

Bazı Kirleticilerin Teleostlar Üzerindeki Genotoksik Etkileri

Yağmur YILDIZ*, Özlem ÖNEN

Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kars

Yayın Kodu (Article Code): 9-1A-10

Özet: Sucul ekosistemlere kolaylıkla ulaşip dağılan birçok kimyasal madde özellikle uzun süreli maruziyetle teleostların genetik yapılarını ve populasyon dinamiklerini etkileyebilir ve uzun vadede biyolojik çeşitliliği azaltır. Sunulan derlemede ağır metaller, endüstriyel kimyasallar ve pestisitler olarak sınırlandırılan bazı kirleticilerin teleostlardaki genotoksik etkilerine dair ulaşılabilen raporların değerlendirilmesi ve sonraki çalışmalara kaynak oluşturabilecek bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kirleticiler, Teleost, Genotoksisite, Nükleus Anomalileri, Mikronükleus Testi.

The Genotoxic Effects of Some Pollutants on Teleosts

Abstract: Many chemicals, easily reach and disperse to aquatic ecosystems, especially may effect genetic structure and population dynamics of teleosts by long term and exposure and decrease biological diversity in the long term. It was aimed that the evaluation of the reports that could be reached about the genotoxic effects of some chemicals such as heavy metals, industrial chemicals and pesticides on teleosts and the summarizing of information that may form source data to further researches in this review.

Keywords: Pollutants, Teleost, Genotoxicity, Nucleus Abnormalities, Micronucleus Test.

*(Corresponding author) **e-mail:** yagmuryildiz55@gmail.com

1. Giriş

Çevre kirliliği günümüzün en büyük problemlerinden biridir. Bilim ve teknolojinin ilerlemesine paralel olarak kimyasal üretimi de artmaktadır. Dünya üzerinde yaklaşık olarak 80.000 ila 100.000 arasında kimyasal madde kullanılmaktadır. Bu kimyasalların 3.000' i kanserojen niteliktedir (Güner, 2014). Su kaynaklarının kontaminasyonu sanayi ve endüstrinin gelişmesiyle hızla artmaktadır. Endüstriyel ve evsel atıklar nedeni ile oluşan kanserojenik maddeler kanalizasyonlar ve asit yağmurları ile nehirlere, göllere, yer altı sularına ve denizlere karışmaktadır. Sucul ekosistem ağır metaller, parazitler, pestisitler, biyotoksinler, kimyasal ve fiziksel etmenler, bazı mikroorganizmalar ve evsel atıklarla kirlenmektedir (Lloyd, 1992; Claxton ve Hugles, 1999; White ve Rasmussen, 1998; Ergene et al., 2007).

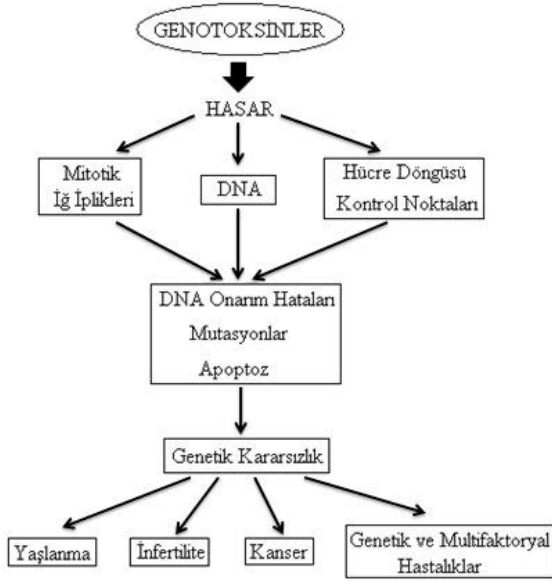
Son zamanlarda çeşitli klinik ve epidemiyolojik çalışmalar kanser benzeri olayların kanserojen maddelerle ilişkili olan kirlilikle birlikte artış gösterdiğini rapor etmektedir. Son zamanlarda çok sayıda çalışma; biyodegradasyon, su, hava, toprak ve gıda kirliliğinden önce metabolizmadaki toksik kimyasallar ve kanserojenik etki arasındaki ilişkiyi

araştırmaktadır (Fay ve Mümtaz, 1996; Wang ve Fowler, 2008).

DNA hasarı ve yanlış katlanmış proteinler karsinogenezde önemli rol oynamaktadır (Bernstein et al., 2005). DNA molekülünde mutasyonlara yol açabilen faktörler, ya doğrudan doğruya veya genom bilgilerine göre oluşturulan proteinlere bağlanarak dolaylı şekilde gösterirler. DNA hasarı meydana getiren etkenler de canlılarda doku hasarı, yaşlanma, kanser, infertilite ve bazı genetik ve çok etkenli rahatsızlıklara sebebiyet verebilmektedir (Şekil 1) (Kirsch-Volders et al., 2003; Mateuca et al., 2006; Atlı Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011; Turkez et al., 2015).

Kimyasal risk değerlendirmesi veya sucul türlerin izlenmesinde genotoksisite testleri yaygın olarak kullanılan bir yöntemlerdendir (Simoniello et al., 2009). Mikronükleus (MN) ilk kez Howell ve arkadaşları tarafından eritrositlerde tespit edilmiş olup, Jolly tarafından da bugünkü ismini almıştır. MN hücrenin bölünme aşamasındayken kromozom fragmentinin ya da kromozomların ortamda serbest kalmasıyla oluşan ana çekirdeğe dahil olmayan

nukleusun yanında bulunan nukleoplazma ile sarılı yapıdır. MN ile hem kromozom kaybını hem de kromozom kırıklarının tespiti yapılabilmektedir. Organizmanın çeşitli mutajenik ve klastojenik ajanlara maruz kalması ile meydana gelen DNA hasarı sonucunda MN oluşmaktadır (Fenech ve Crott, 2002; Fenech, 2010). MN testi teleostlar ve diğer sucul organizmalar üzerindeki genotoksik hasarın değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir (Anderson et al., 1994; Campana et al., 2003). Teleostlardaki kromozomların sayıca çok ve küçük olması MN testini sucul organizmalarda bu denli yaygın yapan etmenler arasındadır (Hayashi et al., 1997).



Şekil 1. Genotoksinlerin Etki Mekanizması ve Sonuçları (Atlı Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011).

Birçok sebepten dolayı balık türleri biyolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerle çevresel kirliliğin araştırılmasında kullanılabilir (Povers, 1989). Toksik maddelere maruz kalmış teleostlarda kan hücrelerinin morfolojik özelliklerindeki değişimler belirlenerek toksik maddenin genotoksitesisi hakkında fikir edinilebilir (Hinton, 1993).

