

T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RESVERATROLÜN *Drosophila melanogaster*'in
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Erkut TAMTÜRK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Ü. Emel ATLI

Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2019
NEVŞEHİR

T.C.
NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RESVERATROLÜN *Drosophila melanogaster*'in
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Tezi Hazırlayan
Erkut TAMTÜRK

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Ü. Emel ATLI

Biyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Haziran 2019
NEVŞEHİR

Dr. Öğr. Ü. Emel ATLI danışmanlığında **Erkut TAMTÜRK** tarafından hazırlanan "**Resveratrolün *Drosophila melanogaster*'in Gelişimi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**" başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

28/06/2019

JÜRİ

Başkan : Dr. Öğr. Ü. Banu Şebnem ÖNDER

Üye : Dr. Öğr. Ü. Emel ATLI

Üye : Dr. Öğr. Ü. Naşit İGÇİ

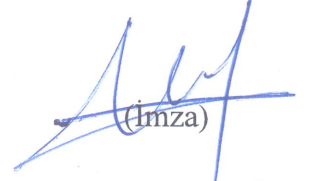
ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 10/07/2019 tarih ve 41-403 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

10/7/2019
Prof. Dr. Şahlan ÖZTÜRK
Enstitü Müdürü
Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİM SAYFASI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada yer alan bütün bilgilerin bilimsel ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu ve bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.



Erkut TAMTÜRK

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez çalışmam süresince tüm bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan, her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen ve tezimde büyük emeği olan, aynı zamanda kişilik olarak da bana çok şey katan Sayın Dr. Öğr. Ü. Emel ATLI hocama,

Varlığı ile bana güç veren ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşim Hilal TAMTÜRK'e

Neşe kaynağım canım kızım Aliye Zeren TAMTÜRK'e

Teknik ve idari yardımlarından dolayı Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Rektörlüğü'ne, Fen-Edebiyat Fakültesi Dekanlığına, Biyoloji Bölüm Başkanlığı'na teşekkür ederim.

RESVERATROLÜN *Drosophila melanogaster*'in GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Erkut TAMTÜRK

NEVŞEHİR HACI BEKTAŞ VELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2019

Bu çalışmada resveratrolün *Drosophila melanogaster*'in gelişim biyolojisi (gelişim dönemleri, ortalama yavru döl sayısı, eşey oranı) üzerine etkileri araştırılmıştır. *Drosophila melanogaster* larvalarına 50 µM, 100 µM ve 200 µM dozlarında resveratrol uygulanmış ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

Gelişim dönemlerinin izlenmesi için belirlenen dozlarda resveratrol *Drosophila melanogaster* 3. evre larvalarına uygulanmıştır. Larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş süreleri, sayıları not edilmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Larvadan pupaya geçiş oranlarında uygulama gruplarında kontrol grubuna göre değişimler tespit edilmiştir. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Larvadan pupaya geçiş sürelerine bakıldığında ise, resveratrol uygulama gruplarının tümünde larvadan pupaya geçiş süresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştır ($p<0.05$). Pupadan ergine geçen bireylerin oranlarına bakıldığında da uygulama gruplarında kontrole göre bir düşüş olduğu görülmektedir. Ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$). Pupadan ergine geçiş sürelerinde ise anlamlı farklar göze çarpmaktadır. Resveratrolün tüm dozları pupadan ergine geçiş süresinde gecikmeye neden olmuştur ($p<0.05$). Resveratrolün *D. melanogaster*'in yavru döl sayısı ve eşey oranına etkisi, uygulama görmüş larvalardan gelişen dişi bireyler kullanılarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna göre 50 µM, 100 µM ve 200 µM resveratrol uygulama gruplarının ortalama yavru döl sayılarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Resveratrol uygulamaları kontrole göre eşey oranında anlamlı bir değişime neden olmamıştır ($p<0.05$).

Sonuçlar genellikle olumlu etkileri ile tanınan resveratrolün *Drosophila melanogaster* gelişim biyolojisi üzerinde olumsuz etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Yaptığımız deney ve analizlerin sonucu resveratrolün bir fitoöstrojen olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Ayrıca resveratrolün düşük dozlarının gelişim üzerinde daha etkili olması da “düşük doz hipotezi” olarak bilinen görüşü desteklemektedir.



Anahtar kelimeler: *Drosophila melanogaster*, resveratrol, gelişim, yavru döl sayısı, eşey oranı.

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF RESVERATROL ON THE
DEVELOPMENT OF *Drosophila melanogaster***

(M. Sc. Thesis)

Erkut TAMTÜRK

**NEVŞEHİR HACI BEKTAS VELİ UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES**

June 2019

ABSTRACT

In this study, the effects of resveratrol on the developmental biology (developmental stages, mean offspring number, sex ratio) of *Drosophila melanogaster*. Larvae of *Drosophila melanogaster* were exposed to 50 µM, 100 µM, 200 µM resveratrol and compared to the control group.

Resveratrol was exposed to 3rd instar larvae of *Drosophila melanogaster* at determined doses for monitoring developmental stages. The transition times from larva to pupa, from pupa to adult were noted and compared with the control group. The changes in pupation percentages were determined in the exposure groups compared to the control group. However, these changes were not statistically significant ($p>0.05$). When larvae to pupae transition times were examined, the pupation time was significantly longer in all resveratrol exposure groups ($p<0.05$). When the percentages of individuals passing from pupa to adult is examined, it is seen that there is a decrease in exposure groups compared to control. However, this decrease is not statistically significant ($p>0.05$). Statistically significant differences are observed in the transition times from pupa to adult. All doses of resveratrol caused developmental delay ($p<0.05$). The effect of resveratrol on the number of offspring and sex ratio of *D. melanogaster* was determined using female individuals from the exposed larvae. It was found that the mean offspring

numbers of 50 μM , 100 μM and 200 μM resveratrol exposure groups decreased statistically significant compared to the control group ($p < 0.05$). Resveratrol exposures did not cause a significant change in sex ratio compared to control ($p < 0.05$).

The results show that resveratrol, which is generally known for its positive effects, has a negative effect on the developmental biology of *Drosophila melanogaster*. The results of our experiments and analyzes support the idea that resveratrol may be a phytoestrogen. In addition, low doses of resveratrol are more effective on development, supporting the idea known as the “low dose hypothesis”.



