

Kronik Olarak Radyasyona (X Işını) Maruz Kalmış Bireylerde Bleomycin'in Kromozomlar Üzerine Etkisi

Hilmi İsi*, Ayşegül Bengisu Türkyılmaz*, Turgay Budak*

ÖZET

Bu çalışmada 4'ü erkek biri kadın olmak üzere kronik olarak radyasyona maruz kalan 5 bireyde Bleomycin'in kromozomlar üzerine etkisi araştırıldı. Bireylerin radyasyonlu ortamda kalma süreleri ortalama 8 yıldır.

Deneklere ait perifer kanda 0.3 µg/ml, 3 µg/ml ve 30 µg/ml dozunda Bleomycin 6, 24 ve 48 saat süre ile in-vitro koşullarda uygulayarak yapılan lenfosit kültüründe toplam 2639 metafaz incelenmiştir.

Yapısal kromozom düzensizlikleri, artan bleomycin dozunda pozitif yönde etkilenmektedir. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı kontrol gruplarında %9.7 iken, 0.3 µg/ml bleomycin dozunda %44.8, 3 µg/ml bleomycin dozunda %180.8 ye ve 30 µg/ml bleomycin dozunda ise %205.1 olarak bulunmuştur. Ayrıca doz artışına paralel olarak yapısal düzensizliklerin çeşitlerinde, niteliklerinde ve oranlarında da düzenli bir artma olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bleomycin, Kronik Radyasyon, Yapısal Kromozom Anomalileri

The Effects of Bleomycin on the Structural Abnormalities of Human Chromosomes who were Exposed to Radition (X-Ray) Chronically

SUMMARY

Bleomycin in doses 0.3, 3 and 30 µg/ml was used with periods 6, 24 and 48 hours on 5 samples who were exposed to radiation chronically, in in-vitro conditions and under control so totally 2639 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 9.7% in control groups (individual were chronically-exposed to radiation). It was 44.8% in 0.3 µg/ml group, 180.8% in 3 µg/ml and rose up to 205.1% 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, Chronic radiation, Structural chromosome aberrations

GİRİŞ

Radyasyonlar, etkilerini vücuttaki hücrelerin normal fonksiyonlarını bozmak suretiyle meydana getirirler. İyonlaştırıcı radyasyonun hücre içine geçişi, çok karmaşık direkt ve indirekt olaylar zincirini başlatabilir. Bu olay-

lar sırasıyla fiziksel, fizikokimyasal, kimyasal ve biyolojik devrelerdir. Hücrede bilgi taşıyan moleküller radyasyonla tahrip edilecek olursa bu bilgi kaybedilebilir (1, 2).

Radyasyonda ışınlama sırasında hücre

* D.Ü.Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı.



hangi evrede olursa olsun G₂ evresinde bloke olur. DNA'nın iki şeridinde de radyasyon zararı karşılıklı noktalarda meydana gelmiş hücre bunu düzeltmez. İyonize radyasyonun etkilerinden biri de kromozom yapısındaki değişimler ve kromozom kırıklarındır (1,3).

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 G₂ fazında kümelenmesine neden olur. Bu hücrelerin çoğu kromozomal aberasyon gösterir (4).

Bleomycin moleküler oksijen ve demirli kompleksler oluşturarak DNA kırılmalarına neden olabilir. Bu etki radyasyona benzer bir etkidir. Hibrid hücre kullanılarak yapılan çalışmada gamma radyasyon ve bleomycin dozunun artırılmasına paralel olarak ortamda yaşayan hücre sayısında azalma olmaktadır (5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın araştırma populasyonu: Yakın geçmişlerinde virütik enfeksiyon geçirmemiş, herhangi bir antibiyotik ve benzeri kemoterapötik ilaç kullanmamış, uzun süre radyoloji ünitesinde çalışıp kronik olarak radyasyona maruz kalmış ve sigara tiryakisi olmayan bireyler seçilmiştir. Yaşları 26-35 arasında değişen 4'ü erkek biri kadın olmak üzere seçilen 5 bireyin yaş ortalaması 30.6 ± 3.5 yıldır. Bireylerin radyasyonlu ortam-

da kalma sürelerinin ortalaması 8 yıldır.

