



## Aşırı Kilolu Bireylerde Mikroçekirdek Deneyi ile Olası Genotoksit Hasarın İstatiksel Analizi: Kesitsel Çalışma

### Statistical Analysis of Possible Genotoxic Damage Using Micronucleus Assay in Overweight Individuals: A Cross-Sectional Study

Gülşen GÖNEY<sup>1</sup> Cengiz GAZELOĞLU<sup>2</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Geçtiğimiz on yılda yapılmış olan bilimsel araştırmalar kilo alımının, DNA zincir kırıklarının tamir mekanizmasını değiştirebileceğini göstermiştir. Ayrıca Beden Kitle indeksinde artış ile genomik kararsızlık arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Sunulan çalışmada aşırı kilolu bireylerde muhtemel genotoksik hasarın Mikroçekirdek deneyi kullanılarak araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Sunulan çalışmada 18 yaşından büyük aşırı kilolu ya da normal kiloya sahip bireylerin olası DNA hasarı Bukkal Mikroçekirdek deneyi ile analiz edilmiştir. Aşırı kiloya sahip kişilere ait olası DNA hasar düzeyi sonuçları kontrol grubunu oluşturan normal kilolu kişilerin sonuçları ile SPSS analiz programı kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Araştırmaya yaş ortalaması 29.4±7.91 olan 25 kadın ve yaş ortalaması 38.21±10.47 olan 33 erkek toplamda 58 sayıda gönüllü katılmıştır. Araştırmaya katılan bireylerin %39.70'i normal, %60.30'u aşırı kiloludur. DNA hasarının göstergesi olan mikroçekirdek değeri tüm bireylerde ortalama 1.25±2.01 değerinde olup, aşırı kilolu bireylerin %37.2'sinde bu değer ortalamanın üzerindeyken, normal kilolu bireylerin %8.70'i ortalamanın üzerinde mikroçekirdek değerine sahip bireylerden oluşmaktadır. Aşırı kilolu kişilerin mikroçekirdek değeri ortalama 1.68±2.41 olarak bulunmuştur. Bu değer normal kiloya sahip bireylerin mikroçekirdek sonuçları (0.60±0.89) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur (p<0.05). **Sonuç:** Çalışma sonuçlarımıza göre beden kitle indeksinde artış ile DNA hasarı arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.045). Sunulan çalışma Türkiye'deki yetişkin bireylerde aşırı kiloluluk ve DNA hasar düzeyi ilişkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğindedir. Gelecekte obeziteye ya da metabolik sendroma sahip kişilerde DNA hasar düzeyinin genotoksisite testleriyle araştırılacağı yeni çalışmaların yapılması önerilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Bukkal mikroçekirdek deneyi, DNA hasarı, genotoksisite, obezite

#### ABSTRACT

**Objective:** Past decades research has revealed that weight gain changed the repair mechanism of DNA chain breaks. Also, the increase in Body Mass Index is found out to be associated with genomic instability. In this study, it was aimed to investigate the possible genotoxic damage of overweight individuals using Micronucleus assay. **Materials and Methods:** In the present study the level of possible DNA damage of overweight or normal weight individuals over the age of 18 was analyzed by buccal Micronucleus assay. The results of possible DNA damage level results belonging to overweight people were statistically compared with the results of normal weight people in the control group using the SPSS analysis program. **Results:** 58 volunteers of normal-weight people; 25 women, Mage=29.4±7.91 and 33 men, Mage=38.21±10.47 participated in the study. Also, 39.7% of the individuals were normal weight, 60.30% of them were overweight. Micronucleus is an average of 1.25±2.01 in all individuals, while 37.20% of overweight individuals are above the average, 8.70% of normal-weight individuals constitute individuals with micronucleus above the average. Micronucleus value was found of overweight people as 1.68±2.41 when this value was compared with the results of individuals with normal weight (0.60±0.89), statistically significant difference was determined (P<0.05). **Conclusion:** According to results, significant difference was found between the increase in body mass index and DNA damage (P=0.045). The present study is the first study which gives information about the level of DNA damage relation with being overweight in adults of Turkey. In the future, it is recommended to conduct new studies in which the level of DNA damage will be investigated by genotoxicity tests in people with obesity or metabolic syndrome.

