

***Drosophila melanogaster*'de GELİŞİM BİYOLOJİSİ
ÜZERİNE BAZI ANTİDEPRESANLARIN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SOME
ANTIDEPRESSANTS ON DEVELOPMENT IN *Drosophila
melanogaster***

ALPER ORHAN

Prof. Dr. HACER ÜNLÜ

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Biyoloji Anabilim Dalı İçin Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2013

ALPER ORHAN'ın hazırladığı "*Drosophila melanogaster*'de Bazı Antidepresanların Gelişim Biyolojisi Üzerine Etkilerinin Araştırılması" adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan

(Prof. Dr. Nuran DİRİL)

Danışman

(Prof. Dr. Hacer ÜNLÜ)

Üye

(Prof. Dr. Sibel SÜMER)

Üye

(Doç. Dr. Ergi Deniz ÖZSOY)

Üye

(Yrd. Doç. Dr. Emel ATLI)

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fatma SEVİN DÜZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Çok değerli aileme,

Emre'ye ve

Bahar'a...

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

16 / 07 / 2013

ALPER ORHAN

ÖZET

***Drosophila melanogaster*'de BAZI ANTİDEPRESANLARIN GELİŞİM BİYOLOJİSİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

ALPER ORHAN

Yüksek Lisans, Biyoloji Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. HACER ÜNLÜ

Temmuz 2013, 78 sayfa

Bu çalışmada, günümüzde çok yaygın olarak reçetelenen ve özellikle son yıllarda akarsu, göl ve denizler gibi sucul ortamlarda atık madde olarak görülmeye başlayan seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRI) sertralin, fluoksetin ve sitalopram ile çalışılmıştır. Bu maddelerin insanlar başta olmak üzere tüm canlılar üzerinde meydana getirebileceği olası zararlı etkileri ortaya koymak amacıyla, insanlarla hormonal ve fizyolojik olarak önemli benzerlikler taşıyan model organizma *Drosophila melanogaster* kullanılmıştır. Bu maddelerin model organizmanın larvadan ergine gelişim dönemleri, ortalama yavru döl sayısı, eşey oranı ve yumurta verimi gibi gelişim biyolojisi karakterleri üzerine etkileri araştırılmıştır. *Drosophila melanogaster* yabani tip Canton-S soyu 3. instar larvalarına bu maddeler 0.01 mM, 0.1 mM ve 1 mM'lık konsantrasyonlarda uygulanmış ve elde edilen veriler sükröz kontrol ve DMSO kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır.

Gelişim evrelerinin izlenmesi deneyinde, uygulanan maddelerin tüm konsantrasyonları arasında larvadan pupaya ve pupadan ergine geçiş oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ortalama pupalaşma süreleri, sertralinin 1 mM'lık, fluoksetinin 0.01 mM ve 1 mM'lık, sitalopramın ise tüm konsantrasyonlarında, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzamıştır ($p<0.05$). Ortalama erginleşme sürelerinde ise, fluoksetinin ve sitalopramın 0.01 mM ve 1 mM'lık konsantrasyonlarında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzama saptanmıştır ($p<0.05$).

Bu maddelerle beslenen larvalardan gelişen dişiler incelenerek, SSRI grubu antidepressan etken maddelerinin *Drosophila melanogaster*'in günlük ortalama yavru döl sayısına, buna bağlı eşey oranına ve günlük ortalama yumurta verimine etkisi araştırılmıştır. Uygulanan maddelerin tüm konsantrasyonlarında ortalama yavru döl sayısında ve eşey oranında kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Günlük ortalama yumurta verimlerinde, kontrol gruplarına göre, 0.1 mM ve 1 mM sertralin uygulama gruplarında ve 0.1

mM fluoksetin uygulama grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.05$). Sitalopram uygulamaları ise, ortalama yumurta veriminde kontrol gruplarına göre anlamlı bir değişim meydana getirmemiştir ($p>0.05$). Ayrıca, ortalama yumurta verimlerinde oluşan farklılıkların, dişinin yaşınının 5. ve 8. günleri arasında ortaya çıktığı saptanmıştır.

Sonuç olarak, sertralin, fluoksetin ve sitalopramın yabanıl tip *Drosophila melanogaster* Canton-S soyunda, larval sürecin uzamasına neden olarak, gelişim biyolojisi üzerine olumsuz etkileri olduğu söylenebilir. Bu etkiler, madde uygulamalarından kaynaklı toksik bir etkilenme sonucunda oluşabileceği gibi, serotonin veya başka bir hormon seviyesindeki değişimlere bağlı hormonal veya fizyolojik bir etkilenme sonucu da ortaya çıkmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: *Drosophila melanogaster*, antidepressan, SSRI, sertralin, fluoksetin, sitalopram, gelişim biyolojisi, yavru döl sayısı, eşey oranı, yumurta verimi.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SOME ANTIDEPRESSANTS ON DEVELOPMENT IN *Drosophila melanogaster*

ALPER ORHAN

Master of Science, Department of Biology

Supervisor: Prof. HACER ÜNLÜ

July 2013, 78 pages

In this study, the work is done by studying with widely prescribed selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) sertraline, fluoxetine and citalopram, which are recently started to be seen as waste materials in aquatic environments like seas, lakes and rivers. With the aim of revealing possible detrimental effects that these inhibitors may have for living organisms, primarily humans, the model organism *Drosophila melanogaster*, which has broad hormonal and physiological similarities with humans, is used. The effects of these inhibitors on model organism's developmental biology trades, like development stages from larvae to adult, mean offspring numbers, sex ratios and fecundity, have been investigated. Third instar larvae of *Drosophila melanogaster* wild type Canton-S strain were exposed to 0.01 mM, 0.1 mM and 1 mM concentrations of these inhibitors and the results were compared with control and DMSO control groups.

In the experiments of developmental stages, no statistically significant differences were found in mean pupation and mean maturation percentages in all concentrations of these inhibitors, indicated above ($p > 0.05$). Mean pupation periods were significantly lengthened in 1 mM sertraline, 0.01 mM and 1 mM fluoxetine and all citalopram concentrations, as compared to control groups ($p < 0.05$). In mean maturation periods, it was found that 0.01 mM and 1 mM concentrations of fluoxetine and citalopram were caused a statistically significant delay, compared to control groups ($p < 0.05$).

The effects of these SSRI group antidepressants on mean offspring numbers, sex ratios and mean fecundity of *Drosophila melanogaster* were investigated by using offsprings of females developed from larvae, which were fed with these inhibitors. No significant differences from control groups were found in mean offspring numbers and sex ratios in all concentrations of these inhibitors ($p > 0.05$). There was a significant increase in mean fecundity of 0.1 mM and 1 mM sertraline concentrations compared to control groups ($p < 0.05$). The only significant increase

in mean fecundity of fluoxetine treatment, when compared to control groups, is observed in 0.1 mM fluoxetine concentration ($p < 0.05$). Citalopram exposures did not caused a significant difference in mean fecundity compared to control groups ($p > 0.05$). It was also found that, differences in mean fecundity occurred between 5th and 8th days of female lifespan.

As a result, it is determined that sertraline, fluoxetine and citalopram cause a delay in larval periods, thus have negative effects on developmental biology of wild type *Drosophila melanogaster* Canton-S strain. These effects may occur as a result of toxic contagion sourcing from inhibitors as well as they may appear because of a hormonal and physiological effect related to the changes in serotonin or another hormone levels.

Keywords: *Drosophila melanogaster*, antidepressants, SSRI, sertraline, fluoxetine, citalopram, developmental biology, offspring number, sex ratio, fecundity.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim boyunca ve bu tezin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. **Hacer ÜNLÜ**'ye içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında destek ve görüşlerini esirgemeyen, istatistiksel analizler konusunda tecrübe ve önerilerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. **Ergi Deniz ÖZSOY**'a çok teşekkür ederim.

Çalıştığım alanda bana çok büyük katkılarda bulunarak destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. **Emel ATLI**'ya çok teşekkür ederim.

Katkılarından ve önerilerinden faydalandığım değerli jüri üyeleri hocalarım Prof. Dr. **Nuran DİRİL** ve Prof. Dr. **Sibel SÜMER**'e çok teşekkür ederim.

Değerli hocalarım Dr. **Banu Şebnem ÖNDER** ve Uzm. Dr. **Güzin EMECEN**'e hep yol gösterici oldukları ve sıkıntıya düştüğüm her anımda yardımlarını esirgemedikleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarımda yoğun desteğinden ve katkılarından dolayı değerli çalışma arkadaşım **Hadi ESHRAGHI**'ye ve çözümlerin hazırlanması sırasında öneri ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım **Egemen FOTO**'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca, değerli dostum ve çalışma arkadaşım **Çiğdem TUNÇKANAT** başta olmak üzere, tüm **çalışma arkadaşlarıma** teşekkürü bir borç bilirim.

Sevgileri ve destekleriyle her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren ve yaptıkları fedakarlıkları hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli **aileme** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, mutluluk kaynağım, hayatıma girdiği andan itibaren her saniyeme anlam katan, önünde çok parlak bir bilimsel geleceği olduğuna inandığım ve tezimin her aşamasında bana verdiği destekten büyük güç aldığım **Bahar PATLAR**'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne (Proje no: 012 D06 601 004) çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. <i>Drosophila melanogaster</i>	4
2. 2. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in Yaşam Döngüsü.....	4
2. 2. 1. Yumurta	5
2. 2. 1. 1. Yumurta oluşumu.....	5
2. 2. 2. Larva	7
2. 2. 3. Pupa.....	8
2. 2. 4. Ergin.....	8
2. 2. 4. 1. Abdomen şekli ve rengi.....	9
2. 2. 4. 2. Eşey tarağı.....	10
2. 3. Yumurta Verimi (Fekundite).....	10
2. 4. Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen Faktörler	11
2. 4. 1. Dış (çevresel) Etkenler.....	11
2. 4. 1. 1. Sıcaklık ve nem oranı	11
2. 4. 1. 2. Beslenme	12
2. 4. 1. 3. Fotoperiyot.....	12
2. 4. 1. 4. Diğer etkenler.....	13

2. 4. 2. İç Etkenler	13
2. 4. 2. 1. Genetik yapı.....	13
2. 4. 2. 2. Yaş.....	14
2. 5. Antidepresanlar	14
2. 6. Serotonin	15
2. 6. 1. Serotoninin Gelişimdeki Rolü	16
2. 7. Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI).....	17
2. 7. 1. Sertralin.....	18
2. 7. 2. Fluoksetin.....	18
2. 7. 3. Sitalopram.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3. 1. Kullanılan Organizma	20
3. 2. Deney Koşulları	20
3. 2. 1. Laboratuvar Koşulları	20
3. 2. 2. Drosophila Besiyeri	20
3. 3. Kullanılan Kimyasallar	21
3. 3. 1. Antidepresan Etken Maddeleri	21
3. 3. 2. Çözücü Madde	22
3. 4. Larva Toplama	22
3. 5. Çözeltilerin Hazırlanması ve Larvalara Uygulama	22
3. 6. Gelişim Dönemlerinin İzlenmesi	23
3. 7. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısının ve Eşey Oranının Saptanması	23
3. 8. Günlük Ortalama Yumurta Veriminin Saptanması	24
3. 9. İstatistiksel Yöntemler.....	24
4. BULGULAR	25
4. 1. Sertralinin <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimine ve Üremesine Etkileri	25
4. 1. 1. Sertralinin Pupasyona Etkisi	25

4. 1. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları	25
4. 1. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri	25
4. 1. 2. Sertralinin Erginleşmeye Etkisi	27
4. 1. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları	27
4. 1. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri.....	28
4. 1. 3. Sertralinin Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi	30
4. 1. 4. Sertralinin Günlük Yumurta Verimine Etkisi	32
4. 2. Fluoksetinin <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimine ve Üremesine Etkileri	35
4. 2. 1. Fluoksetinin Pupa Oluşumuna Etkisi.....	35
4. 2. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları	35
4. 2. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri	35
4. 2. 2. Fluoksetinin Erginleşmeye Etkisi.....	37
4. 2. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları	37
4. 2. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri.....	38
4. 2. 3. Fluoksetinin Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi	40
4. 2. 4. Fluoksetinin Günlük Yumurta Verimine Etkisi	42
4. 3. Sitalopramın <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimine ve Üremesine Etkileri ...	45
4. 3. 1. Sitalopramın Pupa Oluşumuna Etkisi.....	45
4. 3. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları	45
4. 3. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri	45
4. 3. 2. Sitalopramın Erginleşmeye Etkisi.....	47
4. 3. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları	47
4. 3. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri.....	48
4. 3. 3. Sitalopramın Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi	50
4. 3. 4. Sitalopramın Günlük Yumurta Verimine Etkisi	52

4. 4. İncelenen Etken Maddelerin <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimine ve Üremesine Etkilerinin Karşılaştırılması	55
4. 4. 1. Pupalaşma Oranları ve Sürelerine Etkiler	55
4. 4. 2. Erginleşme Oranları ve Sürelerine Etkiler	57
4. 4. 3. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına Etkiler	60
4. 4. 4. Günlük Yumurta Verimine Etkiler	62
5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA.....	64
KAYNAKLAR.....	70
ÖZGEÇMİŞ	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2. 1. <i>Drosophila</i> 'nın yaşam döngüsü	4
Şekil 2. 2. <i>Drosophila melanogaster</i> yumurtaları	5
Şekil 2. 3. <i>Drosophila melanogaster</i> 'de yumurta oluşumu ve yumurta çemberinin şematik görünümü	6
Şekil 2. 4. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in birinci, ikinci ve üçüncü instar larvaları.....	7
Şekil 2. 5. <i>Drosophila melanogaster</i> pupası	8
Şekil 2. 6. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in dişi ve erkek bireyleri	9
Şekil 2. 7. <i>Drosophila melanogaster</i> 'de eşey tarağının görünümü	10
Şekil 4. 1. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, S1, S2 ve S3 uygulama gruplarına göre değişimi.....	27
Şekil 4. 2. Ortalama erginleşme sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, S1, S2 ve S3 uygulama gruplarına göre değişimi.....	30
Şekil 4. 3. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.....	34
Şekil 4. 4. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, F1, F2 ve F3 uygulama gruplarına göre değişimi	37
Şekil 4. 5. Ortalama erginleşme sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, F1, F2 ve F3 uygulama gruplarına göre değişimi	40
Şekil 4. 6. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.....	44
Şekil 4. 7. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, C1, C2 ve C3 uygulama gruplarına göre değişimi	47
Şekil 4. 8. Ortalama erginleşme sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, C1, C2 ve C3 uygulama gruplarına göre değişimi	50
Şekil 4. 9. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.....	54

Şekil 4. 10. Tüm uygulama gruplarında ortalama pupalaşma yüzdelerinin dağılımı	56
Şekil 4. 11. Tüm uygulama gruplarında ortalama pupalaşma sürelerinin dağılımı	57
Şekil 4. 12. Tüm uygulama gruplarında ortalama erginleşme yüzdelerinin dağılımı	59
Şekil 4. 13. Tüm uygulama gruplarında ortalama erginleşme sürelerinin dağılımı	60
Şekil 4. 14. Tüm uygulama gruplarında günlük ortalama yavru döl sayılarının dağılımı	61
Şekil 4. 15. Tüm uygulama gruplarında günlük ortalama yumurta sayılarının dağılımı	63

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3. 1. Drosophila besiyeri içeriği.....	21
Çizelge 3. 2. Asit karışımı.....	21
Çizelge 3. 3. Metil hidroksibenzoat çözeltisi (%20'lik)	21
Çizelge 3. 4. Deney gruplarında tüp başına uygulanan madde miktarları	23
Çizelge 4. 1. Larvadan pupaya geçiş yüzdelerinin sertralin uygulama dozlarına göre değişimi	25
Çizelge 4. 2. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	26
Çizelge 4. 3. Pupadan ergine geçiş yüzdelerinin sertralin uygulama dozlarına göre değişimi	28
Çizelge 4. 4. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	29
Çizelge 4. 5. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı	31
Çizelge 4. 6. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları	32
Çizelge 4. 7. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.....	33
Çizelge 4. 8. Larvadan pupaya geçiş oranlarının fluoksetin uygulama dozlarına göre değişimi	35
Çizelge 4. 9. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	36
Çizelge 4. 10. Pupadan ergine geçiş oranlarının fluoksetin uygulama dozlarına göre değişimi	38

Çizelge 4. 11. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).....	39
Çizelge 4. 12. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı	41
Çizelge 4. 13. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları	42
Çizelge 4. 14. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.....	43
Çizelge 4. 15. Larvadan pupaya geçiş oranlarının sitalopram uygulama dozlarına göre değişimi	45
Çizelge 4. 16. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).....	46
Çizelge 4. 17. Pupadan ergine geçiş oranlarının sitalopram uygulama dozlarına göre değişimi	48
Çizelge 4. 18. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).....	49
Çizelge 4. 19. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı	51
Çizelge 4. 20. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları.....	52
Çizelge 4. 21. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.....	53
Çizelge 4. 22. Tüm konsantrasyonlar için ortalama pupalaşma oranlarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	55
Çizelge 4. 23. Tüm konsantrasyonlar için ortalama pupalaşma sürelerinin varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	56
Çizelge 4. 24. Tüm konsantrasyonlar için ortalama erginleşme oranlarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	58
Çizelge 4. 25. Tüm konsantrasyonlar için ortalama erginleşme sürelerinin varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)	58

- Çizelge 4. 26. Tüm konsantrasyonlar için günlük ortalama yavru döl sayılarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).....61
- Çizelge 4. 27. Tüm konsantrasyonlar için günlük ortalama yumurta sayılarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).....62

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

mm	milimetre
mM	milimolar
mg	miligram
kg	kilogram
mL	mililitre
µL	mikrolitre
g	gram
cm	santimetre
µg	mikrogram
µm	mikrometre
CO ₂	karbondioksit
NaCl	sodyum klorür

Kısaltmalar

DNA	Deoksiribonükleik asit
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
LSD	Lizerjik asit dietilamid
SERT	Serotonin gerialım taşıyıcı proteini
DMSO	Dimetil sülfoksit
5-HT	5-hidroksi triptamin (serotonin)
MAOI	Monoamin oksidaz inhibitörü
TCA	Trisiklik antidepresan
SNRI	Serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörü
SSRI	Seçici serotonin gerialım inhibitörü
CAS No.	Kimyasal kayıt numarası
M. A.	Molekül ağırlığı

1. GİRİŞ

Gelişim, döllenmiş bir yumurtanın, belli bir zaman içinde bölünme, büyüme ve farklılaşma gibi biyolojik süreçlerden geçerek, bağımsız işlev görebilen kompleks organlar sistemine dönüşmesidir. Özetle gelişim, bir organizmadaki tüm hücreler tarafından gerçekleştirilen, farklılaşmış bir duruma erişme olarak tanımlanabilir [1].

Gelişim biyolojisi, uzun yıllardan beri özellikle embriyologlar ve genetikçiler tarafından, *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, *Mus musculus* ve *Arabidopsis thaliana* gibi çeşitli model organizmalar kullanılarak araştırılmaktadır [2]. Bu konuda en çok çalışılan organizmaların başında ise, 2000 yılında genom sekansı tamamlanan *Drosophila melanogaster* Meigen, 1830 (Diptera: Drosophilidae) gelmektedir [3].

İlk kez 1901 yılında William E. Castle tarafından laboratuvar çalışmalarında kullanılmaya başlanan *Drosophila melanogaster*, çok sayıda yavru döl vermesi, yaşam döngüsünün kısa ve takip edilebilir olması, arı döl olarak saklanabilmesi ve laboratuvar koşullarında kültürünün ekonomik olması gibi sebeplerle biyolojik çalışmalarda en sık kullanılan model organizmalardan biridir. Ayrıca ergin bireylerin tüm somatik hücrelerinin postmitotik olması, çok çeşitli morfolojik karakterlere ve mutant soylara sahip olması, mutasyonlarının kalıtsal etkisinin kısa sürede ve en doğru olarak gösterilebilmesi gibi nedenlerden dolayı başta genetik araştırmalar olmak üzere birçok alanda tercih edilen bir organizmadır [4].

D. melanogaster, 4 çift kromozoma sahip, yaşam döngüsü yumurta, larva, pupa ve ergin olmak üzere dört farklı evreden oluşan, holometabol (tam başkalaşım gösteren) bir böcektir. *D. melanogaster*'in gelişim süresini ve yumurta verimini, genetik özellikler ve yaş ile sıcaklık, beslenme, nem oranı ve popülasyon yoğunluğu gibi çevresel faktörler farklı şekillerde etkileyebilmektedir [2].

D. melanogaster, bilinen insan hastalık genlerinin %75'ine sahiptir [3]. Belli bir hastalığa ait herhangi bir gen *Drosophila*'da incelenebilir ve bu genin ifadesi nöral dokularda ve diğer fenotipik özellikler üzerinde gözlemlenebilir [5]. Örneğin, insanda poliglutamin proteinini kodlayan gen *Drosophila*'da da aynı göreve sahiptir ve bu proteinin ifade olması poliglutaminlerin çoğalması yolu ile *Drosophila*'da da insanlardaki gibi geç ortaya çıkan hastalıklara ve ilerlemiş hücre dejenerasyonlarına neden olabilir [6].

Kimyasalların, mental hastalıkların tedavisinde kullanımı, akıl hastaları üzerinde lityumlu bileşiklerin 19. yüzyılda (yy) uygulanmasına kadar uzanır [7]. Yirminci yy başlarında ise, *Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinden elde edilen afyon, özellikle depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmış, fakat yeni tedaviler geliştirildikçe ve bağımlılık yaratmasının da etkisiyle 1950'li yıllara kadar afyonun tıbbi kullanımı azalmıştır [8].

Tüberküloz tedavisinde kullanılan iproniazid ve isoniazid etken maddeleri, 1951 yılında depresyon hastaları üzerinde test edilmiş ve hastalığı önleyici etkileri olduğu gözlenmiştir [8]. Iproniazid, 1958 yılında antidepresan olarak kullanılmaya başlanmış ve hepatotoksik etkilerinden dolayı 1961'de piyasadan çekilene kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Devam eden çalışmalar sonucunda, trisiklik antidepresanlar adı verilen etken maddelerin yaygınlaşmasıyla mental hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Başta major depresif bozukluk olmak üzere, panik bozukluğu ve sosyal fobi gibi anksiyete bozukluklarının ve bulimia nervosa gibi yeme bozukluklarının tedavisinde oldukça etkili olan trisiklik antidepresanların ciddi yan etkileri ve toksik etkileri araştırıldıkça ortaya çıkan veriler, bu grup ilaçların kullanımının gözden geçirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, özellikle 1980'li yılların sonlarına doğru yan etkileri bakımından daha güvenli oldukları düşünülen serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu antidepresan etken maddeleri yaygınlaşmaya başlamıştır.

Son yıllardaki raporlar, SSRI grubu antidepresanların, birçok hayvanda çeşitli olumsuz etkiler oluşturabileceğini göstermiştir. Bu maddelerin etkilerini tespit etmek için fare ve rat gibi memelilerle yapılan çalışmalar ve özellikle insanlarda hastaların gözlenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Diğer taraftan omurgasız canlılarda ağırlıklı sucul omurgasızların kullanıldığı çalışmalarda SSRI'ların etkisi araştırılmıştır. Ancak sucul omurgasızlar, omurgasız gruplarının tamamını temsil etmede yetersiz olabilir [9]. Oysa ki bu çalışmada kullanılan *D. melanogaster* karasal bir omurgasız olmasının yanı sıra, genetik ve fizyolojik açıdan insanlara olan benzerliği nedeniyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, günümüzde birçok psikolojik bozukluğun tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresan etken maddelerinden sertralin, fluoksetin ve sitalopramın, *D. melanogaster*'de gelişim biyolojisi üzerine olan etkilerinin araştırılması

amaçlanmıştır. Bu amaçla maddeler *D. melanogaster* larvalarına 0.01 mM, 0.1 mM ve 1 mM'lık konsantrasyonlarda uygulanmış ve bu maddelerin *D. melanogaster*'in gelişim biyolojisi (gelişim süresi, viabilite), yavru döl sayısı, eşey oranı ve yumurta verimi üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Birinci deney grubunda, *D. melanogaster*'in yabanıl Canton-S soyu larvalarına belirlenen konsantrasyonlarda sertralin, fluoksetin ve sitalopram etken maddeleri uygulanmış ve beslenmeleri sağlanmıştır. Larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş süreleri ve sayıları 4 saatlik periyotlarla takip edilerek kaydedilmiştir. Birinci deney grubundaki bireylerden gelişen virjin (eşleşmemiş) dişiler, uygulama görmemiş Canton-S erkek bireylerle çiftleştirilerek ikinci deney grubu kurulmuş ve söz konusu etken maddelerin ortalama yavru döl sayısı ve buna bağlı eşey oranına etkisi araştırılmıştır. Üçüncü deney grubunda ise, yabanıl Canton-S soyu larvalarına aynı konsantrasyonlarda sertralin, fluoksetin ve sitalopram uygulanmış ve bu larvalardan gelişen erginlerde günlük ortalama yumurta verimindeki olası farklılıklar saptanmaya çalışılmıştır.

