

Baharat Olarak Kullanılan Bazı Bitki Ekstraktlarının Memeliler Üzerindeki Genotoksik-Antigenotoksik Etkileri

Özlem ÖNEN¹, Pınar AKSU KILIÇLE¹, Ali Nazmi Can DOĞAN²

¹ Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 36100, Kars
² Göle Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ardahan

(İlk Gönderim / Received: 21. 12. 2017, Kabul / Accepted: 31. 12. 2017, Online Yayın / Published Online: 31. 12. 2017)

Anahtar Kelimeler

Bitki ekstraktı,
Genotoksik -
Antigenotoksik etki,
Memeliler

Özet: İnsanlar tarafından kullanılan bitkilerin mutajenik, genotoksik ve kanserojenik özelliklere sahip olabileceği ve çeşitli yan etkileri olabileceği bilinmektedir. Bu derlemede, yaygın şekilde baharat olarak kullanılan bazı bitki ekstraktlarının memeliler üzerindeki muhtemel genotoksik-antigenotoksik etkilerine ilişkin çalışmaların gözden geçirilerek düzenlenmesi ve sonuçların mevcut literatüre katkı sağlanması amacıyla özetlenmesi amaçlanmaktadır. Mevcut doğal bilgiler, Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Laboratuvarlarında yapılan araştırmalar doğrultusunda gözden geçirilerek yeniden düzenlendi. Birçok çalışmada, bitki özlerinin kısa süreli genotoksisite testleri ile gösterilen bazı genotoksik ve antigenotoksik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli test sistemleri kullanılarak yapılan çalışmalarla, bitki özlerinin hem gen hem de kromozomal seviyelerde etkili olduğunu tespit edilmiştir. Bu derleme için derlenen araştırmalara göre, baharat olarak kullanılan çeşitli bitkilerden elde edilen eterik yağların ve ekstraktların memelilerde hem genotoksik hem de antigenotoksik etkilere sahip olduğu bildirildi. Bu derlemede, bir takım bitki ekstraktlarının çeşitli toksik etkileri doz, süre ve uygulama yöntemine göre belirlenmiştir. Değerlendirilen çalışmalar temelinde farklı çalışmalarda elde edilen bulgular genel olarak birbiri ile örtüşmektedir.

Genotoxic-Antigenotoxic Effects of Some Plant Extracts Used as Spices on Mammalia

Keywords:

Plant extract,
Genotoxic-
Antigenotoxic effect,
Mammalia.

Abstract: It is known that plants used by humans might have mutagenic, genotoxic and carcinogenic properties and have various side effects. In this review report, it is aimed to organize the studies on some plant extracts, which are commonly used as spices, on possible genotoxic-antigenotoxic effects on the mammals and the results are summarized to provide a further source for the literature. The available literatural

*İlgili yazar: onenozlem@gmail.com

information were arranged as review by revising in the direction of the researches in Kafkas University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology Laboratories. In various studies, it has been shown that plant extracts might have some genotoxic and antigenotoxic effects which was shown by short-term genotoxicity tests. Studies which have performed using various test systems determined that plant extracts have showed their effects on both gene and chromosomal levels. According to studies compiled for this review, it has been reported that both essential oils obtained from various plants used as spices, and extracts have both genotoxic and antigenotoxic effects on mammals. In this review, various toxic effects of a number of plant extracts were determined according to dose, duration and administration method. Findings recorded in different studies on the basis of the assessed studies generally overlap each other.

1. GİRİŞ

Ülkemiz zengin florasıyla önemli sayıda tıbbi ve aromatik bitkiyi barındırmaktadır. Bitkiler, insan yaşamının sürdürebilmesi için gerekli olan oksijen ile besinleri sağlarken sağlığı da korurlar. İnsanlık tarihiyle birlikte bitkilerin tedavide kullanımları başlamıştır. Binlerce yıl önce, bitkilerin tedavi amacıyla kullanılma yönü fark edilerek yararlanılması yoluna gidilmiştir.

İnsanlığın yaşamını devam ettirebilmesi için bitkilerin doğaya kazandırdığı oksijen ve besinlerden yararlanır. Binlerce yıldır çeşitli amaçlarla faydalanan bitkilerin gayet iyi tanınması ve ayrıca özelliklerinin güncel bilimsel yöntemlerle ortaya konması sayesinde yararlanılan alanlar artış göstermektedir. Buna mukabil, çeşitli amaçlarla kullanılan bazı bitkilerin, yan etkilere sebep olabilecek içerikler taşıyabilecekleri bilinci yeterince oluşmuş değildir. Bitkilerin yan etkilerine

örnek olarak; yiyeceklerde lezzet artırıcı olarak kullanılan litsea [*Litsea cubeba* (Lour.) Pers.] bitkisinin genotoksik etkisinin olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, farelere ağızdan, temas ve solunum yoluyla bitkiden elde edilen yağın letal dozunun (4,000 mg/kg) yarısı miktarda doz verilmiş olup, fare kemik iliği hücrelerinde az bir miktarda olmak üzere mikronukleus ve kromozom değişikliklerinin meydana gelmesine sebebiyet verdiği görülmüştür. Sonuç olarak bu bitkinin yağının az miktarda da olsa genotoksik olduğu belirtilmiştir (Luo ve ark., 2005). Diğer bir çalışmada; *Thymbra spicata* L.'nin bazı aerokimyasallarının Ames testinde mutajenik etkide oldukları bildirilmiştir (Stammati ve ark., 1999).