Key words: *Drosophila melanogaster*, resveratrol, development, mean offspring number, sex ratio.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEZ BİLDİRİM SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
RESİMLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGE VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiv
BÖLÜM 1	
GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	
GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in Yaşam Döngüsü ve Genel Özellikleri.....	3
2.1.1. Yumurta.....	4
2.1.1.1. Yumurta Oluşumu.....	5
2.1.2. Larva.....	6
2.1.3. Pupa.....	8
2.1.4. Ergin.....	10
2.1.4.1. Abdomen Şekli ve Rengi.....	10
2.1.4.2. Eşey Tarağı.....	11
2.2. Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimi.....	12

2.2.1. Dış Etkiler (Çevresel Kaynaklı Etkiler).....	12
2.2.1.1. Sıcaklık.....	12
2.2.1.2. Beslenme.....	14
2.2.1.3. Populasyon yoğunluğu	15
2.2.1.4. Nem oranı.....	15
2.2.2. İç etkiler.....	16
2.2.2.1. Genetik yapı.....	16
2.2.2.2. Yaş.....	17
2.3. Resveratrol (Res).....	17
2.3.1. Resveratrolün yapısı ve türevleri.....	19
2.3.2 Resveratrolün biyosentezi.....	20
BÖLÜM 3	
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Kullanılan Organizma.....	23
3.2. Deney Koşulları.....	23
3.2.2. Besiyeri Hazırlama.....	23
3.2.3. Bayıltma İşlemi.....	24
3.3. Larva Toplama.....	25
3.4. Resveratrol Çözeltilisinin Hazırlanışı.....	25
3.5. Gelişim Dönemlerinin İzlenmesi.....	26
3.6. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısının ve Eşey Oranının Hesaplanması.....	26
3.7. İstatistiksel Yöntemler.....	26
BÖLÜM 4	
BULGULAR.....	27
4.1. Resveratrolün <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimine Etkileri.....	27
4.1.1. Resveratrolün Pupa Oluşumuna Etkisi.....	27

4.1.1.1. Larvadan Pupaya Geçiş Oranları.....	27
4.1.1.2. Larvadan Pupaya Geçiş Süreleri.....	28
4.1.2. Resveratrolün Ergin Oluşumuna Etkisi.....	28
4.1.2.1. Pupadan Ergine Geçiş Oranları.....	28
4.1.2.2. Pupadan Ergine Geçiş Süreleri.....	30
4.1.3. Resveratrolün Günlük Yavru Döl Sayısı Ortalamasına ve Eşey Oranına Etkisi.....	32
BÖLÜM 5	
TARTIşMA.....	35
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİş.....	48

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'in yaşam döngüsünde gözlenen olaylar.....	9
Tablo 2.2.	Resveratrolün besin kaynakları ve içerdikleri besin miktarları.....	22
Tablo 3.1.	Besiyerinde kullanılan maddeler ve bu maddelerin miktarları.....	24
Tablo 4.1.	Larvadan pupaya geçiş oranlarının resveratrol uygulama dozlarına göre değişimi.....	27
Tablo 4.2.	Larvadan pupaya geçiş değerlerinin varyans analizine göre önem dereceleri.....	28
Tablo 4.3.	Kontrol ve resveratrol uygulama gruplarında ortalama pupalaşma süreleri.....	28
Tablo 4.4.	Pupadan ergine geçiş oranlarının resveratrol uygulama dozlarına göre değişimi.....	30
Tablo 4.5.	Pupadan ergine geçiş değerlerinin varyans analizine göre önem dereceleri.....	30
Tablo 4.6.	Kontrol ve resveratrol uygulama gruplarında ortalama erginleşme süreleri.....	31
Tablo 4.7.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'in günlük ortalama yavru döl sayısına resveratrolün etkisi.....	33
Tablo 4.8.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'de resveratrolün eşey oranı üzerine etkisi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'de yumurta oluşumu ve yumurta çemberinin şematik görünümü.....	6
Şekil 2.2.	<i>Drosophila melanogaster</i> 'de yumurta oluşumu ve yumurta çemberinin şematik görünümü.....	19
Şekil 2.3.	Resveratrolün cis ve trans formları.....	20
Şekil 2.4.	Resveratrolün normal koşullardaki (25 °C, 100 kPa) üç boyutlu görünümü.....	21
Şekil 4.1.	Resveratrol uygulama gruplarında pupalaşma süresinin değişimi.....	29
Şekil 4.2.	Resveratrol uygulanan gruplarda erginleşme süresinin değişimi.....	32

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in yaşam döngüsü	3
Resim 2.2 <i>Drosophila melanogaster</i> yumurtaları.....	5
Resim 2.3. <i>Drosophila melanogaster</i> 3. evre larvaları.....	7
Resim 2.4 : <i>Drosophila melanogaster</i> pupaları.....	10
Resim 2.5. <i>Drosophila melanogaster</i> dişi ve erkek bireyleri.....	11
Resim 2.6. <i>Drosophila melanogaster</i> 'te eşey tarağı.....	12



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Res	Resveratrol
Mm	Milimetre
L1	Larvanın 1. İnstar Evresi
L2	Larvanın 2. İnstar Evresi
L3	Larvanın 3. İnstar Evresi
mg	Miligram
°C	Santigrat Derece
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
g/mol	Gram/mol
kPa	Kilo pascal
mg/L	Miligram/Litre
mg/ml	Miligram/Mililitre
CS	Canton-S
µM	Mikromolar
UV	Ultraviöle Işımlar
DES	dietilstilbestrol
20-E	20-Hidoksiektizon

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Bu araştırmada “Günümüzde genellikle canlılar üzerinde olumlu etkileri gözlenen resveratrolün *Drosophila melanogaster*’in gelişimi üzerinde etkisi nedir? ” sorusuna cevap aranmıştır.

Gelişim, yumurtanın döllenişmesi sonucu meydana gelen, hücrenin zamanla bölünmesi sonucu farklılaşması, organların gelişmesi ve bağımsızlaşması sonucu oluşan bir kavram olarak tanımlanabilir. Özetle gelişim, bir organizmadaki tüm hücreler tarafından gerçekleştirilen, farklılaşmış bir duruma erişme olarak tanımlanabilir [1].

Gelişim biyolojisi bilim insanlarının yıllardır en çok araştırdığı konulardan biri olmuştur. Bu konuda en çok kullanılan organizmaların başında da *Drosophila melanogaster* gelmektedir. *Drosophila melanogaster*, çok sayıda yavru döl vermesi, kısa ömürlü olması, kullanım kolaylığı ve küçük yapılı olması gibi nedenlerden dolayı biyolojik çalışmalarda en sık kullanılan organizmalardan biridir [2].

2000 yılında İnsan Genom Projesi ile birlikte *Drosophila melanogaster*’in genom çalışmaları tamamlanmış ve açıklanmıştır. Bu çalışmaların ardından 12 farklı *Drosophila* türünün de genom çalışmaları tamamlanmıştır. 2007 yılında elde edilen bu önemli çalışmalar sonucunda evrimsel genetik açısından çok önemli bilgilere sahip olunmuştur. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen genetik bilgiler şu an genetik araştırmaların temelini oluşturan çalışmalara ışık tutmaktadır [3].

Drosophila melanogaster tam başkalaşım geçiren holometabol bir böcektir ve yaşam döngüsünde yumurta, larva, pupa, ergin olmak üzere 4 aşama bulunur. Sıcaklık, nem, populasyon yoğunluğu ve beslenme gibi bazı dış faktörler ile yaş ve genetik yapı gibi iç faktörler *Drosophila melanogaster*’in yaşam döngüsünü farklı şekillerde etkileyebilmektedir. [4].

Resveratrol (3,4,5 trihidroksistilben) üzüm asmaları gibi bazı spermatofitler tarafından üretilir. Resveratrol doğal olarak oluşan bir fitoaleksindir [5]. Fitoaleksinler mikroorganizmaların bitkiye hücumu sonucu oluşan veya aktive olan

metabolitlerdir. Bunlar parazit (mantar) ile temas eden konakçı bitkilerde bir korunma reaksiyonu sonucu oluşan ve aktif hale geçen bileşiklerdir [6].

