

## Sigara Tiryakilerinde Bleomycin'in Kromozomal Düzensizliklere Etkisi

Diclehan Öktüren Oral\*, Hilmi İsi\*

### ÖZET

*Bu çalışmada yaşları 25-30 arasında değişen ve ortalama olarak günde 40 sigara içen 5 erkek bireyde bleomycin'in kromozomlar üzerindeki etkisi araştırıldı.*

*Deneklere ait periferik kanda 0.3 µg/ml, 3 µg/ml ve 30 µg/ml dozunda bleomycin 6, 24 ve 48 saat süre ile in-vitro koşullarda uygulanarak yapılan lenfosit kültüründe, toplam 3000 metafaz incelenmiştir.*

*Yapısal kromozom düzensizlikleri artan bleomycin dozunun artışı ile pozitif yönde etkilenmektedir. Toplam yapısal kromozom düzensizliklerinin incelenen metafaz sayısına oranı kontrol gruplarında %25.2 iken, 0.3 µg/ml bleomycin dozunda %47.3, 3 µg/ml Bleomycin dozunda %76 ve 30 µg/ml bleomycin dozunda ise %116.8 olarak bulunmuştur. Ayrıca, doz artışına paralel olarak yapısal düzensizliklerin çeşitlerinde, niteliklerinde ve oranlarında da düzenli bir artma olmaktadır.*

*Anahtar Kelimeler: Bleomycin, Sigara içen, Kromozom Anomalileri*

## The Effects of Bleomycin on the Structural Abnormalities of Chromosomes in Smokers

### SUMMARY

*Bleomycin in doses 0.3, 3 and 30 µg/ml was used with periods 6, 24 and 48 hours on 5 male samples who were smokers, in in-vitro conditions and under control so totally 3000 metaphases were evaluated.*

*Structural chromosome aberrations were influenced by the increases in dosage. While the ratio total structural aberrations to the number of metaphases examined was 25.2% in control groups, It was 47.3% in 0.3 µg/ml group, 76% in 3 µg/ml and rose up to 116.8% in 30 µg/ml experiment group. In addition due to the increases in dosage, there was an increase in structural aberration quantities and qualities.*

*Key Words: Bleomycin, Smokers, Chromosome aberrations*

### GİRİŞ

Sigara içme özellikle nedenleri açısından, önemli bir psikososyal sorundur. Sigara içicilerinin yaklaşık %40'ı 15-19 yaşları arasında başlamaktadırlar ve 15 yaşından yukarı dünya nüfusunun yaklaşık %45'inin sigara bağımlısı olduğu varsayımı; sorunun özellikle gençlik açısından ne denli önemli olduğunu gösterir (1).

Tütün kullanımının tarihçesine bakıldığında, ilkel kavimlerde keyif almak ya da savaş-

mak için güç verdiği inandırıldığı barış ve savaş çubuklarının içildiği efsanevi öykülerden bilinmektedir. 1542 yılında Kristof Kolomb Küba'da yerel halkın tütün (tobacco) içerek keyif aldıklarını ifade etmiştir.

Avrupa'ya ilk tütün tohumu 1557 yılında Fransız Papaz Andre Thevet Rio tarafından getirilmiştir. İngiliz gemicilerinin 1601 yılında İstanbul'a tütünü getirmeleri ülkemiz için ilk karşılaşım olmuştur. 1761 yılında İngiliz

\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.



James Will tütün ile kanser arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. 1828'de Reimann tütündeki etkin madde olan "nikotin"i bulmuştur (2, 3).

1988 yılında sigara paketi taşıma baz alınarak yapılan bir araştırmaya göre Türkiye'de 15 yaş üstü erkeklerin %62.8'i , kadınların %24.3'ü , tüm nüfusun ise %43.6'sı sigara içmektedir (4).

Sigara dumanı içindeki sitostatik maddeler solunum yolları epitelinin silier fonksiyonlarını bozarak, karsinojen maddelerin balgam ile uzaklaştırılmasını zorlaştırırlar. Duman içindeki partiküller de diğer karsinojenleri absorbe ederler ve onların alt solunum yollarına taşınmasına neden olurlar (5). Sigara içme, insanların somatik hücrelerinde genetik değişikliklere yol açmaktadır. Sigara tiryakilerinde bu hücrelerdeki kromozomal zedelenme düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Kromozomal bozulma yapısal değişiklikler, kardeş kromatid değişimlerini (SCE) ve mikronükleusları kapsar. Sigara dumanı izole insan lenfositlerinde de kardeş kromatid değişimini artırmaktadır (4).