Farklı bir çalışma grubunun elde ettiği sonuçlarda, bir şalgam bitkisinin yüksek sıcaklıkta pişirilmesi esnasında oluşan gazların kadınlarda akciğer kanseri görülme sıklığında

artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (Chiang ve ark., 1997).

Geçmişten günümüze bitkiler; ilaç, gıda, kozmetik, sanayide kullanılmaktadır. Tıbbi amaçla faydalanılanların eterik yağları ve içeriğindeki kimyasalların türüne ve eldesi sırasında yararlanılan yöntemlere göre farklı riskler barındırmaktadır. Yapılan çalışmalar eterik yağların içeriklerinin çeşitli biyolojik aktivitelerle potansiyel genotoksik etkiler ortaya çıkarabileceği gösterilmiştir. Avrupa’da gıda amaçlı faydalanılan ve tıpta kullanılan preparatların içeriğine dahil olan bitkilerin genotoksik yönleri araştırmalarla araştırılmış ve olumsuz yönleri ortaya konmuştur. Bunlardan çay ağacının eterik yağları ile yapılmış bir çalışmada, bu bitkinin deride alerjik bulgular meydana getirdiği bildirilmiştir (Carson ve Riley, 1995). Bundan başka kadife çiçeği (*Tagetes patula*) (Bilsland ve Strong, 1990), çay ağacı (Knight ve Hausen, 1994) ve lavanta bitkisinden elde edilen eterik yağın (Sugiura ve ark., 2000) temas yoluyla veya solunumla alerjiye neden olduğu belirtilmiştir.

Tüm bu verilerin ışığında bitkilerin tedavi amaçlı olarak kullanılan özelliklerinin yanısıra zararlı yönleri de göz önünde bulundurularak, kullanılacağı yer ve miktarının da özenle belirlenmesi gerekmektedir. Bitkilerin içeriğindeki bazı bileşenlerinin genotoksitesinin doza bağlı olarak meydana geldiği de bu konuda yapılan araştırmalarla

gösterilmiştir (Millard, 1973; Dooms-Goossens ve ark., 1977; Williams, 1989; Lewis ve ark., 1995; Morton ve ark., 1995; Shah ve ark., 1996).

Bu derlemede öncelikle genotoksosite testleri ve baharat olarak kullanılan bitkilerin memeliler üzerindeki genotoksik-antigenotoksik etkilerine ilişkin ulaşılabilen raporların gözden geçirilip düzenlenmesi, ilerideki çalışmalara kaynak oluşturabilecek verilerin özetlenmesi ve baharatların ve içeriklerindeki maddelerin genotoksitesine - antigenotoksitesine dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Literatürel veriler, Kafkas Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji ve Ekotoksikoloji Laboratuvarlarındaki çalışmalar ışığında değerlendirilerek derleme halinde düzenlenmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Genotoksosite Testleri

Genotoksosite; nükleus, kromozom ve DNA yapısında oluşan DNA eklentileri, DNA kırıkları, gen mutasyonları, kromozom anomalileri, klastojenite ve anöploidide gibi deformasyonları kapsayan genel bir kavramdır.

DNA veya genomun benzerinin oluşmasında etkili olan enzimlerle etkileşen ve mutasyon meydana getiren genotoksik özellikteki moleküllerin DNA'da bozukluk oluşturması veya bazı farklılaşmalara neden olması da ise genotoksik etki şeklinde ifade edilmektedir (Choy, 2001; Young, 2002; Mortelmans ve Rupa, 2004; Zeiger, 2004; Atlı Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011).

Genetik sistemler ile genotoksitesini test edilmek istenen maddelerin karsinojenik ve mutajenik potansiyelleri arasında ilişki kurulmasını sağlayan ve en yaygın olarak kullanılan standart *in vitro* ve *in vivo* mutajenite testleri; Ames testi, comet testi, kromozom anormallikleri testi, kardeş kromatit değişimi testi ve mikronukleus testidir (Evans, 1984; Stoper ve Müller, 1997; Albertini ve ark., 2000; Hayashi ve ark., 2000; Krishna ve Hayashi, 2000; Mortelmans ve Zeiger, 2000; Choy, 2001; Demirel ve Zamani, 2002; Natarajan, 2002; Çelik ve ark., 2005; Vural, 2005; Wilson ve Thomson, 2007; Karaman ve Keskinler, 2009; Dinçer ve Kankaya, 2010; Topaktaş ve Rencüzoğulları, 2010).