Resveratrolün etkileri ile ilgili yapılan araştırmalar anti-kanserojen etkisi, yaşlanmayı önleyici etki, antioksidan etkisi, antiinflamatuvar etkisi, COX inhibasyon etkisi, antiviral etkisi, kemosenstasyon, radyosenstasyon, kardiyovasküler koruma etkisi alanlarında yoğunlaşmıştır [7].

Resveratrol son zamanlarda etkisi en çok merak edilen fenolik bileşiklerden biridir. Eski çağlardan beri şarap ve benzeri maddelerin sağlık üzerindeki etkileri merak edilmiş olumlu ya da olumsuz etkilerin nedenleri araştırılmıştır. Özellikle canlılar üzerindeki olumlu etkileri ile bilinen resveratrolün *Drosophila melanogaster* gelişimi üzerindeki etkilerini bilmek son derece önemlidir. Genetik buluşların artmasıyla sirke sineği üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar neticesinde hücre biyolojisi, gelişim biyolojisi, populusyon genetiği, toksikoloji, genetik, böceklerde direnç gelişimi gibi alanlarda daha fazla buluşa imza atılmıştır [8].

Bu çalışmada, resveratrolün *Drosophila melanogaster*'in gelişim biyolojisi (gelişim süresi, yaşayabilirlik, yavru döl sayısı ve eşey oranı) üzerine etkileri araştırılmıştır. *Drosophila melanogaster*'in yabanıl Canton S (CS) soyu 3. evre larvalarına 50 µM, 100 µM ve 200 µM dozlarında resveratrol uygulanmıştır. Larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş süreleri ve sayıları 6 saatlik aralıklarla kaydedilmifitir. Bu deney sonunda çıkan virjin dişiler toplanmış, aynı yaştaki uygulama görmemiş erkeklerle çaprazlanarak ikinci deney grubu oluşturulmuş ve resveratrolün yavru döl sayısı ve eşey oranına etkisi araştırılmıştır.

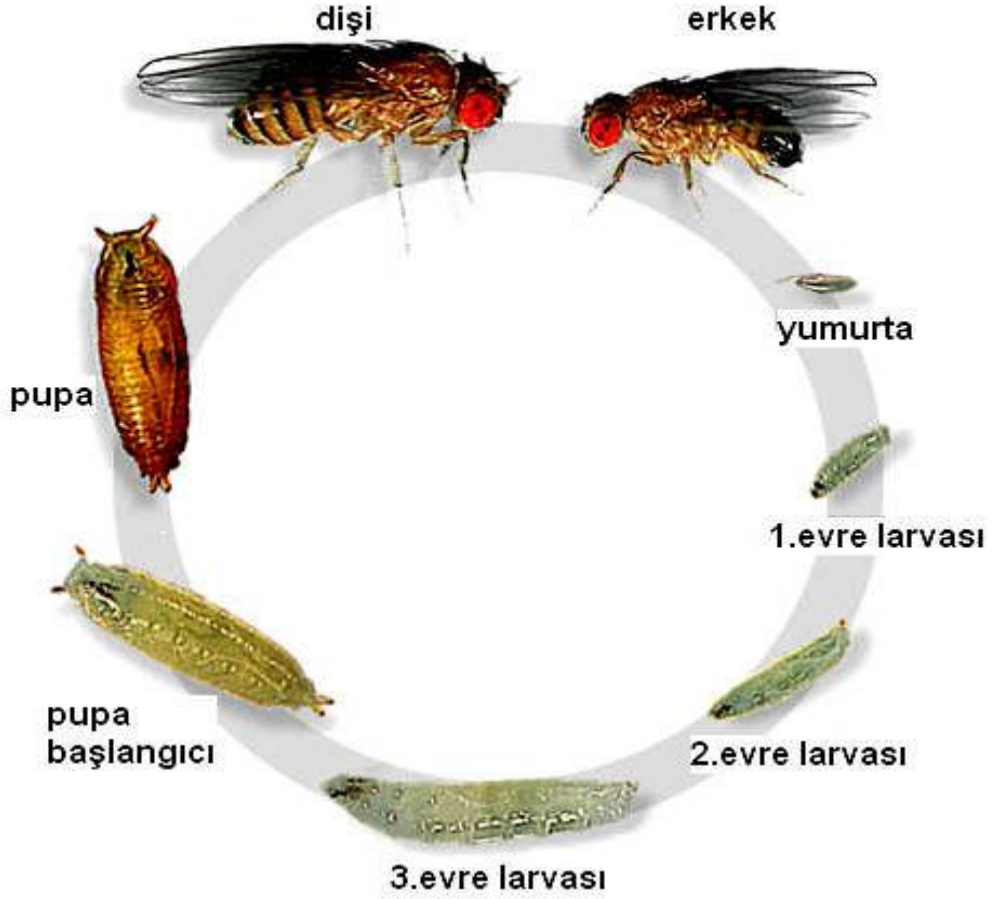
Bu çalışma daha önce yapılan çalışmalar gibi birçok alana ışık tutabilecek niteliktedir. Model organizma olarak *Drosophila melanogaster*'in kullanılması ayrıca birçok etkisi halen çözülememiş merak uyandırıcı bir bileşik olan resveratrolün uygulanması da bu araştırmanın önemini ortaya koymaktadır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. *Drosophila melanogaster* 'in Yaşam Döngüsü ve Genel Özellikleri

Drosophila melanogaster, 4 farklı evrede yaşamını sürdürür. Bunlar yumurta, larva, pupa ve ergin evreleridir. (Sekil 2. 1) [2].



Resim 2.1. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsü [2].

D. melanogaster beslenmesinin kolay olması, hızlı üremesi ve kısa sürede yavru vermesi, değişik ekolojik koşullara uyum gösterebilmesi ve küçük yapılı oluşu gibi avantajları sebebiyle biyolojik çalışmalarda çok tercih edilen bir model

organizmadır. Bu böcek olgunlaşmış, olgunlaşmamış ve çürümüş meyvelerin üzerinde beslenip üremektedir.