Bleomycin 1962 yılında Dr. Hamao Umezawa ve arkadaşları tarafından *Streptomyces verticilos*'un bir fermantasyon ürünü olarak keşfedilen önemli bir antitümör ajanlar grubudur. Bleomycinlerin sitotoksik etkileri DNA fragmentasyonuna neden olma yeteneklerinden kaynaklanır. Bleomycin DNA'ya bağlanarak pürin ve pirimidin bazlarının ayrılmasına neden olur, DNA sentezini inhibe eder ve daha az bir derecede de RNA ve protein sentezi inhibisyonuna ve hücre siklusunda hücrelerin G<sub>2</sub> fazında kümelenmesine neden olur. Bu hücrelerin çoğu kromozomal aberasyon gösterir.

Bleomycin moleküler oksijen ve demirli kompleksler oluşturarak DNA kırılmalarına neden olabilir. (6-9).

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın araştırma popülasyonu: Yakın geçmişlerinde virütik enfeksiyon geçirmemiş, herhangi bir antibiyotik ve benzeri

kemoterapötik ilaç kullanmamış ve uzun süreli olarak (10-15 yıl) ortalama günde 40 sigara içen bireyler seçilmiştir. Yaşları 25-30 arasında değişen 5 erkek bireyin yaş ortalaması 28.8 ± 1.3 yıldır.

Bleomycin'in bidistile su ile hazırlanan 1500 µg/ml yoğunluktaki ana stok solüsyonundan; TC Medium 199 ile lenfosit kültürü ortamında final kullanım konsantrasyonu 0.3 µg/ml, 3 µg/ml ve 30 µg/ml olacak şekilde dilue edilerek hazırlandı.

Çalışmamızda Moorhead ve arkadaşlarının geliştirdikleri "standart" makrokültür tekniğinin modifiye şekli olan "tüm kan tekniği" ya da "mikroteknik" olarak bilinen yöntem uygulanmıştır (10-14). Kültür preparasyon ve GTG bantlama aşamalarında Seabright'ın yöntemi (1971) modifiye edilerek uygulanmıştır (15, 16).

Verilerimiz sayı ile elde edilen değerler olduğundan ayrıntılı istatistiksel bir değerlendirme yapabilmek için "Arc sin" transformasyonu ile açı değerlerine dönüştürülmüştür. Değerlendirme varyans analizi yöntemlerinden faktöriyel planlama düzeni uygulanarak yapılmıştır. Deneklerin yapısal kromozom düzensizlikleri açısından bleomycin' den etkilenme derecelerinin farklı olup olmadığı X<sup>2</sup> testi ile değerlendirilmiştir (17).

### BULGULAR

Çalışmamızda her bir birey için 3 farklı doz ve 3 farklı süre kombinasyonu ve kontrollerden oluşan 12 kültür hazırlanmıştır. 5 birey için toplam 60 kültür değerlendirilmiştir. Her bir kültürden 1 tane normal giemsa boyama, 4 tane de giemsa bantlama (GTG) yöntemi ile boyanmak üzere 5 preparat hazırlanmıştır.

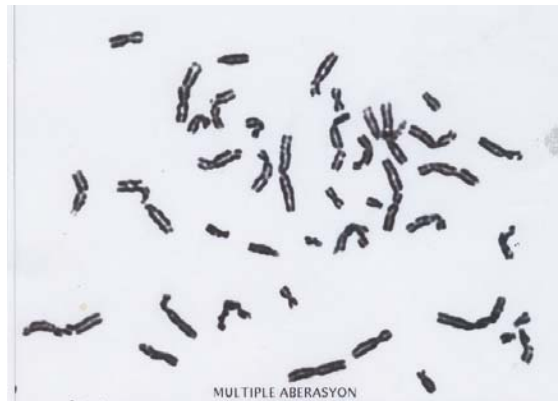
Araştırmamızda normal giemsa boyama yöntemi ile hazırlanan preparatlardan toplam 3000 metafaz incelenmiştir. Bu metafazların 1440 tanesinde düzensizlik saptanmıştır. Taşıdıkları anomali nedeniyle tanımlanamayan ya da çoklu anomali gösteren metafazlar tablo 1'de "Diğer Yapısal Düzensizlik" içinde değerlendirilmiştir (Şekil 1, Şekil 2).

