

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE SİSPLATİN VE VALPROİK
ASİT'İN İNDÜKLEDİĞİ GENOTOKSİSİTEYE KARŞI KUDRET
NARI'NIN (*MOMORDICA CHARANTIA L.*) ETKİSİ**

Çağla ERSÖZ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALTUN ÇOLAK

**BİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**ERZİNCAN
2019**

Her Hakkı Saklıdır.

Kabul ve Onay Sayfası

Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALTUN ÇOLAK danışmanlığında, Çağla ERSÖZ tarafından hazırlanan bu çalışma 02.09.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan : Doç. Dr. Sevgi SEVSAY

İmza:

Üye : Doç. Dr. Arif AYAR

İmza:

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALTUN ÇOLAK

İmza:

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun 11. / 09. / 2019 tarih ve 37/6..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Mustafa Fatih ERTUGAY
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk Sayfası

“*Drosophila melanogaster*’de Sisplatin ve Valproik Asit’in İndüklediği Genotoksisiteye Karşı Kudret Narı’nın (*Momordica charantia* L.) Etkisi” isimli “Yüksek Lisans” tezim tarafımda intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 02/09/2019


imza
Çağla ERSÖZ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

***DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE SİSPLATİN VE VALPROİK ASİT'İN İNDÜKLEDİĞİ GENOTOKSİSİTEYE KARŞI KUDRET NARI' NIN (*MOMORDICA CHARANTIA L.*) ETKİSİ**

Çağla ERSÖZ

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALTUN ÇOLAK

Kanser, genetik ve çevresel koşulların etkisiyle hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan kompleks bir hastalıktır. Standart olarak uygulanan kanser tedavi yöntemlerinden kemoterapide, kanser hücrelerini öldürmek için kullanılan sitotoksik antineoplastik ajanlar başlıdendir. Bununla birlikte, antikonvülsan kullanan hastalar antineoplastik bir ajanı da kullanmayı gerektiren kanser tedavi sürecine girebilmektedir. Antineoplastiklerin toksik etkisinin, birlikte uzun süreli kullanılan antiepileptiklerle daha çok arttığı bilinmektedir. Kanser gibi birçok hastalığın tedavisinde çeşitli bitkilere ait etken maddeler kullanılmaktadır. Bu çalışmanın ilk aşamasında, 0,05 mM sisplatin (CP) ve valproik asit (VPA) ile 1,25; 2,5 ve 5 mg/mL dozlarında kudret narı (*Momordica charantia*, MC) bitkisine ait çekirdek ve meyve ekstraları uygulanan *Drosophila melanogaster* bireylerinin hayatta kalış oranları belirlenmiştir. İkinci aşamada ise, aynı dozlarda antineoplastik ve antikonvülsan ile MC bitkisine ait ekstralara maruz kalan 72±4 saatlik transheterozigot larvalarda Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART) ile genotoksik/antigenotoksik etkiler saptanmıştır. Sonuç olarak, yalnızca kimyasal ajan uygulanan gruplar ile kimyasal ajanlarla birlikte bitki ekstralarının uygulandığı deney grupları arasında gözlenen somatik mutasyon ve rekombinasyon oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,05$).

2019, 88 Sayfa

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*, Genotoksisite, *Momordica charantia*, Sisplatin, Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi, Valproik Asit

ABSTRACT

Master Thesis

EFFECT OF BITTER MELON (*MOMORDICA CHARANTIA* L.) AGAINST CISPLATIN AND VALPROIC ACID INDUCED GENOTOXICITY IN *DROSOPHILA* *MELANOGASTER*

Çağla ERSÖZ

Erzincan Binali Yıldırım University
Institute of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Deniz ALTUN ÇOLAK

Cancer is a complex disease that is caused by uncontrolled division and proliferation of cells under the influence of genetic and environmental conditions. Cytotoxic antineoplastic agents are the mainstay in order to kill cancer cells in chemotherapy methods used as a standard in cancer treatment. However, patients taking anticonvulsants may also undergo cancer treatment which requires the use of an antineoplastic agent. It is known that the toxic effect of antineoplastics increases during a long time with using antiepileptics. The active substances of various plants have been used in the treatment of many diseases especially cancer. In the first stage of this study, survival rates were determined in *Drosophila melanogaster* individuals treated with 0,05 mM cisplatin (CP) and valproic acid (VPA), and 1,25; 2,5 and 5 mg/mL doses of bitter melon (*Momordica charantia*, MC) seed and fruit extracts. In the second stage, genotoxic/antigenotoxic effects were determined by Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) on 72±4 hours of transheterozygote larvae exposed to the same doses of antineoplastic, anticonvulsant and MC plant extracts. As a result, it was observed that the rates of somatic mutation and recombination between the groups treated with only chemical agents and experimental groups with plant extracts plus chemical agents were statistically significant ($p < 0,05$).

2019, 88 Pages

Keywords: *Drosophila melanogaster*, Genotoxicity, *Momordica charantia*, Cisplatin, Somatic Mutation and Recombination Test, Valproic acid

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum bu çalışma, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma, Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiş olup FYL-2018-560 numaralı proje kapsamında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

Çalışmalarımın her aşamasında desteğini gördüğüm, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım çok değerli hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Deniz ALTUN ÇOLAK derin minnet ve şükranlarımı sunarım.

Biyoloji eğitimimde emeği geçmiş Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Suat ÇOLAK'a, Sayın Doç. Dr. Sevgi SEVSAY'a ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Burcu Meryem AYDIN'a,

Tezimle ilgili deneysel çalışmalarımı yapabilmem için gerekli izinleri sağlayan Erzincan Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Murat ÇANKAYA başta olmak üzere Biyoloji Bölümü'nün değerli öğretim üyesi ve elemanlarına, laboratuvar çalışmalarımında yardımcı olan Öğr. Gör. Samed ŞİMŞEK, Sümeyya CEYLAN ve Evren BUĞA'ya,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında çok büyük pay sahibi olan, hayatımın her aşamasında maddi ve manevi beni destekleyen, inançları ve varlıklarıyla bana yardımcı olarak bu dünyada bana verilmiş en değerli hediye olan aile üyelerim Zafer ERSÖZ'e, Müzeyyen ERSÖZ'e, Gamze ERSÖZ'e ve Özlem ERSÖZ ENBOYLU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Çağla ERSÖZ

Eylül, 2019

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER	4
2.1. Sisplatin.....	4
2.1.1. Sisplatinin farmakolojik özellikleri.....	5
2.1.2. Sisplatinin toksik etki mekanizmaları.....	6
2.2. Valproik Asit.....	9
2.2.1. Valproik asitin etki mekanizması.....	10
2.3. Kudret Narı (<i>Momordica charantia</i> L.)	11
2.3.1. Kudret narı bileşenleri.....	13
2.3.2. Kudret narının etki mekanizması	14
2.4. Genotoksisite Testleri.....	15
3. MATERYAL ve YÖNTEM	19
3.1. Materyal	19
3.1.1. <i>Drosophila melanogaster</i>	19
3.1.1.1. <i>Drosophila melanogaster</i> ' in sistematikteki yeri	19
3.1.1.2. <i>Drosophila melanogaster</i> ' in yaşam döngüsü	20
3.1.1.3. Çalışmada kullanılan <i>D. melanogaster</i> mutant soyları	25
3.1.2. Çalışmada kullanılan bitkisel organizma ve kimyasal ajanlar	27
3.1.2.1. Kudret narı	27
3.1.2.2. Sisplatin.....	28
3.1.2.3. Valproik asit.....	28
3.1.2.4. Etil metansülfonat	29
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1. Kudret narının temini ve ekstraksiyonu	29
3.2.2. Yaşama yüzdesi (larval mortalite) deneyleri.....	32

3.2.3. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART)	33
3.2.3.1. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi	33
3.2.3.2. Çaprazlama için birey temini ve seçimi	36
3.2.3.3. Deney gruplarına bitki ekstraları ve kimyasalların uygulanması	37
3.2.3.4. Ergin bireylerin toplanması ve kanat preparatlarının hazırlanması	38
3.2.3.5. Kanat preparatlarının mikroskoptaki analizi	38
3.2.3.6. Klon indüksiyon frekansı ve inhibisyon yüzdesinin hesaplanması	38
3.2.3.7. Kanat benek testi sonuçlarının istatistiksel analizi	39
3.2.3.8. Mikrofotografı.....	39
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	40
4.1. Yaşama yüzdesi (larval mortalite) deneylerine ait bulgular	40
4.2. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi bulguları	41
4.2.1. Distile su ve EMS'nin genotoksik etkilerinin araştırılması	44
4.2.2. MCS ve MCF'nin antijenotoksik etkilerinin araştırılması	48
4.2.3. CP ve VPA'nın MCS ve MCF ile uygulanması sonucu elde edilen bulgular.....	50
5. SONUÇ ve TARTIŞMA.....	56
KAYNAKLAR	66
EKLER.....	88
Ek-1. Tez çalışması süresince yapılan akademik çalışmalar	88
ÖZGEÇMİŞ	89

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Sisplatin hedefleri	7
Şekil 2.2. Genotoksinlerin etki mekanizması.....	16
Şekil 3.1. <i>Drosophila melanogaster</i>	19
Şekil 3.2. <i>Drosophila melanogaster</i> yaşam döngüsü.....	21
Şekil 3.3. <i>Drosophila melanogaster</i> pupası	22
Şekil 3.4. <i>D. melanogaster</i> 'e ait vücudun anterior ve posterior kısımları	23
Şekil 3.5. <i>D. melanogaster</i> 'in imajinal disklerden oluşan yapıları	24
Şekil 3.6. <i>Drosophila melanogaster</i> 'e ait dişi ve erkek ayrımı.....	24
Şekil 3.7. <i>Drosophila</i> 'da belirleyici genlerin üçüncü kromozom üzerinde konumları...	25
Şekil 3.8. <i>D. melanogaster</i> 'de normal ve serrat kanat fenotipleri	26
Şekil 3.9. <i>flr³/TM3, Bd^s</i> bireylerindeki homozigot letal etkiler	27
Şekil 3.10. <i>Momordica charantia</i> L.....	28
Şekil 3.11. Sisplatinin moleküler yapısı.....	28
Şekil 3.12. Valproik asitin moleküler yapısı.....	29
Şekil 3.13. Etil metansülfonatın moleküler yapısı	29
Şekil 3.14. Kudret narı meyvesinin olgun ve ham hali	30
Şekil 3.15. Kudret narının çekirdeklerinin meyveden ayrılması	30
Şekil 3.16. Kudret narının kurutulması	31
Şekil 3.17. Kudret narı meyve ve çekirdeklerinin sıvı azotta ezilmesi.....	31
Şekil 3.18. Kudret narının meyve ve çekirdeklerine metanol eklenmesi.....	31
Şekil 3.19. Evaporasyon işlemi.....	32
Şekil 3.20. Stok çözeltiler	32
Şekil 3.21. <i>D. melanogaster</i> 'de SMART tekniğinin şematik olarak gösterilmesi.....	34
Şekil 3.22. Kanat trikomlarının görünümü	35
Şekil 3.23. <i>mwh/flr³</i> bireylerine ait farklı klon türleri.....	36
Şekil 4.1. <i>D. melanogaster</i> 'de larval mortalite oranları.....	41
Şekil 4.2. Normal bireydeki kanat kıllarının ışık mikroskobundaki görüntüsü	42
Şekil 4.3. <i>mwh/mwh</i> hattına ait kanat kıllarının ışık mikroskobundaki görüntüsü	42
Şekil 4.4. Küçük tek tip <i>mwh</i> mutant klonların ışık mikroskobundaki görüntüsü.....	43
Şekil 4.5. Büyük tek tip <i>mwh</i> klonların ışık mikroskobundaki görüntüsü.....	43

Şekil 4.6. Büyük tek tip flr^3 mutant klonların ışık mikroskopundaki görüntüsü	44
Şekil 4.7. İkiz klonların ışık mikroskopundaki görüntüsü	44
Şekil 4.8. Kontrol grubu (mwh/flr^3) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları	45
Şekil 4.9. Kontrol grubu ($mwh/TM3$) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları	45
Şekil 4.10. MCS kullanılan uygulama grubu (mwh/flr^3) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları ..	50
Şekil 4.11. MCS kullanılan uygulama grubu ($mwh/TM3$) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları ..	51
Şekil 4.12. MCF kullanılan uygulama grubu (mwh/flr^3) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları ..	51
Şekil 4.13. MCF kullanılan uygulama grubu ($mwh/TM3$) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları ..	52

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Farklı ülkelerde hastalıkların tedavisine MC'nin kullanımı	13
Tablo 4.1. CP, VPA, MCS ve MCF uygulanan <i>D. melanogaster</i> 'in 72±4 saatlik transheterozigot larvalarında yaşama yüzdesi (larval mortalite) oranları	40
Tablo 4.2. Distile su ve EMS'nin <i>D. melanogaster</i> 'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri	47
Tablo 4.3. MCS ve MCF'nin <i>D. melanogaster</i> 'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri	49
Tablo 4.4. CP, VPA ve MCS'nin <i>D. melanogaster</i> 'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri	53
Tablo 4.5. CP, VPA ve MCF'nin <i>D. melanogaster</i> 'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
<i>i</i>	Önemsiz fark
°	Derece
♀	Dişi
♂	Erkek
<i>C</i>	Santigrat
<i>cc</i>	Santimetreküp (= mililitre)
<i>cm</i>	Santimetre
<i>dk</i>	Dakika
<i>g</i>	Gram
<i>Ha</i>	Alternatif hipotez
<i>Ho</i>	Orijinal hipotez
<i>mg</i>	Miligram
<i>mL</i>	Mililitre
<i>mM</i>	Milimolar
<i>mm</i>	Milimetre
<i>X</i>	Çaprazlama
μ g	Mikrogram
μ M	Mikromolar

Kısaltmalar

AEİ	Antiepileptik ilaç
ATP	Adenozin trifosfat
<i>Bd^s</i>	Beaded serrat
BrdU	Bromodeoksiüridin
CP	Sisplatin
DNA	Deoksiribonükleik asit
DXR	Doksorubisin
EMS	Etil metansülfonat
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
<i>flr³</i>	<i>Flare³</i> geni
GABA	Gama amino bütirik asit
IARC	Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IC ₅₀	Maksimum inhibisyon konsantrasyonu
LD ₅₀	Canlıların %50'sini öldüren letal doz
MC	<i>Momordica charantia</i>
MCF	<i>Momordica charantia</i> meyve ekstresi
MCS	<i>Momordica charantia</i> çekirdek ekstresi
MMS	Metil metansülfonat
MN	Mikronükleus
<i>mwh</i>	Çoklu kanat kılı geni
ROT	Reaktif oksijen türleri
SDB	Standart <i>Drosophila</i> besiyeri
SMART	Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi
<i>TM3</i>	Dengeleyici kromozom
VPA	Valproik asit

1. GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrol edilemeden büyümesi ve düzensiz bir şekilde yayılımı ile karakterize edilmiş hastalık grupları içerisinde yer almakta ve tüm dünyada sağlık sorunları arasında önemli bir yer kaplamaktadır (Platin, 1996). Günümüzde kanser tanısı konulmuş kişilere hastalık durumuna göre kanser tedavi yöntemlerinden cerrahi, immünoterapi, kemoterapi, radyoterapi seçeneklerinden bir veya birkaçı birlikte uygulanmaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri ile hastaların ömür uzunluklarının artması ve daha kaliteli yaşam sürmeleri amaçlanmakla birlikte kullanılan yöntemle bağlı olarak tedavinin zorlukları ve toksik hasarları da olabilmektedir. Özellikle radyoterapi ve kemoterapi, uygulama esnasında sağlıklı hücrelerde de hasar meydana getirebilmektedir (Kızılcı, 1999; Çetik, 2014).

Günümüzde ruhsal durumlardan hem etkilenen hem de ruhsal durumu etkileyen bir sinir sistemi hastalığı olarak epilepsi birçok çalışmada yerini almaktadır. Epilepsi, kronik ve ani kriz halinde seyreden, genç yaşlardan başlayıp belli kişilik bozukluklarına neden olduğu düşünülen ve hastaların tüm yaşamlarını negatif yönde etkileyen bir hastalıktır (Çetin, 1991). Çoğu hastanın uzun süreli, bazı hastaların ise ömür boyu kullanması gereken antiepileptik bir ilaç (AEİ) bulunmaktadır. AEİ kullanan hastaların bu ilaçların mevcut olumsuz etkilerinin yanında uzun süreli kullanımlarda ortaya çıkabilen toksik etkilerinden de müzdarip oldukları belirlenmiştir. (Özemir ve Yalçın, 2017).

Kanser hastalarında antineoplastiklerle gerçekleştirilen kemoterapinin gelişmesi ile ölüm ve hasta olma oranlarının önemli ölçüde azaltılmış olmasına rağmen yüksek dozda sitotoksik ilaçların kullanımı ve hastaların daha uzun süre hayatta kalması antineoplastiklerin yan etkilerini de arttırmıştır (Meister ve Meadows, 1993; Çetik, 2014). Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların temel çalışma mekanizmasındaki amaç, hastanın sağlıklı hücrelerine zarar vermeden kanserli hücrelerin gelişip yayılmasını durdurmak veya mümkünse tamamen ortadan kaldırmaktır (Kayaalp, 2000). Antineoplastikler, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, antiepileptikler ve antrasiklinler başta olmak üzere birçok ilaç sitotoksositeye neden olmaktadır (Eren vd., 2012). Antineoplastik ilaçlar etki mekanizmaları sebebiyle, hasta üzerinde rahatsız edici derecede birçok yan etkiye sebep olabilmektedir (Thompson vd., 1997; White, 2000).

Ölüme yaklaşma, yoğun ağrı dönemi ve ağır acı çekme ile nitelendirilen kanser, hastanın sıkıntılı bir başa çıkma sürecine girmesine neden olan ağır kriz dönemidir. Yapılan çalışmalar, kanser hastaları içerisinde sinir sistemi hastalıklarına yakalanma riskinin oldukça sık olduğunu göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmında psikiyatrik değişiklikler, hastalığa gösterdikleri tepki şeklinde ortaya çıkabileceği gibi kanser tanısı öncesi kişilik bozuklukları önceden kişilerde var olan sinirsel bozuklukların belirginleşmesi de söz konusu olabilmektedir (Güleç ve Büyükkınacı, 2011). Bununla beraber, epigenetik ilkeler içerisinde, Alzheimer, bipolar bozukluk, meme ve prostat kanserine sebep olan hastalık genleri kromozom 13'ün akrosentrik bölgesinde birlikte bulunmaktadır. Literatürde, bipolar bozukluğu olan bir hastada kanser riskinin de artmış olabileceği tespit edilmiştir (Kesebir ve Bayrak, 2012).

Antioksidanların, antineoplastiklerin ve pek çok ilacın oluşturduğu toksik etkileri azaltabileceği hatta yok edebileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Ladas vd., 2004). Hatta pek çok çalışmada antioksidanların kemoterapik toksisitenin şiddet ve sıklığında azalma meydana getirdiği bildirilmektedir (Christen vd., 2000). Antioksidanların etki mekanizmaları sayesinde, toksik etkili ilaçların toksisitesini azaltmak suretiyle bu ilaçların tedavi sırasında daha yüksek ve etkin dozlarının kullanılabilmesi tespit edilmiştir (Blumenthal vd., 2000; Borek, 2004; Block vd., 2007; Simone vd., 2007; Çetik, 2014). Antioksidanlar, direkt ya da dolaylı olarak ilaçların, karsinogenlerin ve ksenobiyotiklerin istenmeyen etkilerine karşı hücreleri koruyabilen maddelerdir. Vitamin A, C, E, s-adenozil-L-metionin, betakaroten, tioredoksin redüktaz, metallotionin, adenozin, poliaminler, melatonin, NADPH, koenzim Q-10, ürat, ubikuinol, flavonoidler, polifenoller, fitoöstrojenler, sistein, homosistein, taurin, metionin, glutasyon peroksidaz, resveratrol, nitroksidler, GSH, katalaz, süperoksid dismutaz, nitrik oksid sintaz, hem oksijenaz-L ve eozinofil peroksidaz koruyucu ve iyileştirici olan antioksidanlar arasında yer almaktadır (Akkuş, 1995; Matés, 2000; Gültekin vd., 2001; Mercan, 2004).

Antioksidan maddelerin, kanser ve epilepsi gibi birbirlerini tetikleyebilen hastalıklarda kullanıldığında oluşturduğu toksisite mekanizmasının aydınlatılması ve bu sebeple daha ileri düzey araştırmaların yapılması gerekmektedir. Kudret narı olarak bilinen *Momordica charantia* (MC) bitkisinin yapılan çalışmalarla kuvvetli bir antioksidan olduğu bilinmektedir (Semiz ve Şen, 2007; Budrat ve Shotipruk, 2008). Kudret narının

bitkisel tedavide antidiyabetik, antiinflamasyon, antikanser, antiviral ve kolesterol düşürücü gibi tıbbi özellikleri gösterilerek bu etkilerin bitkinin sahip olduğu antioksidan ve antimitojen potansiyel gösteren birçok fenolik bileşikten kaynaklandığı belirtilmiştir (Budrat ve Shotipruk, 2008; Jagessar vd., 2008; Haque vd., 2011; Top, 2018).

Tez çalışmamızda, antikanser ilacı olan cisplatin (CP) ve antiepileptik bir ilaç olan valproik asitin (VPA) birlikte kullanımıyla oluşacak toksik etkilere karşı önemi giderek artan kudret narının koruyucu rolü toksisite çalışmalarında model bir organizma olan *D.melanogaster*'de SMART tekniği ile araştırılmıştır. Bu çalışma, CP ve VPA'nın birlikte kullanıldığı tedaviler sırasında oluşacak toksisiteye karşı kudret narı kullanımının olumlu ya da olumsuz yönlerinin ortaya konulacağı, ayrıca tedavilerde antineoplastik ve antiepileptik kullanımının düzenlenmesi yönünden yeni bir bakış açısı getireceği düşünülmektedir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1. Sisplatin

Sisplatin (CP), ağır bir metal olan platin (Pt) içeren geniş kapsamlı kemoterapide kullanılan güçlü kemoterapötik ilaçlar sınıfına girmektedir (Florea ve Büsselberg, 2011; Becit vd., 2017). CP'nin etkisi, genel olarak hücrede DNA üzerindeki pürin bazları ile çapraz yani kovalent bağlanma kabiliyetiyle gerçekleşmektedir (Kelland, 2007; Gültekin, 2013). DNA'nın tamir mekanizmalarına müdahale ederek, DNA hasarına neden olup apoptozu tetiklemektedir (Gürbüz vd., 2011) CP'nin etkileri, 1965'de biyofizik uzmanı Barnett Rosenberg tarafından tesadüfi bir şekilde tespit edilmiştir. Platin elektrotlar ile oluşturulan elektriksel alanın, sıvı ortamda, *E. coli* popülasyonunun artışı üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmalar sırasında, Pt elektrotlarından ortaya çıkan elektroliz ürünlerinin antibakteriyel ve antineoplastik bir etki yarattığı tespit edilmiştir (Rosenberg vd., 1965). Tespit edilen bu CP bulgularından sonra yapılan çalışmalarda karsinojenik ve antitümör etkisi belirlenerek CP'nin hem genotoksik hem de mutajenik özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Kelland, 2007). Sisplatin, IARC tarafından sınıf IIA olarak sınıflandırılmıştır (IARC, 1987).

CP tedavisi üzerine yapılan çalışmalar 1971 yılında başlamış olup Pt grubu taşıyan kemoterapötiklerin kanser tedavisinde kullanımı 1978 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Boulikas ve Vougiouka, 2003). Antineoplastik bir ilaç olan CP tek başına veya farklı antineoplastik ajanlarla ya da radyoterapi ile birlikte yumurtalık, serviks, testis, mesane, akciğer, prostat ve özafagus gibi germ hücreli tümörler, karsinomlar ve sarkomlar gibi çeşitli kanser türlerine karşı sıklıkla başvuru alan bir ilaçtır (Boulikas ve Vougiouka, 2003; Frezza vd., 2010; Gürbüz vd., 2011; Becit vd., 2017). Hücre tipine ve içeriğine bağlı olarak CP, DNA ile etkileşime girerek sitotoksiteyi tetiklemektedir (Tüfekçi, 2009). CP, apoptoz indüksiyon yoluyla tümörleri, kalsiyum sinyalleme, ölüm reseptör sinyalleme ve mitokondriyal yolların aktivasyonu gibi çeşitli sinyal transdüksiyon yollarının aktivasyonuna aracılık etmesi ile hasara sebep olmaktadır. CP'nin antikanser etki mekanizması sonucu oluşan apoptozun indüksiyonunun, aynı zamanda toksisite mekanizmasının ana hattını oluşturduğu tespit edilmiştir (Florea ve Büsselberg, 2011). Sitotoksite yalnızca kanser hücrelerinde

indüklenmediğinden, bu antineoplastik ilaç, böbrek sorunları, alerjik reaksiyonlar, gastrointestinal bozukluklar, renal toksisite veya kemik iliği baskılanması gibi farklı yan etkilere de sebep olabilmektedir (Gürbüz vd., 2011). CP'nin tümör hücrelerinde biyokimyasal mekanizmaları tetikleemesinin bilimsel olarak araştırılmasının, daha etkili platinyum türevlerinin ya da farklı ilaçların bulunmasına olanak sağlayarak yeni terapötik gelişmeler sağlayabileceği ve yan etkileri azaltabileceği ifade edilmiştir (Florea ve Büsselberg, 2011).

CP, sarı veya beyaz renkli kristal bir toz olup suda daha az, fakat dimetilpirimidin ve N, N-dimetilformidte tam olarak çözünebilen bir moleküldür (Yılmaz, 2018). Molekül 301,1 g/mol ağırlığa; 3,74 g/cm³ yoğunluğa ve 270 °C kaynama noktasına sahip olan, kare bir şekil oluşturacak biçimde Pt iyonuna bağlı 2 amin grubu ve 2 klor grubundan oluşan nötr bir organik moleküldür. Amin gruplarının taşıyıcı ligandları, klor iyonlarının ise ayrılan grupları gösterdiği, ayrılan grupların varlığının ise CP'nin aktivitesi bakımından esansiyel olduğu gösterilmiştir (Horáček ve Drobnik, 1971). CP (cis-diaminodikloroplatinyum, (PtII(NH₃)₂Cl₂), CDDP) yatay düzlemde *cis* pozisyonunda Pt atomuna bağlı klor ve amonyum içeren inorganik suda çözünür bir molekül olduğu ve yalnızca *cis* izomerinin sitotoksik özellik gösterdiği bulunmuştur (Frezza vd., 2010; Çetintaş ve Eroğlu, 2013).

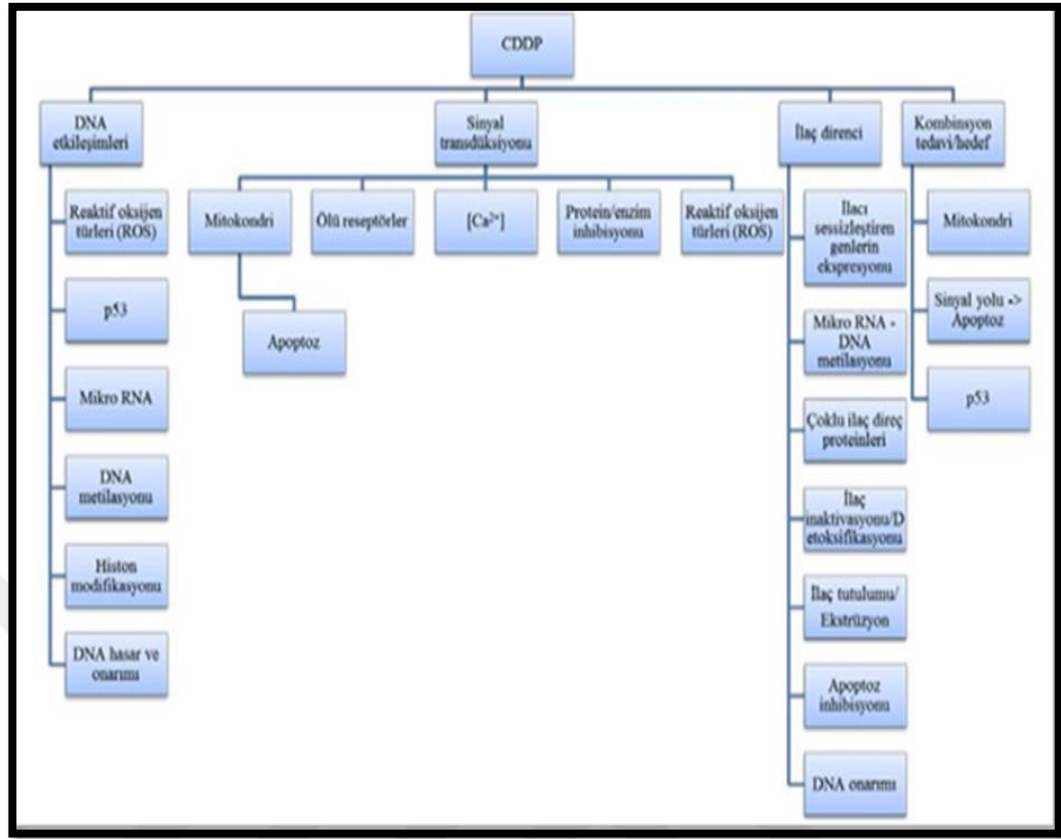
2.1.1. Sisplatinin farmakolojik özellikleri

CP, gastrointestinal kanaldan absorbe olmadığı için sadece paranteral olarak uygulanabilmektedir (Crom, 1987). CP'in plazma proteinine yüksek bağlanma yeteneğinden dolayı yaklaşık %90 oranında plazma proteinlerine bağlandığı belirlenmiştir. Antineoplastik bir ilaç olan sisplatinin toksisitesinden serbest Pt bileşikleri sorumlu tutulmuştur (O'Dwyer vd., 2000; Ruggiero vd., 2013). Günümüze kadar, kanserli hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalarda CP'nin bir kısmının plazma zarlarından pasif difüzyon ile kalan kısmının ise belirlenemeyen taşıyıcılarla alındığı belirlenmiştir (Gately ve Howel, 1993; Yılmaz, 2018). CP'nin genel metabolizasyonun karmaşık olduğu bununla birlikte, plazma proteinlerine enzimatik olmayan yollarla bağlanan inaktif metabolitlerine dönüştürüldüğü tespit edilmiştir (Crom vd., 1987).

CP vücut sıvılarına ve dokulara hızlı dağılım sağlamaktadır (Ruggiero vd., 2013). CP'nin ana eliminasyon organı böbrekler olup, insan ve hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyona uğrayan ilacın yaklaşık %90'ından fazlasının idrarla, %10'unun ise safra yoluyla elimine edildiği gösterilmiştir. CP etkileşimi sonucu oluşan Pt kalıntılarının dokularda birikerek on yıl süresince atılımının yapılmadığı ifade edilmiştir (Go ve Adjei, 1999; Ruggiero vd., 2013). Böbrekle beraber over, femur, mesane, karaciğer, böbreküstü bezi ve ince barsaklarda plazmadan daha yüksek seviyede CP tespit edilmiştir (O'Dwyer vd., 2010).

2.1.2. Sisplatinin toksik etki mekanizmaları

Etkin bir kemoterapötik ajan olmasına rağmen sisplatinin bulantı, kusma, trombositopeni, sitotoksisite, nefrotoksisite, lökopeni, hepatotoksisite, nörotoksisite, miyelosupresif etki, ototoksisite, seyrek olarak oküler toksisite ve anemi gibi doza bağımlı birçok yan etkisi gözlenebilir (Pabla ve Dong, 2008; Kızmazoğlu, 2011). Şekil 2.1'de CP'nin hedef etkileri (Florea ve Büsselberg, 2011) gösterilmiştir. CP tam olarak aydınlatılamayan ve karmaşık bir toksik etki mekanizmasına sahiptir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre sisplatinin olası etki mekanizmaları şöyledir (Siddik, 2003; Kelland, 2007; Dugbartey vd., 2016).



