



Alınış tarihi (Received): 29.11.2016
Kabul tarihi (Accepted): 02.05.2017

Baş editor/Editors-in-Chief: **Ebubekir ALTUNTAŞ**
Alan editörü/Area Editor: **Köksal PABUÇCU**

Allium cepa L. (Amaryllidaceae)'da Benzofenon'un Sebep Olduğu Fizyolojik ve Sitogenetik Değişimlerin Araştırılması

L. Selin HOŞGÖR^a Kültiğin ÇAVUŞOĞLU^{a,*} Emine YALÇIN^a
lselinhosgor@giresun.edu.tr kultigincavusoglu@mynet.com emine.yalcin@giresun.edu.tr

^a Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 28200 Güre Yerleşkesi, Giresun
*Sorumlu yazar, e-posta: kultigincavusoglu@mynet.com

ÖZET: Bu çalışmada parfüm ve kozmetik ürünlerinin yapısında Ultraviyole (UV) ışınlarına karşı koruyucu olarak kullanılan *Benzofenon*'un *Allium cepa* L. kök ucu hücrelerinde meydana getirdiği fizyolojik ve sitogenetik etkiler araştırılmıştır. Test materyali olarak *A. cepa* L. tohumları kullanılmıştır. Köklenme yüzdesi, kök uzunluğu, ağırlık kazanımı fizyolojik parametreler olarak; kromozomal anormallikler, mikronukleus (MN) sıklığı ve mitotik indeks (MI) ise genotoksisite parametreleri olarak kullanılmıştır. *A.cepae* L. soğanları kontrol ve *Benzofenon* uygulama grupları olarak dört gruba ayrılmış ve 72 saat süresince *Benzofenon*'un üç farklı dozu (100, 250 ve 500 mg/L) ile muamele edilmiştir. Sonuçta *Benzofenon*'un tüm uygulama gruplarında doza bağlı olarak köklenme yüzdesi, kök uzunluğu, ağırlık kazanımını azalttığı, kromozomal anormallikler ve MN oranını ise artırdığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, elde edilen veriler *Benzofenon*'un *A.cepae* L. kök ucu hücreleri üzerinde sitotoksik bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler – *Benzofenon*, sitotoksisite, kromozomal anormallik, mikronukleus, mitotik indeks, *Allium cepa* L.

Investigation of Physiological and Cytogenetic Effects of The Benzophenone on *Allium cepa* L. (Amaryllidaceae)

ABSTRACT: In this study physiological and cytogenetic effects of *Benzophenone* used in perfume and cosmetic products as Ultraviolet (UV) filter on *Allium cepa* L. root tip cells were investigated. *A. cepa* bulbs were used as test material. Germination percentage, root length and weight gain was used as physiological parameters and chromosomal damage, micronucleus (MN) frequency and mitotic index (MI) was used as cytotoxicity parameters. The seeds of *A.cepae* were divided into four groups as control and three *Benzophenone* treatment groups, and treatment groups were treated with different three doses (100, 250 and 500 mg/L) of *Benzophenone* during 72 hours. As a result, it was determined that the germination percentage, root length and weight gain were decreased and chromosomal damage, MN rate was increased in all *Benzophenone* treatment groups with a dose depended manner,. In conclusion, datas obtained in this study indicated that *Benzophenone* has cytotoxic effects on root tip cells of *A. cepae*.

Keywords – *Benzophenone*, cytotoxicity, chromosomal abnormality, micronucleus, mitotic index, *Allium cepa* L.