Drosophila melanogaster'in taksonomideki yeri aşağıdaki gibidir:

Regnum (Alem) : Animalia (Hayvanlar)

Phylum (şube) : Arthropoda (Eklembacaklılar)

Subphylum (Altşube) : Mandibulata-Antennata

Clasis (Sınıf) : Insecta-Hexapoda (Böcekler-Altıbacaklılar)

Subclasis (Alt Sınıf) : Pterygota (Kanatlılar)

Süperordo (Üst Sınıf) : Mecopteroidea (Uzun kanatlılar)

Ordo (Takım) : Diptera (Çift kanatlılar)

Subordo (Alt takım) : Brachycera (Kısa antenli sinekler)

Familie (Aile) : Drosophilidae (Sirke sinekleri)

Genus Cins : *Drosophila*

Species Tür : *Drosophila melanogaster* [9]

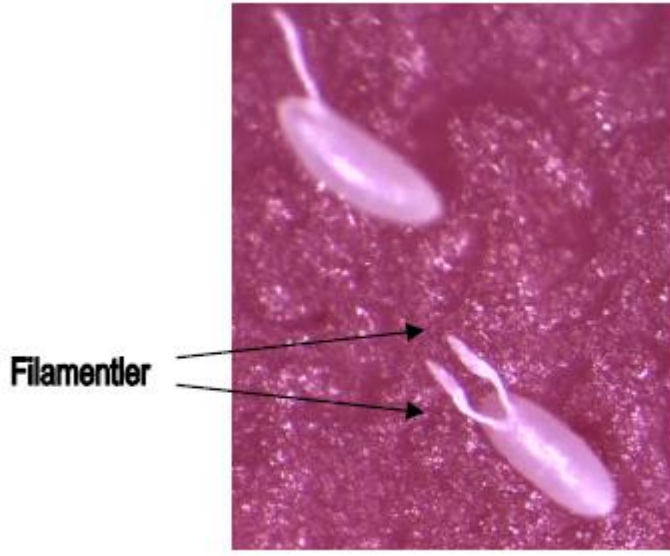
D. melanogaster ökaryotik canlı grubuna dahildir. *Drosophila*'da gelişim iki dönemde gerçekleşmektedir. İlki embriyonik dönemdir. Bu dönem yumurtanın döllenmesi ile başlar, genç larvanın yumurtadan çıkmasına kadar devam eder. İkinci dönem ise genç larvalarının yumurtadan çıktığı andan itibaren başlar ve ergin hale gelinceye kadar geçirdiği tüm değişiklikleri kapsar [10,11].

2.1.1.Yumurta

Drosophila melanogaster yumurtaları vitellin membranı ve koryon zarı adı verilen yapılarla korunur. Koryon zarı kimyasal ve mekanik yöntemlerle kolaylıkla

uzaklaştırılabilir ve yumurta içindeki gelişme kolaylıkla izlenebilir. Yumurta 0.5 mm uzunluğunda ve 0.2 mm genişliğindedir [12].

Dorsal bölgenin ön ucunda yumurtaların ıslak besi yerine batmasını engelleyen ve yaşamsal öneme sahip oksijenin alınmasından sorumlu iki adet filament bulunur (Şekil 2.2.) [2].

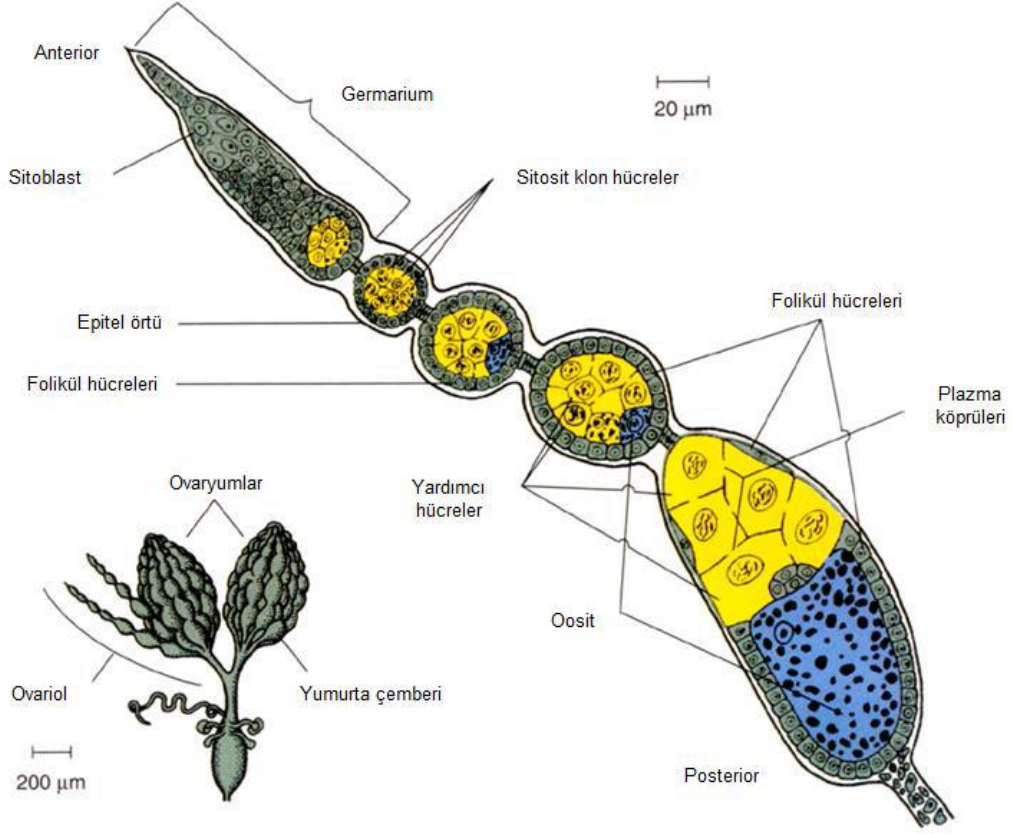


Resim 2.2 *Drosophila melanogaster* yumurtaları [2].

2.1.1.1. Yumurta oluşumu

D. melanogaster'in ergin dişilerinde, toplam 40 ovariolde oluşan 2 tane ovaryum vardır. Yumurta oluşumu (oogenez), bu ovarionlar içinde gerçekleşir. İlk olarak primer oosit öncüsü, diploit bir oogonium oluşur. Oogonium bir dizi mitotik bölünme geçirerek, birbirlerine plazma köprüleriyle bağlı, 16 hücrelik bir kitle oluşturur. (Şekil 2.3.) Yığın içindeki bireysel hücreler birbirlerine plazma köprüleri ile bağlanmıştır [13]. Browder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre yumurta çemberinde 15 yardımcı hücre buna ek olarak folikül hücre tabakası bulunur. Yardımcı hücreler oosite besin sağlar ve oositin büyümesine neden olur [14]. Folikül hücreler koryonu salgılar yardımcı hücreler ise zamanla bozunur ve kaybolur. Gelişen oosit birkaç gün içinde yeterli olgunluğa gelir. Mayoz başlar ancak

tamamlanmaz. Metafaz 1 aşamasında kalan mayoz 1 evresi ancak döllenme olayı gerçekleştiğinde tamamlanır.



Şekil 2.1. *Drosophila melanogaster*'de yumurta oluşumu ve yumurta çemberinin şematik görünümü [15].

Döllenme ile dişinin uterusuna spermeler aktarılır. Bu spermeler reseptakulum seminalis (seminal havuz) ve spermateka (sperm deposu)'na aktarılır ve biriktirilir [16]. Yumurtanın uterus içinde ilerlemesiyle döllenme olayı gerçekleşir. Döllenmiş yumurta besiyerinde gelişir. Döllenme sonucu yarıda kalmış olan mayozun devamı sağlanır. Mayoz bölünme sonucu oluşan dişi pronükleusu erkek pronükleusu ile birleşerek zigotu oluşturur. Bundan sonra arka arkaya gerçekleşen mitoz bölünmeler sonucu larva oluşur [17].