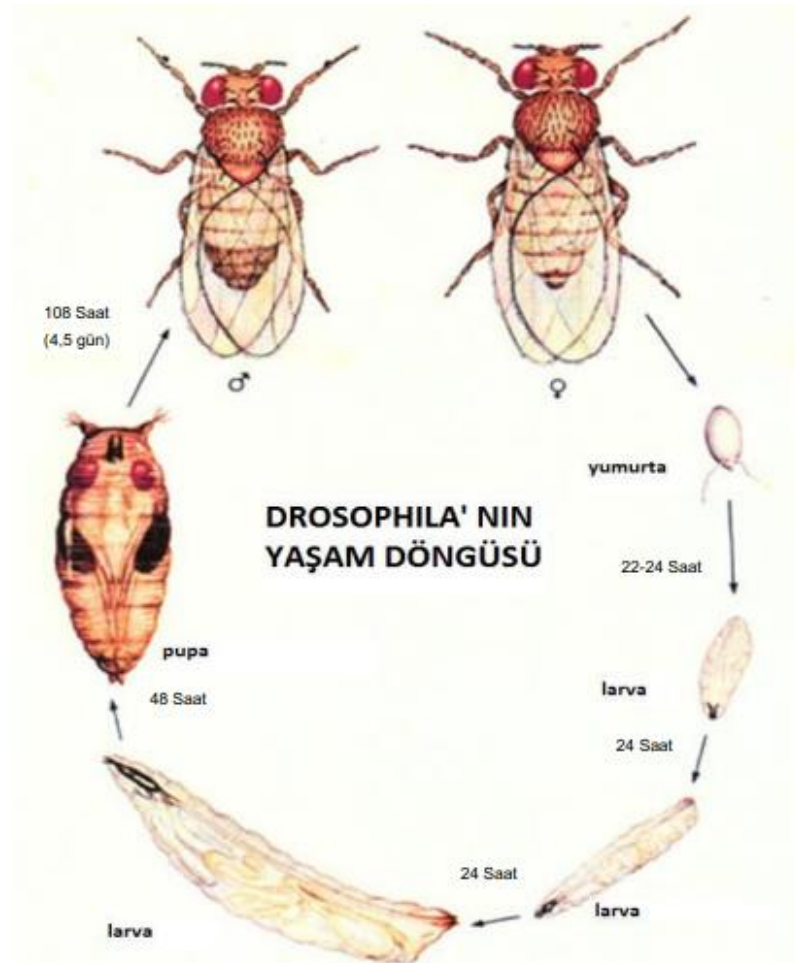
2. GENEL BİLGİLER

2. 1. *Drosophila melanogaster*

D. melanogaster (cins, *Drosophila*), hayvanlar aleminin bir milyondan fazla türü olduğu bilinen Insecta (böcekler) sınıfının, Diptera (çift kanatlılar) takımına ait Drosophilidae familyası içinde yer alır. *Drosophila*'nın latince karşılığı "nem seven" olarak açıklanabilir. Doğada oldukça olgunlaşmış, ekşiyen ve çürüyen meyvelerin üzerinde beslenip, ürettiği için "meyve sineği" olarak adlandırılır. Dünyanın ılıman ve nemli bölgelerinde sıklıkla rastlanan küçük yapılı bir organizmadır [4].

2. 2. *Drosophila melanogaster*'in Yaşam Döngüsü

D. melanogaster, yaşam döngüsü yumurta, larva, pupa ve ergin olmak üzere dört farklı gelişim evresine sahip holometabol (tam başkalaşım gösteren) bir böcektir (Şekil 2. 1). Yani son larva dönemi ile ergin birey arasında, ergine hiç benzemeyen bir pupa evresi vardır. Uygun koşullarda (25°C sıcaklık, %40-60 bağıl nem ve 12'şer saat gece ve gündüz devinimi) yaşam döngüsü 9-11 gündür [10].



Şekil 2. 1. *Drosophila*'nın yaşam döngüsü [11].

2. 2. 1. Yumurta

D. melanogaster yumurtaları, ortalama 0.5 mm boyunda, 0.2 mm eninde, oval şekillidir ve dışı, koryon adı verilen ince bir koruyucu zarla çevrilidir (Şekil 2. 2). Yumurtanın ön dorsal ucunda, koryonun uzantıları olan iki adet ipliksi filament bulunur. Bu filamentler, yumurtanın besi yerine batmasına engel olur ve ortamdan oksijen almasını sağlar [12]. Aynı zamanda, yumurtanın bu ön ucunda mikropil denen ve spermin yumurtaya girmesine olanak tanıyan bir açıklık bulunur. Dişi birey bir yumurtlamada ortalama beş adet, tüm yaşamı boyunca ise yaklaşık 400 yumurta bırakabilir [13]. Çiftleşmeden hemen sonra bırakılan döllenmiş yumurtalar normal şartlar altında 22-24 saat sonra açılır ve larva çıkar [14].



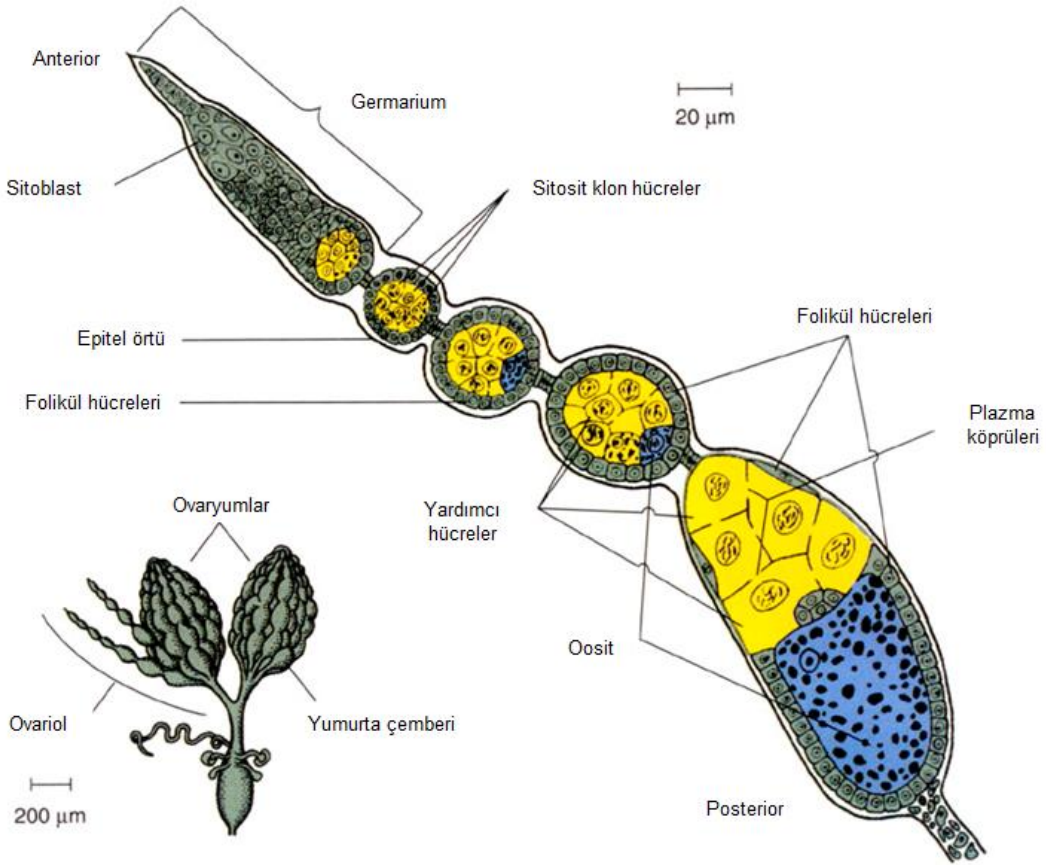
Şekil 2. 2. *Drosophila melanogaster* yumurtaları [15].

2. 2. 1. 1. Yumurta oluşumu

D. melanogaster'in ergin dişilerinde, toplam 40 ovariolden oluşan 2 tane ovaryum vardır. Yumurta oluşumu (oogenez), bu ovariooller içinde gerçekleşir. İlk olarak primer oosit öncüsü, diploit bir oogonium oluşur. Oogonium bir dizi mitotik bölünme geçirecek, birbirlerine plazma köprüleriyle bağlı, 16 hücrelik bir kitle oluşturur [14]. Yumurtanın çevresinde yumurta çemberi denen ve 1 oosit, 15 yardımcı hücre ve

folikül hücrelerinden oluşan bir yapı meydana gelir. Yardımcı hücrelerin görevi, besin sağlayarak oositin büyümesine yardım etmektir [16]. Oosit yeterli büyüklüğe ulaştığında, yardımcı hücreler dejenere olur ve folikül hücrelerinden koryon salgılanır.

Çiftleşme esnasında, spermier dışinin uterusu içine transfer edilir ve buradan reseptakulum seminalis ve spermateka'ya aktarılarak depolanır [12]. Yumurta uterusu ilerlerken, spermier mikropilden yumurtaya girerler ve dölleme gerçekleşir. Bu sırada yumurta birinci mayotik bölünmeler geçirmektedir. Oosit döllemeye kadar metafaz-I evresinde kalır, ancak dölleme gerçekleşirse mayoz tamamlanır. Sperm başı erkek pronükleusunu oluşturur ve dişi pronükleusu ile birleşerek zigotu oluşturur. Zigot, larval evre başlayana kadar bir dizi mitotik bölünme geçirerek embriyonik gelişim tamamlanır.



Şekil 2. 3. *Drosophila melanogaster*'de yumurta oluşumu ve yumurta çemberinin şematik görünümü [2].

2. 2. 2. Larva

Embriyonik gelişimin tamamlanmasının ardından, yumurtanın ön kutbundan iç basıncın yükselmesi ve kasların kasılmasıyla koryon zarı patlar ve larva ortaya çıkar. Larva, 1 baş, 3 toraks ve 8 abdomen olmak üzere 12 segmentten oluşur. Hareket edebilen siyah çene kancaları ön ucu belirler. Bu kancalar sayesinde larva, besiyeri içinde kanallar açarak ilerler. Larvanın vücut duvarı kalın bir kutikula tabakası ile kaplıdır. Sürekli beslenen ve büyüyen larva, belli aralıklarla bu kutikula tabakasını iki kez atarak yenisini oluşturur. Gömlek değişimi de denen bu olay larval dönemi 3 ayrı evreye ayırır. İki gömlek değişimi arasındaki bu evrelere "instar" adı verilir. Birinci instar (L1) 24 saat, ikinci instar (L2) 24 saat ve üçüncü instar (L3) 48 saat sürer (Şekil 2. 4). L3 larvasının en önemli özelliği, tükrük bezlerinde dev (politen) kromozom oluşumudur.



Şekil 2. 4. *Drosophila melanogaster*'in birinci, ikinci ve üçüncü instar larvaları [17].

D. melanogaster larvalarında, pupasyon sırasında başkalaşım geçirerek ergin bireydeki organları ve uzuvları oluşturmak için özelleşmiş ve sürekli mitotik bölünmeler geçiren hücre grupları vardır. Embriyonik evreden köken alan bu yapılara "imajinal disk" adı verilir [14].

Larvaların pupalaşmaya geçebilmeleri için belli bir eşik ağırlığa ulaşmaları gerekir. Bu ağırlığa (yaklaşık 0.3 mg) ulaşan larva besiyerini terk ederek, kültür şişesinin kuru bir yerine geçer, hareketini keser, belirgin bir şekilde kısalıp kalınlaşır ve dış tabakasını sertleştirerek prepupa (pupa öncesi) evresine girer.

2. 2. 3. Pupa

Besiyerini terk ederek yaklaşık 4 saat sürecektir olan prepupa evresine giren larvalar sarımsı bir renk alır ve larval kütikül sertleşerek “puparium” denen kılıfı oluşturur. Daha sonra renk, açık sarıdan kahverengiye doğru değişir ve bu kılıf oldukça sertleşir (Şekil 2. 5). 25°C ve %40-60 bağıl nemde pupasyon 4-4,5 gün sürer. Bu süre içinde tam başkalaşım geçiren larvada, larval doku ve organlar parçalanır. Larval sinir sistemi bu parçalanmaya uğramaz, malpigi tüpleri ve gonadlar gibi yapılar korunur [12]. Farklılaşmış hücre grupları (histoblastlar) ve imajinal disklerden ergin vücut yapıları oluşur. Pupa evresinin sonuna doğru iyice koyu kahverengiye dönüşen pupada, ergin bireyin gözleri ve kanatları açıkça görülebilir. Metamorfozunu tamamlayan ergin birey, pupariumu anterior uçtan delerek çıkar. Pupadan yeni çıkmış bireylerin henüz kanatları tam açılmamış ve pigmentasyonu tamamlanmamıştır [13].



Şekil 2. 5. *Drosophila melanogaster* pupası [18].

2. 2. 4. Ergin

Metamorfozu tamamlayarak pupadan çıkan ergin bireyler ince, uzun, yumuşak vücutlu ve açık renklidir. Kırıışık olan tam açılmamış kanatlar 2 saat içinde açılır, 2-3 saat içinde pigmentasyon da tamamlanır. Ergin bireyin vücudu baş, toraks ve

abdomen olmak üzere üç kısımdan oluşur. Erkek bireyler pupadan çıktıkları anda eşeyssel olarak olgundurlar, buna karşın dişi bireylerin eşeyssel olgunluğa ulaşması ve çiftleşme yeteneği kazanması için 6-8 saatlik bir süre geçmesi gerekir [13]. Dişi bireyler, çiftleştikten sonra, yumurtalarını dölemek için kullanacakları spermleri, spermateka (sperm kesesi) adı verilen yapılarda depolar. Dişiler, çiftleşmiş olmasına bağlı olmaksızın yumurta bırakabilirler, ancak döllenmemiş yumurtalar açılmaz. Eşeyssel dimorfizm görülen *D. melanogaster*'de, dişi ve erkekler, eşey tarağı, abdomen şekli ve rengi gibi eşey tayinine olanak tanıyan morfolojik farklılıklara sahiptir (Şekil 2. 6).



Şekil 2. 6. *Drosophila melanogaster*'in dişi (solda) ve erkek (sağda) bireyleri [19].

2. 2. 4. 1. Abdomen şekli ve rengi

Dişi bireyler 7 abdominal segmente sahipken, erkeklerde son segmentler birleştiği için 5 abdominal segment bulunur. Bu birleşmeden dolayı erkeklerin abdomeni dişilere göre kısadır ve abdomenin posterior ucu koyu siyah renktedir. Ayrıca erkeklerde abdomenin posterior ucu küttür, dişilerde ise anal plakanın yaptığı çıkıntı nedeniyle sivridir. Ancak bu özellikler pupadan yeni çıkmış, vücut şekli ve renklenmesi tam olarak orijinal halini almamış bireylerde güvenli sonuç vermez, eşey tarağı yönünden incelemek gerekir.

2. 2. 4. 2. Eşey tarağı

Erkek bireylerin birinci çift bacağındaki ilk tarsal segmentinde 10 adet kısa kalın kıldan oluşan ve “eşey tarağı” adı verilen bir yapı vardır. Türden türe sayısı değişiklik gösteren bu yapı, çiftleşme sırasında erkeğin dişiye kavramasını sağlar ve dişi bireylerde bulunmaz [13].



Şekil 2. 7. *Drosophila melanogaster*'de eşey tarağının görünümü [4].

2. 3. Yumurta Verimi (Fekundite)

Yumurta üretimi dişinin yaşamı boyunca sabit kalmaz ve türe bağlı olarak 6. ve 10. günler arasında en yüksek seviyeye ulaşır, ardından sabit bir hızla düşüş eğilimindedir. Dişinin ölümünden önce yumurta üretimi durur [20].

D. melanogaster'de yaşam boyu yumurta verimi; günlük maksimum yumurta verimi, dişinin yaşı ve yaşlanma hızı, ömür uzunluğu ve yumurtlayabildiği gün sayısı gibi parametrelerin etkisi altındadır [20].

Bir türün veya mutant bir soyun günlük ortalama yumurta verimini veya yaşam boyu yumurta üretimini bilmek, türler arası veya aynı türün farklı soyları ve

mutantları arasında yavru döl sayısı bakımından kıyaslama yapabilmeye olanak sağlar [21].

Yaşam boyu yumurta üretimini ölçmek için, dişinin yaşamı boyunca ürettiği yumurtaları saymak gerekir. Çok uzun ve yorucu olabilecek bu işlem yerine, araştırmacılar daha kısa devirlerde yumurta üretimini saymayı tercih etmektedirler. Örneğin, yapılan çalışmalarda, dişinin yaşamının ilk 10 günlük süresinde üretilen yumurta sayısının, yaşam boyu üretilen yumurta sayısı ile yakın ilişkili olduğunu belirtilmiştir [2; 22; 23].

2. 4. Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen Faktörler

Drosophila'nın yaşam döngüsü ve yumurta verimi, çeşitli iç ve dış etkenler tarafından farklı şekillerde etkilenebilmektedir.

2. 4. 1. Dış (çevresel) Etkenler

2. 4. 1. 1. Sıcaklık ve nem oranı

Sıcaklık azaldığında canlılardaki biyosentez reaksiyonları yavaşlar ve gelişim süreleri uzar. Böcekler, soğukkanlı (poikilotermal) olduklarından dolayı, çevresel sıcaklığın yükselmesi ile metabolik hızları artmakta, düşmesi ile de azalmaktadır [24].

Drosophila'da sıcaklığın ve nem oranının etkisi türe bağlı değişim göstermekle birlikte, *D. melanogaster*'de 25°C ve %40-60 bağıl nemde yumurtadan ergine yaşam döngüsü 9-11 gün sürer. Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, daha yüksek sıcaklıkların bu süreyi kısalttığı, daha düşük sıcaklıkların ise gelişim süresini uzattığı gözlenmiştir [13; 25].

D. melanogaster'in yumurta verimine sıcaklık değişimlerinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 25°C'de tutulan bireylerin 18°C'de tutulanlara göre daha erken yumurta bıraktığı ve verimin daha yüksek olduğu saptanmıştır [26]. Bu sonucu destekleyen benzer bir çalışmada, 18°C'deki yavru döl sayısının 25°C'dekine oranla %17 azaldığı, ergin vücut büyüklüğünün ise %12 arttığı, fakat bu artışın yaşam boyu yumurta verimine etki etmediği rapor edilmiştir [27].

Birçok *Drosophila* türünün normal gelişimi için yüksek nem oranı gereklidir [13]. Hodge yaptığı çalışmada [28], *D. melanogaster* ve *D. hydei* larvalarının beslendiği ortamın nem oranının gelişim süresini, pupal yaşayabilirliği ve ergin vücut

büyükliğini etkilediğini saptamıştır. Bu çalışmaya göre, çok kuru veya çok nemli ortamlarda larvaların gelişim süresi kısalmış ve pupal yaşayabilirlik azalmıştır.

2. 4. 1. 2. Beslenme

Besin kaynağının uygun olmadığı ortamlarda gelişen *Drosophila* larvalarında, besinin etkin bir şekilde kullanılmamasından dolayı pupasyon için gereken eşik ağırlığa ulaşım gecikir, gelişim süresi uzar ve vücut büyüklüğü azalır [13].

Pupasyon için gereken eşik ağırlığa ulaşan larvalarda, bu kritik ağırlığa ulaşma ile pupasyon arasında büyümenin ivme kazanarak arttığı bir gelişimin durdurulması periyodu (terminal growth period -TGP) vardır [29]. Larval beslenmenin ana protein ve lipid kaynağı olan maya oranı azaltıldığında, hem eşik ağırlığa ulaşımın geciktiği, hem de büyüme ivmesinin azalmasıyla bu periyodun uzadığı ve buna bağlı olarak gelişim süresinin uzadığı saptanmıştır [30]. Farklı besin tiplerinin *D. melanogaster* gelişim süresine etkisinin incelendiği bir başka çalışmada ise, sıvı besin ortamında gelişen larvalarda gelişim süresinin katı besin ortamında gelişenlere göre kısaldığı belirlenmiştir [31].

Foley ve Luckinbill [32], yaptıkları çalışmada larval popülasyon yoğunluğunun fazla olduğu besin ortamında hem rekabetin artarak gelişimi yavaşlattığını, hem de amonyak gibi nitrojenli atıkların birikiminin ortamda fizyolojik stres oluşturduğunu, böylece yeteri kadar beslenemeyen larvalarda gelişim süresinin uzadığını rapor etmişlerdir. Popülasyon yoğunluğunun fazla olduğu ortamlarda, larvalar pupasyon için gereken eşik ağırlığa ulaşamayabilir ve larval ölümler gerçekleşir. Bu ortamlarda gelişen larvalar, eşik ağırlığa ulaşmışlar bile yeterli miktarda besin depo edemedikleri için pupal ölümler de meydana gelebilir [33].

Protein miktarının düşük olduğu ya da hiç bulunmadığı ortamlarda tutulan ergin *Drosophila*'larda yumurta veriminin azaldığı, hatta durduğu belirlenmiştir [13]. Bu durumu destekleyen bir çalışmada, besin ortamındaki maya miktarı azaltıldığında, yumurta veriminin de azaldığı rapor edilmiştir [34].

2. 4. 1. 3. Fotoperiyot

Fotoperiyot döngülerindeki farklar, *Drosophila* gelişim süresi, yavru döl sayısı ve yumurta verimini farklı şekillerde etkileyebilmektedir. Örneğin, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık (uzun gün) ve 8 saat aydınlık, 16 saat karanlık (kısık gün) olmak üzere iki farklı fotoperiyot döngüsünün etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kısık

gün koşullarında gelişen *Drosophila*'da gelişim süresinin kısaldığı ve yumurta veriminin arttığı saptanmıştır [35]. Yine bu kısa gün koşullarında tutulan ergin *Drosophila*'da, yavru döl (F1) gelişim süresinin de kısaldığı belirlenmiştir [36].

Fotoperiyot döngülerindeki kademeli değişimin, dokuz farklı aydınlık ve karanlık koşullarında araştırıldığı bir çalışmada ise, gündüz süresi arttıkça gelişim süresinin uzadığı ve ortalama yavru döl sayısının azaldığı rapor edilmiştir [31].

2. 4. 1. 4. Diğer etkenler

Drosophila larva ve pupalarının çeşitli dış etkenlere duyarlılığı soylar ve türler arasında farklılık göstermektedir. Elektromanyetik alanın *D. melanogaster* üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, elektromanyetik alana maruz kalma süresi arttıkça larvaların pupaya geçiş sürelerinin geciktiği ve ortalama yavru döl sayısında, kontrol grubuna oranla azalma olduğu gözlenmiştir [23].

Atlı ve Ünlü [37], endokrin bozucu kimyasallardan Bisfenol A (BPA)'nın *D. melanogaster*'de ortalama pupalaşma ve erginleşme sürelerini geciktirdiğini ve ortalama yavru döl sayısını azalttığını bildirmişlerdir.

İlaç sektöründen gıdaya ve kozmetiğe kadar birçok alanda yaygın olarak kullanılan *Usnea longissima* likeninin gelişim parametreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, yüksek konsantrasyonlarda yapılan liken uygulamasının, *D. melanogaster* larva ve pupalarının gelişiminde gecikmeye yol açtığı, yavru döl sayısını azalttığı ve F1 dölünde bazı fenotipik anomaliler meydana getirdiği rapor edilmiştir [38; 39].

Drosophila'da gelişim ve üreme üzerine radyasyonun etkilerinin incelendiği bir çalışmada, mobil telefonların yaydığı radyo dalgalarının ortalama yavru döl sayısını kontrol grubuna göre arttırdığı belirlenmiştir [40].

2. 4. 2. İç Etkenler

2. 4. 2. 1. Genetik yapı

Drosophila'da gelişim süresi, yaşayabilirlik ve yumurta verimi, sahip olduğu genetik özellikler ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile belirlenir. Çevresel etkenler kontrol edilerek yapılan çalışmalarda, farklı *Drosophila* türlerinin ve soylarının ergin öncesi gelişim dönemleri, yumurta ve yavru döl sayılarında çeşitlilik gözlenmiş ve bu çeşitlilik genetik etkenlere bağlanmıştır [21; 41].

Drosophila'nın yaşam boyu üreteceği toplam yumurta sayısı genotipe bağlıdır [21]. Buna göre, sadece ergin öncesi dönemde geliştiği çevreye göre bile bu üretimin uç değerlere sahip olabileceği belirtilmiştir. Bu görüşe referans olarak, Keller ve Mitchell [42]'in yaptığı çalışmaya değinilmiştir. Bu çalışmada, heterozigotluk derecesi arttığında gelişim süresinin kısaldığı ve yumurta veriminin de arttığı rapor edilmiştir.