3.2. Baharat Olarak Kullanılan Bazı Bitkilerden Elde Edilen Ekstraktlar ile Yapılmış Genotoksik Çalışmaları

Sumakgillerden *Cotinus coggygria* Scop.'nın ratlar üzerindeki akut

uygulanmasının genotoksitesinin araştırıldığı bir çalışmada eşeye bağlı resesif letal mutasyon ve *in vivo* comet testleri yapılmış ve *Cotinus coggygria* metanol ekstraktının her iki test sisteminde de güçlü genotoksik etkili olduğu gösterilmiştir (Matic ve ark., 2011).

Biber ekstraktından elde edilen capsaicin'in farelerde genotoksik etkisinin olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, intraperitoneal olarak uygulanan test materyalinin fare kemik iliği testinde polikromatik eritrositlerde mikronukleus oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (Nagabhushan ve Bhide, 1985). Farklı bir çalışmada capsaicin erkek farelere intraperitoneal olarak verildiğinde, farelerin kemik iliği hücrelerindeki periferik kan ve kardeş kromatit değişimlerinde mikronukleuslu normokromatik eritrositlerin artışına neden olduğu bildirilmiştir (Diaz Barriga Arceo ve ark., 1995). *Capsicum frutescens* meyvelerinin alkollü ekstraktlarının farelere intraperitoneal olarak uygulanması sonucunda, fare kemik iliği mikronukleus testinde pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir (Villasenor ve Ocampo, 1994, 1995).

Dereotu (*Anethum graveolens* L.) bitkisinden elde edilen eterik yağların insanlar üzerinde genotoksik olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada; eterik yağların insan lenfositlerinde kromozom aberasyon ve kardeş kromatit değişimini dozla ilişkili olarak

yükselttiğini ve bu yağın insan lenfosit hücreleri için toksik olduğunu bildirmişlerdir. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testinde ise doza bağlı olarak dereotu bitkisinin eterik yağının mutasyon sıklığını artırdığı görülmüştür (Lazutka ve ark., 2001).

Ağız yoluyla uygulanan sarımsak ve zerdeçalın fareler üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada mikronukleus testi için farelerin kemik iliği hücrelerinde değerlendirme yapılmış ve kontrol değerlerine göre anlamlı sonuçlar elde edilmediği bildirilmiştir. Öte yandan bu çalışmanın bir diğer ayağında aynı grubunun gerçekleştirdiği bir diğer ayağında baharat olarak kullanılan şeytantesi (*Ferula asafoetida*) bitkisinin ekstraktının farelerdeki genotoksik etkileri değerlendirildiğinde, farelerin spermatogoniumlarında kardeş kromatid değişiminin indüklendiği belirtilmiştir (Tablo 1,2; Abraham ve Kesavan, 1984).

Tablo 1. Fare kemik iliği hücrelerinde mikronukleus testi sonuçları

Uygulama	Doz (g/kg vücut ağırlığı)	Skorlanan polikromatik eritrositler	Mikronukleuslu polikromatik eritrositler
Zerdeçal	5.0	4069	14
	2.5	4221	11
	1.25	4144	7
	0	4141	6
Sarimsak	7.5	4057	7
	5.0	4086	6
		4158 4137	7 5
Pozitif Kontrol	0.05	4213	67 ^a

^a $p < 0,001$.

Tablo 2. Şeytantesi bitki ekstraktının fare spermatogoniumlarında kardeş kromatid değişimlerinin indüksiyonu

Uygulama	Doz (g/kg vücut ağırlığı)	Skorlanan diploid genom	Kardeş kromatid değişimi	Kardeş kromatid değişimi /genom± Standart sapma
Şeytan tersi	0.5	152	450	2.96±0.19
	1.0	151	531	3.52±0.36 ^a
Kontrol	0	152	313	2.06±0.24
Pozitif kontrol	0.005	154	911	5.91±0.55 ^a

^a $p < 0,001$.

Kekik ekstraktından elde edilen carvacrol'un sıçanlar üzerindeki genotoksik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, carvacrol ve thymol sıçanlara intraperitoneal yolla uygulanmasının ardından kemik iliği hücrelerinde meydana gelen kromozom anomalileri değerlendirilmiştir. Yapısal ve total kromozom anomaliliği sayılarını genel olarak tüm uygulama periyotlarında (6, 12 ve 24 sa.) ve tüm konsantrasyonlarda kontrol grubuna oranla belirgin olarak artırdıkları belirtilmiştir. Her iki maddenin yüksek dozlarının sayısal kromozom anomali yüzdesini artırdığı ve kromozom anomali sayısındaki artışı doz

artışına paralel olarak artış gösterdiği mitotik indeksteki düşüşün doza paralel olarak bildirilmiştir. Her iki maddenin tüm doz ve gerçekleştirildiği gösterilmiştir (Tablo 3; Şekil 1-8) uygulama sürelerinde mitotik indeksi kontrol [Azırac, 2007] grubuna oranla önemli derecede düşürdüğü ve

