



GENOTOKSİSİTE DEĞERLENDİRMESİNDE *IN VİTRO* KROMOZOM ANORMALLİKLERİ TESTİ (OECD TEST NO. 473): UYGULAMALAR, SINIRLILIKLAR VE DİJİTAL-OTOMATİK YAKLAŞIMLAR

Nur KORKMAZ^{1*}

¹Istanbul Kent University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Sciences, 34433, İstanbul, Türkiye

Özet: Genotoksisite, DNA'da ve/veya kromozomlarda çeşitli ajanlara maruziyet sonucunda oluşan hasarları kapsayan bir terimdir. Bu hasarların belirlenmesi ve genotoksik potansiyelin değerlendirilmesi genotoksisite testleri aracılığı ile gerçekleştirilmektedir. Kromozom anormallikleri (KA) testi, spontan olarak oluşan ya da genotoksik ajanlar tarafından indüklenen kromozom anormalliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir sitogenetik yöntemdir. Bu test, farklı hücre modellerine uygulanabilmektedir ve genom bütünlüğünün değerlendirilmesine ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır. Bu derlemenin amacı, OECD test kılavuzunda tanımlanan ve standardize edilmiş *in vitro* KA testinin (Test No. 473) genotoksisite değerlendirmesindeki yerini ve uygulama ile skorlama basamaklarındaki değişkenliğin sonuçların güvenilirliği ve yorumlanması açısından taşıdığı önemi literatür temelinde ele almaktır. Ayrıca, KA testinde kullanılan mevcut dijital/yarı otomatik sistem göz önünde bulundurularak, sitogenetik değerlendirme alanında araştırılan dijital ve otomasyon destekli yaklaşımların bu testte iş akışının iyileştirilmesi, değerlendirme tutarlılığının artırılması ve skorlama sürecinin desteklenmesine yönelik olası katkıları tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: *In vitro* kromozom anormallikleri testi, OECD Test No. 473, Genotoksisite, DNA hasarı, Kromozom anormallikleri, Otomatik görüntü analizi


***In Vitro* Chromosome Aberrations in Genotoxicity Assessment (OECD Test No. 473): Applications, Limitations, and Digital-Automated Approaches**

Abstract: Genotoxicity is a term that encompasses damage occurring in DNA and/or chromosomes as a result of exposure to various agents. The identification of such damage and the evaluation of genotoxic potential are carried out through genotoxicity tests. The chromosomal aberration (CA) test is a cytogenetic method used to assess chromosomal aberrations that arise spontaneously or are induced by genotoxic agents. This test can be applied to different cell models and provides important information regarding the evaluation of genome integrity. The aim of this review is to examine, based on the literature, the role of the *in vitro* CA test (Test No.473), as defined and standardized in the OECD test guideline, in genotoxicity assessment, as well as the importance of variability in the application and scoring steps for the reliability and interpretation of results. Furthermore, considering the current digital/semi-automated system used in the CA test, the potential contributions of digital and automation-supported approaches being researched in the field of cytogenetic evaluation to improving workflow, enhancing evaluation consistency, and supporting the scoring process in this test are discussed.

Keywords: *In vitro* chromosomal aberrations assay, OECD Test No. 473, Genotoxicity, DNA damage, Chromosome aberrations, Automatic image analysis

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Istanbul Kent University, Faculty of Dentistry, Department of Basic Sciences, 34433, İstanbul, Türkiye

E mail: nur.korkmaz@kent.edu.tr (N. KORKMAZ)

Nur KORKMAZ  <https://orcid.org/0000-0003-4969-2872>

Gönderi: 11 Ocak 2026

Kabul: 07 Mayıs 2026

Yayınlanma: 15 Mayıs 2026

Received: January 11, 2026

Accepted: May 07, 2026

Published: May 15, 2026

Cite as: Korkmaz, N. (2026). *In vitro* chromosome aberrations in genotoxicity assessment (OECD Test No. 473): Applications, limitations, and digital-automated approaches. *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 9(3), 1523-1530.

1. Giriş

Toksikoloji, kimyasal maddelerin canlı organizmalar üzerindeki zararlı etkilerini inceleyen ve bu maddelerin güvenli kullanımına ilişkin maruziyet sınırlarının belirlenmesini amaçlayan bir bilim dalıdır (Aytaç ve Ateş, 2019). Modern yaşamla birlikte ortaya çıkan sanayileşme, tarımsal kimyasalların kullanımı, ilaç ve kozmetik

ürünlerinin yaygınlaşması, insanları ve hayvanları artan şekilde çok sayıda ajana maruz bırakmaktadır. Bu maddelerin çoğu insan kaynaklıdır ve doğrudan ya da dolaylı olarak genotoksisiteye yol açabilmektedir. Genotoksisite, DNA'da meydana gelen mutasyonlar, kromozomal anormallikler ve gen ifadesinde meydana gelen bozulmalar gibi kalıcı değişikliklerle karakterizedir (Srivastava vd., 2016; Canedo ve Rocha, 2021; Timbrell ve



Barile, 2023). Bu hasarların uzun dönemdeki etkileri, kanser, kısırlık, gelişimsel bozukluklar, kronik rahatsızlıklar ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Choudhuri vd., 2021; Atalay ve Celep, 2024; Vahidi vd., 2024).

Genotoksik hasarın değerlendirilmesinde gerekli tüm sonlanım noktalarını inceleyebilen tek bir test sistemi bulunmamaktadır. Bu nedenle, farklı hasar tiplerini ölçebilen çeşitli test sistemleri geliştirilmiştir. Bu kapsamda mikronükleus testi, kromozom hasarı veya kromozom kaybına bağlı mikronükleus oluşumunu ortaya koyarken, komet testi DNA hasarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (Juntao vd., 2024; Kopp vd., 2024; Harshavarthini vd., 2025). Kromozom anormallikleri testi ise kromozom sayısı, yapısı ve dağılımındaki değişiklikleri doğrudan değerlendirme imkanı sunmaktadır (Jain vd., 2018). OECD'de (Test No. 473) tanımlanan standart kriterler doğrultusunda yürütülen KA testi, genotoksik etkinin kromozom düzeyinde belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (OECD, 2016).