**Keywords:** Buccal micronucleus assay, DNA damage, genotoxicity, obesity

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Bölümü, Isparta, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5236-1241

<sup>2</sup> Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Isparta, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8222-3384

**Sorumlu Yazar:** Gülşen GÖNEY, Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Bölümü, Isparta, Türkiye, e-mail: [gulsengoney@sdu.edu.tr](mailto:gulsengoney@sdu.edu.tr)



## GİRİŞ

Bilim dünyasında tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak kabul edilmiş olan obezite, geçtiğimiz elli yılda dünya genelinde üç kat artış göstermiştir (DSÖ, 2020). Bilimsel literatüre sunulmuş olan yeni çalışmalar obezitenin DNA tamir mekanizmalarını etkileyebileceği ve genom kararlılığını değiştirebileceğini göstermiştir. Kilo artışı ve genotoksik hasar arasındaki ilişki oldukça yeni bir araştırma konusu olup çalışma sonuçları ile DNA hasar birikiminin Beden Kitle İndeksi (BKİ) artışı ile ilişkili hastalıkların gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (Włodarczyk ve Jablonowska, 2018; Zaki vd., 2018). Vücut ağırlığında artışın, genotoksik kimyasalların neden olduğu DNA çift zincir kırıklarının onarım mekanizmasını değiştirdiği bilinmektedir (Włodarczyk ve Nowicka, 2019). Yapılmış olan bilimsel araştırmalar ile BKİ düzeyi yüksek olan bireylerde DNA çift zincir kırıkları, tek zincir kırıkları, oksitlenmiş bazlar ve DNA hasarının normal kilolu kişilere göre iki kat fazla olduğu sonucu ortaya çıkartılmıştır (Bukhari vd., 2011; Sancar, 1995). Kilo alımı; DNA hasarında artış ya da DNA onarımında bozulmalara neden olabilmekte bu durumun sonucu olarak DNA hasarının hücrede birikimi de enflamasyon, gen ifadesinde değişiklik ve hücrel metabolizmada bozukluklara neden olabilmektedir (Włodarczyk ve Nowicka, 2019). Laboratuvarda deney hayvanları üzerinde yapılmış olan araştırmaların sonuçları yüksek yağlı diyetle beslenen hayvanlarda mitokondriyal DNA'da hasar artışının olduğunu göstermiştir (Yuzefovych vd., 2013; Pazmandi vd., 2014). BKİ düzeyi ve DNA tamir mekanizmaları ilişkisini araştırmaya yönelik 18-30 yaş grubu arasındaki genç yetişkinler üzerinde yapılmış olan çalışma sonuçları BKİ ve nükleotid eksizyon tamiri kapasitesi arasında negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (Tyson vd., 2006). Obez ve normal kilolu 18 yaş altı bireylere ait lenfositlerde olası DNA hasarının değerlendirilerek karşılaştırıldığı çalışma sonuçları BKİ artışının genotoksik ajanların da neden olduğu DNA çift zincir kırıkları tamir mekanizmasını değiştirebileceğini göstermiştir (Azzarà vd., 2016). Kanser gelişmesinde kilo alımı da önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yetişkinlerde tüm kanser vakalarının 5'te 1'ini aşırı kilolu ya da obez kişiler oluşturmaktadır (Wolin vd., 2010). Kiloluluk ve kanser arasında ilişki bulunduğu yapılmış olan meta analiz çalışması sonuçları ile ortaya koyulmuştur (Avgerinos vd., 2019, Kyrgiou vd., 2017).