Tablo 3. Carvacrol uygulanmış rat hücrelerinde yapısal, sayısal ve total kromozom anomalileri ile mitotik indeks sonuçları (Azırac, 2007)

Test Maddesi	Uyg. Süresi	Kons. mg/kg v.a.	Yapısal KA*		Sayısal KA*	Yapısal KA ± SS (%)	Sayısal KA± SS (%)	Total KA+SE (Yap.+Say.)	MI ± SE (%)
			B'	B''	P				
Kontrol	-	-	-	-	-	-	-	-	5.61±0.21
DMSO	6	1000 µl/kg	2	-	1	0.50±0.028	0.25±0.25	0.75±0.47	4.91±0.06
EC	6	400	11	16	6	6.75±0.47	1.50±0.28	8.25±0.47	3.61±0.29
Carvacrol	6	10	7	4	-	2.75±0.47a ² b ¹ c ²	-	2.75±0.47a ² b ¹ c ³	4.42±0.21a ¹ c ¹
		30	8	6	1	3.50±0.64a ¹ b ¹ c ¹	0.25±0.25c ¹	3.75±0.47a ² b ² c ²	4.38±0.18a ² c ¹
		50	7	8	3	3.75±0.62a ² b ¹ c ¹	0.75±0.47	4.50±0.28a ³ b ³ c ³	4.09±0.08a ³ b ² c ¹
		70	7	10		4.25±0.25a ³ b ³ c ²	0.50±0.28c ¹	4.75±0.47a ² b ² c ²	4.02±0.21a ² b ¹
DMSO	12	1000 µl/kg	3	-	4	0.75±0.25	1.00±0.40	1.75±0.25	4.45±0.13
EC	12	400	23	17	11	10.00±1.58	2.75±0.25	12.75±1.54	2.60±0.18
Carvacrol	12	10	9	13	4	5.50±0.86a ² b ¹ c ¹	1.00±0.40c ¹	6.50±0.86a ³ b ¹ c ²	3.94±0.28a ² c ¹
		30	5	18	5	5.75±0.75a ² b ² c ¹	1.25±0.47	7.00±0.70a ² b ² c ²	3.74±0.54a ¹
		50	10	18	7	7.00±0.70a ² b ² c ¹	1.75±0.62	8.75±1.03a ² b ² c ²	3.24±0.25a ² b ¹
		70	14	25	14	9.75±2.46a ¹ b ¹	3.50±1.25	13.25±2.78a ¹ b ¹	2.86±0.07a ³ b ³ c ¹
DMSO	24	1000 µl/kg	6	-	5	1.50±0.28	1.25±0.25	2.75±0.47	4.35±0.20
EC	24	400	60	36	22	24.00±3.67	5.50±0.95	29.50±3.37	2.51±0.09
Carvacrol	24	10	13	12	10	6.25 ± 1.10a ¹ b ¹ c ³	2.50±0.50a ¹ c ²	8.75±1.37a ² b ¹ c ³	3.29±0.47a ¹
		30	22	12	10	8.50 ± 1.19a ² b ² c ³	2.50±0.64a ¹ c ¹	11.00±1.47a ² b ¹ c ³	2.89±0.42a ² b ¹
		50	45	25	13	17.50±1.04a ³ b ³ c ²	3.25±0.25a ³ b ² c ²	20.75±0.85a ³ b ³ c ²	2.34±0.16a ³ b ³
		70	51	35	17	21.50±1.25a ³ b ³ c ¹	4.25±0.47a ² b ²	5.75±1.60a ³ b ³	2.44±0.15a ³ b ³

*B': Kromatid tipi, B'': Kromozom tipi anomaliler, *P: Poliploidi

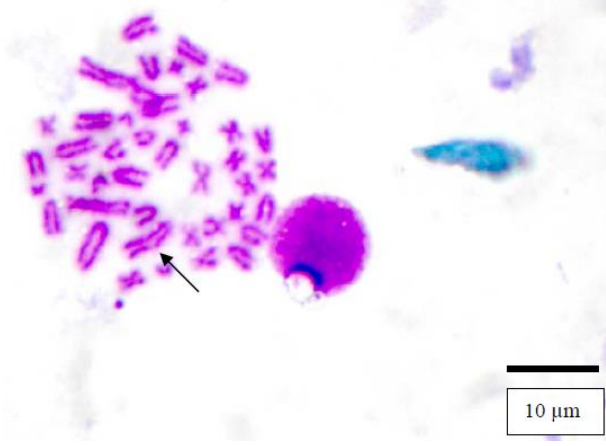
a: Kontrol ile karşılaştırmada fark önemli

