

Neden bireye özgü tedavi?

Dr. Öğr. Üye. Esmâ Söylemez Yeşilçimen



1986 yılında Ankara'da doğdu. 2008 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü bitirdi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Disiplinlerarası Adli Bilimler Ana Bilim Dalı Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Bölümü'nde doktorasını 2014'te tamamladı. Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümünde araştırmacı olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesinde kısmi zamanlı öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır.

Dr. Öğr. Üye. Neda Taner



1983 yılında İran, Ardebil'de doğdu. İslami Azad Üniversitesi İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü'nden 2007 yılında, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden ise 2015 yılında mezun oldu. Aynı üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesine bağlı Beslenme ve Diyetetik Bölümünde çift ana dal yaptı. Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı'nda doktorasını 2020 yılında tamamladı. Şu anda aynı yerde çalışmaktadır.

Prof. Dr. Gülden Zehra Omurtag



1960 yılında Tekirdağ'da doğdu. 1981 yılında İstanbul İktisadi Ticari İlimler Akademisi Eczacılık Bilimleri Fakültesini bitirdi. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Ana Bilim Dalı'nda doktorasını 1992'de tamamladı. Aynı yıl Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı'nda öğretim görevlisi, 1994 yılında yardımcı doçent kadrosuna atandı. 2002'de doçent, 2007'de profesör kadrosuna atandı. Marmara Üniversitesinde Rektör Yardımcılığı, Eczacılık Fakültesi Dekanlığı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü gibi idari görevlerde bulundu. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

ilaçların anlamlı biyolojik aktivitelere sahip olmaları ve etkinliklerinin yanı sıra güvenilirlikleri de oldukça önemlidir. İlaç endüstrisinde, kullanıma sunulan yeni bir ilacın beklenen farmakolojik etkilerinin yanı sıra olası yan etki ve advers etkilerinin takibi de çok önemlidir. Toksikite araştırmaları ilaçların kullanılmadan önce birer güvenilirlik testi niteliğinde olan kapsamlı çalışmaları içerir. İlacın klinik öncesi araştırmalarında ilaçların toksisite değerlendirilmesi yapılmaktadır. Toksikolojik araştırmaların safhalarından biri olan genotoksisite testleri ile aday ilaçların genetik materyal üzerindeki olası zararları belirlendiği takdirde ilaç geliştirme çalışmaları durdurulmaktadır. Aday ilaçların genotoksisite testleri için resmi gereklilikleri içeren ilk düzenleyici kılavuz 25 yıl önce yayımlanmış olup yaklaşık 10 yıl önce yapılan güncellemeler ile bu testler yürütülmektedir. Kullanımına izin verilen ilaçlar da ise ilaçların gereğinden fazla veya yanlış kullanılması ya da kombine ilaç kullanımının DNA'ya zarar

verebileceği düşünülmektedir. Yüzbaşığolu ve ark. (2016) antidepresan ilaçlar gibi uzun süreli ve bazen dozu artırılarak kullanılan ilaçlara dikkat çekip bu ilaçların etken maddesine bağlı olarak DNA'ya zarar verebileceğini bildirmişlerdir. Genetik materyalin sonraki jenerasyonlara doğru ve sağlıklı bir şekilde aktarılması için DNA yapısının korunması son derece önemlidir.

Genotoksisite hücrenin genetik materyali (DNA, RNA) üzerinde bozucu etkilere sebep olan dolayısıyla hücre bütünlüğünü etkileyen ajan ve kimyasalların sebep olduğu hasarları kapsayan bir terimdir. Bu hasarlar çekirdek, kromozom ve DNA'nın yapısında oluşabilir. DNA'daki hasarlar somatik hücrede veya üreme hücresinde meydana gelebilir. Somatik hücrelerde meydana gelen hasarlar kişide çeşitli hastalıklara ya da kansere sebep olurken, üreme hücresinde meydana gelen hasarlar üreme hücreleri (germline)