Sucul ekosistemlere kolaylıkla ulaşım sağlayan birçok kimyasal madde özellikle uzun süreli maruziyetle teleostların genetik yapılarını ve populasyon dinamiklerini etkileyebilir ve besin zinciri yoluyla diğer canlı türlerini de etkileyebilmektedir. Sunulan derlemede pestisitler, endüstriyel kimyasallar ve ağır metaller gibi ekosistem için zararlı olabilen kimyasallardan bazılarının teleostlardaki genotoksik etkilerine dair ulaşılabilen raporların değerlendirilmesi ve sonraki

çalışmalara kaynak oluşturabilecek bilgilerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

1.1 Pestisitler

Besin maddeleri üretim aşamasından tüketim aşamasına kadar birçok besin maddesine zarar veren mikroorganizma ve haşerelere maruz kalır. Besin maddelerinin bozulmasına neden olan bu zararlılara karşı kullanılan kimyasal maddelere pestisit denir. Pestisitler genel bir terimdir ve insektisit, herbisit, rodendisit, fungusit, mollusit, akarasit toprak additifleri ve ağaç prezervatifleri gibi bitkisel ve hayvansal hayatı tahrip etmek veya geliştirmek için kullanılan kimyasalların tümünü kapsamaktadır. Pestisitler tarım alanlarındaki zararlı mücadelesinde yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen günümüzde bu kimyasalların hedef organizmaları yok ederken habitatlar üzerinde meydana getirdiği zararlar ortaya çıkmış ve özellikle sıcakkanlılar ve memeliler için toksik olduğu anlaşılmıştır (Güley ve Vural, 1978; Mc Even ve Stephenson, 1989).

Pestisitler sulardaki kalite ve plankton bolluğunu önemli ölçüde azaltmaktadır (Sweilum, 2006). Aynı zamanda balık populasyonlarının sağlığını ve üremesini önemli ölçüde etkilemektedir (Mani ve Konar, 1988).

Organoklorlu insektisitlerden endosülfanın tilapilerde (*Oreochromis aureus*) genotoksik etkisinin olup olmadığının araştırıldığı çalışmada, endosülfanın 10,42µ/L konsantrasyonuna 40 saat süreyle maruz bırakılan balıklarda meydana gelen değişimleri değerlendirmek için genetik analizi yapılmıştır. Sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, endosülfan maruz bırakılan balıkların %70'inde ölüm meydana geldiği belirtilmiştir (Sevenler et al., 2007).

Teleostlar sucul ekosistemdeki kirliliğin değerlendirilmesi için genetik model olarak kullanılmaktadır. Sulardaki çevresel kirlenme etkilerinin biyoindikatörü olan teleostlar çevrelerindeki değişimlere karşı oldukça duyarlıdır ve sulardaki kirlenmelerin potansiyel riskini belirlemede önemli rol oynarlar (Lakra ve Nagpure, 2009). *Carassius auratus gibelio* üzerine ticari pestisit olan tiyokarbamat ve tetrazinin etkileri MN test yöntemiyle araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda MN frekansında ve abnormal çekirdek oluşumunda önemli derecede artış gözlemlenmiştir (Falfushynska et al., 2012). MN

frekansı hücredeki genetik hasarın değerlendirilmesinde iyi bir belirteç olarak değerlendirilebilir. Özel bir dokudaki hücrelerin MN sıklığı hesaplanarak kirleticilerin genotoksik etkilerinin kapsamının ne olduğuna dair bir işaret sağlanabilir (Siu et al., 2004).

Tarımda yaygın olarak kullanılan insektisitlerden karbosulfanın *Channa punctatus* türü üzerindeki mutajenik ve genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, lethal konsantrasyonlar ve maruz kalma süreleri baz alınarak MN ve comet analizi yapılmış olup, çalışma sonuçlarında karbonosulfanın maruziyet süresine ve konsantrasyona bağlı olarak MN oluşumunda ve kromozom anomalilerinde artış meydana getirdiği bildirilmiştir (Nwani et al., 2010).

Malathion, dünyada yaygın olarak kullanılan organofosforlu bir insektisittir. Yapılan araştırmada, malathion'un *Channa punctatus* üzerinde sublethal konsantrasyonlarda, mikronükleus testi ve comet deneyi kullanılarak genotoksik potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonunda periferik kan hücrelerindeki MN oluşumu, kontrol örneklerine kıyasla belirgin olarak daha yüksek bulundu. Benzer şekilde solungaç, böbrek ve lenfositlerde hem konsantrasyon hem de maruz kalma zamanı baz alınarak DNA hasarı üzerinde etkileri araştırıldı. Çalışma sonucunda bütün dokular üçüncü gündeki DNA hasarında konsantrasyona bağlı bir artış gösterdi ve bunun ardından maruz kalma süresi ile doğrusal olmayan bir azalma izlendi. Dokularda DNA hasarının derecesinin karşılaştırılması ile solungaç dokusunun malatiyona en fazla duyarlılığı gösterdiği saptandı (Kumar et al., 2010).

Bir diğer araştırmacı ise organofosforlu bir insektisit olan parathion methylin *Barbus rajanorum mystaceus* üzerine olan genotoksik etkisini eritrosit MN testi ile belirlemiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubundaki balıklarda MN 'li eritrosit frekansı %0.09, 125 ppm'lik en düşük konsantrasyona maruz bırakılan balıklarda %1.35, 225 ppm'lik en yüksek konsantrasyona maruz bırakılan balıklarda ise %2.65 olarak bulunmuş ve konsantrasyon artışı ile MN'li eritrosit artışı arasında bir paralelliğin olduğu tespit edilmiştir (Yılayaz, 2005). Aynı araştırmacı tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise; organofosforlu bir insektisit olan parathion methyl'in beş farklı konsantrasyonunun *Capoeta trutta* üzerindeki

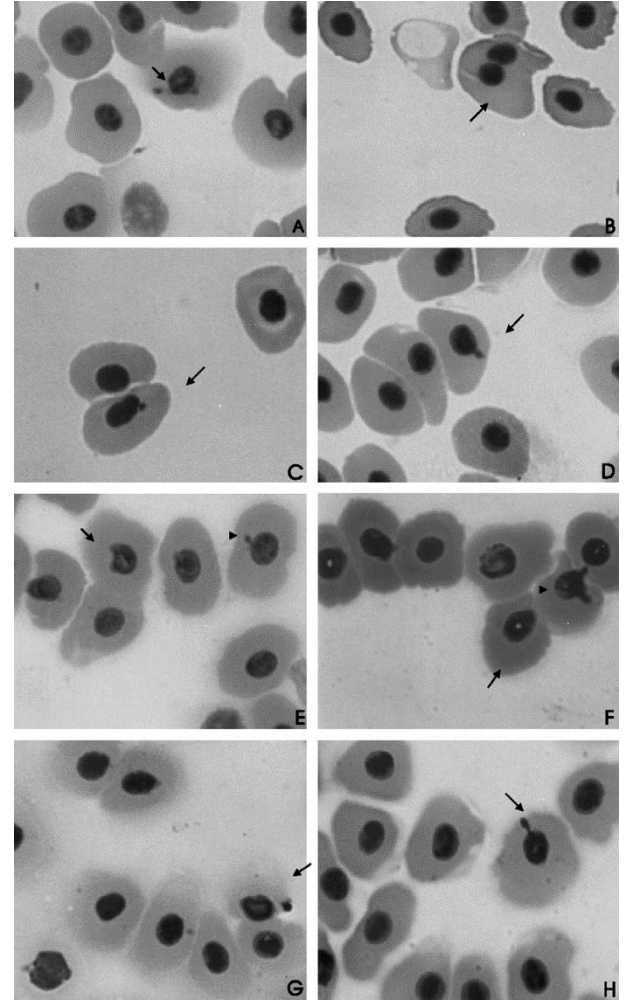
genotoksik etkisi, eritrosit MN testi kullanılarak araştırılmıştır. Araştırma sonucunda konsantrasyon artışına bağlı olarak MN'li eritrosit sayısında artış saptanmıştır (Yılayaz, 2006). Pestisitlerle yapılan çalışmalardan organofosforlu bir insektisit olan methamidophos'un *Clarias lazera* üzerine genotoksik etkisini ortaya koymak üzere eritrositlerde MN testi ile araştırılmış olup, çalışmadan elde edilen bulgular konsantrasyon artışına paralel olarak MN'li eritrosit sayısının artış gösterdiği tespit edilmiştir (Sergene et al., 1999).