Bu derlemede; OECD test kılavuzunda yer alan (Test No. 473) *in vitro* kromozom anormallikleri testinin tarihçesi, uygulamaları, protokol/değerlendirme farklılıklarının doğurabileceği çalışmalar arası sonuç değişkenliği güncel literatür temelinde ele alınmaktadır. Bununla birlikte, kılavuzda tanımlanan temel test yaklaşımından ayrı olarak, KA testinde kullanılan mevcut dijital/yarı otomatik sistem dikkate alınmakta; sitogenetik değerlendirme alanında araştırılan dijital ve otomasyon destekli yaklaşımların iş akışı, değerlendirme tutarlılığı ve skorlama süreçlerine yönelik olası katkıları tartışılmaktadır.

2. Tarihçe

Kromozom anormalliklerinin incelenmesine temel oluşturan sitogenetik çalışmalar, 20. yüzyılın ortalarında başlamıştır. Bu dönemde, insan hücrelerinin diploid kromozom sayısının belirlenmesiyle sitogenetiğin klinik ve araştırma temelleri atılmıştır. Kromozom anormalliklerinin çeşitli sendromlarla ilişkili olduğunun belirlenmesi sitogenetik bulguların klinik fenotiplerle ilişkilendirilmesini sağlamıştır. Bunu izleyen süreçte, genotoksik ajanların ve iyonize radyasyonun kromozom anormalliklerine etkisi araştırılmaya başlanmış; bantlama tekniklerinin geliştirilmesiyle kromozomların bireysel olarak tanımlanması mümkün hâle gelmiştir (Garcia-Sagredo, 2008; Balajee ve Hande, 2018; Săbău vd., 2025). Kromozom anormallikleri testinin düzenleyici toksikolojide standart bir yöntem olarak uygulanmasına ilişkin çerçeve OECD tarafından sunulmuştur. KA testi, genetik toksikoloji test kılavuzları serisinde yer alan Test No. 473 (*In Vitro* Mammalian Chromosomal Aberration Test) ile tanımlanmış ve standardize edilmiştir. Bu kılavuzda, KA testinin yürütülmesi ve sonuçların değerlendirilmesine ilişkin metodolojik bir çerçeve sunulmuştur. OECD, kimyasalların test edilmesine ilişkin kılavuzlarını bilimsel ilerlemeler, değişen düzenleyici

gereksinimler ve hayvan refahı ilkeleri doğrultusunda belirli aralıklarla gözden geçirmektedir. İlk kez 1983 yılında kabul edilen test kılavuzu, 1997 yılında revize edilmiş ve güncel hali 2016'da yayınlanmıştır (OECD, 2016).

3. Kromozom Anormallikleri Testi

3.1. Tanımı ve Genel Özellikleri

In vitro kromozom anormallikleri testi, kültüre edilmiş memeli somatik hücrelerinde kromozom veya kromatit tipindeki yapısal anormallikleri saptamaya yönelik bir genotoksikite yöntemidir. KA testi ile endoreduplikasyon ve poliploidi gibi sayısal anormallikler de kaydedilebilmektedir (OECD, 2016; Patel vd., 2025). Kromozom anormallikleri spontan olarak ya da çevresel ajanlara maruziyet sonucunda oluşabilmektedir (Yadav vd., 2024). Klasik bir sitogenetik yaklaşım olan kromozom anormallikleri testi, metafaz evresindeki hücrelerin mikroskopik değerlendirilmesine dayanmaktadır (Paniagua ve Jacobs, 2023; Arunachalam ve Sreeja, 2025).

3.2. Kullanım Alanları

Kromozom anormallikleri testi, kimyasalların, ilaç adaylarının, fiziksel etkenlerin ve çevresel maruziyetlerin genotoksikite potansiyelinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ayrıca, bu test ile doğuştan gelen gelişimsel bozuklukların altında yatan genetik mekanizmaların araştırılması ve klinik çalışmalarda kromozom anormalliklerinin saptanması da gerçekleştirilmektedir (Jain vd., 2018; Mosesso ve Cinelli, 2019; Paniagua ve Jacobs, 2023; Patel vd., 2025; Săbău vd., 2025).

3.3. Kullanılan Hücreler

In vitro kromozom anormallikleri testinde; Çin hamsteri over (CHO), Çin hamsteri akciğer (V79, CHL/IU) ve TK6 insan lenfoblastoid hücre hattı gibi çeşitli hücre hatları ya da insan veya diğer memelilerin periferik kan lenfositlerini içeren primer hücre kültürleri kullanılabilir. Çalışmada kullanılacak hücreyi seçerken, hücrenin kültürde büyüme yeteneği, karyotipin (kromozom sayısı dâhil) stabilitesi ve kromozom anormalliklerinin spontan görülme sıklığı parametrelerinin dikkate alınması gerekmektedir (OECD, 2016). Çin hamsteri hücre hatları ve insan kökenli hücre sistemleri, sahip oldukları sitogenetik özellikler ve kültür koşullarına uygunlukları nedeniyle genotoksikite çalışmalarında yaygın olarak tercih edilmektedir. OECD Test No. 473 kapsamında farklı memeli hücre sistemleri kullanılabilmesi belirtilmekle birlikte, kılavuz ve ilgili literatürde öne çıkan hücreler ile bunların temel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur (OECD, 2016; Luan ve Honma, 2022; Russell vd., 2023; Hemminki vd., 2025).

3.4. Testin Prensipleri

KA testi, kültür koşullarında gerçekleştirilen ve hücrelerin test maddesine maruz bırakılması, metafaz evresinde durdurulması, preparatların hazırlanması ve mikroskopik değerlendirme basamaklarını içeren bir yöntemdir. Testin uygulanmasında yer alan temel basamaklar ile sonuçları etkileyebilen yöntemsel unsurlar Tablo 2'de sunulmuştur

(Clare, 2011; OECD, 2016; Sharma, 2022; Paniagua ve Jacobs, 2023; Arunachalam ve Sreeja, 2025; Gu vd., 2025; Johannes ve Obe, 2025; Mosesso ve Cinelli, 2025).

3.5. Biyolojik Temel: Genom Bütünlüğü ve DNA Onarımı

Kromozom anormallikleri testinin biyolojik temeli, genom bütünlüğünün korunması ve DNA onarım mekanizmalarının etkinliği ile yakından ilişkilidir. Kromozom anormalliklerinin oluşumunda DNA çift zincir kırıkları kritik birincil lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Bu kırıklar, iyonlaştırıcı radyasyon gibi dış kaynaklı ajanlar tarafından oluşabilir ya da bir ajana maruz kalmadan hücresel süreçler sırasında kendiliğinden meydana gelebilir. Ek olarak, diğer DNA hasarlarının ve telomer kısalmasının da bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, DNA onarımındaki yetersizliğin, DNA hasarı sonrası hücresel yanıtın seyrini etkilebildiği ve karsinogenezin başlaması gibi olumsuz hücresel sonuçlara neden olabildiği bildirilmektedir (Wang vd., 2022; Hemminki vd., 2025).