mutasyonuna neden olabilir. Kimyasal ajanların neden olduğu DNA hasarının, genom instabilitesine, DNA lezyonlarına, apoptoza, hızlanmış yaşlanmaya, teratojeniteye, infertiliteye, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve nörodejeneratif gibi çeşitli hastalıklara neden olabileceği bildirilmiş olup ayrıca düzensiz hücre büyümesi ve kanser gelişimine yakınlıkla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Genetik yapının moleküler bütünlüğünde, ultraviyole, X-ışınları, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, kimyasal bileşikler, aflatoksinler gibi çevresel ajanlar (ekzojen) veya DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında meydana gelen replikasyon hataları, yanlış eşleşmeler, baz kayıpları, deaminasyon, metilasyon, hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar tarafından meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak tanımlanır.



Farmasötiklerin, kozmetiklerin, zirai kimyasalların, endüstriyel bileşiklerin, gıda katkı maddelerinin, doğal toksinlerin ve nano malzemelerin tehlikeli etkileri büyük ölçüde genotoksisite ve mutajenite testleri ile belirlenir. Bunlar, endüstriyel ve düzenleyici sağlık değerlendirmesinde kritik ve erken adımlardır. Bunların yanı sıra genotoksisite testleri, popülasyonlarda gerek hastalıkların gerekse mesleki ve çevresel maruziyetlerin izlenmesini mümkün kılar. Sigara, alkol gibi alışkanlıkların (bağımlılıkların) sebep olabileceği genotoksik ve karsinogenik etkilerin belirlenmesini sağlar.

İnsan genotoksisitesinin değerlendirilmesinin, halk sağlığı önlemlerinin gerekli ve önemli bileşeni olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, farmasötikler, endüstriyel kimyasallar, pestisitler, kozmetikler, gıda katkı maddeleri ve veteriner ürünleri dahil olmak üzere her türlü maddenin güvenlik değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır. Genotoksisite değerlendirmelerinde Tek hücre jel elektroforezi, Mikroçekirdek yöntemi, Kardeş kromatit değişimi ve Ames testi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.

Tek Hücre Jel Elektroforezi

Tek hücre jel elektroforezi (Single Cell Gel Electrophoresis, SCGE) veya mikrojel elektroforezi (Micro Gel Electrophoresis, MGE) ya da Comet Assay (CA) olarak bilinen yöntem, DNA hasarını tespit etmek için 1978 yılında Rydberg ve Johanson tarafından tanıtılmıştır. Yöntem daha sonra 1984 yılında Ostling ve Johanson, 1988 yılında Singh ve ark. tarafından modifiye

edilmiştir. Elektroforez ile serbest DNA segmentlerinin artan göçü, floresan mikroskop altında yöntem adı verilen kuyruklu yıldızlara benzer görüntülerin oluşmasıyla, DNA dizilerindeki kırılmaları tespit etmeyi sağlayan yöntemdir. Günümüzde pek çok CA tekniği bulunmaktadır. Ancak kullanılan tüm versiyonlar fiziksel ve kimyasal ajanların tetiklediği DNA hasarını alkali (pH >13) elektroforez şartlarında belirleyen, Singh ve ark. yayınladığı versiyonu temel alır. DNA denatürasyonu ile çift zincir kırıklarının yanı sıra tek zincir kırıkları ve alkali labil bölgeleri, onarımı tamamlanmamış DNA bölgelerin saptanmasına izin veren alkali yöntemi, geniş DNA hasarı saptama spektrumu nedeniyle en çok kullanılan ve önerilen yöntem olmuştur. Yöntemin az sayıda hücre ile çalışılması, pratik, duyarlı ve diğer genotoksisite yöntemlerine kıyasla daha ekonomik olması vb. özellikleri daha çok tercih edilmesini sağlamaktadır. CA ilaçların prelinik araştırmalarında kullanılan bir yöntem olmasıyla birlikte bazı kalıtsal hastalıkların prenatal tanısı, kansere duyarlılığın belirlenmesi, kanser tedavisinin takibi, pek çok hastalığın sebep olduğu artan DNA hasarının saptanması, mesleki maruziyet çalışmaları, DNA onarım sistemi çalışmaları, mezenkimal kök hücre ve spermatozoidlerde DNA bütünlüğünün değerlendirilmesi, nanomateryallerin genotoksisitesinin değerlendirilmesi gibi farklı pek çok çalışmada yaygın olarak kullanılmıştır.