Organofosforlu insektisitlerden profenofosanın genotoksik olup olmadığının araştırıldığı bir diğer çalışmada, *Channa punctatus* profenofosanın farklı konsantrasyonlarına belirli sürelerde (24, 48, 72 ve 96 saat) maruz bırakılmış ve solungaç dokusu örnekleri genotoksik yöntemlerle analiz edilip değerlendirilmiş ve genel olarak, solungaç hücrelerinde konsantrasyona bağlı olarak DNA da hasar meydana geldiği ve profenofosanın en yüksek konsantrasyonunda maksimum DNA hasarını oluşturduğu, aynı zamanda bu pestisitinin ölümcül olmayan konsantrasyonlarda bile genotoksik etkiye neden olabileceği tespit edilmiştir (Pandey et al., 2011).

Organofosforlu pestisitlerle yapılan bir diğer çalışmada ise herbisitlere karşı kullanılan glifosat temelli bir pestisit (Roundup) (6, 24 ve 96 saatlik) 10 mg/L'lik konsantrasyonunun *Prochilodus lineatus* üzerine herhangi bir genotoksik etkisi olup olmadığı Comet testi, MN testi ve nükleus anomali analiz yöntemleriyle araştırılmıştır. Sonuç olarak *P. lineatus*'un solungaç hücreleri ve eritrositlerde genotoksik hasara yol açtığı tespit edilmiştir. Yapılan test sonucunda konsantrasyon artışına bağlı olarak genotoksisite meydana gelirken, MN ve nükleus anomali analizi testinde herbir maruziyet süresindeki *P. lineatus* örneklerinin negatif kontrol grubuyla arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Nükleus anomali analizi ve MN testi balıklarda genotoksisitenin belirlenmesinde sık kullanılan bir belirteç olmasına rağmen bu çalışmada anlamlı sonuç vermemiştir (Cavalcante et al., 2008).

Zebra balığı (*Danio rerio*) genotoksisite, kanser, DNA hasarı ve farmakolojik araştırmalar için güçlü bir model organizmadır. Aynı zamanda insan genlerinin büyük bir kısmının bu balıkta bulunmasının, bu canlının model organizma olarak kullanılmasında etkisi vardır (Chen et al., 2014; Dai et al., 2014; Shive, 2013).

Triazin sınıfı herbisitlerden yaygın olarak kullanılan atrazinin etkilerine dair yapılan bir çalışmada, zebra balığı embriyoları üzerinde teratojenik ve genotoksik etkileri olmasının yanısıra oksidatif stres meydana getirebileceğine dair bulgulara rastlandığı bildirilmiştir (Adeyemi et al., 2015). Yine atrazinin zebra balığı üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, zebra balıkları üç farklı konsantrasyonda (0.01, 0.1, ve 1 mg/L) atrazine maruz bırakılmış; çalışma sonucunda atrazin konsantrasyonu arttıkça DNA hasarının arttığı yani atrazinin genotoksiteyi indüklediği saptanmıştır (Zhu et al., 2011). Bir diğer araştırmacı ise atrazini farklı konsantrasyonlarda (6.25, 12.5 ve 25 µg/L) *Oreochromis niloticus* üzerinde MN testi ile mutajenitesi ve genotoksitesini değerlendirmiştir. Çalışma sonuçları, atrazinin tüm konsantrasyonlarda belirgin şekilde MN ve nukleus anomalilerine (Şekil 2) sebep olduğunu göstermiş olup, bu tür bir herbisite maruz kalan organizmaların hayatları için tehdit oluşturabileceği yorumu yapılmıştır (de Campos Ventura et al., 2008). Bir başka çalışmada; atrazin ve atrazin türevi bir herbisit olan gesaprim'in *Carassius auratus* üzerindeki etkileri MN testi ile değerlendirildiği bir çalışmada, üç farklı konsantrasyonda (5, 10 ve 15 lg/L) atrazine ve pozitif kontrol olarak etil metan sülfonata maruz bırakılmıştır. Çalışma sonucunda atrazine maruz bırakılan *C. auratus* eritrositlerindeki DNA iplikçiklerinde kırılma ve MN frekansında artış meydana geldiği tespit edilmiş ve balıklar üzerinde bu pestisit potansiyel genotoksik madde olabileceği düşünülmüştür (Cavaş, 2011). Yine atrazin temelli bir herbisit olan rasayanzin'in mutajenik ve genotoksik etkilerini değerlendirmek üzere; 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28 ve 35 gün sürelerinde üç farklı rasayanzin konsantrasyonuna (8.48mg/L, 5.30 mg/L, 4.24 mg/L) maruz bırakılan *Channa punctatus*'ta meydana gelebilecek genotoksik etkiler MN testi ile ortaya konması amaçlanmış olup, araştırma sonunda hem konsantrasyon hem de maruziyet sürelerinin deney grubundaki balıkları etkilediği, yüksek olan konsantrasyonun 7. günde daha fazla MN oluşumuna sebep olduğu, tüm konsantrasyonların 5. günde en yüksek DNA hasarına sebep olduğu sonucuna varılmıştır (Nwani et al., 2011).



Şekil 2 A-H. Atrazine maruz bırakılan *O. niloticus*'un eritrositlerinde bulunan MN ve nukleer anomaliler (de Campos Ventura et al., 2008).

1.2 Endüstriyel Kimyasallar

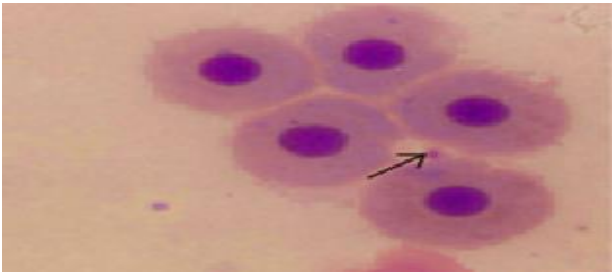
Yeryüzündeki suların büyük çoğunluğu petrokimyasal atıklar ve endüstri atıkları gibi birçok atık çeşidi ile kirlenmektedir. (Somashekar et al., 1985). Çok sayıda literatürde endüstri orijinli atıkların bitki ve hayvan hücrelerinde genotoksik etkilere neden olduğuna dair verilerden bahsedilmiştir (Somashekar et al., 1985; Leea ve Steinert, 2003; Maluszynska ve Juchimiuk, 2005; Matsumato et al., 2006; Tsuboy et al., 2007; Türkez et al., 2009; Rodrigues et al., 2010; Tedesco et al., 2012; Adeyamo ve Farinmade, 2013; Bakare et al., 2013; Cetin et al., 2016; Daud et al., 2016).