2.1.2. Larva

Yumurtadan larvanın çıkması yaklaşık 22-24 saat sürer. Larvalar çıkar çıkmaz ortamdan besin ihtiyacını gidermeye başlar. Larva, 1 baş, 3 toraks ve 8 abdomen olmak üzere 12 segmentten oluşur. Vücudu oldukça yumuşak ve esnek olan larvaların vücut yapısı 3 kısımdır. En dış kısım ekzokutikula, orta kısım endokutikula, en iç kısım ise epidermis tabakasından oluşur. Hareketli olan siyah çene kancaları larvanın ön kısmında bulunur. Bu kancanın hareketi sayesinde larvalar besi ortamı içinde hareket edebilir ve besinleri kolayca vücuduna dahil edebilir. Besi ortamında bu hareketlerinden dolayı kolayca seçilebilirler.

Sürekli beslenen ve büyüyen larva, belli aralıklarla bu kütikula tabakasını iki kez atarak yenisini oluşturur. Gömlek değiştirme de denen bu olay larval dönemi 3 ayrı evreye ayırır. İki gömlek değiştirme arasındaki bu evrelere “instar” adı verilir. Birinci instar (L1) 24 saat, ikinci instar (L2) 24 saat ve üçüncü instar (L3) 48 saat sürer. L3 larvasının en önemli özelliği, tükrük bezlerinde dev (politen) kromozom oluşumudur [15].

Larvaların pupaya geçebilmeleri için ağırlıklarının 3-5 katı kadar beslenmesi gerekir. Böylece larvalar eşik ağırlık adı verilen belirli bir ağırlık düzeyine gelmelidir. Bu değer 0.3 mg olarak tespit edilmiştir. Bu değere ulaşan larvalar pupa oluşumu için hazır konumdadır. Bunun için şişe içinde kuru bir yere tırmanır ve bu aşamadan 24 saat sonra pupalaşma başlar. Bu işlem için en uygun sıcaklık 25°C ‘dir [18].



Resim 2.3. *Drosophila melanogaster* 3. evre larvaları [2].

Drosophila melanogaster'de pupa oluşumu sırasında canlının uzuvlarını oluşturmak için sürekli mitoz bölünmeler geçirerek gelişen bölgeler vardır. Bu özel hücre kümelerine 'imajinal disk' adı verilir [13].

2.1.3. Pupa

Üçüncü evre larva pupalaşmaya hazır olduğunda ön uçları ve vücudu kısalır, hareketsizleşir ve şişede sağlam bir zemine tutunur. Kütikül daha sonra başlangıçta yumuşak ve beyaz olan bir pupariuma dönüşür ve sonra sertleşir ve kahverengi bir görünüm alır [11].

Puparium oluşması son birkaç saatte meydana gelen ektisteroid hormon artışına bağlı olarak başlamaktadır. Puparium oluşmudan 12 saat sonra pupalaşma meydana gelir [18]. Pupalaşma 4 ila 4,5 gün sürebilir. En uygun pupalaşma ortamı olan 25 °C ve %40-60 bağıl nemde kültür şişesinin yan taraflarına bakıldığında yapışmış halde beyaz ve kahverengi pupalar rahatlıkla görülebilir. Bunlar bir iğne ya da mikroküre yardımıyla şişeden ayrılıp incelenebilir. Metamorfoz geçiren larvada larval organlar kaybolur. Ancak larval sinir sistemi korunaklıdır [11]. Başkalaşım pupa içinde tamamlanır. Bazı hücre grupları farklılaşarak organları oluşturur. Artık ergin bir sinek görünümü kazanılmış olur.

Tablo 2.1. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsünde gözlenen olaylar [16]

Evre	Saat	Gelişme olayı
E1	0-1	Beyaz pupa kılıfı : Larval hareket tamamen durur.
E2	1-3	Kahverengi pupa kılıfı: Ağız kısmı hareketi durur, kalp pompalamayı durdurur, gaz kabarcıkları karın içinde görünür hale gelir.
E3	3-6.5	Pupa öncesi kabarcık : Pupa kılıfı alt taraftaki epidermisten ayrılır.
E4	6.5-12.5	Yüzen hareketli kabarcık: Hareket önce arka kısımda görünür ve pupa öne doğru hareketlenir.
E5	12.5-25	Hareketli beyaz malpighi tüpleri: Bacaklar ve kanatlar uzar. Malpighi tüpleri torakstan karnı hareket ettirir.
E6	25-43	Yeşil Malpighi tüpleri: Malpighi tüpleri yeşil renge dönüşür.
E7	43-47	Sarı Vücut: Aslında koyu yeşil olan sarı gövde olarak adlandırılan evrede malpighi tübülleri arasında vücut geriye doğru hareket eder. Şeffaf pupal kütikül altta yatan epidermisten ayrılır, göz çukuru çevresi sarıya dönüşür.
E8	47-57	Sarı Gözlü: Gözler parlak sarıya dönüşür.
E9	57-69	Amber: Gözler koyu kehribar rengine dönüşür.
E10	69-73	Gözleri kırmızı rengi alır.
E11	73-78	Kafa ve göğüs kılları koyulaşır.
E12	73-78	Gri kanatlar: Kanatlar griye dönüşür. Eşey tarağı koyulaşır.
E13	78-87	Siyah kanatlar
E14	87-90	Olgun kıllar
E15	90-103	Pupadan çıkış: Vücut sarı renklidir, bacaklar seyirir, pupa kılıfı yok olursa sinekler yürüyebilir. Pupadan çıkış tamamlanır.



Resim 2.4. *Drosophila melanogaster* pupaları [2].

2.1.4. Ergin

Pupa evresinde ergin organ ve vücut formuna sahip bir bireyin gelişmesi için gerekli dönüşümler gerçekleşir. Bu gelişme 20 °C 'ta 6 günde, 25 °C'ta 4 günde tamamlanır. Gelişimin tamamlanması ile ergin sinekler pupa kılıfının anteriorunu delerek ortaya çıkarlar. Yeni çıkan ergin bireyler ilk önce açık renkli, uzun vücutludur [19]. Pupadan çıktıktan yaklaşık 1 saat sonra kanatlar açılır. 2-3 saat içinde pigmentasyon gerçekleşerek ergin birey rengini alır. *Drosophila melanogaster* 'in dişileri pupadan çıkıp ergin birey olmasına rağmen henüz eşeyssel olgunluğa erişmesi için 5-6 saat gereklidir [17,20].

Ergin bireylerde eşey ayrımı yapmak için değişik yöntemler kullanılır. Bunların en bilinenleri eşey tarağı, abdomen şekli ve rengidir.