2. 4. 2. 2. Yaş

Drosophila'nın günlük yumurta verimi yaşam boyu sabit kalmaz. Yumurta üretiminin ve bu yumurtaların açılım oranının yaşa bağlı değişkenliğinin araştırıldığı bir çalışmada, bu özelliklerin yaşa bağlı ani düşüş gösterdiği saptanmıştır [43]. Bu düşüşün ise, yaşlanmaya bağlı hücre bölünmelerindeki yavaşlama nedeniyle ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Farklı yaşlarda *D. melanogaster* dişileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, genç dişilerin yumurtalarının %88.3'ünün açıldığı, buna karşın yaşlı dişilerin yumurtalarında bu oranın %76.6 olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda yaşlı bireylerden meydana gelen larvaların da, genç bireylerden meydana gelen larvalara oranla gelişim hızlarının daha yavaş olduğu belirlenmiştir [33].

2. 5. Antidepresanlar

Başta depresyon ve distimi (kronik depresyon) olmak üzere, anksiyete bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk (saplantılı ve takıntılı olma hali), bipolar bozukluk, sosyal fobi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (ADHD), uyku bozuklukları ve bulimia nervosa gibi yeme bozuklukları tedavisinde kullanılan psikiyatrik ilaç, besin maddeleri ve hatta bitkisel ürünler antidepresan tanımı içinde ele alınmaktadır. Psikiyatrik ilaç olarak kullanılan etken maddelerinin tedavide gelişme kaydetmesi genelde 2-6 hafta arasında değişim göstermektedir [44].

Antidepresan ilaç etken maddelerinin ortaya çıkışı 1950'li yılların başına kadar uzanmaktadır [8]. Tüberküloz tedavisi için geliştirilen isoniazid ve iproniazid maddelerinin, hastalarda depresif etkileri azalttığı, daha iyimser ve daha aktif oldukları 1951 yılında gözlenmiş ve bir yıl sonra depresyon hastalarının tedavisinde isoniazid kullanılmaya başlanmasıyla ilk gerçek anlamda antidepresan ilaç ortaya çıkmıştır [45]. Bu maddelerin etki mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmalar sonucunda, araştırmacılar bu etkinin üç ana nörotransmitter maddenin (dopamin, norepinefrin ve serotonin) yıkımından sorumlu monoamin oksidaz

enziminin aktivasyonunun bloke edilerek ortaya çıktığını tespit etmişlerdir [8]. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) adı verilen bu maddelerin yanı sıra, doğrudan norepinefrin ve serotonin geri alım mekanizmasını bloke eden trisiklik antidepresanlar (TCA) da bu tarihlerde ortaya çıkmış ve tedavide oldukça ilerleme kaydedilmiştir [46]. Psikolojik bozuklukların tedavisinde ilaç kullanımı yaygınlaştıkça, bu grup antidepresanların yoğun hatta bazı durumlarda ölümcül yan etkileri ortaya çıkmış ve araştırmacıları yeni ve daha güvenli etken maddeler üzerine çalışmalara yöneltmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, yan etkiler bakımından daha güvenli oldukları düşünülen serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubu antidepresan etken maddeleri piyasaya sürülmüş ve 1990'lı yılların başından itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren özellikle SSRI grubu etken maddeleri üzerinde yapılan araştırmalar, bu maddelerin var olan yan etkileri dışında, toksik etkiler de meydana getirebileceğini göstermiştir [47].

2. 6. Serotonin

İlk olarak 1930'lu yıllarda enteramin adıyla tanımlanan serotonin (5- hydroxy tryptamine, 5-HT), günümüzde mekanizması üzerinde sıklıkla çalışılan en önemli nörotransmitter ve nöromodülatör hormonlardan biridir. En basit canlılardan daha kompleks omurgasız ve insan dahil omurgalılara kadar birçok organizmada bulunan serotoninin, evrimsel süreçte ortaya çıkan en önemli ilk nörotransmitter olduğu öne sürülmektedir [48].

Serotonin ile ilgili ilk araştırmayı Rapport ve arkadaşları [49], hipertansiyonlu hastaların kan plazmalarından elde ettiği serotonin hormonunun yapısını inceleyerek yapmıştır. Twarog ve Page [50], köpek, rat ve tavşan beyin ekstraktları üzerinde yaptıkları incelemede bu canlılardaki serotonin varlığını tespit etmişlerdir. Woolley and Shaw [51], beyin gelişiminde serotoninin bitki büyüme hormonu oksine benzer bir etkisi olduğunu saptamışlardır. Daha sonra Gaddum ve Picarelli [52] serotonin reseptörlerinin varlığını tespit etmişlerdir. Bugüne kadar 7 farklı serotonin reseptörü saptanmıştır [53].

Son yıllardaki çalışmalar, serotoninin beyin ve nöral dokuların oluşumunda (nörogenez) rol oynadığını ortaya koymuştur [54; 55]. Omurgasızlarda serotoninin etkisinin araştırıldığı çalışmalar sonucunda, merkezi sinir sistemi (MSS) ve motor fonksiyonlarda değişimlere sebep olduğu [56] ve epinefrinin memeli sinir

sistemindeki fonksiyonuna benzer bir fonksiyonu olduğu tespit edilmiştir [57]. Medikal otlar, antidepresan ve LSD gibi sentetik bileşiklerin serotonin reseptörlerini hedef alarak yaptığı etkinin de yaygın davranış bozukluklarından sorumlu olduğu bazı memeli çalışmaları sonucunda ortaya konmuştur [58; 59].

Genel olarak nörotransmitter maddeler biyolojik etkilerini reseptörler vasıtasıyla gerçekleştirir. *Drosophila* genomunda, 5-HT_{1Adro}, 5-HT_{1Bdro}, 5-HT_{2dro} ve 5-HT_{7dro} olmak üzere 4 farklı serotonin reseptörü olduğu açıklanmıştır [60].

Farmakolojik ve genomik çalışmalar, çok sayıda serotonin reseptörü alt tipi olduğunu [61] ve bu alt tiplerin çoğunun türler arasında homoloji gösterdiğini ortaya koymuştur [53]. Bu sebeple, bir model organizma kullanılarak serotonin ve serotonin reseptörlerini etkileyen bileşenlerin gelişim biyolojisine etkilerinin araştırılacağı çalışmalar, insan gibi bu tür gelişimsel çalışmaların zor olduğu ve uzun zaman aldığı canlılardaki fonksiyonlarına da ışık tutacaktır.

2. 6. 1. Serotonin Gelişimdeki Rolü

Fare gelişimi üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, serotonin gerilim mekanizmasının normal gelişim için gerekli olduğu tespit edilmiştir [62].

Serotonin sadece nöronlardaki elektriksel iletimi kontrol etmekle kalmaz, bütün organizma üzerinde dolaylı bir etki meydana getirir. Örneğin, ratlarda büyüme hormonunun salınım konsantrasyonlarında serotonin miktarının önemli değişimlere yol açtığı ve bu değişimin canlının tüm büyüme ve gelişim basamaklarını etkilediği belirlenmiştir [63]. İnsanlarda ise bu etki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Serotoninin insan büyüme hormonu salınımını stimule ettiğini saptayan çalışmalara [64] karşın, hiçbir etkisi olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır [65]. Omurgasızlarda da, örneğin *Crustacea*'da hiperglisemik hormon salınımının, serotonin derişimlerinden etkilendiği saptanmıştır [66].

Gelişim süresi boyunca serotonin derişimindeki farklar çok önemli etkilere yol açmaktadır. Gelişim boyunca çok yüksek veya çok düşük serotonin derişimlerinin nörogenezde hatalara yol açtığı ve bu hataların ilaç bağımlılığı sorunlarına, anksiyete bozukluğuna ve hatta otizme sebep olduğu belirlenmiştir [62]. Kokain ve LSD gibi bağımlılık yaratan ilaçlar ve SSRI gibi antidepresan etken maddelerin hamilelikte alımı, serotonin derişiminde yaptığı etkiler sebebiyle bebeğin gelişiminde ve davranışında ciddi etkiler meydana getirdiği saptanmıştır [58].

2. 7. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRI), başta major depresif bozukluk (depresyon) olmak üzere farklı psikolojik bozukluk tedavilerinde kullanılan ve diğer antidepresan etken maddelerine göre farmakolojik yan etkilerinin daha az olması sebebiyle günümüzde birçok ülkede en yaygın reçetelendirilen antidepresan etken maddeleridir [67]. MAOI ve TCA gruplarının aksine, beyinde dopamin ve nörepinefrin miktarlarını etkilemeden doğrudan serotonin geri alım (reuptake) mekanizmasını etkilerler, bu nedenle seçici olarak adlandırılırlar [8].

Presinaptik nöron uçlarındaki keseciklerde salgılanan serotonin, sinaptik aralığa geçer ve postsinaptik nörondaki serotonin reseptörlerine bağlanarak impuls iletilir. Ardından presinaptik nörondaki, "serotonin geri alım taşıyıcı proteini" (serotonin reuptake transporter protein - SERT) kanalıyla geri alınır. Serotonin geri alım mekanizması denilen bu olay beyindeki serotonin salgı seviyesinin ayarlanmasında etkili rol oynar. SSRI grubu antidepresan etken maddeleri, SERT kanalını bloke ederek serotonin geri alımını engeller ve beyinde serotonin miktarının artmasına sebep olur [46]. Serotonin konsantrasyonundaki bu artışın hastalarda depresif belirtileri azalttığı daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir [8].

SSRI grubu antidepresanlardan fluoksetin, sertralin ve TCA grubu antidepresan klomipramin kullanan hastalarla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, antidepresan kullanan belli sayıda erkek ve kadın hastaların ve kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı bireylerin lökosit izolasyonu yapılarak DNA hasarları jel elektroforez yöntemiyle karşılaştırılmış ve sonuçta hastalarda önemli DNA hasarı olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda en fazla DNA hasarı fluoksetin, en az DNA hasarı ise klomipramin kullanan hastalarda gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada erkek hastalardaki DNA hasarının, kadın hastalara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir [68].

Farklı grup antidepresan etken maddelerin kullanıldığı ve SSRI olarak sadece fluoksetin kullanılan bir çalışmada, antidepresanların dozajı arttıkça, sıçan C6 glioma hücrelerinde DNA hasarının arttığı gözlenmiştir [69].

Ayrıca, bugüne kadar çeşitli testlerle yapılan araştırmaların toplandığı bir yayında, sertralinin erkek farelerde karaciğer tümörü (günde 10 mg/kg), dişi sıçanlarda tiroid

ve uterus tümörleri (günde 40 mg/kg) oluşturduğu, sitalopramın ise sıçanlarda ince bağırsak tümörü oluşturduğu belirtilmektedir [47].

Son yıllarda ilaç ve diğer bazı kimyasal madde atıklarının, ayrıştırılmadan atık madde ve çöplerle taşınması, özellikle açık denizlerde sucul populasyonlar açısından tehlike arz etmeye başlamıştır [70]. SSRI grubu antidepresan etken maddeler sertraline ve fluoksetinin zooplankton populasyonları üzerine potansiyel toksik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, etken madde miktarının çevresel olarak tolere edilebilen dozlarda henüz bu populasyonlar üzerine toksik etkisi olmadığı tespit edilmiştir [71].

Bu çalışmada kullanılan üç antidepresan etken maddesi sertraline (Ser), fluoksetin (Flu) ve sitalopram (Cit), 2011 yılı verilerine göre ABD'de en fazla reçetelendirilen ve günümüzde kullanımları oldukça yaygın olması nedeniyle en önemli antidepresan etken maddeleri arasında yer alırlar [72].

2. 7. 1. Sertralin

İlk olarak 1991 yılında piyasaya sürülen sertralin (sertralin hidroklorür, $C_{17}H_{17}NCl_2 \cdot HCl$), erişkinlerde major depresif bozukluk ve hem erişkin hem de çocuklarda obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu ve sosyal anksiyete bozukluğu gibi hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir antidepresan etken maddesidir [73].

MAOI ve TCA grubu antidepresanlara göre yan etkileri daha hafif olmakla beraber, son yıllardaki çalışmalar sertralinin uyku problemleri, cinsel isteksizlik ve cilt problemleri gibi yan etkilere sebep olduğu, genç hastalarda intihara kadar götürebilecek etkiler oluşturduğu belirlenmiştir [73]. Sertralinin, özellikle hamilelerde ciddi akciğer problemleri ve fetusta morfolojik kusurlara sebep olabileceği ileri sürülmüştür [74].

Sertralinin ratlarda somatik büyüme ve refleks gelişimi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, artan sertralin konsantrasyonunda ratların vücut ve organ gelişimlerinin geciktiği, vücut ağırlıklarının düştüğü, kuyruk uzunluğu ve kafa büyüklüğü gibi özelliklerinin gelişiminin de yavaşladığı tespit edilmiştir [75].

2. 7. 2. Fluoksetin

Fluoksetin (fluoksetin hidroklorür, $C_{17}H_{18}F_3NO \cdot HCl$), major depresif bozukluk (erişkinlerde ve çocuklarda), obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, depresif duygudurum bozukluğu (premenstrüel disforik bozukluk) ve bulimia

nervosa tedavisinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılan SSRI grubu antidepresan etken maddesidir [76]. İlk SSRI grubu antidepresanlardan biri olan fluoksetin, 1987 yılında piyasaya sürülmüştür ve 2001 yılında etken madde olarak genel kullanıma açılmıştır.

2. 7. 3. Sitalopram

Sitalopram (sitalopram hidrobromür, $C_{20}H_{21}FN_2O \cdot HBr$), başta major depresif bozukluk olmak üzere, yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluğu, adet öncesi depresif duygudurum bozukluğu, beden dismorfik bozukluğu ve obsesif-kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılan SSRI grubu antidepresan etken maddesidir. İnce bağırsak gibi organlarda 5-HT seviyesini arttırarak yan etkiler oluşmasına sebep olur [77].

Sitalopram da dahil olmak üzere bütün SSRI grubu antidepresanların, MAOI grubu antidepresan ilaçlar ile birlikte alımı ölümcül olabilecek yan etkilere sebep olmaktadır [8].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Kullanılan Organizma

Bu çalışmada, *Drosophila melanogaster*'in (Diptera, Drosophilidae) yabanıl tip (wild type) Canton-S (Cs) soyuna ait larva ve erginler kullanılmıştır.

D. melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyu, normal kanat yapısına sahip, hiçbir mutant karakter taşımayan ve P elementi içermeyen bir soydur. P elementi, yer değiştiren hareketli elementler olarak tanımlanan ve genom içerisinde bir yerden başka yere taşınmaları genetik fonksiyonu bozarak fenotipik varyasyona yol açan transpozonlardır. Canton-S soyunun P elementi içermemesi, çalışılan maddelerin gelişim parametrelerine etkisinde başka her hangi bir bileşen etkisinin olaya karışmamasını sağlar. Canton-S soyu stok kültürler, Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik laboratuvarına Bloomington stok merkezinden getirilmiştir [78].

3. 2. Deney Koşulları

3. 2. 1. Laboratuvar Koşulları

Bu çalışmada, kontrol ve uygulama grupları ve stok kültürler $25\pm 1^\circ\text{C}$ sıcaklık, %40 – 60 bağıl nem ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık devrimine sahip sabit sıcaklık kabininde (etüv) saklandı. Sadece stok kültürlerin iki haftada bir taze besiyerine aktarılması, kontrol ve deney gruplarını oluşturacak eşleşmemiş (virjin) bireylerin bayıltılarak toplanması sırasında stoklar etüvden çıkarıldı, bu sırada çalışılan ortamın $25\pm 1^\circ\text{C}$ olmasına dikkat edildi.

D. melanogaster erginlerinin bayıltma işlemi iki yöntemle yapılabilir. Birinci yöntemde, erginler şişelere ya da küçük cam tüplere alınarak, eter ya da dietileter ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$) damlatılmış tıpa ile kapatılır [79]. İkinci yöntemde ise, erginler yine şişe ya da tüplere alınıp ortası delik sünger tıpa ile kapatılır ve ince bir tabanca yardımıyla CO_2 verilerek bayıltma işlemi gerçekleştirilir.

3. 2. 2. *Drosophila* Besiyeri

Laboratuvarımızdaki bütün stok kültürler standart *Drosophila* besiyerinde [80] tutulmaktadır. Standart *Drosophila* besiyerinde, belli oranlarda (Çizelge 3. 1) mısır unu, şeker, bira mayası, agar, distile su ve anti-fungal amaçlı olarak propionik asit, ortofosforik asit ve distile sudan oluşan asit karışımı (Çizelge 3. 2) kullanılır. Bu çalışmada, besiyerini mayt vb. ajanlardan daha iyi korumak amacıyla metil

hidroksibenzoat (metil paraben) çözeltisi (Çizelge 3. 3) de kullanılmıştır. Besiyeri hazırlanırken, önce asit ve metil paraben dışındaki maddeler karıştırılarak kaynatılır, kaynadıktan sonra asit ve metil paraben eklenerek ılık halde 250 ml'lik şişelere ya da 2,5 cm x 7,5 cm boyutundaki cam tüplere dökülerek soğumaya bırakılır. Soğuyup katılaştınca, tüp ya da şişeler hidrofil pamuklarla kapatılarak kullanıma hazır hale gelir.

Çizelge 3. 1. *Drosophila* besiyeri içeriği.

Kullanılan Madde	Miktar
Mısır Unu	13 g
Şeker	6 g
Maya	2,375 g
Agar	0,75 g
Asit karışımı (bkz. Çizelge 3. 2)	0,75 mL
Metil paraben (bkz. Çizelge 3. 3)	1,3 mL
Distile su	130 mL

Çizelge 3. 2. Asit karışımı.

Kullanılan Madde	Miktar (mL)
Propionik asit (%99)	104,50
Ortofosforik asit (%85)	10,4
Distile su	135,1
TOPLAM	250

Çizelge 3. 3. Metil hidroksibenzoat çözeltisi (%20'lik).

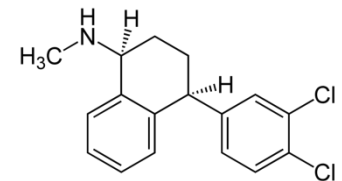
Kullanılan Madde	Miktar
Metil hidroksibenzoat	40 g
Etil alkol (%99)	200 mL

3. 3. Kullanılan Kimyasallar

3. 3. 1. Antidepresan Etken Maddeleri

Sertraline hidroklorür ($C_{17}H_{17}NCl_2 \cdot HCl$)

M.A.= 342.69 gr/mol



CAS No: 79559-97-0 (Sigma Aldrich Co. Ltd.)

Fluoksetin hidroklorür (C₁₇H₁₈F₃NO · HCl)

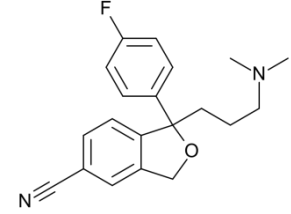
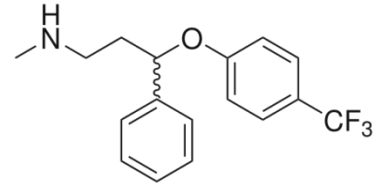
M.A.= 345,79 gr/mol

CAS No: 56296-78-7 (Sigma Aldrich Co. Ltd.)

Sitalopram hidrobromür (C₂₀H₂₁FN₂O · HBr)

M.A.= 405,30 gr/mol

CAS No: 59729-32-7 (Sigma Aldrich Co. Ltd.)



3. 3. 2. Çözücü Madde

Dimetil sülfoksit – DMSO ((CH₃)₂SO)

M.A. = 78,13 gr/mol

CAS No: 67-68-5 (Sigma Aldrich Co. Ltd.)

3. 4. Larva Toplama

Deneyler sırasında kontrol ve uygulama grupları oluşturulurken, *Drosophila melanogaster*'in 72+4 saatlik L3 larvaları kullanılmıştır. Bu larvaları elde etmek amacıyla laboratuvarımızdaki yabancı tip Canton-S stoğundan aynı yaşta virjin (eşleşmemiş) dişi ve erkek bireyler 6 saatlik periyodlarla toplanarak ayrı ayrı besiyerine aktarıldı. Eşeyssel olarak olgun ve verimli olmaları için 3 gün bekletilen bu bireyler daha sonra besiyeri içeren kültür şişelerine, her şişede 20 ♀ 20 ♂ olacak şekilde çapraz alınarak 8 saat boyunca yumurta bırakmaları sağlandı. Bu süre sonunda bireyler kültür şişelerinden uzaklaştırıldı. Bireyler çapraz alındıktan 72+4 saat sonra kültür şişeleri içine %20'lik NaCl çözeltisi eklenerek larvaların hipertonic ortamın etkisiyle çözelti yüzeyinde toplanması sağlandı. Daha sonra içinde larvaları barındıran bu sıvı L3 larvalarını geçirmeyen bir eleğe boşaltıldı ve elektteki larvalar su ile birkaç defa yıkanarak çözeltiden arındırıldı. Ardından bu larvalar, tabanında %5'lik sükröz çözeltisi emdirilmiş filtre kağıtları yerleştirilen 2,5 X 7,5 cm çapındaki tüplere yerleştirilerek kontrol ve uygulama grupları oluşturuldu.

3. 5. Çözeltilerin Hazırlanması ve Larvalara Uygulama

Çalışma kapsamında etkileri incelenecek olan sertralin, fluoksetin ve sitalopramın literatür araştırmaları sonucunda belirlenen 0.01 mM, 0.1 mM ve 1 mM'lık

konsantrasyonları kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen 5 mM'lık konsantrasyonda ise maddeler sitotoksik etki göstermiştir.

Uygulamada kullanılacak konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlamak amacıyla etken maddelerin her biri, dimetil sülfoksit (DMSO) içinde çözülerek 5 mM'lık stok çözeltiler halinde saklandı. Uygulamalar yapılırken bu stok çözeltilerden deneyde kullanılacak konsantrasyonlar elde edildi. Tabanına %5'lik sükroz emdirilmiş 10 kat filtre kağıdı konulan tüplere bu konsantrasyonlardaki maddelerden tüp başına 100 µL emdirilerek larvaların çalışılan maddelerle beslenmesi sağlandı. Bu nedenle tüm maddeler için "sükroz kontrol" ve "DMSO kontrol" olmak üzere iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Tüp başına uygulanan madde miktarları Çizelge 3. 4'te görülmektedir.

Çizelge 3. 4. Deney gruplarında tüp başına uygulanan madde miktarları.

Konsantrasyon	Sertralin	Fluoksetin	Sitalopram
0.01 mM	0.003 mg/mL	0.003 mg/mL	0.004 mg/mL
0.1 mM	0.03 mg/mL	0.03 mg/mL	0.04 mg/mL
1 mM	0.3 mg/mL	0.3 mg/mL	0.4 mg/mL

3. 6. Gelişim Dönemlerinin İzlenmesi

Hazırlanan uygulama ve kontrol ortamlarında 4 saat süreyle tutulan 72+4 saatlik L3 larvaları, bu sürenin sonunda standart besiyeri içeren 2,5 X 7,5 cm'lik cam tüplere, her tüpe 10 larva ve her grup için 100 larva olacak şekilde aktarıldı. Tüm deneysel gruplar, gelişimleri takip edilmek üzere 25±1°C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat gece gündüz devinim koşullarına sahip kültür odasına (etüv) alındı ve larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş süreleri ve sayıları 4'er saatlik aralıklarla kaydedildi. Bu deney grubundan gelişen ergin dişiler eşleşmemiş (virjin) olarak toplanarak "günlük ortalama yavru döl sayısının ve eşey oranının saptanması" ve "günlük ortalama yumurta veriminin (fekundite) saptanması" deneylerinde kullanılmak üzere taze besiyerine alındı.

3. 7. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısının ve Eşey Oranının Saptanması

"Gelişim dönemlerinin izlenmesi" deneyinde antidepresan etken maddeleri (sertralin, fluoksetin ve sitalopram) uygulanan larvalardan gelişen virjin dişiler bu deney grubunu oluşturmak amacıyla toplandı. Bu dişiler 3 günlük olduğunda,

laboratuvarımızdaki Canton-S stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaşta virjin erkeklerle standart besiyeri içeren tüplerde, her tüpte 1 ♀ 3 ♂ ve her grup için 10 ♀ 30 ♂ olmak üzere çapraza alındı. Periyodik olarak yapılan kontrollerde ilk pupa oluşumu gözleendiği anda tüm grupların ergin bireyleri atıldı. İlk ergin çıkmaya başladıktan sonraki 10 gün boyunca 24'er saatlik ara ile yavru döl sayımı yapıldı. Eşey oranlarının belirlenmesi amacıyla yavru döl sayıları dişi ve erkek olarak ayrı ayrı sayılarak kaydedildi.