Lenfosit kültürü, Bleomycin'in bidistile su ile hazırlanan 1500 µg/ml yoğunluktaki ana stok solüsyonundan; TC Medium 199 ile 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 (6-10). Kültür preparasyon ve GTG bantlama aşamalarında Seabright (1971)'in yöntemi modifiye edilerek uygulanmıştır (11,12).

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 (13).

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 2 tane normal giemsa boyama, 4 tane de giemsa bantlama (GTG) yöntemi ile boyanmak üzere 6 preparat hazırlanmıştır.

Araştırmamızda normal giemsa boyama yöntemi ile hazırlanan preparatlardan 1059 metafaz, GTG yöntemi ile hazırlanan preparatlardan da 1580 metafaz olmak üzere toplam 2639 metafaz incelenmiştir. Bu metafazların 1104 tanesinde toplam 2812 yapısal düzensizlik belirlenmiştir. Belirlenen düzensizliklerin farklı doz-süre kombinasyonlarına göre düzensizlik tiplerinin dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

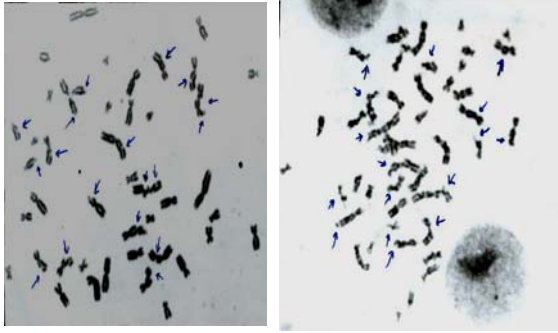
Tablo 1: Farklı doz-süre kombinasyonlarına göre düzensizlik tiplerinin dağılımı

Kimyasal Dozu ve Uygulama Süresi	İncelenen Metafaz sayısı	Normal Metafaz Sayısı	Düzensizlik İleren Hücre Sayısı	Düzensizlik İleren Hücre Yüzdesi	Kromatid Gap	İzokromatid Gap	Kromatid kırık	İzokromatid Kırık	Eksilme (Delesyon)	Fragment	Diğer Yapısal Düzensizlikler	Toplam Yapısal Düzensizlikler	TYDİMO* (%)	Endomitoz	Endoreduplikasyon	Toplam Düzensizlikler	TDİMO** (%)
Kontrol-6 Saat	213	190	23	10.8	3	1	16	2	1	-	-	23	10.8	1	-	24	11.3
Kontrol-24 Saat	250	226	24	9.6	5	3	16	1	1	-	-	26	10.4	1	-	27	10.8
Kontrol-48 Saat	216	199	17	7.9	4	1	11	-	1	-	-	17	7.87	3	-	20	9.3
0.3 µg/ml-6 Saat	216	139	77	35.7	10	9	78	20	12	2	4	135	62.5	1	1	137	63.4
0.3 µg/ml-24 Saat	250	201	49	19.6	18	3	47	-	-	-	-	-	27.2	1	-	69	27.6
0.3 µg/ml-48 Saat	230	168	62	27.0	6	3	93	3	3	1	-	109	47.4	2	-	111	48.3
3 µg/ml-6 Saat	250	75	175	70	27	50	255	86	21	4	23	466	186.4	2	-	468	187.2
3 µg/ml-24 Saat	196	72	124	63.3	7	25	225	41	5	-	2	305	155.6	-	1	306	156.1
3 µg/ml-48 Saat	204	72	132	64.7	23	70	240	51	5	-	15	404	198.0	3	-	407	199.5
30µg/ml-6 Saat	238	66	172	72.3	24	55	248	120	22	3	29	537	225.6	1	-	538	226.1
30 µg/ml-24 Saat	194	61	133	68.6	14	33	217	73	7	2	11	357	184.0	-	-	357	184.0
30 µg/ml-48 Saat	182	66	116	63.7	8	30	177	129	11	-	10	365	200.6	1	-	366	201.1
TOPLAM	2639	1535	1104	-	149	283	1659	526	89	12	94	2812	-	16	2	2830	-
TYDİMO*	-	-	-	-	5.7	9.0	62.9	19.9	3.4	0.5	3.6	106.6	-	0.06	0.1	107.2	-