Şekil 2.1. Sisplatin hedefleri

Oksidatif Stres; CP'nin en önemli sitotoksik mekanizmasını oluşturmaktadır. Toksikitenin sebebi, CP'nin lipid peroksidasyonunu serbest oksijen radikal oluşumundan dolayı arttırması ve indüklenmiş olan DNA hasarıdır (Dugbertay vd., 2016; Sabuncuoğlu vd., 2008). CP'nin konsantrasyonlarına ve kullanım sıklığına bağlı olarak reaktif oksijen türlerinin, ekstrinsik ve intrinsik yollar ile apoptozu indüklediği tespit edilmiştir (Brozovik vd., 2010; Florea ve Bussekberg, 2011).

Kalsiyum Sinyal Yollarının Değiştirilmesi; CP'nin hidrolize olmuş formlarının, CP'den daha fazla miktarda reaktif olduğu ve mitokondriyal solunumu inhibe ettiği belirtilmiştir. Bu sebeple kalsiyumun, mitokondriden sızması ve hücrel kalsiyum düzeylerinin artışı gibi sonuçlar gözlenmiştir. Kalsiyum dengesinin değişmesiyle beraber lipid peroksidasyonu ve enzim inhibisyonu gerçekleşmektedir. Bu etkilerin hepsinin sonucunda mitokondriyal hasar, mitokondriyal inhibisyon, ATP ve kofaktörlerin tükenmesi sebebiyle hücrelerin zarar gördüğü tespit edilmiştir (Aggarwal, 1993; Al-Majed vd., 2006).

Apoptoz Aktivasyonu; Fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis, Yunanca'da apo (=ayrı) ve ptozis (=düşen) kelimelerinden oluşup, sonbaharda yaprak dökümü anlamını taşımaktadır. Apoptozis, “fizyolojik hücre ölümü” olarak literatüre girmiştir (Kerr ve Searle, 1972). Sitokinler, hücre içi kalsiyum miktarındaki artış, dönüştürücü büyüme faktörü (TGF-B), büyüme faktörlerinin geri çekilmesi, tümör nekroz faktör (TNF), Fas/FasL sisteminin aktive olması, DNA hasarı nedeniyle bir tümör süpresör gen olan p53'ün aktive olması, virus, bakteri, parazit ve mantar gibi patojenler ile glukokortikoidler apoptozu tetikleyen uyaranlar içerisinde gösterilmiştir (İnci vd., 2009).

Sisplatin, apoptoz ile hücre ölümünü tetiklemektedir ve apoptoz sinyalindeki oluşan hasar sisplatine karşı direnç oluşumuna sebep olmaktadır. CP ile oluşan apoptoz iki yol takip etmektedir. Birinci yol tümör baskılayıcı p53'ü kapsarken; ikinci yol p53-ilişkili olan p73 proteinini kapsamaktadır (Jordan ve Carmo-Fonseca, 2000). CP ile indüklenen apoptozun en etkili sebebinin p53 olduğu gösterilmiştir. p53 tümör baskılayıcısı, hücre döngüsünü durdurma veya DNA hasarı, onkogen aktivasyonu ve hipoksiye cevaben apoptozu indükleyerek etkilerini göstermektedir (Bassett vd., 2008).

DNA Kalıtım Ürünü Oluşturma; Sisplatin, hücre DNA ile fonksiyonu kaybolmuş çeşitli eklentilerle DNA hasarına sebep olan bir antineoplastik olarak bilinmektedir (Wang vd., 2004). CP reaktivitesini, çevresindeki klor konsantrasyonları etkilemektedir. Hücre içerisinde klor miktarının birkaç milimolara düşmesiyle CP aktivitesi yükselmektedir. CP yapısındaki klor iyonları sulu solüsyonlarda, sulu türlerin oluşumuna olanak sağlayarak ayrılmaktadır. Bundan dolayı, çiftleşmemiş elektronlu oksijen, nitrojen ve sülfür içeren nükleofilik gruplar, klor iyonları yerine platine bağlanmaktadır. Bağlanan nükleofilik gruplara amino asit zincirlerinde, DNA veya RNA'nın pürin bazlarında rastlanmaktadır. Glutatyon da yine CP ile reaksiyona giren diğer nükleofildir. Glutatyonun CP ile etkileşimi sonrası ATP bağımlı dışa atım pompası ile atılması kolaylaşmış bir bileşik meydana gelmektedir. Bunun sonucunda glutatyon, CP'nin DNA'ya ulaşmadan reaktif Pt içeriklerini engelleyerek CP direncine sebep olmaktadır (Chu, 1994).

İnflamatuvar Yanıt; Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, CP toksisitesinde inflamatuvar yanıt önemli yer edinmiştir. CP'nin, inflamatuvar sitokin ve kemokini,

proinflamatuvar sitokin olan TNF- α üretiminden sorumlu NF- κ B translokasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (Yılmaz, 2018). Sitokinler ve kemokinler, serbest oksijen radikalleri, CP sitotoksitesini artırarak ciddi bir etkiye sebep olmaktadır (Ramesh vd., 2007; Dugbartey vd., 2016).

2.2. Valproik Asit

Valproik asit (VPA, 2-propilpentanoik asit veya di-n-propilasetik asit), valerik asit türevi olan kısa zincirli yağ asitlerinininkine fazlasıyla benzeyen yapısıyla dallanmış zincirli karboksilik asittir (Lheureux vd., 2005). VPA, çeşitli sinir sistemi rahatsızlıklarında, her yaş bireyde tercih edilen antikonvülsan ve duygudurum düzenleyicisi olarak kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılan geniş spektrumlu bu antiepileptik ilacı çeşitli nöbet tiplerinde monoterapi ya da terapiye ek tedavi olarak uygulandığı belirtilmiştir (Saygı, 2008; Apa vd., 2018). VPA'nın ilk sentezi 1881 yılında Amerikalı bir kimyacı olan Burton tarafından yapılarak organik çözücü sınıfına dahil edilmiştir. İlk tanıtımı 1978 yılında yapılan VPA, antiepileptik ilaç sınıfında yerini almıştır (Pinkston ve Walker, 1997; Davis vd., 2000).

Nörolojide VPA, nöropatik ağrı, epilepsi, tümör ve migren tedavilerinde sıkça tavsiye edilmektedir. Akut mani tedavisi ve etkilerinin önlenmesinde VPA'nın kullanımı T.C. Sağlık Bakanlığı ve FDA tarafından onaylanmıştır. Bipolar bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, kontrol bozuklukları, epilepsi, depresyon ve şizofreni tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Etkinliğinin yanı sıra, kusma, bulantı, ishal, iştah ve kilo artışı trombosit ve lökosit sayısının azalması gibi hematolojik, regl düzensizliği, polikistik over, hiperandrojenizm, obezite ve insülin direnci gibi olumsuz yönde ortaya çıkan etkilerinin de olduğu tespit edilmiştir (Özerdem vd., 2010, Apa vd., 2018). Yaşam boyu kullanılması gereken VPA'nın sürekliliğe bağlı olarak gerçekleşebilecek yan etkilerin bilinmesi ve takip edilmesi önem arz etmektedir. VPA kullanımında karşılaşılan yan etkilerin genellikle benign özellik taşımalarına rağmen teratojenite, sitotoksiste, hepatotoksiste ve pankreatit gibi etkilerinin de var olduğu bildirilmiştir (Levin vd., 1997; Herzog ve Schacter, 2001). Epilepsi haricinde affektif bozukluklar, yoğun migren ve Sydenham koreisi gibi değişik hastalıklarda başvuru bir ilaç olma özelliği göstermektedir (İncecik vd., 2007).

VPA, plazma proteinlerinden albümin başta olmak üzere birçoğuna %90-95 oranında bağlanma sağlamaktadır. Proteine bağlı olmayan VPA'nın terapötik etki ve toksisiteden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Callenbach vd., 2003). Albümin düşüklüğünde proteine bağlı olmayan VPA seviyesinin, artışından dolayı toksisite riskinin de arttığı ve bu sebeple immün sistem bozuklukları, enfeksiyon, otoimmün ve neoplastik hastalıkların oluştuğu bildirilmiştir (İncecik vd., 2007). Tedavide antiepileptik ilaç sınıfında olan VPA'nın uzun süreli kullanımı sürecinde meydana gelebilecek yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Baş ağrısı, hepatotoksisite, deri döküntüsü, nötropeni, hormonal değişiklikler, aplastik anemi, trombositopeni, iştah artması veya azalması gibi yan etkilerinin olduğu bulunmuştur (Cascino vd., 1995; Güven vd., 2003)

VPA'nın konsantrasyon artışına bağlı olarak gelişen olumsuz etkilerinin içerisinde meydana getirdiği uyuşukluklar da yer almaktadır. Farmakokinetik ve protein doyumluk özelliklerinin, yan etkilerin ve bağlı olmayan ilacın orantısı dışında artmasına sebep olabileceği bildirilmiştir. (Haroldson vd., 2000). VPA'nın metabolitlerinin belli bir kısmı epilepsiyi iyileştirici yönde etkisini gösterirken, diğer kısmı ise toksik etki yaratmaktadır ve kalan %30 ila 40'ının metabolize edilmeden vücut dışına atılımı gerçekleşmektedir. Metabolize olan VPA, suda çözünerek idrar ile vücut dışına atılmaktadır (Udall vd., 2006).

2.2.1. Valproik asitin etki mekanizması

Bütün antikonvülsan ilaçlarında olduğu gibi VPA'nın etki mekanizması da tam anlamıyla tespit edilememiştir. Gama amino bütirik asidin (GABA) etkilerinin voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinde artması genel etki mekanizması olarak bildirilmiştir. Ayrıca sinyal transdüksiyon ara basamakları üzerinde düzenleyici etkisi olduğu ve voltaj kapılı sodyum kanallarından iyonların geçişini yavaşlatarak nöronal sinyalleri hafiflettiği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Glutamat salınımını, sodyumun nöronlara ulaşmasını azaltarak gerçekleştirdiği ve eksitator nöronların inhibe edilmesine sebep olduğu; GABA'nın salınımını arttırarak, geri alınımını azaltıp veya yıkımını yavaşlatmak suretiyle inhibitör etkiyi yükselttiği bildirilmiştir. Gerçekleştirdiği bu etkilerden kaçınının terapötik etkiye neden olduğu tam anlamıyla açıklanamamaktadır (Özerdem vd., 2010; Apa vd., 2018).

Mitokondriyal beta-oksidasyon, VPA tarafından inhibe edilmektedir. Sürekli VPA kullanımının yağ asitleri beta-oksidasyonunu omega-oksidasyonu yönüne çevirdiği ve bu esnada serbest karnitinin tükendiği tespit edilmiştir. Yine VPA'nın kısa zincirli yağ asidi olmasından dolayı ve beta veya omega oksidasyonuna dahil olarak karnitin tüketimine sebep olduğu ortaya atılan diğer bir görüştür (Masaoka, 1990). VPA tedavisinin, sekonder karnitin eksikliğine neden olduğu yapılan birçok çalışmayla gösterilmiştir. Karnitin biyosentezindeki düşüş, mitokondride beta oksidasyonla yıkımını azaltarak toksik madde oluşuma sebep olmaktadır (Triggs vd., 1990; Verrotti vd., 2001; Wadzinski vd., 2007). Twilla ve Pierce (2014), VPA ve topiramatin beraber kullanımı sonucu gelişen amonyak seviyesindeki artışın nedenini araştırdıkları bir çalışmada, çoklu ilaç kullanımının var olan riski arttırarak daha fazla toksik etki gösterdiğini tespit etmişlerdir (Murphy, 1982; Kugoh vd., 1986; Verrotti vd., 2001).

VPA'nın, karaciğerde glukuronidasyon yoluyla metabolize olarak, aktif metabolitine çevrildiği, metabolitlerin ise karaciğerde üre sisteminde var olan ornitin karbamoil transferaz ve karbamoil fosfat sentetaz enzimlerini indüklediği bilinmektedir. Transferaz ve sentetaz enzimlerinin engellenmesinin karaciğerde üre sentezine kısmi olarak engel olduğu ve kanda toksik madde olarak bulunan amonyak seviyesini artırdığı yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (Laub, 1986; Oechsner vd., 1998; Segura-Bruna vd., 2006)

Psikiyatrik bozukluklarda akut VPA zehirlenmesi, aşırı doz alımı neticesinde daha sık görülmektedir (Sztajnkrzyer, 2002; Watson vd., 2005). Kısmi merkezi sinir sistemi depresyonu ile sonuçlanan bu durumun ise beraberinde ileri boyutta toksisite ve ölümlere sebep olduğu belirtilmiştir (Ellenhorn vd., 1997; Lheureux vd., 2005).

2.3. Kudret Narı (*Momordica charantia* L.)

Kudret narı (*Momordica charantia* L.) (MC) kabakgiller (Cucurbitaceae) familyasına ait tek yıllık tırmanıcı bir bitkidir (Kumar vd., 2010). Sarmaşık pozisyonunda ağaçta büyüyen tropikal meyveleri 10-20 cm boyunda, geniş bir mekik şeklinde, üzeri girintili çıkıntılı, kabarcıklı ve pürüzlüdür (Süzen, 2009). Acı kavun (bitter melon), acı kabak (bitter gourd), Afrika salatalığı (African cucumber), papilla, karela, balsam armudu (balsam pear) ve balsam elması (balsam apple) isimleriyle bilinen bu bitki Tayvan,

Hindistan, Pakistan ve Çin ile Asya, Güney Amerika, Doğu Afrika gibi tropikal bölgelerde yetişmektedir (Hekim vd., 2004; Nerurkar vd., 2006; Akihisa vd., 2007). Ülkemizde Marmara Bölgesi'nin batısı ile Ege Bölgesi'ne ait bahçelerde süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Gürbüz vd., 2000; Mahomoodally vd., 2004; Khattak vd., 2005; Alam vd., 2009; Demirezer, 2011). Kudret narını, *Momordica* bitki cinslerinin diğer türlerinden ayıran özellikleri; ince gövdesi, narin yaprakları ve sade filizleridir. Olgunlaşmış meyveleri turuncu bir renk alırken ham hali yeşil veya beyaz renge sahiptir ve yaz aylarında çiçek açmaktadır. Sarı ve kırmızı renkli çok büyük olmayan çiçekleri, erkek ya da dişi olarak ayrı sapsız üstünde bulunmaktadır. Yaprakları insan eli şeklinde, uzun saplı, loplulu ve loplular uzun oval şekilli, kenarları dişli, sivri uçlu gözükmektedir. Çiçekler Temmuz ve Ağustos aylarında açmaktadır. Meyve olgunluğa ulaştığında, kabuk üç ayrı parça halinde, geriye açılarak birçok sayıda, kırmızı ve kahverengi tohumlarının gözükmeye başlanmaktadır. 7- 15 mm boyundaki tohumlar, yassı ve pütürlü bir yapıya sahip olup kırmızı renkli tohum zarı ile etrafları sarıdır (Taylor, 2002; Rangahau, 2002; Thompson, 2003; Ozbakiş ve Gürsan, 2005). Hafif killi, tınlı, kumlu topraklarda, 5,5-6,5 pH'da düzenli bir şekilde sulayarak yetişen MC, ılıman ve nemli iklime sahip bölgelerine daha fazla uyum göstermektedir. Tohumlarının çimlenebilmesi için gereken sıcaklık 30-35°C arasında değişmektedir, meyvelerinin oluşabilmesi için sıcaklık değerinin ortalama 25°C olduğu bilinmektedir. Düşük sıcaklıklarda yetişemezken ışık almayan ortamlardan olumsuz yönde etkilenmekte ve yüksek ışığa ihtiyaç duyan bir bitki özelliği göstermektedir. Meyvelerinin toplanması, çimlenmesini takiben 15-20 gün içerisinde yapılmalıdır (Rangahau, 2002; Thompson, 2003).

Meyvesinden elde edilen sulu ekstraktı ve yine meyvesinden hazırlanan enjekte edilebilir preparatlar, kan şekeri düşürmesi sebebiyle pek çok ülkede şeker hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Manabe vd., 2003). Farklı ülkelerde de hastalıkların tedavisi için kullanılan MC'nin kullanım alanları Tablo 2.1 'de verilmiştir. Yapılan bir çalışmayla meyvelerlerinden hazırlanmış zeytinyağı ekstraktının, balla karıştırılmış kuru meyve ve etanol ekstraktının, ratlarda gastrik mukozada koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu etkisinin yanında, mide ve duodenum ülserini tetikleyen *Helicobacter pylori*'nin, çoğalıp gelişmesini engellediği tespit edilmiştir (Alam vd., 2009). Yapılan farklı bir çalışmada *H. pylori* için en düşük inhibe edici

konstrasyonların 1.95 ve 250 µg/mL olduğu gösterilmiştir (Grover ve Yadav, 2004). Bazı ülkelerde MC'nin kullanım alanları (Kumar ve Bhowmik, 2010) Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Farklı ülkelerde hastalıkların tedavisine MC'nin kullanımı

Ülke	Hastalıklar
Brezilya	Kolit, yanıklar, kabızlık, dermatoz, diyabet, ishal, egzema, ateş, grip, basur, hepatit, kurdeşen, kaşıntı, cinsel iktidarsızlık, lepra, lösemi, karaciğer enfeksiyonları, malarya, menstrual sorunlar, ağrı, romatizma, vajinit
Çin	Göğüs kanseri, diyabet, ateş, cinsel iktidarsızlık, böbrek problemleri, ağız kokusu, renal yetmezlik
Küba	Anemi, kolit, diyabet, şeker, hiperglisemi, barsak parazitleri, böbrek taşı, karaciğer problemleri, menstrual problemler
Haiti	Anemi, kabızlık, dermatoz, göz enfeksiyonları, ateş, karaciğer hastalıkları, deri problemleri, burun iltihabı, iştah arttırıcı, insektisit

2.3.1. Kudret narı bileşenleri

Bitki, %83,2 nem, %0,76 yağ, %2,9 protein, %8,1 kül, %9,8 karbon, %1,7 fibril ile %1,4 kalsiyum, fosfor, demir, karoten, tiyamin, nikotinic asit, riboflavin, askorbik asit, bakır ve potasyum gibi mineral maddeler içermektedir. Meyvenin yaprakları ve kırmızı tohum zarı ise sırasıyla %89,25 ve %94 oranında su, %3,3 ve %30,7 oranında karbonhidrat ihtiva etmektedir (Yuwai vd., 1991; Patel vd., 2010). Bol miktarda mineral ve vitamin içeriğine sahip olan bitki β-karoten, magnezyum ve çinko da bulundurmaktadır (Braga vd., 2007; Patel vd., 2010; Tan vd., 2016). Olgun meyvelerinin tohum zarlarında yüksek oranda likopen bulunmaktadır. Olgunlaşmamış meyveleri ise vitamin A, C, β-karoten, demir, fosfor ve potasyum açısından oldukça zengindir (Demirezer, 2011). MC meyvesinin asıl etken bileşenleri glikosidler (momordicoside E, F, G, H, I, J), steroid glikosidler ve alkaloidler (momordicine, momordin) olarak tespit edilirken bitkinin momordin, karatinoidler, flavinoidler ve polifenoller gibi glikozitleri içerdiği belirtilmiştir (Ray vd., 2010). Meyve içeriğinde ayrıca sistin, lizin, ve metionin dışında kalan diğer amino asitlerin bulunduğu belirtilmiştir. Protein yapısında olan alfa ve beta-momorcharin, momordin ve cucurbitacin B sebebiyle bitkinin antikarsinogenik bir yapı gösterdiği (Donya vd., 2007), tokoferol içeriği ile ise antioksidan bir yapı gösterdiği belirlenmiştir (Elibal, 2009). Bitki içeriğinde bulunan charantin, insülin benzeri peptid (p-peptid), cucurbitenoid,

momordicin ve olenealik asitin ise hipoglisemik durumdan sorumlu bileşenler olduğu gösterilmiştir. MC'nin yağ ve protein açısından oldukça zengin olan tohumlarında, reçine ve çeşitli polisakkaritler de bulunmaktadır. Olgunlaşma evresinde 14 farklı karotenoid içerdiği gözlemlenen MC, tokoferol içeriği sayesinde antioksidan özellik taşımaktadır (Ozbakış ve Gürsan, 2005; Liu vd., 2008). Yüksek yağ içerdiğinden dolayı yağ endüstrisinde değerlendirilen tohumları, ticari olarak büyük bir paya sahiptir (Özgül Yücel, 2005; Kumar vd., 2010).

2.3.2. Kudret narının etki mekanizması

Eski tarihlerden bu tarafa hastalıkların tedavisi, çok sayıda bitki destekli devam etmiştir. Günümüzde bitkisel kaynaklı ilaçlar için tamamlayıcı tedavi ifadesi kullanılmaktadır. Son yıllarda artan doğal kaynakların tedavi edici özelliklerinin kullanıldığı birçok çalışmada yer almaktadır (Göktaş ve Gıdık, 2019). Sentetik ilaçların hastalıkların tedavisi için yeterli olmaması ve birçok yan etkisinin farkedilmesi bu durumu tetiklemiştir. İlaçların tek bir bölgede etkisini gösterirken, bitkisel kaynaklı tedavide kullanılan ilaçların ise zengin ve değişik içerikleri sayesinde birçok bölgede etkindir. Bu durum bu ilaçların tercih edilmesine olanak sağlamış ve ayrıca düşük maliyetli olması daha geniş kitlelerce kullanılmasına sebep olmuştur (Jayasooriya vd., 2000; Vermani ve Grag, 2002; Şahin, 2007). MC içerdiği sağlığa yararlı bileşenleri ve vücudun birçok farklı bölgesinde gösterdiği etkileri sebebiyle bitkisel tedavi kaynakları arasında kendisine önemli bir yer sağlamıştır (Jayasooriya vd., 2000). Tıbbi tedavi için bitkinin meyvesi, pulpu, tohumları ve yapraklarından faydalanılmaktadır (Vermani ve Grag, 2002). MC'nin şeker absorpsiyonunu engellediği, bağırsaklarda şeker emilimini düşürdüğü ve insülin salgılanma oranını yükselttiği yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir (Jayasooriya vd., 2000; Joseph ve Jini; 2013).

Serbest radikaller kanser, kalp hastalıkları, doku zedelenmesi, diyabet, sitotoksisite ve genotoksisite gibi farklı birçok alanda olumsuz etki yaratmaktadır. Vücudun kendi içerisinde üretilen veya dış kaynaklı oluşan serbest radikaller, doku ve organlarda oksidatif stres yaratarak ciddi zararlara sebep olmaktadır. Beslenme ile vücuda giren antioksidanlar, oksidasyonun yarattığı yan etki ve zararları önleyebilmektedir. Bitkilerde bulunan fenolik bileşikler antioksidan aktiviteleri sayesinde serbest

radikallerin yarattığı etkileri yok ederek hastalıklara neden olabilecek zincir reaksiyonlarını durdurabilmektedir (Kubola ve Siriamornpun, 2008; Semiz ve Şen, 2007).

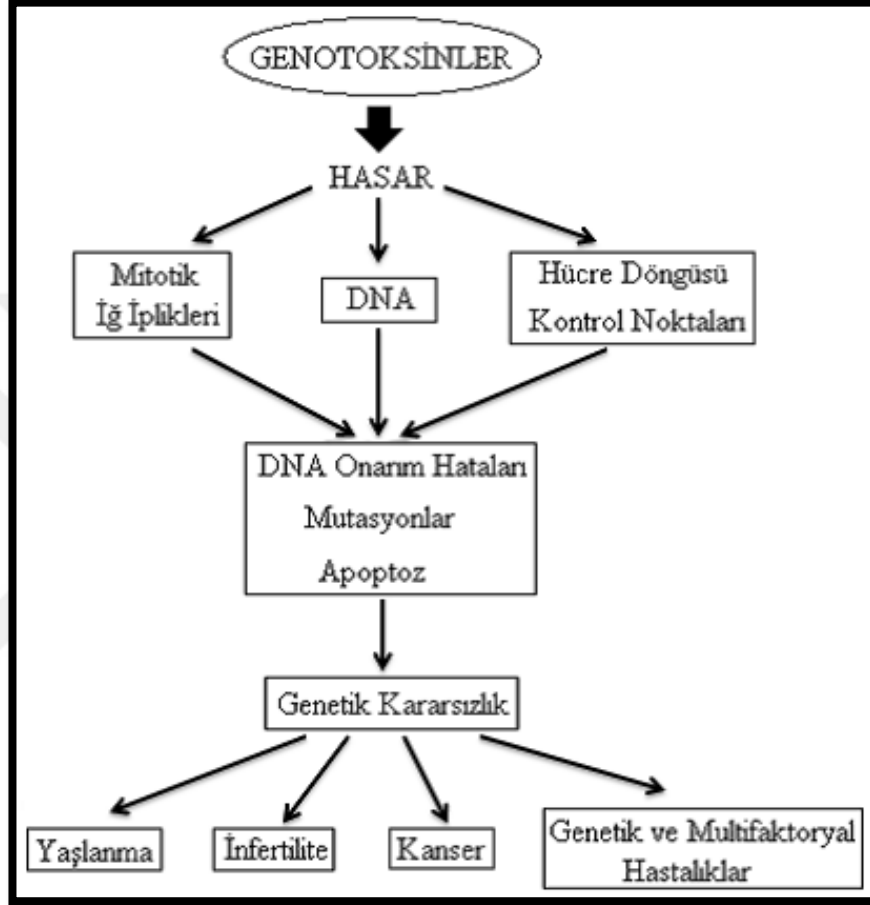
MC'nin toprak üstü kısımlarının, etanol ve metanol ile yapılan ekstraktları birçok mikroorganizmada antimikrobiyal etkiye sebep olmaktadır. MC'nin içeriğindeki fenolik bileşiklerin mikroorganizmalardaki enzimleri inhibe ederek zararlı etkilerini yok ettiği tespit edilmiştir (Şahin, 2007; Kültür, 2007) MC, birçok faydasının yanında içerdiği proteinler sayesinde kanser hücrelerinin oluşumunu ve gelişimini durdurarak antikanserojenik etki de göstermektedir (Taylor, 2002; Grover ve Yadav, 2004). Aktif bileşenleri sayesinde çeşitli patojenlerin oluşturduğu cinsel yolla bulaşan hastalıkların iyileşmesi için MC'nin kullanıldığı belirtilmiştir. Tohum, meyve ve yapraklarında bulunan alfa ve beta-momorcharin proteinleri sayesinde HIV virüsünün aktifleşmesini engelleyerek AIDS hastalığı tedavisinde kullanılabilceği tespit edilmiştir (Taylor, 2002; Vermani ve Garg, 2002).

Yapılan farklı çalışmalarda, MC ekstraktlarının karaciğerde glukozun kullanımını arttırdığı, glukoneojenezi azalttığı ve glukozun hücre içine alımını kolaylaştırarak, insülin salınımını artırıp pankreastaki insülin üreten B hücrelerinin sayısının artmasına da olanak sağladığı belirtilmiştir (Gao vd., 2018; Elangovan vd., 2019). MC'nin antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasından dolayı, farklı bakteri, parazit, virüs ve mantarlar tarafından oluşan infeksiyonlarda koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Meyve ekstresinin, kanserli hücrelerde kaspaz aktivitesini yükselterek apoptozu indüklediği ve hücre büyümesini durdurduğu bildirilmiştir. İçeriğindeki siklin B1 ve D1 proteinlerinin hücre döngüsünde regülatör görevi üstlenerek ekspresyonu ciddi boyutlarda azaltmak suretiyle bozulan hücre döngüsünü düzenlediği ve G2/M fazını bloke ettiği tespit edilmiştir (Nerurkar ve Ray, 2010).

2.4. Genotoksisite Testleri

Genotoksisite, fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanların kromozomlarda meydana getirdiği hasarlar olarak ifade edilmektedir (Zeiger, 2004; Vural, 2005). Genotoksisite testleri, toksik etki yaratacak her türlü ilaç, katkı maddeleri, fiziksel etkenler ve

çevredeki kirleticiler gibi günlük hayatımızda sıkça karşılaştığımız etmenlerin (Şekil 2.2) genotoksik ve kanserojenik etkilerinin tespit edilebilmesi ve riskinin tahmin edilebilmesi için yapılan test teknikleri olarak tanımlanmaktadır (Tucker ve Preston, 1996; Yılmaz, 2008).



Şekil 2.2. Genotoksinlerin etki mekanizması

Genotoksisite testleri;

Tek hücre jel elektroforezi (Comet Assay, SCGE); Kuyruklu yıldız anlamına gelen “comet assay” hızlı, basit, duyarlı, değişik hücre tiplerinde ve DNA hasarlarında uygulanabilir olması ve radyoaktif işaretleme gerektirmeyen özelliklerinden ötürü DNA hasar ölçümleri içerisinde kullanılmaktadır (Collins vd., 2008). Süperkoil yapının, alkali ortamda kendini bırakarak açılması ve kırıkların meydana gelmesiyle kırılmış DNA zincirleri anoda doğru hareket ederek elektroforezde kuyruklu yıldız görüntüsü oluşturmaktadır (Green vd., 1996; Collins, 2004).

Mikronükleus (MN); Mitoz bölünme esnasında meydana gelen, kromozom veya asentrik kromozom fragmanlarından köken alan, çekirdeğe dahil olmayan küçük çekirdekçik yapısındaki oluşumdur (Kirsch-Volders vd., 1997). MN oluşumu, kinetokor ya da mitotik aygıtın diğer parçalarından, mitotik iğ ipliği hatalarından, hücre döngüsünü kontrol eden gen eksikliklerinden ve kromozomal hasarlardan meydana gelmekte olup sayısının artışı değişik ajanların hücrelerde oluşturduğu yapısal ve sayısal kromozom düzensizliklerinden kaynaklanmaktadır (Vanparys vd., 1990). Anöploidiyi uyaran ajanlar, sentromerde bölünme hatalarına sebep olmakta, klastojenler ise kromozom kırığı oluşturmaktadır. Bu sebeple MN sayısındaki artış somatik hücrelerde genomik düzensizliğin göstergesidir (Stopper ve Müler, 1997; Şekeroğlu ve Atlı Şekeroğlu, 2011). Genotoksisite testleri içerisinde MN testi; farklı hücrelerde uygulanabilen, klastojenik bileşikler tarafından gerçekleştirilen, *in vivo* ve *in vitro* şekilde uygulanabilen, kromozomal hasarların belirlenmesinde oldukça başarılı olan bir sistem olarak tanımlanmaktadır (Krishna ve Hayashi, 2000; Choy, 2001).

Kardeş Kromatit Değişimi (KKD); Kromozom morfolojisi değişmeden, metafaz kromozomlarının kardeş iki kromatidinin kırılan parçalarının simetrik olarak yer değiştirdikten sonra yeniden birleşmesi ile gerçekleşmektedir (Wilson III ve Thompson, 2007). DNA kırıklarının görünür şekle gelebilmesi için hücre kültürlerinde timin analogu olarak kullanılan Bromodeoksiüridin (BrdU) ilave edilmektedir (Gebhart, 1981). KKD, sitotoksisite, nokta mutasyonların indüksiyonu ve gen amplifikasyonu ile yakından ilişkilidir (Latt and Schreck, 1980). Kardeş kromotid testi, mikroskopik boyutlarda kromozomal hatalarını gösterirken homolog kromozomlarının lokuslarındaki DNA kopyalanmasının ürünlerinin değişimini baz almaktadır (Bayel, 2006).

