



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

Albino Farelerde Amonyum Sülfat Tarafından Teşvik Edilen Toksikiteye Karşı Karoten'in Koruyucu Rolünün Araştırılması

Emine YALÇIN^a, Ali ACAR^{b*}, Kültiğin ÇAVUŞOĞLU^a

^a *Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Giresun Üniversitesi, Giresun, TÜRKİYE*

^b *Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Giresun Üniversitesi, Giresun, TÜRKİYE*

* *Sorumlu yazarın e-posta adresi: ali.acar@giresun.edu.tr*

ÖZET

Bu çalışmada amonyum sülfatın albino farelerde genotoksik etkileri ve bu etkilere karşı β -karotenin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Albino fareler bir kontrol, beş uygulama olmak üzere toplam altı gruba ayrılmışlardır. Canlı ağırlığı kazanımı, epitel ve yanak mukoza epitelyum hücrelerinde mikronükleus (MN) sıklığı, kromozomal anormallik sıklığı genotoksikite parametreleri olarak araştırılmıştır. Amonyum sülfat uygulamasının kontrol grubuna göre canlı ağırlığına istatistiksel açıdan önemli bir azalmaya, MN ve kromozomal anormallik sıklığında ise artışa neden olduğu belirlenmiştir. β -karoten uygulamasının amonyum sülfat tarafından oluşturulan genotoksikiteyi iyileştirerek, canlı ağırlığında tekrar bir artışa, MN ve kromozomal anormallik sıklıklarında ise azalmaya neden olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak β -karoten uygulaması yakın gelecekte kimyasallar tarafından sebep olunan toksisitenin azaltılmasında "toksikite sınırlayıcı" bir ajan olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: *Amonyum sülfat, Genotoksikite, β -karoten*

Investigation of the Protective Role of Carotene Against Toxicity Encouraged by Ammonium Sulfate in Albino Mice

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the genotoxic effects of ammonium sulphate and the protective role of β -carotene against genotoxicity in Swiss albino mice. Albino mice divided into one control group and five treatment groups. The body weight gain, MN frequency in erythrocyte and buccal mucosa epithelial cell, frequency of chromosomal abnormalities were investigated as genotoxicity parameters. It is determined that ammonium sulphate treatment was caused a statistically decrease in body weight gain and increase in frequency of MN and chromosomal abnormalities according to control group. It was determined that β -carotene treatment was improved the genotoxicity induced from ammonium sulphate, and caused an increase in body weight gain and a decrease in frequencies of MN and of chromosomal abnormalities. As a result, β -carotene treatment can be used in reduction of toxicity caused by chemicals as a toxicity restricting agent in near future.

Keywords: *Ammonium sulphate, Genotoxicity, β -carotene*

I. GİRİŞ

AMONYUM sülfat [(NH₄)₂SO₄] pek çok ticari kullanım alanına sahip, %21 oranında azot ve %24 oranında sülfür içeren inorganik bir tuzdur. Yaygın olarak gübre amaçlı kullanılan amonyum sülfat, insektisit, herbisit ve fungusitlerde adjuvant olarak da kullanılmaktadır. Glifosat ve glufosinat herbisitlerinde adjuvant etkisi oldukça yüksektir. Gıda endüstrisinde un ve ekmek gibi ürünlerde asitliği düzenleyici gıda katkı maddesi olarak kullanımına da rastlanmaktadır. Gübreleme amacı ile kullanıldığında bitki gelişimi için gerekli olan azotu sağlamakta fakat bununla birlikte açığa çıkan amonyum iyonları asidik ortam oluşturarak toprağın pH dengesini değiştirmektedir [1-3]. Sulu ortamlarda amonyum sülfat amonyum (NH₄⁺) ve sülfat (SO₄²⁻) iyonlarına dönüşmektedir. Amonyum kan gibi vücut sıvılarında pH dengesinin ayarlanmasında önemli bir rol üstlenmektedir. İyonize olan amonyum ve sülfat iyonları aktif taşıma ile ince barsakta emilmekte ve emilim sonrasında karaciğere taşınarak üreye metabolize edilmekte ve böbreklerle dışarı atılmaktadır [4]. Yüksek oranda iyonize sülfat feçesle dışarı atılmakta, çok yüksek oranlarda ise barsak lümeninde su moleküllerine bağlanarak diyareye neden olabilmektedir. Emilim sonrasında ise sülfat endojen ve eksojen bileşiklerin detoksifikasyonunda sülfat esterlerinin oluşturulmasında kullanılmakta ve renal sekresyon ile vücuttan dışarı atılmaktadır [5].