*TYDİMO: Toplam Yapısal Düzensizliklerin İncelenen Metafaz sayısına oranı

**TDİMO: Toplam Düzensizliklerin İncelenen Metafaz sayısına Oranı

Yapısal düzensizlik açısından kusurlu metafazların 552'sinde 1, 185 metafazda 2, 77 metafazda 3, 220 metafazda 4 ve 4'den daha fazla yapısal düzensizlik saptanırken; 53 metafazda ise sayılamayacak düzeyde aberasyon saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Kromozomları bleomycin'den etkilenmiş ve multipl aberasyon gösteren iki metafaz plağı (1000 X)

Yapısal düzensizlik tiplerinin miktar ve yoğunluklarına göre oransal dağılımı Tablo 1 de gösterilmiştir.

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 etkilemediği ($p>0.05$) 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 olmadığı ($p>0.05$)

ve süre sabit tutularak dozun artırılması ile düzensizlik içeren hücre sayısının arttığı ($p<0.01$) belirlenmiştir.

Süre gözönüne alınmadan doz grupları ortalamaları arası fark "gerçek önemli fark" değeri ile karşılaştırıldığında 0.3 $\mu\text{g/ml}$ -kontrol grubu ve 30 $\mu\text{g/ml}$ -3 $\mu\text{g/ml}$ ' lik deney grubu doz ortalamaları farklarının "gerçek önemli fark değeri" nden farklı olmadığı ($p>0.05$), 3 $\mu\text{g/ml}$ -kontrol grubu, ve 3 $\mu\text{g/ml}$ -0.3 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$ -kontrol grubu ve 30 $\mu\text{g/ml}$, 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 'lik deney gruplarında gruplar arası fark "gerçek önemli fark" değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Yapısal Düzensizliklerin Kromozomlardaki Konumu ve Kromozom Gruplarına Göre Dağılımı

Kontrol gruplarında toplam 66 tane kromatid gap, izokromatid gap, kromatid kırık, izokromatid kırık ve delesyon tipi düzensizlik kaydedilmiştir. Bunların 16 tanesi A grubu kromozomlarında, 8 tanesi B grubu kromozomlarında, 36 tanesi C-X grubu kromozomlarında 4 tanesi D grubu kromozomlarında ve 2 tanesi de E grubu kromozomlarında tespit edilmiştir. Saptanan düzensizliklerin %94 oranında kromozomun uzun kolu (q) ve %6 oranında da kromozomun kısa kolunda (p) olduğu gözlenmiştir. İçerdikleri yapısal kromozom düzensizliklerinin çoğluğuna göre kromozom grupları C-X, A, B, D ve E grubu olarak sıralanabilir. F ve G-Y grubu kromozomlarda düzensizliğe rastlanmamıştır (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
	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q		
Kromatid Gap	-	2	-	2	1	6	-	1	-	-	-	-	-	-	12	17.91
İzokromatid Gap	-	1	-	3	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	5	7.47
Kromatid Kırık	1	11	-	3	1	24	-	3	-	-	-	-	-	43	64.18	
İzokromatid Kırık	-	1	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	3	4.48	
Delesyon	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	-	-	-	3	4.48	
Toplam	1	15	-	8	3	33	-	4	-	2	-	-	-	66		
Genel Toplam	16		8		36		4		2		-		-			
Genel Toplam %'si	23.88		11.96		53.73		5.97		2.99		-		-			100