2.1.4.1. Abdomen şekli ve rengi

Karın bölgesinin tüm dorsal ve yan yüzeyi kitin ile kaplıdır. Her abdominal segmentin dorsalateral bölgesi bir tergite olarak adlandırılır. Tergit segmentleri arka kısma ilerledikçe daha az büyür ve üst üste binecek şekilde iç içe geçer [21]. Sindirim borusunun büyük bir kısmını, kalbi ve eşeyssel bezleri örter. Ön kısmıyla göğüse bağlanır ve arkaya doğru gittikçe inceler. Kural olarak 11 segment ve segment olarak kabul edilmeyen bir teslondan oluşmuştur. Embriyonik olarak bilinen bu

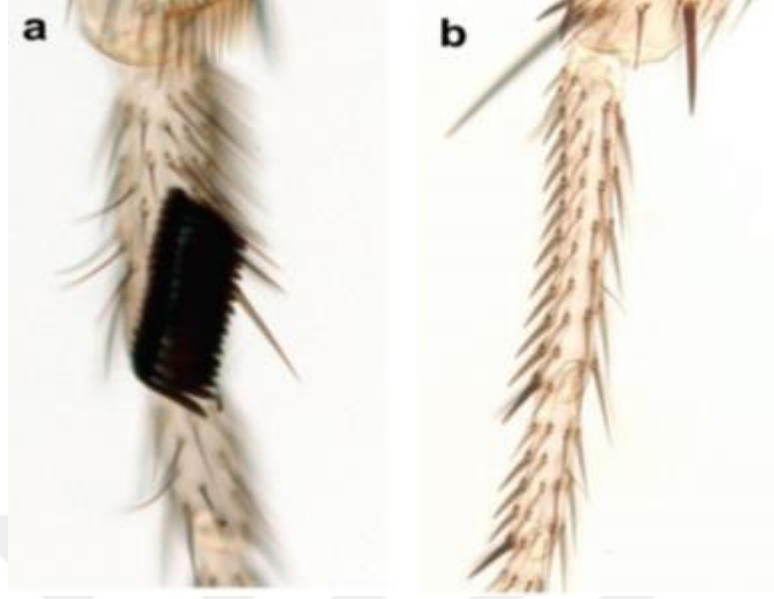
segmentlerin sölom kesesi, gangliyonu ve çoğunluk üye taslağı olmasına karşın, teslonun sölom kesesi ve gangliyonu yoktur. Bu nedenle de segment olarak kabul edilmez. Üye taslakları ergin evrede özellikle ilk 7 segmentte tamamen kaybolur [11]. *Drosophila melanogaster*'in dişilerinde 7 abdominal segment mevcutken, erkeklerinde 5 abdominal segment bulunur. Bu segment sayısı da dişilerin görünüşünü uzun ve sivri, erkeklerin görünüşünü ise kısa ve küt gösterir. Erkek bireylerin abdomenin posterior ucu daha siyahtır [16,22] .



Resim 2.5. *Drosophila melanogaster* erkek ve dişi bireyleri [2].

2.1.4.1.2. Eşey tarağı

Erkeğin mikroskop altındaki diğer belirgin işareti birinci çift bacaklarının Tarsus ekleminin bazal tarafında siyah ve kalın bir seri kılın teşkil ettiği “eşey tarağı (sex comb)” denilen yapının bulunuşudur. Dişilerde bu yapı yoktur [19]. Eşey tarağı çiftleşme esnasında erkeğin dişiyi kavrayabilmesini sağlar. Işık mikroskopunda rahatlıkla gözlenebilen eşey tarağı cinsiyet ayrımının kolaylıkla yapılabilmesini sağlar.



Resim 2.6. *Drosophila melanogaster* erkek bireylerinde eşey tarağı (a: Erkek birey bacağı, b: Dişi birey bacağı) [23] .

2.2. Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimi

Drosophila melanogaster'in gelişimini (yaşam döngüsü) ve yumurta verimini etkileyen etmenler iç etkenler ve dış etkenler olarak iki ayrı başlık altında incelenebilir. Genetik yapı, yaş gibi faktörler iç etkenler olarak sıralanabilir. Beslenme, nem oranı, ortamdaki yabancı maddeler de dış etkilere örnek olarak gösterilebilir.

2.2.1. Dış Etkiler (Çevresel Kaynaklı Etkiler)

2.2.1.1. Sıcaklık:

Drosophila melanogaster soğukkanlı yani poiklotermik bir canlı olduğundan ortam sıcaklıklarının değişiminden büyük ölçüde etkilenir. Belirli sıcaklık aralıklarında yaşayabilen canlılar olan böceklerin metabolik hızları sıcaklığın artması ile artarken azalması ile metabolik hızları azalır. Ancak bu süreçte yaşama süreleri metabolizma hızına ters olarak artar veya azalır. Yüksek sıcaklıklarda zararlı maddeler vücutta daha fazla birikime uğrar ve bu süreçte yaşlanma daha süratli olur [24]. Ayrıca böceklerin soğuk koşullarda hayatta kalabilmek için vücutlarında çeşitli bileşenleri

muhteva ettiği bilinmektedir. Bunlar gliserol, sorbitol, inositol gibi donmayı önleyici bileşenlerdir [25].

Partridge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Drosophila melanogaster* 'in 25°C ve 16.5°C'teki evrimsel gelişimleri incelendi. Düşük sıcaklığa maruz bırakılan sineklerin toraks uzunluğunun artış gösterdiği ve kanat alanının arttığı gözlemlendi. Sıcaklığın kanat alanında evrimsel bir artış göstermesi hücre alanındaki artışa bağlandı [26].

Kosaka ve Ikeda'nın yaptığı bir çalışmada *Drosophila melanogaster* 'in mutant tiplerinden biri olan *Shibire^{ts1}* (*shi*) ve yabanıl tip (Oregon-R) *Drosophila melanogaster* farklı sıcaklık ortamlarındaki gelişimleri gözlemlendi. 19 °C'ta hem yabanıl tip (Oregon-R) hem de *shi* benzer özellikler gösterdi. 30°C'ta yabanıl tipte (Oregon-R) küçük değişiklikler gözlemlendi. Temel olarak labirent kanallarının dağılımında azalma ve HRP miktarında artış ortaya çıktı. Öte yandan bu özellikler mutant tip olan *shi* 'de daha belirgin olarak görülüyordu [27].

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada *Drosophila melanogaster* 'in sıcaklığa duyarlı bir mutant tipi olan *para^{ts1}* ve yabanıl tip (Oregon-R) *Drosophila melanogaster* arasında farklı sıcaklık ortamlarında yürüme, tırmanma ve uçuş gibi hareketlerde farklılıklar gözlemlendi. 2 saatlik periyotlarda izlenen yabanıl tip (Oregon-R) *Drosophila melanogaster* 'de 22°C -35°C arasındaki tüm sıcaklıklarda normal hareketlilik bulunmaktaydı. 22-25°C arasında *para^{ts1}* mutant sinekleri yürüyüş, tırmanma ve uçuş yeteneği bakımından aynı özellikteydiler. 25°C nin 1°C üzerine çıkıldığında ise *para^{ts1}* mutant sinekleri giderek zayıfladı ve 29°C'ta ise tamamen felç oluşumu gözlemlendi [28].

Yapılan bazı çalışmalarda ise ergin öncesi evrede düşük sıcaklıkların etkisi araştırılmış, ergin öncesi evrelerde düşük sıcaklıkların erginin toplam ömrünü belirgin olarak etkilemediği belirtilmiştir [29].

Yumurta verimi açısından düşünüldüğünde ise en yüksek verimin 25°C olduğu gözlemlenmiştir [4].