Kromozomal Anormallik (KA); Kromozom anormallikleri, DNA seviyesindeki kromozomal hasarın ve genomik kararsızlığın bir sonucu olarak ortaya çıkan kromozomal anormalliklerin tespiti için kullanılan bir test sistemidir (Yüzbaşıoğlu vd., 2006). Kromozom kırıkları DNA'daki onarılmayan çift zincir kırıklarından, yeni yapıya sahip kromozomlar ise DNA'daki zincir kırıklarının doğru onarılmamasından oluşmaktadır (Şekeroğlu ve Şekeroğlu, 2011). *In vitro* KA testi ile memeli hücre kültürlerinde, *in vivo* KA testi ile ise kemik iliği hücrelerinde çalışılabilmekte ve *in vivo* test ile, mutajen kaynaklı hasarların tespitinde tür ve dokuya özgü metabolizma,

farmakokinetik ve DNA onarım mekanizmalarının belirlenmesine imkan sunulmaktadır (Choy, 2001).

Bakteriyel Geri Mutasyon Testi (AMES); Dr. Bruce Ames 1972 yılında keşfedilten sonra, eksojen ajanların mutajenitesini tespit etmek için *Salmonella typhimurium* veya *Escherichia coli* mutant suşları üzerinde tarama testi olarak güvenilir bir şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır (Oğuz vd., 2013). AMES, çerçeve kayması, baskılanmış transkripsiyon, radyasyon, endojen kaynaklar, reaktif oksijen türevleri (ROT), hidroliz, hatalı ya da baz çifti değişimleri, replikasyon hataları, yaşlanma, ultraviyole, mutasyon, hücre döngüsündeki gecikmeler, apoptoz, kimyasallar ve kanser gibi farklı birçok nedenden oluşan mutajenitenin DNA molekülünde nokta mutasyonu oluşturup oluşturmadığının tespiti ve boyutunun ölçülebilmesi için kullanılan kolay ve ucuz bir test sistemidir (Mortelmans, 2019; Zeiger, 2019).

Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi (SMART); *Drosophila* kanat benek testi adıyla da bilinen *Drosophila* ırkları üzerinde çalışılan genotoksik ve antigenotoksik etkileri tespit etmek amacıyla sıkça kullanılan, *in vivo* güvenli, çok yönlü, ucuz ve kolay uygulanabilir bir mutajenite test tekniğidir (Idaomar vd., 2002; Altun Çolak, 2013). Mutasyonu fenotipe göstermesi (Zimmering vd., 1997), mitotik rekombinasyon gözlenmesi, heterozigotluk kaybının uygun gen işaretleriyle sineklerde tanınması ve kullanılabilir olması (Würgler, 1986), tek bir nesilde sonuca ulaşılabilmesi, tek bir sinekte birçok hücrenin analizinin yapılması SMART tekniğinin diğer avantajları arasındadır (Sarıkaya, 2005).

Drosophila bireylerinin embriyonik gelişiminde larvalarda gözlenen ve mitozla çoğalan değişik imajinal disk hücrelerine test maddelerinin uygulanması temeline dayanan SMART tekniğinde, nokta mutasyon, delesyon ve kromozom bozukluklarının belirlenebildiği göz benek testi ve kanat benek testi olmak üzere iki farklı yöntem bulunmaktadır (Graf vd., 1984; Kaya, 2000).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. *Drosophila melanogaster*

Çalışmamızda, model organizma olarak halk arasında meyve sineği ya da sirke sineği olarak da bilinen *Drosophila melanogaster* kullanılmıştır (Şekil 3.1). 1909 yılında Thomas Morgan tarafından ilk defa kullanılan *D. melanogaster*'den 100 yıldan fazla bir süredir genetik çalışmalarda yararlanılmaktadır. *Drosophila*, mekanizması en iyi anlaşılan model organizma olarak bugün halen daha biyolojinin temel konusu olarak anlatılmaktadır (Graf vd., 1992; Prokop, 2016). 2000 yılının Mart ayında genom haritası paylaşılan *D. melanogaster* ile memeli genleri arasındaki benzerlik olması, insan hastalık genlerinin yaklaşık %75'inden fazlasına sahip olması, tek seferde çok sayıda yavru birey elde edilmesi, üçüncü evre larvalarının tükürük bezlerinde dev kromozomlara sahip olması, pek çok mutant karakterin bulunması, hayat döngüsünün kısa olması, kültür ortamında kolay, ekonomik ve çalışılabilir bir canlı olması bu canlının çok tercih edilen bir model organizma olmasını sağlamıştır (Valencia vd., 1984; Falakalı, 1990; Adams vd., 2000; Reiter vd., 2000; Tiburi vd., 2002).



Şekil 3.1. *Drosophila melanogaster*

3.1.1.1. *Drosophila melanogaster*' in sistematikteki yeri

D. melanogaster, larvalarının ekşimeye başlayan meyvelere taksit göstermesinden dolayı meyve sineği adıyla bilinen, hayvanlar aleminde Insecta sınıfının diptera takımının Drosophilidae familyasına dahil olan ve tam başkalaşım (holometabol) gösteren, dört

çift kromozoma sahip omurgasız bir organizmadır (Wheeler, 1981; Özata, 2006; Dayanıklı, 2014). *D. melanogaster*'in sistematikteki yeri şöyledir:

Alem: Animalia

Şube: Arthropoda (eklembacaklılar)

Altşube: Mandibulata-Antennata

Sınıf: Insecta- Hexapoda (böcekler-altıbacaklılar)

Alt sınıf: Pterygota (kanatlılar)

Üst takım: Mecopteroidea (uzun kanatlılar)

Takım: Diptera (çift kanatlılar)

Alt takım: Brachycera (kısa antenliler)

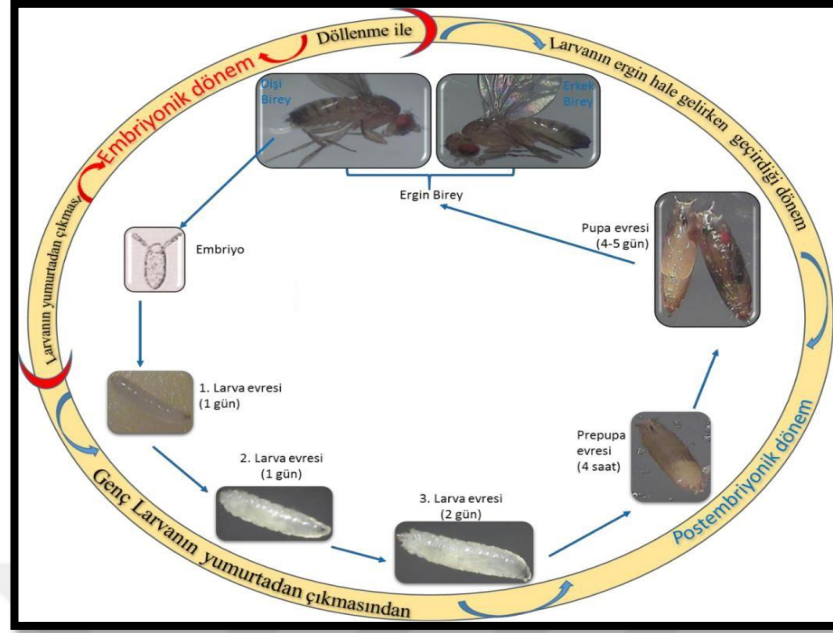
Aile: Drosophilidae (sirke sinekleri)

Cins: *Drosophila*

Tür: *Drosophila melanogaster*

3.1.1.2. *Drosophila melanogaster*' in yaşam döngüsü

Ökaryotik bir canlı olan *D. melanogaster*', embriyonik gelişimini optimum koşullarda devam ettirmektedir. Şekil 3.2'de görüldüğü gibi meyve sineklerinin yaşam döngüsü dört farklı evreden oluşmaktadır (Dayanıklı, 2014). Tam metamorfoz yapısından dolayı yumurta, larva, pupa ve ergin birey olarak dipterlerin hepsinde gözlenen sırada yaşam döngüsünü tamamlamaktadır. *D. melanogaster* yumurtaları, 25°C'de yaklaşık 9-11 gün içerisinde ergin bireye dönüşmektedir (Flecknell, 2002; Jennings, 2011; Mohr vd., 2018).



Şekil 3.2. *Drosophila melanogaster* yaşam döngüsü

D. melanogaster'in hayat siklusundaki evreleri ve ömür uzunlukları; çok az miktarda değişmekle beraber ışık, beslenme, sıcaklık, populasyon miktarı, çiftleşme, radyasyon ve nem değişkenleriyle bağlantılı olarak farklılık gösterebilmektedir. Türe ait erginleşmiş dişi yaşadığı sürece ortalama 350 yumurta bırakabilmektedir (Sørensen ve Loeschcke, 2002; Sinclair ve Roberts 2005; Ayar vd., 2009; Ayar, 2013). *Drosophila melanogaster*'de gelişim iki aşamada tamamlanmaktadır (Şekil 3.2). Yumurtanın döllenmesi ile başlayıp birinci evre larvaların çıkışına kadar geçen süre embriyonik evre adını almaktadır. Postembriyonik evre adı verilen dönem ise birinci evre larvaların yumurtadan çıktığı andan başlayarak ergin birey olduğu ana kadar geçen süreci kapsamaktadır (Schneider, 2000; Özata, 2006).

Drosophila melanogaster yumurtası; anterior tarafında yumurtanın besiyerine batmasını ve oksijen alımını sağlayan filamentleri bulunan, oval görünümde, ortalama 0,5 mm boyunda yapılardır (Graf, 1992).

Drosophila melanogaster larvası; yumurtadan sonraki süreçte besiyerinde beslenerek gelişen bir yapıya sahiptir. Gömlek değiştirme denilen aşamada iki kez kütikula tabakasını atarken bu iki evrenin arasına instar adı verilmektedir. Gelişim evrelerine göre larvalar; birinci evre larva, ikinci evre larva ve üçüncü evre larva olarak

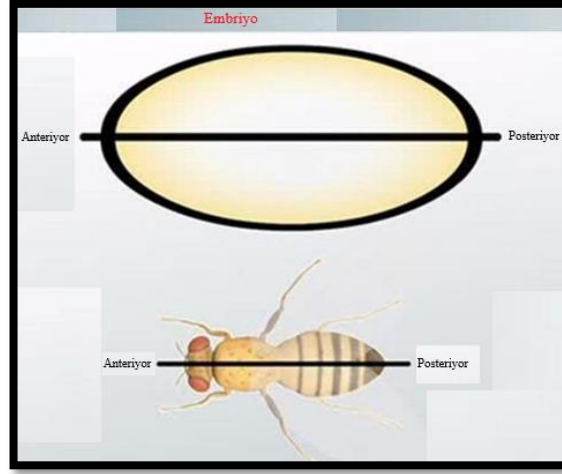
tanımlanmaktadır. Larval süreçteki en dikkat çekici nokta, imajinal disk hücresi olarak bilinen, larva evresinden pupa oluşuncaya kadar geçen süre içerisinde mitoz bölünme ile çoğalarak pupa evresinde meyve sineğinin farklı organlarını oluşturan yapılardır (Ashburner, 1989; Bier, 2005; Marsh ve Thompson, 2006; Allocca vd., 2018).

Drosophila melanogaster pupası; besiyerine gömülü olarak beslenen üçüncü evre larvaların nemli besiyerinden kuru ortama geçmesinden sonra dış zarın kahvemsii bir sarı renk alarak sertleşip sabitleşmesi ile prepupa evresi adını alarak oluşmaya başlar ve 24 saat kadar devam eder (Şekil 3.3). Pupa, puparyum denen kütikula yapısı içerisinde olgunlaşuncaya kadar hareket etmemektedir. *D. melanogaster*'in erginleştiğinde gözlenen kanat ve göz yapısı pupadan çıkmadan yaklaşık 1 gün önce Şekil 3.3'de gösterildiği gibi farkedilmeye başlar (Falakalı, 1990; Rubin ve Lewis, 2000; Dayanıklı, 2014).



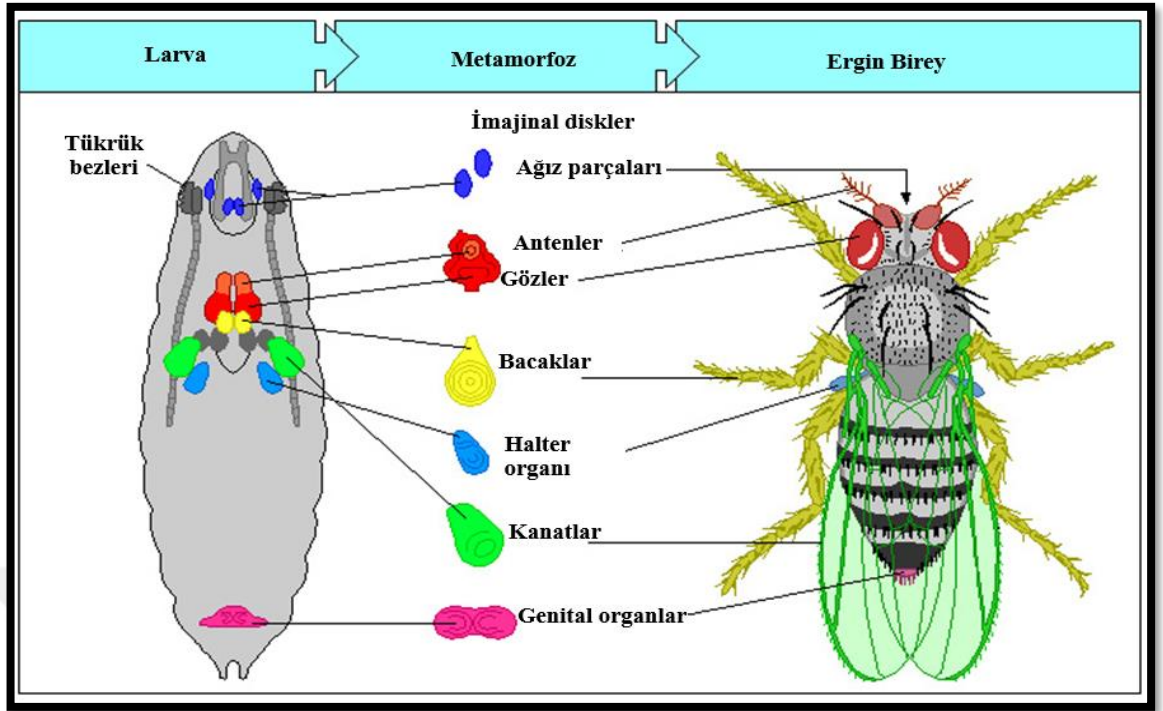
Şekil 3.3. *Drosophila melanogaster* pupası

Drosophila melanogaster ergin bireyi; pupanın gelişimini tamamlamasıyla anterior (Şekil 3.4) kısmını delerek, beyazımsı, kanatları açılmamış şekilde ve uzun abdomen bölgesiyle kendisini göstermeye başlar (Hales vd., 2015).



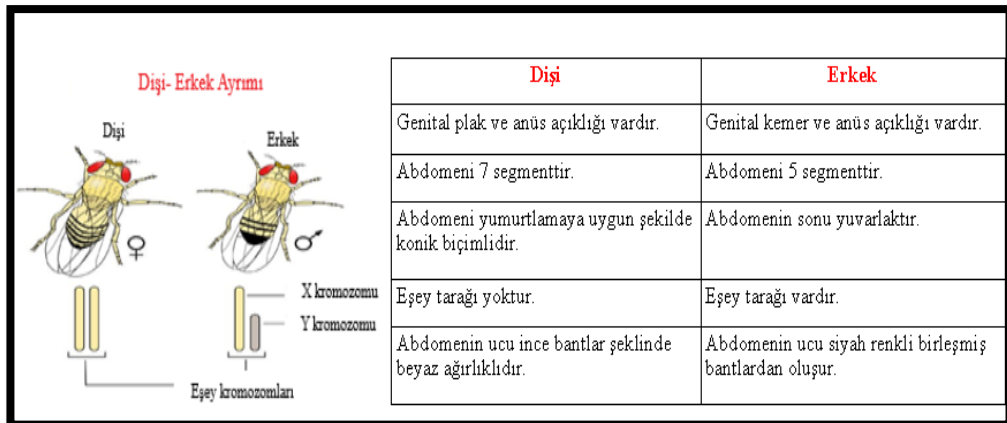
Şekil 3.4. *D. melanogaster*'e ait vücudun anterior ve posterior kısımları

Pupadan çıktıktan 1-2 saat sonra kanatlar açılıp vücut koyu rengini alır. Ergin bireylerin dişileri 8-9 saat çiftleşmeye hazır olgunluğa ulaşırken erkekler zaten pupadan çıkar çıkmaz olgunlaşmış haldedir. Dişiler erginliklerinin ikinci ya da üçüncü gününde yumurtlarken, yumurta bırakma işlemi çiftleşmesinden bağımsız gerçekleşir ve döllenmeyen yumurtalar açılmaz. Ergin bireylerin Şekil 3.5'de gösterildiği gibi olan dış genital organları, kanat, ağız parçaları, bacak, anten, göz ve halterleri imaginal disklerin gelişmesiyle oluşmaktadır. Spesifik olan bütün imaginal diskler olgunlaşacağı parçaya göre programlanmış yapılardır. Birinci larva evresinde sayıları yüzü bulmayan imajinal disk hücreleri mitoz bölünme geçirerek pupa evresine ulaşmadan sayısını birkaç bine ulaştırmaktadır (Graf vd., 1992; Bozcuk, 2000; Lloyd ve Taylor, 2010).



Şekil 3.5. *D. melanogaster*'in imajinal disklerden oluşan yapıları

Drosophila bireylerinin dişi ve erkeği arasında belirgin farklar mevcuttur (Şekil 3.6). Dişi bireylerde eşey tarağı görülmezken, erkeklerde birinci çift bacağın ilk tarsalında eşey tarağı bulunmaktadır. Erkeklerde 5 açık renkli ve dar abdominal segment varken, dişilerde koyu renkli, daha geniş 7 segment olduğu belirtilmiştir. Son olarak, dişilerde abdomeninin son kısmında açık renk göze çarparken erkeklerde bu kısım daha siyahımsı bir renktedir (Falakalı, 1990; Wixon ve O’Kane, 2000; Çalışkan ve Kocaman 2002).



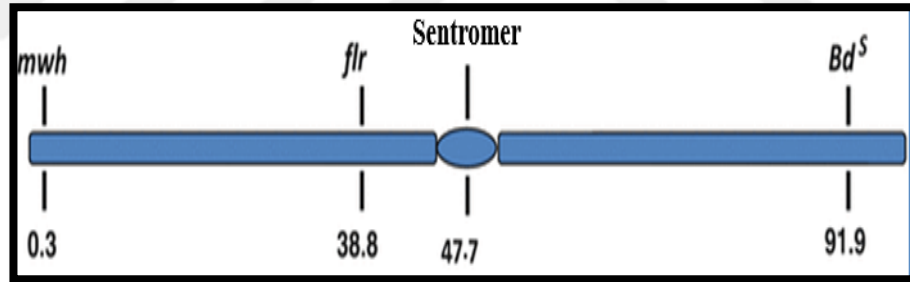
Şekil 3.6. *Drosophila melanogaster*'e ait dişi ve erkek ayrımı

3.1.1.3. Çalışmada kullanılan *D. melanogaster* mutant soyları

Çalışmamız, *D. melanogaster*'in mutant soylarından *multiple wing hair (mwh)* ve *flare³* (*flr³*; *flr³/In (3LR) TM3 Bd^S*) hatları ile gerçekleştirilmiştir. Normal metabolik aktivitesi olan bu iki türün genetik yapısı aşağıdaki gibidir (Lindsley ve Zimm, 2012)

- ✓ *Multiple wing hair (mwh/mwh)*
- ✓ *Flare³ (flr³/In (3LR) TM3, ri p^p sep I (3) 89Aa bx^{34s} e^S)*. Bu soyun genotipik olarak kısaca gösterimi *flr³/TM3, Bd^S* şeklindedir.

Multiple wing hair (mwh/mwh): Çalışmamızda kullanılan bu mutant soy üçüncü kromozomun sol kolunun ucunda bulunan, çoklu kanat kılı mutasyonuna sahip resesif bir genidir. Şekil 3.7'de gösterildiği gibi belirleyici genler olan *TM3* ve *Bd^S* genleri de üçüncü kromozomun üzerinde bulunmakta ve aralarındaki mesafenin uzaklığı rekombinasyon ve mutasyonların geniş bir aralıkta gözlenmesi avantajını sunmaktadır (Graf vd., 1992; Kaya vd., 2000).

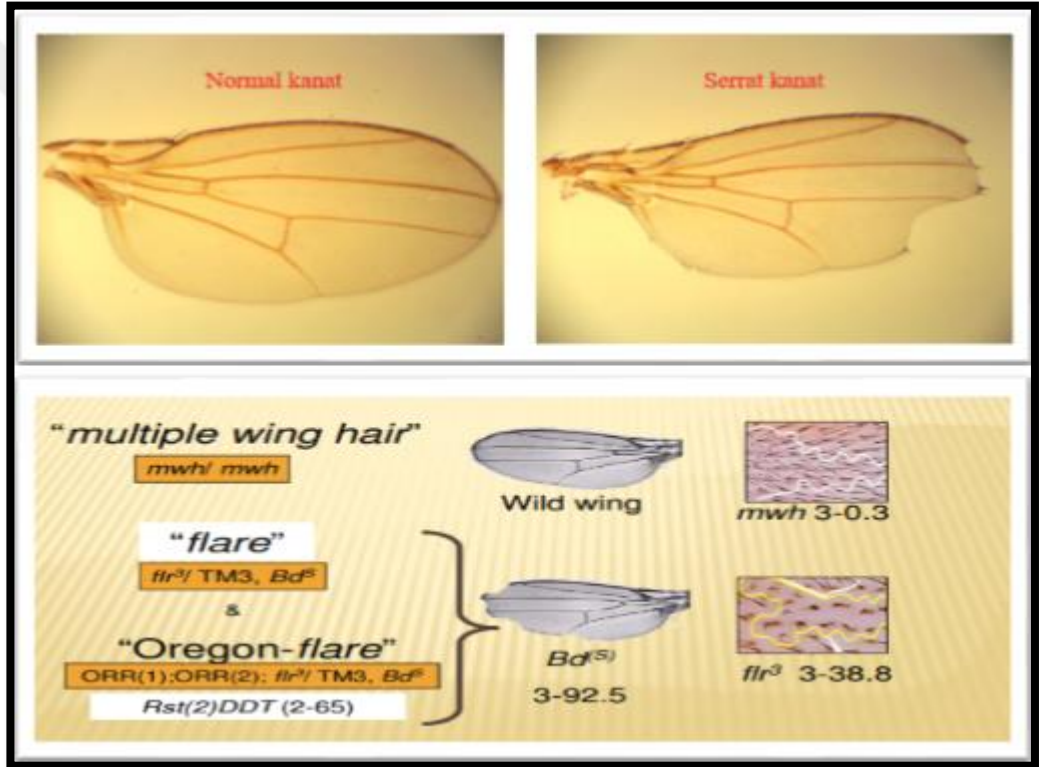


Şekil 3.7. *Drosophila*'da belirleyici genlerin üçüncü kromozom üzerindeki konumları

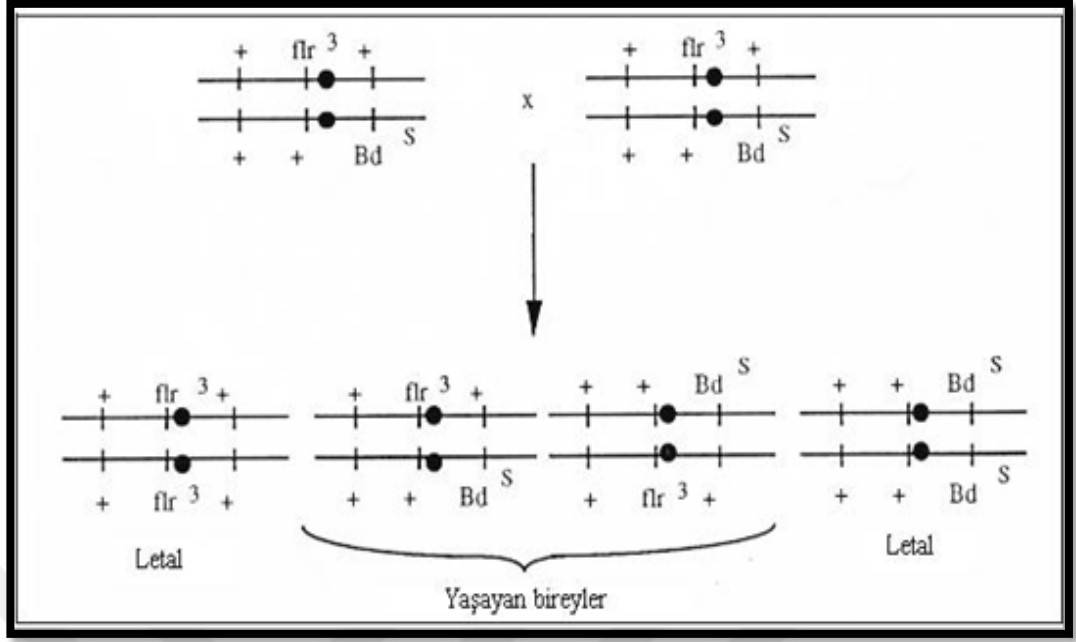
Mutasyona uğramış *D. melanogaster* bireylerinde kanat şekli, büyüklüğü ve fenotipe farklılıklar gözlenmektedir (Dayanıklı, 2014). İmajinal disklerde gerçekleşen genetik farklılığın, fenotipe ergin sinek kanadında mutasyon olarak yansıdığı görülmektedir (Şekil 3.8). Homozigot durumda *mwh* soyu olarak yaşamına devam edebilen bireylerin kanatlarında hücre başına bir kanat kılı (trikom) olması gerekirken çoklu kanat kılı gözlenmektedir (Wurgler, 1986; Rubin ve Lewis, 2000).

Flare³ (flr³/In (3LR) TM3, ri p^p sep I (3) 89Aa bx^{34s} e^S): Bu soy, *flare (flr³)* mutasyonunu taşıyan resesif gene sahiptir. *flr³* geni, homozigot halde letal olan üç adet

mutant allele sahiptir (Şekil 3.8). Mutant kanat hücrelerinin oluşmasını sağlayan kanatlardaki imaginal disklerde varolan homozigot hücrelerinin gelişimidir. Homozigot letaliteyle kanat kenarlarının testere dişi görünümünü (Şekil 3.8 ve Şekil 3.9) almasına sebep olan Bd^S (beaded serrat), heterozigot durumda varlığını devam ettiren dominant bir mutasyondur. Dominant Bd^S geni, $TM3$ dengeleyici kromozomunun üstünde bulunmasından ve bu geni taşımasından dolayı testere şekilli kanat kenarları sayesinde diğer sineklerden ayrılmaktadır (Graf vd., 1984; Graf vd., 1992). flr^3 fenotipinde kanat kılları uzun, normal ve düz görünürken, Bd^S 'de düzgün görünmeyen, kısa, kalın, nokta veya koyu renkli bir balon gibi görünen kıl yapısı mevcuttur (Graf and Bentsen, 1985).



Şekil 3.8. *D. melanogaster*'de normal ve serrat kanat fenotipleri



Şekil 3.9. $flr^3/TM3, Bd^S$ bireylerindeki homozigot letal etkiler

Normal kanada sahip *Drosophila* bireylerinde mutasyon ve rekombinasyon sonucunda meydana gelen klonlar gözlemlenirken testere kenarlı kanada sahip olanlarda ($mwh/TM3, Bd^S$) dengeleyici kromozomun rekombinasyonu baskılamasından dolayı yalnızca mutasyonla oluşan klonlar incelenebilmektedir. Bu sebeple, SMART tekniğinde hem normal hem de serrat kanatlar incelenerek sonuçlar değerlendirilmektedir.

3.1.2. Çalışmada kullanılan bitkisel organizma ve kimyasal ajanlar

3.1.2.1. Kudret narı

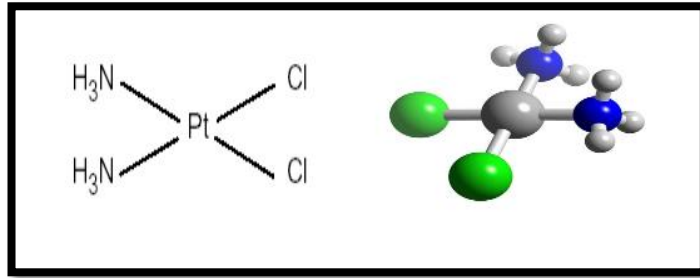
Kudret narı (*Momordica charantia* L.) bitki, meyve ve tohum özütlerinin (Şekil 3.10) birçok tıbbi öneme sahip olduğu ve sıklıkla alternatif tıp sisteminde kullanıldığı bilinmektedir (Jayasooriya vd., 2000). Çalışmamızda kudret narının çekirdek ve meyvesine ait metanol ekstraktları kullanılmıştır.



Şekil 3.10. *Momordica charantia* L.

3.1.2.2. Sisplatin

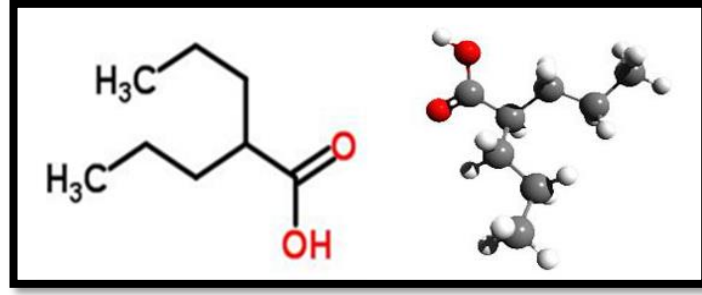
Güçlü antineoplastik aktiviteye sahip bir platin koordinasyon kompleksi olan sisplatin (Dasari ve Tchounwou, 2014; Petrović ve Todorović, 2016) CAS 15663-27-1 koduyla Sigma firmasından temin edilmiş olup moleküler yapısı $Pt(NH_3)_2Cl_2$ şeklindedir (Şekil 3.11).



Şekil 3.11. Sisplatinin moleküler yapısı

3.1.2.3. Valproik asit

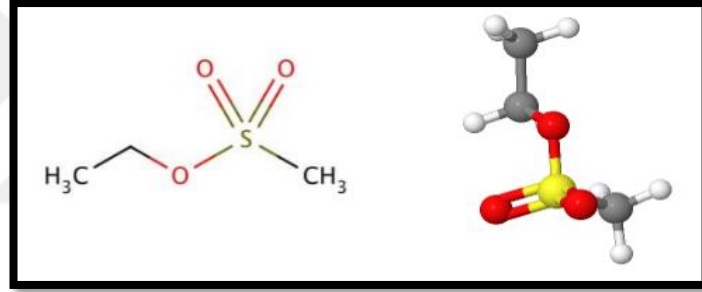
Antikonvülsanlar içerisinde bulunan valproik asit CAS 99-66-1 koduyla Sigma firmasından temin edilmiş olup moleküler yapısı $(CH_3CH_2)_2CHCO_2H$ şeklindedir (Şekil 3.12).



Şekil 3.12. Valproik asitin moleküler yapısı

3.1.2.4. Etil metansülfonat

Alkilleme özelliğine sahip antineoplastik bir ajan olan etil metansülfonat (EMS) M0880 koduyla Sigma firmasından temin edilmiş olup, moleküler formülü $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$ şeklindedir (Şekil 3.13).



Şekil 3.13. Etil metansülfonatın moleküler yapısı

3.2. Yöntem

3.2.1. Kudret narının temini ve ekstraksiyonu

Çalıştığımız bitki 2018 yılında ticari olarak Eskişehir halk pazarından satın alınarak bitkinin tür teşhisi yaptırılmıştır. Kudret narı bitkisine ait çekirdek ve meyveler bir hafta oda sıcaklığında kurutulma işleminden geçirilerek mikser yardımıyla toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilen bitki kısımları sıvı azot yardımıyla ekstraksiyona hazır hale getirilmiştir. Çalışmamızın tamamı, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Kurutulan bitki kısımları hassas terazide her bir ekstrakt için 50 g tartılmış ve kudret narına ait meyve ve çekirdekler ayrı ayrı metanol ile 250 mL'ye tamamlamıştır.