Geçtiğimiz birkaç yılda yapılmış olan çalışmalar BKİ artışının genom kararlılığını etkileyebileceğini göstermiştir (Kyrgiou vd., 2017; Setayesh ve Nersesyan, 2018). Genotoksik hasarın değerlendirilmesinde Mikroçekirdek deneyi sıklıkla kullanılmaktadır. Mikroçekirdek deneyi hem klastojenik hem de anojenik etkili kimyasalların teşhisine olanak veren önemli genotoksik biyogöstergedir. Periferik kan hücrelerinden sonra mikroçekirdek yönteminin eksfoliyat epitelyum hücrelerine adapte edilerek uygulanmasıyla insanlarda genotoksik hasarın izlenmesinde Bukkal Mikroçekirdek deneyi de giderek artan biçimde kullanılmaktadır (Holland vd., 2008). Biyoizleme çalışmalarında yaralanılan önemli bir genotoksite deneyi olan Bukkal Mikroçekirdek deneyi; etkinin biyogöstergesi (Bolognesi ve Fenech, 2019) olması bakımından da önem arz etmektedir. Sunulan çalışmada Türkiye'de ilk kez aşırı kiloluluğun genotoksik hasar üzerine olası etkileri bukcal mikroçekirdek deneyi ile analiz edilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada genotoksik hasarın değerlendirilmesi için Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (04.10.2020 tarihli ve 2020/16 karar numaralı) izniyle araştırmaya katılan her bireyden oral bölgeden bukkal sürüntü örneği alınmıştır.

### Çalışma Grubu

Sunulan araştırmaya 18 yaş ve üzeri toplamda 58 sayıda gönüllü dâhil edilmiştir. Araştırmaya katılan her bir bireye gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Gönüllülere ait BKİ değerleri DSÖ (2020) kriterlerine göre kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanmış olup bireyler normal ve aşırı kilolu olarak sınıflandırılmıştır. Aşırı kiloya sahip 35 gönüllü araştırmaya dâhil edilmiştir. Aşırı kiloya sahip bireylere ait Bukkal Mikroçekirdek deneyi sonuçları sağlıklı, sigara maruziyetine sahip olmayan ve BKİ hesaplaması sonucunda normal kiloya sahip olan kontrol grubunu oluşturan 23 sayıdaki bireyin sonucu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır

### Bukkal Epitel Hücre Örneklerin Toplanması ve Laboratuvar Analizleri

Araştırmaya katılmış olan gönüllülerden oral bölgeden ağız içi epitelinden alınmış olan bukkal hücre örneği önemli bir genotoksikite yöntemi olan Mikroçekirdek (MÇ) deneyi ile kilo artışından kaynaklanan genotoksik etkileri değerlendirmek için mikroskop altında analiz edilmiştir. MÇ deneyi için aşırı kiloya sahip bireyler grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan ve normal kiloya sahip kontrol gruplarından bukkal hücre örneği alınarak olası genotoksik hasar karşılaştırılmıştır. Bukkal MÇ deneyi Thomas ve ark. (2009) yöntemi uyarlanarak yapılmıştır. Tahta spatül yardımıyla ağız içinden, yanakların iç bölgesinden toplanmış olan hücreler lam üzerine sürülerek hücrelerin lama aktarımı sağlanmıştır. Lamalar %80 metanol içeren şale içinde fiksasyon amaçlı olarak 10 dk. bekletilerek kurutulduktan sonra boyama işlemine geçilmiştir. Fiksasyonu yapılmış lamlara Feulgen ve Fast Green boyaması yapılmıştır. Boyaması tamamlanan preparatlarda ışık mikroskopunda X40 objektifte 1000 hücrede MÇ'li hücre sayısı belirlenmiştir. Ayrıca 1000 hücre daha sayılarak farklılaşmış hücrelerin (bazal, kondense kromatin, karyohektik, karyolitik, nükleer tomurcuğa sahip hücre) değerlendirilmesi de yapılmıştır. Araştırmada her bir birey için toplamda 2000 hücre değerlendirmeye alınmıştır.

### İstatistiksel analiz

Bukkal Mikroçekirdek deneyi sonucunda elde edilen veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Paket programı (SPSS) kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmaya katılan gönüllülere ait demografik özellikler ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri hesaplanarak sunulmuştur. P değeri sonucu 0.05'den küçük bulunması durumunda istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Gruplar arasında kıyaslamalar yapılırken, yaş, uzunluk, kilo ve BKİ gibi değişkenlerin dağılımları dikkate alınmıştır.