1. Giriş

Günümüzde artan endüstrileşmenin çevre ve insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin farklı açılardan ele alınması ve bu risklerin minimuma çekilmesi konularında büyük çabalar harcanmaktadır. Bu faaliyete rağmen, gün geçtikçe sanayide kullanılan kimyasal ürünlerin sayısı ve çeşitliliği artmaktadır. Bu nedenle, çevre ve insan sağlığı açısından, bu kimyasalların biyolojik etkilerinin araştırılması gerekmektedir. Bu sayede söz konusu kimyasalların olumsuz etkilerinin azaltılması mümkündür. Gelişen üretim teknolojileri,

tüketicilerin beğenisini kazanabilmek adına çeşitliliği ön planda tutmakta, buda katkı ve koruyucu maddelerin kullanımını arttırmaktadır. Söz konusu maddeler, beslenme sektörü başta olmak üzere, endüstriyel ve tıbbi ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Endüstriyel ürünlerin başında ise kozmetik sektörü gelmektedir. Günümüzde en fazla tercih edilen kozmetik ürünlerinden birisi de parfümlerdir (Özen, 2012)

Parfümler ve kozmetik ürünler deri, tırnak, saç gibi biyolojik oluşumların görünümünü düzelterek kişiyi bakımlı gösteren ürünlerdir. Bu ürünlerin içeriğinde ise birçok kimyasal madde bulunmaktadır (Kapucu ve ark., 2009). Kullanımının sağladığı avantajlara rağmen, canlı organizmalar için yabancı olan bu bileşiklerin toksik etki göstermeleri önemli dezavantajlardır. Örneğin, solunum yoluyla alındıklarında beyin oksijen kullanımını azaltmakta, ayrıca beyin hücrelerine zarar vermek suretiyle de zamanla unutkanlık ve geç algılama problemlerine sebep olmaktadır. Kozmetik sektöründe yaygın olarak kullanılan kimyasallardan biri olan benzofenon, UVB ve UVA radyasyonlarını emici özelliği nedeniyle genellikle güneş kremlerinde kullanılmaktadır (Worth ve Balls, 2001). Benzofenon özellikle bebeklik döneminde alerjik reaksiyonlara (Kaymak ve Tırnaksız, 2007) deriden nüfus ederek hormonal bozukluklara, cilt alerjisine ve cilt kanserine neden olduğu da bilinmektedir (Worth ve Balls, 2001). Benzofenonun kanser riskini arttırdığı ve hormonal bozukluklara neden olduğu yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Rhodes ve arkadaşları (2007) 312-625 ppm aralığında benzofenon maruziyetinin erkek sıçanlarda mononükleer lösemi riskini önemli derecede arttırdığını, 1250 ppm benzofenon uygulamasının ise yaşam süresini böbrek nöropatisine bağlı olarak önemli derecede azalttığını rapor etmişlerdir. İki yıllık düzenli benzofenon maruziyetinde ise farelerde kronik nöropati, renal tüplerde hiperplazi, hepatositlerde hipertropi ve endokrin hastalıklara rastlandığı da bildirilmektedir (NTP, 2006). Bu çalışmada da, günlük yaşamımızda sıkça kullandığımız parfüm ve kozmetik ürünlerinin yapısında bulunan *Benzofenon*'un *A. cepa* L. kök ucu hücrelerinde sitogenetik ve fizyolojik etkileri araştırılmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1. Kök Ucu Preparasyonu

Bu çalışmada, eşit büyüklükteki *A. cepa* L. soğanları *Benzofenon*'un farklı dozları ile muamele edilmiştir. Soğanlar bir kontrol ve üç uygulama olmak üzere toplam dört gruba ayrılmış, 85x100 mm çapında plastik beherlere konularak 25±5 °C'de 72 saat süresince çimlendirilmiştir. Farklı organizmalarda benzofenon toksisitesi ile ilgili çalışmalarda 4.5-719 mg/L aralığında EC₅₀ değerleri rapor edilmektedir (Brooke, 2008). Bu çalışmada literatürde tespit edilen EC₅₀ değerleri aralığında olan 100, 250 ve 500 mg/L dozları test edilmiştir. Bu amaçla çimlenme süresince, kontrol grubundaki soğanlara çeşme suyu, uygulama grubundaki soğanlara ise *Benzofenon*'un 100, 250 ve 500 mg/L'lik dozları uygulanmıştır. Süre sonunda, çimlenen kök uçları distile su ile yıkanmış ve geleneksel ezme-preparasyon teknikleri kullanılarak, sitogenetik incelemeler için hazır hale getirilmiştir.