Mikroçekirdek Testi

Normal ökaryotik hücreler tek bir çekirdek içerir. Bununla birlikte, yapısal veya

sayısal kromozom sapmalarına neden olan genotoksik ajanlara maruz kalan hücrelerde, ana çekirdeğe ek olarak mikroçekirdek (Mikronükleus, MN) olarak bilinen anormal küçük çekirdekler oluşabilir. Mikroçekirdekler, mitozda anafaz sırasında geride kalan kromozom parçalarından veya tüm kromozomlardan kaynaklanmaktadır.

Mikroçekirdekler, bir hücrenin genetik yapısındaki ve stabilitesindeki yıkıcı bir değişikliğin güçlü bir sitogenetik göstergesidir çünkü bunlar ya kromozom kırılmalarından ya da hücre bölünmesi sırasında ana çekirdekten kaybolan tüm kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Ortaya çıkan genetik anormallikler, hücresel hasara, değişmiş gen ekspresyonuna ve bozulmuş rejeneratif kapasiteye yol açabilmektedir. Bu sebeple mikroçekirdek sıklığının belirlenmesi, insanlarda sitogenetik düzeyde DNA hasarını ölçmek için bilinen en iyi yöntemlerden biri haline gelmiştir.

Yayınlanmış çalışmaların büyük çoğunluğu, lenfositlerde ve/veya yanak içi hücrelerinde artmış mikroçekirdek ile kısırlık, gebelik komplikasyonları, gelişimsel kusurlar, anemi, iltihaplanma, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Kardeş Kromatit Değişimi

Kardeş kromatit değişimi (Sister Chromatid Exchange-SCE), iki özdeş kardeş kromatit arasındaki karşılıklı kromatin değişimidir. Kardeş kromatit değişimi, DNA sentezi sırasında ya

bazı replikasyon hatalarından ya da DNA replikasyonunun inhibisyonundan dolayı meydana gelebilir. Kromozom kararsızlığının erken bir göstergesi olan kardeş kromatit değişimlerinin değişim sıklıkları DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde artar, bu nedenle hücrelerde genotoksik etkilerin bir göstergesi olarak yaygın olarak kullanılırlar. Kardeş kromatit değişimi analizi, daha çok kimyasal ajanların sebep olduğu kromozomlarda oluşan yapısal değişimleri araştırmak ve bununla birlikte kromozom kararsızlığı ile ortaya çıkan Bloom Sendromu ve Fankoni Aplastik Anemisi gibi bazı hastalıklarda da araştırma, tanı ve takibi amacıyla kullanılmaktadır.

Ames Testi

Ames testi olarak da adlandırılan bakteriyel ters mutasyon testi ile *Salmonella typhimurium* ya da *Escherichia coli* mutant suşları kullanılarak kimyasal maddelerin mutajenik etkileri tespit edilmektedir. Bruce Ames tarafından geliştirilen ve 1973'te yayınlanan bakteri suşları ve mutajenite test prosedürü, araştırma laboratuvarlarının kimyasalların mutajenite açısından test edilmelerine büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Dünya çapındaki düzenleyici kurumların gerektirdiği kimyasal güvenlik değerlendirme verilerinin birincil bileşeni olan Ames testi en sık kullanılan genotoksisite testidir.