Doz gruplarında 2640 tane kromatid gap, izokromatid gap, kromatid kırık, izokromatid

kırık ve delesyon tipi düzensizlik kaydedilmiştir. A grubu kromozomlarda 899 tane düzen-

sizlik saptanmıştır ve toplam düzensizliğe oranı %34'tür. C-X grubu kromozomlarda 498 tane düzensizlik saptanmıştır ve toplam düzensizliğe oranı %18.9' dır. D grubu kromozomlarda 203 tane düzensizlik saptanmıştır ve toplam düzensizliğe oranı

%7.7'dur. E grubu kromozomlarda 167 tane düzensizlik saptanmıştır ve toplam düzensizliğe oranı %6.3'tür. F ve G-Y grubu kromozomlarda 1'er tane düzensizlik saptanmış ve toplam düzensizliklere oranı %0.04'tür (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
	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q	p	q		
Kromatid	10	41	3	16	8	37	-	12	-	10	-	-	-	-	137	5.19
Gap																
İzokromatid	28	79	8	68	11	65	-	11	-	8	-	-	-	-	278	10.53
Gap																
Kromatid	142	418	39	246	97	473	-	111	22	67	-	-	-	1	1616	61.21
Kırık																
İzokromatid	39	116	15	98	21	133	1	55	9	36	-	-	-	-	523	19.81
Kırık																
Delesyon	8	18	-	5	6	20	-	13	4	11	-	1	-	-	86	3.26
Toplam	227	672	65	433	143	728	1	202	35	132	-	1	-	1	2640	
Genel	899		498		871		203		167		1		1			
Toplam																
Genel	30.45		18.86		32.99		7.69		6.33		0.004		0.004			100
Toplam %'si																

Aberasyon gösteren kromozomların uzun kollarının %82.2 oranında, kısa kollarının ise %17.8 oranında düzensizlik içerdiği gözlenmiştir. İçerdikleri kromozom düzensizliklerinin çokluğuna göre kromozom grupları A, C-X, B, D, E, F ve G-Y grubu kromozomları olarak sıralanabilir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda Kontrol Grubunda Yapısal Düzensizlikler Tespit Ettik

Altı, yirmidört ve kırksekiz saatlik uygulama süresine ait incelenen toplam 679 metafazdan 66 tane yapısal düzensizlik kaydedilmiştir. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %9.7, Toplam düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı ise %10.5 olarak bulunmuştur. Düzensizlik içeren 64 hücrenin incelenen metafaz sayısına oranı ise %9.4'tür. Kromatid gap sıklığı %1.8, izokromatid gap %0.1, kromatid kırık %6.3, izokromatid kırık %0.4 ve delesyon %0.4 oranında tespit edilmiştir.

Erkan (14) 1989 da yaptığı çalışmada kontrol grubunda toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %5.0, Toplam düzensizlik içeren hücrelerin incelenen

metafaz sayısına oranı ise % 5.6 olarak bulunmuştur.

Elbistan (15) 1987 yılında yaptığı çalışmada kontrollerde %6.22 oranında yapısal kromozom düzensizliği saptamıştır.

Shubber ve Shaikly (16) 1989 da radyoloji çalışanlarında yaptıkları çalışmada %10.18 oranında kromozomal aberasyonlar saptanmıştır. Kontrol grubunda (radyasyona maruz kalmayan) bu oran %1.17'dir (p<0.01).

Yapısal düzensizliklere ait bulgularımız Shubber ve Shaikly (16) sonuçları ile birbirini destekler niteliktedir. Erkan (14) ve Elbistan (15) ile sonuçlar kısmen farklıdır. Farklı kontrol denekler kullanılması nedeniyle sonuçların uyum içinde olmadığını düşünmekteyiz.

Deney Gruplarında Yapısal Düzensizlikler ise;

0.3 µg/ml'lik deney grubumuzda;

0.3 µg/m Bleomycin dozunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde toplam 696 metafaz incelenmiş, bunlardan 188 tanesinde yapısal kromozom düzensizliğine rastlanmıştır. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %44.8, toplam düzensizlik içeren hücrelerin incelenen



metafaz sayısına oranı ise %45.6 olarak tespit edilmiştir. Kromatid gap %4.9, izokromatid gap %2.2, kromatid kırık %31.3, izokromatid kırık %3.3 ve delesyon %2.2, fragment %0.4 ve diğer yapısal düzensizlikler de %0.6 olarak tespit edilmiştir.

