bağlı bir artış görülmedi ( $p>0.05$ ).

**Çizelge 1.** Gadobutrol'ün insan peripheral lenfositlerinde MN, NPB ve NUD sıklıkları üzerine etkileri

Kons	DHS	Ort % MN	Ort % NPB	Ort % NBUD
NK	4000	18 ± 1.4	3.3 ± 0.4	2.3 ± 0.4
MMC(0,5 µg/mL)	4000	150	3	1
1 mM	4000	25.8 ± 2,5	4.3 ± 2.5	3 ± 2.8
5 mM	4000	28.3* ± 1,1	2.8 ± 1,8	5.3 ± 1.1
25 mM	4000	31.3** ± 1.8	1.8 ± 1.1	3.8 ± 2.5

Kısaltmalar: Kons: konsantrasyon, DHS: Değerlendirilen toplam hücre sayısı, MMC: mitomisin C, NK: negatif kontrol, MN: mikronükleus, NPB: nükleoplazmik köprü, NBUD: nüklear bud, Ort: ortalama, \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$

**Çizelge 2.** Gadobutrol'ün CBPI üzerine etkileri

Konsantrasyon	DHS	CBPI	%Sitostazi
NK	1000	1.60	-
0,5 µg/mL MMC	-	-	-
1 mM	1000	1.60	0
5 mM	1000	1.54	10
25 mM	1000	1.49	18

Kısaltmalar: DHS: Değerlendirilen toplam hücre sayısı MMC: mitomisin C, NK: negatif kontrol, CBPI: hücre proliferasyon indeksi

#### 4. Tartışma ve Sonuç

Gadobutrol'ün çalışılan konsantrasyonlarda sitotoksik bir etkisi gözlenmedi. Benzer şekilde NBUD ve NPB değerleri üzerinde anlamlı bir

değişikliğe de neden olmadığı görüldü. Ancak gadobutrol'ün MN oluşumunu 5 ve 25mM konsantrasyonlarda anlamlı derecede arttırdığı tespit edildi.

Genotoksikolojik biyomonitoring, insanlarda kimyasal maruziyet ile oluşan genetik riskin değerlendirilmesinde kullanılan faydalı bir araçtır (Bolognesi 2003). Çünkü genotoksik potansiyel, dejeneratif hastalıklar, üreme toksikolojisi ve kasinogenite gibi uzun süreli etkiler için temel risk faktörüdür (Bolognesi 2011). Anlamlı derecede artmış MN, NPB ve NBUD sıklıkları genomik kararsızlığın biyo-belirteçleridir (Fenech 2002). MN; asentrik kromozom kırıklarından oluşabildiği gibi tam kromozom kayıpları ile de meydana gelebilmektedir ayrıca NPB kırılmaları da MN oluşum mekanizmaları arasında yer almaktadır. NPB; DNA yanlış tamir mekanizması ve/veya telomer uç füzyonu ile oluşan disentrik kromozomları ile oluşmaktadır. NBUD'lar ise gen amplifikasyonlarının indikatörleridir (Fenech 2006). Wack ve ark. (2012) Gadobutrol'ün genotoksitesini bakteriyal mutajenite testi ve Ames testi ile çalışmışlar. Çalışmalarında her iki test sonuçlarına göre gadobutrolün genotoksik bir potansiyelinin olmadığı, ilacın güvenli bir ilaç olduğu ve tanı amaçlı kullanılan hastalar için bir sağlık riski oluşturmadığı rapor edilmiştir. Ancak bir başka çalışma Fiechter ve ark. (2013) tarafından kontrastlı (gadobutrol) kardiyak MR çekimi yapılacak 20 gönüllü hasta ile planlanmıştır. Gadobutrol verilmeden önce ve verilir çekim bittikten sonra alınan kan örnekleri ile yapılan çalışmada kontrastlı kardiyak MR'ın lenfositlerde DNA çift zincir kırıklarını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı tespit edilmiştir. Fiechter ve ark. (2013)'ün elde ettikleri sonuçlar Wack ve ark. (2012)'nin elde ettikleri sonuçlar ile çelişmekte ancak bu çalışmada elde edilen sonuçlarla kısmen örtüşmektedir. Literatürde Gadobutrol'ün genotoksitesine ait başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çeşitli görüntüleme tekniklerinde kontrast madde olarak kullanılan bazı başka ilaçlarla yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Azimi ve ark. yaptıkları bir çalışmada; bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast madde olarak kullanılan omnipaque ve visipaque