İlaçların klinik öncesi araştırmalarında aday ilaçların genetik materyal üzerinde değişiklik oluşturup oluşturmadığı, kullanılmakta olan çeşitli kimyasal ürünlerin yanı sıra pek çoğu sentetik olan yeni kimyasal maddelerin karsinogenik ya da mutajenik potansiyelleri yönünden test edilmeleri, genetik pek çok hastalığın tanısı ve takibi, çevresel ve mesleki maruziyetlerin sebep olduğu DNA hasarları, kanser hastalarının tedavisinde uygulanan ilaçların takibi gibi pek çok alanda genotoksisite testleri uygulanmaktadır. Genotoksisite testlerinin yaygın kullanım alanı ve güvenilir test sonuçları sebebiyle genetik toksikoloji çalışmalarının önemi her geçen gün artmıştır. Tıbbi araştırmalarda genotoksisite testleriyle bireylerin kimyasal ajanlara, ilaçlara, çevresel ve mesleki maruziyetlere karşı verdikleri cevabın belirlenmesi kanser gibi ölümcül hastalıkların klinik belirti göstermeden tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaktadır.

Genetik Polimorfizmlerin Önemi ve Bireye Özgü Tedavilerde Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin Rolü

İlaç tedavilerine verilen cevabın, çevresel ve mesleki maruziyet ile oluşan sağlık risklerinin, çeşitli hastalıklara ve kansere yatkınlığın bireyler arasında farklılık göstermesinin asıl sebebinin bireylerin polimorfik dirençliliği veya duyarlılığının olduğu düşünülmektedir. Günümüzde kişiye özgü tedavi yaklaşımlarına dikkat çekilmesi, Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin (Single Nucleotid Polymorphism, SNP) önemini ortaya koymuştur. Tıbbi genetik çalışmalarda çok güçlü araçlar olan tek nükleotid polimorfizmleri bireyler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlaçların hızlı ya da yavaş metabolize olmasında bireyler arasındaki farklılıkların önemli nedenlerinden biri genetik polimorfizmlerdir. Bireyler arasındaki bu farklılık ilaç etkinliğini ya da toksisitesini belirleyebilir. Enzim aktivitesi yüksek olan genotipe sahip bireylerde ilaçlar daha hızlı metabolize olurken, enzim aktivitesi düşük olan genotipe sahip bireylerde ise ilaçlar yavaş metabolize olur. Bazı ilaçlar ise enzimi inhibe edebilir veya aktive edebilir. Hatta ilaç-ilaç etkileşimlerine ve advers etkilere sebep olabilir.

İlaç metabolizmasının birincil yeri olan karaciğer, Faz I ve Faz II reaksiyonlarıyla lipitte çözünen bileşiklere suda daha çözünür bileşiklere dönüştürerek ksenobiyotiklerin (ilaçlar veya kimyasallar) detoksifikasyonu ve atılımını sağlar. En yaygın Faz I reaksiyonu, Sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından katalize edilen oksidasyondur. CYP450 ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasında anahtar rol oynayan bir hemoproteindir. İlaç metabolizmasının karmaşık ve önemli bir bileşeni olan CYP, farklı ilaçlar tarafından ortak enzimatik yollar için inhibisyon, indüksiyon ve rekabet nedeniyle birçok ilaç etkileşiminin köküdür. CYP'nin genetik değişkenliği öngörülemez ilaç etkilerinin önemli bir kaynağıdır. En önemli CYP450 üyeleri CYP1, CYP2 ve CYP3 aileleridir. Bu enzimler ilaçların parçalanma hızını ve vücutta bulunma süresini kontrol eder. Klinik açıdan önemli birçok ilacın metabolizmasında CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve

CYP3A5 polimorfizmlerinin belirleyici olduğu gösterilmiştir. Tek nükleotid polimorfizmleri, CYP'lerin polimorfizminden sorumlu ana faktörlerden biridir.