3. 8. Günlük Ortalama Yumurta Veriminin Saptanması

Kontrol ve uygulama grubunda gelişen virjin dişiler ile Canton-S stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaşta erkekler, 250 ml'lik besiyeri ihtiva etmeyen boş kültür şişelerinde, her şişede 1 ♀ 3 ♂ ve her deneysel grup için 10 ♀ 30 ♂ olmak üzere çapraza alındı. Dişiler yumurtalarını besin ortamına bıraktıkları için kültür şişelerine, içlerine standart besiyeri doldurulan plastik tatlı kaşıkları yerleştirildi. Bu şekilde her grup için 10, toplamda 110 şişe ile deneylere başlandı. Bu süreçte ölen dişi bireylerin bulunduğu şişeler iptal edildi, erkek bireyin ölmesi durumunda ise stoktan toplanan aynı yaşta erkek ile değiştirildi. Kaşıklar 24 saat aralıklarla yenileri ile değiştirilerek, diseksiyon mikroskopunda incelendi ve 10 gün boyunca yumurta sayımı yapıldı.

3. 9. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışma kapsamında gerçekleştirilen tüm deneylerin istatistiksel analizleri, "IBM SPSS Statistics 20" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş oranlarının ve sürelerinin karşılaştırılmasında, ortalama yavru döl sayılarının karşılaştırılmasında ve ortalama yumurta verimlerinin karşılaştırılmasında "tek yönlü varyans analizi (one way anova) testi", eşey oranlarının saptanması deneyinde ise, khi-kare testi kullanıldı. Grafiklerin çiziminde SPSS'in yanı sıra Microsoft Windows Excel 2010 programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

4. 1. Sertralinin *Drosophila melanogaster* Gelişimine ve Üremesine Etkileri

4. 1. 1. Sertralinin Pupasyona Etkisi

4. 1. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in yabanıl Canton-S soyunun sertralin (SER) uygulanan ve uygulanmayan larvalarından pupalaşanlar sayılarak larvadan pupaya geçiş yüzdeleri saptandı (Çizelge 4. 1). Sükroz kontrol grubunda larvaların %88'inin, dimetil sülfoksit (DMSO) kontrol grubunda %81'inin, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (S1) %94'ünün, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (S2) %87'sinin, 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) ise %85'inin pupalaştığı belirlendi.

Çizelge 4. 1. Larvadan pupaya geçiş yüzdelerinin sertralin uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Larva Sayısı	Pupa Sayısı	Pupalaşma Yüzdesi \pm S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	100	88	88 \pm 3,88	1,229
DMSO Kontrol	100	81	81 \pm 5,04	1,595
0.003 mg/mL (S1)	100	94	94 \pm 2,66	0,843
0.03 mg/mL (S2)	100	87	87 \pm 3,66	1,159
0.3 mg/mL (S3)	100	85	85 \pm 3,72	1,178

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Pupalaşan larva sayısında sükroz kontrol grubuna göre S1'de artma, S2 ve S3'te azalma olduğu, DMSO kontrol grubuna göre ise bütün gruplarda artış olduğu Çizelge 4. 1'de görülmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizinin sonuçları, pupalaşan larva sayısı açısından sertralin uygulamalarının etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermiştir ($p>0.05$).

4. 1. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda larvadan pupaya geçiş sürelerine sertralinin etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki larvalarda ortalama pupalaşma süresi 64.7 saat, DMSO kontrol grubunda 64.8 saat, 0.003 mg/mL

uygulama grubunda (S1) 67 saat, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (S2) 69.3 saat ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) 70.7 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 2). Ortalama pupalaşma sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 1'de görülmektedir.

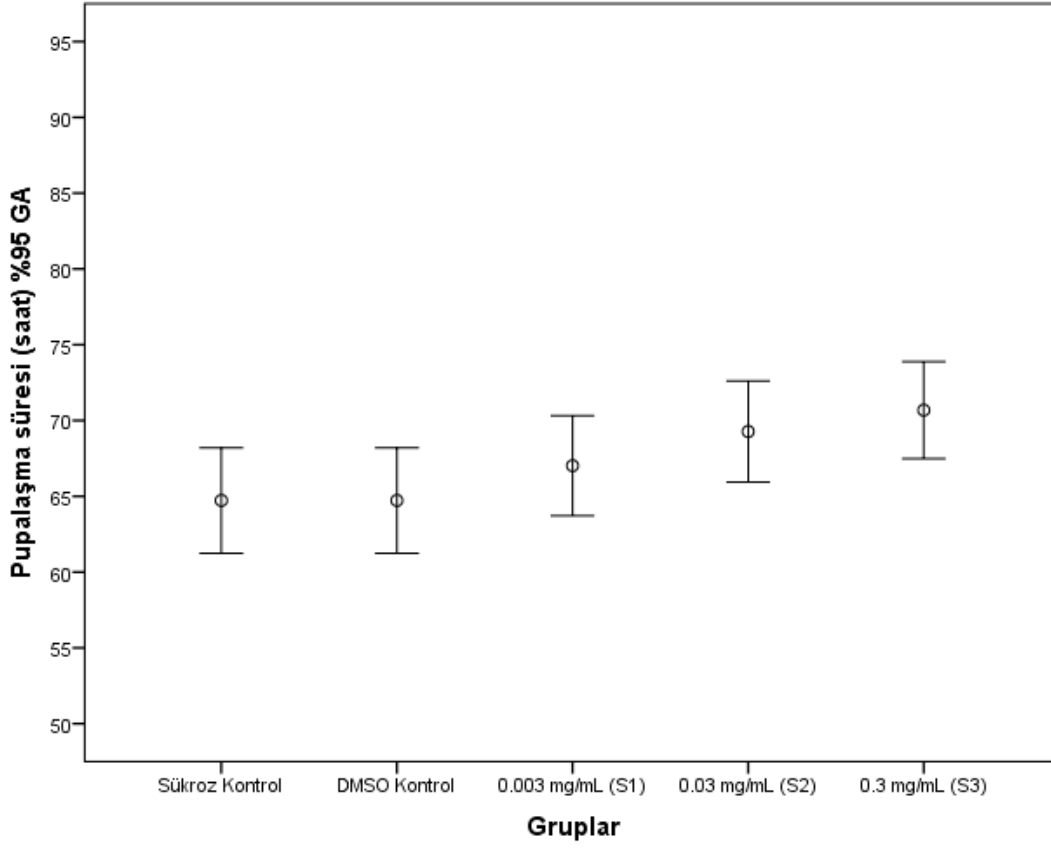
Çizelge 4. 2. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

Grup	Ortalama Pupalaşma Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	64,7 \pm 1,76	0,047	1-5* 2-5*
(2) DMSO Kontrol	64,8 \pm 1,78		
(3) 0.003 mg/mL (S1)	67,0 \pm 1,68		
(4) 0.03 mg/mL (S2)	69,3 \pm 1,69		
(5) 0.3 mg/mL (S3)	70,7 \pm 1,62		

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata

* : $p < 0.05$ seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 2'deki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama pupalaşma sürelerinin tüm uygulama gruplarında arttığı gözlenmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama pupalaşma süresindeki, kontrol gruplarına göre uzamanın sadece S3 uygulama grubunda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).



Şekil 4. 1. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükröz kontrol, DMSO kontrol, S1, S2 ve S3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 1. 2. Sertralinin Erginleşmeye Etkisi

4. 1. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları

Sertralin uygulanan ve uygulanmayan deney gruplarında, yabanıl tip Canton-S soyunun pupadan ergine geçiş yüzdeleri saptandı ve istatistiksel olarak analiz edildi. Analiz sonucunda, sükröz kontrol grubunda pupaların %94.9'unun, DMSO kontrol grubunda %91,3'ünün, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (S1) %95.6'sının, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (S2) %94.5'inin ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) %95.2'sinin erginleştiği belirlendi (Çizelge 4. 3).

Çizelge 4. 3. Pupadan ergine geçiş yüzdelerinin sertralin uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Pupa Sayısı	Ergin Sayısı	Erginleşme Yüzdesi ± S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	88	83	94,9 ± 2,26	7,156
DMSO Kontrol	81	75	91,3 ± 4,94	15,649
0.003 mg/mL (S1)	94	90	95,6 ± 1,80	5,700
0.03 mg/mL (S2)	87	82	94,5 ± 2,39	7,561
0.3 mg/mL (S3)	85	81	95,2 ± 2,54	8,025

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 3'de görüldüğü gibi, erginleşen pupa oranlarında, sükroz kontrol grubuna göre S1 ve S3'te artma, S2'de ise azalma meydana gelmiştir. DMSO kontrol grubunda erginleşme oranının ise diğer gruplardan daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak bu azalış ve artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Çizelge 4. 5'te gözlenen varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), erginleşen pupa sayısının sertralin uygulamasından etkilenmediği anlaşılmaktadır ($p>0.05$).

4. 1. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda pupadan ergine geçiş sürelerine sertralinin etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

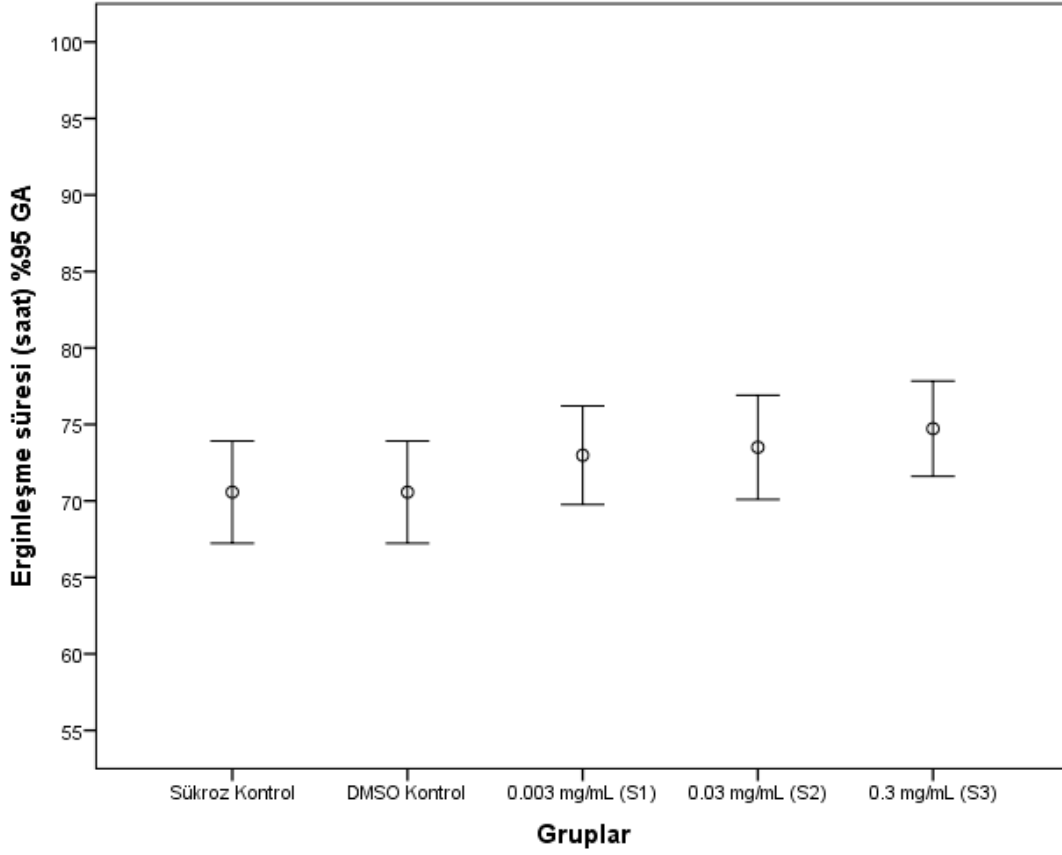
Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki pupalarda ortalama erginleşme süresi 70.5 saat, DMSO kontrol grubunda 70.7 saat, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (S1) 72.9 saat, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (S2) 73.5 saat ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) 74.7 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 4). Ortalama erginleşme sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 2'de görülmektedir.

Çizelge 4. 4. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

Grup	Ortalama Erginleşme Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	70,5 \pm 1,69	0,100	
(2) DMSO Kontrol	70,7 \pm 1,70		
(3) 0.003 mg/mL (S1)	72,9 \pm 1,63		
(4) 0.03 mg/mL (S2)	73,5 \pm 1,73		
(5) 0.3 mg/mL (S3)	74,7 \pm 1,58		

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata

Çizelge 4. 4'deki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama erginleşme sürelerinin tüm uygulama gruplarında uzadığı gözlenmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama erginleşme sürelerindeki bu uzamaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).



Şekil 4. 2. Ortalama erginleşme sürelerinin sükröz kontrol, DMSO kontrol, S1, S2 ve S3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 1. 3. Sertralinin Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi

Sertralinin *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyu günlük ortalama yavru döl sayısı ortalamasına ve eşey oranına etkisini saptamak için, kontrol ve sertralin uygulama gruplarından erginleşen, gelişim dönemi izlenmesi deneyi ürünü virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler her tüpte 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraza alındı. Herhangi bir grupta ilk pupa gözleendiğinde tüm gruplarda erginler tüplerden uzaklaştırıldı. 10 gün boyunca 24 saat ara ile dişi, erkek ve toplam birey sayımları yapıldı ve kaydedildi. Uygulama gruplarının ortalama yavru döl sayıları, sükröz kontrol ve DMSO kontrol gruplarındaki ortalama yavru döl sayıları ile karşılaştırıldı.

Günlük ortalama yavru döl sayısı sükröz kontrol grubunda 5.79, DMSO kontrol grubunda 5.38, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (S1) 7.77, 0.03 mg/mL

uygulama grubunda (S2) 6.15 ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) 6.40 olarak belirlendi (Çizelge 4. 5).

Çizelge 4. 5. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı.

Grup	Dişi Sayısı	Yavru Döl Sayısı	Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısı \pm S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	9	521	5,79 \pm 0,97	9,191	
(2) DMSO Kontrol	8	430	5,38 \pm 0,73	6,507	
(3) 0.003 mg/mL (S1)	9	699	7,77 \pm 0,90	8,513	
(4) 0.03 mg/mL (S2)	10	615	6,15 \pm 0,79	7,860	
(5) 0.3 mg/mL (S3)	10	678	6,40 \pm 0,94	9,380	

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 5'te görüldüğü gibi, tüm uygulama gruplarında, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre günlük ortalama yavru döl sayılarında artış gözlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), günlük ortalama yavru döl sayılarının uygulanan sertralin dozlarından etkilenmediği saptandı.

Yavru döl sayımı sırasında dişi ve erkek sayıları ayrı ayrı kaydedildi ve sertralinin eşey oranı üzerine etkisi araştırıldı. Yapılan khi-kare testi sonucunda (%95 güven aralığında), sertralinin *Drosophila melanogaster* Canton-S soyunda eşey oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge 4. 6).

Çizelge 4. 6. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları.

Grup	Dişi Yavru Döl Sayısı	Erkek Yavru Döl Sayısı	Eşey Oranı	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	254	267	0,95	
DMSO Kontrol	218	212	1,03	
0.003 mg/mL (S1)	358	341	1,05	
0.03 mg/mL (S2)	309	306	1,01	
0.3 mg/mL (S3)	327	351	0,93	

S: Sertralin hidroklorür

4. 1. 4. Sertralinin Günlük Yumurta Verimine Etkisi

Sertralinin *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyu günlük ortalama yumurta verimine etkisini saptamak için, gelişim dönemlerinin izlenmesi deneyinde sükroz kontrol, DMSO kontrol, 0.003 mg/mL, 0.03 mg/mL ve 0.3 mg/mL sertralin uygulama gruplarından erginleşen virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler 250 mL'lik kültür şişelerinde, her şişede 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraz alındı. Tüm gruplar, 25±1°C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat gece gündüz devinimi koşullarına sahip kültür odasına alınarak 24 saat aralıklarla 10 gün yumurta sayımı yapıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda günlük ortalama yumurta sayısı kontrol grubunda 15.44, DMSO kontrol grubunda 16.38, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (S1) 20.42, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (S2) 29.75 ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (S3) ise 24.78 olarak bulundu (Çizelge 4. 7).

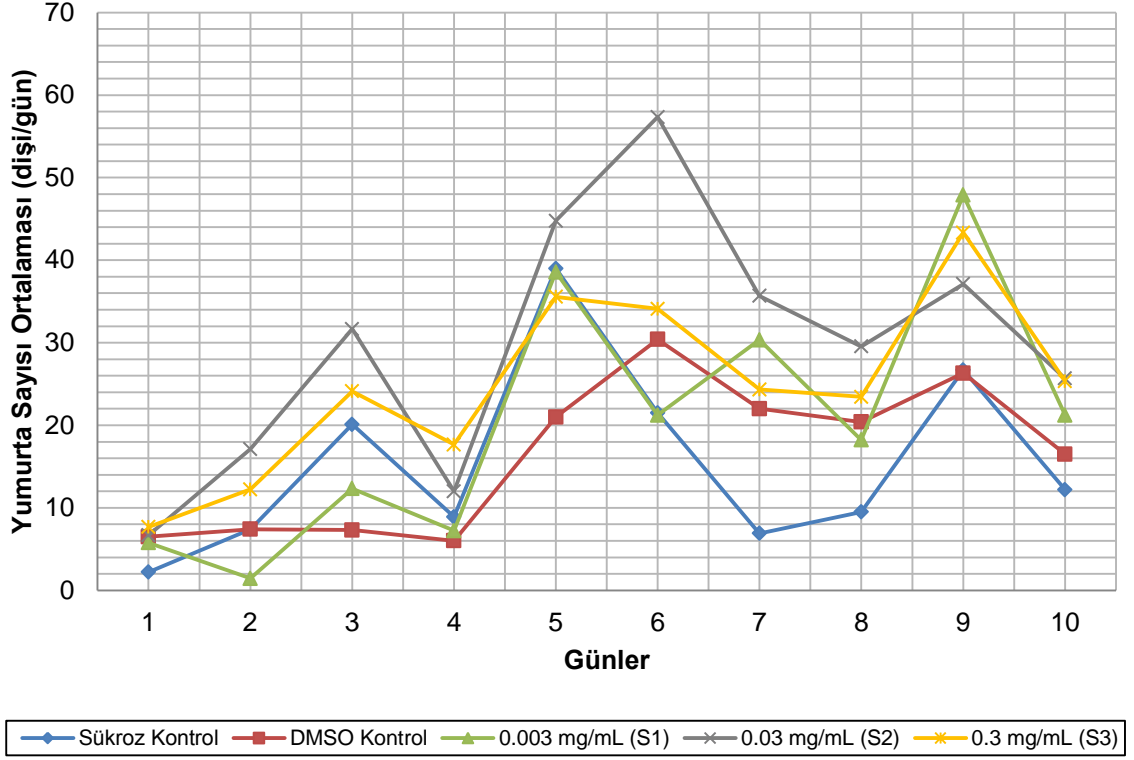
Çizelge 4. 7. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.

Grup	Dişi Sa- yısı	Yumurta Sayısı	Günlük Ortalama Yumurta Sayısı ± S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamli farklar)	
(1) Sükroz Kontrol	10	1544	15,44 ± 2,21	22,150		
(2) DMSO Kontrol	10	1638	16,38 ± 2,19	21,935	1-4*	2-4*
(3) 0.003 mg/mL (S1)	9	1838	20,42 ± 2,48	23,571	1-5*	2-5*
(4) 0.03 mg/mL (S2)	9	2678	29,75 ± 2,65	25,159		
(5) 0.3 mg/mL (S3)	9	2230	24,78 ± 2,16	20,505		

S: Sertralin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

* : p<0.05 seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 7 incelendiğinde, tüm sertralin uygulama gruplarında sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre günlük ortalama yumurta veriminde artış olduğu görülmektedir. Ancak bu artış doza bağlı değişiklik göstermemektedir. Tüm deneysel gruplar için dişi başına düşen günlük yumurta verimi ortalamasının zamana bağlı değişimi ise Şekil 4. 3'te görülmektedir.



Şekil 4. 3. Sertralin uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.

Tek yönlü varyans analizi sonuçları, S2 ve S3 uygulama gruplarında ortalama yumurta veriminin, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını göstermiştir ($p < 0.05$).

Kontrol ve serotonin uygulama gruplarında ortalama yumurta veriminin 3 farklı dönemde benzer örüntüler gösterdiği Şekil 4. 3'te görülmektedir. Bu örüntülerdeki benzerliklere göre 10 günlük yumurta verimini 1. ve 4. günler (1. dönem), 5. ve 8. günler (2. dönem), 9. ve 10. günler (3. dönem) olarak ayırarak yapılan analizler sonucunda (%95 güven aralığında), kontrol gruplarına göre S2 ve S3 uygulama gruplarındaki yumurta veriminde oluşan farkın 2. dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır ($p < 0.05$). İlk dönemde ve 3. dönemde ise yumurta verimleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

4. 2. Fluoksetinin *Drosophila melanogaster* Gelişimine ve Üremesine Etkileri

4. 2. 1. Fluoksetinin Pupa Oluşumuna Etkisi

4. 2. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunun fluoksetin uygulanan ve uygulanmayan larvalarından pupalaşanlar sayılarak larvadan pupaya geçiş yüzdeleri saptandı (Çizelge 4. 8). Sükroz kontrol grubunda larvaların %88'inin, dimetil sülfoksit (DMSO) kontrol grubunda %81'inin, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) %82'sinin, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (F2) %77'sinin, 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) ise %76'sinin pupalaştığı saptandı.

Çizelge 4. 8. Larvadan pupaya geçiş oranlarının fluoksetin uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Larva Sayısı	Pupa Sayısı	Pupalaşma Yüzdesi \pm S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	100	88	88 \pm 3,88	1,229
DMSO Kontrol	100	81	81 \pm 5,04	1,595
0.003 mg/mL (F1)	100	82	82 \pm 3,88	0,843
0.03 mg/mL (F2)	100	77	77 \pm 4,95	1,159
0.3 mg/mL (F3)	100	76	76 \pm 5,41	1,178

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Pupalaşan larva sayısında sükroz kontrol grubuna göre tüm gruplarda azalma, DMSO kontrol grubuna göre ise F1'de artma, F2 ve F3'te ise azalma gözlenmektedir (Çizelge 4. 8). Ancak, tek yönlü varyans analizinin sonuçları, pupalaşan larva oranları açısından fluoksetin uygulamasının etkisinin istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermiştir ($p>0.05$).

4. 2. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda larvadan pupaya geçiş sürelerine fluoksetinin etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki larvalarda ortalama pupalaşma süresi 64.7 saat, DMSO kontrol grubunda 64.8 saat, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) 70.9 saat, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (F2) 69.5

saat ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) 71.2 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 9). Ortalama pupalaşma sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 4'te görülmektedir.

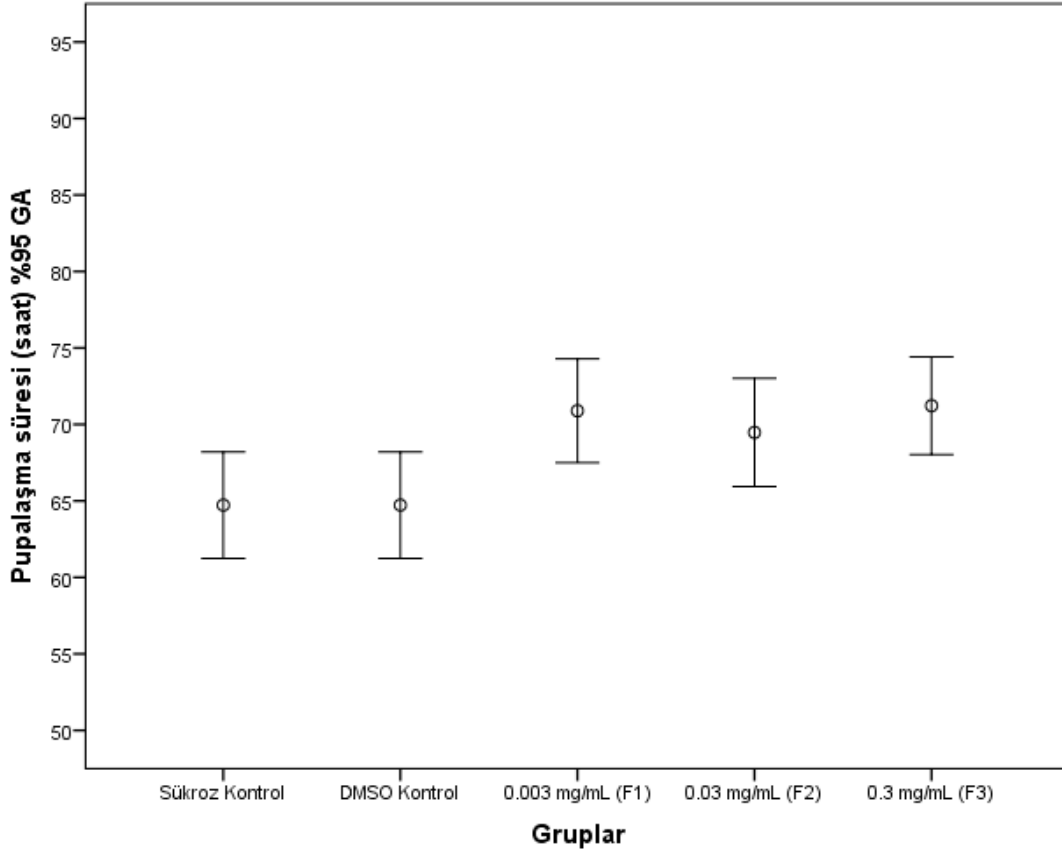
Çizelge 4. 9. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

Grup	Ortalama Pupalaşma Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	64,7 \pm 1,76	0,006	1-3* 2-3* 1-5* 2-5*
(2) DMSO Kontrol	64,8 \pm 1,78		
(3) 0.003 mg/mL (F1)	70,9 \pm 1,72		
(4) 0.03 mg/mL (F2)	69,5 \pm 1,79		
(5) 0.3 mg/mL (F3)	71,2 \pm 1,62		

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata

* : $p < 0.05$ seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 9'daki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama pupalaşma sürelerinin tüm uygulama gruplarında uzadığı gözlenmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama pupalaşma süresindeki uzamaların F1 ve F3 uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).