3.6. Yapısal ve Sayısal Kromozom Anormalliklerinin Oluşumu

Genom bütünlüğündeki bozulmalar ve DNA onarım mekanizmalarındaki yetersizlikler, yapısal ve sayısal kromozom anormalliklerinin ortaya çıkışına neden olabilmektedir. Bu anormallikler içinde sayısal kromozom anormallikleri hızlı ve kesin bir şekilde tespit edilebilirken, yapısal kromozom anormallikleri çok daha karmaşık bir görünüm sergilemektedir. Bu anormalliklerin doğru tanımlanabilmesi için uzman değerlendiriciler önemli çaba harcamaktadır (Li vd., 2024).

Sayısal kromozom anormallikleri, mitozda meydana gelen kromozomların ayrılma hataları veya mitozun atlanması ile oluşmaktadır. Endoreplikasyon, iki S fazı arasında mitozun atlanması nedeniyle oluşan bir anormalliktir (Tan vd., 2018; Kou vd., 2020). Poliploidi ise, ikiden fazla tam kromozom seti içeren bir sayısal anormallik çeşididir. Bu anormallik, hücre bölünmesindeki başarısızlıklar ile

DNA veya doku hasarı gibi süreçler nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Darmasaputra vd., 2024; Morris vd., 2024). Yapısal kromozom anormallikleri, DNA'da meydana gelen hasarlar nedeniyle oluşmaktadır. Bu durum, kromozom veya kromatit düzeyinde oluşan kazanım ya da kayıpları içermektedir (Kou vd., 2020). Yapısal kromozomal yeniden düzenlemeler, genellikle genetik kararsızlığa yol açabilecek belirli genomik mimari özelliklerle ilgili farklı oluşum mekanizmalarından kaynaklanmaktadır. Bu yeniden düzenlenmelerin çoğu, DNA çift zincir kırığını takiben ya da replikasyon çatalının duraksaması/kırılması sonrasında devreye giren rekombinasyon, onarım veya replikasyon mekanizmalarından kaynaklanmaktadır (Burssted vd., 2022). Genotoksik hasar sonrası G1 ve S fazlarında DNA onarımının gerçekleşmemesi ya da yetersiz kalması, hücrelerin G2 fazına kromozom kırıklarının birikimiyle girmesine neden olur (Erenpreisa ve Cragg, 2001). G2/M DNA hasarı kontrol noktasından kaçan veya mitozun erken evrelerinde ortaya çıkan kromozom kırıkları, anafazda geride kalan DNA fragmanlarına yol açabilir. Bu fragmanlar ise hücrenin mitozdan çıkışı sırasında mikronükleus oluşumuna neden olabilir. Kromatin köprüleri ve mikronükleuslar, geniş çaplı kromozomal kararsızlığa yol açabilen ve genomik karmaşıklığa önemli ölçüde katkı sunan bir mutasyon kaskadının potansiyel tetikleyicileridir (Zompit ve Stucki, 2021). Genom yeniden düzenlenmesi, kırık oluşumuyla birlikte, iki sentromere sahip disentrik kromozomların oluşumuna da neden olabilmektedir (Stimpson vd., 2010; de Araújo Batistão vd., 2025). Kromozomal translokasyonlar, DNA çift zincir kırıklarının hatalı onarımı sonucu, homolog olmayan kromozomlara ait kırık uçların uygun olmayan biçimde birleştirilmesiyle ortaya çıkmaktadır (Canoy vd., 2022). Kromozomal yeniden düzenlemeler, doğal genomik karmaşıklıkları nedeniyle, sıklıkla gelişimsel gecikme, konjenital anormallikler ve kısırılık dahil üzere anormal fenotiplerle ilişkilendirilmektedir (Czakó vd., 2025).

Tablo 1. OECD Test No. 473 çerçevesinde yaygın olarak kullanılan hücreler ve temel özellikleri

Hücre	Hücre Türü	Kökeni ve Kullanım Gerekçesi
İnsan periferik kan lenfositleri	Primer hücre	İnsan kökenli olmaları ve bazal kromozom anormalliği düzeyinin düşük olması nedeniyle genotoksisite çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.
CHO, CHL-IU ve V79	Hücre hattı	Çin hamster kökenli bu hücreler, genotoksisite çalışmalarında az sayıda büyük kromozoma sahip olmaları ve nispeten stabil karyotip özellikleri nedeniyle kullanım ve analiz açısından avantaj sağlamaktadır
TK6	Hücre hattı	İnsan kökenli olması, kültüre edilmesinin görece kolay olması, kromozomal stabilite göstermesi ve p53 fonksiyonunu koruması nedeniyle genotoksisite çalışmalarında kullanılmaktadır.

Tablo 2. Kromozom anormallikleri testinde temel uygulama basamakları ve sonuçları etkileyebilen yöntemsel unsurlar