Ekstrakte edilen kısımların içerdği saf metanolün büyük bir kısmı düşük basınç ve 40°C sıcaklıkta rotary evaporatör yardımıyla 3 saat süreyle uzaklaştırılmıştır. Metanol ekstraksiyonu Kotan ve arkadaşlarının belirlediği yöntem dahilinde tamamlanmıştır (Kotan vd., 2010). Elde edilen bu ekstraktlardan stok çözeltiler hazırlanmış ve farklı konsantrasyonlarda (1,25; 2,5 ve 5 mg/mL) uygulama gruplarına ilave edilmiştir. Stok çözelti +4°C’de buzdolabında saklanmıştır (Şekil 3.14- 3.22) .



Şekil 3.14. Kudret narı meyvesinin olgun ve ham hali



Şekil 3.15. Kudret narının çekirdeklerinin meyveden ayrılması



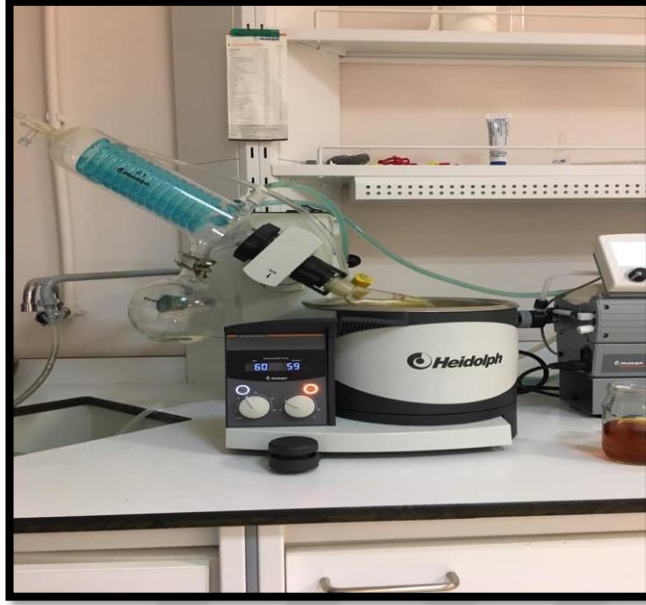
Şekil 3.16. Kudret narının kurutulması



Şekil 3.17. Kudret narı meyve ve çekirdeklerinin sıvı azotta ezilmesi



Şekil 3.18. Kudret narının meyve ve çekirdeklerine metanol eklenmesi



Şekil 3.19. Evaporasyon işlemi



Şekil 3.20. Stok çözeltiler

3.2.2. Yaşama yüzdesi (larval mortalite) deneyleri

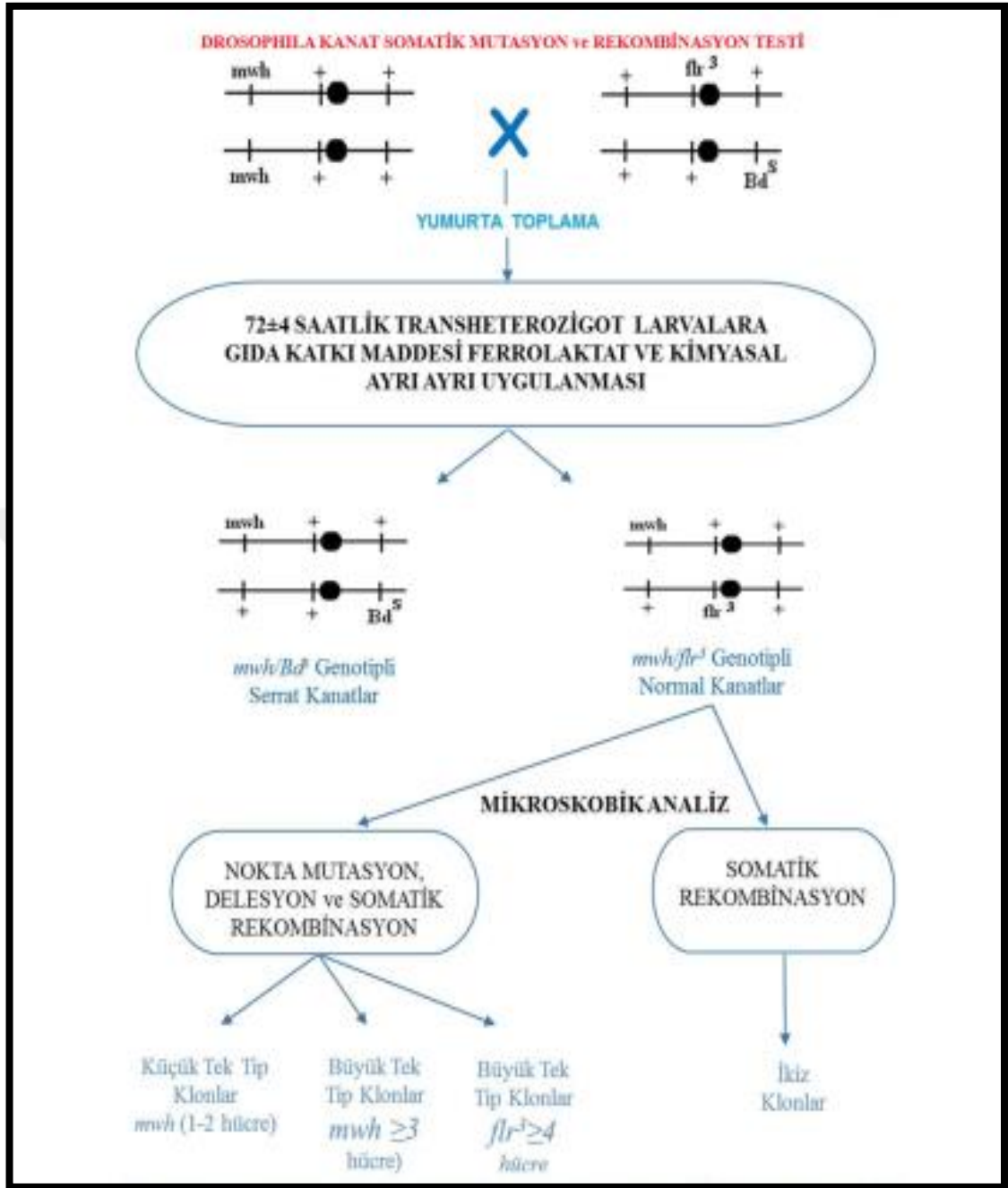
D. melanogaster'in *mwh* erkek ve *flr³* dişi bireylerine ait 3. evre (72 ± 4 saat) transheterozigot larvalar kullanılarak yaşama yüzdesi deneyleri yapılmıştır. Bu amaçla, önceden stok halinde elde edilmiş 1-3 günlük çiftleşmemiş *Drosophila* bireylerinin

40♀X40♂ olacak şekilde taze besiyerlerine aktarılarak 3 gün boyunca 25±1°C ve %40- 60 bağıl neme sahip etüvde beslenmesi sağlanmıştır. 3. günün sonunda kontrol ve uygulama grupları için toplanan herbir 100 larva 0,05 mM dozlarında CP ve VPA ile farklı konsantrasyonlarda (1,25; 2,5 ve 5mg/mL) *Momordica charantia* meyve (MCF) ve *Momordica charantia* çekirdek (MCS) ekstraktı içeren Standart *Drosophila* Besiyerine (SDB) aktarılmıştır. Deneylerin 3 tekrarı yapılarak kontrol ve tüm deney grupları her gün kontrol edilerek ilk ergin birey çıkışından itibaren 7 gün boyunca sayılmak suretiyle bireyler cinsiyetine göre kaydedilmiştir.

3.2.3. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART)

3.2.3.1. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi

SMART tekniği, *Drosophila melanogaster*'e ait *flare* (*flr³*) dişi ve *multiple wing hair* (*mwh*) erkek mutant bireylerinin çaprazlanmasıyla elde edilen üçüncü evre (72±4 saatlik) transheterozigot larvaların kanat imajinal disk hücrelerindeki heterozigotluğun herhangi bir mutasyonla kaybedilmesi yani ergin birey fenotipinde yabancı fenotip yerine mutant fenotipin izlenmesi esasına dayanmaktadır. (Graf vd., 1984). Somatik mutasyon ve rekombinasyon testi; göz benek testi ve kanat benek testi olmak üzere iki farklı şekilde incelenmektedir (Kaya, 2000). Bu testlerle nokta mutasyon, delesyon, ayrılmama, kromozom bozuklukları ve rekombinasyon belirlenmektedir(Şekil 3.21).

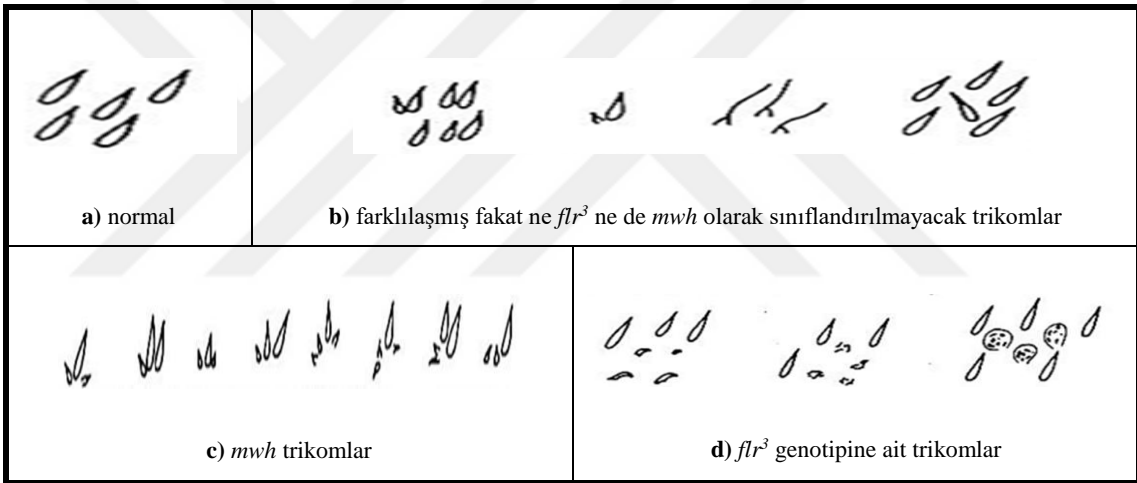


Şekil 3.21. *D. melanogaster*'de SMART tekniğinin şematik olarak gösterilmesi

SMART tekniğinde birinci larva evresinde 50-100 civarında olan ve artarak üçüncü larva evresinde 24.000 sayısına ulaşan imajinal disklerin, test maddelerine maruz bırakılması prensibine dayanmaktadır (Wurgler, 1986; Graf, 1992). Kontrolleri yapılacak test maddelerinin larvalara ikinci evreden üçüncü evreye geçmeden uygulanmış olması gerekmektedir. Çünkü ikinci evre larvalarda imajinal diskler

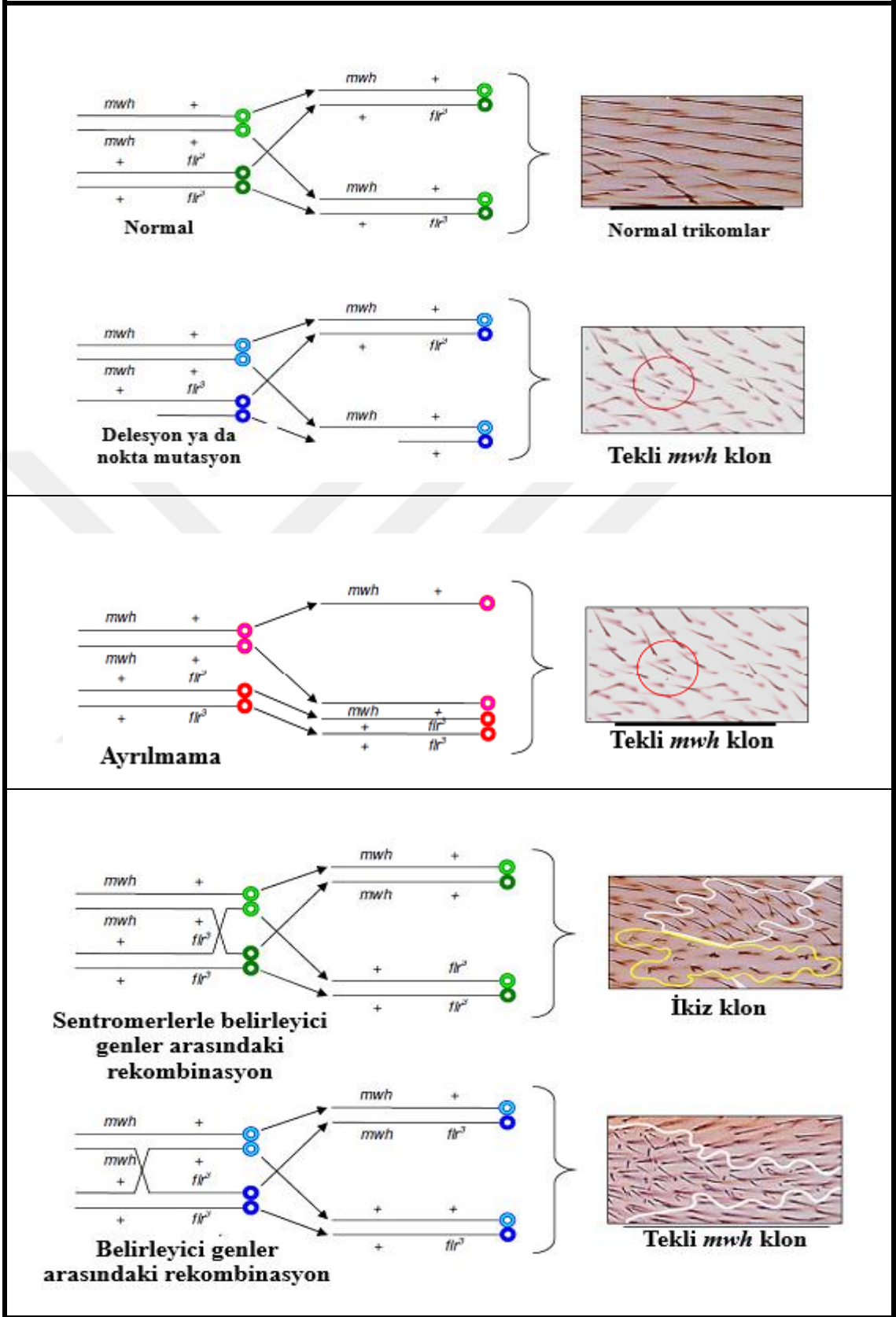
oluşturacakları yapılara dönüşmemiş ancak sayıları maksimum seviyededir (Würgler, 1986; Zimmering vd., 1997).

SMART tekniğine göre, tek tip klon (tekli benekler), *mwh* ya da *flr³* fenotipindeki hücrelerden oluşurken; ikiz klon (ikili benekler) *mwh* ve *flr³* fenotiplerini beraber bulundurmaktadır. Küçük tek tip klon yalnızca 1-2 adet *mwh* hücresi bulundururken, büyük tek tip klon 3 ya da daha fazla *mwh* veya *flr³* klonu bulundurmaktadır (Szabad vd., 1983). Preparatların mikroskop analizinde ikiz klonlar yan yana gözüküyorsa bu durum, *mwh* hücre klonları ile *flr³* hücre klonlarının olması ya da komşu iki klonun varlığından kaynaklanabilir (Şekil 3.22). Birinci durum ikiz klonu simgelerken, klonların ikinci pozisyonu ise farklı iki klon olarak değerlendirilmelidir (Graf vd., 1984; Henderson, 1998).



Şekil 3.22. Kanat trikومlarının görünümü

Kanatlardaki mutant klonlar farklı genetik mekanizmalar sebebiyle farklı şekillerde oluşurlar (Şekil 3.23). Tekli *mwh* klonların oluşması, *mwh* ve *flr³* işaret genleri arasındaki nokta mutasyon, delesyon, ayrılmama ve rekombinasyon kaynaklı ortaya çıkarken; *flr³* ve ikiz klonlar 3. kromozomun sentromeri ve *flr³* geni arasında somatik rekombinasyon gerçekleşmesinin sonucu meydana gelmektedir. Serrat kanatlı (*mwh/TM3*) bireylerde *TM3* kromozomunun baskılanması sonucu mitotik crossing over meydana gelmemektedir (Frei ve Würgler, 1996; Sarıkaya, 2005).



Şekil 3.23. *mwh/flr³* bireylerine ait farklı klon türleri

3.2.3.2. Çaprazlama için birey temini ve seçimi

Stoklarımız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Temel Bilimler Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda, $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ ve %60 bağıl neme ayarlı etüvlerde, Standart *Drosophila* Besiyerinde (SDB) kültüre alınarak yetiştirilmiştir (Ayar, 2013). SMART tekniğinde, 3. dönem (72 ± 4 saatlik) transheterozigot larvaların elde edilebilmesi elde amacıyla *D. melanogaster*'in *multiple wing hair (mwh)* erkek bireyleri ile *flare (flr³)* dişi bireylerin bulunduğu kültür ortamından 4'er saat aralıklarla dişiler virgin iken toplanıp farklı bir kültür ortamına alınmıştır. Her şişede 40 *mwh* erkek, 40 *flr³* dişi olacak şekilde 3 gün boyunca 8 saat aralıklarla çaprazlamalar devam etmiştir. Yumurta oluşumunun sağlanabilmesi için dişi ve erkek bireyler bir gün boyunca aynı kültürde bekletilmiştir. Transheterozigot larvaların aynı evrede olmaları için oogenezi gerçekleşmiş olan bireylerin 8 saat aralıklı çaprazlamaların her birinde yumurta bırakmaları gerçekleştirilmiştir.

3.2.3.3. Deney gruplarına bitki ekstraktları ve kimyasalların uygulanması

Kudret narı bitkisine ait çekirdek ve meyve metanol ekstraktları ile sisplatin ve valproik asit'in *D. melanogaster* larvaları üzerinde LD₅₀ dozunu belirlemek amacıyla çeşitli konsantrasyon aralıklarında 24 saatlik uygulamalar yapılmıştır. Uygulamalar sonucunda tespit edilen LD₅₀ dozlarına göre çalışma konsantrasyonları bitki ekstraktları için 1,25; 2,5 ve 5 mg/mL olarak; sisplatin ve valproik asit için ise 0,05 mM olarak belirlenmiştir. 8 saat süresince çiftleştirilen ebeveynlerin bıraktığı döllenmiş yumurtalardan çıkan bireyler, üçüncü larva evresine eriştiğinde, musluk suyu altında yıkanmış ve elekten geçirilerek ayrılmıştır. 72 ± 4 saatlik larvaların uygulama ortamı olarak kullanılan cam tüpler içerisine yaklaşık 1,5 g kadar hazır *Drosophila* besini (*Drosophila* Instant Medium, Carolina Formula 4-24) konulmuş ve besinler uygulamadan hemen önce hazırlanarak kimyasalların 5 mL'si ile nemlendirilmiştir. Toplanan larvalar her bir cam tüp içerisine 1-2 spatül dolusu (yaklaşık 100 larva) konularak uygulama ortamına alınmıştır. Larvaların uygulama ortamına konulmasından sonra tüplerin ağızları tıkaçlarla kapatılmıştır. Deney grupları sıcaklık kabinlerine konularak larvalar ergin birey oluşumuna kadar kronik olarak bitki ekstraktları ve kimyasal ajanlara maruz bırakılmıştır.

3.2.3.4. Ergin bireylerin toplanması ve kanat preparatlarının hazırlanması

Bitki ekstraları ve kimyasallara maruz bırakılan transheterozigot larvalardan gelişen ergin bireyler bayılarak toplanmıştır. Serrat kanatlı (dengelenmiş heterozigot; *mwh/TM3, Bd^S*) ve normal kanatlı (transheterozigot; *mwh/flr³*) olmak üzere ayrılan kanatlar, preparatları hazırlanmak üzere %70'lik etil alkole alındıktan sonra +4°C'de buzdolabında bekletilmiştir. Kanatların ayrılmasında Faure solüsyonu kullanılmıştır. (Negishi vd., 1988). Preparatların hazırlanması için Leica marka EZ4 model stereo mikroskobu kullanılmış, çukur lam üzerine 1- 2 damla faure solüsyonu damlatılarak %70'lik alkolden alınan sineklerin solüsyon içerisinde ince uçlu pens yardımıyla vücuda bağlandığı yerden tutularak üzerindeki kıllara ve kanada zarar gelmeyecek şekilde kanatlarının ayrılması sağlanmıştır. Kanat ayırma işleminden sonra her çift kanat lam üzerine belli aralıklarla 96 adet olmak üzere dizilmiştir. Preparatlar kurutulmak üzere üstüne hafif bir ağırlık konularak tozsuz bir ortamda 1 gün süreyle bekletilerek sayım ve inceleme için hazır hale getirilmiştir.

3.2.3.5. Kanat preparatlarının mikroskoptaki analizi

İncelenmeye hazır olan preparatlar Leica marka DM 500 model ışık mikroskobunda ve 10X40 büyütmede, A, B, C, C', D, D' ve E sektörlerine ayrılarak kanatların gözlemleri gerçekleştirilmiştir. Sektörlerde gerçekleştirilen incelemelerde, kanatların dorsal ve ventral yüzündeki hücre yüzeylerinde mutant klonların varolup olmadığı belirlenmiştir. Mikroskop incelemelerinde mikro vida yardımıyla herbir kanat sektörü taranıp *mwh* ve/veya *flr³* mutant fenotipler tespit edilerek kayıt altına alınmıştır.

3.2.3.6. Klon indüksiyon frekansı ve inhibisyon yüzdesinin hesaplanması

Kronik uygulamalarda her hücredeki ortalama indüksiyon frekansı aşağıdaki formülde gösterildiği şekilde hesaplanmıştır (Szabad vd., 1983).

$$f = \frac{n}{NC} \times 10^5$$

Eğer sadece *flr³* klonlar göz önüne alınırsa, denklemdeki "f" *flr³* klonlarının indüksiyonunun ortalama frekansını, "n" gözlenmiş olan toplam *flr³* klon sayısını, "N"

analiz edilmiş olan kanat sayısını ve "C" bir kanat üzerindeki incelenebilecek hücre sayısını belirtmektedir.

Momordica charantia ekstraktlarının antijenotoksik etkisi değerlendirilirken inhibisyon yüzdeleri hesaplanmıştır. Aşağıdaki formül kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır.

$$\% \text{ İnhibisyon} = a - b/a \times 100$$

Formülde “a” ayrı ayrı CP ve VPA uygulamasındaki toplam klon frekansını, “b” genotoksik madde ile antijenotoksik etkisi araştırılan *Momordica charantia* bitkisinin çekirdek ve meyve ekstraktlarının birlikte uygulaması sonucu gözlenen toplam klon frekansını göstermektedir.

3.2.3.7. Kanat benek testi sonuçlarının istatistiksel analizi

Farklı konsantrasyonlarda bitki ekstraktları ile CP ve VPA ajanlarının uygulandığı SMART sonuçlarının değerlendirilmesinde, *Drosophila* kanat somatik mutasyon ve rekombinasyon testi için hazırlanmış bilgisayar programı olan Microsta kullanılmıştır.

3.2.3.8. Mikrofotografi

Çalışmalarda, ergin birey kanatlarından hazırlanan preparatlarda gözlenen küçük tek tip, büyük tek tip ve ikiz klonlara ait fotoğraf çekimleri Olympus marka DX63 model ışık mikroskopunda gerçekleştirilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1. Yaşama Yüzdesi (Larval Mortalite) Deneilerine Ait Bulgular

Çalışmada, CP ve VPA toksisitesine karşı kudret narının koruyucu etkisi *D. melanogaster*'de yaşama yüzdesi deneyleri ile araştırılmıştır. Bu amaçla, 72±4 saatlik 100'er adet transheterozigot larva, kontrol grubuyla birlikte hem CP ve VPA içeren, hem de farklı konsantrasyonlarda MCF ve MCS içeren uygulama gruplarına ait besiyerlerine konulmuştur. Tüm gruplarda larvadan ergine gelişebilen bireyler sayılarak hesaplanan hayatta kalış oranları Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de verilmiştir.

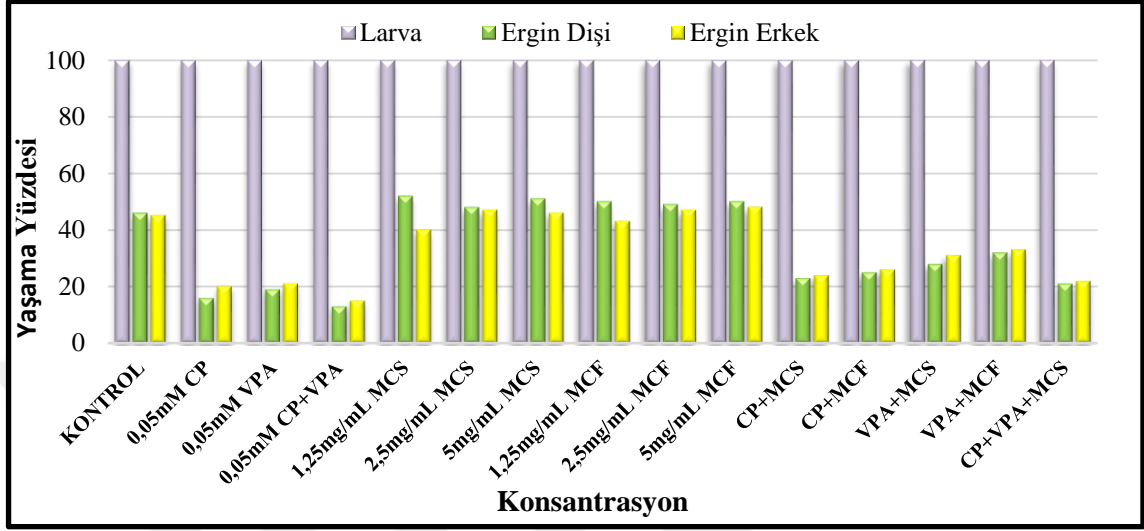
Tablo 4.1. CP, VPA, MCS ve MCF uygulanan *D. melanogaster*'in 72±4 saatlik transheterozigot larvalarında yaşama yüzdesi (larval mortalite) oranları

Uygulama Grupları	Larva Sayısı	Hayatta Kalış Oranı (%)
Kontrol	100	91
0,05 mM CP	100	36
0,05 mM VPA	100	40
CP+VPA	100	28
1,25 mg/mL MCS	100	92
2,5 mg/mL MCS	100	95
5,0 mg/mL MCS	100	97
1,25 mg/mL MCF	100	93
2,5 mg/mL MCF	100	96
5,0 mg/mL MCF	100	98
CP+MCS*	100	47
CP+MCF*	100	51
VPA+MCS*	100	59
VPA+MCF*	100	65
CP+VPA+MCS*	100	43
CP+VPA+MCF*	100	46

CP: Sisplatin, VPA: Valproik asit, MCS: *Momordica charantia* çekirdek ekstresi, MCF: *Momordica charantia* meyve ekstresi, *:MCS ve MCF'ye ait en yüksek konsantrasyonlar (5,0 mg/mL) kullanılmıştır.

Yaşama yüzdesi deneylerinden elde edilen sonuçlara göre, CP ve VPA'nın *D. melanogaster*'e ait larvaların yaşama yüzdesi üzerinde toksik etki gösterdiği ve yaşama

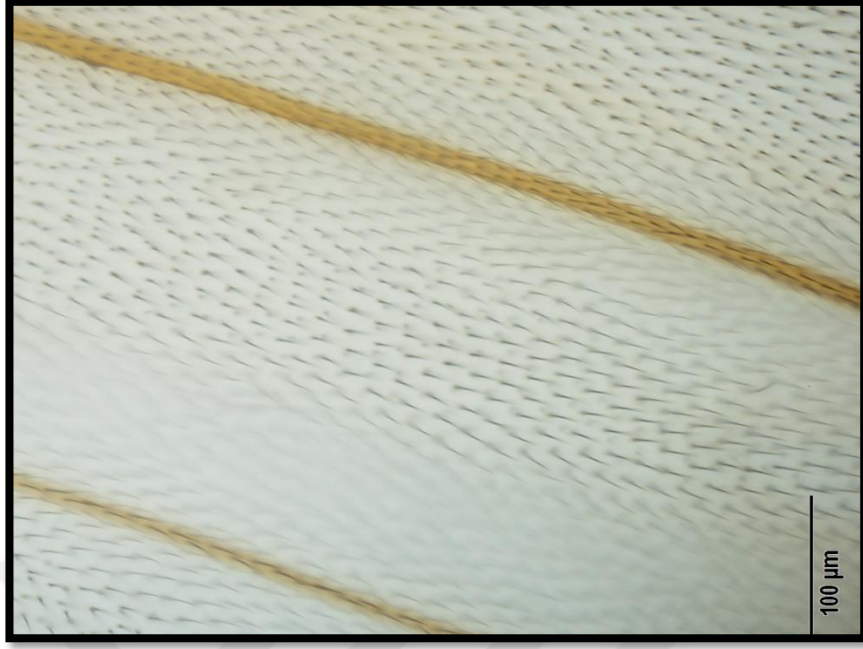
yüzdesinde kontrole göre azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir. Koruyucu olarak kullanılan MC'nin ise tüm konsantrasyonlarda larval mortalite oranlarını CP ve VPA'ya göre azalttığı gözlenmiştir (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).



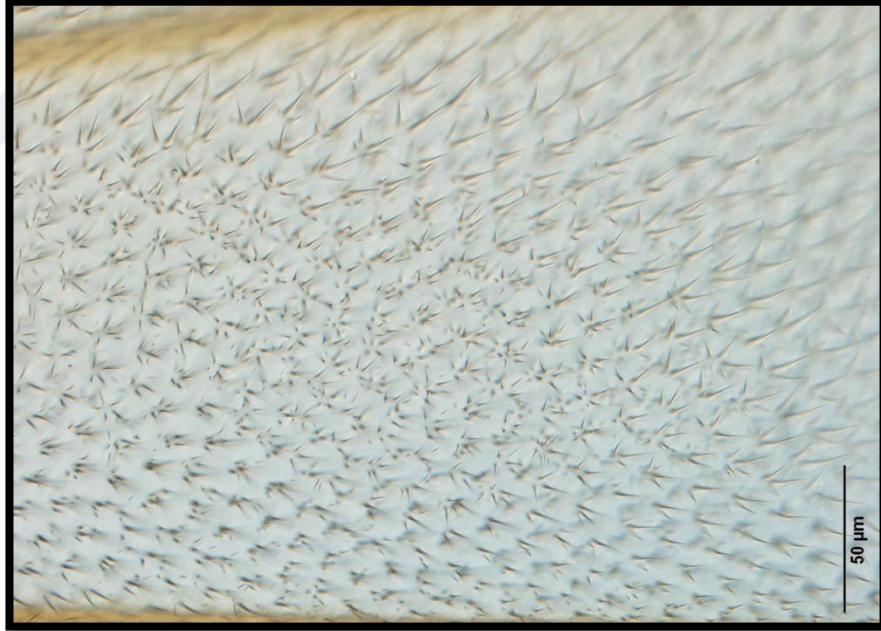
Şekil 4.1. *D. melanogaster*'de larval mortalite oranları

4.2. Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Testi Bulguları

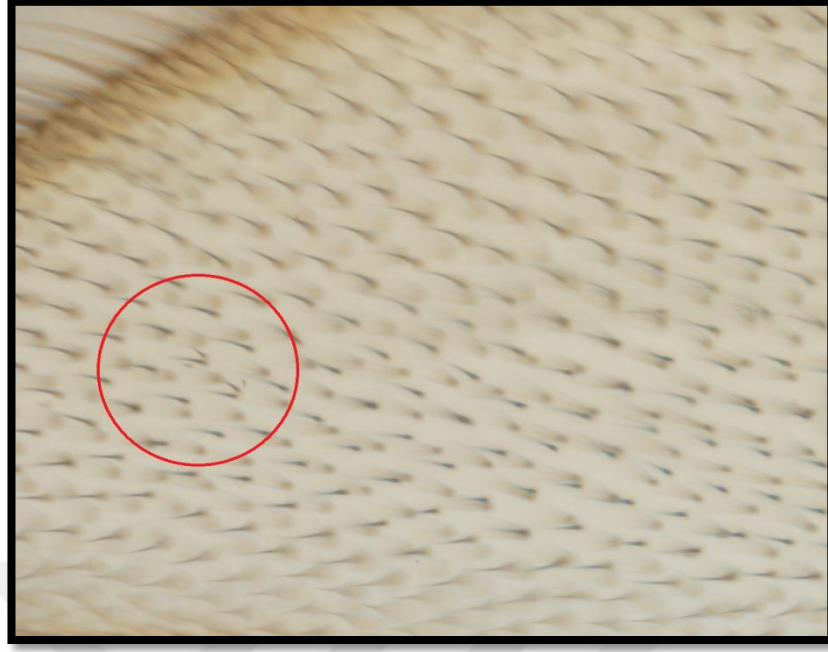
Çalışmamızın ikinci aşamasında, SMART ile CP ve VPA'nın genotoksik etkisi ve bu etkiye karşı MC'nin koruyucu etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Negatif kontrol grubu olarak distile su tercih edilirken, pozitif kontrol grubu için etil metansülfonat (EMS) kullanılmıştır. Her uygulama grubu için seçilen 80 kanatta, benek sayısını belirlemek üzere, kanatlar ışık mikroskopunda 400x büyütmeyle incelenmiştir. İncelenen preparatlardaki kanat benekleri istatistiki analizlerde kullanılmak için tekli benek (*mwh* veya *flr³* fenotipinde), ikiz benek (*mwh* ve *flr³* fenotipinde), küçük tekli benek (1-2 klon) ve büyük tekli benek ($3 \leq$ klon) olmak üzere fotoğraflanmıştır (Şekil 4.2-Şekil 4.7).