Erkan (14) 1989'da 0.3 µg/ml Bleomycin dozu uyguladığı normal bireylerde yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranını %29.55 olarak bulmuştur.

Ohama ve Kedotani (17) 1970 yılında yaptıkları çalışmada 0.5 µg/ml'lik bleomycin dozunda %23.8 oranında yapısal kromozom düzensizliği saptamıştır.

Vijayalaxmi ve Burkart (18) 1989'daki çalışmalarında 0.10 µg/ml'lik bleomycin dozunda lenfositlerde ortalama %80 yapısal anomali saptamıştır.

Bu çalışmada uygulanan doz-süre kombinasyonlarında elde edilen sonuçların bizim sonuçlarımızla tam uyum içinde olmadığı, ancak potansiyel olarak farklı deneklerin kullanılması nedeniyle sonuçların da farklı olabileceği kanısına varılmıştır.

3 µg/ml'lik deney grubumuzda;

3 µg/ml'lik deney grubunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde toplam 650 metafaz incelenmiş, bunlardan 431 tanesinde yapısal kromozom düzensizliğine rastlanmıştır. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %180.8, düzensizlik içeren hücrelerin incelenen metafaz sayısına oranı ise %62.9 olarak tespit edilmiştir. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı kromatid gap için %8.8, izokromatid gap %22.3, kromatid kırık %11, izokromatid kırık %27.4, delesyon %4.8, fragment %0.6 ve diğer yapısal düzensizlikler %6.2 olarak tespit edilmiştir.

Erkan (14) 1989 da yaptığı 3 µg/ml'lik bleomycin çalışmasında yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %66.77, düzensizlik içeren hücrelerin incelenen metafaz sayısına oranı ise %36.67 olarak bulunmuştur.

Vijayalaxmi ve Burkart (18) 1989'daki çalışmalarında 1.5 µg/ml'lik bleomycin dozunda lenfositlerde ortalama %82 yapısal anomali saptamışlardır.

Li ve Lin (19) 1990 da normal bireylere uyguladıkları 10µg/ml'lik bleomycin dozunda hücre başına 0.2 kromatid kırık tespit etmişlerdir.

Diğer araştırmacılarla farklı doz-süre kombinasyonlarında çalıştığımız için veriler tam bir uyum içinde değildir. Ancak, tüm çalışmalarda bleomycin dozunun artışı ile hücredeki yapısal anomalilerin sayısında artışa neden olduğu belirtilmektedir. Çalışmamız da bu görüş ile uyum içindedir.

30 µg/ml'lik deney grubumuzda;

30 µg/ml'lik bleomycin dozunda 6, 24 ve 48 saatlik 3 ayrı uygulama süresinde toplam 614 metafaz incelenmiş, bunlardan 421 tanesinde yapısal kromozom düzensizliğine rastlanmıştır. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %205.1'tir. Düzensizlik içeren hücrelerin incelenen metafaz sayısına oranı ise %68.6 olarak tespit edilmiştir. Toplam yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı kromatid gap için %7.5, izokromatid gap %19.2, kromatid kırık %110.4, izokromatid kırık %52.4, delesyon %6.5, fragment %0.8 ve diğer yapısal düzensizlikler de %8.1 olarak tespit edilmiştir.

Erkan (14) 1989 da yaptığı 30µg/ml'lik bleomycin çalışmasında yapısal düzensizliklerin incelenen metafaz sayısına oranı %172.72, düzensizlik içeren hücrelerin incelenen metafaz sayısına oranı ise %66.06 olarak tespit etmiştir.

Vorechovsky, Munzarova ve Lokaj (20) 1989 da normal bireylerde 30µg/ml'lik bleomycin dozunda %37.5 ± 23.7 ve immüno-defektli bireylerde de %62.2 ± 21.32 oranında aberasyonlu hücre saptamışlardır.