b: DMSO ile karşılaştırmada fark önemli

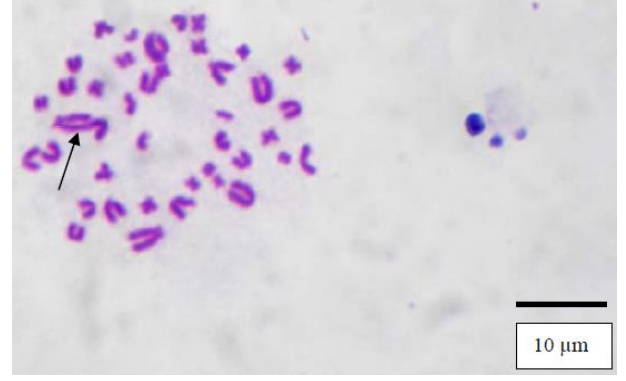
c: Pozitif kontrol ile karşılaştırmada fark önemli

1: P≤ 0.05; 2: P≤0.01 3: P≤0.001

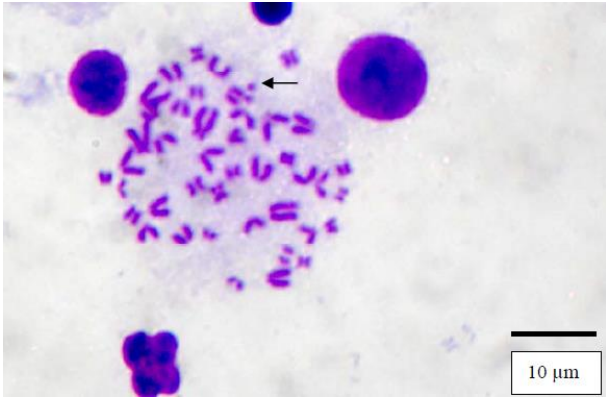
KA: kromozom anomalileri, SE: standart hata, MI: mitotik indeks



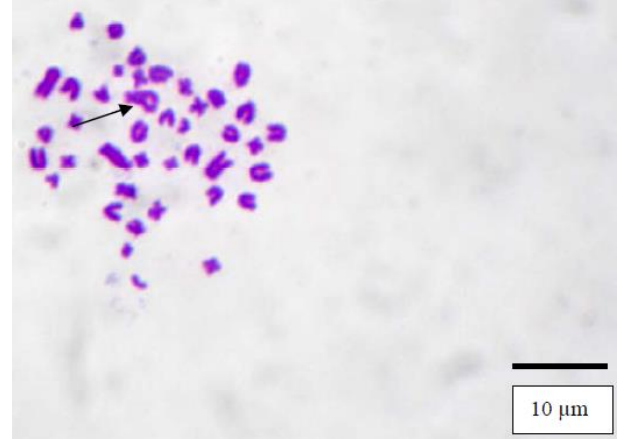
Şekil 1. Thymol uygulanan rat hücrelerinde kromatid kırığı (100 mg/kg; 24 saat; ♂) [Azırak, 2007]



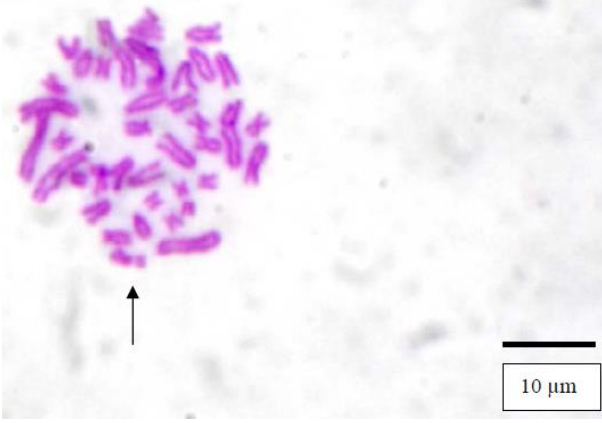
Şekil 3. Carvarol uygulanan sıçan hücrelerinde tek kol kaynaşması (70 mg/kg; 24 saat; ♂) [Azırak, 2007]



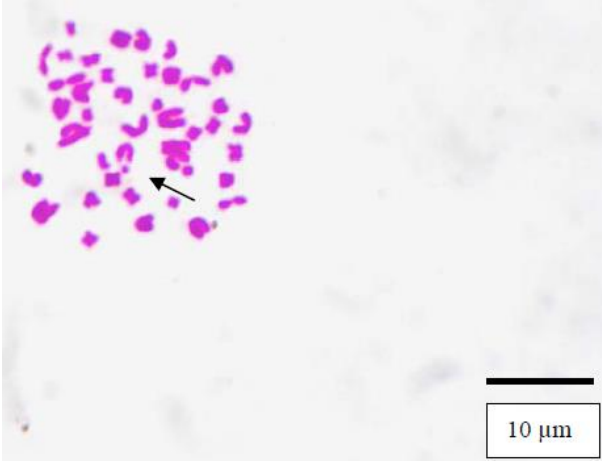
Şekil 2. Carvacrol uygulanan rat hücrelerinde kromatid kırığı (70 mg/kg; 24 saat; ♂) [Azırak, 2007]