Sucul çevre, çevremizin ve kaynaklarımızın önemli bir bölümünü oluşturur, bu nedenle güvenliğini sağlığımız ile doğrudan ilişkilendiririz. Su kirliliğini ve kirliliğin sularda bulunan türleri genotoksik olarak ne denli etkilediğini saptamaya

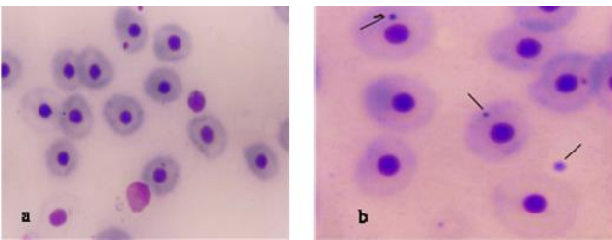
yönelik yapılan bir araştırmada; tıbbi ilaçlarda yaygın olarak kullanılan siklofosfamid'in farklı dozları (2, 5, 10, 40, mg/kg) intraperitoneal enjeksiyon ile *Oreochromis niloticus*, *O. aureus*, *Tilapia zilli* ve *Clarias gariepinus* türlerine uygulanmış, MN frekansları değerlendirilip, elde edilen sonuçlar doğrultusunda siklofosfamidin mutajenik olduğu ve MN frekansını artırdığı (Şekil 3, Şekil 4) sonucuna varılmıştır (Ali et al., 2008).

Endüstriyel kimyasallardan bazılarının etkilerini ortaya koymaya yönelik olarak yapılan bir çalışmada *Poecillia reticulata* üzerine çamaşır suyu ve bulaşık deterjanının genotoksik etkileri, MN testi kullanılarak araştırılmış ve çalışma sonucunda 15 µl/L konsantrasyonundaki bulaşık deterjanı ve çamaşır suyuna 96 saat süresince maruz bırakılan *Poecillia reticulata*'nın eritrositlerinde MN varlığını ve nukleus morfolojilerindeki düzensizlikleri gösteren değerlerde kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir (Arslan, 2011).

Endüstriyel kimyasallardan deterjan ham maddesinin (8 mg/L, 48 saat süreyle sodyum dodesil benzen sülfonat sodyum tuzu) tilapilerde (*Oreochromis aureus*) genotoksik etkisinin araştırıldığı bir başka çalışma sonunda balıkların %90'ının öldüğü bildirilmiştir (Sevenler et al., 2007).



Şekil 3. 10 mg/kg.b.wt. siklofosfamidin eritrositlerde MN oluşumu (Ali et al., 2008).



Şekil 4 a. 2 mg/kg b.wt. siklofosfamid uygulamasından sonra böbrek dokusundaki MN oluşumu; **b.** 40 mg/kg (b.wt.) siklofosfamid

uygulamasından sonra böbrek dokusundaki MN oluşumu (Ali et al., 2008).

Endüstriyel kimyasalların karışması ihtimalinden şüphelenilerek Kars çayında üç ayrı bölgeden alınan sediment örneklerinin mutajenitesi *Orthrias angorae* türü üzerinde MN testi ile değerlendirilmiştir. Farklı deneme sürelerinde (6 ve 36 gün) sediment örneklerine maruz bırakılmış deneme örnekleri kontrol gruplarıyla kıyaslandığında, araştırmaya sonuçlarının MN frekansında artışa sebep olarak sediment içeriğinde genotoksik ajanların bulunduğu dair yorum getirilmiştir (Özkan et al., 2009).

Endüstriyel kimyasallardan çamaşır sularında kullanılan sodyum hipokloritin (NaOCl) genotoksik potansiyeli, Kura-Aras nehri bölgesine özgü *Achanthalburnus microlepis* türü üzerinde MN testi kullanılarak değerlendirilmiş olup; LC₅₀ değeri belirlendikten sonra balık örnekleri, farklı konsantrasyonlarda (0.25, 0.37, 0.50, 0.75 ve 1 mg/L) NaOCl'ye maruz bırakılarak eritrositlerdeki MN oluşumu hesaplanmış; tüm konsantrasyon gruplarından elde edilen sonuçlar, negatif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MN frekansının arttığı bildirilmiştir (Aksu et al., 2008).

Çeşitli kirleticiler içeren termal santral atığının toksisitesini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen bir çalışmada; *Channa punctatus* üzerinde MN, nukleus anomalileri ve bazı enzim düzeylerine bakılmış; çalışma sonuçları termal santral atığının MN oluşumunu artırdığı, histolojik değişikliklere sebep olduğu, aynı zamanda balıklarda anemi, stres ve hastalıklara karşı savunmasız hale getirme potansiyeline sahip olduğu saptanmıştır (Javed et al., 2016).

Ham petrolün teleostlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, model organizma olarak seçilen *Poecilia sphenops* örneği farklı sürelerde (24, 48, 72 ve 96 saat) %40 konsantrasyondaki ham petrolün suda çözünebilir kısımlarına maruz bırakılmıştır. Çalışma sonunda alınan periferik eritrositlerdeki MN ve nukleus anomalileri tespit edilip, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bulgular, deneme grubunun genotoksik açıdan etkilendiğini göstermiş olup, bahsi geçen kirleticinin maruziyetiyle MN ve nukleus anomalisi gösteren eritrositlerin frekanslarının, kontrol grubunun sonuçlarına oranla yüksek olduğu belirtilmiştir. Artan maruziyet periyodu paralelinde MN ve nukleus anomalisi bulunan eritrositlerin sayısının kademeli

olarak arttığı; sözkonusu kirleticinin *P.sphenops*'un eritrositleri üzerinde genotoksik etkisi olduğunu ortaya konmuştur (Önen ve İşisâğ Üçüncü, 2015).

Bir petrol rafinerisinden ve krom işleme tesisinden gelen sıvı atıkların genotoksik etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmada; değişik konsantrasyonlardaki (%5, %10 ve %20 v/v) atıklara farklı maruziyet süreleri (3, 6 ve 9 gün) boyunca maruz bırakılan *Oreochromis niloticus*'ta, solungaç epitel hücreleri ve periferik kan eritrositlerinde MN ve nukleus anomali analizi yapılmıştır. Bulgular her iki etkenin de genotoksik potansiyele sahip olduğu, petrol artım tesisi etkisinin yol açtığı genetik hasarın seviyesinin krom işleme tesisi etkinliğinden daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (Cavas ve Ergene Gözükkara, 2005).

Petrol işleme tesisinden etkilenen nehirdeki su kalitesini değerlendirmek için *Oreochromis niloticus*'un periferik eritrositleri üzerinde MN ve nukleus anomali testleri yapılmış olup; su numuneleri, kuru sezon (Mayıs ve Ağustos ayları) ve yağmur mevsiminde (kasım ve ocak ayları) olmak üzere, 12 örnekten oluşan üç ayrı alandan toplanmıştır. Araştırmadan elde edilen bulgularda, petrol drenajına karşılık gelen noktada, sitotoksik maddeler gibi, klastojenik ve / veya aneujenik potansiyelinde maddeler tespit edilmiş olup, MN ve nukleus anomalisinin görülme sıklığı Mayıs ve Ağustos aylarında yüksek olduğu, Kasım ve Ocak aylarında elde edilen sonuçlarda belirgin bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma ile petrol atıklarını giderme tesisinin, araştırılan test organizmasındaki sitotoksik ve mutajenik maddelerin etkisini en aza indirmek için tam olarak etkili olmadığı görülmüştür (da Silva Souza ve Fontanetti, 2006).