Yüksek dozda bleomycin'in hücrede yapısal anomali sayısını artırdığı, çalışmamızla birlikte diğer araştırmacıların çalışmalarındaki verilerle de desteklenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Önen S. Radyasyon Biyofiziği Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Basımevi. İstanbul. 1993.
2. Özbayrak S. Dış Hekimliğinde Röntgen Işımları , Etkileri ve Radyasyondan Korunma. Cemay Organizasyon Matbaacılık. İstanbul. 1987.
3. Hittelman, W.N. , Sen, P.: Heterogeneity in Chromosome Damage and Repair Rates After Bleomycin in Ataxia Telangiectasia cells. Cancer Research,1988; 48:276- 279.
4. Zuckerman J.E., Raffin TA., Brown JM. and et all: In-vitro Selection and characterization of a bleomycin-resistant subline of b:16 Melanoma. Cancer Res ,1986; 46:1748-1753.
5. Giaccia, A.J., Denko, N. , MacLeran, D. and et all.: Human chromosome 5 complements the DNA Double-strand Break Repair Deficiency and Gamma-Ray Sensitivity of the XR-I Hamster Variant. Am, J, Hum.Genet, 1990; 47 :459-469.
6. Moorhead PS, Novel PC, Moolman WS, et all. Cyromosome preparation of leucocytes cultured fro human peripheral blood. Exp Cell Res 1961;20:613-616.
7. Başaran N. Tıbbi Genetik Ders Kitabı 4. Baskı. Bilim ve Teknik Yayınevi, Eskişehir, 1986.
8. Mueller RF, Young ID. Emery's Elements of Medical Genetics. Tenth Ed. Churchill Livingstone,1998.
9. Şaylı BS. Medikal Genetik Teorik ve Klinik Sitogenetik 4. Baskı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını Sayı 381. Ankara 1979.
10. Gustashaw KM. Chromosome Stains. İn: Barch Margaret J.: The Acts Cytogenetics Labortuary Manual Second Ed. Ravend Press. New York, 1991;205-269.
11. Rooney DE, Czepukowski BH. Human Cytogenetics. Volum II: Oxford University Press. New York.1992; 1-25.
12. Lülecı G., Başaran S, Bağcı G, Keser İ. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Metaksan A.Ş. Ankara.1990;1-50.
13. Yurtseven N. Deneysel İstatistiksel Metotlar. Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı Köy Hizmetleri Genel Müdürlüğü Toprak ve Gübre Araştırma Enstitüsü Yayınları Teknik Yayın, Ankara, 1984; 56: 90-313.
14. Erkan A. Bleomycin'in İnsan Kromozomları Üzerine Etkisi (Yüksek Lisans Tezi), Diyarbakır, 1989.
15. Elbistan M. Mental Hastalarda Genetik Araştırmalar (Doktora Tezi). Dicle Üni,Tıp Fak, Diyarbakır. 1987.
16. Shubber, EK. and Al-Shaikly, AW. Cytogenetic analysis of blood lymphocytes from X-ray radiographers. Int. Arch of Occup Environ Health,1989; 61:385-389.
17. Ohama K, Kadotani T. Cytologic effects of bleomycin on cultured human lymphocytes. Jap, Jour Hum, Genet, 1970; 14:293-297.
18. Vijayalaxmi and Burkart W.: Resistance and Cross-Resistance to chromosome damage in human blood lymphocytes adapted to bleomycin. Mutation Research, 1989;21: 1-5.
19. Li and Lin J.:Differential Bleomycin Susceptibility in Cultured lymphocytes of Fragile-X Patients and Normal Individuals. Hum.Genet,1990; 85:267-271.
20. Vorechovsky I, Munzarova M, Lokaj J. Increased bleomycin-induced chromosome damage in lymphocytes of patients with Common variable immunodeficiency indicates an involvement of chromosomal instability in their Cancer Predisposition. Cancer Immunology-Immunotherapy 1989;29:303-306.