2.2. Kök Uzunluğu, Ağırlık Kazanımı ve Köklenme Yüzdesinin Tespiti

Çimlenen örneklerdeki kök uzunlukları radikula oluşumu esas alınarak milimetrik cetvel ile ağırlık kazanımları ise hassas terazi kullanılarak ölçülmüştür. Ağırlık kazanımı, uygulama öncesi ve sonrası elde edilen soğan ağırlık farkları esas alınarak hesaplanmıştır. Soğanların köklenme yüzdeleri ise aşağıda verilen eşitlik yardımıyla belirlenmiştir (Atik, 2007).

Köklenme yüzdesi (%) = [Çimlenen soğan sayısı/ Toplam soğan sayısı] x 100

2.3. Kromozomal Anormallikler ve Mikronukleus (MN) Testi

Kromozomal anormallikler ve mikronukleus testi için kök ucu preparatlarının hazırlanmasında Staykova ve arkadaşları (2005) tarafından önerilen yöntem modifiye edilerek uygulanmıştır. Ortalama 0.5 cm büyüklüğünde kesilen kök uçları 2 saat “Clarke” fiksatifinde (3:glasial asetik asit / 1:distile su) fiksasyona tabi tutulmuş, 15 dk %96’lık etanolde yıkanmış ve +4 °C’de %70’lik etanolde muhafaza edilmiştir. Sonrasında ise, 60 °C’de 17 dk 1N HCl içerisinde hidrolize edilmiş, 2 saat süre ile Asetokarmin ile boyanmış, %45’lik asetik asitte ezilmiş ve araştırma mikroskobunda incelenerek fotoğraflanmıştır. Her bir uygulama grubu için toplam 5000 hücre sayılarak CAs miktarı belirlenmiştir. Mikronukleus (MN) sıklığını belirlemek amacıyla, her bir grup için hazırlanan slaytlardan toplamda 1000 hücre sayılmış ve MN’li hücrelerin varlığı araştırma mikroskobu altında fotoğraflanmıştır. MN sıklığının tespitinde ise Fenech ve ark (2003) tarafından belirlenen kriterler dikkate alınmıştır. Mitotik indeksi belirlemek için hazırlanan preparatlardan her gruba ait 1000 hücre sayılmış ve MI aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

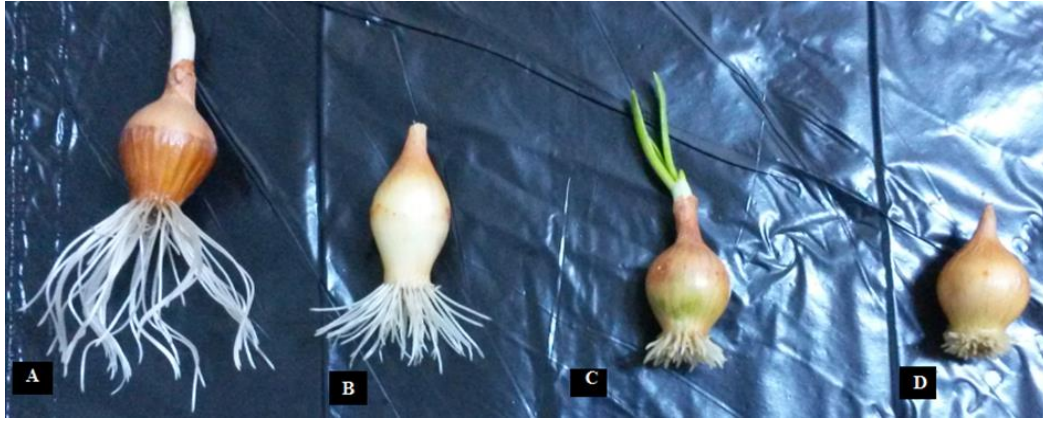
$$\text{Mitotik İndeks (MI)} = \frac{\text{Mitoza Girmiş Hücre}}{\text{Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi “SPSS for Windows V 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA, 2013)” paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. *One-way ANOVA* ve *Duncan* testleri yardımıyla gruplar arasındaki istatistiksel farklar değerlendirilmiş, veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiş ve P değerinin 0.05’den küçük olma durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