Düşük dozlarda organizmalara kontamine olan amonyum sülfat çeşitli yollarla vücuttan uzaklaştırılırken, yüksek doza maruz kalındığında ve akümülyasyon sonucunda çeşitli bozukluklara neden olmaktadır. Amonyum sülfatın canlı organizmalar üzerine genotoksitesisi üzerine çalışmalar oldukça az olup, araştırılan toksisite ise daha çok doku ve sistemler üzerine etkileri konusunda yoğunlaşmıştır. 4250 mg/kg uygulanan amonyum sülfatın solunum sistemi aksaklıklarına, yürüme bozukluklarına ve gözde kızarmaya neden olduğu rapor edilmektedir [6]. Sato ve arkadaşları, amonyum sülfata maruz kalan kadınlarda serum amonyum ve sülfat iyon düzeylerinde artış olduğunu, karaciğer ve böbrek dokularının mikroskopik incelemelerinde ise hemoraji gözlendiğini belirtmişlerdir [7]. Amonyum sülfatın canlı organizmalarda genotoksik etkilerine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada albino farelerde amonyum sülfat tarafından teşvik edilen toksisiteye karşı karoten'in koruyucu rolü araştırılmıştır.

Canlı organizmalara çeşitli yollarla kontamine olan ksenobiyotiklerin toksik etkisi farklı mekanizmalarla azaltılabilmektedir. Bu toksik etkinin minimum düzeye indirilmesi için çeşitli antioksidan sistemler mevcut olmasına rağmen endüstriyel gelişmeyle birlikte maruz kalınan yüksek toksisiteye karşı bu koruyucu sistemler yetersiz kalmakta, bunun sonucunda ise hasarlar meydana gelmektedir. Eksojen antioksidan takviyesi toksisitenin azaltılmasında alternatif bir çözüm olarak sunulabilir. Son yıllarda çoğunluğu bitkisel kaynaklı olan pek çok gıda maddesi antioksidan olarak kullanılabilirlik açısından test edilmektedir. Bu gıda maddesindeki antioksidan aktiviteler C vitamini, fenolik bileşikler, karotenoidler ve E vitamini gibi bileşiklerden kaynaklanmaktadır.

Karotenler hücre membranı gibi hücrenin hidrofobik bölgelerinde birikme özelliği gösteren lipofilik moleküllerdir. Karotenler sekiz izopren birimden oluşan bir terpendir ve alfa-karoten (α -karoten), beta-karoten (β -karoten) olmak üzere yaygın iki türü mevcuttur. Karotenler karaciğerde depolanıp gerekli olduğu zaman A vitaminine dönüşebildiğinden bir provitamin sayılır. Karotenler serbest radikallerle, özellikle lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan peroksi-radikallerle reaksiyona girerek toksik etkileri azaltmaktadırlar. Lipofilik yapılarından dolayı özellikle hücre zarının ve lipoproteinlerin korunmasında önemli bir role sahiptir [8-9].

Bu çalışmada albino farelerde amonyum sülfat tarafından teşvik edilen genotoksositeye karşı β -karoten'in koruyucu rolü araştırılmıştır. Amonyum sülfatın albino farelerde genotoksik etkileri ve β -karoten'in bu etkilere karşı koruyucu rolü canlı ağırlık, eritrositlerde mikronükleus (MN) sıklığı, yanak mukoza hücrelerinde MN sıklığı ve kromozomal hasar parametreleri kullanılarak araştırılmıştır.