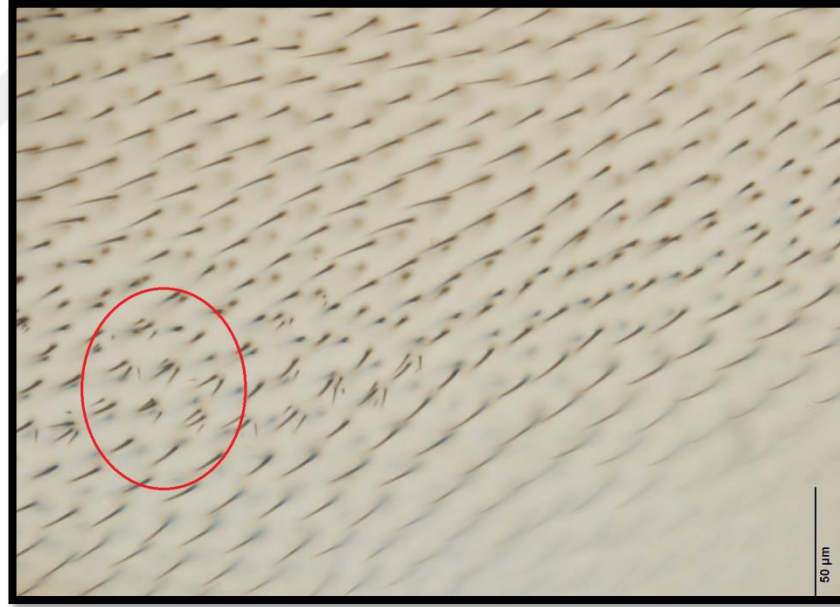
Şekil 4.2. Normal bireydeki kanat kıllarının ışık mikroskopundaki görüntüsü



Şekil 4.3. *mwh/mwh* hattına ait kanat kıllarının ışık mikroskopundaki görüntüsü



Şekil 4.4. Küçük tek tip *mwh* mutant klonların ışık mikroskobundaki görüntüsü



Şekil 4.5. Büyük tek tip *mwh* klonların ışık mikroskobundaki görüntüsü



Şekil 4.6. Büyük tek tip flr^3 mutant klonların ışık mikroskopundaki görüntüsü

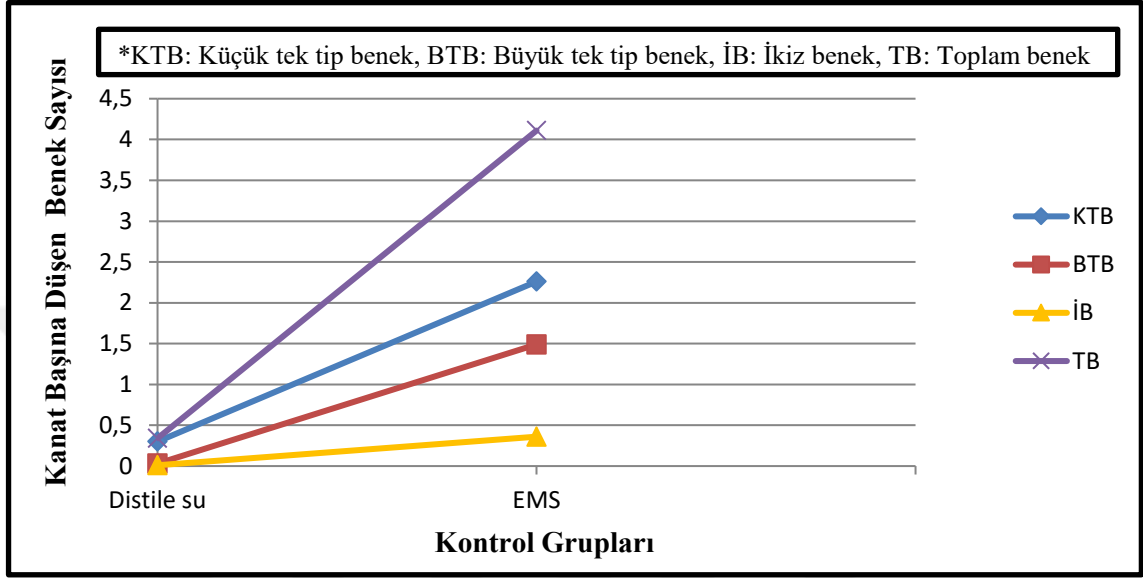


Şekil 4.7. İkiz klonların ışık mikroskopundaki görüntüsü

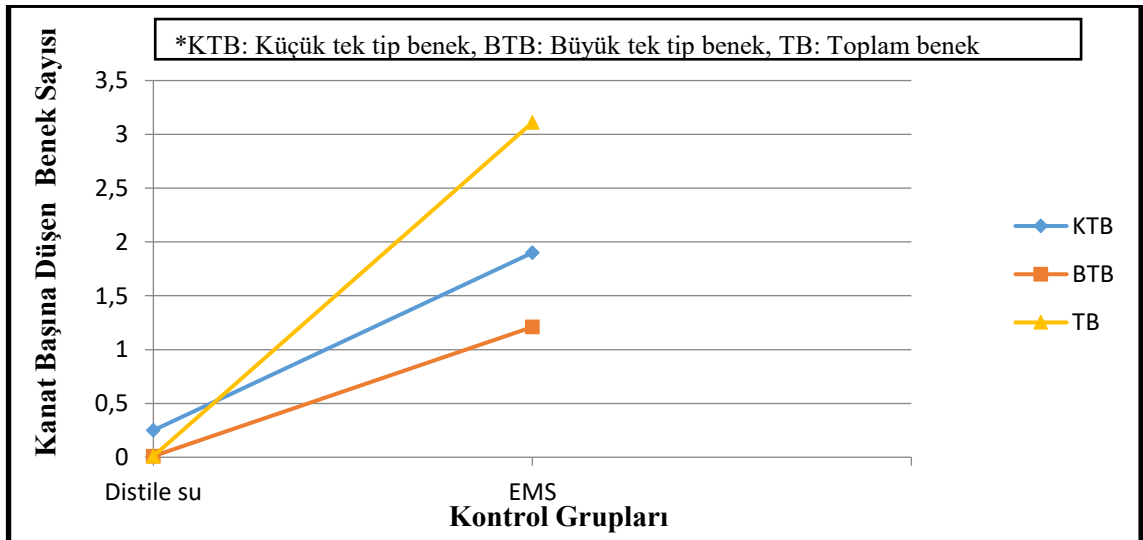
4.2.1. Distile su ve EMS'nin genotoksik etkilerinin araştırılması

Distile su negatif kontrol, EMS ise pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Literatüre göre, çalışmamızda pozitif kontrol olarak kullanılan EMS'nin dozu 1 mM olarak belirlenmiştir. F₁ neslinden elde edilmiş olan normal ve serrat kanatlı bireylerden

hazırlanan kanat preparatları mikroskopta analiz edilmiştir. Uygulama gruplarından elde edilen bireylerin kanatlarından hazırlanan preparatlarda gözlediğimiz küçük tek tip, büyük tek tip, ikiz klon ve toplam klon frekansları Şekil 4.8 ve Şekil 4.9’da gösterilmiştir.



Şekil 4.8. Kontrol grubu (*mwh/flr³*) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplerine ait klon frekansları



Şekil 4.9. Kontrol grubu (*mwh/TM3*) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplerine ait klon frekansları

Negatif (distile su) ve pozitif (EMS) kontrol gruplarının olası toksik etkilerinin, hem *mwh/flr³* genotipli normal bireyler hem de *mwh/TM3* genotipli serrat kanatlı bireylerde

tespit edilebilmesi için ulaşılan sonuçların istatistiksek analizleri Tablo 4.2’de verilmiştir. 72 ± 4 saatlik transheterozigot larvalara, distile su uygulaması sonucunda elde edilen normal fenaotipli bireylere ait incelenen 80 adet kanatta, 24 adet küçük tek tip klon, 2 adet büyük tek tip klon, 1 adet ikiz klon olmak üzere toplam klon sayısının 27 adet olduğu gözlenmiştir. Distile su uygulamasında klon indüksiyon frekansı ise 1,33 olarak hesaplanmıştır. Pozitif kontrol olarak kullanılan 1 mM EMS’nin 72 ± 4 saatlik transheterozigot larvalarına uygulaması sonucunda incelenen *D. melanogaster mwh/flr³* bireyelerine ait 80 adet kanatta 181 adet küçük tek tip klon, 119 adet büyük tek tip klon, 29 adet ikiz klon olmak üzere 329 adet toplam klon belirlenmiştir. EMS uygulamasında klon indüksiyon frekansı ise 9,84 olarak hesaplanmıştır. 1 mM EMS uygulanmış grupların preparatları incelendiğinde, bütün kanat benek veya klon değerlerinde negatif kontrol değerlerine göre artış olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Serrat kanatlı bireylere ait preparatlardan elde edilen sonuçlar, normal kanatlı bireylerden hazırlanan preparatlarda belirlenen sonuçlara paralellik göstermektedir. Tüm gruplarda belirlenen artışların istatistiksel açıdan anlamlı (+) olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Serrat kanatlı bireylerde dengeleyici *TM3* kromozomunun varlığı sebebiyle ikiz klona rastlanılmamıştır. Distile su uygulaması ile elde edilen sonuçlara göre, normal kanat preparatlarında küçük tek tip benek frekansı 0,25, büyük tek tip benek frekansı 0,01 ve toplam *mwh* benek frekansı 0,01 iken EMS maruziyeti sonrasında elde edilen frekanslar sırasıyla 190; 1,21 ve 3,11 olup ciddi ölçüde artış olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Distile su ve EMS'nin *D. melanogaster*'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri

Uygulama Grupları		Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klon (1-2 hücre) ($m = 2$)			Büyük tek tip klon (>2 hücre) ($m = 5$)			İkiz klon ($m = 5$)			Toplam mwh klon ($m = 2$)			Toplam klon ($m = 2$)			Klon indüksiyon frekansı (KİF) (10^5 hücre)
			No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	
			Normal Kanat (mwh/flr^3)	Distile su	80	24	(0,30)		2	(0,03)		1	(0,01)		26	(0,33)		
EMS (1mM)	80	181		(2,26)	+	119	(1,49)	+	29	(0,36)	+	192	(2,40)	+	329	(4,11)	+	9,84
Serrat Kanat ($mwh/TM3$)	Distile su	80	20	(0,25)		1	(0,01)					21	(0,01)		21	(0,01)		1,08
	EMS (1mM)	80	152	(1,90)	+	97	(1,21)	+		*		249	(3,11)	+	249	(3,11)	+	12,76

No: Klon sayısı, Fr.: Frekans, D: İstatistik sonuçların gösterimi (Frei ve Würzler, 1988), +: pozitif, -: negatif, i: önemsiz fark, m: çarpım faktörü, *: $TM3$ dengeleyici kromozomunun varlığında flr^3 mutasyonu oluşmadığından ikiz klon meydana gelmemektedir. Olasılık düzeyi: $\alpha = \beta = 0,05$

4.2.2. MCS ve MCF'nin antigenotoksik etkilerinin araştırılması

Antigenotoksik etkisini araştırdığımız MCS ve MCF'nin belirlenen dozlarının öncelikle *D. melanogaster* kanatları üzerinde herhangi bir genotoksik etkisinin olup olmadığına bakılmıştır. Bu amaçla farklı konsantrasyonlarda (1,25; 2,5 ve 5 mg/mL) MCS ve MCF ile distile su negatif kontrol grubu sonuçları istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır. Elde edilen verilerden, MCS ve MCF uygulanan hiçbir grupta kanat benek sayılarında artış olmayıp genotoksik veya mutajenik bir etkinin oluşmadığı gözlenmiştir (Tablo 4.3). Aksine tüm uygulama gruplarında negatif kontrol grubundan daha iyi sonuçların çıktığı tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel açıdan incelendiğinde, sayısal olarak anlamlı düşüşler negatif (-) olarak değerlendirilirken anlamsız düşüşler ise önemsiz (i) olarak değerlendirilmiştir ($p>0,05$)

Tablo 4.3. MCS ve MCF'nin *D. melanogaster*'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri

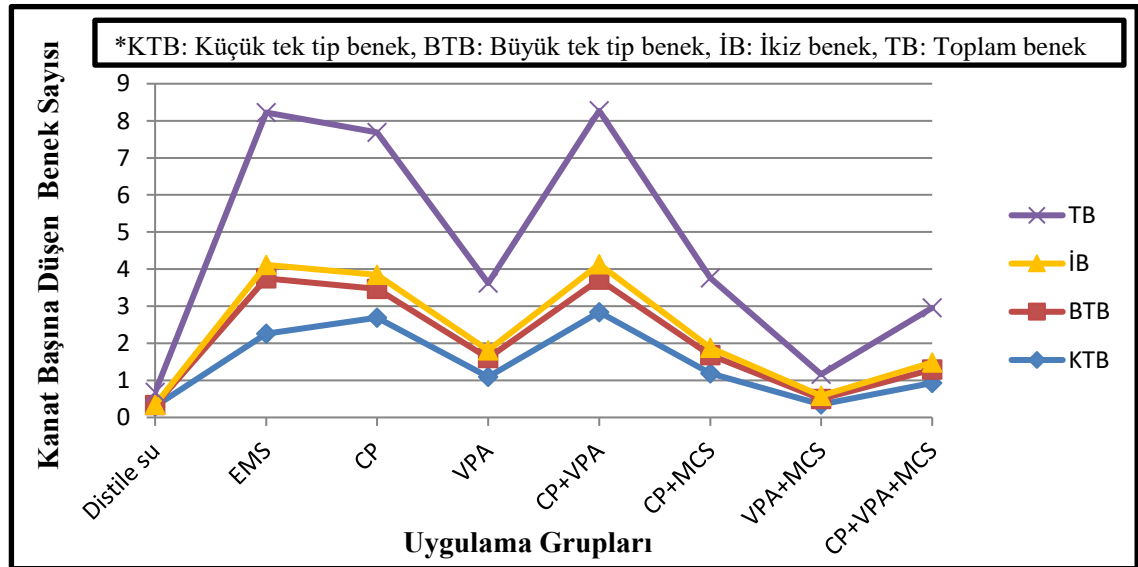
Uygulama Grupları		Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klon (1-2 hücre) (m = 2)			Büyük tek tip klon (>2 hücre) (m = 5)			İkiz klon (m = 5)			Toplam <i>mwh</i> klon (m = 2)			Toplam klon (m = 2)			Klon indüksiyon frekansı (KİF) (10^5 hücre)
			No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	
Normal Kanat (mwh/flr^3)	Distile su	80	24	(0,30)	-	2	(0,03)	-	1	(0,01)	-	26	(0,33)	-	27	(0,34)	-	1,33
	MCS (1,25mg/mL)	80	15	(0,19)	-	2	(0,03)	i	1	(0,01)	i	16	(0,20)	-	18	(0,23)	-	0,82
	MCS (2,5mg/mL)	80	13	(0,16)	-	2	(0,03)	i	1	(0,01)	i	14	(0,18)	-	16	(0,20)	-	0,72
	MCS (5mg/mL)	80	12	(0,15)	-	1	(0,01)	-	0	(0,00)	i	13	(0,16)	-	13	(0,16)	-	0,67
	MCF (1,25mg/mL)	80	13	(0,16)	-	2	(0,03)	i	1	(0,01)	-	13	(0,16)	-	16	(0,20)	-	0,67
	MCF (2,5mg/mL)	80	10	(0,13)	-	1	(0,01)	-	0	(0,00)	-	10	(0,13)	-	11	(0,14)	-	0,51
	MCF (5mg/mL)	80	8	(0,10)	-	1	(0,01)	-	0	(0,00)	-	9	(0,11)	-	9	(0,11)	-	0,46
Serrat Kanat ($mwh/TM3$)	Distile su	80	20	(0,25)	-	1	(0,01)	-			-	21	(0,01)	-	21	(0,01)	-	1,08
	MCS (1,25mg/mL)	80	14	(0,18)	-	2	(0,03)	i			-	16	(0,20)	-	16	(0,20)	-	0,82
	MCS (2,5mg/mL)	80	13	(0,16)	-	1	(0,01)	i			-	14	(0,18)	-	14	(0,18)	-	0,72
	MCS (5mg/mL)	80	11	(0,14)	-	1	(0,01)	i	*		-	12	(0,15)	-	12	(0,15)	-	0,61
	MCF (1,25mg/mL)	80	12	(0,15)	-	1	(0,01)	i			-	13	(0,16)	-	13	(0,16)	-	0,67
	MCF (2,5mg/mL)	80	8	(0,10)	-	0	(0,00)	-			-	8	(0,10)	-	8	(0,10)	-	0,41
	MCF (5mg/mL)	80	6	(0,08)	-	0	(0,00)	-			-	6	(0,08)	-	6	(0,08)	-	0,31

No: Klon sayısı, Fr.: Frekans, D: İstatistik sonuçların gösterimi (Frei ve Würgler, 1988), +: pozitif, -: negatif, i: önemsiz fark, m: çarpım faktörü, *: *TM3* dengeleyici kromozomunun varlığında flr^3 mutasyonu oluşmadığından ikiz klon meydana gelmemektedir. Olasılık düzeyi: $\alpha=\beta=0,05$

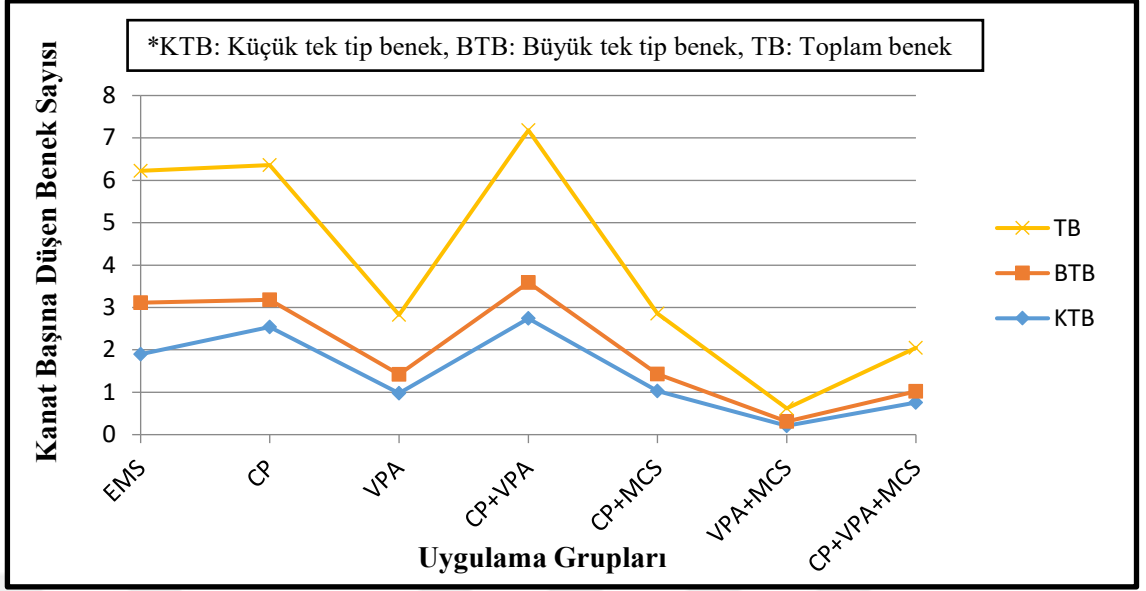
4.2.3. CP ve VPA'nın MCS ve MCF ile uygulanması sonucu elde edilen bulgular

Literatürde araştırılan diğer çalışmalar incelendiği zaman çalışmamızda CP ve VPA dozu, transheterozigot larvalarda mutasyon gözlenmesi için yeterli genotoksik doz olmakla beraber gerekli sayıda canlı elde edilebilmesi içinde 0,05mM olarak belirlenmiştir. Koruyucu olarak kullanılan MCS ve MCF'nin CP ve VPA'nın olası genotoksik etkisine karşı antigenotoksik etkisini belirlemek amacıyla bitki ekstraktlarına ait en yüksek doz olan 5 mg/mL konsantrasyonu kullanılmıştır.

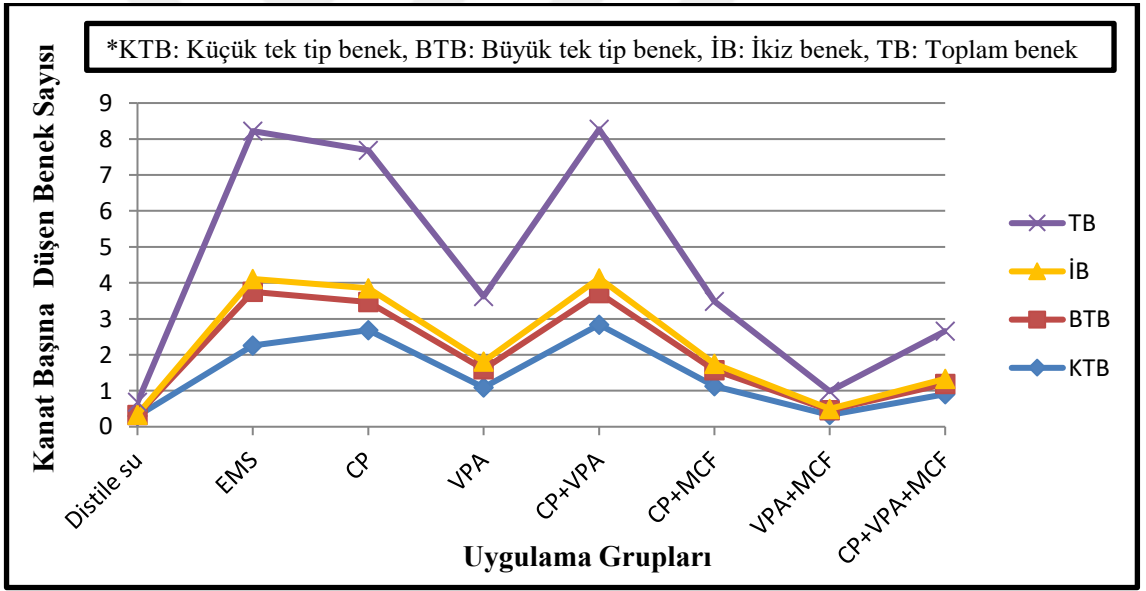
0,05 mM CP ve VPA uygulanan grupların SMART ile elde edilen kanat preparatları incelendiği zaman normal ve serrat kanatlı bireylerde bütün benek ve toplam klonlarda negatif kontrol grubuna oranla artış gözlenmiş ve belirlenen değerler Tablo 4.4 ve Tablo 4.5'de verilmiştir. Sonuçlar incelendiği zaman, CP toksisitesinin VPA'ya oranla daha fazla olduğu ve CP uygulanan gruplardaki mutasyon oranlarının VPA ile kıyaslandığında EMS değerlerine daha yakın olduğu gözlenmiştir. Buradan yola çıkarak VPA'ya kıyasla CP'nin daha fazla toksik olmakla birlikte her iki kimyasal ajanın da *D. melanogaster* larvaları üzerinde genotoksik etkili olduğundan söz edebiliriz (Şekil 4.10-Şekil 4.13).



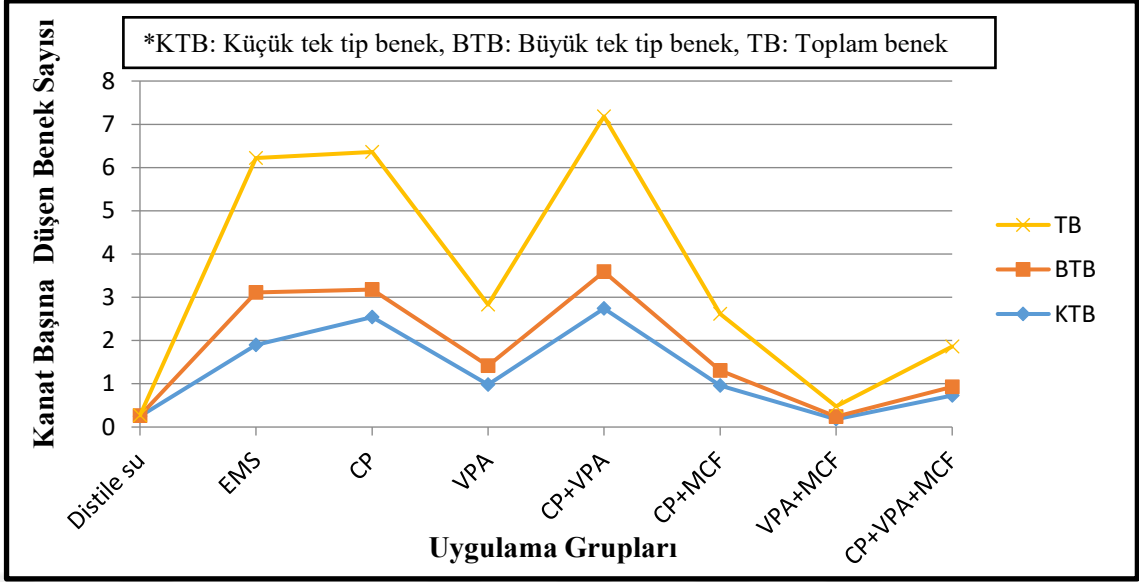
Şekil 4.10. MCS kullanılan uygulama grubu (mwh/flr^3) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplerine ait klon frekansları



Şekil 4.11. MCS kullanılan uygulama grubu (*mwh/TM3*) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplerine ait klon frekansları



Şekil 4.12. MCF kullanılan uygulama grubu (*mwh/flr³*) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplerine ait klon frekansları



Şekil 4.13. MCF kullanılan uygulama grubu (*mwh/TM3*) larvalardan gelişen ergin bireylerin kanatlarında gözlenen çeşitli benek tiplarına ait klon frekansları

Tablo 4.4. CP, VPA ve MCS'nin *D. melanogaster*'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri

Uygulama Grupları	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klon (1-2 hücre) ($m = 2$)			Büyük tek tip klon (>2 hücre) ($m = 5$)			İkiz klon ($m = 5$)			Toplam mwh klon ($m = 2$)			Toplam klon ($m = 2$)			Klon indüksiyon frekansı (KİF) (10^5 hücre)	% İnhibisyon	
		No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D			
		Normal Kanat (mwh/flr^3)	Distile su	80	24	(0,30)		2	(0,03)		1	(0,01)		26	(0,33)				27
EMS (1mM)	80		181	(2,26)	+	119	(1,49)	+	29	(0,36)	+	192	(2,40)	+	329	(4,11)	+	9,84	
CP (0,05mM)	80		215	(2,69)	+	62	(0,78)	+	30	(0,38)	+	241	(3,01)	+	307	(3,84)	+	12,35	
VPA (0,05mM)	80		87	(1,09)	+	41	(0,51)	+	17	(0,21)	+	92	(1,15)	+	145	(1,81)	+	4,71	
CP+VPA	80		227	(2,84)	+	71	(0,88)	+	33	(0,41)	+	258	(3,23)	+	331	(4,14)	+	13,22	
CP+MCS (1,25mg/mL)	80		155	(1,94)	-	60	(0,75)	i	25	(0,31)	-	167	(2,09)	-	240	(3,00)	-	8,56	21,88↓
CP+MCS (2,5mg/mL)	80		115	(1,44)	-	50	(0,63)	-	20	(0,25)	-	126	(1,58)	-	185	(2,31)	-	6,45	39,84↓
CP+MCS (5mg/mL)	80		95	(1,19)	-	39	(0,49)	-	16	(0,20)	-	102	(1,28)	-	150	(1,88)	-	5,23	51,04↓
VPA+MCS (1,25mg/mL)	80		66	(0,83)	-	28	(0,35)	-	11	(0,14)	-	75	(0,94)	-	105	(1,31)	-	3,84	27,62↓
VPA+MCS (2,5mg/mL)	80		36	(0,45)	-	17	(0,21)	-	8	(0,10)	-	43	(0,54)	-	61	(0,76)	-	2,20	58,01↓
VPA+MCS (5mg/mL)	80		28	(0,35)	-	12	(0,15)	-	6	(0,08)	-	34	(0,43)	-	46	(0,58)	-	1,74	67,96↓
CP+VPA+MCS (5mg/mL)	80		74	(0,93)	-	29	(0,36)	-	15	(0,19)	-	93	(1,16)	-	118	(1,48)	-	4,76	64,25↓
Serrat Kanat ($mwh/TM3$)	Distile su	80	20	(0,25)		1	(0,01)					21	(0,01)		21	(0,01)		1,08	
	EMS (1mM)	80	152	(1,90)	+	97	(1,21)	+				249	(3,11)	+	249	(3,11)	+	12,76	
	CP (0,05mM)	80	203	(2,54)	+	51	(0,64)	+				254	(3,18)	+	254	(3,18)	+	13,01	
	VPA (0,05mM)	80	78	(0,98)	+	35	(0,44)	+				113	(1,41)	+	113	(1,41)	+	5,79	
	CP+VPA	80	219	(2,74)	+	68	(0,85)	+				287	(3,59)	+	287	(3,59)	+	14,70	
	CP+MCS (1,25mg/mL)	80	131	(1,64)	-	51	(0,64)	i				182	(2,28)	-	182	(2,28)	-	9,32	40,63↓
	CP+MCS (2,5mg/mL)	80	100	(1,25)	-	43	(0,54)	-		*		143	(1,79)	-	143	(1,79)	-	7,33	53,39↓
	CP+MCS (5mg/mL)	80	82	(1,03)	-	32	(0,40)	-				114	(1,43)	-	114	(1,43)	-	5,84	62,76↓
	VPA+MCS (1,25mg/mL)	80	53	(0,66)	-	20	(0,25)	-				73	(0,91)	-	73	(0,91)	-	3,74	49,72↓
	VPA+MCS (2,5mg/mL)	80	24	(0,30)	-	11	(0,14)	-				35	(0,44)	-	35	(0,44)	-	1,80	75,69↓
	VPA+MCS (5mg/mL)	80	17	(0,21)	-	8	(0,10)	-				25	(0,31)	-	25	(0,31)	-	1,28	82,87↓
	CP+VPA+MCS (5mg/mL)	80	61	(0,76)	-	21	(0,26)	-				82	(1,03)	-	82	(1,03)	-	4,20	75,12↓