enjeksiyonundan önce ve çekim bitikten 30 dakika sonra hastalardan aldıkları kan örnekleri ile CBMN ve komet yöntemleri kullanılarak bu kontrast maddelerin muhtemel genotoksitesilerini değerlendirmişler. Bu çalışmada kontrastsız abdominal BT çekimi yapılan 15 hastadan oluşan grup, kontrol grubu olarak seçilmiş. Çalışmada non-iyonik kontrast maddeler olan omnipaque ve visipaque ilaçlarının MN sıklığını ve DNA hasarını anlamlı derecede uyardıkları rapor edilmiştir (Azimi 2017). *In vitro* bir başka çalışmada iyonik (diatrizoate, ioxaglate) ve non-iyonik (iohexol, iosimide, iopromide, iotrolan) kontrast maddeler ile 48 saat muamele edilen periferik kan örneklerinde kontrast maddelerin MN sıklığına etkileri değerlendirilmiştir. Test edilen tüm kontrast maddelerin MN sıklığını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığı rapor edilmiştir (Parvez *et al.* 1986). Parvez ve ark. (1986)'nın elde ettiği bu sonuçlar, çalışmamızda test edilen gadobutrol'ün genotoksitesine ait sonuçlar ile uyumludur.

Bu güncel çalışmada, Non-iyonik makrosiklik kontrast madde olan gadobutrolün insan periferik lenfositlerinde MN sıklığını anlamlı derecede arttırmış olması genotoksik olabileceğini göstermektedir. Gadobutrol makrosiklik guruba dahil bir kontrast maddedir. Bu guruba dahil kontrast maddelerin şelatlandıkları moleküllere sıkıca bağlandıkları ve ortama lineer guruba dahil kontrast maddelerden daha az serbest Gd iyonu bıraktıkları bilinmektedir. (Morcos 2008). Yaşayan tüm organizmalar için yüksek derecede toksik olduğu bilinen Gd iyonunun, oksidatif stresi ve apoptozu uyardığını, reaktif oksijen türlerini arttırdığını rapor eden çalışmalar vardır (Xia *et al.* 2011, Parant *et al.* 2019). Bu çalışmada elde edilen gadobutrolün genotoksik olabileceğine dair sonucun, ortama az da olsa bırakılan serbest Gd iyonunun yukarıda özetlenen etkilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, gadobutrolün sitotoksik bir potansiyelinin olmadığı ancak genotoksik bir potansiyelinin olabileceği görüldü. Ancak konunun farklı mekanizmalarla oluşan genetik hasarların indikatörü farklı yöntemler ile de araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

## 5. Kaynaklar

- Azimi, S., Mozdarani, H. and Mahmoudzadeh, A., 2017. Induction of DNA damage, apoptosis and micronuclei in peripheral blood lymphocytes following injection of contrast media in patients with abdominal CT scan. *International Journal of Radiation Research*, **15(2)**, 149-55.
- Battal, D., Aktas, A., Sungur, MA., Kadioglu, E., Derici, EE., Sahin, NO. and Saygi, S., 2013. In vivo genotoxicity assessment of sertraline by using alkaline comet assay and the cytokinesis-block micronucleus assay. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **113(5)**, 339-46.
- Bolognesi, C., 2003. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutation Research*, **543(3)**, 251-72.
- Bolognesi, C., Creus, A., Ostrosky, WP. and Marcos, R., 2011. Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis*, **26(1)**, 19-26.
- Cobanoglu, H., Coskun, M., Çayir, A. and Coskun, M., 2018. In vitro genotoxic and cytotoxic effects of doxepin and escitalopram on human peripheral lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, **41(2)**, 238-44.
- Çayir, A., Cobanoglu, H. and Coskun, M., 2020. Assessment of the genotoxic potential of a migraine-specific drug by comet and cytokinesis-block micronucleus assays. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **16(5)**, 441-6.
- Eastmond, DA. and Tucker, JD., 1989. Identification of aneuploidy-inducing agents using cytokinesis-blocked human lymphocytes and an antikinetochore antibody. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **13(1)**, 34-43.
- Fenech, M., 2002. Chromosomal biomarkers of genomic instability relevant to cancer. *Drug Discovery Today*, **7(22)**, 1128-37.
- Fenech, M., 2006. Cytokinesis-block micronucleus assay evolves into a "cytome" assay of chromosomal instability, mitotic dysfunction and cell death. *Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **600(1-2)**, 58-66.