II. YÖNTEM

Bu çalışmada Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Deney Hayvanları Laboratuvarında mevcut 36 adet Swiss albino fare kullanılmıştır. Hayvanlar bir kontrol beş uygulama olmak üzere 6 gruba ayrılmış 12 saat ışık ve 12 saat karanlık döngüde, oda sıcaklığında ve %50 nem ortamında bakımları sağlanmıştır. Amonyum sülfatın kronik etkilerini incelemek için uygulama süresi 10 hafta olarak belirlenmiştir. Uygulama periyodu süresince I. Gruba (Kontrol) standart fare yemi ve çeşme suyu, II. Gruba 250 mg/kg c.a β -karoten, III. Gruba 500 mg/kg c.a β -karoten, IV. Gruba 320 mg/kg c.a amonyum sülfat, V. Gruba 320 mg/kg c.a amonyum sülfat + 250 mg/kg c.a β -karoten, VI. Gruba 320 mg/kg c.a amonyum sülfat + 500 mg/kg c.a β -karoten verilmiştir. Uygulama periyodundan bir hafta önce hayvanlar standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslenerek ortama adaptasyonları sağlanmıştır. Bu çalışmada uygulanan yöntem ve teknikler Dünya Sağlık Örgütü (Cenevre, İsviçre) ve Giresun Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından belirlenen esaslara göre yürütülmüştür.

A. VÜCUT AĞIRLIKLARININ SAPTANMASI

Uygulama periyodunun öncesinde ve tüm uygulama periyodu boyunca 15'er gün aralıklarla her bir farenin canlı ağırlığı hassas terazi yardımıyla ölçülerek total ağırlık kazanımı belirlenmiştir.

B. ERİTROSİT MİKRONÜKLEUS (MN) TESTİ

Fare eritrosit MN testi Te-Hsiu ve arkadaşlarının [10] bildirdiği yöntemine göre yapılmıştır ve hazırlanan preparatlarda toplam 1000 normakromatik eritrosit sayılarak MN'li hücrelerin sayısı tespit edilmiştir.

C. YANAK MUKOZA EPİTEL HÜCRE MİKRONÜKLEUS (MN) TESTİ

Yanak mukozası epitel hücrelerinde mikronükleus (MN) oluşumu belirlemek için, fareler eter anestezi altında bayıltılmış, her bir farenin ağzı saf su ile yıkandıktan sonra, sağ ve sol yanak mukozası nemli bir kürdan yardımıyla taranarak epitel hücre örnekleri toplanmıştır. Toplanan örnekler metanol: asetik asit (3:1) solüsyonu ile 10 dakika fikse edilerek literatürde [11] tanımlandığı gibi Feulgen ve FastGreen boyaları ile boyanarak kurumaya bırakılmıştır. Yanak mukoza epitelindeki MN sıklığını belirlemek amacıyla, her gruptaki her bir fare için 1000 hücre sayılarak MN sıklığı belirlenmiştir. MN analizleri Fenech ve arkadaşları [12] tarafından belirlenen kriterlere göre yapılmıştır.

D. KROMOZOM ANALİZ YÖNTEMİ

Farelere sakrifiye edilmeden 2 saat önce intraperitoneal (ip) yolla 0.025% kolşisin verilmiş ve süre sonunda eter anestezi altında sakrifiye edilmişlerdir. Daha sonra sırasıyla femurdan kemik iliği aspire edilmiş, serum fizyolojik ile yıkanmış, 0.075 M KCl ile muamele edilmiş, Carnoy's ile fikse edilerek, % 5'lik Grünwald-Giemsa boyası ile boyanmıştır [13]. Son olarak ise kromozomal hasarlar araştırma

mikroskobu altında X100 büyütmede belirlenmiştir (Model BX51, Olympus), X500 büyütmede fotoğraflandırılarak Savage [14]'nin bildirdiği kriterlere göre sınıflandırılmıştır.

E. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel verilerin analizi için SPSS for Windows V 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Gruplar arasında istatistiksel farklılıkların değerlendirilmesi için “One-way ANOVA” ve “Duncan” testleri kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD değerleri olarak verildi ve P değerleri 0.05’den küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

III. BULGULAR ve TARTIŞMA

Swiss albino farelerde amonyum sülfat ve β -karoten uygulamasının canlı ağırlık üzerine etkileri Tablo 1’de verilmiştir. Gruplara ait başlangıç ağırlıkları dikkate alındığında en fazla ağırlık artışı kontrol grubu ve β -karoten uygulanan gruplarda gözlenmiştir. Amonyum sülfat uygulanan gruplarda ise canlı ağırlığındaki artış belirgin bir biçimde azalmıştır. Özellikle sadece amonyum sülfat uygulanan Grup IV’e canlı ağırlığında kontrol grubuna kıyasla 4.3 kat azalma olduğu belirlenmiştir ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Canlı ağırlığındaki bu azalmalar Grup V ve Grup VI’da artış eğilimi göstermiş fakat kontrol grubuna kıyasla hala düşük düzeyde kalmıştır. Amonyum sülfat uygulanan grupta ağırlık kazanımı açısından kontrol grubuna oranla önemli bir azalma belirlenmiştir. Bu azalışın istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir.

Amonyum sülfatın canlı organizmalar üzerine toksik etkileri konusunda in vivo ya da in vitro çalışmalar yeterli düzeyde bulunmamakla birlikte amonyak, amonyum yada sulu çözeltilerde amonyum iyonları oluşturan amonyum fosfat, amonyum klorid gibi analog bileşiklerle ilgili toksisite çalışmalarına rastlamak mümkündür. Minana ve arkadaşları [15] amonyuma maruz kalan sıçanlara ait canlı ağırlık oranlarında dişilerde %25, erkeklerde ise %16 oranında azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Gupta ve arkadaşları [16] 90 gün süre ile amonyum sülfamata maruz kalan sıçanlarda su tüketiminin arttığı, besin tüketiminin azaldığını ve buna bağlı olarak canlı ağırlığında azalma meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Tablo 1. Amonyum Sülfat uygulamasının canlı ağırlık (gr) üzerine etkisi

Gruplar	Başlangıç ağırlığı	Son ağırlık	Ağırlık artışı
Grup I	26.61 \pm 0.83 ^e	37.02 \pm 0.93 ^a	+10.41
Grup II	26.29 \pm 0.75 ^e	36.95 \pm 0.61 ^a	+10.66
Grup III	26.29 \pm 0.65 ^e	37.28 \pm 0.86 ^a	+10.99
Grup IV	26.16 \pm 0.90 ^e	28.53 \pm 1.04 ^d	+2.37
Grup V	26.68 \pm 0.78 ^e	30.71 \pm 1.40 ^c	+4.03
Grup VI	26.44 \pm 0.71 ^e	32.56 \pm 1.45 ^b	+6.12

*Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi ($n = 6$). Aynı sütün içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir ($P < 0.05$).

Swiss albino farelerde amonyum sülfat ve β -karoten uygulamasının eritrosit ve yanak mukoza epitelyum hücrelerinde MN oluşumu üzerine etkileri Tablo 2 ve Şekil 1’de verilmiştir. Kontrol grubu

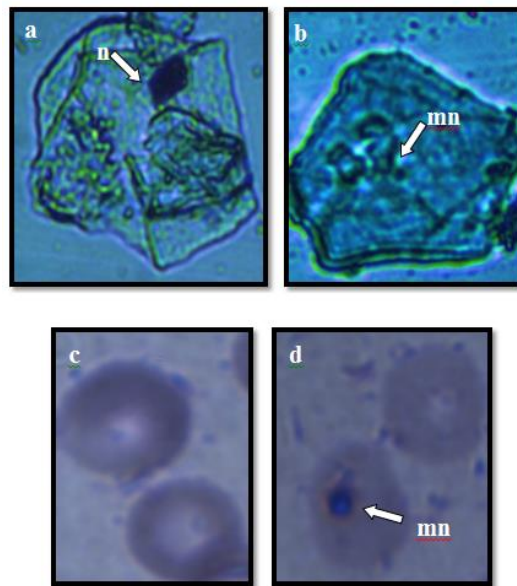
ve sadece β -karoten uygulanan gruplarda yanak mukoza epitel hücrelerinde MN oluşumu gözlenmezken, aynı gruplara ait eritrosit hücrelerinde az sayıda MN oluşumu belirlenmiştir. Test edilen her iki hücre grubunda da en yüksek MN oluşumu amonyum sülfat uygulanan Grup IV'te belirlenmiş, amonyum sülfatla birlikte β -karoten uygulaması ise MN sıklığında azalmaya neden olmuştur. Eritrosit hücrelerinde sadece amonyum sülfat uygulanan grupta gözlenen MN sıklığı, 250 mg/kg β -karoten uygulanan Grup V'e kıyasla 1.72 kat, 500 mg/kg β -karoten uygulanan Grup VI'ya kıyasla 4.85 kat daha yüksektir. Bu sonuçlar β -karoten uygulamasının MN oluşumunu azaltması ve koruyucu özellik sergilemesi ile açıklanabilir.