Benzofenon uygulamasının *A. cepa* kök uzunluğu üzerine etkileri Çizelge 1 ve Şekil 1’de gösterilmiştir. 500 mg/L dozunda Benzofenon uygulanan grupta kök uzunluğunun ortalama 1.70 cm, kontrol grubunda ise ortalama 6.16 cm olduğu belirlenmiştir. Benzofenon dozu arttıkça kök uzunluğunun azaldığı, bu azalışın da kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). Benzofenon uygulamasının köklenme yüzdesini de azalttığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Uygulama gruplarında en yüksek köklenme yüzdesi kontrol grubunda, en düşük köklenme yüzdesi ise 500 mg/L Benzofenon ile muamele edilen Grup IV’de tespit edilmiştir. 72 saat’lik Benzofenon uygulamasının *A. cepa*’da neden olduğu ağırlık değişimleri Tablo 1’de gösterilmiştir. En düşük ağırlık artışının 500 mg/L dozunda Benzofenon uygulanan grupta, en fazla artışın ise kontrol grubunda olduğu görülmektedir. Benzofenon uygulama dozundaki artışla birlikte ağırlık artışının da azaldığı tespit edilmiş, bu azalışın da kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).



Şekil 1. Benzofenon uygulamasının kök uzunluğu üzerine etkileri (A: Kontrol, B:100 mg/L Benzofenon, C:250 mg/L Benzofenon D:500 mg/L Benzofenon)

Figure 1. The effects of benzophenone treatment on root lengths (A: Control, B:100 mg/L benzophenone, C:250 mg/L benzophenone D:500 mg/L benzophenone)

Çizelge 1. *A. cepa*'da Benzofenon uygulamasının kök uzunluğu, köklenme yüzdesi, ağırlık kazanımı, MN sıklığı ve MI üzerine etkileri

Table 1. The effects of benzophenone treatment on root lengths, germination percentage, weight gain, MN frequency and MI of *A. cepa*

Gruplar	Ortalama Kök uzunluğu (cm)	Köklenme Yüzdesi (%)	Ağırlık Kazanımı	MN sıklığı Ortalama \pm SD	MI (%)
Grup I	6.16 \pm 1.00 ^a	100	+7.40	0.30 \pm 0.48 ^d	8.3
Grup II	4.80 \pm 0.64 ^b	84	+5.60	9.70 \pm 4.72 ^c	6.8
Grup III	3.63 \pm 1.15 ^c	70	+3.90	17.20 \pm 4.54 ^b	6.0
Grup IV	1.70 \pm 0.72 ^d	54	+0.60	28.30 \pm 6.13 ^a	4.6