Şekil 4. 4. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükröz kontrol, DMSO kontrol, F1, F2 ve F3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 2. 2. Fluoksetinin Erginleşmeye Etkisi

4. 2. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in fluoksetin uygulanan ve uygulanmayan gruplarında, pupadan ergine geçiş yüzdeleri saptandı. Çizelge 4. 10'da görüldüğü gibi, sükröz kontrol grubunda pupaların %94.9'unun, DMSO kontrol grubunda %91,3'ünün, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) %94.9'unun, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (F2) %86.4'ünün ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) %93.4'ünün erginleştiği belirlendi.

Çizelge 4. 10. Pupadan ergine geçiş oranlarının fluoksetin uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Pupa Sayısı	Ergin Sayısı	Erginleşme Yüzdesi \pm S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	88	83	94,9 \pm 2,26	7,156
DMSO Kontrol	81	75	91,3 \pm 4,94	15,649
0.003 mg/mL (F1)	82	78	94,9 \pm 2,14	6,790
0.03 mg/mL (F2)	77	66	86,4 \pm 2,76	8,733
0.3 mg/mL (F3)	76	71	93,4 \pm 3,61	11,423

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 10 incelendiğinde, erginleşen pupa oranlarının sükroz kontrol grubu ile F1'de aynı olduğu, F2 ve F3'de ise sükroz kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmektedir. DMSO kontrolüne göre ise, erginleşen pupa oranlarında F1'de artma, F2 ve F3'te ise azalma olduğu gözlenmektedir. Ancak bu azalış ve artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), erginleşen pupa sayısının fluoksetin uygulamasından etkilenmediği görülmektedir ($p>0.05$).

4. 2. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda pupadan ergine geçiş sürelerine fluoksetinin etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki pupalarda ortalama erginleşme süresi 70.5 saat, DMSO kontrol grubunda 70.7 saat, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) 76.9 saat, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (F2) 75.4 saat ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) 77.1 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 11). Ortalama erginleşme sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 5'te görülmektedir.

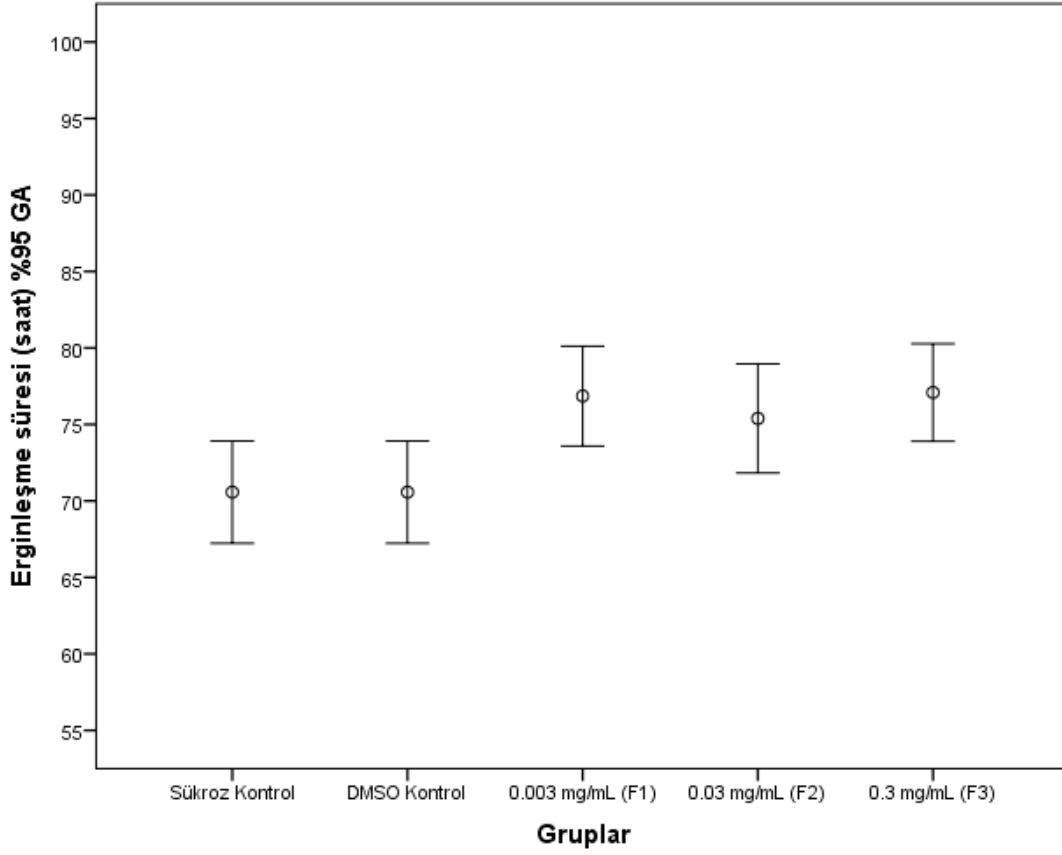
Çizelge 4. 11. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).

Grup	Ortalama Erginleşme Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)	
(1) Sükroz Kontrol	70,5 \pm 1,69	0,004	1-3*	2-3*
(2) DMSO Kontrol	70,7 \pm 1,70			
(3) 0.003 mg/mL (F1)	76,9 \pm 1,66		1-5*	2-5*
(4) 0.03 mg/mL (F2)	75,4 \pm 1,80			
(5) 0.3 mg/mL (F3)	77,1 \pm 1,61			

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata

* : $p<0.05$ seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 11'deki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama erginleşme sürelerinin tüm uygulama gruplarında uzadığı gözlenmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama erginleşme süresindeki bu uzamaların F1 ve F3 uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.05$), F2 uygulama grubunda ise anlamsız olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).



Şekil 4. 5. Ortalama erginleşme sürelerinin sükroz kontrol, DMSO kontrol, F1, F2 ve F3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 2. 3. Fluoksetinin Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi

Fluoksetinin *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunda günlük ortalama yavru döl sayısına ve eşey oranına etkisini saptamak için, kontrol ve fluoksetin uygulama gruplarından erginleşen, gelişim dönemi izlenmesi deneyi ürünü virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler her tüpte 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraza alındı. Herhangi bir grupta ilk pupa gözleendiğinde tüm gruplarda erginler tüplerden uzaklaştırıldı. 10 gün boyunca 24 saat ara ile dişi, erkek ve toplam birey sayımları yapıldı ve kaydedildi. Uygulama gruplarının ortalama yavru döl sayıları, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarındaki ortalama yavru döl sayıları ile karşılaştırıldı.

Günlük ortalama yavru döl sayısı sükroz kontrol grubunda 5.79, DMSO kontrol grubunda 5.38, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) 5.98, 0.03 mg/mL

uygulama grubunda (F2) 6.15 ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) 5.48 olarak belirlendi (Çizelge 4. 12).

Çizelge 4. 12. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı.

Grup	Dişi Sayısı	Yavru Döl Sayısı	Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısı \pm S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	9	521	5,79 \pm 0,97	9,191	
DMSO Kontrol	8	430	5,38 \pm 0,73	6,507	
0.003 mg/mL (F1)	9	538	5,98 \pm 0,80	7,626	
0.03 mg/mL (F2)	10	615	6,15 \pm 0,95	9,530	
0.3 mg/mL (F3)	10	548	5,48 \pm 0,83	8,292	

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 12'de görüldüğü gibi, günlük ortalama yavru döl sayılarında sükroz kontrol grubuna göre F1 ve F2'de artma, F3'te azalma, DMSO kontrol grubuna göre ise tüm uygulama gruplarında artış gözlemlendi. Ancak bu azalış ve artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), günlük ortalama yavru döl sayılarının uygulanan fluoksetin dozlarından etkilenmediği saptandı.

Yavru döl sayımı sırasında dişi ve erkek sayıları ayrı ayrı kaydedildi ve fluoksetinin eşey oranı üzerine etkisi araştırıldı. Yapılan khi-kare testi sonucunda (%95 güven aralığında) fluoksetinin *Drosophila melanogaster* Canton-S soyunda eşey oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge 4. 13).

Çizelge 4. 13. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları.

Grup	Dişi Yavru Döl Sayısı	Erkek Yavru Döl Sayısı	Eşey Oranı	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	254	267	0,95	
DMSO Kontrol	218	212	1,03	
0.003 mg/mL (F1)	300	238	1,26	
0.03 mg/mL (F2)	307	308	0,99	
0.3 mg/mL (F3)	278	270	1,03	

F: Fluoksetin hidroklorür

4. 2. 4. Fluoksetinin Günlük Yumurta Verimine Etkisi

Fluoksetinin *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunda günlük ortalama yumurta verimine etkisini saptamak için, gelişim dönemlerinin izlenmesi deneyinde sükroz kontrol, DMSO kontrol, 0.01 mM, 0.1 mM ve 1 mM fluoksetin uygulama gruplarından erginleşen virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler 250 mL'lik kültür şişelerinde, her şişede 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraz alındı. Tüm gruplar, 25±1°C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat gece gündüz devinimi koşullarına sahip kültür odasına alınarak 24 saat aralıklarla 10 gün yumurta sayımı yapıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda günlük ortalama yumurta sayısı sükroz kontrol grubunda 15.44, DMSO kontrol grubunda 16.38, 0.003 mg/mL uygulama grubunda (F1) 15.27, 0.03 mg/mL uygulama grubunda (F2) 25.44 ve 0.3 mg/mL uygulama grubunda (F3) ise 11.63 olarak bulundu (Çizelge 4. 14).

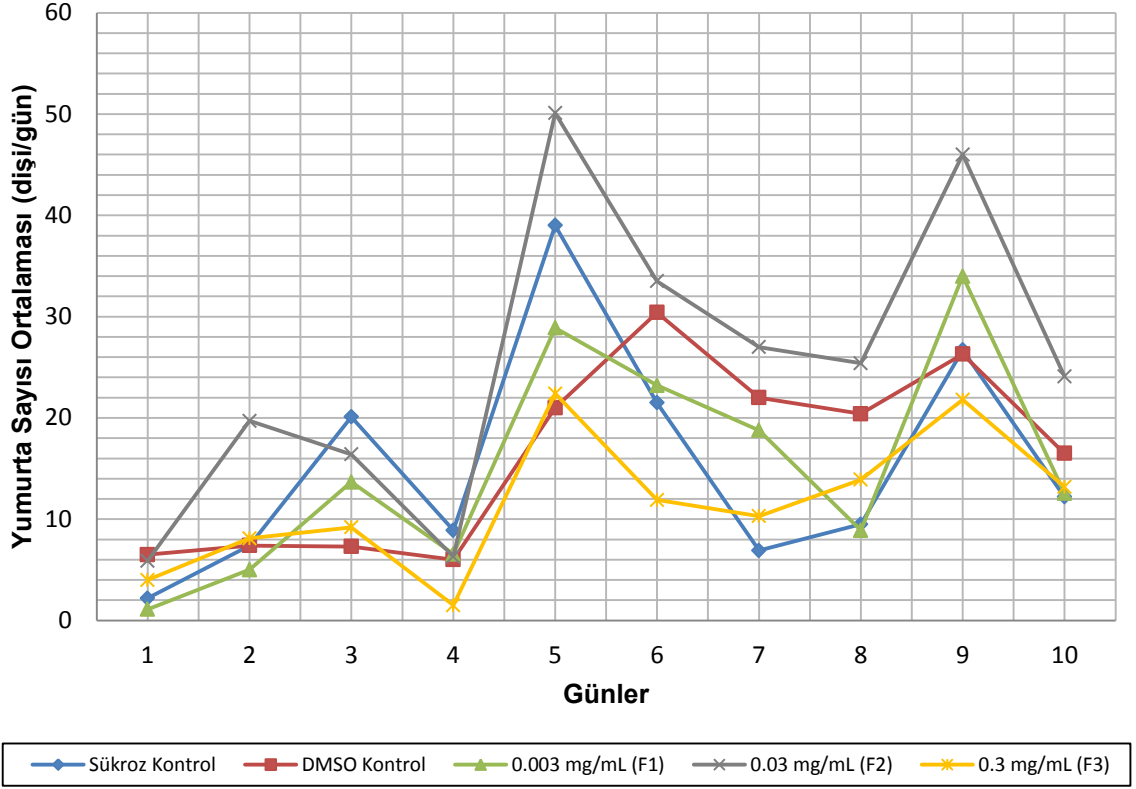
Çizelge 4. 14. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.

Grup	Dişi Sa- yısı	Yumurta Sayısı	Günlük Ortalama Yumurta Sayısı ± S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamli farklar)	
(1) Sükroz Kontrol	10	1544	15,44 ± 2,21	22,150		
(2) DMSO Kontrol	10	1638	16,38 ± 2,19	21,935		
(3) 0.003 mg/mL (F1)	9	1374	15,27 ± 2,48	23,547	1-4*	2-4*
(4) 0.03 mg/mL (F2)	10	2544	25,44 ± 2,52	25,203		
(5) 0.3 mg/mL (F3)	10	1496	11,63 ± 1,49	14.957		

F: Fluoksetin hidroklorür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

* : p<0.05 seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 14 incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre günlük ortalama yumurta veriminde F1 ve F3'te azalma, F2'de ise artış gözlenmektedir. Tüm deneysel gruplar için dişi başına düşen günlük yumurta verimi ortalamasının zamana bağlı değişimi ise Şekil 4. 6'da görülmektedir.



Şekil 4. 6. Fluoksetin uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.

Tek yönlü varyans analizi sonuçları, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre F1 ve F3 uygulama gruplarındaki günlük yumurta verimi ortalamasındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ($p>0.05$), ancak F2 uygulama grubundaki artışın (%95 güven aralığında), istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0.05$).

Kontrol ve fluoksetin uygulama gruplarında ortalama yumurta veriminin 3 farklı dönemde benzer örüntüler gösterdiği Şekil 4. 6'da görülmektedir. Bu örüntülerdeki benzerliklere göre 10 günlük yumurta verimini 1. ve 4. günler (1. dönem), 5. ve 8. günler (2. dönem), 9. ve 10. günler (3. dönem) olarak ayırarak yapılan analizler sonucunda (%95 güven aralığında), kontrol gruplarına göre F2 uygulama grubundaki yumurta veriminde oluşan farkın 2. dönemde ortaya çıktığı saptanmıştır ($p<0.05$). İlk dönemde ve 3. dönemde ise yumurta verimleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4. 3. Sitalopramın *Drosophila melanogaster* Gelişimine ve Üremesine Etkileri

4. 3. 1. Sitalopramın Pupa Oluşumuna Etkisi

4. 3. 1. 1. Larvadan pupaya geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunun sitalopram uygulanan ve uygulanmayan larvalarından pupalaşanlar sayılarak larvadan pupaya geçiş yüzdeleri saptandı (Çizelge 4. 15). Sükroz kontrol grubunda larvaların %88'inin, dimetil sülfoksit (DMSO) kontrol grubunda %81'inin, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) %85'inin, 0.04 mg/mL uygulama grubunda (C2) %82'sinin, 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) ise %88'inin pupalaştığı saptandı.

Çizelge 4. 15. Larvadan pupaya geçiş oranlarının sitalopram uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Larva Sayısı	Pupa Sayısı	Pupalaşma Yüzdesi \pm S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	100	88	88 \pm 3,88	1,229
DMSO Kontrol	100	81	81 \pm 5,04	1,595
0.004 mg/mL (C1)	100	85	85 \pm 3,72	1,178
0.04 mg/mL (C2)	100	82	82 \pm 4,16	1,316
0.4 mg/mL (C3)	100	88	88 \pm 3,59	1,135

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Pupalaşan larva oranlarında sükroz kontrol grubuna göre C1 ve C2'de azalma olduğu, C3'ün ise sükroz kontrol grubu ile aynı olduğu gözlenmektedir. DMSO kontrol grubundaki pupalaşan larva sayısının ise C1, C2 ve C3'ten düşük olduğu görülmektedir (Çizelge 4. 15). Ancak, tek yönlü varyans analizinin sonuçları, pupalaşan larva sayısı açısından sitalopram uygulamasının etkisinin, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermektedir ($p>0.05$).

4. 3. 1. 2. Larvadan pupaya geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda larvadan pupaya geçiş sürelerine sitalopramın etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki larvalarda ortalama pupalaşma süresi 64.7 saat, DMSO kontrol grubunda 64.8 saat, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) 70.5 saat, 0.04 mg/mL uygulama grubunda (C2) 70.6

saat ve 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) 70.5 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 16). Ortalama pupalaşma sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 7'de görülmektedir.

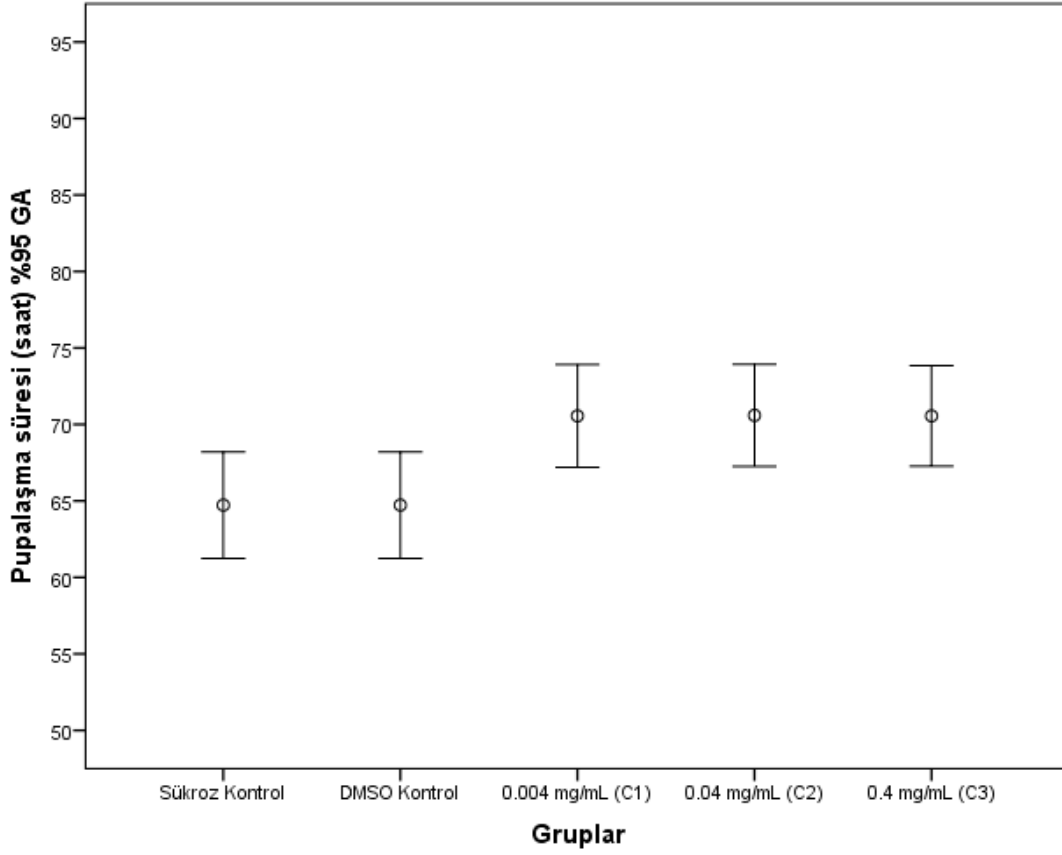
Çizelge 4. 16. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında ortalama pupalaşma süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

Grup	Ortalama Pupalaşma Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	64,7 \pm 1,76	0,008	1-3* 2-3*
(2) DMSO Kontrol	64,8 \pm 1,78		1-4* 2-4*
(3) 0.004 mg/mL (C1)	70,5 \pm 1,70		1-5* 2-5*
(4) 0.04 mg/mL (C2)	70,6 \pm 1,69		
(5) 0.4 mg/mL (C3)	70,5 \pm 1,67		

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata

* : $p < 0.05$ seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 16'daki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama pupalaşma sürelerinin tüm uygulama gruplarında uzadığı gözlenmektedir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama pupalaşma süresindeki bu uzamaların, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).



Şekil 4. 7. Ortalama pupalaşma sürelerinin sükröz kontrol, DMSO kontrol, C1, C2 ve C3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 3. 2. Sitalopramın Erginleşmeye Etkisi

4. 3. 2. 1. Pupadan ergine geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in sitalopram uygulanan ve uygulanmayan gruplarında, pupadan ergine geçiş yüzdeleri saptandı. Çizelge 4. 17'de görüldüğü gibi, sükröz kontrol grubunda pupaların %94.9'unun, DMSO kontrol grubunda %91.3'ünün, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) %87.5'inin, 0.04 mg/mL uygulama grubunda (C2) %95.2'sinin ve 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) %86.3'ünün erginleştiği belirlendi.

Çizelge 4. 17. Pupadan ergine geçiş oranlarının sitalopram uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Pupa Sayısı	Ergin Sayısı	Erginleşme Yüzdesi \pm S.H.	S.S.
Sükroz Kontrol	88	83	94,9 \pm 2,26	7,156
DMSO Kontrol	81	75	91,3 \pm 4,94	15,649
0.004 mg/mL (C1)	85	74	87,5 \pm 4,87	15,422
0.04 mg/mL (C2)	82	78	95,2 \pm 2,57	8,121
0.4 mg/mL (C3)	88	76	86,3 \pm 3,80	12,028

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 17'deki veriler incelendiğinde, erginleşen pupa oranında kontrole göre tüm gruplarda azalma, DMSO kontrol grubuna göre ise C1 ve C3'te azalma, C2'de artma gözlenmektedir. Ancak bu azalış ve artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, %95 güven aralığında, erginleşen pupa sayısının sitalopram uygulamasından etkilenmediği görülmektedir ($p>0.05$).

4. 3. 2. 2. Pupadan ergine geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl tip Canton-S soyunda pupadan ergine geçiş sürelerine sitalopramın etkisini araştırmak amacıyla, 4'er saatlik aralıklarla yapılan sayımların sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan sayımlar sonucunda, sükroz kontrol grubundaki pupalarda ortalama erginleşme süresi 70.5 saat, DMSO kontrol grubunda 70.7 saat, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) 75.6 saat, 0.04 mg/mL uygulama grubunda (C2) 75.2 saat ve 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) 77 saat olarak saptandı (Çizelge 4. 18). Ortalama erginleşme sürelerinin uygulama gruplarına göre değişimi Şekil 4. 8'de görülmektedir.