Parametre	Açıklama
Hücre seçimi	Hücrenin kültürde büyüme yeteneği, karyotip stabilitesi ve spontan kromozom anormallığı sıklığı değerlendirilmelidir
Lenfositlerin uyarılması	İnsan periferik kan lenfositleri kültür ortamında kullanılacaksa, bu hücrelerin doğal koşullarda bölünmemesi nedeniyle mitojenlerle (örn. fitohemaglutinin) uyarılması ve proliferasyonlarının sağlanması gerekmektedir
Test maddesine maruziyet ve metabolik aktivasyon	Kullanılan hücreler test maddesini metabolize etmeye yönelik yeterli metabolik aktivasyon kapasitesine sahip değilse, kültür ortamına metabolik aktivasyon sistemi (örn; S9 fraksiyonu) eklenir
Hücre bölünmesinin metafaz evresinde durdurulması	Kültür ortamına kolsemid veya benzeri bir madde eklenerek hücre bölünmesi metafaz evresinde durdurulur
Kültürün sonlandırılması ve preparat hazırlama	Hücreler hasat edildikten sonra hipotonik çözelti ile muamele edilerek şişirilir; ardından uygun fiksatif ile tespit edilir. Elde edilen hücre süspansiyonu lamlar üzerine yayılarak preparatlar hazırlanır, boyanır ve mikroskopik değerlendirmeye uygun hâle getirilir
Mikroskopik değerlendirme	Metafaz hücreleri mikroskop ile incelenir ve kromozom anormallikleri değerlendirilir
Sitotoksosite düzeyi	Testin, uygun sitotoksosite düzeyinde gerçekleştirilmesi sonuçların doğruluğu açısından önemlidir
Yeterli mitoz	Yeterli sayıda muamele edilmiş hücrenin mitoz evresine ulaşması, değerlendirilebilir metafazların elde edilmesi ve test sonuçlarının sağlıklı biçimde yorumlanabilmesi açısından önem taşımaktadır
Lenfositlerde sitotoksosite değerlendirmesi	Sitotoksosite, lenfosit kültüründe mitotik indeks analizi ile belirlenmektedir
Hücre hatlarında sitotoksosite değerlendirmesi	Hücre hatlarında popülasyon ikiye katlanması (Relative Population Doubling, RPD) veya hücre sayısı artışı (Relative Increase in Cell Count, RICC) parametreleriyle değerlendirilmektedir

3.7. Kromozom Anormallikleri Testinin Epidemiyolojik (Biyozileme) ve Toksikolojik Değerlendirmedeki Önemi

Yapısal ve sayısal kromozom anormalliklerinin oluşumuna ilişkin bilgiler, söz konusu değişimlerin biyozileme, epidemiyolojik araştırmalar ve toksikolojik değerlendirmelerde taşıdığı önemi ortaya koymaktadır. Bu kapsamda, KA testi biyozileme, epidemiyolojik araştırmalar ve toksikolojik risk değerlendirmelerinde yaygın olarak kullanılan genotoksosite testlerinden biridir. Çevresel epidemiyolojide de maruziyet değerlendirmesi için biyozileme temelli çalışmalar önemli ölçüde artmıştır. Bu test ile belirlenen kromozom anormallikleri, genotoksik etkenlere maruziyetin biyolojik etkilerini yansıtan sonlanım noktaları arasında yer almaktadır (Calafat, 2016; OECD, 2016; Luan ve Honma, 2022). Test, farklı hücre sistemlerinde uygulanabilmekle birlikte, popülasyon temelli insan biyozileme ve epidemiyolojik literatürün önemli bir bölümü periferik kan lenfositlerine dayandığından, bu bölüm lenfosit temelli çalışmalar üzerinden sunulmuştur (Bonassi vd., 2008; OECD, 2016; Ghelli vd., 2021; Hemminki vd., 2025).

Literatürde, periferik kan lenfositlerinde saptanan kromozom anormallikleri, uzun dönem sağlık sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, dolaşımdaki periferik kan lenfositlerinden elde edilen insan örneklerinde, kromozom anormallığı artışı ile artmış kanser riski arasında ilişki olduğunu

göstermektedir. Uzun dönemli gerçekleştirilen takip çalışmalarında, kromozom anormalliklerinin kanserden kurtulan bireylerde ikincil kanser gelişimi açısından erken biyobelirteçler olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Bu yönüyle kromozom anormallikleri testi, mevcut genetik hasarın belirlenmesinin yanı sıra ilerleyen dönemlerde ortaya çıkabilecek klinik sonuçlara ilişkin risk öngörüsünü de yansıtabilmektedir (Bonassi vd., 2008; Farkas vd., 2021; Deora vd., 2025; Ramos vd., 2025).

Kromozom anormallikleri testi, çevresel ve mesleki maruziyetin organizma düzeyindeki genotoksik etkilerini yansıtmaktadır. Sağlıklı bireylerden elde edilen lenfositlerde spesifik olmayan yapısal kromozom anormallikleri düşük sıklıkta görülmektedir. Buna karşın, genotoksik ajanlara çevresel veya mesleki maruziyet sonrasında bu sıklığın anlamlı düzeyde arttığı bildirilmektedir. Düşük doz iyonlaştırıcı radyasyona mesleki maruziyetin, izin verilen sınırların altında dahi periferik kan lenfositlerinde kromozom anormalliklerinde anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir. Kromozom anormallikleri, bu özellikler ile maruziyet-etki ilişkisini yansıtan biyolojik göstergeler olarak değerlendirilmektedir (OECD, 2016; Kim vd., 2022; Ellwanger vd., 2023; Hemminki vd., 2025; Karim, 2025). Ayrıca, bireyler arasındaki DNA onarım kapasitesi farklılıklarının genotoksik ajanlara maruziyet sonrası kromozom hasarının düzeyini etkileyebileceği

bildirilmektedir. Bu nedenle, genotoksik ajanlara karşı bireysel duyarlılığın değerlendirilmesinde kromozom anormalliklerinin biyobelirteç olarak kullanılmasının önemi vurgulanmaktadır. KA testi, sağladığı bu özellikler ile hem popülasyon düzeyinde risk değerlendirmelerine hem de bireyselleştirilmiş toksikolojik analizlere önemli katkılar sunmaktadır (Ghelli vd., 2021; Niazi vd., 2021; Zhai vd., 2025).

3.8. Sınırlılıklar, Standardizasyon Sorunları, Dijital-Otomatik Yaklaşımlar ve Gelecek Perspektifi

KA testinin sonuçları, uygulama ve değerlendirme basamaklarına duyarlıdır. Bu nedenle, sonuçların güvenilirliği ve çalışmalar arası karşılaştırılabilirliği büyük ölçüde preparat kalitesi, maruziyet koşullarının tutarlılığı ve skorlama sürecinin standardizasyonuna bağlıdır. Özellikle metafaz evresinde yüksek kaliteli kromozom yaymalarının elde edilmesi uygulamada kritiktir ve teknik açıdan zorlayıcı bir basamaktır (OECD, 2016; Paniagua ve Jacobs, 2023). Anormalliklerin değerlendirilmesinin büyük ölçüde manuel mikroskopik incelemeye dayanması, analiz sürecini zaman alıcı hâle getirebilmekte ve değerlendiriciler arasında skorlama farklılıklarına yol açabilmektedir (Kang vd., 2024). Buna ek olarak, skorlama kılavuzlarının yetersizliği ve hücrelerin genotoksik ajanlarla muamelesine ilişkin yöntemlerdeki farklılıklar, çalışmaların sonuçları arasında değişkenliğe yol açabilmektedir (Paniagua ve Jacobs, 2023). Öte yandan, doz-yanıt ilişkileri oluşturulurken donörler arası yanıt farklılıklarının da görülebildiği rapor edilmiştir (Oh vd., 2025). Bu çerçevede, OECD Test No. 473'te tanımlanan temel adımların tutarlı biçimde yürütülmesi, sonuçların laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliği açısından önem taşımaktadır (OECD, 2016).