- Fenech, M., 2007. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, **2(5)**, 1084.
- Fenech, M., Chang, WP., Kirsch-Volders, M., Holland, N., Bonassi, S. and Zeiger, E., 2003. HUMN Project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **534(1-2)**, 65-75.
- Fenech, M., 2000. The in vitro micronucleus technique. *Mutation Research*, **455**, 81–95.
- Fiechter, M., Stehli, J., Fuchs, TA., Dougoud, S., Gaemperli, O. and Kaufmann, PA., 2013. Impact of cardiac magnetic resonance imaging on human lymphocyte DNA integrity. *European Heart Journal*, **34(30)**, 2340-5.
- Hill, MA., 2018. Cardiac MR imaging genotoxicity? *European Heart Journal*, **39**, 313–315.
- Kirsch-Volders, M., Sofuni, T., Aardema, M., Albertini, S., Eastmond, D., Fenech M., Ishidate, M., Kirchner, S., Lorge, E., Morita, T., Norppa, H., Surrallés, J., Vanhauwaert, A. and Wakata, A., 2003. Report from the in vitro micronucleus assay working group. *Mutation Research*, **540**, 153–163.
- Lorge, E., Hayashi, M., Albertini, S. and Kirkland, D., 2008. Comparison of different methods for an accurate assessment of cytotoxicity in the in vitro micronucleus test: I. Theoretical aspects. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, **655(1-2)**, 1-3.
- Morcos, SK., 2008. Extracellular gadolinium contrast agents: differences in stability. *European Journal of Radiology*, **66**, 175–179.
- Parvez, Z., Kormano, M., Moncada, R. and Eklund, R., 1986. Contrast media-induced chromosomal damage in human lymphocyte cultures. *Investigative Radiology*, **21(11)**, 864-9.
- Parant, M., Sohm, B., Flaya, J., Perrat, E., Chuburu, F., Cadiou, C., Rosin, C. and Cossu-Leguille, C., 2019. Impact of gadolinium-based contrast agents on the growth of fish cells lines. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **182**, 1-7.
- Reddig, A., Fatahi, M., Roggenbuck, D., Ricke, J., Reinhold, D., Speck, O. and Björn, F., 2017. Impact of in vivo high-field-strength and ultra-high-field-strength MR imaging on DNA double-strand-break formation in human lymphocytes. *Radiology*, **282(3)**, 782-9.
- Roshdy, HM. and Shoman, TM., 2004. Cytogenetic and developmental effects of antidepressant drug (Cipralax) on female mice and embryos. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, **17(1)**, 63-9.
- Simi, S., Ballardini, M., Casella, M., De Marchi, D., Hartwig, V., Giovannetti, G., Vanelloc, N., Gabbriellini, S., Landinich, L. and Lombardi, M., 2008. Is the genotoxic effect of magnetic resonance negligible? Low persistence of micronucleus frequency in lymphocytes of individuals after cardiac scan. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **645(1-2)**, 39-43.
- Tazehkand, MN. and Topaktas, M., 2015. The in vitro genotoxic and cytotoxic effects of remeron on human peripheral blood lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, **38(3)**, 266-71.
- Wack, C., Steger-Hartmann, T., Mylecraine, L. and Hofmeister, R., 2012. Toxicological safety evaluation of gadobutrol. *Investigative Radiology*, **47(11)**, 611-623.
- Xia, Q., Feng, X., Huang, H., Du, L., Yang, X. and Wang, K., 2011. Gadolinium-induced oxidative stress triggers endoplasmic reticulum stress in rat cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*, **117**, 38-47.

#### İnternet Kaynakları

1-[https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams-total-2014-1\\_mri-exam-total-table-2014-1-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/magnetic-resonance-imaging-mri-exams-total-2014-1_mri-exam-total-table-2014-1-en) (04.02.2021)

2-  
<https://www.saglikaktuel.com/d/file/35c966a9f1d343909d4d0858bec69333.pdf> (04.02.2021)