Klinik uygulamada ilaç tedavisine bağlı olarak beklenmedik sonuçlar ortaya çıktığında genetik polimorfizmler düşünülmalıdır. Orta ve zayıf metabolizörlere sahip olan hastalar ilaç birikimine bağlı olarak artan toksisite ve yan etkiler riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalar belirli ilaçlara karşı aşırı duyarlılık veya düşük tolerans gösterirler. Bu durumda ilaç dozlarının azaltılması veya ilaçtan tamamen kaçınılması gerekebilir. Örneğin, CYP2D6 enziminin reçete edilen ve karaciğerde metabolize olan ilaçların %25'inde aktif rol aldığı bildirilmiştir. CYP2D6 polimorfizmde allelik gen varyantları, fenotipte ultra hızlı metabolizör, normal metabolizör, orta metabolizör ve zayıf metabolizör olarak sınıflandırılır. Kodein CYP2D6 yoluyla aktif metabolit morfine metabolize edilir ve genellikle hafif analjezik ve öksürük baskılayıcı etkiler sağlar. Bununla birlikte, CYP2D6 gen duplikasyonu taşıyan hastalara kodein verildiğinde, yaklaşık %50 daha fazla morfin üretilir. İlaç etkilerinin bu şekilde artmasıyla yıkıcı sonuçlar meydana geldiği gözlenmiştir. Bir olgu sunumunda, emziren annesine, kodein reçete edilen bir bebeğin morfin toksisitesinden ölümü bildirilmiştir. Daha sonra genotipleme annenin CYP2D6 ultra hızlı metabolizör fenotiple ilişkili CYP2D6*2x2 gen duplikasyonu ile CYP2D6*2A allel taşıdığını göstermiştir. Diğer taraftan zayıf metabolizör fenotip gösteren CYP2D6 polimorfik genotipe sahip bireylerde kodein morfine metabolize olmadığından analjezik etkisini gösteremediği bildirilmiştir.

Genetik varyasyonlara bağlı bireysel duyarlılık çalışmaları ilaçların yanı sıra metal toksisitesi ile organik çözücüler gibi pek çok kimyasal ajanlarla ilişkilendirilen araştırmalardır. Hastalıklara sebep olan genetik yatkınlık araştırmaları tek nükleotid polimorfizmi çalışmalarıyla gösterilmiştir. Diğer tek nükleotid polimorfizmi çalışmaları ise maruz kalınan çeşitli kimyasalların sebep olduğu DNA hasar derecesinin bireyler arasındaki farklarını ortaya koyan DNA onarım genlerinin polimorfizmi ile ilişkilendirilen çalışmalardır. Kimyasal ajanların, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, ultraviyole ve alkileyici mutajenlerin sebep olduğu DNA hasar-

larının onarımını sağlayan XRCC1 ve XRCC3, genom stabilitesi için oldukça önemli genlerdir. DNA hasarlarına neden olan etkenler genom kararsızlığına sebep olmakta ve bu hasarlar onarılmaz ise hatalı protein üretimine, mutasyonlara, hızlı yaşlanmaya, çeşitli hastalıklara ve kansere neden olur.

Astım, katarakt, diyabetik nefropati ve diabetes mellitus tip 2, parkinson gibi çeşitli hastalıklar ile pek çok kanser türü (mide kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarında, beyin tümörü) riskine yakınlıkla, mesleki maruziyet ile artan DNA hasarı, çevresel toksikoloji çalışmaları ile ilişkilendirilen XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) tek nükleotid polimorfizmlerinin sağlıklı Türk popülasyonunda genotip dağılımı ve bu genlerin allel frekansları Söylemez ve ark. (2021) tarafından belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları klinikte bireye özgü tedavi çalışmalarında, çeşitli maruziyetlerde ve hastalıklarda Türk popülasyonunun vereceği cevabın değerlendirilmesinin ve riskli bireylerin belirlenmesinin önemini göstermiştir.