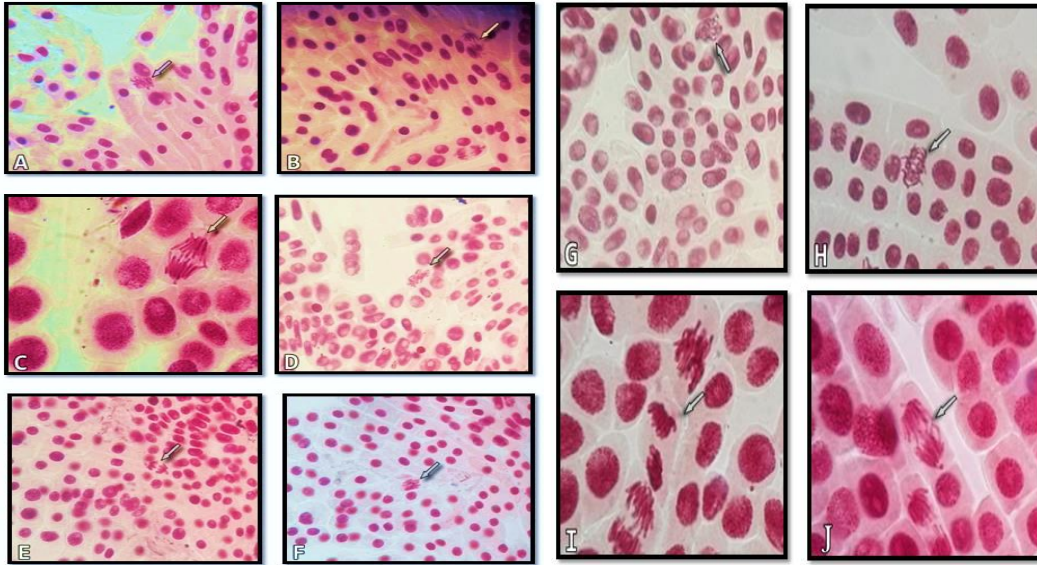
*Her bir grup 10 soğan içermektedir. $p < 0.05$ seviyesinde aynı sütün içerisinde farklı harfler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir.

Benzofenonun *A. cepa* kök hücrelerinde MN oluşumu ve sıklığı üzerine etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda çok az sayıda MN oluşumu görülürken, *Benzofenon* uygulanan gruplarda ise, uygulanan Benzofenon dozuna bağlı olarak MN sayısının arttığı belirlenmiştir. Benzofenon uygulama grupları olan Grup II'de ortalama 9.70, Grup III'de 17.20, Grup IV'de ise 28.30 oranında MN sıklığı rastlanılmıştır. Ayrıca gruplar arasındaki MN sayılarının istatistiksel açıdan önemli olduğu da tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Benzofenon uygulamasının *A. cepa* L. kök ucu hücrelerinde mitotik indeks (MI) üzerine etkisi Tablo 1'da gösterilmiştir. Tablo'daki veriler incelendiğinde en yüksek MI yüzdesi kontrol grubunda tespit edilmiştir. Benzofenon uygulanan gruplarda ise, uygulanan Benzofenon dozuna bağlı olarak MI yüzdesinin azaldığı belirlenmiştir.

Benzofenon uygulanan Grup IV'deki MI düzeyinin kontrol grubuna kıyasla 1.79 kat azaldığı tespit edilmiştir. Benzofenon dozlarındaki artışla birlikte MI oranının azaldığı, bu azalışında istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$). MN genetik materyalin eşit olmayan dağılımı, asentrik fragment ya da ana nükleus ile hareket etmeyen parçalar sonucunda oluşmakta ve kimyasalların mutajenitesinde indikatör olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, MN oluşumuna sebep olan kimyasalların klastojenik ya da anöjenik etkili olduğu belirtilmektedir (Meng ve Zhang, 1992). Bu çalışmada MN

oluşumunun ortaya çıkması benzofenon uygulaması sonrasında oluşan kromatinin eşit olmayan dağılımı ve fragment gibi kromozomal anormallikler ile açıklanabilir. Hücrelerde MI oranının azalması, DNA sentezinin inhibisyonu ya da hücre döngüsünde G2 fazının bloke olması ile ilişkilendirilmektedir (Sudhakar ve ark., 2001). Benzofenon uygulaması ile *A. cepa* kök ucu hücrelerinde MI oranının azalması, benzofenon tarafından indüklenen kromozomal hasarlar sonucu hücrede DNA bütünlüğünün bozulması ve bu hasarın hücre siklüsü üzerindeki muhtemel olumsuz etkileri ile açıklanabilir.