Petrol rafinerisinin bulunduğu seçilmiş istasyonlardan toplanan *Gobius niger*'den alınan kan örneklerinin ortalama hücresel hacim, ortalama hücresel hemoglobin miktarı, ortalama hücresel hemoglobin konsantrasyonu ve trombosit değeri ölçülmüştür. Yapılan mikroskopik çalışmalar sonucu normal olarak oval ve yassı şekilli nukleusların değişikliğe uğrayarak fusiform ve küresel şekil aldığı tespit edilmiş olup, çalışma sonucunda deniz balıklarının kan parametrelerinin çeşitli çevresel kirleticilere karşı fizyolojik bir yanıt

olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Katalay ve Parlak, 2004).

1.3 Ağır Metaller

Çeşitli kimyasallar, özellikle de metaller sudaki ekosistemi kirletir ve proteinlere, DNA'ya ve lipidlere karşı oksidatif hasar oluşturarak çeşitli toksisite mekanizmalarını uyarabilmekte (Kousar ve Javed, 2015); sularda bulunan ağır metaller ekosistemde tahribata yol açarak besin zinciri yoluyla insana kadar birçok canlı türünü tehdit edebilmektedir (Chen et al., 2001).

Ağır metallerin toksisitesini değerlendirmeye yönelik yapılan letal bir denemede; *Labeo rohita*, *Cirrhina mrigala*, *Catla catla* ve *Ctenopharyngodon idella*'nın 96 saat süreyle bazı bakır konsantrasyonlarına (96 saatlik LC₅₀'nin %17, %25, %33, %50) maruz bırakılması sonucunda periferik kanda MN frekanslarında ve diğer nukleer anomalilerde konsantrasyona bağlı artış meydana geldiği tespit edilmiştir. Bulguları değerlendirildiğinde, MN testinin çeşitli balık türünün eritrositlerinde metallerin potansiyel genotoksitesini belirlemede yararlı bir araç olduğu yorumu yapılmıştır (Kousar ve Javed, 2015).

Bir diğer çalışmada arseniğin zebra yumurtaları üzerindeki etkilerinin araştırılması, zebra balığı embriyoları üzerinde teratojenik ve genotoksik etkileri olmasının yanısıra oksidatif stres meydana getirebileceğine dair bulgulara rastlandığı bildirilmiştir (Adeyemi et al., 2015).

Ağır metallerden potasyum kromatın 0,03735 g/L konsantrasyonuna 40 saat süreyle *Oreochromis aureus*'un maruz bırakılmasıyla bahsi geçen maddenin genotoksik olup olmadığı araştırıldığı bir başka çalışmada da, potasyum kromata maruz kalan deneme grubundaki tüm bireylerin öldüğü bildirilmiştir (Sevenler et al., 2007).

Bilinen ağır metallerden biri olarak kadmiyum, çeşitli endüstriyel alanlarda yaygın olarak kullanılan önemli inorganik toksik bir maddelerden biri olarak bilinmektedir. Toksisitesini ortaya koymak üzere yapılan çalışmalardan birinde model organizma olarak *Oreochromis niloticus* türü seçilmiş ve kadmiyum kloridin (CdCl₂) genotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, eritrositlerdeki

MN sayısı, kromozomal aberasyon sıklığı ve genomik DNA'nın instabilitesi değerlendirilmiş, kadmiyum etkisiyle bahsi geçen bu parametrelerin önemli ölçüde artış gösterdiği ortaya konmuştur (Mahrous et al., 2015).

Kadmiyum kloridin teleostlar üzerinde genotoksik olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, *Channa punctatus* farklı konsantrasyonlarına (0.5, 1.0, 2.0 ve 5.0 ppm) maruz bırakılmış ve yapılan genotoksisite testlerinin analizine göre kadmiyum kloridin balıklarda genotoksik etki meydana getirdiği sonucuna varılmıştır (Parveen ve Shadab, 2012).

Sularda bulunan ağır metallere bakır, kadmiyum ve demirin suda meydana getirebileceği sitotoksitesisi ve genotoksitesini değerlendirmek üzere; *Cyprinus carpio*, *Carassius auratus gibelio* ve *Tilapia mossambica* türleri bahsi geçen ağır metallere farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılıp, in vivo fibröz (yüzgeç) hücreler üzerinde nükleus anomali analizi ve MN testi uygulanmıştır. Solungaç ve yüzgeç eritrositleri değerlendirildiğinde, en fazla nükleus hasarı kadmiyum ve bakır çözeltilerine maruz bırakılan balıklarda gözlenmiştir. Araştırma bulgularına dayanarak yüzgeç hücrelerinin organik ve inorganik maddelerin genotoksik ve sitotoksik etkilerini değerlendirmek için faydalı olabileceği düşünülmektedir (Arkhipchuk ve Garanko, 2005). Ağır metallere arsenik ve kadmiyumun *Danio rerio* üzerine genotoksik ve karsinojenik etkilerinin araştırılması amacıyla yapılan bir diğer çalışmada ise; arsenik ve kadmiyumun düşük konsantrasyonlarda onarılabılır bir genotoksisiteye sebep olduğu ancak yüksek konsantrasyonda DNA tamir mekanizmasını olumsuz yönde etkileyerek karsinojenik etki oluşturduğu bildirilmiştir (Doğanlar et al., 2016).

Ağır metallere Sivrisinek balığı (*Gambusia affinis*) üzerine genotoksik etkisinin olup olmadığının araştırıldığı bir başka çalışmada ise bakır (Cu) ve kadmiyumun (Cd) MN ve nükleus anomali oluşumuna bakılması amacıyla, balıklar iki farklı konsantrasyonda (0.1 ve 1 ppm) Cu ve Cd konsantrasyonlarına maruz bırakılmıştır. Aynı zamanda Cu ve Cd karışımı ile de ayrı bir deneme grubu oluşturularak çalışma yürütülmüş olup, çalışma sonucunda MN ve nükleus anomali varlığı periferik kan eritrositlerinde analiz edilmiştir. Cu ve Cd'nin birlikte uygulandığı balıklarda, Cu birikimi tek başına uygulandığı

gruba göre artış göstermediği, MN ve nükleus anomali testi sonuçlarına bakıldığında ise; Cu ve Cd'nin balık eritrositlerinde MN frekansını anlamlı şekilde arttırmamasına rağmen, nükleus anomali kontrol grubuna göre anlamlı artış meydana getirdiği gözlenmiştir (Güner ve Gökalp Muranlı, 2011).

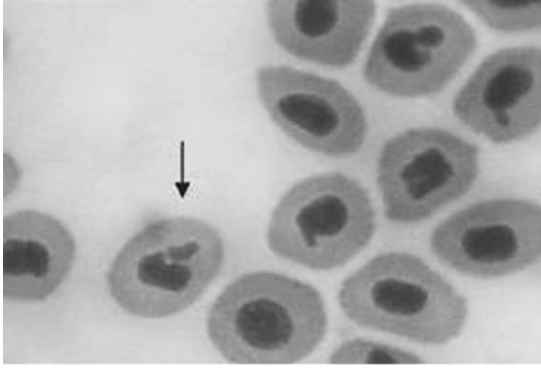
Ağır metallere teleostlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, farklı kurşun konsantrasyonlarına (0.5 mg/L, 2.5 mg/L, 5 mg/L) maruz bırakılan tilapi balığının (*Oreochromis mossambicus*, L., 1758) in vivo eritrosit morfolojisinde meydana getirebileceği değişimler araştırılmıştır. Çalışma sonucunda orta ve yüksek konsantrasyon kurşuna maruz bırakılan gruplarda kontrol grubuna göre önemli değişimler meydana gelmiştir. Orta ve yüksek konsantrasyonlardaki kurşun maruziyetinde ise eritrosit çekirdek alanı, uzunluğu ve genişliğinde kontrole göre önemli derecede azalmaya sebep olmuştur. Aynı zamanda sitoplazma alanı ve hücre genişliğinde kontrol grubuna göre önemli bir artma gösterdiği saptanmıştır (Kaya ve Akbulut, 2012).