DNA onarım enzimlerinin gen varyantları ile DNA hasarı arasındaki ilişkinin araştırılması metal toksisite mekanizmalarının aydınlatılması yönünden önem taşımaktadır. Bu amaçla Söylemez ve ark. (2015) uzun süreli düşük dozda arseniğe maruz kalan işçilerde DNA hasarı ile XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) gen polimorfizmleri arasında ilişkiyi gösterdikleri çalışmada homozigot Arg/Arg ve Thr/Thr genotipine sahip bireylerin DNA hasarı düzeyi varyant genotipe (Gln/Gln, Met/Met) sahip bireylerin DNA hasar düzeyine göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) tek nükleotid polimorfizmlerinin azalan onarım kapasitesi ile ilişkili olabileceğine ve bireysel duyarlılıkta önemli bir rol oynadığına dikkat çekmişlerdir.

Sonuç olarak ilaç etkinliğinin bireysel farklılıklardan kaynaklandığı bilinmektedir. Genetik polimorfizm bilgisi, ilaçların doğru dozlarına karar vermede bir gösterge olarak kullanılabilir önemli bilgiler sağlamaktadır. Tek nükleotid polimorfizmler, bireye özgü tedavinin tasarımında önemli bir yol göstericidir. Tek nükleotid polimorfizm analizleriyle hastaların genetik profillerine göre doğru

ilaç uygun dozda uygulayarak etkin tedaviyi uygulama hedefleri gerçekleştirilir. Bu sayede her hastaya kendine özgü daha etkin bir tedavi uygulanarak daha az advers olayın meydana gelmesi sağlanabilir. Bununla birlikte hastalara akılcı ve daha ekonomik tedavi alternatifleri sağlamak mümkün hale gelebilir. Ancak her bireyin kendi kişisel genomunun tek nükleotid polimorfizm genotiplerini yaptırması pahalıdır ayrıca tek nükleotid polimorfizmleri ile klinik bilgilerin korelasyonu ve bunların yorumlanması da bireye özgü tedavide sınırlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların yanı sıra tek nükleotid polimorfizm analizleri ile çevresel ve mesleki maruziyetlerde polimorfik duyarlı bireylerin belirlenmesi ve izlenmesi olası hastalıkları önleyebilir ya da hastalıkların erken teşhisiyle hayat kurtarabilir.

Kaynaklar

Beyoğlu D, Ozkozacı T, Akıcı N, Omurtag GZ, Akıcı A, Ceran O, Sardas S. Assessment of DNA Damage in Children Exposed to Indoor Tobacco Smoke. *Int J Hyg Environ Health*. 2010; 213: 40-43.

Ceylan, C., Tatlıpınar, M.E., Tüccar, S., Omurtag, G.Z., Akbuğa, F.J., Evaluation of the in vivo preclinical toxicity of targeted nanoparticles (Chapter 15). *Drug Delivery with Targeted Nanoparticles: In vitro and In vivo Evaluation Methods*. Y. Çapan, A. Sahin, H. Tonbul (eds), pp. 389-403, Jenny Stanford Publishing, 2022.

Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic Polymorphism and Toxicology-with Emphasis on Cytochrome p450. *Toxicol Sci*. 2011;120(1):1-13.

Katara, P. Single Nucleotide Polymorphism and Its Dynamics for Pharmacogenomics. *Interdiscip Sci Comput Life Sci*. 2014; 6: 85-92.

Kayaaltı, Z, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Koca D, Soylemezoglu T. Does Maternal VDR FokI Single Nucleotide Polymorphism Have An Effect on Lead Levels of Placenta, Maternal and Cord Bloods? *Plesenta*. 2015 36: 870-875.

Kayaaltı Z, Kaya D, Bacaksız A, Soylemez E, Soylemezoglu T. An Association Between Polymorphism of the NADH/NADPH Oxidase p22phox (Phagocyte Oxidase) Subunit and Aging in Turkish Population. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(5):511-516.

Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Soylemezoglu T. Maternal hemochromatosis gene H63D single-nucleotide polymorphism and lead levels of placental tissue, maternal and umbilical cord blood. *Environ Res*. 2015; 140:456-461.

Kayaaltı Z, Sert S, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Soylemezoglu T. Association Between Delta-aminolevulinic Acid Dehydratase Polymorphism and Placental Lead Levels. *Environ.Toxicol. Pharmacol*. 2016; 41:147-151.