## BULGULAR

Sunulan çalışmaya 23 normal kilolu ve 35 aşırı kilolu gönüllü katılmıştır. Çalışmaya katılan normal kilolu kadınların BKİ ortalaması  $22.15 \pm 2.15$ , normal kilolu erkeklerin BKİ ortalaması  $22.62 \pm 2.31$  olarak bulunmuştur. Aşırı kilolu kadınların BKİ ortalaması  $27.11 \pm 1.24$  olarak tespit edilmişken aşırı kilolu erkeklerin BKİ ortalaması  $26.94 \pm 1.47$  olarak bulunmuştur. Çalışma grubuna ait demografik özellikler Tablo 1'de sunulmuştur.

**Tablo 1: Çalışma grubunun demografik özellikleri**

Değişkenler	Normal Kilolu (n=23)		Aşırı Kilolu (n=35)	
	Kadın (n=18)	Erkek (n=5)	Kadın (n=7)	Erkek (n=28)
Yaş (yıl)	27.38±4.77	33.40±10.57	34.57±11.97	39.07±10.41
Uzunluk (cm)	164.72±5.53	173.60±4.15	163.00±9.89	177.10±7.15
Kilo (kg)	60.20±7.40	68.20±7.19	72.00±6.58	84.71±8.70
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	22.15±2.15	22.62±2.31	27.11±1.24	26.94±1.47

Sunulan çalışmada normal kilolu ve aşırı kilolu kadın ve erkek bireylerde bukkal epitel hücrelerinde genetik hasar düzeyi MÇ deneyi ile analiz edilmiş olup deney sonuçlarına ait kadın ve erkek bireylerdeki ortalama değerler ve standart sapmalar Tablo 2’de sunulmuştur.

**Tablo 2. Normal kilolu ve aşırı kilolu kadın ve erkeklerde bukkal mikroçekirdek deneyi sonuçları**

Bukkal Mikroçekirdek Deneyi Parametreleri	Normal Kilolu		Aşırı Kilolu	
	Kadın (n=18)	Erkek (n=5)	Kadın (n=7)	Erkek (n=27)
MÇ sayısı	0.66±0.97	0,40±0,54*	2.71±3,94	1.42±1.87*

Çalışma sonuçlarına göre normal ve aşırı kilolu kadın bireyler arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır (p=0.952). Normal kiloya sahip gruptaki bireyler ve aşırı kiloya sahip gruptaki bireylere ait MÇ sayısı ve MÇ’li hücre sayısına sonuçlarına ait ortalama ve standart sapma değerler Tablo 3’de sunulmuştur.

**Tablo 3. Normal kilolu ve aşırı kilolu bireylere ait MÇ, MÇ’li hücre sıklıkları düzeyleri**

	Ortalama	Std.Sapma	Varyans	Min.	Maks.	p-değeri †
<b>MÇ sayısı (%)</b>						
Normal	0.60	0.89	0.79	0.00	3.00	0.045 <sup>a</sup>
Aşırı kilolu	1.68	2.41	5.81	0.00	10.0	
<b>MÇ’li hücre sayısı (%)</b>						
Normal	0.47	0.59	0.35	0.0	2.0	0.040 <sup>b</sup>
Aşırı kilolu	1.14	1.43	2.06	0.0	5.0	

a: Kontrol grubu ile aşırı kilolu bireylerden oluşan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Kontrol grubu ile aşırı kilolu bireylerden oluşan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Sunulan çalışmada mikroskop altında normal kiloya sahip bireyler grubu ve aşırı kiloya sahip bireyler grubunda 1000 hücre değerlendirmeye alınarak MÇ sayısı ve MÇ’li hücre sayısı verileri kaydedilmiştir. MÇ deneyi sonucunda normal ve aşırı kilolu bireylere ait MÇ sayısı karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.045). Ayrıca normal ve aşırı kilolu bireylere ait MÇ’li hücre sayısı bakımından yapılmış olan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0.040). Normal kilolu bireyler ve aşırı kilolu bireyler arasında genotoksik hasarın değerlendirildiği çalışmamızda hem MÇ hem de MÇ’li hücre sayısı bakımından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark oluşu çalışmamızın en değerli ve dikkat çekici sonucudur.