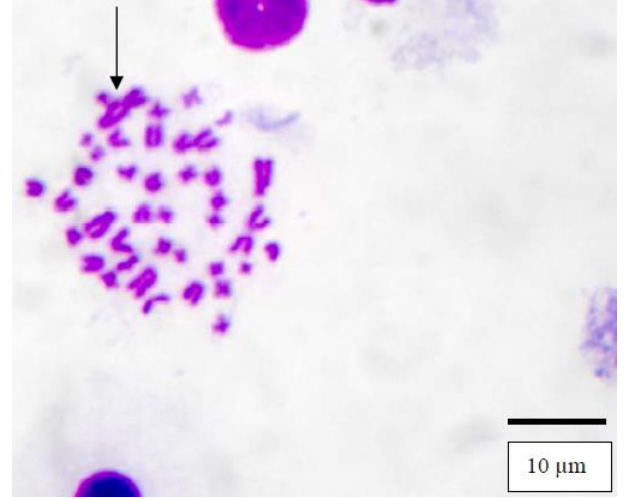
Şekil 4. Carvarol uygulanan sıçan hücrelerinde kardeş kromatid kaynaşması (50 mg/kg; 12 saat; ♂) [Azırak, 2007]



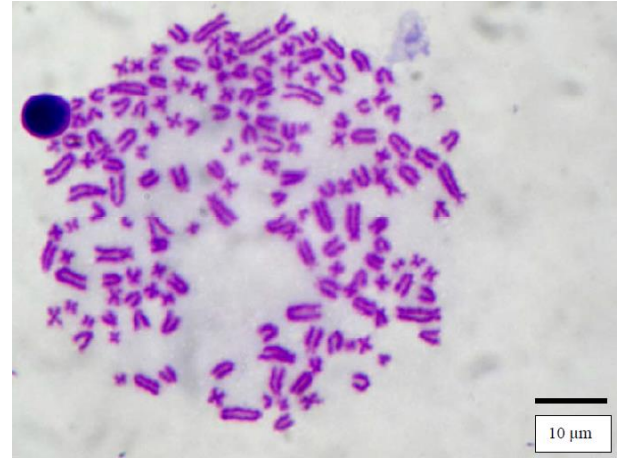
Şekil 5. Thymol uygulanan sıçan hücrelerinde kromozom kırığı (60 mg/kg; 24 saat; ♂) [Azırak, 2007]



Şekil 6. Thymol uygulanan sıçan hücrelerinde fragment (40 mg/kg; 12 saat; ♀) [Azırak, 2007]



Şekil 7. Thymol uygulanan sıçan hücrelerinde disentrik kromozom (100 mg/kg; 6 saat; ♂) [Azırak, 2007]



Şekil 8. Thymol uygulanan sıçan hücrelerinde poliploid hücre (100 mg/kg; 24 saat; ♂) [Azırak, 2007]

Öte yandan fesleğen bitkisinin ekstraktının sıçanlar üzerinde genotoksik olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada ise, oral yolla verilen fesleğen yağının sıçan karaciğerinde ve kromozom aberasyonlarına

sebeup olmadığı rapor edilmiştir (Müller ve ark., 1994).

Bir başka çalışmada kekik yağının DNA yapısı üzerinde koruyucu etkide olup olmadığı konusunda yapılan çalışılmış; IQ (2 - amino - 3- methylimidazo [4, 5 - f]-quinoline) ve Mitomycin C varlığında değerlendirilmiştir. Kekik yağının düşük konsantrasyonlarda DNA ipliklerinde kırılmaya neden olmadığı, yüksek konsantrasyonda DNA'da belirgin hasarlara sebebiyet verdiği belirlenmiştir. Düşük konsantrasyonlarda IQ ve Mitomycin C'nin sebebiyet verdiği DNA hasarlarını inhibe ettiği de gösterilmiştir (Aydın ve ark., 2005).