Benzofenon uygulamasının *A. cepa* kök ucu hücrelerinde teşvik ettiği kromozomal hasarlar Şekil 2 ve Çizelge 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Benzofenon tarafından teşvik edilen kromozomal hasarlar (A. yapışkan kromozom, B. vargant kromozom ve köprü, C. köprü, D. C-mitoz, E. kromatinin eşit olmayan dağılımı, F. çapraz bağlanma, G. genetik materyali kayıplı metafaz, H. iğ ipliği anormalliği, I. anormal kutuplaşma, J. fragment ve köprü). Boyama: Asetokarmin, Büyütme: 500X

Figure 2. Chromosomal aberrations induced by benzofenone (A. sticky chromosome, B. vagrant chromosome and bridge, C. bridge, D. C-mitosis, E. unequal distribution of chromatine, F. cross linking, G. Genetic material loss metaphase, H. spindle abnormality, I. Abnormal polarization, J. fragment and bridge). Dye: Acetocarmine, Magnification: 500X

Benzofenon uygulamasının *A. cepa* kök hücrelerinde teşvik ettiği en önemli hasar yapışkan kromozom oluşumudur. Yapışkan kromozom hasarını sırasıyla; kromozom köprüsü>fragment>kalgın kromozom>C-mitoz>kromatinin eşit olmayan dağılımı>anormal kutuplaşma> iğ ipliği anormalliği> çapraz bağlanma>genetik materyali kayıplı metafaz anormallikleri takip etmektedir. Kontrol grubunda düşük düzeyde kromozomal anormallik tespit edilmişken, Benzofenon dozlarındaki artışla birlikte kromozomal hasarların oranının da arttığı, bu artışın ise istatistiksel açıdan önemli olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Çizelge 2. Benzofenon tarafından teşvik edilen kromozomal anormallikler
Table 2. Chromosomal aberrations induced by benzophenone

CA türü	Gruplar			
	I	II	III	IV
YK	0.40±0.52 ^d	3.30±1.64 ^c	10.10±3.00 ^b	22.20±2.53 ^a
KK	0.30±0.48 ^d	2.40±0.84 ^c	7.80±1.81 ^b	16.40±2.71 ^a
F	0.00±0.00 ^d	2.40±1.35 ^c	6.90±1.85 ^b	14.60±2.22 ^a
VK	0.00±0.00 ^d	2.10±0.88 ^c	5.90±1.79 ^b	12.50±2.12 ^a
C-M	0.00±0.00 ^d	1.70±0.82 ^c	5.30±1.64 ^b	10.90±2.69 ^a
KED	0.20±0.42 ^c	1.40±0.69 ^c	4.70±1.64 ^b	9.90±2.88 ^a
AK	0.10±0.32 ^c	1.30±0.48 ^c	4.30±1.64 ^b	8.40±2.27 ^a
İİA	0.00±0.00 ^c	1.00±0.67 ^c	3.10±1.60 ^b	7.30±1.95 ^a
ÇB	0.00±0.00 ^c	0.70±0.67 ^c	2.80±1.40 ^b	6.40±1.84 ^a
GMKM	0.00±0.00 ^c	0.50±0.53 ^c	1.80±1.03 ^b	4.10±2.18 ^a

YK: yapışkan kromozom, **KK:** kromozom köprüsü, **F:** fragment, **VK:** Kalgın kromozom, **C-M:** C-mitoz, **KED:** kromatinin eşit olmayan dağılımı, **AK:** anormal kutuplaşma, **İİA:** iğ ipliği anormallığı, **ÇB:** çapraz bağlanma, **GMKM:** genetik materyali kayıplı metafaz. Kromozomal anormallikleri belirlemek için her bir kök ucundan 500 hücre analiz edildi (10 kök ucu/grup, toplam 5.000 hücre/uygulama). Tüm değerler ortalama ± standart sapma (SD) şeklinde gösterildi. p<0.05 seviyesinde aynı sütün içerisinde farklı harfler ile gösterilen ortalamalar istatistiksel açıdan önemlidir.