Sunulan çalışmada sitom analizi de yapılarak mikroçekirdek deneyi parametreleri olan piknotik, karyohektik, karyolitik, kondanse kromatin, binükleer, bazal ve nükleer tomurcuk (bud) hücre tiplerine ait sonuçları içeren ortalama değerler ve standart sapmalar Tablo 4’de sunulmuştur.

**Tablo 4. Normal ve aşırı kilolu gruplardaki bireylerin diğer çekirdek anomalilerine ait veriler**

	Ortalama	Std.Sapma	Min.	Maks.	p-değeri
<b>Piknotik</b>					
Normal kilolu	9.30	5.62	2	21	0.095
Aşırı kilolu	6.94	4.88	0	18	
<b>Karyohektik</b>					
Normal kilolu	22.56	12.10	4.00	53.00	0.169
Aşırı kilolu	29.40	21.31	2.00	92.00	
<b>Karyolitik</b>					
Normal kilolu	41.21	28.94	10.00	113.00	0.031*
Aşırı kilolu	64.11	43.65	3.00	163.00	
<b>Kondanse kromatin</b>					
Normal kilolu	17.47	12.45	1.00	59.00	0.155
Aşırı kilolu	13.25	9.78	2.00	47.00	
<b>Binükleer</b>					
Normal kilolu	1.36	1.59	0.00	5.00	0.450
Aşırı kilolu	1.79	2.31	0.00	9.00	
<b>Bazal</b>					
Normal	1.73	2.11	0.00	7.00	0.424
Aşırı kilolu	2.28	2.76	0.00	9.00	
<b>Nükleer tomurcuk</b>					
Normal	0.82	1.11	0.00	4.00	0.782
Aşırı kilolu	0.91	1.22	0.00	5.00	

\*Aşırı kiloya sahip bireyler grubu ile normal kiloya sahip bireyler grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).

Deney ve kontrol grubu bireylerin yanak epiteli hücrelerindeki diğer çekirdek anomalileri sıklıklarına ait veriler göz önünde bulundurulduğunda (Tablo 4) tüm sitom analizi değerlerinde normal ve aşırı kiloya sahip bireyler arasında karyolitik hücre grubu hariç tüm diğer hücre gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Piknotik hücreler bakımından değerlendirme yapıldığında normal kiloyasahip kişilerde  $9.30\pm 5.62$ ; aşırı kilolu bireylerde  $6.94\pm 4.88$  (ortalama $\pm$ ss) olarak tespit edilmiştir. Piknotik hücre sayısına göre normal kiloya sahip bireyler grubu ile aşırı kiloya sahip bireyler grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p>0.05$ ) bulunmamıştır. Piknotik hücreler apoptotik hücre ölümünü işaret etmektedir. Sonuçlarımız iki grup arasında apoptotik hücre ölümü gerçekleşen hücrelerin sayısında anlamlı fark olmadığına işaret etmektedir. Karyohektik hücre sayısı normal kiloya sahip bireyler grubunda  $22.56\pm 12.10$ ; aşırı kiloya sahip bireyler grubunda  $29.40\pm 21.31$  olarak bulunmuştur. Karyohektik hücre sayısı değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak



anamlı değildir ( $p>0.05$ ). Karyohektik hücreler de programlı hücre ölümünün göstergesi olup genotoksik hasara sahip hücreler hücre kontrol mekanizmasıyla apoptoza sürecine girmektedirler. Her iki grupta karyohektik hücre sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması bu kişilerdeki epitel hücrelerin toksik maruziyetleri nedeniyle programlı hücre ölümünün benzer seviyede meydana geldiği şeklinde yorumlanabilir. Karyolitik hücre sayısı değerlendirildiğinde normal kilolularda  $41.21\pm 28.94$ ; aşırı kilolu kişilerde  $64.11\pm 43.65$  olarak bulunmuştur. Karyolitik hücre sayısı bakımından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05$ ) dır. Karyolitik hücreler çekirdeğin tamamen tükendiği hücrelerdir. Çekirdeğe sahip olmaması sebebiyle bu hücreler hücre ölüm sürecinin en geç aşamasını temsil etmektedirler.