Literatürde amonyum sülfat tarafından teşvik edilen MN oluşumuna dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır fakat sulu ortamlarda amonyum iyonu oluşturan amonyum klorid ile yapılan bir çalışmada farelerde amonyum kloridin MN oluşumu üzerine etkileri incelenmiş, 62.5 - 500 mg/kg dozlarında amonyum klorid uygulamasının kemik iliği hücrelerinde MN oluşumuna neden olmadığı belirtilmiştir [17].

Tablo 2. Amonyum Sülfat'ın eritrosit ve yanak mukoza hücrelerinde teşvik ettiği mikronükleus (MN) sıklığı

Gruplar	Hesaplanan hücre sayısı	Eritrosit hücrelerinde Ortalama MN sıklığı	Yanak mukoza hücrelerinde Ortalama MN sıklığı
Grup I	1000	0.17±0.41 ^d	0.00±0.00 ^c
Grup II	1000	0.33±0.52 ^d	0.00±0.00 ^c
Grup III	1000	0.17±0.41 ^d	0.00±0.00 ^c
Grup IV	1000	17.83±4.83 ^a	6.50±1.38 ^a
Grup V	1000	10.33±2.88 ^b	3.50±1.22 ^b
Grup VI	1000	3.67±1.37 ^c	0.83±0.75 ^c

*Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi (n = 6). Aynı sütün içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).



Şekil 1. Yanak mukoza epitel hücrelerinde a: kontrol grubu, b: uygulama grubu; Eritrosit hücrelerinde c: kontrol grubu, b: uygulama grubu

Swiss albino farelerde amonyum sülfat ve β -karoten uygulamasının kemik iliği hücrelerinde kromozomal hasarlar üzerine etkileri Tablo 3'te verilmiştir. Yapılan mikroskobik inceleme sonucunda amonyum sülfat tarafından teşvik edilen hasarlar fazlalık sırasına göre kromatit kırığı>fragment>gap>asentrik kromozom şeklinde belirlenmiştir. Amonyum sülfat uygulaması sonucunda diğer hasarlara kıyasla maksimum düzeyde kromatit kırığı olduğu gözlenmiştir. Grup IV'te gözlenen kromatit kırığı aynı grupta gözlenen fragment oluşumuna kıyasla 2.7 kat yüksektir. Amonyum sülfat ile birlikte β -karoten uygulaması ile gözlenen hasarların düzeyinde bir azalma meydana geldiği belirlenmiştir. Amonyum sülfat uygulanan Grup IV'te gözlenen kromatit kırığı, 250 mg/kg β -karoten uygulanan Grup V'e kıyasla 1.75 kat, 500 mg/kg β -karoten uygulanan Grup VI'ya kıyasla 3.83 kat daha yüksektir. Bu sonuçlar β -karoten uygulamasının kromozom hasarı oluşumunu azalttığını ve β -karotenin koruyucu özelliğinin doza bağımlı olarak gerçekleştiğini göstermektedir. Benzer şekilde Tuschy ve Obe [18] Alu 1 restriksiyon endonükleaz ile indüklenen 3.2 M amonyum sülfata maruz kalan hamster over hücreleri ile insan lenfositlerinde kromozomal anormalliklerde artış olduğunu rapor etmişlerdir.