**Tablo 1.** Farklı doz-süre kombinasyonlarında bleomycin+sigara etkisi ile oluşan kromozomal düzensizliklere ait genel sonuçlar.

	Kromozom Düzeyi ve Uygulama Süresi				Kromozomal Düzensizlikler													
	İncelenen Metafaz Sayısı	Normal Metafaz Sayısı	Düzensizlik İçeren Hücre Sayısı	Düzensizlik İçeren Hücre Yüzdesi (%)	Kromatid Gap	İzokromatid Gap	Kromatid Kıvrık	İzokromatid Kıvrık	Eksilme	Fragment	Artma	Diğer Yapısal Düzensizlikler	Toplam Yapısal Düzensizlikler	TYDİMO* (%)	Endomitoz	Endoreduplikasyon	Toplam Düzensizlikler	TDİMO** (%)
Kontrol-6 Saat	250	188	62	24.8	17	10	14	5	2	4	0	9	61	24.4	1	0	62	24.8
Kontrol-24 Saat	250	191	59	23.6	15	9	3	6	1	1	3	20	58	23.2	0	1	59	23.6
Kontrol-48 Saat	250	180	70	28	13	10	12	6	2	2	1	24	70	28	0	0	70	28
0.3µg/ml-6 Saat	250	169	81	32.4	27	17	22	13	2	2	1	33	117	46.8	0	1	118	47.2
0.3µg/ml-24 Saat	250	162	88	35.2	25	18	20	6	3	4	1	28	105	42	1	1	107	42.8
0.3µg/ml-48 Saat	250	145	105	42	32	18	17	15	4	3	3	41	133	53.28	0	1	134	53.6
3µg/ml-6 Saat	250	92	158	63.2	40	28	27	18	6	11	4	30	164	65.6	0	1	165	66
3µg/ml-24 Saat	250	107	143	57.2	30	25	34	20	5	16	6	36	172	68.8	1	0	173	69.2
3µg/ml-48 Saat	250	100	150	60	46	34	50	33	4	10	4	53	234	93.6	1	0	235	94
30µg/ml-6 Saat	250	70	180	72	55	48	79	12	5	12	3	56	270	108	0	0	270	108
30µg/ml-24 Saat	250	76	174	69.6	38	30	48	33	19	15	14	63	260	104	0	0	260	104
30µg/ml-48 Saat	250	80	170	68	58	40	60	64	18	24	7	75	346	138.4	0	1	347	138.8
TOPLAM	3000	1560	1440	48	396	287	386	264	71	124	47	468	1990	66.3	4	6	2000	66.7
TYDİMO* (%)					13.2	9.6	12.9	8.8	2.4	4.1	1.6	15.6	66.3		0.13	0.2	66.7	

\* TYDİMO (%) Toplam Yapısal Düzensizliklerin İncelenen Metafaz sayısına Oranı

\*\*TDİMO Toplam Düzensizliklerin İncelenen Metafaz sayısına Oranı

**Şekil 1.** Kromozomları bleomycin'den etkilenmiş ve multipl aberasyon (Çoklu Anomali) gösteren metafaz plağı (1000 X).**Şekil 2.** Kromozomları bleomycin'den etkilenmiş ve multipl aberasyon (Çoklu Anomali) gösteren metafaz plağı (1000 X).

Bunları deney gruplarındaki dağılımına göre inceleyecek olursak:

Kontrol grubunda incelenen 750 metafazdan 191 tanesinde düzensizlik kaydedilmiştir. Kontrol grubunda düzensizlik içeren hücre yüzdesi %25.5 olarak bulunmuştur.

0.3 µg/ml'lik doz grubunda doz sabit tutularak 6, 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinde toplam 750 metafaz incelenmiş

olup 274 tanesinde düzensizlik kaydedilmiştir. Düzensizlik içeren hücre yüzdesi %36.5 olarak bulunmuştur.

3 µg/ml'lik doz grubunda doz sabit tutularak 6, 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinde toplam 750 metafaz incelenmiş olup 451 tanesinde düzensizlik kaydedilmiştir. Düzensizlik içeren hücre yüzdesi %60.1 olarak bulunmuştur.