Ağır metallere örnek teşkil eden civa klorür ve kurşun asetatın teleostlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, farklı konsantrasyonlardaki civa klorür (1 µg/L, 5 µg/L ve 10 µg/L) ve kurşun asetat (10 µg/L, 50 µg/L ve 100 µg/L) maruz bırakılan *Carassius auratus auratus*'un solungaç ve yüzgeç epitel hücreleri, periferik kan hücreleri MN analiziyle değerlendirilmiştir. Bulgular her üç dokuda MN frekansında artış meydana geldiğini, periferik kandaki polikromatik ve normokromatik eritrosit (PCE/NCE) oranlarının azaldığını, civa klorür ve kurşun asetatın genotoksik ve sitotoksik hasara neden olup, in vivo MN testinin testinin genotoksisite ve sitotoksisiteyi değerlendirmek için uygun bir teknik olduğunu göstermektedir (Çavaş, 2008).

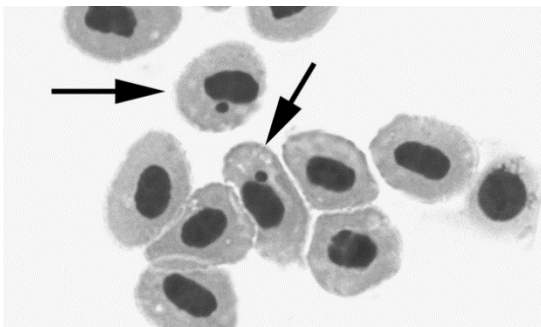
Ağır metallere metil civanın genotoksisitesinin araştırıldığı bir çalışmada, 2 mg/L konsantrasyonunun 24 ve 120 saat sürelerde *Colossoma macropomum* üzerindeki genotoksik etkileri araştırılması için MN testi ve nükleus anomali analizi yapılmıştır. Bulgular; 24 saatlik grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MN frekansı bakımından anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte, 120 saat süreyle muamele edilen balıklar ile kontrol grubu arasındaki MN frekansında önemli derecede artış tespit edildiğini

göstermektedir. Araştırma sonuçlarından metil civanın *C. macropomum*'un periferal eritrositleri üzerinde uzun süre maruziyetten sonra potansiyel olarak olumsuz etki gösterdiği kanısına varılmıştır (da Rocha et al., 2011).

Yine ağır metallere biri olan civa klorürün genotoksik etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, civa klorürün dört farklı konsantrasyonuna (1, 3, 5, 7 ppm) yedi gün süreyle maruz bırakılan *Clarias gariepinus*'un böbrek dokusundan ve periferal kanından alınan örnekler, MN testi, kromozomal anomali testi ve kardeş kromatid değişimi yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Ulaşılan sonuçlarla, civa klorürün balıklarda genotoksik etkilere (Şekil 5, Şekil 6) neden olduğu sonucunu ortaya konduğu bildirilmiştir (Mahboob et al., 2014).



Şekil 5. *Clarias gariepinus* böbrek dokusuna ait eritrositlerdeki mikronukleus oluşumu (Mahboob et al., 2014).



Şekil 6. *Clarias gariepinus* periferal kan eritrositlerindeki mikronukleus oluşumu (Mahboob et al., 2014).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada gözden geçirilen raporlar doğrultusunda, teleostların eritrosit nükleuslarının kirliliğe duyarlılık gösterdiği, meydana gelen değişikliklerin bahsi geçen toksikanların

konsantrasyonlarının artışına paralel olarak artış gösterdiği, fakat belli kimyasallara özgü bir duyarlılıktan söz edilemeyeceği ortaya konmuştur. Farklı çalışmalarda kaydedilen bulgular genel olarak birbiriyle örtüşmektedir. Veriler, bahsi geçen kirleticilere maruz bırakılan balıkların, eritrositlerindeki nükleus anomalilerinin sayıca artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Literatürel değerlendirmeler sonucunda elde edilen bu sonuçlar, bahsi geçen kirleticilere maruziyetin teleostların eritrositleri üzerinde genotoksik etkisi olduğunu, MN testinin tamamlayıcı yönü sebebiyle de hem kullanışlı hem de kirleticilerin genotoksik etkisinin değerlendirilmesinde faydalı olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

Adeyemi JA, da Cunha Martins-Junior A, Barbosa F Jr 2015. Teratogenicity, genotoxicity and oxidative stress in zebrafish embryos (*Danio rerio*) co-exposed to arsenic and atrazine. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 172-173: 7-12.

Adeyemo OA, Farinmade AE 2013. Genotoxic and cytotoxic effects of food flavor enhancer, monosodium glutamate (MSG) using *Allium cepa* assay. *Afr J Biotechnol*, 12(13): 1459-1466.

Aksu P, Gül S, Özkan O, Nur G, Kaya TÖ 2008. Evaluation of the Acute Toxicity and Genotoxicity of NaOCl on Blackbrow Bleak (*Acanthalburnus microlepis* De Filippi, 1863). *Fresen Environ Bull*, 17(3): 298-302.

Ali FK, El-Shehawi AM, Seehy MA 2008. Micronucleus test in fish genome: A sensitive monitor for aquatic pollution. *Afr J Biotechnol*, 7(5): 606-612.

Anderson SL, Hose JE, Knezovich JP 1994. Genotoxic and Developmental Effects in Sea Urchins are Sensitive Indicators of Effects of Genotoxic Chemicals. *Environ Toxicol Chem*, 13: 1033-1041.

Arhipchuk VV, Garanko NN 2005. Using the nucleolar biomarker and the micronucleus test on in vivo fishfin cells. *Ecotox Environ Safe*, 62(1): 42-52.

Arslan P, Dalgıç MA, Sarıçakmak S, Sarıgil N, Ülker Ş, Koçak Memmi B 2011. Çamaşır suyu ve bulaşık deterjanının *Lepistes (Poecillia reticulata* Peters, 1859) balıkları üzerindeki genotoksik etkilerinin mikronükleus testi kullanılarak araştırılması. *MAKUFEBED*, 4: 29-37.

Atlı Şekeroğlu Z, Şekeroğlu V 2011. Genetik Toksikite Testleri. *TÜBAV Bilim*, 4(3): 221-229.

Bakare AA, Alabi OA, Gbadebo AM, Ogunsuyi OI, Alimba CG 2013. In vivo cytogenotoxicity and oxidative stress induced by electronic waste leachate and contaminated well water. *Challenges*, 4(2): 169-187.

Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H 2005. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*, 589(1): 47-65.

Campana MA, Panzeri AM, Moreno VJ, Dulour FN 2003. Micronuclei induct ion of *Rana catesbeiana* Tadpoles by the pyrethroid insecticide Lambda-Cyhalothrin. *Genet Mol Biol*, 26(1): 99-103.