Tablo 3. Kemik iliği hücrelerinde Amonyum Sülfat tarafından teşvik edilen kromozomal hasarlar

Gruplar	Kromatit kırığı	Fragment	Gap	Asentrik kromozom
Grup I	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^c	0.00±0.00 ^c
Grup II	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^c	0.00±0.00 ^c
Grup III	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^d	0.00±0.00 ^c	0.00±0.00 ^c
Grup IV	19.83±3.25 ^a	7.33±1.75 ^a	3.33±1.21 ^a	2.50±1.05 ^a
Grup V	11.33±2.80 ^b	4.50±1.52 ^b	0.83±0.75 ^b	0.83±0.75 ^b
Grup VI	5.17±1.72 ^c	1.83±0.75 ^c	0.33±0.52 ^c	0.33±0.52 ^{bc}

*Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi (n = 6). Aynı sütün içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Bu çalışma ile 320mg/kg amonyum sülfat uygulamasının albino farelerde canlı ağırlık kazanımını azalttığı, eritrosit ve yanak mukoza hücrelerinde MN oluşumuna sebep olduğu, kemik iliği hücrelerinde ise çeşitli kromozomal hasarlara neden olduğu belirlenmiştir. Hayvansal dokularda amonyum ve amonyak çeşitli mekanizmalarla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. Atılımın azalması, üretiminin artması ya da kontaminasyon sonucu amonyum ve amonyağın yüksek oranda dışarıdan alınması vücut dokularında birikime, buna bağlı olarak da serebral enerji metabolizmasında, nörotransmitter yolağında, nitrik oksit sentezinde, sinyal transdüksiyon mekanizmalarında aksamalara ve oksidatif stres oluşumuna neden olmaktadır [19-20]. Oksidatif stres ise mutagenез, karsinogenез ve hücre ölümüne yol açan DNA zincir kırılmalarına sebep olmaktadır. Bu çalışmada 320 mg/kg amonyum sülfat uygulamasının albino farelerde oluşturduğu genotoksik etkiler bu mekanizmalardaki aksamalarla açıklanabilir.

Bu çalışmada amonyum sülfat toksisitesine karşı β -karotenin koruyucu rolü de araştırılmış ve 250 mg/kg-500 mg/kg β -karoten uygulamasının kontrol grubuna kıyasla canlı ağırlık, MN oluşumu ve kromozomal hasarlar açısından istatistiksel olarak önemli farklılıklar oluşturmadığı belirlenmiştir. Amonyum sülfat uygulaması ile birlikte β -karoten uygulamasının ise amonyum sülfat tarafından

indüklenen toksisiteyi azalttığı belirlenmiştir. Amonyum sülfat toksisitesine karşı gözlenen bu koruyucu etki, karotenlerin antioksidan özelliği ile açıklanabilir. Karotenler karsinojen ve toksik bileşiklerin detoksifikasyonunda rol oynayan Faz I ve Faz II enzimlerinin indüksiyonunu arttırmaktadır ve bu yolla kimyasalların toksik etkisi giderilmektedir [21-22]. β -karotenin koruyucu rolü üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada akciğer kanser riski ile serum β -karoten düzeyi arasında ters orantı olduğu ve β -karoten uygulamasının akciğer kanser riskini azalttığı belirtilmektedir [23-24]. β -karotenin serbest radikallerin hücre membranı ve ilişkili diğer membranlar üzerinde koruyucu özellik sergilediği, reaktif azot türlerinin etkisinin azaltılmasında ve lipid peroksidasyonun önlenmesinde α -tokoferol ile sinerjistik etki gösterdiği de [25] rapor edilmektedir. Albino farelerde amonyum sülfat toksisitesine karşı gözlenen koruyucu etkisi de β -karotenin antioksidan özellikleri ile açıklanabilir.

IV. SONUÇ

Günlük yaşamımızda endüstriyel alanlarda çeşitli amaçlarla kullanılan amonyum sülfata kontaminasyon yolu ile maruz kalmaktayız. Bu gibi pek çok kontaminasyon canlı organizmalarda çeşitli toksik etkilere neden olmaktadır. Bu tür kontaminant maddelerin bulaşma yolları ve hedef olmayan organizmalar üzerine etkileri mutlaka araştırılmalıdır. Bu çalışmada da amonyum sülfat maruziyetinin albino farelerde çeşitli genotoksik etkilere neden olduğu, β -karoten uygulamasının ise amonyum sülfat tarafından indüklenen toksisiteyi azalttığı belirlenmiştir. Antioksidanlar serbest radikallerle reaksiyona girerek hücrelerin zarar görmesini önlemekte, hücrelerin anormalleşmesini, hücre yıkımını ve tümör oluşturma risklerini azaltmaktadır. Bu kapsamda pek çok doğal antioksidanların biyolojik aktiviteleri in vivo olarak araştırılmalı ve literatüre katkı yapması sağlanmalıdır.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma FEN-BAP-A-200515-78 kodlu proje ile Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