Literatürde, sonuçların değişkenliğini azaltmaya yönelik görüntü edinimi ve skorlama basamaklarına odaklanan dijitalleşme ve otomatikleştirme çalışmaları öne çıkmaktadır. Görüntü edinimi ve ön tarama basamaklarında otomatik lam tarayıcı sistemler kullanılabilirlikle birlikte, nihai değerlendirme ve skorlama çoğunlukla uzman doğrulaması gerektirmektedir. Bu bağlamda, *in vitro* kromozom anormallığı testinde kullanılan yarı otomatik sistemler; metafaz tespiti/tanımlama, görüntü edinimi, haritalama gibi iş akışı basamaklarında yazılım ve dijital görüntü analizi desteği sağlamaktadır. Bununla birlikte, yarı otomatik sistemlerde nihai değerlendirmenin uzman doğrulamasına dayanması, uzman bağımlılığını tamamen ortadan kaldırmamaktadır (Roemer vd., 2015; Miller vd., 2025). Bu sınırlılıkların aşılmasına yönelik olarak, ilişkili sitogenetik ve görüntü analizi alanlarında derin öğrenme temelli dijital görüntü analizi sistemleri geliştirilmektedir. Bu kapsamda, kromozom görüntülerinin tanınmasına yönelik gelişmiş dijital görüntü analizi sistemleri, etiketlenmiş veri tabanları ve nesne tespiti temelli derin öğrenme yaklaşımlar oluşturulmuş; analiz edilebilir metafaz tespiti, kromozom tanıma, kromozom sayımı ve anormal kromozomların saptanması gibi görevlerde

başarılı performans sonuçları bildirilmiştir (Tseng vd., 2023; Kang vd., 2024; Turkmen, 2024). Klinik karyotipleme bağlamında geliştirilen derin öğrenme tabanlı sistemlerin de kromozom tanıma ve sınıflandırma basamaklarında yüksek performans sunduğu rapor edilmektedir (Xia vd., 2023; Yang vd., 2023). Uygun doğrulama ve uyarılma süreçleriyle desteklenmeleri hâlinde, bu sistemler kromozom anormallığı testinde hâlihazırda dijital destek bulunan iş akışı basamaklarının daha tutarlı, hızlı ve karşılaştırılabilir biçimde yürütülmesine katkı sunabilir. Bununla birlikte, bu sistemlerin kromozom anormallığı testinde kullanılabilir hâle gelmesi, yalnızca mevcut iş akışına entegre edilmelerine değil, aynı zamanda kendi içlerinde de performans ölçütleri, karar eşikleri, eğitim veri setleri ve raporlama çerçeveleri bakımından standardize edilmelerine bağlıdır. Farklı algoritmik yaklaşımlar ve yazılım altyapıları arasında oluşabilecek değişkenliğin sınırlandırılması, bu araçların laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirlik ve güvenilirlik açısından temel bir gereklilik oluşturmaktadır. Bu tür dijital ve otomatik yaklaşımların farklı merkezlerde tutarlı biçimde uygulanabilmesi için, çok merkezli doğrulama çalışmalarının genişletilmesi; ortak performans ölçütlerinin ve standardize raporlama çerçevelerinin geliştirilmesi gerekmektedir (Tseng vd., 2023; Jacobs vd., 2024; Kang vd., 2024; Turkmen, 2024; Rosenblum vd., 2025). Bununla birlikte, mevcut sistemlerin çoğunun hâlen kullanıcı tarafından düzeltme ve nihai uzman yorumunu gerektirmesi, otomatik karyotipleme yaklaşımlarının büyük ölçüde metafaz görüntüsü seçimi ve kromozom sınıflandırması gibi basamaklarda yoğunlaşması ve güncel uygulamaların henüz gelişme/doğrulama sürecinde bulunması, bu potansiyelin dikkatli ve kademeli biçimde değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır (Roemer vd., 2015; Arora ve Dhir, 2016; Wang vd., 2009; Chebly, 2024; Rosenblum vd., 2025). Öte yandan, klinik sitogenetikte yapay zekâ güdümlü karyotiplemeye ilişkin derleme bulguları, kromozomların tanımlanması ve yerleştirilmesi gibi emek yoğun adımlarda yüksek doğruluk ile belirgin zaman kazanımına işaret etmektedir. Derin sinir ağlarının sürekli öğrenimi ve ek klinik/laboratuvar/veritabanı bilgilerinin entegrasyonu ile ilerlemeler sürdükçe, uygulamaya ilişkin mesleki rehberliğin güncellenmesi gereksiniminin doğabileceği; bu nedenle yapay zekâ güdümlü karyotiplemenin klinik yorumlamayı devralan bir yaklaşım olarak değil, doğrulama süreçleriyle birlikte yorumlamayı destekleyen bir karar-destek aracı olarak konumlandırılması gerektiği vurgulanmaktadır (Rosenblum vd., 2025). Bununla birlikte, mevcut literatür sitogenetik analizde uzman yorumundan tamamen bağımsız, yerleşik bir tam otomasyon düzeyine henüz ulaşamadığını göstermektedir (Chebly, 2024; Rosenblum vd., 2025). Ayrıca, bu tür sistemlerin daha geniş ölçekte uygulamaya entegrasyonunda veri gizliliği, veri depolama, hasta mahremiyeti ve genetik verilerin korunmasına ilişkin etik ve düzenleyici gerekliliklerin de

dikkate alınması gerekmektedir. Bu alanda sağlanacak metodolojik gelişmeler, doğrulama çalışmaları ve standardizasyon çabaları, gelecekte kromozom anormalliği testinde daha tutarlı, tekrarlanabilir ve verimli analiz süreçlerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Chebly, 2024; Farhud ve Zokaei, 2021; Price ve Cohen, 2019).