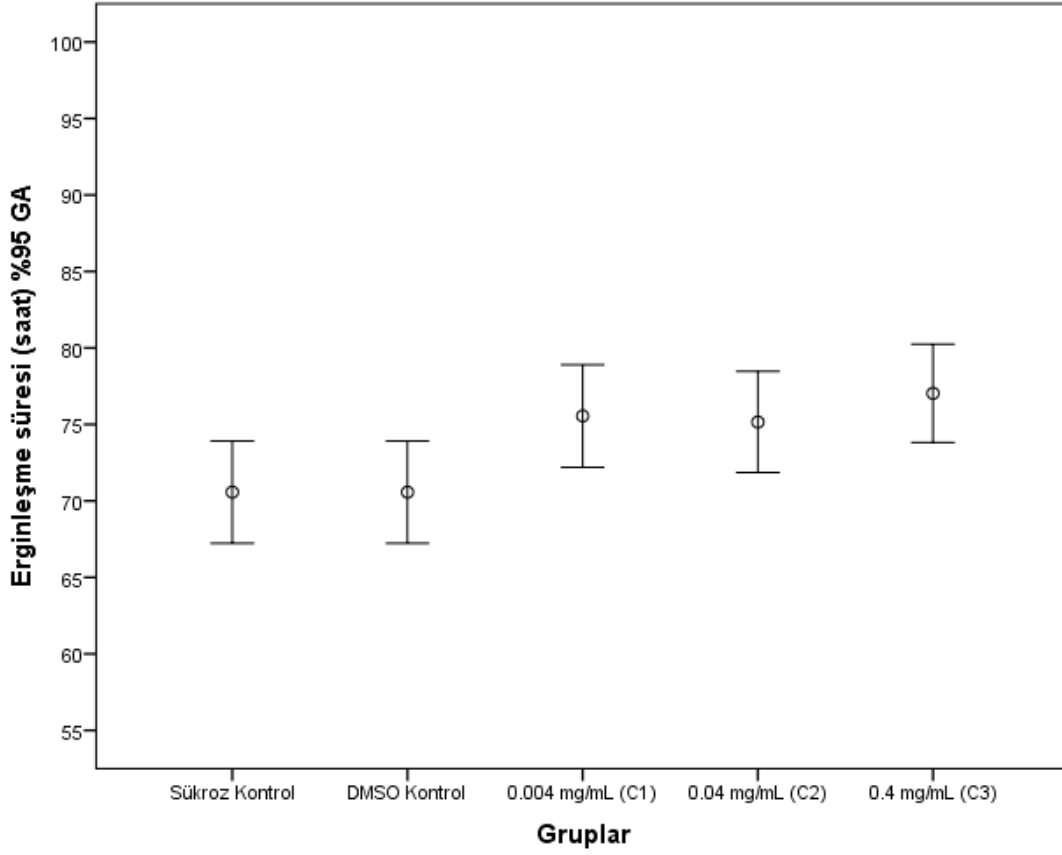
Çizelge 4. 18. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında ortalama erginleşme süreleri ve varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

Grup	Ortalama Erginleşme Süresi (saat) \pm S.H.	Önem (p)	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
(1) Sükroz Kontrol	70,5 \pm 1,69	0,011	1-3* 2-3* 1-5* 2-5*
(2) DMSO Kontrol	70,7 \pm 1,70		
(3) 0.004 mg/mL (C1)	75,6 \pm 1,70		
(4) 0.04 mg/mL (C2)	75,2 \pm 1,67		
(5) 0.4 mg/mL (C3)	77,0 \pm 1,63		

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata

* : $p < 0.05$ seviyede anlamlı.

Çizelge 4. 18'deki veriler incelendiğinde, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre ortalama erginleşme sürelerinin tüm uygulama gruplarında uzadığı gözlenmektedir. Ancak, tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama erginleşme süresindeki bu uzamaların C1 ve C3 uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$), C2 uygulama grubunda ise anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).



Şekil 4. 8. Ortalama erginleşme sürelerinin sükröz kontrol, DMSO kontrol, C1, C2 ve C3 uygulama gruplarına göre değişimi.

4. 3. 3. Sitalopramın Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına ve Eşey Oranına Etkisi

Sitalopramın *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunda günlük ortalama yavru döl sayısına ve eşey oranına etkisini saptamak için, kontrol ve sitalopram uygulama gruplarından erginleşen, gelişim dönemi izlenmesi deneyi ürünü virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler her tüpte 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraza alındı. Herhangi bir grupta ilk pupa gözleendiğinde tüm gruplarda erginler tüplerden uzaklaştırıldı. 10 gün boyunca 24 saat ara ile dişi, erkek ve toplam birey sayımları yapıldı ve kaydedildi. Uygulama gruplarının ortalama yavru döl sayıları, sükröz kontrol ve DMSO kontrol gruplarındaki ortalama yavru döl sayıları ile karşılaştırıldı.

Günlük ortalama yavru döl sayısı sükröz kontrol grubunda 5.79, DMSO kontrol grubunda 5.38, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) 6.64, 0.04 mg/mL

uygulama grubunda (C2) 7.23 ve 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) 5.98 olarak belirlendi (Çizelge 4. 19).

Çizelge 4. 19. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yavru döl sayısı.

Grup	Dişi Sayısı	Yavru Döl Sayısı	Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısı \pm S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	9	521	5,79 \pm 0,97	9,191	
DMSO Kontrol	8	430	5,38 \pm 0,73	6,507	
0.004 mg/mL (C1)	9	598	6,64 \pm 1,03	9,762	
0.04 mg/mL (C2)	10	723	7,23 \pm 0,75	7,476	
0.4 mg/mL (C3)	10	598	5,98 \pm 0,88	8,776	

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 19'da görüldüğü gibi, tüm uygulama gruplarında sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre günlük ortalama yavru döl sayılarında artma gözlenmiştir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), günlük ortalama yavru döl sayılarının uygulanan sitalopram dozlarından etkilenmediği saptandı.

Yavru döl sayımı sırasında dişi ve erkek sayıları ayrı ayrı kaydedildi ve sitalopramın eşey oranı üzerine etkisi araştırıldı. Yapılan khi-kare testi sonucunda (%95 güven aralığında), sitalopramın *Drosophila melanogaster* Canton-S soyunda eşey oranı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı belirlendi (Çizelge 4. 20).

Çizelge 4. 20. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında eşey oranları.

Grup	Dişi Yavru Döl Sayısı	Erkek Yavru Döl Sayısı	Eşey Oranı	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	254	267	0,95	
DMSO Kontrol	218	212	1,03	
0.004 mg/mL (C1)	297	301	0,99	
0.04 mg/mL (C2)	363	360	1,01	
0.4 mg/mL (C3)	298	300	0,99	

C: Sitalopram hidrobromür

4. 3. 4. Sitalopramın Günlük Yumurta Verimine Etkisi

Sitalopramın *D. melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunda günlük yumurta verimine etkisini saptamak için, gelişim dönemlerinin izlenmesi deneyinde sükroz kontrol, DMSO kontrol, 0.01 mM, 0.1 mM ve 1 mM sitalopram uygulama gruplarından erginleşen virjin dişiler kullanıldı. Bu dişiler ile Canton-S laboratuvar stoğundan toplanan uygulama görmemiş aynı yaştaki erkekler 250 mL'lik kültür şişelerinde, her şişede 1 ♀ x 3 ♂ olacak şekilde çapraz alındı. Tüm gruplar, 25±1°C, %40-60 bağıl nem ve 12 saat gece gündüz devinimi koşullarına sahip kültür odasına alınarak 24 saat aralıklarla 10 gün yumurta sayımı yapıldı.

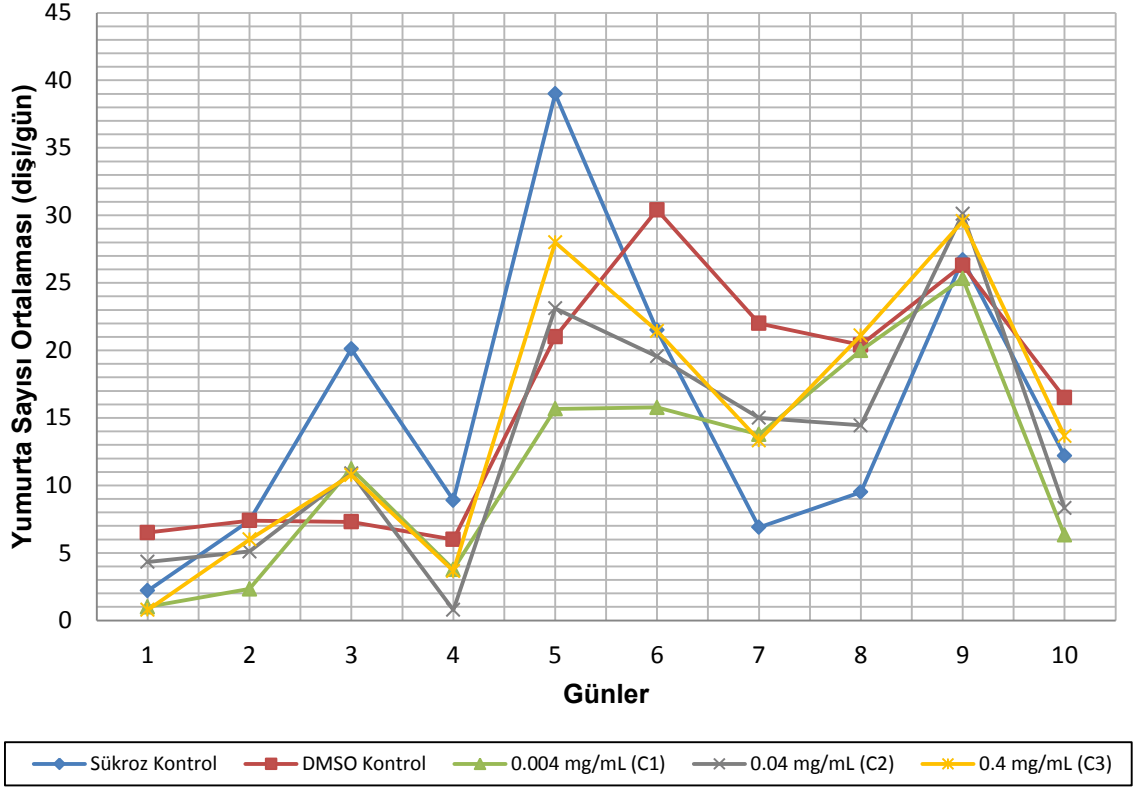
Yapılan sayımlar sonucunda günlük ortalama yumurta sayısı sükroz kontrol grubunda 15.44, DMSO kontrol grubunda 16.38, 0.004 mg/mL uygulama grubunda (C1) 11.52, 0.04 mg/mL uygulama grubunda (C2) 13.16 ve 0.4 mg/mL uygulama grubunda (C3) ise 14.83 olarak bulundu (Çizelge 4. 21).

Çizelge 4. 21. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük ortalama yumurta verimi.

Grup	Dişi Sayısı	Yumurta Sayısı	Günlük Ortalama Yumurta Sayısı \pm S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar)
Sükroz Kontrol	10	1544	15,44 \pm 2,21	22,150	
DMSO Kontrol	10	1638	16,38 \pm 2,19	21,935	
0.004 mg/mL (C1)	9	1037	11,52 \pm 2,09	19,884	
0.04 mg/mL (C2)	9	1185	13,16 \pm 1,60	15,212	
0.4 mg/mL (C3)	9	1335	14,83 \pm 2,12	20,119	

C: Sitalopram hidrobromür, S.H.: Standart Hata, S.S.: Standart Sapma

Çizelge 4. 21 incelendiğinde, tüm uygulama gruplarında günlük ortalama yumurta veriminde sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre azalma olduğu görülmektedir. Tüm deneysel gruplar için dişi başına düşen günlük yumurta verimi ortalamasının zamana bağlı değişimi ise Şekil 4. 9'da görülmektedir.



Şekil 4. 9. Sitalopram uygulama ve kontrol gruplarında günlük yumurta veriminin zamana bağlı değişimi.

Tek yönlü varyans analizi sonuçları, sükroz kontrol ve DMSO kontrol gruplarına göre tüm uygulama gruplarındaki günlük yumurta verimindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ortaya koymuştur ($p>0.05$). Buna göre (%95 güven aralığında), günlük yumurta verimi ortalamalarının uygulanan sitalopram dozlarından etkilenmediği saptandı.

Kontrol ve sitalopram uygulama gruplarında ortalama yumurta veriminin 3 farklı dönemde benzer örüntüler gösterdiği Şekil 4. 9'da görülmektedir. Bu örüntülerdeki benzerliklere göre 10 günlük yumurta verimini 1. ve 4. günler (1. dönem), 5. ve 8. günler (2. dönem), 9. ve 10. günler (3. dönem) olarak ayırarak yapılan analizler sonucunda (%95 güven aralığında), sitalopram uygulamalarının kontrol gruplarına göre 3 dönemde de anlamlı bir etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

4. 4. İncelenen Etken Maddelerin *Drosophila melanogaster* Gelişimine ve Üremesine Etkilerinin Birbirleriyle Karşılaştırılması

Drosophila melanogaster yabanıl tip Canton-S soyunda pupalaşma süreleri ve oranları, erginleşme süreleri ve oranları, günlük ortalama yavru döl sayısı ve günlük ortalama yumurta verimi üzerine etkileri incelenen etken maddelerin aynı konsantrasyonları arasında karşılaştırma yapılması amacıyla üç deney grubunda elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi ile incelendi.

4. 4. 1. Pupalaşma Oranları ve Sürelerine Etkiler

Sertralin, fluoksetin ve sitalopramın larvadan pupaya geçiş oranlarına ve geçiş sürelerine etkileri uygulanan her konsantrasyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Çizelge 4. 22 ve 4. 23 incelendiğinde, ortalama pupalaşma oranlarına ve ortalama pupalaşma sürelerine tüm maddelerin benzer şekilde etki yaptığı görülmektedir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, %95 güven aralığında, aynı konsantrasyonlarda uygulanan maddeler arasında pupalaşma oranları ve sürelerine etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4. 22. Tüm konsantrasyonlar için ortalama pupalaşma oranlarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).

	Madde	Larva Sayısı	Pupasyon oranı \pm S.H.	F	Önem (p)
0.01 mM	Sertralin (S1)	100	94 \pm 2,66	3,240	0,055
	Fluoksetin (F1)	100	82 \pm 3,88		
	Sitalopram (C1)	100	85 \pm 3,73		
0.1 mM	Sertralin (S2)	100	87 \pm 3,67	1,355	0,275
	Fluoksetin (F2)	100	77 \pm 4,95		
	Sitalopram (C2)	100	82 \pm 4,16		
1 mM	Sertralin (S3)	100	85 \pm 3,73	2,085	0,144
	Fluoksetin (F3)	100	76 \pm 5,41		
	Sitalopram (C3)	100	88 \pm 3,59		

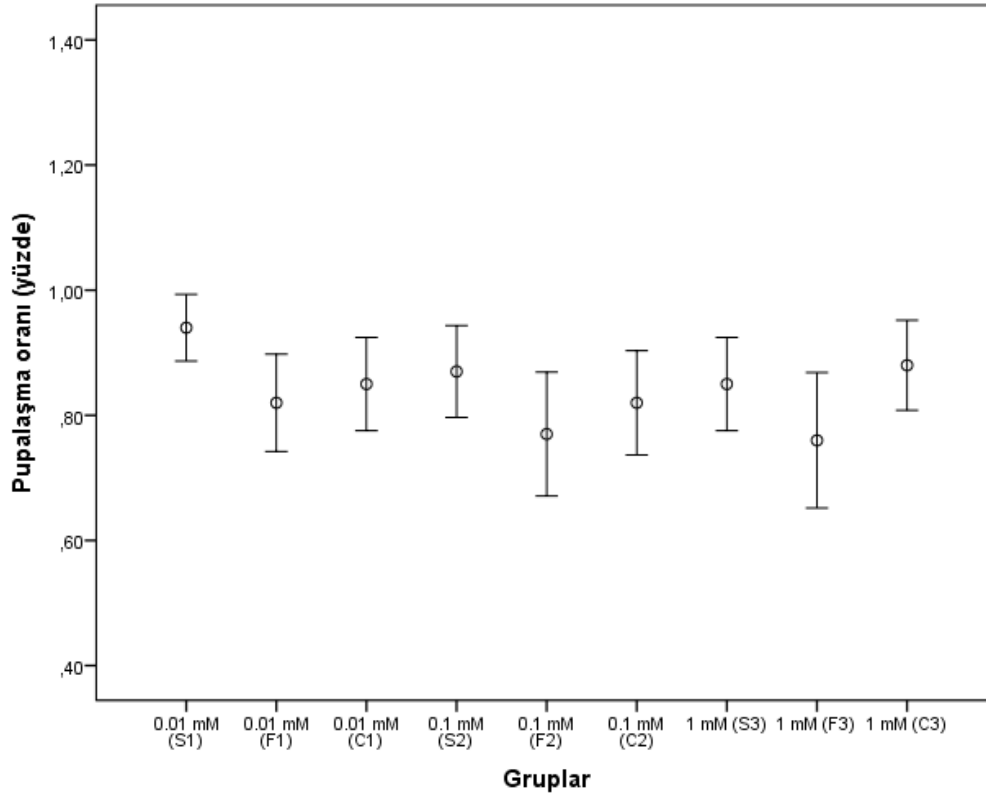
S.H.: Standart Hata, $p<0.05$

Çizelge 4. 23. Tüm konsantrasyonlar için ortalama pupalaşma sürelerinin varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

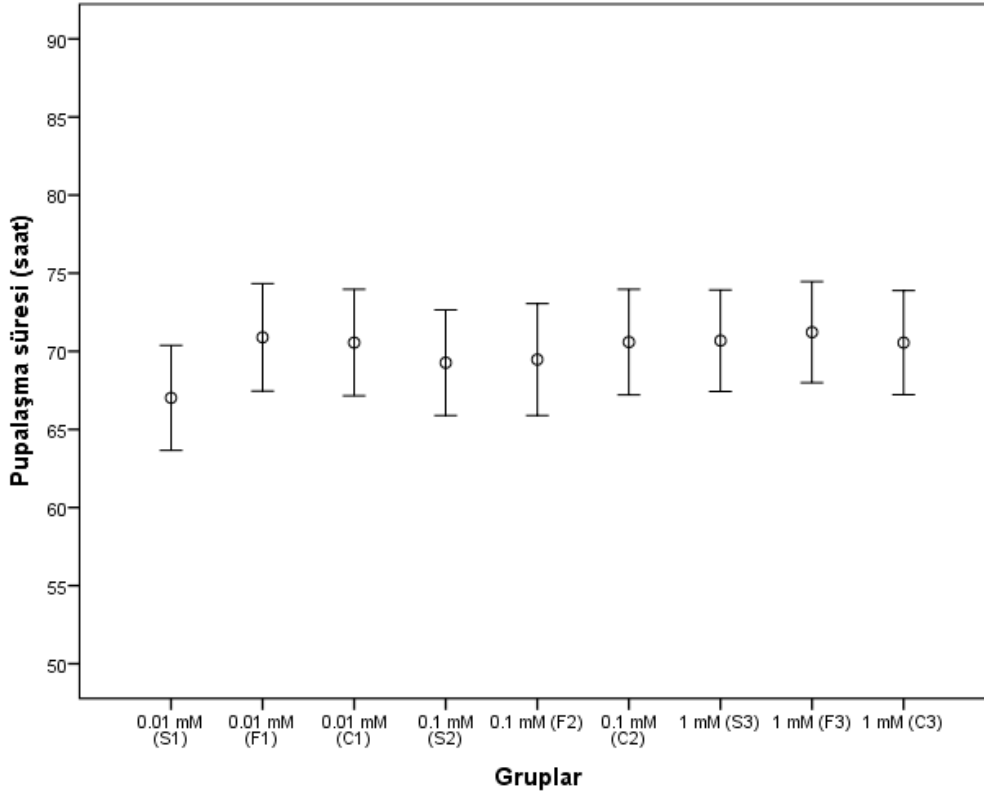
	Madde	Ortalama Pupalaşma Süresi \pm S.H.	F	Önem (p)
0.01 mM	Sertralin (S1)	67,0 \pm 1,68	1,678	0,188
	Fluoksetin (F1)	70,9 \pm 1,72		
	Sitalopram (C1)	70,5 \pm 1,70		
0.1 mM	Sertralin (S2)	69,3 \pm 1,69	0,172	0,842
	Fluoksetin (F2)	69,5 \pm 1,79		
	Sitalopram (C2)	70,6 \pm 1,69		
1 mM	Sertralin (S3)	70,7 \pm 1,62	0,046	0,955
	Fluoksetin (F3)	71,2 \pm 1,62		
	Sitalopram (C3)	70,5 \pm 1,67		

S.H.: Standart Hata, $p < 0.05$

Tüm uygulama gruplarında pupalaşma yüzdelerinin ortalamalarının değişimi Şekil 4. 10'da, pupalaşma sürelerinin ortalamalarının değişimi ise Şekil 4. 11'de görülmektedir.



Şekil 4. 10. Tüm uygulama gruplarında ortalama pupalaşma yüzdelerinin dağılımı.



Şekil 4. 11. Tüm uygulama gruplarında ortalama pupalaşma sürelerinin dağılımı.

4. 4. 2. Erginleşme Oranları ve Sürelerine Etkiler

Sertralin, fluoksetin ve sitalopramın pupadan ergine geçiş oranlarına ve geçiş sürelerine etkileri uygulanan her konsantrasyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Çizelge 4. 24 incelendiğinde, 0.01 mM ve 1 mM uygulama gruplarında ortalama erginleşme oranlarına tüm maddelerin benzer şekilde etki yaptığı görülmektedir. Ancak, 0.1 mM fluoksetin uygulama grubunda ortalama erginleşme oranlarının diğer 0.1 mM uygulama gruplarına göre azaldığı gözlenmektedir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, ortalama erginleşme oranlarına 0.1 mM fluoksetin uygulamasının bu etkisinin (%95 güven aralığında), sertralin ve sitalopram uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çizelge 4. 24. Tüm konsantrasyonlar için ortalama erginleşme oranlarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

	Madde	Pupa Sayısı	Ortalama erginleşme oranı \pm S.H.	F	Önem (p)
0.01 mM	Sertralin (S1)	94	95,6 \pm 1,80	1,910	0,168
	Fluoksetin (F1)	82	94,9 \pm 2,14		
	Sitalopram (C1)	85	87,5 \pm 4,87		
0.1 mM*	Sertralin (S2)	87	94,5 \pm 2,39	3,599	0,041
	Fluoksetin (F2)	77	86,4 \pm 2,76		
	Sitalopram (C2)	82	95,2 \pm 2,57		
1 mM	Sertralin (S3)	85	95,2 \pm 2,54	1,956	0,161
	Fluoksetin (F3)	76	93,4 \pm 3,61		
	Sitalopram (C3)	88	86,3 \pm 3,80		

S.H.: Standart Hata

* $p < 0.05$ seviyede anlamlı.

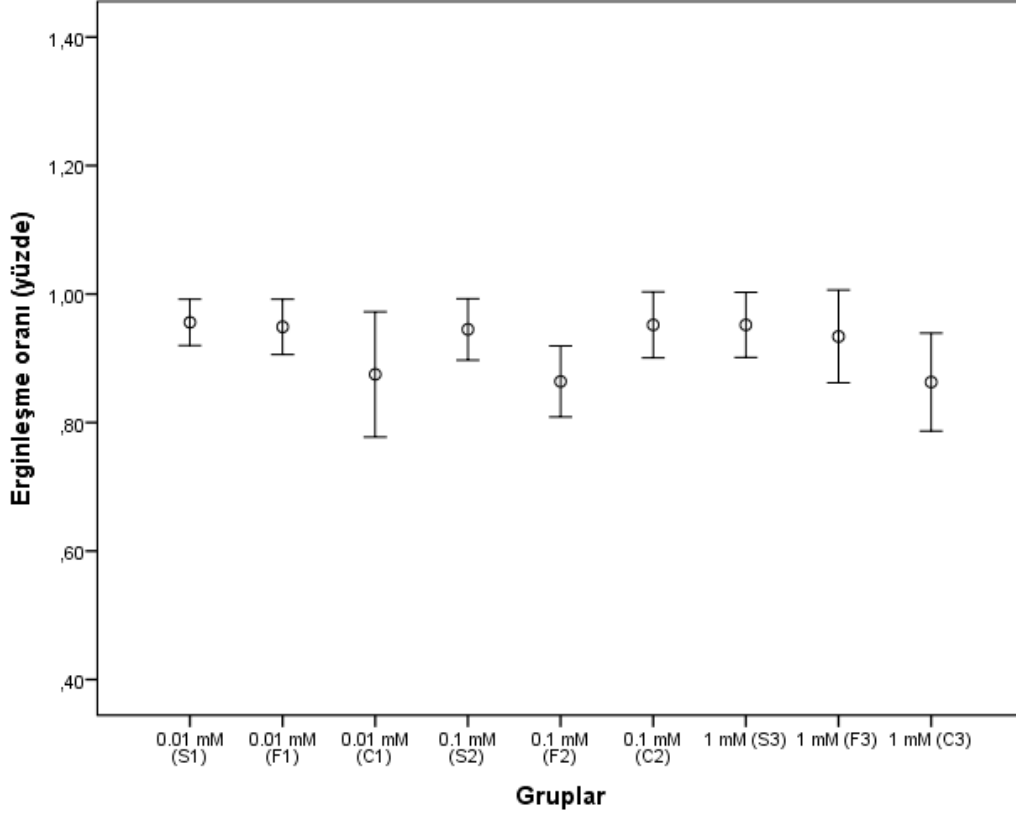
Çizelge 4. 25 incelendiğinde, ortalama erginleşme sürelerine tüm maddelerin benzer şekilde etki yaptığı görülmektedir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre, %95 güven aralığında, aynı konsantrasyonlarda uygulanan maddeler arasında erginleşme sürelerine etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0.05$).