Mercanköşk bitkisinin anti-genotoksistesinin araştırıldığı başka bir çalışmada, mercanköşk ile hazırlanan üç çeşit solüsyon (eterik yağ, alkol ve sulu ekstraktları) farelere ağızdan bir ay süreyle % 0.5 konsantrasyonda verilmiş olup; alkol ile hazırlanan ekstraktların kromozomal değişiklikleri, anomali gösteren hücre sayısını ve mikronukleus oranında düşme sağladığını, eterik yağın ise fragment ve mikronukleus oluşum miktarını indirdiğini, benzer şekilde sulu ekstraktlarının ise kromozom kırıkları, halka kromozomlar ve gap sayısında düşüş gerçekleştirdiği ortaya konmuştur (El-Ashmawy ve ark., 2005).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Baharat olarak kullanılan bazı bitki ekstraktlarına dair akut uygulamalar sonucunda memelilerde izlenen benzer genotoksik değişimler kemik iliği polikromatik eritrositlerinde mikronukleus oluşum miktarında, kardeş kromatid değişiminde ve yapısal/total kromozom anomalilerinde artış ve mitotik indekste düşüş olmakla birlikte ortaya çıkan genotoksik etkilerin doz ve uygulama süresi paralelinde gerçekleştiği açıktır. Burada belirtilen çalışmalar sonucunda elde edilen genotoksik ve antigenotoksik verilere dayanarak, uygulanan bitkilerden elde edilen ekstraktlardan değil, bu ekstraktların içerisindeki spesifik maddelerden kaynaklanabileceği yorumu yapılabilir. Bundan başka yine bazı bitki ekstraktlarının belli dozlarının antigenotoksik etkide yani iyileştirici özellikte olması ve farklı doz uygulamasına bağlı olarak da genotoksik etki gösterebilmesinin sonucu olarak, bir bitki ekstraktının genotoksik mi yoksa antigenotoksik mi olduğunu belirleyen faktörün doz olduğu söylenebilir.

Öte yandan baharat olarak kullanılan birçok bitki ekstraktının memeliler üzerinde antigenotoksik özellikte olduklarına ilişkin çok sayıda çalışma mevcuttur (Higashimoto ve ark., 1998; Ramos ve ark., 2003; Aydın ve ark., 2005; El-Ashmawy ve ark., 2005; Kabak ve

ark., 2006; Badary ve ark., 2007; Sehgal ve ark., 2011; Sakr ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2012; Liang ve ark., 2014; Salem ve ark., 2017; Taner ve ark., 2017). Görüldüğü üzere, esasen baharat olarak kullanılan bitki ekstraktlarının çoğu güvenilir özellik taşımaktadır. Muhtemelen antigenotoksik etkiler uygun olmayan doz, süre ve kullanım şekillerinden kaynaklanmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abraham S.K., Kesavan P.C. (1984). Genotoxicity of garlic, turmeric and asafoetida in mice. *Mutation Research*, 136, 85-88.
- Albertini R.J., Anderson D., Douglas G.R., Hugmar L., Hemminki K., Merlo F., Natarajan A.T., Norppa H., Suhaker D.E.G., Tice R., Waters M.D., Aitio A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutat Res*, 463, 11-172.
- Atlı Şekeroğlu Z., Şekeroğlu V. (2011). Genetik Toksikite Testleri. *Tıbbi Bilim Dergisi*, 4(3), 221-229.
- Aydın S., Başaran A.A., Başaran N. (2005). The effects of thyme volatiles on the induction of DNA damage by the heterocyclic amine IQ and mitomycin C. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 581(1-2), 43-53.
- Badary O.A., Abd-Ellah M.F., El-Mahdy M.A., Salama S.A., Hamada F.M. (2007). Anticlastogenic activity of thymoquinone against benzo(a)pyrene in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 45(1), 88-92.
- Choy W.N. (2001). Genetic toxicology and cancer risk assessment. *Marcel Dekker*, New York, 29-187.
- Çelik A., Mazmancı B., Çamlıca Y., Çömelekoğlu Ü., Aşkın A. (2005). Evaluation of cytogenetic effects of lambda-Cyhalothrinon wistar rat bone marrow by gavage administration. *Environ Safe*, 61, 128-133.
- Demirel S., Zamani A. (2002). Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-27.
- Diaz Barriga Arceo S., Madrigal-Bujaidar E., Calderon Montellano E., Ramirez Herrera L., Diaz Garcia B.D. (1995). Genotoxic effects produced by capsaicin in mouse during subchronic treatment. *Mutat. Res.*, 345, 105-109.
- Diñçer Y., Kankaya S. (2010). DNA hasarının belirlenmesinde Comet assay. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 30(4), 1365-73.
- El-Ashmawy I.M., El-Nahas A.F., Salama O.M. (2005). Protective effects of volatile oil, alcoholic and aqueous extracts of *Origanum majorana* on lead acetate toxicity