30 µg/ml'lik doz grubunda doz sabit tutularak 6, 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinde toplam 750 metafaz incelenmiş olup 524 tanesinde düzensizlik kaydedilmiştir. Düzensizlik içeren hücre yüzdesi %76.5 olarak bulunmuştur.

Belirlenen düzensizlik tiplerinin farklı doz-süre kombinasyonlarına göre dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

Düzensizlik içeren hücelere ait bulgular istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; bleomycin dozunun artırılmasına paralel olarak sürenin artırılmasının kromozomal düzensizlik oluşumuna etkisinin olmadığı ( $p>0.05$ ) ve doz sabit tutularak sürenin artırılmasının düzensizlik içeren hücre oluşumunu etkilediği ( $p<0.01$ ) saptanmıştır.

Bleomycin dozunun artırılmasına paralel olarak düzensizlik içeren hücre sayısının arttığı ( $p<0.01$ ), bleomycin uygulama süresinin artmasına bağlı olarak kromozom düzensizliği içeren hücre sayısında bir artış olduğu ( $p<0.01$ ) ve süre sabit tutularak dozun artırılması ile düzensizlik içeren hücre sayısının arttığı ( $p<0.01$ ) saptanmıştır.

Etkileşime göre yapılan istatistiksel değerlendirmede; kromozomlardaki yapısal düzensizlik durumunda doz grupları arası farkın önemli olduğu ( $p<0.01$ ), süre grupları arasındaki yapısal düzensizliklerin farkının anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0.05$ )

Süre gözönüne alınmadan doz grupları karşılaştırıldığında 0.3 µg/ml ile kontrol grubu, 3 µg/ml ile 30 µg/ml arasında yapısal kromozom düzensizliği oluşumu bakımından farkın anlamlı olmadığı ( $p>0.05$ ), 3 µg/ml ile kontrol grubu, 3 µg/ml ile 0.3 µg/ml, 30 µg/ml ile kontrol grubu, 30 µg/ml ile 0.3 µg/ml arasında farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

#### Yapısal Düzensizliklerin Kromozomlardaki Konumu ve Kromozom Gruplarına Göre Dağılımı:

Kontrol gruplarında toplam 45 tane kromatid gap, 29 tane izokromatid gap, 29 tane kromatid kırık, 17 tane izokromatid kırık ve 5 tane delesyon tipi düzensizlik kaydedilmiştir. Bu gruptaki toplam yapısal düzensizlik sayısı yüzyirmibeştir.

Kromozom gruplarını içerdikleri yapısal düzensizliklerin çokluğuna göre sıraladığımızda A grubunun toplam düzensizliğe oranı %35.2, B grubu %29.6, C-X grubu %25.6, D grubu %8, ve E grubunun da %1.6 oranında yapısal düzensizlik içerdikleri saptanmıştır.

Kontrol grupları içerdikleri yapısal düzensizliklerinin çokluğuna göre A, B, C-X, D, E grubu kromozomları olarak sıralanabilir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Kontrol gruplarında yapısal düzensizliklerin kromozomlardaki konumu ve kromozom gruplarına göre dağılımı

	A	B	C-X	D	E	F	G-Y	Toplam	Toplam %'si
Kromatid Gap	18	15	10	2	-	-	-	45	36
İzokromatid Gap	10	8	8	3	-	-	-	29	23.2
Kromatid Kırık	8	8	9	2	2	-	-	29	23.2
İzokromatid Kırık	6	5	4	2	-	-	-	17	13.6
Delesyon	2	1	1	1	-	-	-	5	4
Toplam	44	37	32	10	2	-	-	125	
Genel Toplam %'si	35.2	29.6	25.6	8	1.6	-	-		100

Doz gruplarında 361 tane kromatid gap, 266 tane izokromatid gap, 362 kromatid kırık, 224 izokromatid kırık ve 66 tane delesyon tipi düzensizlik kaydedilmiştir. Doz gruplarında toplam yapısal düzensizlik sayısı 1279' dur.