No: Klon sayısı, Fr.: Frekans, D: İstatistik sonuçların gösterimi (Frei ve Würzler, 1988), +: pozitif, -: negatif, i: önemsiz fark, m: çarpım faktörü, *: $TM3$ dengeleyici kromozomunun varlığında flr^3 mutasyonu oluşmadığından ikiz klon meydana gelmemektedir. Olasılık düzeyi: $\alpha=\beta=0,05$

Tablo 4.5. CP, VPA ve MCF'nin *D. melanogaster*'in normal kanat (mwh/flr^3) ve serrat kanat ($mwh/TM3$) hatları üzerine etkileri

Uygulama Grupları	Kanat Sayısı (N)	Küçük tek tip klon (1-2 hücre) (m = 2)			Büyük tek tip klon (>2 hücre) (m = 5)			İkiz klon (m = 5)			Toplam <i>mwh</i> klon (m = 2)			Toplam klon (m = 2)			Klon indüksiyon frekansı (KİF) (10^5 hücre)	% İnhibisyon	
		No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D			
Normal Kanat (mwh/flr^3)	Distile su	80	24	(0,30)		2	(0,03)		1	(0,01)		26	(0,33)		27	(0,34)		1,33	
	EMS (1mM)	80	181	(2,26)	+	119	(1,49)	+	29	(0,36)	+	192	(2,40)	+	329	(4,11)	+	9,84	
	CP (0,05mM)	80	215	(2,69)	+	62	(0,78)	+	30	(0,38)	+	241	(3,01)	+	307	(3,84)	+	12,35	
	VPA (0,05mM)	80	87	(1,09)	+	41	(0,51)	+	17	(0,21)	+	92	(1,15)	+	145	(1,81)	+	4,71	
	CP+VPA	80	227	(2,84)	+	71	(0,88)	+	33	(0,41)	+	258	(3,23)	+	331	(4,14)	+	13,22	
	CP+MCF (1,25mg/mL)	80	149	(1,86)	-	57	(0,71)	i	21	(0,26)	-	163	(2,04)	-	227	(2,84)	-	8,35	26,04↓
	CP+MCF (2,5mg/mL)	80	109	(1,36)	-	46	(0,58)	-	17	(0,21)	-	124	(1,55)	-	172	(2,15)	-	6,35	44,01↓
	CP+MCF (5mg/mL)	80	90	(1,13)	-	35	(0,44)	-	14	(0,18)	-	97	(1,21)	-	139	(1,74)	-	4,96	54,69↓
	VPA+MCF (1,25mg/mL)	80	61	(0,76)	-	23	(0,29)	-	9	(0,14)	-	74	(0,93)	-	93	(1,16)	-	3,79	38,34↓
	VPA+MCF (2,5mg/mL)	80	32	(0,40)	-	14	(0,17)	-	6	(0,11)	-	39	(0,49)	-	52	(0,65)	-	2,00	64,09↓
	VPA+MCF (5mg/mL)	80	26	(0,33)	-	10	(0,13)	-	3	(0,04)	-	31	(0,39)	-	39	(0,49)	-	1,59	72,93↓
	CP+VPA+MCF (5mg/mL)	80	73	(0,91)	-	22	(0,28)	-	11	(0,14)	-	89	(1,11)	-	106	(1,33)	-	4,56	67,87↓
Serrat Kanat ($mwh/TM3$)	Distile su	80	20	(0,25)		1	(0,01)					21	(0,01)		21	(0,01)		1,08	
	EMS (1mM)	80	152	(1,90)	+	97	(1,21)	+				249	(3,11)	+	249	(3,11)	+	12,76	
	CP (0,05mM)	80	203	(2,54)	+	51	(0,64)	+	*			254	(3,18)	+	254	(3,18)	+	13,01	
	VPA (0,05mM)	80	78	(0,98)	+	35	(0,44)	+				113	(1,41)	+	113	(1,41)	+	5,79	
	CP+VPA	80	219	(2,74)	+	68	(0,85)	+				287	(3,59)	+	287	(3,59)	+	14,70	
	CP+MCF (1,25mg/mL)	80	127	(1,59)	-	48	(0,60)	i				175	(2,20)	-	175	(2,20)	-	8,97	42,71↓
	CP+MCF (2,5mg/mL)	80	96	(1,20)	-	40	(0,50)	-				136	(1,70)	-	136	(1,70)	-	6,97	55,73↓
	CP+MCF (5mg/mL)	80	77	(0,96)	-	28	(0,35)	-				105	(1,31)	-	105	(1,31)	-	5,38	65,89↓
	VPA+MCF (1,25mg/mL)	80	51	(0,64)	-	16	(0,20)	-	*			67	(0,84)	-	67	(0,84)	-	3,43	53,59↓
	VPA+MCF (2,5mg/mL)	80	23	(0,29)	-	7	(0,09)	-				30	(0,38)	-	30	(0,38)	-	1,54	79,01↓
	VPA+MCF (5mg/mL)	80	14	(0,18)	-	5	(0,06)	-				19	(0,24)	-	19	(0,24)	-	0,97	86,74↓
	CP+VPA+MCF (5mg/mL)	80	58	(0,73)	-	16	(0,20)	-				74	(0,93)	-	74	(0,93)	-	3,79	77,54↓

No: Klon sayısı, Fr.: Frekans, D: İstatistik sonuçların gösterimi (Frei ve Würzler, 1988), +: pozitif, -: negatif, i: önemsiz fark, m: çarpım faktörü, *: *TM3* dengeleyici kromozomunun varlığında flr^3 mutasyonu oluşmadığından ikiz klon meydana gelmemektedir. Olasılık düzeyi: $\alpha=\beta=0,05$

Antigenotoksik etki göteren MCS ve MCF ile kimyasal ajanlar beraber uygulandığında konsantrasyon artışına bağlı olarak tüm klon frekanslarında düşüş olduğu, konsantrasyonlar yükseldikçe mutasyon oranının azalarak negatif kontrol değerlerine yaklaştığı görülmüşür (Şekil 4.10- Şekil 4.13; Tablo 4.4 ve Tablo 4.5). MCS ve MCF ekstraktlarına ait tüm konsantrasyonlar antigenotoksik etkileri bakımından kendi aralarında karşılaştırıldığında, meyve ekstresinin (MCF) çok az da olsa çekirdek ekstresine (MCS) oranla daha fazla koruyucu etki gösterdiği saptanmışür (Tablo 4.3- Tablo 4.5).

Elde edilen verilere göre, *Momordica charantia* bitkisinin çekirdek ve meyvelerine ait metanol ekstrelerinin çalışmanın amacına uygun olarak koruyucu etki göstererek kimyasal ajan olarak kullanılan CP ve VPA'nın genotoksisitesini azalttığı tespit edilmişür.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Bitkiler geçmiş zamanlardan itibaren, geleneksel tıpta çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla koruyucu ve iyileştirici olarak kullanılmıştır. İlaçlı tedavi yöntemleri hızlı rahatlama sağlasa bile uzun süreli kullanımları karaciğer ve böbrek hasarı, alerjik reaksiyonlar, sitotoksik ya da genotoksik etki gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (Maimoona vd., 2011). Bitkiler içerdikleri farklı bileşenlerle antioksidan, antimutagenik, nöroprotektif, antikanser, antigenotoksik ve biyoinsektisidal aktivite gibi birçok tıbbi özelliğe sahiptir (Petrovska, 2012; Rakotoarivelo vd., 2015; Hamdiken vd., 2018). Sentezlenemeyen veya üretilen flavonoidler, bitkilerin %90'ında bulunan proaktif polifenolik bileşiklerdir (McCullough vd., 2012; Liu vd., 2014). Bundan dolayı, bitki bileşenlerinin farmakolojik özelliklerinin tespit edilmesi çok önemlidir. Tedavi amaçlı kullanılan bitkisel kaynaklar, herhangi bir yan etkisi olmaksızın hastalıkları iyileştirici yönde etki etmekte olup gelişmekte olan ülkelerdeki ortalama %75'lik bir nüfus bitkisel ilaçları tercih etmektedir (Mahmoud ve Gairola, 2013, Hosseinzadeh vd., 2015). Bu sebeple, yan etkiye neden olmayan, güvenilir, doğal ve ekonomik olan, bitkisel tedavi için kullanılan bitkilerin antioksidan özelliklerinin tespit edilmesi ve antigenotoksik aktivitelerinin araştırılması insan sağlığı açısından önem arz etmektedir (Osawa vd., 1992, Gürbüz, 2006).

Değişik bitkilerin içerdikleri bileşenlerin farmakolojik özelliklerini belirlemek için model organizmalar kullanılmaktadır (Leeuw vd., 2007; Posgai vd., 2009). Meyve sineği veya sirke sineği olarak da bilinen *D. melanogaster*, gelişimi ve sahip olduğu hastalık genleri ile ilgili farklı biyolojik yönlerinin incelemesi amacıyla toksisite ve genotoksisite çalışmalarında *in vivo* model organizma olarak yıllardır kullanılmaktadır (Schneider, 2000; Marsh ve Thompson, 2006). İnsanlardaki hastalıklarla ilişkili genlerin %75'i, hücrelerdeki sinyal yollarının birçoğu ve gelişimsel yakınlık gibi farklı özellikleriyle *Drosophila* ile insan ırkı büyük bir benzerlik göstermektedir (Panchal ve Tiwari, 2017)

Bitkilerle yapılan ve *D. melanogaster*'in model organizma olarak kullanıldığı antigenotoksik ya da genotoksik çalışmalara ek olarak, hücre ölümü (Denton ve Kumar, 2015; McCall, 2009), fenotipik bozukluklar (Hirth, 2010; Iyer vd., 2016),

immünositokimya (Fulda vd., 2010; Shukla vd., 2014), biyokimya (Altun, 2013; Pant vd., 2013; Panchal vd., 2016), davranış (Nichols vd., 2012), beslenme (Edgecomb vd., 1994; Altun, 2013), gelişimsel toksisite (Rand vd., 2014), hayatta kalma (Melcher ve Pankratz, 2005; Inford vd., 2013; Altun, 2013) gibi pek çok deneysel çalışma gerçekleştirilmektedir.

Çağımızın hastalıkları arasında yer alan kanser tedavisinde kullanılan antineoplastik ajanlar iyileştirme etkisinin yanı sıra sağlıklı hücrelere ve dokulara zarar verebilmektedir (Cragg ve Newman, 2005). Son yıllarda kanser gibi etkisi giderek artan bir diğer hastalık grubu ise sinir sistemi hastalıklarıdır (Çetin, 1991). Nörobilime ait bilgiler arttıkça, sinir sistemi hastalıkları için antikonvülsan ajanların kullanımı da artmıştır (Ceyhan vd. 2008). Antineoplastikler ve antikonvülsanlar gibi uzun süreli kullanım gerektiren ve buna bağlı olarak da toksik etkili olan ilaçların oluşturabilecekleri sitotoksisite ve genotoksisite gibi yan etkilerini azaltmak için bitkilerden sağlanabilecek destekleyici alternatif gıda takviyelerini içeren çalışmaların yapılması insan sağlığı açısından oldukça önem arz etmeye başlamıştır (Cragg ve Newman, 2005). İlaç kullanan hastanın kendilerinden sonraki nesillerde fertilité üzerine etkili olan bu tür ilaç ve kimyasal maddelerin sağlık değerlendirmelerinin çalışılması için gereken alan genotoksikoloji olmalıdır (Singh vd., 2009).

Çalışmamızda, sisplatin (CP) ve valproik asit (VPA) ajanlarının olası genotoksik etkilerinin belirlenmesi ve bu etkilerin *Momordica charantia* (MC) meyve (MCF) ve çekirdek (MCS) metanol ekstraktları ile giderilmesi amaçlanmıştır. Kimyasal ajanlardan sisplatin ve valproik asitin genotoksik etkileri SMART ile önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Literatürde CP ve VPA ile yapılmış birçok genotoksisite çalışması bulunmaktadır. Bu maddelere karşı bitki ekstraktlarının antigenotoksik etkinliğinin araştırılması bakımından çalışmalar için uygun birer model (pozitif kontrol) oldukları saptanmıştır (Danesi vd., 2012; Apa vd., 2018). Bu amaçla, *D. melanogaster*'de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) kullanılarak bitkilerin antigenotoksik etkisi belirlenmiştir.

Son yıllarda toksikolojide gelişen pek çok test yöntemi bulunmaktadır. Genotoksisite testlerinin kullanılabilir olması için kullanılan yöntem, gerekli malzemelerin temininin kolay ve ucuz olması, kullanılan deneğin tek seferde çok yavru vermesi, yöntemin

uygulanabilir olması ve organizmanın kısa ömürlü olması gibi pek çok avantaja sahip olmalıdır. *D. melanogaster* mutant soyları ile yapılan ve kimyasalların neden olduğu mutasyon ve rekombinasyonların fenotipte görülmesine imkan veren en verimli test tekniğinin SMART olduğu belirlenmiştir (Frölich ve Würigler, 1990, Sarıkaya, 2005). Bu özelliklerinden dolayı kullanmış olduğumuz test tekniği, farklı çalışmalarda sıkça rastlanan, güvenilir, hızlı, *in vivo* çalışmalara imkân veren, ucuz maliyetli ve ökaryotik bir organizmayla yapılabilme kolaylığı sunan bir test tekniği olarak gösterilmektedir.

SMART tekniğinin kullanıldığı bu çalışma, antineoplastik ve antiepileptik ajanların birlikte oluşturdukları toksik etkilere karşı MC'nin antigenotoksik etkisinin değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Antineoplastik ajan olarak CP ile antiepileptik olarak kullanılan VPA seçilmesinin en önemli nedeni daha önceki çalışmalar ile genotoksik etkili olduklarının tespit edilmiş olmasıdır. Koruyucu olarak seçilen MCF ve MSC ise tıbbi tedavilerde kullanımına sıkça rastlanan bir bitki olması sebebiyle tercih edilmiştir.

Yumurtalık, baş, boyun, akciğer, göğüs ve testis gibi pek çok solid tümörün tedavisinde kullanılmakta olan antineoplastik ajan olan sisplatinin gösterdiği toksik hasarlarından oksidatif stres mekanizmalarının uyarılmasının sorumlu olduğu belirtilmiştir (Rosenberg vd., 1983; Dugbartey vd., 2016). VPA ise ağırlıklı olarak epilepsi olmak üzere migren, bipolar bozukluk, şizofreni ve nöropatik ağrı gibi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan antiepileptik bir ajandır (Da Silva vd., 1997; Nakken vd., 2003; Shona vd., 2018). Epilepsi, beyinde yavaşlama etkisi göstererek dengesizlik oluşturan, kontrol edilemeyen nöbetlere sebep olan ve bütün yaş aralıklarında karşılaşılan nörolojik bir hastalıktır. Ergenliğe kadar olan dönemde ağırlıklı olarak genetik etkenler sebebiyle görülmekte, erişkinlerde ise enfeksiyon, metabolik bozukluklar, alkol ve aşırı doz ilaç kullanımından kaynaklanan bir tablo sergilemektedir (Dekker, 2002; Rajput vd., 2017). Aşırı doz alımı ve uzun süreli tedavi sonrası kuvvetli toksik etki göstermesinden dolayı vücutta pek çok yan etkiye sebep olabilmektedir (Chateauvieux vd., 2010; Hackett vd., 2019; Zorlu vd., 2017). Son zamanlarda, artan nüfus yoğunluğuyla beraber, stres, zorlaşan hayat şartları gibi etkenlerden kaynaklanan kanser ve nörolojik hastalıklar bu iki ilacın ülkemiz de dahil olmak üzere birçok ülkede kullanım sıklığının arttığı bildirilmiştir (Becit vd., 2017).

Kanser tedavisinde birçok farklı tedavi yöntemine başvurulmaktadır. Son yapılan çalışmalarda bitkilerin fenolik bileşiklerinden faydalanarak antineoplastik ilacın iyileştirici etkisinin artırılması, bununla beraber toksisitesinin azaltılması hedeflenmiştir (Bacanlı vd., 2015; Di Maio vd., 2015; Chen vd., 2016; Adahoun vd., 2017). Sisplatinin diğer antineoplastikler, kombine ilaçlar ve antioksidanlar ile birlikte uygulandığında olumlu yanıtlar alınarak kemoterapi de etkisinin arttığı ve oluşan toksik etkiyi azalttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Buna rağmen, sisplatinin antikanser tedavisinin etkinliğini artırmak ve yan etkilerinin azaltılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Florea ve Busselberg, 2011; Becit vd., 2017).

Becit (2017), yaptığı çalışmada Çin hamster akciğer fibroblast (V79), insan karaciğer kanser (HepG2) ve insan serviks kanser (HeLa) hücrelerinde, MTT yöntemi ile sisplatin toksisitesine karşı piknogenol ve kurkuminin fenolik bileşiklerinin antikanser ve hücre canlılığı etkisini değerlendirmiştir. 500 µM olarak tek doz çalışılan piknogenol ve kurkuminin HepG2, V79 ve HeLa hücrelerinde sisplatinin oluşturduğu toksik etki değerlerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Sisplatinin oluşturduğu toksik etkileri tespit etmek için geçmiş yıllardan bugüne birçok çalışma yapılmış ve yan etkileri yok edebilmek için doz azaltımına gidilmesi ya da tek ilaç yerine kombinasyonlarının kullanılması tavsiye edilmiştir (Laurell ve Borg, 1988). Sisplatin ototoksitesisi ile ilgili yapılan bir çalışmada antibakteriyel ajan olan fosfomisin, CP'nin oluşturduğu toksisiteyi giderici etki yarattığı belirlenmiştir (Schwartz vd., 1986). Otto ve arkadaşları (1988) kobaylar üzerinde yaptıkları farklı çalışmalarda sisplatin kaynaklı işitme kaybına karşı sodyum tiosülfat kullanmış ve olumlu sonuçlar elde etmiştir.

Çörek otu tohumunun yağından elde edilen, antioksidan özelliği ve glutasyon mekanizmasındaki etkisinden dolayı iyileştirici özellik gösteren timokinon, sisplatinle birlikte rahim ağzı kanseri hücrelerinde (HeLa) MTT yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Geniş bir doz aralığında timokinonun, sisplatinin IC₅₀ değerleri üzerindeki etkileri araştırılmış ve çalışma sonucunda timokinonun sisplatin IC₅₀ değerleri ile toksik etkisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı tespit edilmiştir (Yılmaz, 2018). Kandemir'in (2018), sisplatin tarafından oluşturulan hepatotoksite üzerine zingeronun etkilerini araştırmak amacıyla yaptığı bir çalışmada, 35 adet Sprague Dawley erkek rat

kullanılmış ve ratlar 7 mg/kg sisplatine maruz bırakılmıştır. 25 ve 50 mg/kg/gün dozunda oral zingeron tedavisi uygulanan ratlarda karaciğer aktivitelerinin sisplatin uygulaması ile arttığı, bununla birlikte antioksidan enzim aktiviteleri ile antioksidan olan redükte glutatyon (GSH) seviyelerinin sisplatin grubunda düştüğü, zingeronun ise antioksidan sistemi desteklediği tespit edilmiş ve sisplatin kaynaklı karaciğer toksisitesi üzerine antioksidan, antiinflamatorik, antiapoptotik özelliklerinden dolayı zingeronun etkili olduğu belirlenmiştir.

Danesi vd., (2012) yılında yaptıkları bir çalışmada, sisplatin ile eşzamanlı olarak bleomisin ve florourasil kullanarak baş ve boyun bölgesi karsinomlarının tedavisi esnasında oluşturdukları genotoksisiteyi *D. melanogaster*'de SMART yöntemiyle belirlemeye çalışmışlardır. 0,003 ve 0,006 mM sisplatin ve 0,005 ve 0,01 mM bleomisin kombinasyonunda rekombinasyon indüklenirken kanat mutasyonlarının sayısının fazla olduğunu, 0,025 ve 0,05 mM dozlarında kullanılan 5-florourasilin konsantrasyon artışına bağlı olarak sinerjik ve antagonistik genotoksik etkiler meydana getirdikleri belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen veriler, bizim çalışmamızla paralellik göstermekte ve sisplatinin toksik etkisinin varlığını desteklemektedir.

Çalışmamızda kullandığımız diğer kimyasal ajan olan valproik asit kullanımını sonucu sitotoksisite ve genotoksisite gibi birçok etkisinin görüldüğü yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (Apa vd., 2018). Twilla ve Pierce (2014), VPA ve topiramatin birlikte kullanımını ile gelişen amonyak yüksekliği için ilaç kombinasyonlarının kullanımını sonucunda riskin artacağını ifade ederek psikiyatri alanında VPA kullanımına bağlı olarak yan etkinin görülmesi bakımından çok sayıda vaka olduğuna dikkat çekmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, VPA düzeyi normal sınırdaysa, hiperamonyemik ensefalopati görüldüğü (Bega vd., 2012); 11 yıldır VPA tedavisi alan bir hastada akut hiperamonyemi ise deliryum gözlemlendiği (Stewart, 2008) ve bipolar bozukluk sebebi ile VPA kullanan bir hastanın üç kez hipoaktif deliryum geçirdiği (Kugoh vd., 1986) belirtilmiştir. Valproik asit, glukuronidasyon yoluyla karaciğerde metabolize edilmektedir ve karaciğerde üre metabolizmasındaki karbamoil fosfat sentetaz ve ornitin karbamoil transferaz enzimlerini durduran aktif metabolite dönüştürülmektedir. Bu enzimlerin engellenmesi ile karaciğer üre sentezinde yavaşlama yaşanmakta ve kandaki toksik madde etkisi gösteren amonyağın seviyesi artmaktadır (Laub, 1986; Oechsner

vd., 1998; Lheureux vd., 2005; Segura-Bruna vd., 2006). VPA tedavisinin, yağ asitleri ve VPA beta oksidasyonunda rol gösteren kofaktör olan karnitinin sekonder eksikliğine sebep olacağı tespit edilmiştir. Karnitin biyosentezindeki düşüşün, VPA'nın mitokondrideki yıkımını azaltarak toksik madde oluşumuna neden olacağı belirtilmiştir (Wadzinski vd., 2007). Apa vd., (2018) yapmış oldukları bir çalışmada, valproik asitin yüksek dozları ve çoklu ilaç kullanımı esnasında oluşturduğu yan etkiler araştırılmış ve neticesinde psikolojik tedavide kullanılan ilaçların yüksek dozlarda ve birlikte kullanımının toksik etkisiyle beraber birçok risk faktörü oluşturduğu tespit edilmiştir. VPA'nın tek başına ya da antipsikotiklerle veya antineoplastiklerle beraber kullanımı esnasında gelişebilecek olumsuz etkiler birçok çalışmayla aydınlatılmaya çalışılmıştır (Chopra vd., 2012; Tseng vd., 2014)

Nörolojik hastalıklarda, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 1995 yılında VPA kullanımının onaylanmasıyla, toksisite vakalarının sayısının 1995 ile 2000 yılları arasında %129, 1990 ve 2000 yılları arasında %707 artış gösterdiği Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği (AAPCC) tarafından kaydedilmiştir (Litovitz vd., 1990; Litovitz vd., 1996). VPA metabolizması vücutta çok basamaklı işlemlerden geçtikten sonra dokuz adet metabolit meydana getirmektedir. En temel olanları, yüksek toksisiteye neden olan 2-en-VPA, 4-en-VPA ve propiyonik asit türevleridir (Dupuis vd., 1990). Metabolitlerin çeşitli sistemlerde meydana getirdiği bozulmalar ve artan amonyak seviyelerinin ciddi boyutlarda toksisiteye sebep olduğu belirtilmiştir (Tennison vd., 1988).

Sıçanlar üzerinde doğum öncesi VPA ile yapılan çalışmalarda, Purkinje hücrelerinde ve beyinciğin tamamında dejeneratif hasarlara sebep olarak nöronal gelişim hücrelerinde VPA'nın toksik hasarlarının var olduğunu tespit edilmiştir (Ingram vd., 2000; Sobaniec-Lotowska, 2001; Sandhya vd., 2012). VPA, fetüs beyinciğinde de oksidatif strese ve serbest radikallerin artışıyla toksisiteye sebep olmaktadır (Danielsson vd., 2007; Banji vd., 2011). Devi vd., (2008) VPA'nın glutamat birikmesine sebep olan glutamin sentaz ve glutamat dekarboksilazı inhibe ederek vücutta konvülsiyon oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir.

Literatürde tedavi amaçlı kullanılan pek çok bitki, bizim de test tekniği olarak kullandığımız SMART ile değerlendirilmiştir. Alıç bitkisinin yapraklarında varolan

flavonoidlerin doksorubusin ve benzopirenin indüklediği genotoksik hasar seviyesini düşürerek antigenotoksik özellik gösterdiği, benzer şekilde Kuzey Amerika’da bitkisel tedavide kullanılan *Peumus boldus* ve *Cryptocarya alba* bitkilerinin metanol ekstrahelerinin de kimyasal ajanlara cevap olarak antigenotoksik etki gösterdikleri tespit edilmiştir (Carmona vd., 2017). *Origanum onites* (L.) ve *Origanum minutiflorum* (O.) olmak üzere iki farklı kekik türünden elde edilen uçucu yağlarla gerçekleştirilen bir çalışmada, bu yağların potasyum dikromat ($K_2Cr_2O_7$) ve kobalt klorür ($CoCl_2$) karşısında antigenotoksik etkiye sahip oldukları SMART ile belirlenerek gözlenen bu iyileştirici etkinin seçilen uçucu yağların antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı vurgulanmıştır (Demir vd., 2013). Çalışmamızdan elde ettiğimiz antigenotoksik etkilerin MC ekstraktlarındaki yüksek antioksidan aktiviteden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Rezene bitkisine ait meyve özütlerinin genotoksitesini ve antigenotoksitesini belirlemek için SMART yöntemiyle yapılan çalışmada pozitif kontrol olarak metil metansülfonat (MMS) kullanılmış ve rezenenin MMS’nin sebep olduğu genotoksik etkide %41,16’lık inhibisyon oranıyla düşüş sağladığı kaydedilmiştir (Amkiss vd., 2013). Bizim çalışmamızda ise *Momordica charantia* bitkisinin meyve ve çekirdeklerinin metanol ekstraktının CP ve VPA genotoksik etkisini azalttığı tespit edilmiştir. (Çizelge 4). SMART yöntemi kullanılarak alternatif tıp tedavisinde kullanılan çeşitli bitki türleri ile yapılan çalışma sonucunda, H_2O_2 ’nin *Drosophila*’da yarattığı mutajenik etkisini, bitkilerin fenolik bileşiklerinin reaktif oksijen türevlerini ortadan kaldırmak suretiyle azalttığı belirtilmiştir (Fernández-Bedmar vd., 2011). Kanser tedavisinde kullanılan üretan antineoplastiğinin indüklediği genotoksik etkiye karşı 3 farklı aromatik bitkinin antimutajenik ve antigenotoksik etkileri SMART ile belirlenmiştir. Sonuç olarak, bu bitkilerin tüm konsantrasyonlarda kanatlarda meydana gelen mutasyon oranında düşüş sağladığı gösterilmiştir. Literatürde, mutajenitedeki düşüşlerin sebebi bitkilerdeki uçucu yağların sitokrom p450 enzim sistemini tetiklemesine bağlanmıştır (Idaomar vd., 2002). Bizim çalışmamıza benzer bir diğer çalışmada ise *Rosa canina* (Kuşburnu) bitkisinin etanol ile hazırlanmış ekstraktlarının genotoksik etkiyi konsantrasyon artışına paralel olarak azalttığı tespit edilmiştir (Kızılet vd., 2013).

Tüm çalışmaların temelinde antimitojen veya antikanserojen etkili bitkiler kullanılarak genotoksik ya da sitotoksik mekanizmaların yavaşlatılabileceği, böylece kanser gibi hastalıkların veya genetik hastalıkların iyileştirilebileceği yatmaktadır (Morse ve Stoner, 1993; Kelloff vd., 1994; Özgül, 2014). Bu tez çalışmasında, kullanılan kudret narının antiinflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel, antiseptik, antiviral, analjezik, antifungal, antikanser gibi farklı malign hastalıklar, ağrı, diyabet, alerji gibi diğer hastalıklara karşı etkili olduğu ve sitotoksik etki gösterdiği bilinmektedir (Jilka vd., 1983; Guterres vd., 2015). Kudret narının antioksidan ve antimitojen potansiyeline sahip birçok fenolik bileşiği bünyesinde barındırdığı belirtilmiştir (Budrat ve Shotipruk, 2008; Jagessar vd., 2008). Kudret narının meyveleri, sapları, yaprakları ve kökleri geleneksel tıpta hiperlipidemi, sindirim bozuklukları, mikrobiyal enfeksiyonlar ve menstural sorunlar gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Haque vd., 2011).

Ray vd. (2010) yapmış oldukları bir çalışmayla kudret narı özütünün, meme kanseri hücre serisinde antiproliferatif etki gösterdiğini rapor etmiştir. Araştırmacılar bu sonuçlar doğrultusunda kudret narının göğüs kanserinin önlenmesi için bir diyet takviyesi olarak kullanılabileceğini ifade etmektedir. Top (2018), kudret narı, pepino ve altın çilek bitkilerinin etanol ekstratlarıyla insan yumurtalık ve meme kanseri hücre hatları (A-2780 ve MCF-7) üzerinde MTT yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmayla, *Momordica*'nın MCF-7 ve A2780 kanser hücre hatlarında kuvvetli sitotoksik etki gösterdiğini ve bu antikanser mekanizmanın oluşmasında bitki özlerinin içeriğindeki polifenol ve sekonder metabolitlerin olabileceğini belirtmiştir.

Semiz ve Şen (2007), kudret narının antioksidan etkisini tespit etmek için fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında, meyvenin hekzan ile su ve etanol ekstratlarını modeller üzerinde test etmişlerdir. Çalışma sonucunda, tüm ekstratların antioksidan etki gösterdiği belirtilmiştir. Farklı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, kudret narı bitkisinin bütün kısımları ile içerisinde bulunan momordin I, MAP 30 ve alfa-momorcharin gibi değişik bileşenlerinin kanseri giderici etkileri bulunmuştur (Basch vd., 2003; Ray vd., 2010). Farklı bir *in vivo* çalışmada, MC tohumları metanol ile ekstre edilmiş ve konsantrasyon artışına bağlı olarak ekstratların çok kısa süreli ve hızlı bir analjezik (ağrı kesici) etki gösterdiği bildirilmiştir (Biswas vd., 1991). Yine, yapılan birçok çalışma ile *Momordica*'nın zedelenmiş beta hücrelerinin tamirini sağladığı, hipoglisemik aktiviteyi

düşürdüğü, indüklenmiş yüzeysel sinir anomalilerini düzelttiği, pankreastaki beta hücrelerinin yenilenmesini hızlandırdığı, bağırsaktaki glukoz alımını stimüle ettiği, HSV-1, Epstein-Barr, polio, Coxsacki virus B3 ve HIV viruslerine karşı antiviral etki gösterdiği vurgulanmıştır (Bourinbaiar ve Lee-Huang, 1996; Ahmed vd., 1998; Sun vd., 2001; Grover ve Yadav, 2004; Beloin vd., 2005).