Kayaaltı Z, Soylemez E, Yalçın S, Soylemezoglu T. Searching of Standard Comet Assay Parameters for Detecting Lymphocyte DNA Damages Using Fourteen Different Test Conditions. *J Adv Biol*. 2014; 3: 234-241.

Kayaaltı Z, Yavuz I, Soylemez E, Bacaksız A, Tutkun E, Sayal A, Soylemezoglu T. Evaluation of DNA Damage Using Three Comet Assay Parameters in Workers Occupationally Exposed to Lead. *Arch Environ Occup Health*. 2015;70(3):120-125.

Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):38-54.

McDonnell AM, Dang CH. Basic Review of the Cytochrome P450 System *J Adv Pract Oncol*. 2013; 4(4): 263-268.

Oğuz S, Omurtag GZ, Arıcıoğlu F, Şardaş S, Mutajenik-Karsinojenik Etkinin Ames Testi ile Araştırılması. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences MÜSBED*. 2013; 3(2):75-82.

Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic Study of Radiation-induced DNA Damages in Individual Mammalian Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 123:291-298.

Rydberg B, Johanson KJ. In *DNA Repair Mechanism*. Academic Press, New York. 1978; 465-468.

Sardas S, Omurtag GZ, Monteiro IFC, Topsakal N, Beyoğlu D, Tozan-Beceren A, Cotuk HB. Assessment of DNA Damage and Protective Role of Vitamin E Supplements After Exhaustive Exercise By Comet Assay In Athletes. *Clin Toxicol*. 2012; S (5).

Sardas S, Omurtag GZ, Tozan A, Gül H, Beyoğlu D. Evaluation of DNA Damage in Construction Site Workers Occupationally Exposed to Welding Fumes and Solvent Based Patients in Turkey. *Toxicol Ind Health*. 2010;26(9):601-608.

Singh NP, Mccoy MT, Tice RR, Schneider EL. A Simple technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells. *Exp Cell Res*.1988;175:184-191.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Determination of Lymphocyte DNA Damage Using The Comet Assay in Sandbalsting Workers Exposed to Crystalline Silica Dust. *Toxicol. Lett*. 2013; 221-226.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Association of lymphocyte DNA damage with XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms in individuals exposed to arsenic. *Toxicol Lett*. 2015; 2:279-280.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Evaluation of Genotoxic Effect of Arsenic in Silver Mining Plate Workers using Alkaline Comet Assay. *Marmara Pharm. J*. 2017; 21(3):530-536.

Soylemez E, Özçağlı E, Omurtag GZ. Türk Popülasyonunda XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi. *J Ankara Univ Fac Med*. 2021;74(Suppl 1): 65-71.

Stults DM, Killen MW, Pierce AJ. The Sister Chromatid Exchange (SCE) Assay. *Methods Mol Biol*. 2014;1105,439-455.

Tozan-Beceren A, Omurtag GZ, Yeğen C, Şardaş S, Investigation of DNA Damage in Patients with Colorectal Cancer and Their First Degree Relatives. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences MÜSBED*.2011;1(3): 155-161.

Wilson DM, Thompson LH. Molecular Mechanisms of Sister-chromatid Exchange. *Mutat Res*. 2007;1:616(1-2):11-23.

Yesil-Devecioglu T, Aydoğan F, Omurtag GZ, Senel Bese N, Sardas S. Anastrozol Kullanan Meme Kanseri Hastalarda Genotoksitesite Riski ve DNA Onarım Kapasitelerinin Araştırılması- Investigation of Genotoxicity Risk and DNA Repair Capacity in Breast Cancer Patients Using Anastrozole. *Northern Clinics of Istanbul*. 2018;5(1): 6-13.

Yüzbaşıoğlu D, Avuloğlu Yılmaz E, Ünal F. Antidepresan İlaçlar ve Genotoksitesite . *TÜBAV Bilim Dergisi*, 2016; 9 (1) , 17-28.