4. Sonuç

Sanayileşme ile birlikte artan kimyasal ve fiziksel etken maruziyetleri, kanser insidansındaki yükselişe paralel olarak biyoizleme, genotoksisite ve klinik çalışmaların önemini artırmaktadır. *In vitro* kromozom anormallikleri testi, genotoksik ajanların kromozom düzeyinde oluşturabileceği hasarın belirlenmesinde kullanılan bir genotoksisite yöntemidir. KA testinde saptanan anormallikler, farklı biyolojik süreçlerin yansıması olarak ortaya çıkabilmekte ve genotoksik ajanın olası etki mekanizmasına ilişkin değerli ipuçları sunabilmektedir. KA testinin temel adımları OECD kılavuzunda (Test No. 473) tanımlanmış ve standartlaştırılmıştır. Buna karşın hücre modeli seçimi, genotoksik ajanlarla muameleye ilişkin farklılıklar ve skorlamada gözlemci etkisi gibi değişkenler, sonuçların merkezler arasında karşılaştırılabilirliğini etkileyebilmektedir. Bu nedenle, bu noktaların açık biçimde raporlanması ve testin tutarlı biçimde yürütülmesi, sonuçların güvenilirliği ve karşılaştırılabilirliği açısından önem taşımaktadır. Kromozom anormalliği testinde yarı otomatik sistemler belirli iş akışı basamaklarında kullanılmaktadır. Buna karşılık, ilişkili sitogenetik ve görüntü analizi alanlarında geliştirilen dijital-otomatik yaklaşımların, uygun doğrulama ve uyarılma süreçleriyle desteklenmeleri hâlinde, gelecekte mevcut iş akışının desteklenmesine katkı sunma potansiyeli bulunmaktadır. Bu yaklaşımların daha geniş ölçekte kullanılabilmesi için çok merkezli doğrulama çalışmalarının yürütülmesi, ortak performans ölçütlerinin belirlenmesi ve standardize raporlama çerçevelerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Katkı Oranı Beyanı

Yazarın katkı yüzdeleri aşağıda verilmiştir. Yazar makaleyi incelemiş ve onaylamıştır.

	N.K.
K	100
T	100
Y	100
KT	100
YZ	100
KI	100
GR	100

K= kavram, T= tasarım, Y= yönetim, KT= kaynak tarama, YZ= yazım, KI= kritik inceleme, GR= gönderim ve revizyon.

Çatışma Beyanı

Yazar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Arora, T., & Dhir, R. (2016). A review of metaphase chromosome image selection techniques for automatic karyotype generation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 54(8), 1147-1157.
- Arunachalam, K., & Sreeja, P. S. (2025). Treatment and cell collection for chromosomal aberration test. In *Advanced cell and molecular techniques: Protocols for in vitro and in vivo studies* (pp. 259-264). Springer.
- Atalay, E. Ç., & Celep, A. G. S. (2024). Gıda katkı maddeleri ve genetik etkileri. *Gıda*, 49(1), 1-24. <https://doi.org/10.15237/gida.GD23078>
- Aytaç, N., & Ateş, E. (2019). Toksikoloji. *Türkiye Klinikleri Public Health-Special Topic*, 5(3), 15-19.
- Balajee, A. S., & Hande, M. P. (2018). History and evolution of cytogenetic techniques: Current and future applications in basic and clinical research. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.08.008>
- Bonassi, S., Norppa, H., Ceppi, M., Strömberg, U., Vermeulen, R., Znaor, A., & Boffetta, P. (2008). Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: Results from a pooled cohort study of 22 358 subjects in 11 countries. *Carcinogenesis*, 29(6), 1178-1183. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn075>
- Bursted, B., Zamariolli, M., Bellucco, F. T., & Melaragno, M. I. (2022). Mechanisms of structural chromosomal rearrangement formation. *Molecular Cytogenetics*, 15(1), Article 23. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00599-4>
- Calafat, A. M. (2016). Contemporary issues in exposure assessment using biomonitoring. *Current Epidemiology Reports*, 3(2), 145-153. <https://doi.org/10.1007/s40471-016-0075-y>
- Canedo, A., & Rocha, T. L. (2021). Zebrafish (*Danio rerio*) using as model for genotoxicity and DNA repair assessments: Historical review, current status and trends. *Science of the Total Environment*, 762, Article 144084. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144084>
- Canoy, R. J., Shmakova, A., Karpukhina, A., Shepelev, M., Germini, D., & Vassetzky, Y. (2022). Factors that affect the formation of chromosomal translocations in cells. *Cancers*, 14(20), Article 5110. <https://doi.org/10.3390/cancers14205110>
- Chebly, A. (2024). Cancer cytogenetics in the era of artificial intelligence: Shaping the future of chromosome analysis. *Future Oncology*, 20(31), 2303-2305. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2385296>
- Choudhuri, S., Kaur, T., Jain, S., Sharma, C., & Asthana, S. (2021). A review on genotoxicity in connection to infertility and cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 345, Article 109531. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109531>
- Clare, G. (2011). The in vitro mammalian chromosome aberration test. In J. M. Parry & E. M. Parry (Eds.), *Genetic toxicology: Principles and methods* (pp. 69-91). Springer.
- Czakó, M., Szabó, A., Till, Á., Zsigmond, A., & Hadzsiev, K. (2025). Uncovering rare structural chromosomal rearrangements: Insights from molecular cytogenetics. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(18), Article 8886. <https://doi.org/10.3390/ijms26188886>
- Darmasaputra, G. S., van Rijnberk, L. M., & Galli, M. (2024). Functional consequences of somatic polyploidy in