Cavalcante DGSM, Martinez CBR, Sofia SH 2008. Genotoxic effects of Roundup on the fish *Prochilodus lineatus*. *Mutat Res*, 655(1-2): 41-46.

Cavas T, Ergene-Gözükara S 2005. Induction of micronuclei and nuclear abnormalities in *Oreochromis niloticus* following exposure to petroleum refinery and chromium processing plant effluents. *Aquat Toxicol*, 74(3): 264-271.

Cavas T 2008. In vivo genotoxicity of mercury chloride and lead acetate: Micronucleus test on acridine orange stained fish cells. *Food Chem Toxicol*, 46(1): 352-358.

Cavaş T 2011. In vivo genotoxicity evaluation of atrazine and atrazine-based herbicide on fish *Carassius auratus* using the micronucleus test and the comet assay. *Food Chem Toxicol*, 49(6): 1431-1435.

Cetin D, Hacimuftuoglu A, Tatar A, Turkez H, Togar B 2016. The in vitro protective effect of salicylic acid against paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity. *Cytotechnology*, 68: 1361-1367. doi: 10.1007/s10616-015-9896-3

Chen ZS, Lin HT, Hseu ZY 2001. Transfer of cadmium into the food chain from aquatic and agricultural ecosystems. In environmental cadmium in food chain: sources. *Pathways and Risks*, 110-115.

Chen YY, Zhu JY, Chan KM 2014. Effects of cadmium on cell proliferation, apoptosis, and proto-oncogene expression in zebrafish liver cells. *Aquat Toxicol*, 157: 196-206.

Claxton LD, Houk VS, Hugles TJ 1998. Genotoxicity of industrial wastes and effluents. *Mutat Res*, 410(3): 237-243.

da Rocha CAM, da Cunha LA, da Silva Pinheiro RH, de Oliveira Bahia M, Burbano RMR 2011. Studies of micronuclei and other nuclear abnormalities in red blood cells of *Colossoma macropomum* exposed to methylmercury, *Genet Mol Biol*, 34(4): 694-697.

da Silva Souza T, Fontanetti CS 2006. Micronucleus test and observation of nuclear alterations in erythrocytes of *Nile tilapia* exposed to waters affected by refinery effluent. *Mutat Res*, 605: 87-93.

Dai YJ, Jia YF, Chen N, Bian WP, Li QK, Ma YB, Chen YL & Pei DS 2014. Zebrafish as a model system to study toxicology. *Environ Toxicol Chem*, 33: 11-17.

Daud MK, Hassan S, Azizullah A, Jamil M, Rehan N, Irum R, Qaiser MK, Zhu SJ 2016. Physiological, biochemical, and genotoxic effects of wastewater on maize seedlings. *Pol J Environ Stud*, 25(2): 563-571.

de Campos Ventura B, de Angelis dDF, Marin-Morales MA 2008. Mutagenic and genotoxic effects of the Atrazine herbicide in *Oreochromis niloticus* (Perciformes, Cichlidae) detected by the micronuclei test and the comet assay. *Pestic Biochem Phys*, 90(1): 42-51.

Doganlar O, Doganlar ZB, Gokalp-Muranlı FD, Guner U 2016. Genotoxic effect and carcinogenic potential of a mixture of As and Cd in Zebrafish at permissible maximum contamination levels for drinking water. *Water Air Soil Poll*, 227: 87.

Ergene S, Cavaş T, Çelik A, Köleli N, Kaya F, Karahan A 2007. Monitoring of nuclear abnormalities in peripheral erythrocytes of three fish

species from Göksu delta (Turkey): genotoxic damage in relation to water pollution. *Ecotoxicology*, 16: 385-391.

Falfushynska HI, Gnatyshyna LL, Stoliar OB 2012. Population-related molecular responses on the effect of pesticides in *Carassius auratus gibelio*. *Comp Biochem Physiol Part C*, 155: 396-406.

Fay R, Mumtaz M 1996. Development of a priority list of chemical mixtures occurring at 1188 hazardous waste sites, using the HazDat database. *Food Chem Toxicol*, 34(11-12): 1163-1165.

Fenech M, Crott WJ 2002. Micronuclei, nucleoplasmic bridges and nuclear buds induced in folic acid deficient human lymphocytes-evidence for breakage-fusion-bridge cycles in the cytokinesis-block micronucleus assay. *Mutat Res*, 504: 131-136.

Fenech M 2010. The lymphocyte cytokinesis-block micronucleus cytome assay and its application in radiation biodosimetry. *Health Phys*, 98(2): 234-243.

Guner U 2014. Toksikoloji. Trakya Üniversitesi.

Güley M, Vural N 1978. Toksikoloji. *Ankara Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 48: 125.

Güner U, Gökalp-Muranlı FD 2011. Micronucleus test, nuclear abnormalities and accumulation of Cu and Cd on *Gambusia affinis* (Baird & Girard, 1853). *T Turk J Fish Aquat Sci*, 11: 615-622.

Hinton, DE 1993. Toxicologic histopathology of fishes: A systemic approach and overview. in: pathobiology of marine and estuarine organisms, Couch JA, Fournie JW, Eds. CRC Press: Boca Raton, 177-216.

Javed M, Ahmad I, Ahmad A, Usmani, Ahmad M 2016. Studies on the alterations in haematological indices, micronuclei induction and pathological marker enzyme activities in *Channa punctatus* (spotted snakehead) Perciformes, Channidae exposed to thermal power plant effluent. *Springer Plus*, 5(1): 761.

Katalay S, Parlak H 2004. The effects of pollution on haematological parameters of Black Goby (*Gobius niger* L., 1758) in Foça and Aliğa Bays, E.U. *Ege J Fish Aquat Sc*, 21(1): 113-117.

Kaya H, Akbulut M 2012. Kurşuna maruz bırakılan Tilapia (*Oreochromis mossambicus*)'nın eritrosit morfolojisinde görülen değişimler/changes in erythrocyte morphology of Tilapia (*Oreochromis mossambicus*) exposed to lead. *Alinteri Zirai Bil Derg*, 22(B): 10-15.

Kirsch-Volders M, Vanhauwaert A, Eichenlaub-Ritter U, Decordier I 2003. Indirect mechanisms of genotoxicity. *Toxicol Lett*, 140-141: 63-74.

Kousar S, Javed M 2015. Studies on induction of nuclear abnormalities in peripheral blood erythrocytes of fish exposed to copper. *T Turk J Fish Aquat Sci*, 15: 879-886.

Kumar R, Nagpure NS, Kushwaha B, Srivastava SK, Lakra WS 2010. Investigation of the genotoxicity of malathion to freshwater teleost fish *Channa punctatus* (Bloch) using the micronucleus test and comet assay. *Arch Environ Con Tox*, 58(1): 123-130

Lakra WS, Nagpure NS 2009. Genotoxicological studies in fishes: a review. *Indian J Anim Res*, 79(1): 93-97.

Lee RF, Steinert S 2003. Use of the single cell gel electrophoresis/comet assay for detecting DNA damage in aquatic (marine and freshwater) animals. *Mutat Res*, 544: 43-64.

Lloyd R 1992. Pollution and freshwater fish. *Fishing New Books* pp. 77-85.

Mahboob S, Al-Balwai HFA, Al-Misned F, Ahmad Z 2014. Investigation on the genotoxicity of mercuric chloride to freshwater *Clarias gariepinus*. *Pak Vet J*, 34(1): 100-103.