2.2.1.2. Beslenme

Beslenme böceklerde ömür uzunluğunu etkileyen önemli etmenlerden biridir. Protein seviyelerindeki değişimin ömür uzunluğunu etkilediği bilinmektedir [24]. Beslenmenin *Drosophila melanogaster* üzerinde etkisini araştıran birçok çalışma vardır. Bunlardan bazılarında besinlerin etkilerini gözlemek amacıyla besi yerine merak edilen besin türü eklenip *Drosophila melanogaster* üzerindeki gelişimsel veya genetik etkileri araştırılmıştır. Bazı çalışmalarda ise besin kısıtlaması yoluna gidilerek gelişimsel veya genetik değişimler gözlenmiştir.

Beslenme çalışmalarında *Drosophila melanogaster* uzun süredir tercih edilen ve deney hayvanı olarak kullanılan bir canlıdır. Bu durum beslenme, populasyon yoğunluğu, nem, radyasyon gibi etkilerden farklı şekillerde etkilenen ve etkisi kolay gözlemlenebilen bir canlı olmasından kaynaklanır [30].

Beslenme üzerine yapılan çalışmalarda genellikle bazı kirleticiler, toksik ya da nontoksik maddeler, vitaminler, mineraller ve katkı maddeleri tercih edilmektedir. Uygulanan bu maddelerin canlının çeşitli gelişim evrelerine (yumurta, larva, pupa, ergin) etkisi belirlenmeye çalışıldığı gibi bazen de nesiller boyu etkileri de gözlenmeye çalışılmaktadır [31].

Güler'in yaptığı bir çalışmada larval ve ergin dönemde besin kısıtlamasına gidilmiş ve bu besin kısıtlamasının *Drosophila melanogaster* 'in ömür uzunluğuna etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre ergin dönem beslenmesi *Drosophila melanogaster* üzerinde doğrudan etkilidir. Larval dönemde uygulanan besin kısıtlamasının ömür uzunluğu üzerinde anlamlı bir değişiklik göstermediği belirtilmiştir [32].

Açlık direnci deneylerinde *Drosophila melanogaster* 'in açlık direncinin fazla olduğu tiplerinde lipit biriktirmede artış, yumurta veriminde ise belirgin bir düşüş gözlenir [33]. Açlık direnci eşeyler arasında da farklılık gösterebilir. Dişilerin açlık direncinin erkeklere oranla daha fazla olduğu deneylerle ifade edilmiştir [34].

Ayhan'ın yaptığı bir çalışmada, açlık direncinin erkek ve dişi bireyler üzerindeki etkisi gözlenmeye çalışılmıştır. Kısıtlı besi ortamı ile standart besi ortamında

gelişimini tamamlamış ergin bireylerin ömür uzunluğu araştırılmıştır. Ayrıca ortamdaki bireylerin susuz kalmaları da engellenmiştir. Çalışma sonucunda açlık direncinin vücut yağ oranına bağlı olduğu bulunmuş, bunun sonucu olarak da vücut yağ oranları erkeklere oranla daha fazla olan dişi bireylerin açlığa çok daha dayanıklı olduğu ispat edilmiştir [35]. Açlık döneminde ergin bireylerin lipid miktarının arttığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir [36].

Yeterli besin alamayan larvaların pupa dönemine geçmesi için gerekli olan vücut büyüklüğüne ulaşamadığı yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir [37]. Açlık döneminde larvaların gelişim süresinin etkilenmesinin sebebi yağ biriktirme kapasitesi ile ilgilidir [38]. Besin kısıtlamalarının birçok organizmada ömür uzunluğunu arttırdığı, çalışmalar sonucu tespit edilmiştir [39]. *Drosophila melanogaster* ile yapılan çalışmalarda besin kısıtlamasının ömür uzunluğunu %50 oranında arttığı belirtilmiştir [40]. Ayrıca besin kısıtlaması sonucu yumurta veriminin de düştüğü belirlenmiştir [41].

2.2.1.3. Populasyon yoğunluğu

Populasyon yoğunluğunun etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma vardır. Bunlardan biri Podger ve Parker'ın 1972 de yaptığı çalışmalarıdır. Farklı sayıdaki *Drosophila melanogaster* ve *Drosophila simulans* üzerinde çalışan Parker ve Podger, populasyon sayısındaki değişimin ve tür frekanslarındaki artma ve azalmanın deney canlıları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır [42]. Ayrıca larva yoğunluğundaki değişimlerin vücut ağırlığına, doğurganlığa, yumurta verimliliğine ve gelişim dönemlerine etkileri de test edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalara paralel olarak yoğunluk rekabeti arttırmış ve bunun bir sonucu olarak gelişimi yavaşlatmıştır. Ayrıca larval yoğunluğun vücut büyüklüğünü de olumsuz etkilediği bildirilmiştir [5,43].

Larval yoğunluğun etkilerini araştıran Leips ve Mackay farklı larva yoğunluklarının yarattığı etkileri tahmin edebilmek için larvaları ortaya çıktıkları ilk 5 gün içerisinde saymışlardır. Şişelerdeki dişi ve erkek sineklerin kuru ağırlıklarını ölçerek larva yoğunluğunun vücut kütlesine etkisini araştırmışlardır. Vücut kütlesi yüksek olan bireylerin vücut kütlesi düşük olanlara göre yaklaşık %30 oranında daha fazla larva ürettiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca gözlemleri sonucunda düşük yoğunluklu

şişelerden elde edilen erkek ve dişi sineklerin yüksek yoğunluklu şişelerden çıkan dişi ve erkek sineklere göre %15-16 daha ağır olduğunu belirlemişlerdir [44].

Larval yoğunluk üzerine yapılan birçok çalışmada, yoğunluğun gelişimi olumsuz etkilediği, rekabet ortamından dolayı gelişimin yavaşladığı saptanmıştır. Ayrıca larval yoğunluğun artması durumunda yumurta veriminin de azaldığı, yoğunluğun azalmasının ise gelişimi olumlu etkilediği belirtilmektedir. [4]. Bu çalışmaların aksine larval yoğunluğun yalnızca çok fazla olduğu durumlarda değil çok az olduğu durumlarda da gelişimin ve yaşayabilirliğin olumsuz etkileneceği rapor edilmiştir [45].

Horváth ve Kalinka tarafından yapılan bir çalışmada ise, gelişim süresi açısından cinsiyet ve larval yoğunluk arasında önemli bir etkileşim saptanmıştır. Düşük larval yoğunlukta dişilerin, yüksek yoğunlukta ise erkeklerin daha hızlı geliştiği belirlenmiştir [46].

2.2.1.4. Nem oranı

Drosophila melanogaster'de ortamın nem oranının artması olumlu etkiler yaratır. Hatta *Drosophila melanogaster*'in normal bir gelişim gösterebilmesi için bu gerekli bir etkidir [18]. Bu bilgiler ışığında kuru ortamların *Drosophila melanogaster* gelişimini olumsuz yönde etkilediği söylenebilir.

2.2.2. İç Etkiler

2.2.2.1. Genetik yapı

Drosophila melanogaster genetik çalışmalarda en çok kullanılan organizmalardandır. Bir canlı üzerinde bilimsel çalışmalar yapacak kişinin yapacağı ilk işlerden biri de canlının genetik özelliklerini belirlemek olmalıdır.