- development. *Development*, 151(5), Article dev202392. <https://doi.org/10.1242/dev.202392>
- de Araújo Batistão, H. K., Oliveira-Silva, J. M., de Oliveira, V. B., de Araújo Batistão, I. I., & Gamero, A. M. C. (2025). Quantitative and qualitative methods for measuring chromosomal instability in tumor cells. *Cancer Genetics*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2025.11.008>
- Deora, G., Sambyal, V., Guleria, K., Kaur, J., Uppal, M. S., Sudan, M., & Uppal, M. S. (2025). Assessment of chromosomal aberrations and s-phase fraction in patients with esophageal cancer. *Cureus*, 17(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.84204>
- Ellwanger, J. H., Kulmann-Leal, B., Ziliotto, M., & Chies, J. A. B. (2023). HIV infection, chromosome instability, and micronucleus formation. *Viruses*, 15(1), Article 155. <https://doi.org/10.3390/v15010155>
- Erenpreisa, J., & Cragg, M. S. (2001). Mitotic death: A mechanism of survival? A review. *Cancer Cell International*, 1(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1475-2867-1-1>
- Farhud, D. D., & Zokaei, S. (2021). Ethical issues of artificial intelligence in medicine and healthcare. *Iranian Journal of Public Health*, 50(11), i-v.
- Farkas, G., Kocsis, Z. S., Székely, G., Dobozi, M., Kenessey, I., Polgár, C., & Jurányi, Z. (2021). Smoking, chromosomal aberrations, and cancer incidence in healthy subjects. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 867, Article 503373. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2021.503373>
- Garcia-Sagredo, J. M. (2008). Fifty years of cytogenetics: A parallel view of the evolution of cytogenetics and genotoxicology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1779(6-7), 363-375. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2008.05.003>
- Ghelli, F., Cocchi, E., Buglisi, M., Squillacioti, G., Bellisario, V., Bono, R., & Santovito, A. (2021). The role of phase I, phase II, and DNA-repair gene polymorphisms in the damage induced by formaldehyde in pathologists. *Scientific Reports*, 11(1), Article 10507. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90054-z>
- Gu, X., Xu, Y., Liu, N., Li, K., Wang, X., Zhang, J., & Yang, C. (2025). The genetic and embryo-fetal developmental toxicity profile of the novel transgelin agonist deg-AZM: Ames, micronucleus, chromosomal aberration, and rat efd studies. *Biomedicines*, 13(11), Article 2600. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112600>
- Harshavarthini, M., Campal, E. I., Singh, S., Poojary, N., Xavier, M., Rasal, K. D., & Nagpure, N. S. (2025). An economical and rapid method of comet assay and micronucleus cytome assay for genotoxicity biomonitoring using clam, *Gafrarium divaricatum* (Gmelin, 1791). *DNA Repair*, Article 103870. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2025.103870>
- Hemminki, K., Niazi, Y., Vodickova, L., Vodicka, P., & Försti, A. (2025). Genetic and environmental associations of nonspecific chromosomal aberrations. *Mutagenesis*, 40(1), 30-38. <https://doi.org/10.1093/mutage/geae006>
- Jacobs, M. N., Hoffmann, S., Hollnagel, H. M., Kern, P., Kolle, S. N., Natsch, A., & Landsiedel, R. (2024). Avoiding a reproducibility crisis in regulatory toxicology—on the fundamental role of ring trials. *Archives of Toxicology*, 98(7), 2047-2063. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03736-z>
- Jain, A. K., Singh, D., Dubey, K., Maurya, R., & Pandey, A. K. (2018). Chapter four - chromosomal aberrations. In A. Kumar, V. N. Dobrovolsky, A. Shawan, & R. Shanker (Eds.), *Mutagenicity: Assays and applications* (pp. 69-92). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809252-1.00004-3>
- Johannes, C., & Obe, G. (2025). Chromosomal aberration test in human lymphocytes. In A. Dhawan & M. Bajpaye (Eds.), *Genotoxicity assessment: Methods and protocols* (pp. 157-170). Springer.
- Juntao, L., Wenxue, L., Guangyu, Y., Xudong, L., Runxuan, Z., Bo, Z., & Wei, Z. (2024). Lanthanum nitrate demonstrated no genotoxicity in the conducted tests. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 151, Article 105670. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2024.105670>
- Kang, S., Han, J., Lee, I., Joo, H., Chung, Y., & Yang, S. (2024). Chromosome analysis method based on deep learning: Counting chromosomes and detecting abnormal chromosomes. *Biomedical Signal Processing and Control*, 91, Article 105891. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2023.105891>
- Karim, K. J. (2025). Cytogenetic monitoring of residents living near a petroleum refinery and steel factory in Erbil, Iraq. *Journal of Applied Toxicology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jat.70039>
- Kim, Y. J., Lee, J. W., Cho, Y. H., Choi, Y. J., Lee, Y., & Chung, H. W. (2022). Chromosome damage in relation to recent radiation exposure and radiation quality in nuclear power plant workers. *Toxics*, 10(2), Article 94. <https://doi.org/10.3390/toxics10020094>
- Kopp, B., Khawam, A., Di Perna, K., Lenart, D., Vinette, M., Silva, R., & Hamel, A. (2024). Liver-on-chip model and application in predictive genotoxicity and mutagenicity of drugs. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 896, Article 503762. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2024.503762>
- Kou, F., Wu, L., Ren, X., & Yang, L. (2020). Chromosome abnormalities: New insights into their clinical significance in cancer. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 17, 562-570. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2020.05.010>
- Li, J., Fu, F., Wei, R., Sun, Y., Lai, Z., Song, N., & Yang, Y. (2024). Chromosomal structural abnormality diagnosis by homologous similarity. In *Proceedings of the 30th ACM SIGKDD Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* (pp. 5317-5328). <https://doi.org/10.1145/3637528.3671642>
- Luan, Y., & Honma, M. (2022). Genotoxicity testing and recent advances. *Genome Instability & Disease*, 3(1), 1-21. <https://doi.org/10.1007/s42764-021-00058-7>
- Miller, C., Thurston, J., & Cohen, N. (2025). Incorporating automation in a cytogenetics laboratory: Three practitioners' perspectives on benefits and limitations. *Molecular Cytogenetics*, 18(1), Article 12. <https://doi.org/10.1186/s13039-025-00716-5>
- Morris, J. P., Baslan, T., Soltis, D. E., Soltis, P. S., & Fox, D. T. (2024). Integrating the study of polyploidy across organisms, tissues, and disease. *Annual Review of Genetics*, 58(1), 297-321. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111523-102555>
- Mosso, P., & Cinelli, S. (2025). In vitro cytogenetic assays: Chromosomal aberrations and micronucleus tests. In A. Dhawan & M. Bajpaye (Eds.), *Genotoxicity assessment: Methods and protocols* (pp. 109-137). Springer.
- Niazi, Y., Thomsen, H., Smolkova, B., Vodickova, L., Vodenkova, S., Kroupa, M., & Försti, A. (2021). DNA repair gene polymorphisms and chromosomal aberrations in exposed populations. *Frontiers in Genetics*, 12, Article 691947. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.691947>
- OECD. (2016). *Test No. 473: In vitro mammalian chromosomal aberration test*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/9789264264649-en>
- Oh, S. J., Jeong, M. H., Kang, Y. R., Lee, C. G., Kim, H., Kye, Y. U., & Jo, W. S. (2025). Automated system for establishing standard radiation dose-response curves and dose estimation for the Korean population. *Scientific Reports*, 15(1), Article 10639. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94678-8>