Çizelge 4. 25. Tüm konsantrasyonlar için ortalama erginleşme sürelerinin varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

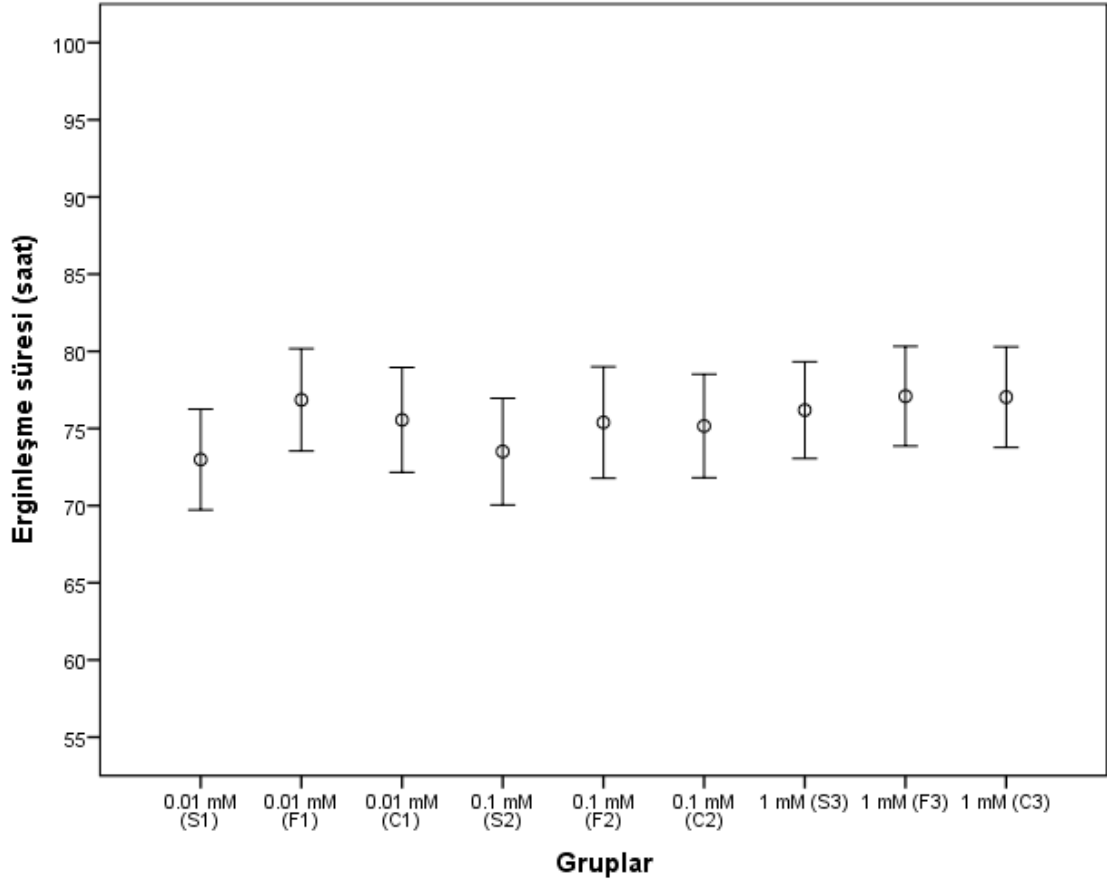
	Madde	Ortalama Erginleşme Süresi \pm S.H.	F	Önem (p)
0.01 mM	Sertralin (S1)	72,9 \pm 1,63	1,495	0,225
	Fluoksetin (F1)	76,9 \pm 1,66		
	Sitalopram (C1)	75,6 \pm 1,70		
0.1 mM	Sertralin (S2)	73,5 \pm 1,73	0,362	0,697
	Fluoksetin (F2)	75,4 \pm 1,80		
	Sitalopram (C2)	75,2 \pm 1,67		
1 mM	Sertralin (S3)	76,2 \pm 1,57	0,102	0,903
	Fluoksetin (F3)	77,1 \pm 1,61		
	Sitalopram (C3)	77,0 \pm 1,63		

S.H.: Standart Hata

Tüm uygulama gruplarında erginleşme yüzdelerinin ortalamalarının değişimi Şekil 4. 12'de, erginleşme sürelerinin ortalamalarının değişimi ise Şekil 4. 13'de görülmektedir.



Şekil 4. 12. Tüm uygulama gruplarında ortalama erginleşme yüzdelerinin dağılımı.



Şekil 4. 13. Tüm uygulama gruplarında ortalama erginleşme sürelerinin dağılımı.

4. 4. 3. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısına Etkiler

Drosophila melanogaster yabanıl tip Canton-S soyu dişilerin günlük ortalama yavru döl sayısına sertralin, fluoksetin ve sitalopramın etkileri, uygulanan her konsantrasyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı.

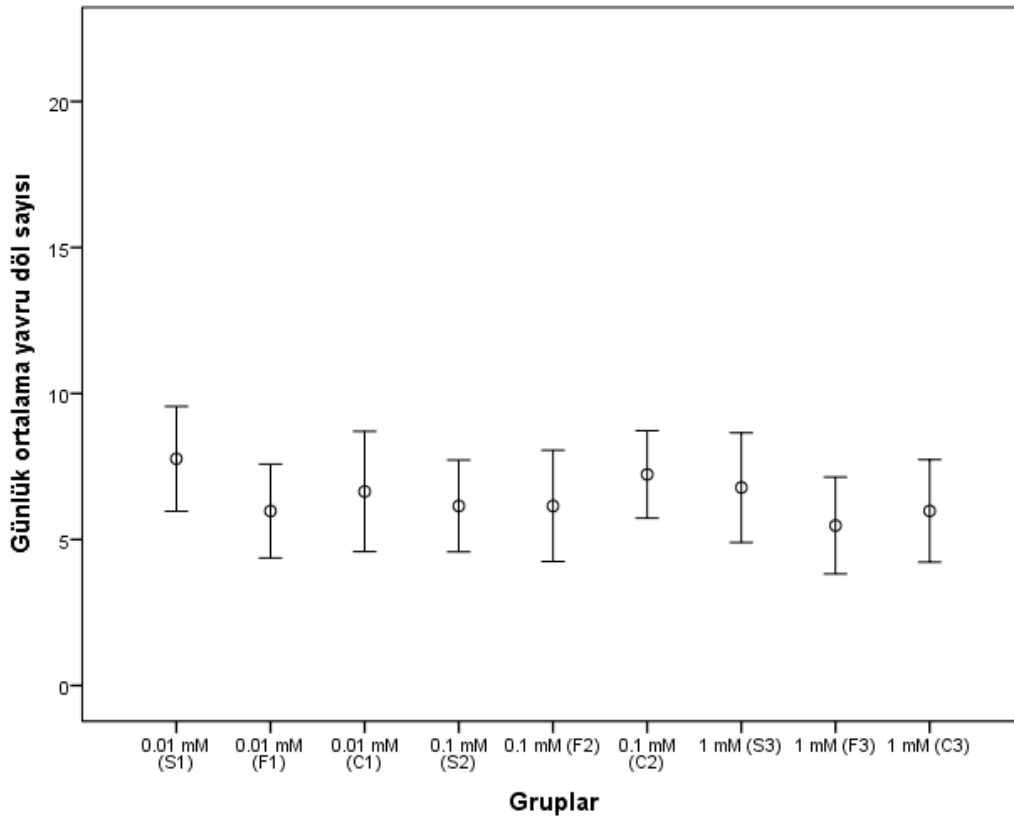
Çizelge 4. 26 incelendiğinde, günlük ortalama yavru döl sayılarının tüm uygulama gruplarında yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre (%95 güven aralığında), aynı konsantrasyonlarda uygulanan maddeler arasında ortalama yavru döl sayılarına etkileri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Çizelge 4. 26. Tüm konsantrasyonlar için günlük ortalama yavru döl sayılarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p < 0.05$).

	Madde	Ortalama Yavru Döl Sayısı \pm S.H.	F	Önem
0.01 mM	Sertralin (S1)	7,77 \pm 0,90	0,977	0,378
	Fluoksetin (F1)	5,98 \pm 0,80		
	Sitalopram (C1)	6,64 \pm 1,03		
0.1 mM	Sertralin (S2)	6,15 \pm 0,79	0,559	0,572
	Fluoksetin (F2)	6,15 \pm 0,95		
	Sitalopram (C2)	7,23 \pm 0,75		
1 mM	Sertralin (S3)	6,40 \pm 0,94	0,552	0,576
	Fluoksetin (F3)	5,48 \pm 0,83		
	Sitalopram (C3)	5,98 \pm 0,88		

S.H.: Standart Hata

Tüm uygulama gruplarında günlük yavru döl sayısı ortalamalarının değişimi Şekil 4. 14'te görülmektedir.



Şekil 4. 14. Tüm uygulama gruplarında günlük ortalama yavru döl sayılarının dağılımı.

4. 4. 4. Günlük Ortalama Yumurta Verimine Etkiler

Drosophila melanogaster yabanıl tip Canton-S soyu dişilerin günlük ortalama yumurta verimine sertralin, fluoksetin ve sitalopramın etkileri, uygulanan her konsantrasyon için ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Çizelge 4. 27 incelendiğinde, günlük ortalama yumurta veriminin sertralinin tüm konsantrasyonlarında diğer uygulama gruplarına göre yüksek çıktığı görülmektedir. Sitalopram uygulama gruplarının ortalama yumurta sayılarının ise, 0.01 mM ve 0.1 mM uygulama gruplarında diğer uygulama gruplarına göre daha düşük çıktığı gözlenmiştir. Tek yönlü varyans analizi sonuçları, uygulama gruplarının ortalama yumurta verimleri arasındaki bu farkların tüm konsantrasyonlar için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir ($p<0.05$).

Çizelge 4. 27. Tüm konsantrasyonlar için günlük ortalama yumurta sayılarının varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$).

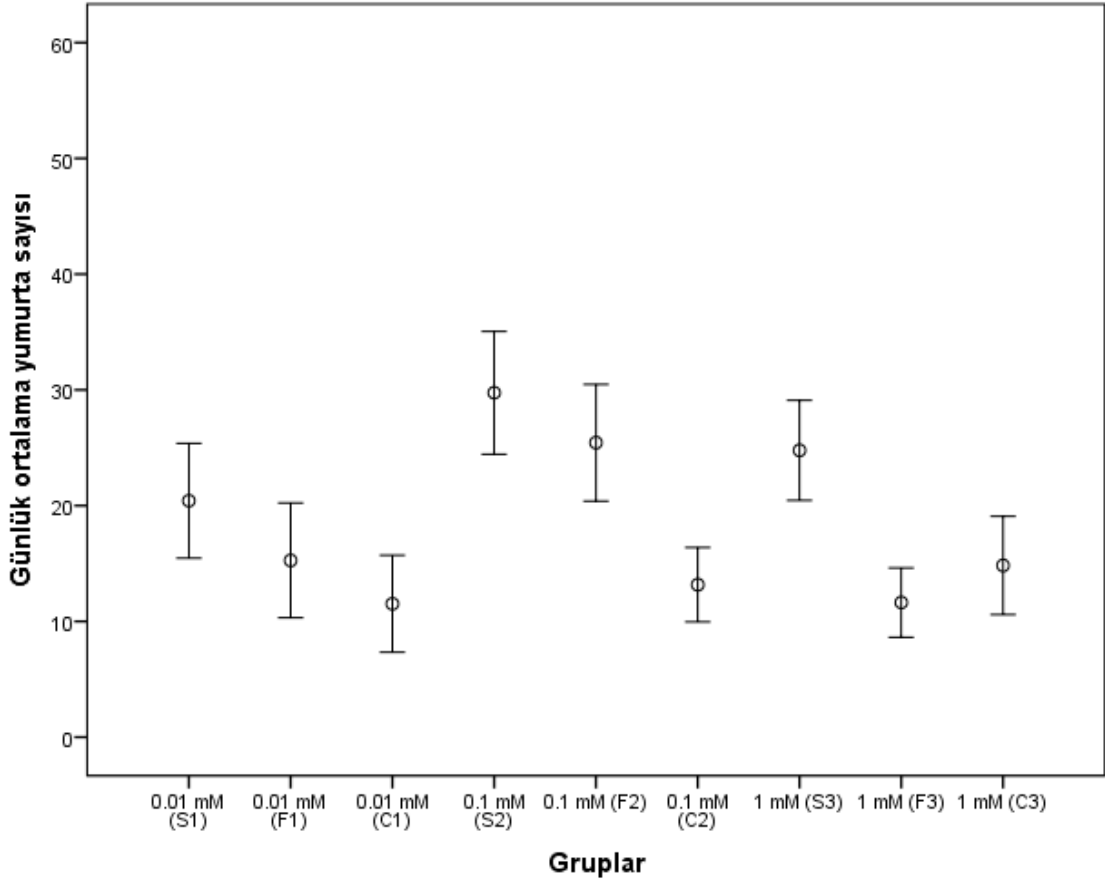
	Madde	Günlük Ortalama Yumurta Sayısı \pm S.H.	F	Önem (p)	
0.01 mM*	Sertralin (S1)	20,42 \pm 2,48	3,581	0,029	S1-C1*
	Fluoksetin (F1)	15,27 \pm 2,48			
	Sitalopram (C1)	11,52 \pm 2,09			
0.1 mM*	Sertralin (S2)	29,75 \pm 2,65	13,275	0,000	S2-C2* F2-C2*
	Fluoksetin (F2)	25,44 \pm 2,52			
	Sitalopram (C2)	13,16 \pm 1,60			
1 mM*	Sertralin (S3)	24,78 \pm 2,16	12,673	0,000	S3-F3* S3-C3*
	Fluoksetin (F3)	11,63 \pm 1,49			
	Sitalopram (C3)	14,83 \pm 2,12			

S.H.: Standart Hata

* $p<0.05$ seviyede anlamlı.

Varyans analizi sonuçlarına göre, 0.01 mM sitalopram uygulama grubunda (C1) günlük ortalama yumurta veriminin, 0.01 mM sertralin uygulama grubuna (S1) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı ($p<0.05$); 0.1 mM sitalopram uygulama grubunda (C2) günlük ortalama yumurta veriminin ise, S2 ve F2 uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Yine aynı test sonuçları, 1 mM sertralin uygulama

grubundaki (S3) günlük ortalama yumurta veriminin, F3 ve C3 uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını göstermiştir ($p < 0.05$). Tüm uygulama gruplarında günlük yumurta sayısı ortalamalarının değişimi Şekil 4.15'te görülmektedir.



Şekil 4. 15. Tüm uygulama gruplarında günlük ortalama yumurta sayılarının dağılımı.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Son yıllardaki raporlar, sentetik olarak üretilen gıda katkı maddeleri, gıda boyaları, kozmetikler ve farmasötik bileşikler gibi birçok kimyasalın canlılarda gelişim ve üreme fonksiyonlarında bozukluklar meydana getirebileceğini ortaya koymaktadır. Farmasötik bileşikler, özellikle ilaç ve etken maddeleri kapsar ve birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılır.

Seçici serotonin gerialım inhibitörleri bu etken maddelerin en bilinenleri arasındadır. Bu maddelerin metabolizma üzerine olası etkilerini tespit etmek için yapılan çalışmalar özellikle insanlarda hastaların gözlenmesi ve fare, rat gibi memeliler üzerine yoğunlaşmıştır. Örneğin, bu maddelerin insanlardaki etkisi, bu maddeyi kullanmış veya maruz kalmış kişilerin kanları veya çeşitli dokularından alınan örnekler incelenerek belirlenmektedir. Ancak bu maddelerin varsa zararlı etkileri bu hastalarda başlamış olacaktır. Bu etken maddelerin deneylere daha kısa zamanda ve daha kolay cevap verebilen omurgasız canlılar üzerine etki mekanizmaları son zamanlarda çalışılmaya başlamıştır. Bu çalışmalar özellikle sucul omurgasızlar üzerine yoğunlaşmıştır. Bunun sebebi, son yıllarda özellikle evsel atıkların sucul ortama kontrolsüz yayılımıyla, bu maddelerin sucul ortamlarda önemli konsantrasyonlarda artması olarak açıklanabilir [81]. Ancak sucul omurgasızlar, omurgasız gruplarının tamamını temsil etme konusunda yetersiz olabilir [9]. Oysa ki, bu çalışmada kullandığımız *Drosophila melanogaster* karasal bir omurgasız olmasının yanı sıra, genetik, fizyolojik ve nörobiyolojik açıdan insanlara olan benzerliği sebebiyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, 1990'lı yılların başından itibaren kullanımı giderek artan seçici serotonin gerialım inhibitörleri sertralin, fluoksetin ve sitalopramın *Drosophila melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunun gelişim ve üreme fonksiyonları üzerine etkileri, larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş yüzdesi ve süresi, yavru döl sayısı, eşey oranı ve yumurta verimi gibi özellikler incelenerek araştırılmıştır. Deneylerde, *Drosophila melanogaster* yabanıl tip Canton-S soyunun gelişim ve üreme fonksiyonlarını etkileyebilecek iç ve dış etkenler sabit tutulmuştur. Bulguların analizine başlamadan önce, sükröz kontrol ve dimetil sülfoksit (DMSO) kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamasına dikkat edilmiş ve yorumlamalar buna göre yapılmıştır. Sonuçta elde edilen bilgiler ışığında,

uygulanan maddelerin bulguları arasındaki farklılıkların bu maddelerin etkisi sonucu ortaya çıktığı yorumu getirilebilir.

Sertralin, uygulama konsantrasyonlarının hiçbirinde larvadan pupaya ve pupadan ergine geçiş yüzdeleri ve pupadan ergine geçiş süreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farka neden olmazken, sadece 0.3 mg/mL sertralin uygulamasının, larvadan pupaya gelişim sürelerinde anlamlı bir uzamaya, yani gelişimsel bir gecikmeye sebep olduğu saptanmıştır.

Yapılan araştırmalar sonucunda sertralinin omurgasızların gelişim parametreleri üzerine olumsuz etkileri olabileceği saptanmıştır. Örneğin, sertralinin sucul omurgasızlar üzerine gelişimsel etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, uygulanan sertralin konsantrasyonlarındaki kademeli artışın *Daphnia magna*'da yavru döl sayısında azalmaya, *Pseudokirchneriella subcapitata*'da gelişimsel gecikmeye ve *Oncorhynchus mykiss*'de mortaliteye neden olduğu belirlenmiştir [82]. Bizim çalışmamızda sertralinin sadece 0.3 mg/mL dozda *D. melanogaster*'in larval gelişimini geciktirdiği gözlemlendi. Larval gelişimdeki gecikmeler imajinal diskleri etkileyebilir ve birçok morfolojik ve fizyolojik bozukluğa neden olabilir.

Fluoksetin uygulaması, *D. melanogaster*'de larvadan pupaya ve pupadan ergine gelişim yüzdeleri üzerinde anlamlı bir etkiye sebep olmazken, 0.003 mg/mL ve 0.3 mg/mL fluoksetin uygulaması, larvadan pupaya ve pupadan ergine gelişim sürelerinin anlamlı ölçüde uzamasına neden olmuştur.

Tatlısu midyesi olan *Elliptio complanata* ile yapılan bir çalışmada, fluoksetin uygulanan dişilerden gelişen larvalarda yaşayabilirliğin önemli miktarda azaldığı, erkeklerde ise zamansız sperm demeti (spermazeugmata) oluşumunu indükleyerek gelişimi olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır [83]. Fong [84], sucul omurgasızlar *Daphnia magna* ve *Potamopyrgus antipodarum* ile yaptığı benzer bir çalışmada, fluoksetinin 10 µg/L gibi düşük konsantrasyonlarda uygulamalarının bile bu canlıların gelişim süreleri üzerine geciktirici etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın bir başka çalışmada, fluoksetin uygulanan *P. antipodarum* erginlerinden gelişen F1 dölünde ise gelişimin hızlandığı rapor edilmiştir [85].

Bizim çalışmamızda, fluoksetinin 0.003 mg/mL ve 0.3 mg/mL uygulama gruplarında larvadan ergine gelişimsel bir gecikme gözlenmesine karşın, 0.03 mg/mL uygulama grubunda anlamlı bir gecikme gözlenmemesi, gözlenen etkinin

doza bağılı olmadığını gösterir. Ayrıca, düşük ve yüksek konsantrasyonlardaki fluoksetin uygulamalarının, larvadan ergine gelişim sürelerine yaptığı gecikme etkisinin benzer ölçüde olması da, fluoksetinin etkisinin doza bağılı olmadığını göstermektedir.

D. melanogaster'de larvadan pupaya gelişim süreleri, uygulanan tüm sitalopram konsantrasyonlarından etkilenmiş, pupalaşma sürelerinde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir uzama meydana gelmiştir. Pupadan ergine gelişim sürelerinde de, 0.004 mg/mL ve 0.4 mg/mL uygulama gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir uzama olduğu saptanmıştır. Larvadan pupaya ve pupadan ergine gelişim süreleri, tüm sitalopram uygulama gruplarında birbirine çok yakın değerlerde bulunmuştur. Sitalopram uygulama grupları arasında, gelişim süreleri açısından anlamlı bir fark bulunmaması, bu etkinin doza bağılı olmadığını gösterir. Gelişim süresine etkisi gözlenen sitalopramın, larvadan pupaya ve pupadan ergine gelişim yüzdelerinde herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, sucul organizmalar üzerine özellikle fluoksetinin etkilerini belirlemeye yönelik olsa da, çeşitli raporlar çevresel atıklarla bu ortamlara taşınan sitalopram konsantrasyonunun, fluoksetine ve diğer SSRI grubu etken maddelere göre 10 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur [86]. Buna rağmen, literatürde omurgasızların gelişim biyolojisine sitalopramın etkilerine yönelik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sertralin, fluoksetin ve sitalopram maddelerinin hiçbiri *D. melanogaster*'in günlük ortalama yavru döl sayısında ve yavru döl eşey oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye neden olmamıştır.

Sertralinin ortalama yavru döl sayısına etkisinin sucul omurgasız *Daphnia magna* kullanılarak incelendiği bir çalışmada, sadece yüksek konsantrasyonlarda yavru döl sayısında azalma olduğu, düşük konsantrasyonlarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin gözlenmediği rapor edilmiştir [82].

Günlük ortalama yumurta verimine etkiler incelendiğinde, sertralinin 0.03 mg/mL ve 0.3 mg/mL uygulama gruplarında, fluoksetinin 0.03 mg/mL uygulama grubunda yumurta veriminde anlamlı bir artışa neden olduğu belirlenmiştir. Sitalopramın ortalama günlük yumurta verimine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Fluoksetinin omurgasızlarda yumurta verimine etkilerinin tatlısu salyangozları kullanılarak incelendiği bir çalışmada, *Potamopyrgus antipodarum*'da 100 µg/L fluoksetin uygulamasının yumurta verimini azalttığı, 3.7 µg/L ve 11.1 µg/L uygulama gruplarında ise arttırdığı gözlenmiştir [85]. Daha önce Nentwig yaptığı benzer bir çalışmada [87], bu sonucu destekler nitelikte bulgulara ulaşmıştır. Péry ve arkadaşları [88], düşük dozlarda (10 µg/L) fluoksetin uygulamalarının *P. antipodarum*'da yumurta verimini artırıcı etkileri olduğunu saptamışlardır. Fluoksetinin yumurta verimine etkileri test edilen canlıya ve uygulanan dozlara göre değişiklik göstermekle birlikte, yapılan birçok çalışmada düşük dozlarda uygulandığında yumurta verimini arttırdığı, yüksek dozlarda ise azalttığı saptanmıştır. Fluoksetinin etkilerini araştıran çalışmalarda, Brooks ve arkadaşları [81], 56 µg/L ve 112 µg/L; Henry ve arkadaşları [89], 89 µg/L ve 447 µg/L fluoksetin uygulamalarının deniz kabuklusu *Ceriodaphnia dubia*'da yumurta verimini azalttığını ortaya koymuşlardır. Flaherty ve Dodson [90] ise, 36 µg/L fluoksetin uygulamasının *Daphnia magna*'da yumurta verimini arttırdığını belirlemişlerdir. Bir başka tatlısu salyangozu *Physella acuta*'da ise, 31.25 µg/L ve 62.5 µg/L fluoksetin uygulama gruplarında yumurta veriminin artış gösterdiği, 250 µg/L uygulama gruplarında ise azaldığı saptanmıştır [91]. Bizim deneylerimizde, sertralin ve fluoksetinin yumurta verimine belirlenen etkileri doza bağlı bulunmamıştır.