Çalışmamızda kimyasal ajanlara karşı antigenotoksik etkinliğini araştırdığımız *Momordica charantia* bitkisinin *Drosophila* bireylerinin yaşama yüzdesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kullanılan hiçbir konsantrasyonda, MCF ve MCS ekstraktlarının toksik etkisine rastlanılmamıştır (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4). Literatür taraması yapıldığında bizim bu sonucumuzu destekleyecek ya da farklı sonuçlar ortaya konulmuş olan bu bitkiye ait toksisite ya da mutajenite çalışmalarının çok az olduğu tespit edilmiştir.

İkinci aşamada ise kimyasal ajanlardan sisplatin (CP) ve valproik asit (VPA)'in genotoksik etkileri *D. melanogaster*'in transheterozigot larvaları üzerinde SMART ile araştırılmıştır. Literatürde CP ve VPA ile yapılmış birçok genotoksisite çalışması olup bu maddelerin bitki ekstraktlarının olası antigenotoksik etkinliğinin araştırılması çalışmaları için uygun birer materyal oldukları kanıtlanmıştır. *Drosophila* kanat benek testi ya da SMART tekniği ile bitki ekstraktlarının değerlendirilmesinden elde edilen sonuçlar ve testin güvenilirliği incelendiğinde bizim çalışmamız için seçtiğimiz bu test tekniğinin doğru bir seçim olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, ayrıca antigenotoksik etkinliği farklı organizma ya da hücre kültürleri üzerinde gözlenmiş olan MCF ve MCS metanol ekstraktlarının bu iki kimyasal ajanın birlikte uygulanması sonucu indüklenen mutajeniteyi azalttığı tespit edilmiş ve konsantrasyon artışına bağlı olarak yüksek inhibisyon oranlarına rastlanılmıştır. MCF uygulama gruplarında olduğu gibi MCS uygulama gruplarında hem normal hem de serrat kanat fenotipine sahip bireylerin tüm deney setlerinde anlamlı düşüşler gösterdiği belirlenmiştir (Tablo 4.3 ve Tablo 4.4).

Bununla birlikte literatürde bizim çalışma sonucumuzu destekler nitelikte *Momordica* türüyle yapılmış biyolojik aktivite çalışmaları da mevcuttur. 2,5; 5; 10 ve 20 mg/mL konsantrasyonlarda kudret narı toprak üstü kısımları 0,125 mg/mL doksorubisin (DXR) ile muamele edilmiş ve SMART yöntemiyle araştırılmıştır Çalışmanın sonucunda DXR

mutasyonuna karşı kullanılan *Momordica* ekstralarının konsantrasyon artışına bağlı olarak iyileşme gösterdiği belirtilmiştir (Guterres vd., 2015).

Sonuç olarak, tez çalışmamızda kullanılan kimyasal maddelerin meyve sineği *D. melanogaster*'de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ile somatik hücreler üzerinde genotoksik etkiye neden oldukları tespit edilmiştir. Antineoplastik olarak kullanılan sisplatinin olumsuz zincir reaksiyonlarına sebebiyet vererek sağlıklı hücreleri etkileyeceği, yine aynı şekilde VPA'nın da birçok yan etkisiyle pek çok toksik etki gösterebileceği belirlenmiştir. İçerdikleri doğal bileşenlerden kaynaklı herhangi bir yan etkiye sebep olmadan ilaç tedavileriyle kombine olarak kullanılabilen bitkilerden faydalanmak ve oluşabilecek genetik hasarları en aza indirmek sağlık sektörü açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızda kullanılan, etnobotanik alanda kendine önemli bir yer edinmiş olan *Momordica charantia*'nın bu tür tedavilerde tamamlayıcı, koruyucu ve iyileştirici gıda kaynağı olarak kullanılacak özellikler gösterdiği söylenebilir. Kudret narında gözlenen bu iyileştirici etkilerin, içerdikleri zengin metabolitleri sayesinde sahip olduğu yüksek antioksidan kapasitesinden ve radikal grupların etkinliklerini azaltabilen bağlayıcı özelliklerinden dolayı olduğu kanaatindeyiz.

Bu çalışmada literatürde yeterli veriye rastlanılmayan *Momordica charantia* bitkisinin alternatif tıbbi tedavilerde kullanılacak bir tür olduğu tespit edilmiş ve literatüre bu kimyasal ilaç kombiniyle yapılan ilk çalışma olarak geçmiştir. CP ve VPA'nın sebep olduğu toksik etki mekanizmasının aydınlatılması yönünde diğer genotoksisite testleri ile bu çalışma sonuçları desteklenebilir. Tez çalışmamız, insan sağlığını yakından ilgilendiren bu ve benzeri maddelerin kullanımı hakkında dikkat çekmek ve bilgilendirmek açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Adahoun, M.A.A., Al-Akhras, M.A.H., Jaafar, M.S. and Bououdina, M. (2017) "Enhanced anti-cancer and antimicrobial activities of curcumin nanoparticles", *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 45(1), 98-107.
- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A., Evans, C.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P.G. and George, R.A. (2000) "The genome sequence of *Drosophila melanogaster*", *Science*, 287(5461), 2185-2195.
- Aggarwal, S.K. (1993) "A histochemical approach to the mechanism of action of cisplatin and its analogues", *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 41(7), 1053-1073.
- Agrawal, R.C. and Beohar, T. (2010) "Chemopreventive and anticarcinogenic effects of *Momordica charantia* extract", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 11(2), 371-375.
- Ahmed, I., Adeghate, E., Sharma, A.K., Pallot, D.J. and Singh, J. (1998) "Effects of *Momordica charantia* fruit juice on islet morphology in the pancreas of the streptozotocin-diabetic rat", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 40(3), 145-151.
- Akihisa, T., Higo, N., Tokuda, H., Ukiya, M., Akazawa, H., Tochigi, Y. and Nishino, H. (2007) "Cucurbitane-type triterpenoids from the fruits of *Momordica charantia* and their cancer chemopreventive effects", *Journal of Natural Products*, 70(8), 1233-1239.
- Akkuş İ. (1995) "Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri", 1.Baskı, *Mimoza Yayınları*, Konya, 3-95.
- Alam, S., Asad, M., Asdaq, S.M.B. and Prasad, V.S. (2009) "Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantia* (L.) in rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 123(3), 464-469.
- Allocca, M., Zola, S. and Bellosta, P. (2018) "The fruit fly, *Drosophila melanogaster*: the making of a model (Part I)", *Drosophila melanogaster: Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics*, 113.
- Al-Majed, A.A., Sayed-Ahmed, M.M., Al-Yahya, A.A., Aleisa, A.M., Al-Rejaie, S.S. and Al-Shabanah, O.A. (2006) "Propionyl-L-carnitine prevents the progression of cisplatin-induced cardiomyopathy in a carnitine-depleted rat model", *Pharmacological Research*, 53(3), 278-286.
- Altun Çolak, D. (2013) "Dioksinlerin toksik etkilerinin *Drosophila* kanat benek testi ve biyokimyasal yöntemlerle belirlenmesi ve bu etkilerin farklı antioksidanlar ile giderilmesi üzerine araştırmalar", (Doktora Tezi), *Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Erzurum.

- Amkiss, S., Dallouh, A., Idaomar, M. and Amkiss, B. (2013) "Genotoxicity and anti-genotoxicity of fennel plant (*Foeniculum vulgare* Mill) fruit extracts using the somatic mutation and recombination test (SMART)", *African Journal of Food Science*, 7(8), 193-197.
- Apa, F., Ateşci, F.Ç. ve Varma, G.S. (2018) "Valproik asit kullanımına bağlı gelişen hiperamonyemik ensefalopati: Olgu Sunumu", *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 21(1).
- Ashburner, M. (1989) "*Drosophila* a laboratory handbook", *Cold Spring Harbor Laboratory Press*.
- Ayar, A. (2013) "Bazı parabenlerin genotoksik etkilerinin *in vivo* ve *in vitro* şartlarda kısa süreli test teknikleri ile belirlenmesi", (Doktora Tezi), *Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Erzurum.
- Ayar, A., Uysal, H. and Altun, D. (2009) "The effects of cold shock on the longevity in Oregon R wild and vestigial mutant of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae)", *Ekoloji*, 74, 38-44.
- Bacanlı, M., Taner, G., Başaran, A.A. ve Başaran, N. (2015) "Bitkisel kaynaklı fenolik yapıdaki bileşikler ve sağlığa yararlı etkileri", *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 4(1), 9-16.
- Banji, D., Banji, O.J., Abbagoni, S., Hayath, M.S., Kambam, S. and Chiluka, V.L. (2011) "Amelioration of behavioral aberrations and oxidative markers by green tea extract in valproate induced autism in animals", *Brain Research*, 1410, 141-151.
- Basch E, Gabardi S. and Ulbricht C. (2003) "Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety", *American Journal of Health-System Pharmacy*, 60: 356-9.
- Bassett, E.A., Wang, W., Rastinejad, F. and El-Deiry, W.S. (2008) "Structural and functional basis for therapeutic modulation of p53 signaling", *Clinical Cancer Research*, 14(20), 6376-6386.
- Bayel, İ. (2006) "Terbinafin'in insan lenfosit kültürlerindeki etkilerinin kardeş kromatid değişimi yöntemi ile *in vitro* araştırılması", (Yüksek Lisans Tezi), Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin.
- Becit, M. (2017) "Piknogenol ve kurkuminin çeşitli kanser hücre hatlarında sisplatin sitotoksitesine etkilerinin incelenmesi", (Yüksek Lisans Tezi), *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Becit, M., Aydın, S. ve Başaran, N. (2017) "Kürkuminin terapötik ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi", *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 6(2), 126-142
- Bega, D., Vaitkevicius, H., Boland, T.A., Murray, M. and Chou, S.H.Y. (2012) "Fatal hyperammonemic brain injury from valproic acid exposure", *Case Reports in Neurology*, 4(3), 224-230.

- Beloin, N., Gbeassor, M., Akpagana, K., Hudson, J., de Souza, K., Koumaglo, K. and Arnason, J.T. (2005) "Ethnomedicinal uses of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) in Togo and relation to its phytochemistry and biological activity", *The Journal of Ethnopharmacology*, 96: 49-55.
- Bier, E. (2005) "*Drosophila*, the golden bug, emerges as a tool for human genetics", *Nature Reviews Genetics*, 6, 9-23.
- Biswas, A.R., Ramaswamy, S. and Bapna, J.S. (1991) "Analgesic effect of *Momordica charantia* seed extract in mice and rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 31(1), 115-118.
- Block, K.I., Koch, A.C., Mead, M.N., Tothy, P.K., Newman, R.A. and Gyllenhaal, C. (2007) "Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials", *Cancer Treatment Reviews*, 33(5), 407-418.
- Blumenthal, R.D., Lew, W., Reising, A., Soyne, D., Osorio, L., Ying, Z. and Goldenberg, D.M. (2000) "Antioxidant vitamins reduce normal tissue toxicity induced by radioimmunotherapy", *International Journal of Cancer*, 86(2), 276-280.
- Borek, C. (2004) "Dietary antioxidants and human cancer", *Integrative Cancer Therapies*, 3(4), 333-341.
- Boulikas, T. and Vougiouka, M. (2003) "Cisplatin and platinum drugs at the molecular level", *Oncology reports*, 10(6), 1663-1682.
- Bourinbaiar, A.S. and Lee-Huang, S. (1996) "The activity of plant-derived antiretroviral proteins MAP30 and GAP31 against herpes simplex virus *in vitro*", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 219: 923-9.
- Bozcuk, A.N. (2000) "Genetik", *Palme Yayıncılık*, Ankara, 269.
- Braga, L.T., Pinheiro, D.C.S.N., de Sousa, J.A.V., Silva, F.M.S., Farias, V.M., Leite, A.D.M., Lopes, C.A.P., Campello, C.C., Costa, J.H. and Nogueira, T.N.A.G. (2007) "Effect of the levamisole and the ethanolic extract of *Momordica charantia* leaves on the experimental dermatophytosis in rabbits", *Ciencia Animal Brasileira*, 8, 285-295.
- Brozovic, A., Ambriović-Ristov, A. and Osmak, M. (2010) "The relationship between cisplatin-induced reactive oxygen species, glutathione and BCL-2 and resistance to cisplatin", *Critical Reviews in Toxicology*, 40(4), 347-359.
- Budrat, P. and Shotipruk, A. (2008) "Extraction of phenolic compounds from fruits of bitter melon (*Momordica charantia*) with subcritical water extraction and antioxidant activities of these extracts", *Chiang Mai Journal of Science*, 35(1), 123-130.

- Callenbach, P.M.C., Jol-Van Der Zijde, C.M., Geerts, A.T., Arts, W.F.M., Van Donselaar, C.A., Peters, A.C.B. and Van Tol, M.J.D. (2003) "Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch Study of Epilepsy in Childhood", *Clinical and Experimental Immunology*, 132(1), 144-151.
- Carmona, E.R., Reyes-Díaz, M., Parodi, J. and Inostroza-Blancheteau, C. (2017) "Antimutagenic evaluation of traditional medicinal plants from South America *Peumus boldus* and *Cryptocarya alba* using *Drosophila melanogaster*", *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 80(4), 208-217.
- Cascino, G.D., Trenerry, M.R., Jack, C.R., Dodick Jr, D., Sharbrough, F.W., So, E.L., Lagerlund, T.D., Shin, C. and Marsh, W.R. (1995) "Electrocorticography and temporal lobe epilepsy: relationship to quantitative MRI and operative outcome", *Epilepsia*, 36(7), 692-696.
- Ceyhan, M., Tan, E., Apaydın, H., Özekmekçi, S., Uludüz, D., Hatano, Y. and Erdal, A. (2008) "A new anticonvulsant pregabalin: preclinical data", *Turkish Journal of Neurology*, 14, 161-71.
- Chateauvieux, S., Morceau, F., Dicato, M. and Diederich, M. (2010) "Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid", *BioMed Research International* 2010.
- Chen, W., Zheng, R., Baade, P. D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F. and He, J. (2016) "Cancer statistics in China, 2015", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66(2), 115-132.
- Chopra, A., Kolla, B.P., Mansukhani, M.P., Netzel, P. and Frye, M.A. (2012) "Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy: an update on risk factors, clinical correlates and management", *General hospital psychiatry*, 34(3), 290-298.
- Choy, W.N. (2001). "Regulatory genetic toxicology tests, in genetic toxicology and cancer risk assessment", *CRC Press*, United States, 101-122.
- Christen, W.G., Gaziano, J.M. and Hennekens, C.H. (2000) "Design of Physicians Health Study II--a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials", *Annals of Epidemiology*, 10(2), 125-134.
- Chu, G. (1994) "Cellular responses to cisplatin the roles of DNA-binding proteins and DNA repair", *Journal of Biological Chemistry*, 269(2), 787-790.
- Collins, A.R. (2004) "The comet assay for DNA damage and repair", *Molecular Biotechnology*, 26(3), 249.
- Collins, A.R., Oscoz, A.A., Brunborg, G., Gaivao, I., Giovannelli, L., Kruszewski, M., Smith, C.C. and Štětina, R. (2008) "The comet assay: topical issues", *Mutagenesis*, 23(3), 143-151.

- Cragg, G.M. and Newman, D.J. (2005) "Plants as a source of anti-cancer agents", *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.
- Crom, W.R., Glynn-Barnhart, A.M., Rodman, J.H., Teresi, M.E., Kavanagh, R.E., Christensen, M.L. and Evans, W.E. (1987) "Pharmacokinetics of anticancer drugs in children", *Clinical Pharmacokinetics*, 12(3), 168-213.
- Çalışkan, M., ve Kocaman, Y. (2002) "*Drosophila* Biyolojisi", "*Drosophila* genetiği", *Mustafa Kemal Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi*, Hatay , 5-8.
- Çetik, S. (2014) "Sıçanlarda siklofosfamid nedenli kardiyotoksistitede oksidatif stres ve kalp hasarına karşı karvakrolün koruyucu etkisi", (Doktora tezi), *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Eskişehir.
- Çetin, M., Ceylan, M.E., Özöğretmen, H. ve Şengezer, A. (1991) "Epileptiklerde psikososyal durumun ve antiepileptik ilaçların kan düzeyleri ile klinik cevaplar arasındaki ilişkinin araştırılması", *Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu*, İstanbul, 110-116.
- Çetintaş, V.B. ve Eroğlu, Z. (2013) "Cisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar", *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 20(2), 72-79.
- Da Silva, E.A., Chugani, D.C., Muzik, O. and Chugani, H.T. (1997) "Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography", *Epilepsia*, 38(11), 1198-1208.
- Danesi, C.C., Dihl, R.R., Bellagamba, B.C., de Andrade, H.H.R., Cunha, K.S., Guimarães, N.N. and Lehmann, M. (2012) "Genotoxicity testing of combined treatment with cisplatin, bleomycin, and 5-fluorouracil in somatic cells of *Drosophila melanogaster*", *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 747(2), 228-233.
- Danielsson, B.R., Danielsson, C., and Nilsson, M.F. (2007) "Embryonic cardiac arrhythmia and generation of reactive oxygen species: common teratogenic mechanism for IKr blocking drugs", *Reproductive Toxicology*, 24(1), 42-56.
- Dasari, S. and Tchounwou, P.B. (2014) "Cisplatin in cancertherapy: molecularmechanisms of action", *Europeanjournal of Pharmacology*, 740, 364-378.
- Davis, L. L., Ryan, W., Adinoff, B. and Petty, F. (2000) "Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(1), 1S-17S.
- Dayanıklı, S. (2014) "Gıda katkı maddesi ferrolaktat (e585)'ın *Drosophila melanogaster*'de yaptığı genotoksik etkilerin smart testi ve comet assay yöntemiyle belirlenmesi", (Yüksek Lisans Tezi), *Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Edirne.

- Dekker, P.A. and World Health Organization. (2002) “Epilepsy: A manual for medical and clinical officers in Africa”, (No. WHO/MSD/MBD/02.02) Geneva: **World Health Organization**.
- Demir, E., Kaya, B., Marcos, R., Cenkci, S.K. and Çetin, H. (2013) “Investigation of the genotoxic and antigenotoxic properties of essential oils obtained from two *Origanum* species by *Drosophila* wing SMART assay”, **Turkish Journal of Biology**, 37(2), 129-138.
- Demirezer, Ö. (2011) “FFD monologları tedavide kullanılan bitkiler”, **Akademisyen Kitabevi**, Ankara.
- Denton, D. and Kumar, S. (2015) “Studying apoptosis in *Drosophila*”, **Cold Spring Harbor Protocols**, 2015(7), pdb-top070433.
- Devi, P.U., Manocha, A. and Vohora, D. (2008) “Seizures, antiepileptics, antioxidants and oxidative stress: an insight for researchers”, **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, 9(18), 3169-3177.
- Di Maio, M., Gallo, C., Leighl, N.B., Piccirillo, M.C., Daniele, G., Nuzzo, F., Gridelli, C., Gebbia, V., Ciardiello, F., De Placido, S., Ceribelli, A., Favaretto, A.G., De Matteis, A., Feld, R., Butts, C., Bryce, J., Signoriello, S., Morabito, A., Rocco, G. and Perrone, F. (2015) “Symptomatic toxicities experienced during anticancer treatment: agreement between patient and physician reporting in three randomized trials”, **Journal of Clinical Oncology**, 33(8), 910-915.
- Donya, A., Hettiarachchy, N., Liyanage, R., Lay, J., Chen, P. and Jalaluddin, M. (2007) “Effects of processing methods on the proximate composition and momordicosides K and L content of bitter melon vegetable”, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 55(14), 5827-5833.
- Dugbartey, G.J., Peppone, L.J. and De Graaf, I.A. (2016) “An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures”, **Toxicology**, 371, 58-66.
- Dupuis, R.E., Lichtman, S.N., and Pollack, G.M. (1990) “Acute valproic acid overdose”, **Drug Safety**, 5(1), 65-71.
- Edgecomb, R.S., Harth, C.E. and Schneiderman, A.M. (1994) “Regulation of feeding behavior in adult *Drosophila melanogaster* varies with feeding regime and nutritional state”, **Journal of Experimental Biology**, 197(1), 215-235.
- Elangovan, A., Subramanian, A., Durairaj, S., Ramachandran, J., Lakshmanan, D.K., Ravichandran, G., Nambirajan, G. and Thilagar, S. (2019) “Antidiabetic and hypolipidemic efficacy of skin and seed extracts of *Momordica cymbalaria* on alloxan induced diabetic model in rats”, **Journal of Ethnopharmacology**, 241, 111989.

- Elibal, B. (2009) “Kanola yağından kudret narı yağ asitleri (klna) ile yapılandırılmış yağ üretimi ve reaksiyon koşullarının optimizasyonu”, (Doktora Tezi), **İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**, İstanbul.
- Ellenhorn, M.J., Schonwald, S., Ordog, G. and Wasserberger, J. (1997) “Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning”, **Williams and Wilkins**, Baltimor,2047.
- Eren, E., Ata, A. ve Arıcan, A. (2012) “Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve nefrotoksisite”, **Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi** Cilt 26, Sayı 3, 229-235.
- Falakalı, B. (1990) “*Drosophila* genetiği”, **Ege Üniversitesi Basımevi**, ss, 44.
- Farris, F.F., King, F.G., Dedrick, R.L. and Litterst, C.L. (1985) “Physiological model for the pharmacokinetics of cis-dichlorodiammineplatinum (II)(DDP) in the tumored rat”, **Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics**, 13(1), 13-39.
- Fernández-Bedmar, Z., Anter, J., de La Cruz-Ares, S., Muñoz-Serrano, A., Alonso-Moraga, Á. and Pérez-Guisado, J. (2011) “Role of citrus juices and distinctive components in the modulation of degenerative processes: genotoxicity, antigenotoxicity, cytotoxicity, and longevity in *Drosophila*”, **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, 74(15-16), 1052-1066.
- Flecknell, P. (2002) “Replacement, reduction and refinement”, **Altex**, 19, 73-78.
- Florea, A.M. and Büsselberg, D. (2011) “Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects”, **Cancers**, 3(1), 1351-1371.
- Frei, H. and Würgler, F.E., (1988) “Statistical methods to decide whether mutagenic testdata from *Drosophila* assays indicate a positive, negative or inconclusive results”, **Mutation Research**, 203, 297-308.
- Frezza, M., Hindo, S., Chen, D., Davenport, A., Schmitt, S., Tomco, D. and PingDou, Q. (2010) “Novel metals and metal complexes as platforms for cancer therapy”, **Current Pharmaceutical Design**, 16(16), 1813-1825.
- Frölich, A. and Würgler, F.E. (1990) “*Drosophila* wing-spot test: improved detectability of genotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons”, **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, 234(2), 71-80.
- Fulda, S., Gorman, A.M., Hori, O. and Samali, A. (2010) “Cellular stress responses: cell survival and cell death”, **International Journal of Cell Biology**, 2010.
- Gao, H., Wen, J.J., Hu, J.L., Nie, Q.X., Chen, H.H., Xiong, T., Nie, S.P. and Xie, M.Y. (2018) “Polysaccharide from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats”, **Carbohydrate Polymers**, 201, 624-633.

- Gately, D.P. and Howell, S.B. (1993) "Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: a review", *British Journal of Cancer*, 67(6), 1171.
- Gebhart, E. (1981) "Sister chromatid exchange (SCE) and structural chromosome aberration in mutagenicity testing", *Human Genetics*, 58(3), 235-254.
- Go, R.S. and Adjei, A.A. (1999) "Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin", *Journal of Clinical Oncology*, 17(1), 409-409.
- Göktaş, Ö. ve Gıdık, B. (2019) "Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım alanları", *Bayburt Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi*, 2(1), 145-151.
- Graf, U., Van, S.N. and Würgler, F.E. (1992) "Drosophila Genetics", A Pratical course, *Springer-Verlag Press*, New York, 236.
- Graf, U., Wrügler, F.E., Katz, A.J., Frei, H., Juon, H., Hall, C.B. and Kale, P.G. (1984) "Somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*", *Environmental Mutagenesis*, 6, 153-188.
- Grover, J.K. and Yadav, S.P., (2004) "Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia* L.: A review", *Journal of Ethnopharmacology*, 93, 123-132.
- Guterres, Z.R., Zanetti, T.A., Sennes-Lopes, T.F. and Gomes da Silva, A.F. (2015) "Genotoxic and antigenotoxic potential of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) in the wing spot test of *Drosophila melanogaster*", *Journal of Medicinal Food*, 18(10), 1136-1142.
- Güleç, G. ve Büyükkınacı, A. (2011) "Kanser ve psikiyatrik bozukluklar", *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 3(2), 344-347.
- Gültekin, B. (2013) "Sisplatin toksisitesinin sıçan testisinde yarattığı histolojik değişimlere çinkonun etkisinin araştırılması", (Doktora Tezi), *Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Konya.
- Gültekin, F., Delibaş, N., Yaşar S. and Kılınç İ. (2001) "In vivo changes in antioxidant systems and protective role of melatonin and a combination of vitamin C and vitamin E on oxidative damage in erythrocytes induced by chlorpyrifos-ethyl in rats", *Archives of Toxicology*, 75, 88-96.
- Gürbüz, I., Akyüz, Ç., Yeşilada, E. and Şener, B. (2000) "Anti-ulcerogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats", *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1-2), 77-82.
- Gürbüz, N. (2006) "Antimutajenler ve antikarsinojenler kanser gelişiminin kimyasal bileşiklerle önlenmesi", *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 26, 312-318.

- Gürbüz, V., Yılmaz, A., Gökçe, Ö. ve Konaç, E. (2011) “İnsan kolon kanser hücre hattında (ht29) sisplatin'in apoptotik etkisi”, *Marmara Medical Journal*, 24(2), 100-105.
- Güven, F., Zorlu, Y., ve Yensel, N. (2003) “Valproik asit ve karbamazepin kullanan epilepsili kadın hastalarda polikistik over sendromu, insülin düzeyi ve obezite”, *Epilepsi*, 9(1).
- Hackett, M.J., Kinderknecht, K.D., Niemuth, N.A., Taylor, J.A., Gibbs, S.T., Novak, J. and Harbo, S.J. (2019) “A factorial analysis of drug and bleeding effects in toxicokinetic studies”, *Toxicological Sciences*, 170(1), 234-246.
- Hales, K.G., Korey, C.A., Larracuente, A.M. and Roberts, D.M. (2015) “Genetics on the fly: a primer on the *Drosophila* model system”, *Genetics*, 201(3), 815-842.
- Hamdiken, M., Bouhalit, S. and Kechrid, Z. (2018) “Effect of *Ruta chalepensis* on zinc, lipid profile and antioxidant levels in the blood and tissue of streptozotocin-induced diabetes in rats fed zinc-deficient diets”, *Canadian Journal of Diabetes*, 42(4), 356-364.
- Haque, E.M., Alam, B.M. and Hossain, S.M. (2011) “The efficacy of cucurbitane type triterpenoids, glycosides and phenolic compounds isolated from *Momordica charantia*: a review”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 2 (5), 1135-1146.
- Haroldson, J.A., Kramer, L.E., Wolff, D.L. and Lake, K.D. (2000) “Elevated free fractions of valproic acid in a heart transplant patient with hypoalbuminemia”, *Annals of Pharmacotherapy*, 34(2), 183-187.
- Hekim, K., Kırıkbakan, A. ve Şen, A. (2004) “Sıçan antioksidan enzimlerin ve glutatyon s-transferazların *Momordica charantia* L. meyve özütleri ile değişimi”, *Turkish Journal of Biochemistry*, 29(1), 38.
- Henderson, D.S. (2004) “*Drosophila* Cytogenetic Protocols”, *Humana Press*, 389.
- Herzog, A.G. and Schachter, S.C. (2001) “Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts”, *Epilepsia*, 42(3), 311-315.
- Hirth, F. (2010) “*Drosophila melanogaster* in the study of human neurodegeneration”, *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS and Neurological Disorders)*, 9(4), 504-523.
- Horáček, P. and Drobnik, J. (1971) “Interaction of cis-dichlorodiammineplatinum (II) with DNA”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Nucleic Acids and Protein Synthesis*, 254(2), 341-347.
- Hosseinzadeh, S., Jafarikukhdan, A., Hosseini, A. and Armand, R. (2015) “The application of medicinal plants in traditional and modern medicine: a review of *Thymus vulgaris*”, *International Journal of Clinical Medicine*, 6(09), 635-642.

- IARC, International agency for research on cancer. summaries and evaluation, (1987) 2.
Erişim adresi: <http://www.inchem.org/documents/iarc/suppl7/cisplatin.html>.
Son erişim tarihi: 30.05.2018.
- Idaomar, M., El Hamss, R., Bakkali, F., Mezzoug, N., Zhiri, A., Baudoux, D., Muñoz-Serrano, A., Liemans, V. and Alonso-Moraga, A. (2002) ‘‘Genotoxicity and antigenotoxicity of some essential oils evaluated by wing spot test of *Drosophila melanogaster*’’, ***Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis***, 513(1-2), 61-68.
- Inford, N.J., Bilgir, C., Ro, J. and Pletcher, S.D. (2013) ‘‘Measurement of lifespan in *Drosophila melanogaster*’’, ***Journal of Visualized Experiments***, (71), e50068.
- Ingram, J.L., Peckham, S.M., Tisdale, B. and Rodier, P.M. (2000) ‘‘Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism’’, ***Neurotoxicology and Teratology***, 22(3), 319-324.
- Iyer, J., Wang, Q., Le, T., Pizzo, L., Grnke, S., Ambegaokar, S.S. and Artero, R. (2016) ‘‘Quantitative assessment of eye phenotypes for functional genetic studies using *Drosophila melanogaster*’’, ***G3: Genes, Genomes, Genetics***, 6(5), 1427-1437.
- ncecik, F., Sangn, ., Melek, . ve Duman, T. (2007) ‘‘Epilepsi hastalarında valproik asit kullanımının serum proteinleri ve immunglobulinleri üzerine etkisi’’, ***Erciyes Tıp Dergisi***, 29(3), 210-14.
- nci, A., Yıldıırım, A., Yavuz, A. ve Dzlı, . (2009) ‘‘Bazı protozoon enfeksiyonlarda apoptozis’’, ***Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi***, 6(2), 121-133.
- Jagessar, R.C., Mohamed, A. and Gomes, G. (2008) ‘‘An evaluation of the antibacterial and antifungal activity of leaf extracts of *Momordica charantia* against *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*’’, ***Nature and Science***, 6 (1).
- Jayasooriya, A.P., Sakono, M., Yukizaki, C., Kawano, M., Yamamoto, K. and Fukuda, N. (2000) ‘‘Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets’’, ***Journal of Ethnopharmacology***, 72(1-2), 331-336.
- Jennings, B.H. (2011) ‘‘*Drosophila*-a versatile model in biology and medicine’’, ***Mater Today***, 14, 190-195.
- Jilka, C., Strifler, B., Fortner, G.W., Hays, E.F. and Takemoto, D.J. (1983) ‘‘*In vivo* antitumor activity of the bitter melon (*Momordica charantia*)’’, ***Cancer Research***, 43(11), 5151-5155.
- Jordan, P. and Carmo-Fonseca, M. (2000) ‘‘Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity’’, ***Cellular and Molecular Life Sciences***, 57(8-9), 1229-1235.