Kondanse kromatin hücre sayısı ortalama olarak normal kilolularda  $17.47\pm 12.45$ ; sigara içenlerde  $13.25\pm 9.78$  olarak bulunmuştur. Kontrol grubu ile sigara içen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Binükleer hücre sayısı göz önüne alındığında normal kilolu bireylerde  $1.36\pm 1.59$ ; sigara içenlerde  $1.79\pm 2.3$  sonuçları bulunmuştur. Binükleer hücreler sitokinez kusurları nedeniyle oluşan hücre grupları olup normal kilolu kişiler ve aşırı kilolu kişilerin binükleer hücre sonuçları kıyaslandığında hücre bölünme safhalarındaki kontrol noktalarında meydana gelen hasar ve bu durumun sonucu olarak binükleer hücre oluşumu iki grup arasında benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda diğer bir değerlendirme kriteri olan nükleer tomurcuk sonuçları göz önüne alındığında; normal kilolu kişilerde  $0.82\pm 1.11$  aşırı kilolu kişilerde  $0.91\pm 1.22$  olarak bulunmuştur. Nükleer tomurcuk sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Nükleer tomurcuklar gen amplifikasyonu nedeniyle oluşabilmektedir. Sonuçlarımız normal kilolu kişilerde ve aşırı kilolu kişilerde gen amplifikasyonu nedeniyle oluşabilecek genotoksik hasarın birbirine benzer düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır.

Sitom analizi sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde normal kiloya sahip bireyler grubu ile aşırı kiloya sahip bireyler grubu arasında karyolitik hariç diğer tüm hücre gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark ( $p>0.05$ ) bulunmamıştır. Bu durum aşırı kilolu kişilerin bukkal MÇ sonuçlarının normal kilolu kişilerle kıyaslandığında benzer düzeyde sitotoksik hasara sahip olabilecekleri sonucunu ortaya koymaktadır.

## TARTIŞMA

Son on yılda obezite ve DNA hasarı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayan oldukça fazla sayıda çalışma yapılmıştır (Tomasello vd., 2011; Gandhi ve Kaur 2012, Kyrgiou vd., 2017; Setayesh ve Nersesyan, 2018; Zaki vd., 2019). Somatik hücreler ya da germinal hücreler üzerinde yapılmış 24 çalışmada BKİ artışı ve DNA hasarı artışı arasında pozitif bir ilişki bulunduğu gösterilmekteyken 22 çalışmada ilişki olmadığı ya da negatif ilişki olduğu rapor edilmiştir (Tomasello vd., 2011). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aşırı kilolu ya da obez bireylerde DNA hasarının istatistiksel olarak anlamlı derecedeki farklılığı genotoksisite deneyi ile ortaya çıkartılmıştır (Scarpato vd., 2011). İnsan lenfositleri üzerinde yapılan çalışma sonuçları normal kilolu kişilerle karşılaştırıldığında obeziteye sahip kişilerde DNA hasarının daha fazla olduğunu göstermiştir (Zaki vd., 2019). Genotoksisite testleri ile obez bireylerde