Aynı konsantrasyonda uygulanan maddeler arasında oluşabilecek etki farklarını araştırmak için, tüm veriler tek yönlü varyans analizi testi ile incelendiğinde, larvadan pupaya gelişim yüzdeleri ve süreleri ile pupadan ergine gelişim süreleri yönünden 0.1 mM uygulama gruplarında maddeler arasında anlamlı herhangi bir fark olmadığı görülmektedir. Buna karşın, 0.1 mM uygulama gruplarında pupadan ergine gelişim yüzdelerinde fluoksetin uygulama grubundaki azalmanın, sertralin ve sitalopram uygulama gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Günlük ortalama yumurta verimleri incelendiğinde, sitalopramın sertraline göre 0.01 mM uygulama grubunda yumurta verimini anlamlı bir şekilde azalttığı görülmektedir. Sitalopramın 0.1 mM uygulaması da, sertralin ve fluoksetin uygulama gruplarına göre yumurta veriminin anlamlı şekilde azalmasına neden olduğu saptanmıştır. Hem sitalopram, hem de fluoksetinin 1 mM uygulamasının

günlük ortalama yumurta verimlerinde, sertralin uygulama grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlara göre üç maddeden sitalopramın, diğer maddelere göre yumurta verimini anlamlı şekilde azalttığı, sertralinin ise herhangi bir etkisinin olmadığı anlaşılmaktadır.

Başarılı bir gelişim ve metamorfoz, birçok enzim, hormon ve bunların etkileşimi ile gerçekleşen kimyasal dengeler sistemine bağlıdır. Birçok omurgasızda olduğu gibi, dipterlerde de gelişim ve üremede meydana gelen değişimlerin büyük bir kısmı endokrin sistemdeki değişimlerden kaynaklanmaktadır. Böcek hormonlarının en geniş sınıfını oluşturan nörohormonlar, ektisteroid hormonların ve juvenil hormonların salgılanmasını düzenleyerek, gelişim ve üremenin birçok aşamasında rol oynarlar [2; 92].

Gelişimde rol oynayan en önemli nörohormonlardan biri olan serotonin (5-HT), sadece nöronlardaki elektriksel iletimi kontrol etmekle kalmaz, bütün organizma üzerinde dolaylı bir etki meydana getirir. Örneğin, ratlarda büyüme hormonunun salınım konsantrasyonlarında serotonin miktarının önemli değişimlere yol açtığı ve bu değişimin canlının tüm büyüme ve gelişim basamaklarını etkilediği belirlenmiştir [63]. İnsanlarda ise bu etki henüz tam olarak açıklanamamıştır. Serotoninin insan büyüme hormonu salınımını stimule ettiğini saptayan çalışmalara [64] karşın, hiçbir etkisi olmadığını iddia eden çalışmalar da vardır [65]. Omurgasızlarda da, örneğin *Crustacea*'da hiperglisemik hormon salınımının serotonin derişimlerinden etkilendiği saptanmıştır [66].

Böceklerde nöral gelişimin birçok evresinin serotonin derişimlerinden etkilendiği bilinmektedir. Örneğin, serotoninin sineklerde görsel duyarlılığı azalttığı ve bu etkileşimin nöral dokuların gelişimini olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır [93]. Omurgasızlarda nöroendokrin sistem serotoninine duyarlı olduğu için [94], serotonin seviyesindeki bu değişimler ergin öncesi gelişimi olumsuz etkileyebildiği gibi, bazı spesifik nöron bağlantılarını ve nörohormonları da farklı şekillerde etkileyebilir [95]. Bizim çalışmamızda da uygulanan antidepresan etken maddeleri serotonin seviyesini arttırmış ve buna bağlı olarak gelişimde gecikmeye sebep olduğu düşünülebilir.

SSRI grubu antidepresan etken maddelerinin serotonerjik sistem üzerine oluşturduğu etkiler insanlarda, duygudurum regülasyonu, agresyon, anksiyete ve depresyon gibi durumlarda önemli rol oynar. Bu maddeler etkilerini membran serotonin taşıyıcı proteinini (SERT) inhibe ederek oluşturur. *Drosophila* serotonin taşıyıcı proteininin ise, insan serotonin taşıyıcı proteini ile büyük oranda benzerlik gösterdiği belirtilmiştir [96].

Bu tez çalışmasının sonucuna göre, yaygın antidepresan etken maddeleri sertralin, fluoksetin ve sitalopramın yabancı tip *Drosophila melanogaster* Canton-S soyunda, larval sürecin uzamasına neden olarak, gelişim biyolojisi üzerine olumsuz etkileri olduğu söylenebilir. Ancak bu etkilerin uygulanan maddeler sonucu ortaya çıkan toksik bir etki mi yoksa serotonin değişimlerine bağlı hormonal veya fizyolojik bir etkilenme sonucu mu oluştuğu daha kapsamlı moleküler ya da fizyolojik çalışmalar yapılarak ayrıntılı bir şekilde incelenebilir. Dünya genelinde çok yaygın olarak kullanılan ve özellikle son yıllarda akarsu, göl ve denizler gibi sucul ortamlarda atık madde olarak görülmeye başlayan bu etken maddelerin, birinci elden maruz kalan insanlar başta olmak üzere tüm canlılarda meydana getirebileceği olası zararlı etkileri en aza indirmek için araştırmaların daha da derinleştirilerek sürdürülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Klug, W. S., Cummings, M. R., *Concepts of genetics*, No. Ed. 7, Pearson Education Inc., **2003**.
- [2] Atlı, E., *Bazı Çevresel Östrojenlerin Drosophila melanogaster'de Gelişim Biyolojisi ve Ömür Uzunluğu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2010**.
- [3] Reiter, L. T., Potocki, L., Chien, S., Gribskov, M., Bier, E., A systematic analysis of human disease-associated gene sequences in *Drosophila melanogaster*, *Genome Research*, 11(6), 1114-1125, **2001**.
- [4] Genetik Laboratuvarı Ders Notları, Hacettepe Üniversitesi Biyoloji Bölümü, Ankara, **2012**.
- [5] Fortini, M. E., Bonini, N. M., Modeling human neurodegenerative diseases in *Drosophila*: on a wing and a prayer, *Trends in Genetics*, 16(4), 161-167, **2000**.
- [6] Bonini, N. M., *Drosophila* as a genetic approach to human neurodegenerative disease, *Parkinsonism & related disorders*, 7(3), 171-175, **2001**.
- [7] Lieberman, J. A., History of the use of antidepressants in primary care, *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 5(7), 6-10, **2003**.
- [8] Hecht, A., *Antidepressants and antianxiety drugs* (ed: Triggle, D. J.), Infobase Publishing, New York, **2011**.
- [9] Hutchinson, T. H., Reproductive and developmental effects of endocrine disruptors in invertebrates: in vitro and in vivo approaches, *Toxicology Letters*, 131(1), 75-81, **2002**.
- [10] Würgler, F. E., Sobels, F. H., Vogel, E. W., *Drosophila* as assay system for detecting genetic changes, *Handbook of mutagenicity test procedures*, Elsevier, Amsterdam, 335-373, **1977**.
- [11] Özcan P. Ö., *Propolisin Antimutajenik Etkilerinin Drosophila melanogaster'de Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2011**.
- [12] Tyler, M. S., *Developmental Biology: A Guide for experimental study*, 3rd Edition, Sinauer Associates Inc., Massachusetts, **2010**.
- [13] Ashburner, M., *Drosophila: A Laboratory handbook and manual*, Cold Spring Harbor Press, New York, **1989**.

- [14] Graf, U., van Schaik, N., Improved high bioactivation cross for the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*, *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 271(1), 59-67, **1992**.
- [15] https://bsp.med.harvard.edu/sites/bsp.med.harvard.edu/files/Image/student_resources/bgeggly.jpg (Haziran, **2013**)
- [16] Fulga, T. A., Rørth, P., Invasive cell migration is initiated by guided growth of long cellular extensions, *Nature Cell Biology*, 4(9), 715-719, **2002**.
- [17] http://www.neuroscience.cam.ac.uk/uploadedFiles/mfz20_php7k1WsA.jpg (Haziran, **2013**)
- [18] <http://jenny.tfrec.wsu.edu/opm/opmimages/SWDf8.jpg> (Haziran, **2013**)
- [19] http://www.exploratorium.edu/imagingstation/gal_media/drosophila/fly_wildtype/fly_wildtype_320.jpg (Temmuz, **2013**)
- [20] McMillan, I., Fitz-Earle, M., Butler, L., Robson, D. S., Quantitative genetics of fertility II. Lifetime egg production of *Drosophila melanogaster*-experimental, *Genetics*, 65(2), 355-369, **1970**.
- [21] Yeşilada, E., *Drosophila melanogaster*'in Malatya ve Oregon Soyu, *Drosophila virilis* ve *Drosophila erecta*'nın Gelişim Dönemlerinin ve Yumurta Verimlerinin Karşılaştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, **1988**.
- [22] Yeşilada E., Genotoxic activity of vinasse and its effect on fecundity and longevity of *Drosophila melanogaster*, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 63(5), 560-566, **1999**.
- [23] Atlı, E., Ünlü, H., The effects of microwave frequency electromagnetic fields on the development of *Drosophila melanogaster*, *International Journal of Radiation Biology*, 82(6), 435-441, **2006**.
- [24] Bağcı, G., *Drosophila*'da Ömür Uzunluğu – Sıcaklık Etkileşiminin Araştırılması, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **1983**.
- [25] Economos, A. C., Lints, F. A., Growth rate and life span in *Drosophila*: I. Methods and mechanisms of variation of growth rate, *Mechanisms of Ageing and Development*, 27(1), 1-13, **1984**.
- [26] Huey, R. B., Wakefield, T., Crill, W. D., Gilchrist, G. W., Within – and between – generation effects of temperature on early fecundity of *Drosophila melanogaster*, *Heredity*, 74(2), 216-223, **1995**.

- [27] Nunney, L., Cheung, W., The effect of temperature on body size and fecundity in female *Drosophila melanogaster*: evidence for adaptive plasticity, *Evolution*, 1529-1535, **1997**.
- [28] Hodge, S., The effect of pH and water content of natural resources on the development of *Drosophila melanogaster* larvae, *Drosophila Information Service*, 84, 38-43, **2001**.
- [29] Shingleton, A. W., Frankino, W. A., Flatt, T., Nijhout, H. F., Emlen, D., Size and shape: the developmental regulation of static allometry in insects. *BioEssays*, 29(6), 536-548, **2007**.
- [30] Layalle, S., Arquier, N., Léopold, P., The TOR pathway couples nutrition and developmental timing in *Drosophila*, *Developmental cell*, 15(4), 568-577, **2008**.
- [31] Koç, Y., *Fotoperiyot ve Besin Çeşidinin Drosophila melanogaster Meigen, 1830 (Diptera: Drosophilidae) in Gelişim Süresi, Ergin Hayat Süresi, Verim ve Eşey Oranına Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Samsun, **1998**.
- [32] Foley, P. A., Luckinbill, L. S., The Effects of selection for larval behavior on adult life-history features in *Drosophila melanogaster*, *Evolution*, 55(12), 2493-2502, **2001**.
- [33] McIntyre, G. S., Gooding, R. H., Effects of maternal age on larval competitiveness in house flies. *Heredity*, 85(5), 480-489, **2000**.
- [34] Chippindale, A. K., Leroi, A. M., Kim, S. B., Rose, M. R., Phenotypic plasticity and selection in *Drosophila* life-history evolution: I. Nutrition and the cost of reproduction, *Journal of Evolutionary Biology*, 6(2), 171-193, **1993**.
- [35] Giesel, J. T., Genetic correlation structure of life history variables in outbred, wild *Drosophila melanogaster*: Effects of photoperiod regimen, *American Naturalist*, 593-603, **1986**.
- [36] Giesel, J. T., Effects of parental photoperiod on development time and density sensitivity of progeny in *Drosophila melanogaster*, *Evolution*, 42(6), 1348-1350, **1988**.
- [37] Atlı, E., Ünlü, H., Developmental and reproductive effects of Bisphenol A (Bpa) in *Drosophila Melanogaster*, *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 40(1), 61-68, **2012**.
- [38] Uysal, H., Altun, D., Aşkın, H., Aslan, A., Effects of water extract of *Usnea longissima* Ach. on some development stages of *Drosophila melanogaster*, *Fresenius Environmental Bulletin*, 18(4), 450-455, **2009a**.

- [39] Uysal, H., Altun, D., Aşkın, H., Aslan, A., Effects of water extract of *Usnea longissima* Ach. on the longevity of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae), *Fresenius Environmental Bulletin*, 18(5), 699-703, **2009b**.
- [40] Weisbrot, D., Lin, H., Ye, L., Blank, M., Goodman, R., Effects of mobile phone radiation on reproduction and development in *Drosophila melanogaster*, *Journal of Cellular Biochemistry*, 89(1), 48-55, **2003**.
- [41] Yeşilada, E., Bozcuk, A. N., *Drosophila melanogaster* (Oregon ve Malatya soyları) ile *D. erecta* ve *D. virilis*'in çeşitli gelişimsel özellikler açısından karşılaştırılması, *Turkish Journal of Biology*, 15, 114-123, **1991**.
- [42] Keller Jr., E. C., Mitchell, D. F., Interchromosomal genotypic interactions in *Drosophila*: II. An analysis of viability characters, *Genetics*, 49(2), 293-307, **1964**.
- [43] David, J., Cohet, Y., Fouillet, P., The variability between individuals as a measure of senescence: A study of the number of eggs laid and the percentage of hatched eggs in the case of *Drosophila melanogaster*, *Experimental Gerontology*, 10(1), 17-25, **1975**.
- [44] <http://en.wikipedia.org/wiki/Antidepressant> (Temmuz, **2013**)
- [45] Crane, G. E., The psychiatric side-effects of iproniazid, *American Journal of Psychiatry*, 112(7), 494-501, **1956**.
- [46] Mitchell, E. S., *Drugs The Straight Facts: Antidepressants* (ed: Triggle, D. J.), Chelsea House Publishers, China, **2004**.
- [47] Brambilla, G., Mattioli, F., Martelli, A., Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants, *Toxicology*, 261(3), 77-88, **2009**.
- [48] Whitaker-Azmitia, P. M., The discovery of serotonin and its role in neuroscience, *Neuropsychopharmacology*, 21, 2-8, **1999**.
- [49] Rapport, M. M., Green, A. A., Page, I. H., Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum, *Journal of Biological Chemistry*, 174(2), 735-741, **1948**.
- [50] Twarog, B. M., Page, I. H., Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination, *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 175(1), 157-161, **1953**.
- [51] Woolley, D. W., Shaw, E., A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(4), 228, **1954**.
- [52] Gaddum, J. H., Picarelli, Z. P., Two kinds of tryptamine receptor, *British Journal of Pharmacology*, 120(1), 134-139, **1975**.

- [53] Barnes, N. M., Sharp, T., A review of central 5-HT receptors and their function, *Neuropharmacology*, 38(8), 1083-1152, **1999**.
- [54] Yan, W., Wilson, C. C., Haring, J. H., 5-HT_{1a} receptors mediate the neurotrophic effect of serotonin on developing dentate granule cells, *Developmental Brain Research*, 98(2), 185-190, **1997**.
- [55] Gould, E., Serotonin and hippocampal neurogenesis, *Neuropsychopharmacology*, 21, 46-51, **1999**.
- [56] Marinesco, S., Carew, T. J., Serotonin release evoked by tail nerve stimulation in the CNS of Aplysia: characterization and relationship to heterosynaptic plasticity, *The Journal of Neuroscience*, 22(6), 2299-2312, **2002**.
- [57] Shuranova, Z. P., Burmistrov, Y. M., Strawn, J. R., Cooper, R. L., Evidence for an autonomic nervous system in decapod crustaceans, *International Journal of Zoological Research*, 2(3), 242-283, **2006**.
- [58] Reissig, C. J., Eckler, J. R., Rabin, R. A., Winter, J. C., The 5-HT_{1A} receptor and the stimulus effects of LSD in the rat, *Psychopharmacology*, 182(2), 197-204, **2005**.
- [59] Gresch, P. J., Smith, R. L., Barrett, R. J., Sanders-Bush, E., Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin-2A receptor signaling in rat cortex, *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1693-1702, **2005**.
- [60] Colas, J. F., Launay, J. M., Maroteaux, L., Maternal and zygotic control of serotonin biosynthesis are both necessary for Drosophila germband extension, *Mechanisms of Development*, 87(1), 67-76, **1999**.
- [61] Hoyer, D., Hannon, J. P., Martin, G. R., Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 71(4), 533-554, **2002**.
- [62] Gaspar, P., Cases, O., Maroteaux, L., The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics, *Nature Reviews Neuroscience*, 4(12), 1002-1012, **2003**.
- [63] Murakami, Y., Kato, Y., Kabayama, Y., Tojo, K., Inoue, T., Imura, H., Involvement of growth hormone-releasing factor in GH secretion induced by serotonergic mechanisms in conscious rats, *Endocrinology*, 119, 1089-1092, **1986**.
- [64] Mota, A., Bento, A., Penalva, A., Pombo, M., Dieguez, C., Role of the serotonin receptor subtype 5-HT_{1D} on basal and stimulated growth hormone secretion, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(6), 1973-1977, **1995**.

- [65] Handwerger, S., Plonk, J. W., Lebovitz, H. E., Bivens, C. H., Feldman, J. M., Failure of 5-hydroxytryptophan to stimulate prolactin and growth hormone secretion in man, *Hormone and Metabolic Research*, 7(03), 214-216, **1975**.
- [66] Escamilla-Chimal, E. G., Hiriart, M., Sánchez-Soto, M. C., Fanjul-Moles, M. L., Serotonin modulation of CHH secretion by isolated cells of the crayfish retina and optic lobe, *General and Comparative Endocrinology*, 125(2), 283-290, **2002**.
- [67] Preskorn, S. H., Ross, R., Stanga, C. Y., Selective serotonin reuptake inhibitors. *Antidepressants: Past, present and future*, 241-262, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, **2004**.
- [68] Draz, E. I., Emara, A. M., Saad, K. M., Badaway, A., S. E., Hassab E. N., Abd-Elgelil, H. Genotoxicity of some commonly used antidepressants (fluoxetine, sertraline and clomipramine), *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 17(2), 63-77, **2009**.
- [69] Slamon, D. N., Ward, T. H., Butler, J., Pentreath, V. W., Assessment of DNA damage in C6 glioma cells after antidepressant treatment using an alkaline comet assay, *Archives of Toxicology*, 75(4), 243-250, **2001**.
- [70] Johnson, D. J., Sanderson, H., Brain, R. A., Wilson, C. J., Solomon, K. R., Toxicity and hazard of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine, fluvoxamine and sertraline to algae, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 67(1), 128-139, **2007**.
- [71] Laird, B. D., Brain, R. A., Johnson, D. J., Wilson, C. J., Sanderson, H., Solomon, K. R., Toxicity and hazard of a mixture of SSRIs to zooplankton communities evaluated in aquatic microcosms, *Chemosphere*, 69(6), 949-954, **2007**.
- [72] <http://psychcentral.com/lib/2012/top-25-psychiatric-medication-prescriptions-for-2011> (Haziran, **2013**)
- [73] drugs.com/sertraline.htm (Haziran, **2013**)
- [74] Ferguson, J. M., The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review, *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 22-34, **2000**.
- [75] Deiró, T. C. B. J., Manhães-de-Castro, R., Cabral-Filho, J. E., Barreto-Medeiros, J. M., Souza, S. L., Marinho, S. M. O. C., Barros, K. M. F. T., Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats, *Physiology & Behavior*, 87(2), 338-344, **2006**.
- [76] <http://www.rxlist.com/prozac-drug/clinical-pharmacology.htm> (Haziran, **2013**)

- [77] Stahl, S. M. *The prescriber's guide*, Cambridge University Press, London, **2011**.
- [78] Önder, B. Ş., *Türkiye'deki Drosophila melanogaster Doğal Populasyonlarında P Elementinin Coğrafi Dağılımı*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2009**.
- [79] Doane, W. W., *Drosophila. Methods in Developmental Biology*, 219-244, TY Crowell, New York, **1967**.
- [80] Ünlü, H., *Drosophila melanogaster'de Ömür Uzunluğunun Genetik Denetimi*, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, **1978**.
- [81] Brooks, B. W., Foran, C. M., Richards, S. M., Weston, J., Turner, P. K., Stanley, J. K., La Point, T. W., Aquatic ecotoxicology of fluoxetine, *Toxicology Letters*, 142(3), 169-183, **2003**.
- [82] Minagh, E., Hernan, R., O'Rourke, K., Lyng, F. M., Davoren, M., Aquatic ecotoxicity of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline hydrochloride in a battery of freshwater test species, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 72(2), 434-440, **2009**.
- [83] Bringolf, R. B., Heltsley, R. M., Newton, T. J., Eads, C. B., Fraley, S. J., Shea, D., Cope, W. G., Environmental occurrence and reproductive effects of the pharmaceutical fluoxetine in native freshwater mussels, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 29(6), 1311-1318, **2010**.
- [84] Fong, P. P., Zebra mussel spawning is induced in low concentrations of putative serotonin reuptake inhibitors, *The Biological Bulletin*, 194(2), 143-149, **1998**.
- [85] Gust, M., Buronfosse, T., Giamberini, L., Ramil, M., Mons, R., Garric, J., Effects of fluoxetine on the reproduction of two prosobranch mollusks: *Potamopyrgus antipodarum* and *Valvata piscinalis*, *Environmental Pollution*, 157(2), 423-429, **2009**.
- [86] Schultz, M. M., Furlong, E. T., Kolpin, D. W., Werner, S. L., Schoenfuss, H. L., Barber, L. B., Vajda, A. M., Antidepressant pharmaceuticals in two US effluent-impacted streams: occurrence and fate in water and sediment, and selective uptake in fish neural tissue, *Environmental Science & Technology*, 44(6), 1918-1925, **2010**.
- [87] Nentwig, G., Effects of pharmaceuticals on aquatic invertebrates. Part II: The antidepressant drug fluoxetine, *Environmental Contamination and Toxicology*, 52(2), 163-170, **2007**.
- [88] Péry, A. R. R., Gust, M., Vollat, B., Mons, R., Ramil, M., Fink, G., Garric, J., Fluoxetine effects assessment on the life cycle of aquatic invertebrates. *Chemosphere*, 73(3), 300-304, **2008**.

- [89] Henry, T. B., Kwon, J. W., Armbrust, K. L., Black, M. C., Acute and chronic toxicity of five selective serotonin reuptake inhibitors in *Ceriodaphnia dubia*, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(9), 2229-2233, **2004**.
- [90] Flaherty, C. M., Dodson, S. I., Effects of pharmaceuticals on Daphnia survival, growth and reproduction, *Chemosphere*, 61(2), 200-207, **2005**.
- [91] Sánchez-Argüello, P., Fernández, C., Tarazona, J. V., Assessing the effects of fluoxetine on *Physa acuta* (Gastropoda, Pulmonata) and *Chironomus riparius* (Insecta, Diptera) using a two-species water-sediment test, *Science of the Total Environment*, 407(6), 1937-1946, **2009**.
- [92] Gullan, P. J., Cranston, P. S., *The insects: an outline of entomology*, 4th Edition, Wiley-Blackwell, London, **2010**.
- [93] Chen, B., Meinertzhagen, I. A., Shaw, S. R., Circadian rhythms in light-evoked responses of the fly's compound eye, and the effects of neuromodulators 5-HT and the peptide PDF, *Journal of Comparative Physiology A*, 185(5), 393-404, **1999**.
- [94] Lee, C. Y., Yau, S. M., Liao, C. S., Huang, W. J., Serotonergic regulation of blood glucose levels in the crayfish, *Procambarus clarkii*: site of action and receptor characterization, *Journal of Experimental Zoology*, 286(6), 596-605, **2000**.
- [95] Nässel, D. R., Neuropeptides in the nervous system of Drosophila and other insects: multiple roles as neuromodulators and neurohormones, *Progress in Neurobiology*, 68(1), 1-84, **2002**.
- [96] O'Kane, C. J., Drosophila as a model organism for the study of neuropsychiatric disorders, *Molecular and Functional Models in Neuropsychiatry*, Springer Berlin Heidelberg, 37-60, 2011.

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Alper ORHAN
Doğum Yeri : Torul/GÜMÜŞHANE
Medeni Hali : Bekar
E-posta : alper.orhan@hacettepe.edu.tr
Adresi : Koru Mh. 2643. Sk. No:4/4 Çayyolu Yenimahalle/ANKARA

Eğitim

Lise : Kanuni Anadolu Lisesi – Trabzon (1996-2003)
Lisans : Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü (2004-2010)
Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi, Fen Fakültesi,
Biyoloji Bölümü (2011-)

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce (İleri) Almanca (Orta) İspanyolca (Başlangıç)

İş Deneyimi

Deneyim Alanları

Genetik, İnsan Genetiği, *Drosophila* Genetiği, Gelişim Biyolojisi, Genotoksisite

Tezden Üretilmiş Projeler ve Bütçesi

Bazı Antidepresanların *Drosophila melanogaster*'de Genotoksisite ve Gelişime Etkilerinin Araştırılması

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi Hızlı Destek Projesi

Bütçe: 8986.67 TL

Tezden Üretilmiş Yayınlar

Tezden Üretilmiş Tebliğ ve/veya Poster Sunumu ile Katıldığı Toplantılar