- Joseph, B. and Jini, D. (2013) “Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency”, *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 3(2), 93-102.
- Kandemir, D.D.F.M. (2018) “Sisplatin ile karaciğer toksisitesi geliştirilen ratlarda zingeron'un bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin araştırılması”, Doctoral dissertation, *Atatürk Üniversitesi*, Erzurum.
- Kaya, B. (2000). “Bazı pestisitlerin *Drosophila melanogaster* hatlarında mutajenik ve rekombinojenik etkilerinin araştırılması”, (Doktora Tezi), *Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Antalya, 40-45.
- Kaya, B., Yanikoğlu, A., Creus, A. and Marcos, R. (2000) “Genotoxicity testing of five herbicides in the *Drosophila* wing spot test”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 465(1-2), 77-84.
- Kayaalp, O. (2000) “Tıbbi Farmakoloji, Cilt: 1”, *Feryal Matbaacılık*, Ankara, 372.
- Kelland, L. (2007) “The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy”, *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573.
- Kelloff, G.J., Boone, C.W., Steele, V.E., Fay, J.R., Lubet, R.A., Crowell, J.A. and Sigman, C.C. (1994) “Mechanistic considerations in chemopreventive drug development”, *The Journal of Cellular Biochemistry*, 20, 1-24.
- Kerr, J.F.R. and Searle, J. (1972) “A suggested explanation for the paradoxically slow growth rate of basal-cell carcinomas that contain numerous mitotic figures”, *The Journal of Pathology*, 107(1), 41-44.
- Kesebir, S. ve Bayrak, A. (2012) “Bipolar bozukluk ve kanser / bipolar disorder and cancer”, *Psikiyatride Guncel Yaklasimler*, 4(2), 223.
- Khattak, M.K., Bibi, N., Khattak, A.B. and Chaudry, M.A. (2005) “Effect of irradiation on microbial safety and nutritional quality of minimally processed bitter gourd (*Momordica charantia*)”, *Journal of Food Science*, 70(5), M255-M259.
- Kızılcı, S. (1999) “Kemoterapi alan kanserli hastalar ve yakınlarının yaşam kalitesini etkileyen faktörler”, *Cerrahpaşa Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 3(2).
- Kızılet, H., Kasimoğlu, C. and Uysal, H. (2013) “Can the *Rosa canina* plant be used against alkylating agents as a radical scavenger”, *Polish Journal of Environmental Studies*, 22, 1263-1267.
- Kızımazoğlu, D. (2011) “Deneysel hayvan modelinde asetil l-karnitin, sisplatine bağlı miyelosupresif etkiyi değiştirici rolünün araştırılması”, (Doktora Tezi), *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*, İzmir.
- Kirsch-Volders, M., Elhajouji, A., Cundari, E. and Van Hummelen, P. (1997) “The in vitro micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic

delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 392(1-2), 19-30.

Kotan R., Cakir A., Dadasoglu F., Aydin T., Cakmakci R., Ozer H., Kordali S., Mete E. and Dikbas N. (2010) “Antibacterial activities of essential oils and extracts of Turkish Achillea, Satureja and Thymusspecies against plant pathogenic bacteria”, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90, 145-60.

Krishna, G. and Hayashi, M. (2000) “*In vivo* rodent micronucleus assay: protocol, conduct and data interpretation”, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 455(1-2), 155-166.

Kubola, J. and Siriamornpun, S. (2008) “Phenolic contents and antioxidant activities of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) leaf, stem and fruit fraction extracts *in vitro*”, *Food Chemistry*, 110(4), 881-890.

Kugoh, T., Yamamoto, M. and Hosokawa, K. (1986) “Blood ammonia level during valproic acid therapy”, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 40(4), 663-668.

Kumar, D.S., Sharathnath, K.V., Yogeswaran, P., Harani, A., Sudhakar, K., Sudha, P., Banji, D. (2010) “A medicinal potency of *Momordica charantia*”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(2), 95-100.

Kumar, K.P.S. and Bhowmik, D. (2010) “Traditional medicinal uses and therapeutic benefits of *Momordica charantia* L.”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(3), 23-28.

Kültür, Ş. (2007) “Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey)”, *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2), 341-364.

Ladas, E.J., Jacobson, J.S., Kennedy, D.D., Teel, K., Fleischauer, A., and Kelly, K.M. (2004) “Antioxidants and cancer therapy: a systematic review”, *Journal of Clinical Oncology*, 22(3), 517-528.

Latt, S.A. and Schreck, R.R. (1980) “Sister chromatid exchange analysis”, *American Journal of Human Genetics*, 32(3), 297.

Laub, M.C. (1986) “Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate”, *Epilepsia*, 27(1), 55-59.

Laurell, G. and Borg, E. (1988) “Ototoxicity of cisplatin in gynaecological cancer patients”, *Scandinavian Audiology*, 17(4), 241-247.

Leeuw, T.K., Reith, R.M., Simonett, R.A., Harden, M., Cherukuri, P., Tsyboulski, D. A., Beckingham, K.M. and Weisman, R.B. (2007) “Single-walled carbon nanotubes in the intact organism, Near-IR imaging and biocompatibility studies in *Drosophila*”, *Nano Lett*, 7(9), 2650–2654.

- Levin, T.L., Berdon, W.E., Seigle, R.R. and Nash, M.A. (1997) “Valproic-acid-associated pancreatitis and hepatic toxicity in children with endstage renal disease”, *Pediatric Radiology*, 27(2), 192-193.
- Lewis, E.B. and Bacher, F. (1968) “Method of feeding ethyl methane sulfonate (EMS) to *Drosophila* males”, *Drosophila Information Service*, 43(193), 193.
- Lheureux, P.E., Penaloza, A., Zahir, S. and Gris, M. (2005) “Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence?”, *Critical Care*, 9(5), 431.
- Lindsley, D.L. and Zimm, G.G. (2012) “The genome of *Drosophila melanogaster*”, *Academic Press*.
- Litovitz, T.L., Bailey, K.M. and Schmitz, B.F. (1991) “Holm KC, Klein-Schwartz W. (1990) “Annual Report of the American Association of Poison Control Centers National Data Collection System”, *American Journal of Emergency Medicine*, 9, 461-509.
- Litovitz, T.L., Felberg, L., White, S. and Klein-Schwartz, W. (1996) “1995 annual report of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system”, *The American journal of emergency medicine*, 14(5), 487-537.
- Liu, X., Zhu, L., Tan, J., Zhou, X., Xiao, L., Yang, X. and Wang, B. (2014) “Glucosidase inhibitory activity and antioxidant activity of flavonoid compound and triterpenoid compound from *Agrimonia Pilosa* Ledeb”, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 12.
- Liu, Y., Ali, Z. and Khan, I.A. (2008) “Cucurbitane-type triterpene glycosides from the fruits of *Momordica charantia*”, *Planta Medica*, 74(10), 1291-1294.
- Lloyd, T.E. and Taylor, J.P. (2010) “Flightless flies: *Drosophila* models of neuromuscular disease”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, e1-20.
- Löscher, W. (1999) “The discovery of valproate”, *In Valproate*, (pp. 1-3), Birkhäuser, Basel.
- Mahmoud, T. and Gairola, S. (2013) “Traditional knowledge and use of medicinal plants in the Eastern Desert of Egypt: a case study from Wadi El-Gemal National Park”, *Journal of Medicinal Plants*, 1(6).
- Mahomoodally, M.F., Gurib-Fakim, A. and Subratty, A.H. (2005) “Experimental evidence for *in vitro* fluid transport in the presence of a traditional medicinal fruit extract across rat everted intestinal sacs”, *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 19(1), 87-92.
- Maimoona, A., Naeem, I., Saddiqe, Z. and Ali, N. (2011) “Analysis of total flavonoids and phenolics in different fractions of bark and needle extracts of *Pinus*

- roxburghii* and *Pinus wallichiana*”, *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(21), 5216-5220.
- Manabe, M., Takenaka, R., Nakasa, T. and Okinaka, O. (2003) “Induction of anti-inflammatory responses by dietary *Momordica charantia* L. (Bitter gourd) Bioscience”, *Biotechnology and Biochemistry*, 67(12), 2512-2517
- Marsh J.L. and Thompson, L.M. (2006) “*Drosophila* in the study of neurodegenerative disease”, *Neuron*, 52, 169-178.
- Masaoka, M. (1990) “Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage”, *Lanset*, 2, 1402.
- Matés, J.M. (2000) “Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology”, *Toxicology*, 153, 83-104.
- McCall, K., Peterson, J.S. and Pritchett, T.L. (2009) “Detection of cell death in *Drosophila*”, In Apoptosis, *Humana Press, Totowa*, New Jersey, 343-356.
- McCullough, M.L., Peterson, J.J., Patel, R., Jacques, P.F., Shah, R. and Dwyer, J.T. (2012) “Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality in a prospective cohort of US adults”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 454-464.
- Meister, L.A. and Meadows, A.T. (1993) “Late effects of childhood cancer therapy”, *Current Problems in Pediatrics*, 23(3), 102-131.
- Melcher, C. and Pankratz, M.J. (2005) “Candidate gustatory interneurons modulating feeding behavior in the *Drosophila* brain”, *PLoS Biology*, 3(9), e305.
- Mercan, U. (2004) “Toksikolojide serbest radikallerin önemi”, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(1), 91-96.
- Mohr, S.E., Rudd, K., Hu, Y., Song, W.R., Gilly, Q., Buckner, M. and Amador, G. (2018) “Zinc detoxification: a functional genomics and transcriptomics analysis in *Drosophila melanogaster* cultured cells”, *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 8(2), 631-641.
- Morse, M.A. and Stoner, G.D. (1993) “Cancer Chemoprevention Principles and Prospects”, *Carcinogenesis*, 14(9), 1737-1746.
- Mortelmans, K. (2019) “A perspective on the development of the Ames *Salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity assay”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 841, 14-16.
- Murphy, J.V. (1982) “Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid”, *Archives of Neurology*, 39(9), 591-592.

- Nakken, K.O., Eriksson, A.S., Lossius, R. and Johannessen, S.I. (2003) “A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy”, *Seizure*, 12(1), 42-46.
- Negishi, T., Negishi, K., Ryo, H., Kando, S. and Hayatsu, S. (1988) “The genotoxicity of N4-aminocytidine in the *Drosophila* wing spot test”, *Mutagenesis*, 3(1), 11-13.
- Nerurkar, P. and Ray, R.B. (2010) “Bitter melon: antagonist to cancer”, *Pharmaceutical Research*, 27(6), 1049-1053.
- Nerurkar, V.P., Lee, K.Y., Linden, H.E., Lim, S., Pearson, L., Frank, J. and Nerurkar, V.R. (2006) “Lipid lowering effects of *Momordica charantia* (Bitter Melon) in HIV-1-protease inhibitor-treated human hepatoma cells, HepG2”, *British Journal of Pharmacology*, 148, 1156-1164.
- Nichols, C.D., Becnel, J. and Pandey, U.B. (2012) “Methods to assay *Drosophila* behavior”, *Journal of Visualized Experiments*, (61), e3795.
- O'Dwyer, P.J., Stevenson, J.P. and Johnson, S.W. (2000) “Clinical pharmacokinetics and administration of established platinum drugs”, *Drugs*, 59(4), 19-27.
- Oechsner, M., Steen, C., Stürenburg, H.J. and Kohlschütter, A. (1998) “Hyperammonaemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency”, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 64(5), 680-682.
- Oğuz, S., Omurtag, G. Z., Arıcıoğlu, F. ve Şardaş, S. (2013) “Mutajenik karsinojenik etkinin ames testi ile araştırılması”, *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 3, 75-82.
- Osawa, T., Katsuzaki, H., Hagiwara, Y., Hagiwara, H. and Shibamoto, T. (1992) “A novel antioxidant isolated from young green barley leaves”, *The Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40, 1135-1138.
- Otto, W.C., Kahverengi, R.D., Gage-Beyaz, L., Kupetz, S., Anniko, M., Penny, J.E. ve Henley, C.M. (1988) “Sisplatin ve tiyosülfatın gine domuzlarının işitsel beyin sapı tepkisi üzerine etkileri”, *İşitme Araştırması*, 35(1), 79-85.
- Ozbakiş, G.D. and Gürsan, N. (2005) “Effects of *Momordica charantia* L.(Cucurbitaceae) on indomethacin-induced ulcer model in rats”, *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 16(2), 85-88.
- Özata, L. (2006) “Bazı tekstil boyaalarının *Drosophila melanogaster* üzerine toksik ve genotoksik etkilerinin araştırılması”, (Doktora Tezi), *İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Malatya.

- Özemer, Z.A. ve Yalçın, A.D. (2017) “Antiepileptik ilaçların kemik yoğunluğuna ve metabolizmasına etkileri”, *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, 23(1).
- Özerdem, A., Güntekin, B., Saatçi, E., Tunca, Z., and Başar, E. (2010) “Disturbance in long distance gamma coherence in bipolar disorder”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(6), 861-865.
- Özgül Yücel, S. (2005) “Determination of conjugated linolenic acid content of selected oil seeds grown in Turkey”, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 82(12), 893-897.
- Özgül, E. (2014) “İndüklenmiş DNA hasarına karşı *Momordica charantia* ekstresinin etkileri”, (Yüksek Lisans Tezi), *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*. Afyon.
- Pabla, N. and Dong, Z. (2008) “Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies”, *Kidney International*, 73(9), 994-1007.
- Panchal, K. and Tiwari, A.K. (2017) “*Drosophila melanogaster* “a potential model organism” for identification of pharmacological properties of plants/plant-derived components”, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 89, 1331-1345.
- Panchal, K., Patel, K. and Tiwari, A.K. (2016) “Dietary supplementation of citric acid (monohydrate) improves health span in *Drosophila melanogaster*”, *Journal of Applied Biology and Biotechnology*, Vol, 4(02), 060-066.
- Pant, D.C., Dave, M. and Tiwari, A.K. (2013) “Wheatgrass (*Triticum aestivum* L.) supplementation promotes longevity in *Drosophila melanogaster*”, *Annals of Plant Sciences*, 2(01), 49-54.
- Patel, R., Mahobia, N., Upwar, N., Waseem, N., Talaviya, H. and Patel, Z., (2010) “Analgesic and antipyretic activities of *Momordica charantia* Linn. Fruits”, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 1(4), 415–418
- Perry, P. and Evans, H.J. (1975) “Cytological detection of mutagen–carcinogen exposure by sister chromatid exchange”, *Nature*, 258(5531), 121.
- Petrović, M. and Todorović, D. (2016) “Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells”, *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*, 18(1).
- Petrovska, B.B. (2012) “Historical review of medicinal plants usage”, *Pharmacognosy Reviews*, 6(11).
- Pinkston, R. and Walker, L.A. (1997) “Multiorgan system failure caused by valproic acid toxicity”, *The American Journal of Emergency Medicine*, 15(5), 504-506.

- Platin, N. (1996) “Hemşireler için kanser el kitabı”, *Onkoloji Hemşireliği Derneği*, Ankara.
- Posgai, R., Ahamed, M., Hussain, S.M., Rowe, J.J. and Nielsen, M.G. (2009) “Inhalation method for delivery of nanoparticles to the *Drosophila* respiratory system for toxicity testing”, *Science of the Total Environment*, 408(2),439–443.
- Prokop, A. (2016) “Fruit flies in biological research”, *Biological Sciences Review*, 28(2), 2-5.
- Rajput, M.A., Khan, R.A. and Assad, T. (2017) “Anti-epileptic activity of Nelumbo nucifera fruit”, *Metabolic Brain Disease*, 32(6), 1883-1887.
- Rakotoarivelo, N.H., Rakotoarivony, F., Ramarosandratana, A.V., Jeannoda, V.H., Kuhlman, A.R., Randrianasolo, A. and Bussmann, R.W. (2015) “Medicinal plants used to treat the most frequent diseases encountered in Ambalabe rural community, Eastern Madagascar”, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 11(1), 68.
- Ramesh, G., Kimball, S.R., Jefferson, L.S. and Reeves, W.B. (2007) “Endotoxin and cisplatin synergistically stimulate TNF- α production by renal epithelial cells”, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 292(2), F812-F819.
- Rand, M.D., Montgomery, S.L., Prince, L. and Vorobjeikina, D. (2014) “Developmental toxicity assays using the *Drosophila* model”, *Current Protocols in Toxicology*, 59(1), 12
- Rangahau, M.K. (2002) “Balsam pear”, *Crop and Food*, (102).
- Ray, R.B., Raychoudhuri, A., Steele, R. and Nerurkar, P. (2010) “Bitter melon (*Momordica charantia*) extract inhibits breast cancer cell proliferation by modulating cell cycle regulatory genes and promotes apoptosis”, *American Association for Cancer Research*, 70(5), 1925-1931
- Reiter, L.T., Potocki, L., Chien, S., Gribskov, M. and Bier, E. (2001) “A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*”, *Genome Research*, 11(6), 1114-1125.
- Rosenberg, B., Camp, L.V. and Krigas, T. (1965) “Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode”, *Nature*, 205, 698-699.
- Rosenberg, N.J., Blad, B.L. and Verma, S.B. (1983) “Microclimate: the biological environment”, *John Wiley and Sons*.
- Rubin, G.M. and Lewis, E.B. (2000) “A brief history of *Drosophila*'s contributions to genome research”, *Science*, 287(5461), 2216-2218.

- Ruggiero, A., Trombatore, G., Triarico, S., Arena, R., Ferrara, P., Scalzone, M., and Riccardi, R. (2013) "Platinum compounds in children with cancer: toxicity and clinical management", *Anti-Cancer Drugs*, 24(10), 1007-1019.
- Sabuncuoğlu, S. A., Baydar, T., Giray, B. ve Şahin, G. (2008) "Mikotoksinler: toksik etkileri, degradasyonları, oluşumlarının önlenmesi ve zararlı etkilerinin azaltılması", *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 28(1), 63-92.
- Sandhya, T., Sowjanya, J., and Veeresh, B. (2012) "Bacopa monniera (L.) Wettst ameliorates behavioral alterations and oxidative markers in sodium valproate induced autism in rats", *Neurochemical Research*, 37(5), 1121-1131.
- Sarıkaya, R. (2005) "Sodyum nitrit, sodyum nitrat, potasyum nitrit ve potasyum nitrat'ın genotoksik etkisinin somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile araştırılması", (Doktora Tezi), *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Saygı, M. (2008) "Antiepileptik tedavi (valproik asit) alan çocuklarda kilo alımı ve meydana gelen endokrinolojik-metabolik değişikliklerin prospektif incelenmesi", (Doktora Tezi), *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*, İzmir.
- Schneider, D. (2000) "Using *Drosophila* as a model insect", *Nature Reviews Genetics*, 1, 218-226.
- Segura Bruna, N., Rodriguez Campello, A., Puente, V. and Roquer, J. (2006) "Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy", *Acta Neurologica Scandinavica*, 114(1), 1-7.
- Semiz, A. and Şen, A. (2007) "Antioxidant and chemoprotective properties of *Momordica charantia* (L.) (Bitter melon) fruit extract", *African Journal of Biotechnology*, 6(3), 273-277.
- Shona, S.I., Rizk, A.A., El Sadik, A.O., Emam, H.Y. and Ali, E.N. (2018) "Effect of valproic acid administration during pregnancy on postnatal development of cerebellar cortex and the possible protective role of folic acid", *Folia Morphologica*, 77(2), 201-209.
- Shukla, A.K., Pragma, P., Chaouhan, H.S., Tiwari, A.K., Patel, D.K., Abidin, M.Z. and Chowdhuri, D.K. (2014) "Heat shock protein-70 (Hsp-70) suppresses paraquat-induced neurodegeneration by inhibiting JNK and caspase-3 activation in *Drosophila* model of Parkinson's disease", *PLoS One*, 9(6), e98886.
- Siddik, Z.H. (2003) "Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance", *Oncogene*, 22(47), 7265.
- Simone, C.B., Simone, N.L., Simone, V. and Simone, C.B. (2007) "Antioxidants and other nutrients do not interfere with chemotherapy or radiation therapy and can increase kill and increase survival, Part 1", *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13(1), 22-28.

- Sinclair, B.J. and Roberts, S.P. (2005) "Acclimation, shock and hardening in the cold", *Journal of Thermal Biology*, 30(8), 557-562.
- Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G.J., Griffiths, S.M., Williams, P.M., Maffei, T.G., Wright, C.J. and Doak, S.H. (2009) "Nanogenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials", *Biomaterials*, 30, 3891-3914.
- Sobaniec-Lotowska, M.E. (2001) "Ultrastructure of Purkinje cell perikarya and their dendritic processes in the rat cerebellar cortex in experimental encephalopathy induced by chronic application of valproate", *International Journal of Experimental Pathology*, 82(6), 337-348.
- Sørensen, J.G. and Loeschcke, V. (2002) "Decreased heat-shock resistance and down-regulation of Hsp70 expression with increasing age in adult *Drosophila melanogaster*", *Functional Ecology*, 16(3), 379-384.
- Stewart, J.T. (2008) "A case of hyperammonemic encephalopathy after 11 years of valproate therapy", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(3), 361-362.
- Stopper, H. and Müller, S.O. (1997) "Micronuclei as a biological endpoint for genotoxicity: a minireview", *Toxicology In Vitro*, 11(5), 661-667.
- Sun, Y., Huang, P.L., Li, J.J., Huang, Y.Q., Zhang, L., Huang, P.L. and Lee-Huang, S. (2001) "Anti-HIV agent MAP30 modulates the expression profile of viral and cellular genes for proliferation and apoptosis in AIDS-related lymphoma cells infected with Kaposi's sarcoma-associated virus", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 287(4), 983-994.
- Süzen, H.F. (2009) "Mısır yağı ile kudret narı yağ asitleri karışımının asidolizi ile yapılandırılmış yağ üretimi ve optimizasyonu", (Yüksek Lisans Tezi), *İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, İstanbul.
- Szabad, J., Soos, I., Polgar G. and Hejja, G. (1983) "Testing the mutagenicity of malondialdehyde and formaldehyde by the *Drosophila* mosaic and sex-linked recessive lethal test", *Mutation Research*, 113, 117-133.
- Sztajnkrzyca, M.D. (2002) "Valproic acid toxicity: overview and management", *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40(6), 789-801.
- Şahin, G. (2007) "Türkiye'den toplanan bazı *Paeonia* türlerinin antibakteriyel etkisi", Yüksek Lisans Tezi, *Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Şekeroğlu, V. ve Atlı-Şekeroğlu, Z. (2011). "Genotoksik hasarın belirlenmesinde mikronükleus testi", *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 68(4), 241-252.
- Şekeroğlu, Z.A. ve Şekeroğlu, V. (2011) "Genetik toksisite testleri", *TÜBAV Bilim Dergisi*, 4(3), 221-229.

- Tan, S.P., Kha, T.C., Parks, S.E. and Roach, P.D. (2016) "Bitter melon (*Momordica charantia* L.) bioactive composition and health benefits: A review", *Food Reviews International*, 32(2), 181-202.
- Taylor, L. (2002) "Technical data report for bitter melon (*Momordica charantia*)", *Herbal Secrets of The Rainforest*, 1-103.
- Tennison, M.B., Miles, M.V., Pollack, G.M., Thorn, M.D. and Dupuis, R.E. (1988) "Valproate metabolites and hepatotoxicity in an epileptic population" , *Epilepsia*, 29(5), 543-547.
- Thompson, A.K. (2003) "Fruit and vegetables-harvesting", Handling and Storage, 3th, *Wiley-Blackwell*, London, 115-134.
- Thompson, J., Nugent, S.M.J. and Walczak, R.J. (1997) "Clinical Nursing", 4th Ed., *St Louis*, Mosby, 1330-1331.
- Tiburi, M., Reguly, M.L., Schwartsmann, G., Cunha, K.S., Lehmann, M. and de Andrade, H.H.R. (2002) "Comparative genotoxic effect of vincristine, vinblastine and vinorelbine in somatic cells of *Drosophila melanogaster*", *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 519(1-2), 141-149.
- Top, R. (2018) "Bazı önemli tıbbi bitkilerin antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkilerinin araştırılması", (Yüksek Lisans Tezi), *Bartın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*.
- Triggs, W.J., Bohan, T.P., Lin, S.N. and Willmore, L.J. (1990) "Valproate-induced coma with ketosis and carnitine insufficiency", *Archives of Neurology*, 47(10), 1131-1133.
- Tseng, Y.L., Huang, C.R., Lin, C.H., Lu, Y.T., Lu, C.H., Chen, N.C. and Chuang, Y.C. (2014) "Risk factors of hyperammonemia in patients with epilepsy under valproic acid therapy", *Medicine*, 93(11).
- Tucker, J.D. and Preston, R.J. (1996) "Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment", *Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology*, 365(1-3), 147-159.
- Tüfekçi, Ö. (2009) "Asetil L-karnitin'in deneysel sisplatin nefrotoksitesisi üzerindeki etkisinin araştırılması", (Doktora Tezi) *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi*, İzmir.
- Twilla, J.D. and Pierce, A.S. (2014) "Hyperammonemic encephalopathy due to valproic acid and topiramate interaction", *Case Reports in Psychiatry*, 2014.
- Udall, J.A., Swanson, J.M., Haller, K., Rapp, R.A., Sparks, M.E., Hatfield, J. and Sickler, B.A. (2006) "A global assembly of cotton ESTs", *Genome Research*, 16(3), 441-450.

- Valencia, R.L., Abrahamson, S., Lee, W.R., Von H.E.S., Woodruff, R.C., Würgler, F. E. and Zimmering, S. (1984) "Chromosomal mutation tests for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*", *Mutation Research*; 134, 61-88.
- Vanparys, P., Vermeiren, F., Sysmans, M. and Temmerman, R. (1990) "The micronucleus assay as a test for the detection of aneugenic activity", *Mutation Research Letters*, 244(2), 95-103.
- Vermani, K. and Garg, S. (2002) "Herbal medicines for sexually transmitted diseases and AIDS", *Journal of Ethnopharmacology*, 80(1), 49-66.
- Verrotti, A., Basciani, F., Morresi, S., Morgese, G. and Chiarelli, F. (2001) "Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid", *Pediatric Neurology*, 25(1), 43-46.
- Vural, N. (2005) "Toksikoloji", *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, Ankara, 659.
- Wadzinski, J., Franks, R., Roane, D. and Bayard, M. (2007) "Valproate-associated hyperammonemic encephalopathy", *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 20(5), 499-502.
- Wang, Z.H., Miao, X.P., Tan, W., Zhang, X.R., Xu, B.H. and Lin, D.X. (2004) "Single nucleotide polymorphisms in XRCC1 and clinical response to platin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer", *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer*, 23(8), 865-868.
- Watson, W.A., Litovitz, T.L., Belson, M.G., Wolkin, A.B.F., Patel, M., Schier, J.G., Reid, E.N., Kilbourne, E. and Rubin, C. (2005) , "The Toxic Exposure Surveillance System (TESS): risk assessment and real-time toxicovigilance across United States poison centers", *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2), 604-610.
- Wheeler, M.R. (1981) "The Drosophilidae: A Taxonomic Overview", *The Genetics and Biology of Drosophila*, Ed. Ashburner, M., Carsen, H.L., Thompson, J., *Academic Press Incorporated Limited*, London, 3a, 1-84.
- White L. (2000) "Foundations of Nursing: Caring for the Whole Person", *Cengage Learning Press*, USA; 290.
- Wilson III.D.M. and Thompson, L.H. (2007) "Molecular mechanisms of sister-chromatid exchange", *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 616(1-2), 11-23.
- Wixon, J. and O'Kane, C. (2000) "*Drosophila melanogaster*", *International Journal of Genomics*, 1(2), 146-153.
- Wurgler, F.E. (1986) "*In vivo* mutagenicity testing using somatic cells of *Drosophila melanogaster*", *Chemical Mutagens*, 10, 1-72.

- Yılmaz, S. (2018) “Serviks kanser hücre hattında timokinonun sisplatin sitotoksitesine etkilerinin incelenmesi”, (Yüksek Lisans Tezi), *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, Ankara.
- Yuwai, K.E., Rao, K.S., Kaluwin, C., Jones, G.P. and Rivett, D.E. (1991) “Chemical composition of *Momordica charantia* (L.) fruits”, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 39(10), 1762-1763.
- Yüzbaşıoğlu, D., Çelik, M., Yılmaz, S., Ünal, F. and Aksoy, H. (2006). “Clastogenicity of the fungicide afugan in cultured human lymphocytes”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 604(1-2), 53-59.
- Zeiger, E. (2004) “History and rationale of genetic toxicity testing: an impersonal, and sometimes personal, view”, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 44(5), 363-371.
- Zeiger, E. (2019) “The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals”, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 841, 43-48.
- Zimmering, S., Cruces, M.P., Pimentel, E., Arceo, C., Carrasco, G. and Olvera, O. (1997) “On the recovery of single spots with the flr phenotype in the wing spot test in *Drosophila*”, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 379(1), 77-82.
- Zorlu, S., Özdaş, D.Ö., İkikarakayalı, G., Erdem, A.P., Sepet, E., Trosola, Ş.C. and Çalışkan, M.M. (2017) “The effect of valproic acid therapy on dental and periodontal health of children with epilepsy”, *Prevalence*, 19, 24.

EKLER

Ek-1. Tez Çalışması Süresince Yapılan Akademik Çalışmalar

- Atıcı, T., Ersöz, Ç., Altun Çolak, D., and İlbaş, Z. (2017) “Protective effects of *Berberis crataegina* extract on antineoplastic agents–induced toxicity in fruit flies” , ***Ecology 2017 International Symposium***, Kayseri- TURKEY, 11-13 Mayıs 2017.
- Ersöz, Ç., Atıcı, T., Altun Çolak, D. and İlbaş, Z. (2017) “Preventive role of Cimin Grape against antineoplastic drugs on *Drosophila melanogaster*” , ***Ecology 2017 International Symposium***, Kayseri- TURKEY, 11-13 Mayıs 2017.
- Ersöz, Ç. and Altun Çolak, D. (2017) “Effect of Osage Orange on *Drosophila melanogaster*’s offspring number” , ***XIII. Uluslararası Katılımlı Ekoloji ve Çevre Kongresi***, Edirne, 12-15 Eylül 2017.
- Ersöz, Ç. and Altun Çolak, D. (2017) “Toxicity assessment of SiO₂ nanoparticles against larvae of fruit flies” , ***XIII. Uluslararası Katılımlı Ekoloji ve Çevre Kongresi***, Edirne, 12-15 Eylül 2017.
- Ersöz, Ç., Altun Çolak, D. and Atıcı, T. (2017) “Protective role of *Maclura pomifera* against possible toxicity of CuO nanoparticle” , ***XIII. Uluslararası Katılımlı Ekoloji ve Çevre Kongresi***, Edirne, 12-15 Eylül 2017.
- Atıcı, T., Altun Çolak, D. and Ersöz, Ç. (2017) “Curative effects of *Eremurus spectabilis* and *Berberis crataegina* extracts against Bleomycin- induced toxicity in *Drosophila melanogaster*” , ***XIII. Uluslararası Katılımlı Ekoloji ve Çevre Kongresi***, Edirne, 12-15 Eylül 2017.
- Atıcı, T., Altun Çolak, D. and Ersöz, Ç. (2018) “Protective effects of *Berberis crataegina* DC. (Ranunculales: Berberidaceae) extract on Bleomycin-induced toxicity in fruit flies (Diptera: Drosophilidae)” , ***Revista de la Sociedad Entomológica Argentina***, 77(4), 1-8.
- Ersöz, Ç. and Altun Çolak, D. (2018) “Investigation of SiO₂ nanoparticles induced toxicity in larvae of fruit flies” , ***Erzincan University Journal of Science and Technology***, 11(2), 255- 262.
- Ersöz, Ç. and Altun Çolak, D. (2018) “Protective effect of *Osage Orange* on cisplatin-induced toxicity in *Drosophila melanogaster*” , ***International Symposium of Ecology***, Kastamonu- TURKEY, 19-23 Haziran 2018.
- Altun Çolak, D., Ersöz, Ç. and Atıcı, T. (2018) “Toxicity assessment of Oleuropein against larvae of fruit flies exposed to Carboplatin” , ***International Symposium of Ecology***, Kastamonu- TURKEY, 19-23 Haziran 2018.
- Ersöz, Ç. and Altun Çolak, D. (2019) “Meyve sineklerinde cisplatin ve valproik asitin indüklediği toksisiteye karşı kudret narının etkisi” , ***International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences***, Ankara- TURKEY, 28-29 Haziran 2019.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Eskişehir’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Muğla’da tamamladı. 2009 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü’nü kazandı. 2015 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2015 yılında Gençlik ve Spor Bakanlığı’nda cankurtaran olarak çalışmaya başladı. Halen bu görevini sürdürmektedir. 2016 yılında kabul edildiği Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı’nda tezli yüksek lisans öğrenimine devam etmektedir.