Kromozom gruplarını içerdikleri yapısal düzensizliklerin çokluğuna göre sıraladığımızda A grubunun toplam düzensizliğe oranı %36, B grubu %25.6, C-X grubu %26.2, D grubu %6.4, E grubu %3 ve F grubunun da %2.8 oranında yapısal düzensizlik içerdikleri saptanmıştır

Doz grupları içerdikleri yapısal düzensizliklerin çokluğuna göre A, C-X, B, D, E ve F grubu kromozomları olarak sıralanabilir (Tablo 3).

**Tablo 3.** Deney gruplarında yapısal düzensizliklerin kromozomlardaki konumu ve kromozom gruplarına göre dağılımı

	A	B	C-X	D	E	F	G-Y	Toplam	Toplam %'si
Kromatid Gap	125	95	102	20	5	14	-	361	28.2
İzokromatid Gap	78	68	78	27	10	5	-	266	20.8
Kromatid Kırık	147	88	92	20	13	2	-	362	28.3
İzokromatid Kırık	93	68	52	4	5	2	-	224	17.5
Delesyon	17	8	11	11	6	13	-	66	5.2
Toplam	460	327	335	82	39	36	-	1279	
Genel Toplam %'si	36	25.6	26.2	6.4	3	2.8	-		100

### **Sayısal kromozom düzensizliğine ait bulgular;**

Deneklere ait sayısal kromozom düzensizlik bulguları (Endoreduplikasyon, Endomitoz) kontrol ve deney gruplarında şöyle kaydedilmiştir.

Kontrol grubunda 2 tane, doz gruplarında da; 0.3 µg/ml'de 4 hücrede, 3 µg/ml'de 3 hücrede ve 30 µg/ml'de 1 hücrede sayısal düzensizlik kaydedilmiştir. Poliploid olgularının bulunma oranı %0.4 olarak saptanmıştır.

### **TARTIŞMA**

#### **Sayısal Kromozom Düzensizlikleri:**

Sigara içen normal sağlıklı bireylerde kontrol ve deney gruplarında incelenen toplam 3000 metafazda 2 tanesi kontrol gruplarında ve 8 tanesi de doz gruplarında olmak üzere 10 tane tetraploidi tipi poliploid hücre belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre kontrol ve deney gurupları arasındaki farkın anlamlı olduğu anlaşılmıştır ( $p<0.05$ ).

Promchainant (18) 1974'de insan leucocyt'leri üzerinde bleomycin'in in-vitro sitogenetik etkilerini araştırdığı bir çalışmada nadir de olsa endoreduplikasyonlara rastlandığını rapor etmiştir. Çalışmamızda endoreduplikasyonlara rastlanmış bulunması dikkate alındığında Promchainant ile bu konudaki bulgularımızın uyum içinde olduğu söylenebilir.

#### **Yapısal Kromozom Düzensizlikleri:**

##### **Kontrol Grubu**

Altı, yirmidört ve kırksekiz saatlik uygulama süresine ait incelenen toplam 750 metafazda toplam 191 düzensizlik içeren hücre ve 189 tane yapısal düzensizlik kaydedilmiştir. Düzensizlik içeren hücre oranı %25.5, yapısal kromozom düzensizliği oranı ise %25.2' dir. Düzensizlik tipleri %36 oranında kromatid gap, %23.2 oranında izokromatid gap, %23.2 oranında kromatid kırık, %13.6 oranında izokromatid kırık, %4 oranında delesyon şeklinde saptanmıştır.

Vijayalexmi ve Evans (19) 1982 yılında sigara içenlerde %8.2 oranında ve kontrol gurubunda da %5.7 oranında yapısal kromozom düzensizliği saptamışlardır.

Littlefield ve Joiner (20) 1986 yılında ağır sigara tiryakilerinde yaptıkları sitogenetik çalışmada %4.6 oranında yapısal kromozom düzensizliği saptamışlardır ve bu oranın sigara içmeyenlerden 4 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

Brinkworsth ve arkadaşları (21) sigara içen ve içmeyenlerde onkogen ürünleri ve sitogenetik açıdan yaptıkları çalışmada; sigara içenlerde kromozomal düzensizlik oranlarını sigara içmeyenlere göre anlamlı seviyede yüksek oranda saptamışlardır ( $p<0.05$ ).

Spita ve arkadaşları (22) 1989 yılında sigara içmeyenlerde %1 oranında ve günde 25 taneden fazla sigara içen bireylerde ise %12.7 oranında kromozomal düzensizlik saptamışlardır.