Kromozom köprüleri telomer fonksiyon kaybı, DNA çift zincir kırıklıkları ve kromozom bütünlüğünde bozulma gibi durumlarda oluşmaktadır (Maser ve Depinho, 2002; Acilan ve ark., 2007; Chestukhin ve ark., 2003). Yapışkan kromozom anormallığı ise DNA depolimerizasyonu, nükleoproteinlerin kısmi çözünmesi, artmış kromozomal kondensasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Kromozomal yapışkanlık geri dönüşümsüz hücre hasarına da yol açmaktadır. Kalgın kromozom ise bir kromozomun kutuplara çekilme aşamasında grubundan ayrı hareket etmesi sonucu oluşmakta ve kromozomların eşit olmayan dağılımına sebep olmaktadır (Turkoğlu, 2007; Rencuzoğulları, 2001). Kromozomal anormalliklerin benzofenon doz artışına bağlı olarak artması, MN sıklığında benzer artış eğilimi göstermesi birbirini destekler niteliktedir. *A. cepa*'da gözlenen tüm bu anormallikler hücrede toksik etkiye işaret etmekle birlikte benzofenonun genotoksik etkisini ortaya koymaktadır. Literatürde Benzofenon'un *A. cepa*'da fizyolojik ve sitogenetik etkileri üzerine herhangi bir çalışma bulunmamakla birlikte, farklı organizmalarda farklı parametreler üzerine benzofenonun toksik etkileri araştırılmıştır. Beckett ve arkadaşları (2004) benzofenonun mayalarda hücre canlılığı/ölümü üzerine etkilerini incelemiş, benzofenon uygulaması ile *Saccharomyces cerevisiae* hücre canlılığında azalma olduğunu, bu azalmanın tamir edilemez hücre hasarına yol açan reaktif benzofenon ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Downs ve arkadaşları (2014), benzofenonun *Stylophora pistillatamerica*'da epidermis ve gastroepidermis hücrelerinde nekroza, otofajik hücre ölümünde artışa, artan benzofenon dozu ile birlikte mercan resiflerinde ağarmalara neden olduğunu rapor etmişlerdir. Nagakawa ve arkadaşları (2000) bir benzofenon metaboliti olan 4-hidroksibenzofenonun MCF-7 kanser hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. UV koruyucularda kullanılan benzofenon türevlerinin Era ve Erβ reseptörleri için 17β-östrodiolle yarışarak endokrin bozucu etki gösterdiği de rapor edilmektedir (Seidlova ve ark., 2002).

4. Sonuç

Günlük yaşamımızda sıkça kullandığımız parfümlerin ve kozmetik ürünlerin yapısında yer alan Benzofenon'un belli bir konsantrasyona ulaşması halinde toksik etkilere neden olabileceği, *A. cepa* L. test materyali kullanılarak gözler önüne serilmeye çalışılmıştır. Bu nedenle söz konusu kimyasalın kullanılmasının gerekli olduğu ürünlerde, kullanılmadan

önce mutlaka uygun doz seviyesi belirlenmeli ve toksik etkilere sebep olabilecek doz seviyelerinden kaçınılmalıdır.