DNA hasarının normal kilolu bireylerdeki olası DNA hasarı ile karşılaştırıldığı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılığın bulunduğu çok sayıda çalışma bilimsel literatürde yer bulmaktadır (Wlodarczyk ve Jablonowska-Lietz, 2018; Scarpato vd., 2011; Zaki vd., 2019; Dupont vd., 2013; Dönmez-Altuntas vd., 2014). Wlodarczyk ve ark. (2018) 114 kişi üzerinde yaptığı çalışmada obez bireylerde DNA hasarının normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında iki kat fazla olduğunu istatistiksel anlamlılık düzeyi ile ( $p < 0.001$ ) ortaya koymuştur. Gandhi ve Kaur (2012) obez bireylerde DNA hasarını analiz etmişler ve deney sonucunda ve obez bireylerde DNA hasar sıklığını ve hasar indeksini ortaya çıkarmışlardır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DNA hasarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ( $p < 0.001$ ) gösterilmiştir. Dönmez-Altuntas ve ark. (2014) beden kitle indeksi (BKİ) artışı ile DNA hasarı artışı arasında pozitif bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bu çalışmayı destekleyen bir başka araştırma Cerdá ve ark. (2014) tarafından yapılmış olup benzer şekilde BKİ ve DNA hasarı arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Zaki ve ark. (2019) yapmış olduğu genotoksisite deneyi ile 172 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada obez kadınlarda DNA hasar düzeyinin daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmışlardır. Literatürde obezite ve DNA hasarı arasında pozitif ilişkinin ortaya konulduğu çok sayıda çalışma olmasına karşı Setayesh ve ark. (2018) ve Milić ve ark. (2013) çalışma sonuçlarına göre vücut ağırlığında artış ve DNA hasarı arasında zayıf bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

## **SONUÇ**

Sunulan çalışmada aşırı kiloluluk ve olası genotoksik etkileri bukkal mikroçekirdek deneyi ile analiz edilmeye çalışılmış olup çalışma sonuçları Türkiye’de konuya yönelik yapılmış olan ilk verileri içermektedir. Çalışma sonuçlarımız MÇ sayısı ve MÇ’li hücre sayısına göre aşırı kiloluluk ve DNA hasarı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu yönündedir. Normal ve aşırı kilolu gruptaki bireylerin diğer çekirdek anomalilerine ait veriler değerlendirildiğinde sitotoksik bir hasarın olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuçlarımızın daha fazla sayıda kişi üzerinde, zayıf ya da obez bireylerden oluşacak farklı gruplarında çalışmaya dâhil edileceği ve birden fazla genotoksisite testi kullanılarak planlanacak yeni çalışmalara basamak oluşturacağı düşünülmektedir.

## **Çıkar çatışması beyanı**

Yoktur.

## **Yazar katkıları**

Yazının ortaya çıkması ve sürdürülmesine katkıda bulunma: GG, CG

Plan, tasarım: GG, CG

Veri toplanması / toplanan verilerin analize hazırlanması için işlemesi: CG

Veri analizi: CG

Literatürün gözden geçirilmesi: GG

Kaleme alma ve düzeltmeler: GG

Kontrol etme ve gözden geçirme: GG, CG

## KAYNAKLAR

- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 92, 121-135.
- Azzarà, A., Pirillo, C., Giovannini, C., Federico, G., & Scarpato, R. (2016). Different repair kinetic of DSBs induced by mitomycin C in peripheral lymphocytes of obese and normal weight adolescents. *Mutation Research Fundamental and Molecular Mechanisms*, 789, 9-14.
- Bolognesi, C., & Fenech, M., (2019). Micronucleus Cytome Assays in Human Lymphocytes and Buccal Cells. In *Genotoxicity Assessment*, 2031,147-143.
- Bukhari, S. A., Rajoka, M. I., Ibrahim, Z., Jalal, F., Rana, S.M., & Nagra, SA. (2011). Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Molecular Biology Reports*, 38, 2703–2710.
- Cerdá., C., Sánchez, C., Climent, B, Vázquez, A., Iradi, A., El Amrani, F., & Sáez, G. T. (2014). Oxidative stress and DNA damage in obesity-related tumorigenesis. in *oxidative stress and inflammation in non-communicable diseases-molecular mechanisms and perspectives in therapeutics*, Springer Cham, 824, 5-17.
- Dönmez, A. H., Sahin, F., Bayram, F., Bitgen, N., Mert, M., Guclu, K., & Diri, H. (2014). Evaluation of chromosomal damage, cytostasis, cytotoxicity, oxidative DNA damage and their association with body-mass index in obese subjects. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 771(1), 30-36.
- Dupont, C., Faure, C., Sermondade, N., Boubaya, M., Eustache, F., Clément, P., & Levy, R. (2013). Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Journal of Andrology*, 15(5), 622.
- Gandhi, G., & Kaur, G. (2012). Assessment of DNA damage in obese individuals. *Research Journal of Biological Sciences*, 2(2), 37-44.
- Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., & Knasmueller, S. (2008). The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective on current status and knowledge gaps. *Mutation Research*, 659(1), 93-108.
- Kyrgiou, M., Kalliala, I., Markozannes, G., Gunter, M. J., Paraskevidis, E., Gabra, H., & Tsilidis, KK. (2017). Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *British Medical Journal*, 356(477), 2-10.
- Milić, M., Kišan, M., Rogulj, D., Radman, M., Lovrenčić, M. V., Konjevoda, P., & Domijan, A. M. (2013). Level of primary DNA damage in the early stage of metabolic syndrome. *Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 758(1), 1-5.
- Pazmandi, K., Agod, Z., Kumar, B., Szabo, A., Fekete, T., Sogor, V., & Bacsi, A. (2014). Oxidative modification enhances the immunostimulatory effects of extracellular