- Paniagua, I., & Jacobs, J. J. (2023). Quantification of chromosomal aberrations in mammalian cells. *Bio-Protocol*, 13(16), Article e4739. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.4739>
- Patel, S. N., Kajavadara, C. K., Shukla, R. M., Valani, D. T., Bhatt, L. K., Sundar, R., & Jain, M. R. (2025). Evaluating solvent safety in chromosome aberration assays for genetic toxicology. *Journal of Applied Toxicology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jat.4894>
- Price, W. N., & Cohen, I. G. (2019). Privacy in the age of medical big data. *Nature Medicine*, 25(1), 37–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0272-7>
- Ramos, S., Molina, B., Navarrete-Meneses, M. D. P., Cervantes-Barragan, D. E., Lozano, V., & Frias, S. (2025). Unclassified chromosomal abnormalities as an indicator of genomic damage in survivors of Hodgkin's lymphoma. *Cancers*, 17(15), Article 2437. <https://doi.org/10.3390/cancers17152437>
- Roemer, E., Zenzen, V., Conroy, L. L., Luedemann, K., Dempsey, R., Schunck, C., & Sticken, E. T. (2015). Automation of the in vitro micronucleus and chromosome aberration assay for the assessment of the genotoxicity of the particulate and gas-vapor phase of cigarette smoke. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 25(4), 320–333. <https://doi.org/10.3109/15376516.2015.1037413>
- Rosenblum, L. S., Holmes, J., & Taghiyev, A. F. (2025). The emergence of artificial intelligence-guided karyotyping: A review and reflection. *Genes*, 16(6), Article 685. <https://doi.org/10.3390/genes16060685>
- Russell, G., Thomas, A. D., Nenov, A., Mannings, G., & Hancock, J. T. (2023). The therapeutic potential of oxyhydrogen gas in oncology: A study on Epstein-Barr virus-immortalised B-lymphoblastoid (TK6) cells. *Hydrogen*, 4(4), 746–759. <https://doi.org/10.3390/hydrogen4040047>
- Săbău, I. D., Bohlîţea, L. C., Varlas, V., Gheorghe, A. S., Riza, M., Suci, N., & Ceaşu, I. (2025). The evolution of prenatal whole exome sequencing: From cytogenetics to precision medicine. *Archive of Clinical Cases*, 12(2), Article 80. <https://doi.org/10.22551/2025.47.1202.10318>
- Sharma, N. K. (2022). Modulation of radiation and mitomycin C induced chromosomal aberrations by apigenin in human lymphocytes in vitro. *Current Overview on Disease and Health Research*, 3, 60–78.
- Srivastava, R., Mishra, N., Singh, U. M., & Srivastava, R. (2016). Genotoxicity: Mechanisms and its impact on human diseases. *Octa Journal of Biosciences*, 4(1), 4–10.
- Stimpson, K. M., Song, I. Y., Jauch, A., Holtgreve-Grez, H., Hayden, K. E., Bridger, J. M., & Sullivan, B. A. (2010). Telomere disruption results in non-random formation of de novo dicentric chromosomes involving acrocentric human chromosomes. *PLoS Genetics*, 6(8), Article e1001061. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001061>
- Tan, Z., Chu, D. Z. V., Chan, Y. J. A., Lu, Y. E., & Rancati, G. (2018). Mammalian cells undergo endoreduplication in response to lactic acidosis. *Scientific Reports*, 8(1), Article 2890. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20186-7>
- Timbrell, J., & Barile, F. A. (2023). *Introduction to toxicology* (4. bs.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003188575>
- Tseng, J. J., Lu, C. H., Li, J. Z., Lai, H. Y., Chen, M. H., Cheng, F. Y., & Kuo, C. E. (2023). An open dataset of annotated metaphase cell images for chromosome identification. *Scientific Data*, 10(1), Article 104. <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02003-7>
- Turkmen, H. I. (2024). A novel two-staged deep learning based workflow for analyzable metaphase detection. *Multimedia Tools and Applications*, 83(17), 52305–52333. <https://doi.org/10.1007/s11042-023-17509-w>
- Vahidi, S., Agah, S., Mirzajani, E., Asghari Gharakhyli, E., Norollahi, S. E., Rahbar Taramsari, M., & Samadani, A. A. (2024). microRNAs, oxidative stress, and genotoxicity as the main inducers in the pathobiology of cancer development. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 45(2), 55–73. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2023-0050>
- Wang, T. S., Ruchirawat, M., Narasumrit, P., Xia, Z. L., & Au, W. W. (2022). Lymphocyte-based challenge DNA-repair assays for personalized health risk assessment. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 790, Article 108427. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2022.108427>
- Wang, X., Zheng, B., Li, S., Mulvihill, J. J., Wood, M. C., & Liu, H. (2009). Automated classification of metaphase chromosomes: Optimization of an adaptive computerized scheme. *Journal of Biomedical Informatics*, 42(1), 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.006>
- Xia, C., Wang, J., Qin, Y., Wen, J., Liu, Z., Song, N., & Yang, J. (2023). KaryoNet: Chromosome recognition with end-to-end combinatorial optimization network. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 42(10), 2899–2911. <https://doi.org/10.1109/TMI.2023.3267566>
- Yadav, V., Fuentes, J. L., Krishnan, A., Singh, N., & Vohora, D. (2024). Guidance for the use and interpretation of assays for monitoring anti-genotoxicity. *Life Sciences*, 337, Article 122341. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122341>
- Yang, C., Li, T., Dong, Q., & Zhao, Y. (2023). Chromosome classification via deep learning and its application to patients with structural abnormalities of chromosomes. *Medical Engineering & Physics*, 121, Article 104064. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2023.104064>
- Zhai, T., Mazzucato, P., Ricciardi, C., Christiani, D. C., Liang, L., Samson, L. D., & Nagel, Z. D. (2025). Comprehensive measurement of inter-individual variation in DNA repair capacity in healthy individuals. *Advanced Science*, Article e13893. <https://doi.org/10.1002/advs.202513893>
- Zompit, M. D. M., & Stucki, M. (2021). Mechanisms of genome stability maintenance during cell division. *DNA Repair*, 108, Article 103215. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103215>