Mahrous KF, Hassan AM, Radwan HA, Mahmoud MA 2015. Inhibition of cadmium-induced genotoxicity and histopathological changes in Nile tilapia fish by Egyptian and Tunisian montmorillonite clay. *Ecotox Environ Safe*, 119: 140-147.

- Maluszynska J, Juchimiuk J 2005.** Plant Genotoxicity: A molecular cytogenetic approach in plant bioassays. *Arh Hig Rada Toksikol*, 56: 177-184.
- Mani VGI, Konar SK 1988.** Pollutional hazards of the pesticide chlorpyrifos on aquatic ecosystem. *Env Eco*, 6(2): 460-462.
- Mateuca R, Lombaert N, Aka PV, Decordier I, Kirsch-Volder M 2006.** Chromosomal changes: induction, detection, methods, and applicability in human biomonitoring. *Biochimie*, 88: 1515-31.
- Matsumoto ST, Mantovani MS, Malagutti MIA, Fonseca IC, Marin-Morales MA 2006.** Genotoxicity and mutagenicity of water contaminated with tannery effluents, as evaluated by the micronucleus test and comet assay using the fish *Oreochromis niloticus* and chromosome aberrations in onion root-tips. *Genet Mol Biol*, 291: 148-158.
- McEven FL, Stephenson GL 1989.** The use and significance of pesticides in the environment. John Wiley & Sons Pub, New York.
- Nwani CD, Lakra WS, Nagpure NS, Kumar R, Kushwaha B, Srivastava SK 2010.** Mutagenic and genotoxic effects of carbosulfan in freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus assay and alkaline single-cell gel electrophoresis. *Food Chem Toxicol*, 48: 202-208.
- Nwani CD, Nagpure NS, Kumar R, Kushwaha B, Kumar P, Lakra WS 2011.** Mutagenic and genotoxic assessment of atrazine-based herbicide to freshwater fish *Channa punctatus* (Bloch) using micronucleus test and single cell gel electrophoresis. *Environ Toxicol Phar*, 31: 314-322.
- Önen Ö, İşisağ Üçüncü S 2015.** Ham petrolün suda çözünebilen kısımlarının *Poecilia sphenops*'ta meydana getirdiği genotoksik etkiler. *Kafkas Üniv Fen Bil Enst Derg*, 8(2): 34-43.
- Özkan O, Gül S, Keleş O, Aksu P, Kaya TÖ, Nur G 2009.** The investigation of the mutagenic activity of kars river sediments on *Orthrias angorae* (Steindachner, 1897). *Kafkas Üniv Vet Fak Derg*, 15(1): 35-40.
- Pandey-Kumar A, Nagpure NS, Trivedi SP, Kumar R, Kushwaha B 2011.** Profenofos induced DNA damage in freshwater fish, *Channa punctatus* (Bloch) using alkaline single cell gel electrophoresis. *Mutat Res*, 726: 209-214.
- Parveen N, Shadab GGHA 2012.** Cytogenetic evaluation of cadmium chloride on *Channa punctatus*. *J Environ Biol*, 33: 663-666.
- Powers DA 1989.** Fish as model systems, *Science* 246: 352-358.
- Rodrigues FP, Angeli JPF, Mantovani MS, Guedes CLB, Jordao BQ 2010.** Genotoxic evaluation of an industrial effluent from an oil refinery using plant and animal bioassays. *Genet Mol Biol*, 33(1): 169-175.
- Sergene S, Çavaş T, Karahan A, Portakal E 1999.** Methamidophos'un *Clarias lazera* (Valeciennes, 1840) üzerindeki genotoksik etkilerinin eritrosit mikronukleus testi ile belirlenmesi. *GÜ Eğt Fak Derg*, 19(1): 27-34.
- Sevenler S, Yağhoğlu D, Gürlek M, Turan C 2007.** Toksik Kirleticilere maruz bırakılan Tilapia'da (*Oreochromis aureus*) genetik değişim ve tolerans ilişkisi. *Türk Sucul Yaşam Derg*, 5(8): 528-537.
- Shive H 2013.** Zebrafish models for human cancer. *Vet Pathol*, 50: 468-482.
- Simoniello MF, Gigena F, Poletta G, Loteste A, Kleinsorge E, Campana M, Scagnetti J, Parma MJ 2009.** Alkaline comet assay for genotoxic effect detection in neotropical fish *Prochilodus lineatus* (Pisces, Curimatidae). *Bul Environ Contam Tox*, 83: 155-158.
- Siu WH, Cao J, Jack RW, Wu RS, Richardson BJ, Xu L, Lam PK 2004.** Application of the comet and micronucleus assays to the detection of B[a]P genotoxicity in haemocytes of the green-lipped mussel (*Perna viridis*). *Aquat Tox*, 66: 381-392.
- Somashekar RK, Gurudev MR, Ramiah S 1985.** Somatic cell abnormalities induced by dye manufacturing industry waste water. *Cytologia*, 50: 129-134.
- Sweilum MA 2006.** Effect of sublethal toxicity of some pesticides on growth parameters,

haematological properties and total production of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) and water quality of ponds. *Aquac Res*, 37(11): 1079–1089.

Tedesco S, Laughinghouse IV Haywood 2012. Bioindicator of Genotoxicity: The *Allium cepa* test. *Environ Contam*, 137-156.

Tsuboy MS, Angeli JPF, Mantovani MS, Knasmuller S, Umbuzeiro GA, Ribeiro LR 2007. Genotoxic, mutagenic and cytotoxic effects of the commercial dye CI Disperse Blue 291 in the human hepatic cell line HepG2. *Toxicology in Vitro*, 21(8): 1650–1655.

Türkez H, Şişman T, İncekara Ü, Geyikoğlu F, Tatar A, Keleş MS 2009. The genotoxic and biochemical effects of wastewater samples from a fat plant in Erzurum. *BAÜ FBE Derg*, 11(2): 55-63.

Turkez H, Aydın E, Geyikoglu F, Cetin D, 2015. Genotoxic and oxidative damage potentials in human lymphocytes after exposure to terpinolene in vitro. *Cytotechnology*, 67: 409-418. doi 10.1007/s10616-014-9698-z

Wang G, Fowler BA 2008. Roles of biomarkers in evaluating interactions among mixtures of lead, cadmium and arsenic. *Toxicol Appl Pharm*, 233(1): 92–99.

White PA, Rasmussen JB 1998. The genotoxic hazards of domestic wastes in surface waters. *Mutat Res*, 410: 223-236.

Yılayaz Ö 2005. Parathion methyl (insektisit)'in *Barbus rajanorum mystaceus* (Heckel,1843) üzerindeki genotoksik etkisinin eritrosit mikronukleus testi ile belirlenmesi. *Doğu Anadolu Böl Araş Der*, 4(1): 72-76.

Yılayaz Ö 2006. Parathion Methyl (İnsektisit)'in *Capoeta trutta* (Heckel, 1843) üzerindeki

genotoksik etkisinin eritrosit mikronukleus testi ile belirlenmesi. *Doğu Anadolu Böl Araş*, 1-6.

Zhu L, Dong X, Xie H, Wang J, Wang J, Su J, Yu C 2011. DNA damage and effects on glutathione-S-transferase activity induced by atrazine exposure in zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Toxicol*, 26(5): 480-488.