V. KAYNAKLAR

- [1] K.H. Zapp *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Wiley-VCH* (2012).
- [2] D.R. Lide, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 87th ed., CRC Press, (2006).
- [3] S. Klein Gross *Ingredients In Processed Foods The Huffington Post* (2012).
- [4] WHO, *Environmental Health Criteria 54*, Geneva, (1986).
- [5] EPA, *Environmental Protection Agency. Drinking Water Advisory: Consumer Acceptability Advice and Health Effects Analysis on Sulfate (Draft)*, USA, (2002).
- [6] BASF AG, *Workplace measurements according GefStoffV*. Project.No: DE/LU/L515/0267/04, (2004).
- [7] A. Sato, K. Gonmori, N. Yoshioka *Forensic Science International* **101(2)** (1999) 141.
- [8] W. Stahl, W. Schwarz, H. Sies *The Journal of Nutrition* **123(5)** (1993) 847.
- [9] H. Sies, W. Stahl *The American Journal of Clinical Nutrition* **62(6)** (1995) 1315
- [10] M.A. Te-Hsiu, X. Zhou, G.F. Loarco, G.G. Arreola, S.U. Lecona *Rev. Int. Contam. Ambient.* **11(2)** (1995) 98.

- [11] Y. Özkul, H. Donmez, A. Erenmemisoglu, H. Demirtas, N. Imamoglu *Mutagenesis* **12(4)** (1997) 285.
- [12] M. Fenench, W.P. Chang, M. Kirsch-Volders, N. Holland, S. Bonassi, E. Zeiger *Mutation Research* **534** (2003) 65.
- [13] D. Beyersmann, S. Hechtenberg *Toxicology and Applied Pharmacology* **144(2)** (1997) 247.
- [14] J.R. Savage *Journal of Medical Genetics* **13(2)** (1976) 103.
- [15] M.D. Minana, G. Marcaida, S. Grisolia, V. Felipo *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* **54(5)** (1995) 644.
- [16] B.N. Gupta, R.N. Khanna, K.K. Datta *Toxicology* **13** (1979) 45.
- [17] M. Hayashi, M. Kishi, T. Sofuni, J.R.M. Ishidate *Food. Chem. Toxicol.* **26(6)** (1988) 487.
- [18] S. Tuschy, G. Obe *Mutation Research* **207(2)** (1988) 83.
- [19] C.R. Bosoi, C.F. Rose *Metabolic Brain Disease* **24(1)** (2009) 95.
- [20] D. Häussinger, F. Schliess (2008) **DOI: 10.1136/gut.2007.122176**.
- [21] W. Stahl, N. Ale-Agha, M.C. Polidori *Biological Chemistry* **383(3-4)** (2002) 553.
- [22] Y. Sharoni, M. Danilenko, J. Levy, W. Stahl, N.I. Krinsky, S.T. Mayne, H. Sies (Eds.), *Carotenoids in Health and Disease*, Marcel Dekker, (2004) 165.
- [23] S.T. Omaye, N.I. Krinsky, V.E. Kagan, S.T. Mayne, D.C. Liebler, W.R. Bidlack *Toxicological Sciences* **40(2)** (1997) 163.
- [24] G.S. Omenn, E.G. Goodman, M.D. Thornquist, J. Balmes, M.R. Cullen, A. Glass, J.P. Keogh, F.L. Meyskens, B. Valanis, J.H. Williams, S. Barnhart, S. Hammar (1996) **DOI: 10.1056/NEJM199605023341802**.
- [25] P. Palozza, N.I. Krinsky *Archives of Biochemistry and Biophysics* **297(1)** (1992) 184.