- in mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 97(4), 238.
- Evans H.J. (1984). Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. In: Kilbey, B.J., Legator, M., Nichols, W., Ramel, C., eds., *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*, Elsevier Science, Amsterdam, 405–427.
- Hayashi M., Mac Gregor J.T., Gatehouse D.G., Adler I.D., Blakey D.H., Dertinger S., Krishna G., Morita T., Russo A., Sutou S. (2000). In vivo rodent erythrocyte micronucleus assay: Aspects of protocol design including repeated treatments, integration with toxicity testing, and automated scoring, A report from the international work shop on genotoxicity test procedures (IWGTP). *Environ Mol Mutagen*, 35, 234-52.
- Higashimoto M., Yamato H., Kinouchi T., Ohnishi Y. (1998). Inhibitory effects of citrus fruits on the mutagenicity of 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline-3-carboxylic acid treated with nitrite in the presence of ethanol. *Mutat. Res.*, 415(3), 219-26.
- Kabak B., Dobson A.D., Var I. (2006). Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: a review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 46, 593–619.
- Karaman A., Keskinler F. (2009). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda genomik hasar. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 29(6), 1392-97.
- Krishna G., M. Hayashi M. (2000). In vivo rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation. *Mutat Res*, 455, 155-66.
- Lazutka J.R., Mierauskien J., Slapsyte G., Dedonyte V. (2001). Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens* L.), peppermint (*Mentha piperita* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*, 39(5), 485-492.
- Liang Y.-Z., Chen H.-M., Su Z.-Q., Hou S.-Z., Chen, X.-Y., Zheng Y.-F., Li Y.-C., Lin J., Zhan J.Y.-X., Su Z.-R., Fu L.-D. (2014). White Pepper and Piperine Have Different Effects on Pharmacokinetics of Puerarin in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2014, pp. 8. doi: 10.1155/2014/796890
- Matic S., Stanic S., Bogojevic D., Solujic S., Grdovic N., Vidakovic M., Mihailovic M. (2011). Genotoxic potential of *Cotinus coggygia* Scop. (Anacardiaceae) stem extract *in vivo*. *Genet. Mol. Biol.* 34, 298–303.

- Mortelmans K., Zeiger E. (2000). The Ames Salmonella/microsome mutagenicity assay. *Mutat Res*, 455, 29-60.
- Mortelmans K., Rupa S.D. (2004). Current issues in genetic toxicology testing for microbiologists. *Adv. Appl. Microbiol.*, 56, 379-401.
- Müller L., Kasper P., Müller-Tegethoff K., Petr T. (1994). The genotoxic potential in vitro and in vivo of the allylbenzene etheric oils estragole, basil oil and trans-anethole. *Mutat. Res.*, 325(4), 129-36.
- Nagabhushan M., Bhide S.V. (1985). Mutagenicity of chili extract and capsaicin in shortterm tests. *Environ. Mutagen.*, 7, 881-888.
- Natarajan A.T. (2002). Chromosome aberrations: past, present and future. *Mutat Res*, 504, 3-16.
- Ramos A., Visozo A., Piloto J., Garcia A., Rodriguez C.A., Rivero R. (2003). Screening of antimutagenicity via antioxidant activity in Cuban medicinal plants. *J. Ethnopharmacol.*, 87(2-3), 241-6.
- Sakr S.A., El-Shenawy S.M., Ahmed M. Al-Shabka, A.M. (2012). Aqueous Fenugreek Seed Extract Ameliorates Adriamycin-Induced Cytotoxicity and Testicular Alterations in Albino Rats. *Reproductive Sciences*, 19(1), 70-80.
<https://doi.org/10.1177/1933719111413301>
- Salem N.I.S., Noshay M.M., Said A.A. (2017) Modulatory effect of curcumin against genotoxicity and oxidative stress induced by cisplatin and methotrexate in male mice. *Food and Chemical Toxicology*, 105, 370-376.
- Sehgal, A., Kumar M., Jaina M., Dhawan D.K. (2011). Combined effects of curcumin and piperine in ameliorating benzo(a)pyrene induced DNA damage. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11), 3002-3006.
- Stoper H., Müller O.S. (1997). Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: A mini review. *Toxicology in Vitro*, 11, 661-67.
- Taner G., Vardar D.Ö., Aydın S., Aytaç Z., Başaran A., Başaran N. (2017). Use of in vitro assays to assess the potential cytotoxic, genotoxic and antigenotoxic effects of vanillic and cinnamic acid. *Drug and Chemical Toxicology*, 40(2), 183-190.
- Topaktaş M., Rencüzoğulları E. (2010). Sitogenetik, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 87-91.
- Villasenor I.M., De Ocampo E.J. (1994). Clastogenicity of red pepper (*Capsicum frutescens L.*) extracts. *Mutat. Res.*, 312, 151-155.
- Villasenor I.M., De Ocampo E.J., Bremner J.B., 1995. Genotoxic acetamide(s) from *Capsicum frutescens* fruits. *Natural Prod. Lett.*, 6, 247-253.

- Vural N. (2005). Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara, 115-129.
- Wilson D.M., Thompson L.H. (2007). Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange. *Mutat Res*, 616, 11–23.
- Young R.R. (2002). Genetic toxicology, *Toxicology*, 173, 103-21.
- Zeiger E. (2004). History and rationale of genetic toxicology testing: an impersonal, and sometimes personal. *Environ Mol Mutagen*, 44, 363-71.
- Zhang L. Zhang H., Miao Y., Wu S., Ye H., Yuan Y. (2012). Protective effect of allicin against acrylamide-induced hepatocyte damage in vitro and in vivo. *Food and Chemical Toxicology*, 50(9), 3306-3312