5. Teşekkür

Çalışmamızı FEB-BAP-C-250414-09 nolu proje ile destekleyen Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler (BAP) Birimi Koordinatörlüğüne teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Acilan, C., Potter, D.M., Saunders, W.S. 2007. DNA repair pathways involved in anaphase bridge formation. *Genes Chromosomes Cancer*, 46 : 522–531.
- Atik, M., Karagüzel, O., Ersoy, S., 2007. Sıcaklığın *Dalbergia sissoo* tohumlarının çimlenme özelliklerine etkisi. *Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. 20 (2): 203–210.
- Beckett, A., McClure, B., Zimmerman, K. 2002. Benzophenone and Padimate-O Protect *Saccharomyces cerevisiae* From UV Radiation and Cause Little Harm From UV-Induced Reactive Chemical Species. *Journal of Experimental Microbiology and Immunology*. 5:37-43.
- Brooke DN., Burns JS., Crookes MJ. Uv filters in cosmetics. Environment Agency. December 2008.
- Chestukhin, A., Pfeffer, C., Milligan, S., DeCaprio, J.A., Pellman, D. 2003. Processing, localization, and requirement of human separase for normal anaphase progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:4574–4579.
- Downs, C.A, Kramarsky-Winter, E., Fauth, J.E., Segal, R., Bronstein, O., Jeger, R., Lichtenfeld, Y., Woodley, C.M., Pennington, P., Kushmaro, A., Loya, Y. 2014. Toxicological effects of the sunscreen UV filter, benzophenone-2, on planulae and in vitro cells of the coral, *Stylophora pistillata*. *Ecotoxicology*. 23: 175–191.
- Fenech, M., Chang, W.P., Kirsch-Volders, M., Holland, N., Bonassi, S., Zeiger, E., 2003. Micronucleus. HUMN Project: detailed description of the scoring criteria for the cytokinesis-block micronucleus assay using isolated human lymphocyte cultures. *Mutat Res*. 534(1-2): 65-75.
- Kaymak, Y., Tırnaksız, F., 2007. Kozmetik ürünlere bağlı istenmeyen etkiler. *Dermatose*. 39-48.
- Kapucu, E., Kahveci, H., Susam, Ö., Çanta, Y., 2009. İlaçların ve kozmetik ürünlerin geliştirilme süreçleri ve doğa üzerine etkileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi, Buca Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Öğretmenliği*. <http://kisi.deu.edu.tr/bulent.cavas/ders/bok5.pdf>, erişim tarihi: 29.09.2016.
- Maser, R.S., Depinho, R.A. 2002. Connecting chromosomes, crisis, and cancer. *Science*, 297: 565–569.
- Meng Z., Zhang L. 1992. Cytogenetic damage induced by sodium bisulfite. *Mutation Research*. 298: 63- 69.
- Nakagawa, Y., Suzuki, T., Tayama, S. 2000. Metabolism and toxicity of benzophenone in isolated rat hepatocytes and estrogenic activity of its metabolites in MCF-7 cells. *Toxicology*. 7:27-36.
- NTP. 2006. Toxicology and carcinogenesis studies of benzophenone in F344/N rats and B6C3F mice. *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser*. 5331-264.
- Özen, E., 2012. 1,4-dioksan verilen albino farelerde yeşil çayın bazı biyokimyasal parametreler üzerine koruyucu etkisi. *Yüksek Lisans Tezi*, 60 sayfa, Giresun.
- Rencuzogullari E., Kayraldiz A., İLA H.B., Cakmak T., Topaktas, M. 2001. The cytogenetic effects of sodium metabisulfite, a food preservative in root tip cells of *Allium cepa* L. *Turkish Journal of Biology*. 25: 361-370.
- Rhodes, MC., Bucher, JR., Peckham, J.C. 2007. Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chemical Toxicology*. 45: 843-851.
- Seidlová-Wuttke, D., Jarry, H., Wuttke, W. 2002. Pure estrogenic effect of benzophenone-2 (BP2) but not of bisphenol A (BPA) and dibutylphthalate (DBP) in uterus, vagina and bone. *Toxicology*. Volume 205, Issues 1–2, 1 December 2004, Pages 103–112
- Staykova, T.A., Ivanova, E.N., Velcheva, I.G., 2005. Cytogenetic effect of heavy metal and cyanide in contaminated waters from the region of southwest Bulgaria. *J. Cell and Molecular Biology*. 4: 41–46.
- Sudhakar R., Gowda N., Venu G., 2001. Mitotic abnormalities induced by silk dyeing industry effluents in the cells of *Allium cepa*. *Cytologia*. 66: 235-239.
- Turkoglu S. 2007. Genotoxicity of five food preservatives tested on root tips of *Allium cepa* L. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental. Mutagenesis*. 626: 4-14.
- Worth, A.P., Balls, M. 2001. The importance of the prediction model in the development and validation of alternative tests. XXIV/1878/97: Notes of Guidance for Testing of Cosmetic Ingredients for their Safety Evaluation. 2nd revision, 1997. XXIV/1895/98: Opinion concerning hypoallergenic claims on cosmetic products, adopted by the plenary session of the SCCNFP. *Alternatives To Laboratory Animals* 29: 135-143.