Sigara içen kontrol grubumuzda saptadığımız kromozom düzensizliği oranları yukarıdaki literatür bulguları ile karşılaştırıldığında oranların yüksekliği açısından benzerlik göstermektedir.

#### **Deney Gruplarında Yapısal Düzensizlikler:**

##### **a) 0.3 µg/ml'lik deney grubu**

0.3 µg/ml bleomycin dozunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde incelenen 750 metafazda toplam 274 düzensizlik içeren hücre ve 355 adet yapısal kromozom düzensizliği saptanmıştır. Düzensizlik içeren hücre oranı %36.5, yapısal kromozom düzensizliği oranı ise %47.3' tür. Yapısal düzensizlik tipleri kromatid gap %35.1, İzokromatid gap %22.1, Kromatid kırık %24.7, İzokromatid kırık %14.2 ve eksilme %3.8 oranlarında saptanmışlardır.

##### **b) 3 µg/ml'lik deney grubu**

3 µg/ml'lik deney grubunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde toplam 750 metafaz incelenmiş, bunlardan 451 düzensizlik içeren hücre ve 570 adet yapısal kromozom düzensizliğine rastlanmıştır.

Düzensizlik içeren hücre oranı %60.1 ve yapısal kromozom düzensizlik oranı da %76 olarak saptanmıştır. Yapısal düzensizlik tipleri yoğunluk sırasına göre Kromatid gap %29, İzokromatid gap %21.7, Kromatid kırık %27.8, İzokromatid kırık %17.8, eksilme %3.8 oranlarında saptanmışlardır.



c) 30 µg/ml'lik deney grubu

30 µg/ml'lik bleomycin dozunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde toplam 750 metafaz incelenmiş, bunlardan 524 tanesinde düzensizlik içeren hücre ve 876 adet yapısal kromozom düzensizliğine rastlanmıştır.

Düzensizlik içeren hücre oranı %76.5 ve yapısal kromozom düzensizlik oranı da %116.8 olarak saptanmıştır. Yapısal düzensizlik tipleri Kromatid gap %25.3, İzokromatid gap %19.8, Kromatid kırık %29.6 ve Eksilme %7 olarak saptanmıştır.

Budak ve arkadaşları (23) 1991 yılında yaptıkları çalışmada sigara içen bireylerde %4.2 düzensizlik içeren hücre ve %3.8 oranında yapısal kromozom düzensizliği saptamışlardır.

Sigara kullanımı + Bleomycin etkisi ile oluşan kromozom düzensizliklerine ait oranlarımız yukarıdaki literatür bulguları ile karşılaştırıldığında belli bir kısmı ile benzerlikler göstermektedir. Fakat sigara kullanımı + bleomycin kombine etkilerini araştıran bir yayına rastlamadığımız için bleomycin uygulama şekli, uygulama süresi farklı olması nedeniyle oranlar arası sağlıklı bir kıyaslama yapılamamıştır.

#### **Kromozom Gruplarına Göre Yapısal Kromozom Düzensizlikleri**

Kromozomların gruplarına göre etkilenmelerini incelediğimizde büyük kromozomların küçük kromozomlara göre daha fazla etkilendiği gözlenmiştir. Kromozomlarda oluşan düzensizlikler genellikle kırık, gap ve delesyon şeklinde saptanmıştır.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda 189, doz grubunda da 1236 tane kromatid gap, izokromatid gap, kromatid kırık, izokromatid kırık ve delesyon tipi düzensizlik kaydedilmiştir.

Kontrol grubunda A, B ve C-X grubu kromozomlarda daha fazla düzensizlik kaydedilmiştir. D ve E grubunda daha az sayıda düzensizlik kaydedilmiştir. F ve G-Y grubunda hemen hemen hiç düzensizlik saptanmamıştır. Deney gruplarını değerlendirdiğimizde A, B ve C-X grubunda düzensizlik daha çok saptanmıştır. D ve E grubunda kontrol grubuna göre yapısal kromozom

düzensizliği daha fazla saptanmıştır. F grubu kromozomlarda ise 26 tane düzensizlik saptanmıştır.

Promchainant (46) 1975 yılında yaptığı bir çalışmada A, B, C ve D grubu kromozomlarında E grubu kromozomlara göre daha fazla düzensizlik saptamış F ve G grubu kromozomları ile Y kromozomunun hiç etkilenmediğini rapor etmiştir.