mitochondrial DNA on plasmacytoid dendritic cells. *Free Radical Biology Medicine*, 77, 281–290.

Sancar, A. (1995). Excision repair in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 270(27), 15915–15918.

Scarpato, R., Verola, C., Fabiani, B., Bianchi, V., Saggese, G., Federico, G. (2011). Nuclear damage in peripheral lymphocytes of obese and overweight Italian children as evaluated by the gamma-H2AX focus assay and micronucleus test. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, 25, 685-693.

Setayesh, T., Nersesyan, A., Mišík, M., Ferk, F., Langie, S., Andrade, V. M., & Knasmüller, S. (2018). Impact of obesity and overweight on DNA stability: Few facts and many hypotheses. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 777, 64-91.

Thomas, P., Holland, N., Bolognesi, C., Kirsch-Volders, M., Bonassi, S., Zeiger, E., Fenech, & M. (2009). Buccal micronucleus cytome assay. *Nature Protocols*, 4, 825-883.

Tomasello, B., Malfa, G., Galvano, F., & Renis, M. (2011). DNA damage in normal-weight obese syndrome measured by comet assay. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2, 99–104.

Tyson, J., Spiers, A., Caple, F., Hesketh, JE., & Mathers, J. C. (2006). Effects of age, body mass index and genotype on nucleotide excision repair in healthy adults. *Proceedings of the Nutrition Society*, 65, 46-121.

Włodarczyk, M., & Jablonowska-Lietz, B. (2018). Anthropometric and dietary factors as predictors of DNA damage in obese women. *Nutrients*, 10 (578), 2-12.

Włodarczyk, M., & Nowicka, G. (2019). Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (1146), 2-18.

Wolin, K. Y., Carson, K., & Colditz, GA. (2010). Obesity and cancer. *The oncologist*, 15(6), 556-565.

World Health Organization (WHO) (2020). Health topics obesity. Erişim tarihi: 01 Mayıs 2020, Erişim adresi: <https://www.who.int/topics/obesity/en/>.

Yuzefovych, L. V., Musiyenko, S. I., Wilson, G. L., & Rachek, L. I. (2013). Mitochondrial DNA damage and dysfunction, and oxidative stress are associated with endoplasmic reticulum stress, protein degradation and apoptosis in high fat diet-induced insulin resistance mice. *PLoS ONE*, 8(1), 1-8.

Zaki, M., Basha, W., El Bassyouni El-Toukhy, S., & Hussein, T. (2018). Evaluation of DNA damage profile in obese women and its association to risk of metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and recurrent preeclampsia. *Genes and Diseases*, 5(4), 367–373.

Zaki, M. E., El-Bassyouni, H. T., Mohamed, R., El Toukhy, S., & Ismail, S., (2019). Body image, Anxiety, Depression and DNA damage in Obese Egyptian Women. Middle East Journal of Medical Genetics, 8(1), 42-47.