Bu konudaki bulgularımız Promchainant'ın (46) bulguları ile uygunluk göstermektedir.

Sigara içen bireylerde saptanan kromozomal düzensizlik oranının normal popülasyondan yüksek olması dikkat çekicidir (19-22).

#### **KAYNAKLAR**

1. Pekşen Y., Sigara içiminin Nedenleri Epidemiyolojisi, Pasif İçicilik. İn: Ayla Tür, Sigaranın Sağlığa Etkileri ve Bırakma Yöntemleri, Logos Yayıncılık, 1995, 1-28.
2. The Encyclopedia Americana, Tobacco, Grolier, USA 1982. Vol.26, p 800
3. Williard N., Third World Worning . WHO Chronicle 1983,U:37, p. 86 .
4. Aşut Ö., Hekim ve Sigara, Türk Tabipler Birliği Yayınları, Nisan 1993.
5. De Vita VT, et al., Cancer, Principles of Oncology, 3rd ed. Phyladelphia JB Lippincott Co., 1989.
6. Bornstein R.S.,et al., Cytogenetic effects of bleomycin therapy in man. Cancer Res. 1971, 31: 2004-2007.
7. Cox R., Daoud A.H., Irving C.C., Damage of rat liver decoxyribonucleic acid by bleomycin. Biochem. Pharmacol.1974, 23: 3147-3151.
8. Croore S.T. and Bradner W.T., Bleomycin, A reviem . Journal of Medicine, 1976, 7 (5): 333-429.
9. Goodman – Gilman A. Et al., The pharmacological Basis of Therapeutics. Eight Edition, Pergamon Pres. Inc. 1990.
10. Moorhead PS., Novel PC., Moolman WS., et all., Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell Res. 1961, 20:613-616.
11. Başaran N., Tıbbi Genetik Ders Kitabı 4. Baskı. Bilim ve Teknik Yayınevi. Eskişehir.1986.

12. Mueller RF., Young ID., Emery's Elements of Medical Genetics. Tenth Ed. Churchill Livingstone.1998.

13. Şaylı BS., Medikal Genetik Teorik ve Klinik Sitogenetik 4. Baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını Sayı 381. Ankara 1979.

14. Gustashaw KM., Chromosome Stains. İn: Barch Margaret J.: The Acts Cytogenetics Laboratory Manual Second Ed. Raven Press. New York. 1991-205-269.

15. Rooney DE., Czepukowski BH. Human Cytogenetics. Volum II: 1-25. Oxford University Press. New York.1992.

16. Lüleci G., Başaran S., Bağcı G., Keser İ., Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Metaksan A.Ş. Ankara.1990. 1-50.

17. Yurtseven N., Deneysel İstatistiksel Metotlar. Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı Köy Hizmetleri Genel Müdürlüğü Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü Yayınları Teknik Yayın No: 56: 90-313. Ankara.1984.

18. Promchainant C., Cytogenetic effect of Bleomycin on human leucocytes in-vitro. Mutat Res 1975, 28: 107-112.

19. Vijayalexmi and Evans H.J., In in-vivo and in-vitro effects of cigarette smoke on chromosomal damage and SCE in human peripheral blood lymphocytes. Mutation Research. 1982, 92: 321-325.

21. Littlefield L.G., Toiner E.E., Analysis of chromosome aberrations in lymphocytes of lung heavy smokers. Mutation Research.1986, 170: 145-150.

22. Brinkworsth M.H., Yardley-Jones A., Edwards A.J., Hughes J.A., Andersen D., A comparison of smokers and non smokers with respect to oncogene products and cytogenetic parameters. Bibra Toxicology International , 1982, 34 (12): 1181-1188.

23. Spita M.R., Fuager J.J., Beddingfield N.A., Annegels J.F., Hsu T.C., Newell G.R. and Scanta S.P., Chromosome sensitivity to Bleomycin induced mutagenesis an independed risk factor for upper aerodigestive track cancer. Cancer Research, 1989, 49: 4626-4628.

24. Budak T., Alp N., Akbaş E., The effects of trimethoprim on chromosomal aberrations in cigarette smokers. The American Journal of Human Genetics. Supplement volume, 1991, 49 (4): 446.