Genetik çalışmalarda ve sitolojik araştırmalarda *Drosophila melanogaster*'de doku hücrelerinde 4 çift kromozom olduğu belirtilmiştir. Bu kromozomların üç çifti somatik (otozomal) kromozomlar, bir çifti ise cinsiyet (gonozom) kromozomlarıdır. Bunlar X,Y,2,3,4 olarak numaralandırılmıştır [19]. *Drosophila melanogaster* yaklaşık olarak 13600 gene sahiptir [47].

Drosophila melanogaster ile yapılan çalışmalar; gelişim, yaşam periyodu, yumurta verimi gibi özellikler çevresel etmenler ve genetik özelliklerin birlikte değerlendirilmesi ile yapılabileceğini göstermiştir [5].

Drosophila melanogaster'in bazı türleri ile yapılan çalışmalarda yumurta verimi, gelişim dönemleri, larva sayıları gibi faktörler incelenmiş, bu türler arasında belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılıklar organizmaların genetik özelliklerine bağlanmıştır [48].

Drosophila melanogaster'in hayat döngüsü boyunca üretebileceği yumurta sayısı sahip olduğu genlerine bağlıdır.

2.2.2.2. Yaş

Drosophila melanogaster'de yaşam döngüsü içinde yumurta üretimi sabit değildir. Yapılan çalışmalarda yumurta üretiminin yaşa bağlı olarak azaldığı belirtilmiştir. Bu azalmanın nedeni de hücrel yaşlanmaya bağlanmıştır [49].

Yapılan başka bir araştırmada ise yaşlı dişi sineklerin yavrularının genç dişi sinek yavrularına göre daha düşük bir oranda yaşayabilirlik oranına sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yaşlı bireylerden doğan yavruların genç bireylerden doğan yavrulara göre gelişimlerinin daha yavaş olduğu belirtilmiştir [50].

2.3. Resveratrol (Res)

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı çok eski ve yaygın bir gelenektir. Ülkemizde bazı hastalıklara iyi geldiğine inanılan birçok bitki türü tedavi amaçlı kullanılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kaynaklarına göre tedavi amacıyla kullanılan bitki türlerinin sayısının 20.000'i bulduğunu bildirilmektedir. 91 ayrı ülkede yapılan söz konusu çalışmada ayrıca bu bitkilerin 500 kadarının da üretildiği belirtilmektedir [51].

Lipit peroksidasyonu hayvan ve bitki kaynaklı yağlarda temel sorun teşkil etmektedir. Yağ asitlerinin sahip olduğu çiftli bağlar kolaylıkla oksitlenebilmekte bozulmaya uğramaktadır. Oksidasyon sonucu ilk olarak peroksitler ortaya çıkar. Peroksitler renksiz ve kokusuzdur. Daha sonra hidrokarbonlar, aldehitler, ketonlar,

alkoller ve organik asitler oluşur. Oluşan bu maddeler besinlerin besin değerini düşürür ve raf ömrünü kısaltır. Ayrıca kalp ve damar rahatsızlıkları başta olmak üzere bir çok sağlık problemlerine neden olur [52].

Beslenme ve sağlık arasındaki ilişkinin saptanmaya çalışıldığı araştırmalarda gıdaların içerikleriyle beraber işlenme şeklinin de çok önemli olduğu saptanmıştır. Gıdaların besin değerlerinin yanında içindeki biyoaktif bileşenlerin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Gıdalardaki en önemli biyoaktif bileşenler ise fenolik maddelerdir [53].

Fenolik maddeler antioksidan özellik gösterir. Bu özelliğinin yanında antimikrobiyal özellikleri de önemlidir. Bu nedenle farmakolojide kullanımı çok yaygındır [20]. Serbest radikaller ise moleküler halde iken çiftler halinde olmayan bir ya da daha fazla elektron taşıyan maddelerdir. Bu maddeler yapısı gereği başka moleküllerle çok kolay elektron alışverişine girer. Böyle maddelere de oksidan maddeler denilmektedir [54].

Bazı fenolik antioksidanlar; flavonoidler, kumarinler, tokoferoller, sinamik asit türevleri ve fenolik asitlerdir. Bu maddeler besinlerdeki oksidasyonu engellemektedir. Resveratrol, antioksidan ve yaşlılık karşıtı özelliği bulunmuş bir non-flanoid polifenoldür [55].

Flavonoidler bitkilerde sarı, kırmızı, mavi renklerin oluşumunda etkili olan polifenol türleridir. Elma, üzüm, portakal, karnabahar, patates gibi besinlerin içerisinde yer alırlar. Enzimatik olmayan antioksidanlar olarak bilinirler. Çay, üzüm, şarap gibi maddelerin içeriğinde de bulunurlar. Serbest radikalleri bağlama özellikleri flavonoidlerin antioksidan özelliklerini göstermesini sağlar. Resveratrol polifenolik bir fitoaleksindir. Antioksidan özelliği gösteren flavonoidler grubunda incelenir. Resveratrolun bazı bitkilerin dış etkilere karşı kendini korumak için üretilen antioksidan, antibiyotik ve antifungal bir madde olduğu da bildirilmektedir [56].

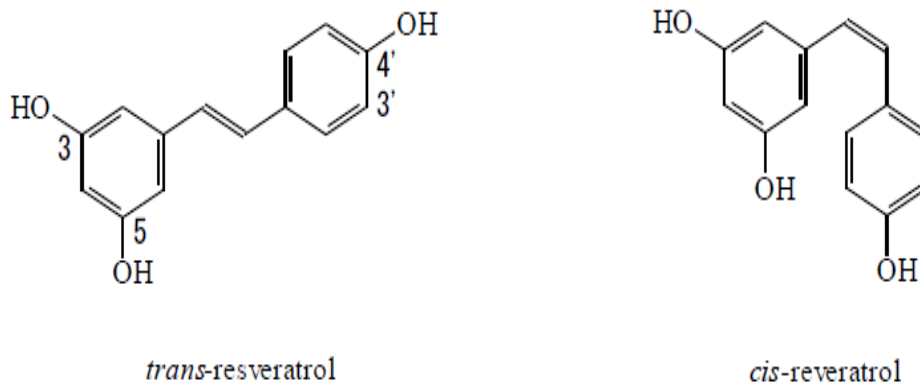
1940'ta karacaotu kökünden ilk defa elde edilen resveratrol, 1963'de Ko-jo-kon'dan ayrılarak eldesi sağlanmıştır. 1992 yılında kırmızı şarabın içinde de olduğu keşfedilen resveratrolün bu tarihten sonra birçok farklı etkisi bulunmuştur. Canlıların

strese karşı dayanıklılığını sağlaması, kardiyovasküler hastalıklardaki iyileştirici rolü, kanserin önlenmesindeki önemi sonradan keşfedilen önemli özelliklerindedir [57].

Resveratrolün tıp alanında yaygın kullanımı ile beraber bu madde üzerindeki çalışmalar daha da yoğunlaşmıştır. Kalp damar sağlığı, diyabet, obezite, yaşlanma gibi temel sorunlar üzerinde yapılan çalışmalarda resveratrolün olumlu etkileri çoğunlukla vurgulanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar resveratrolün kanser önleyici kimliğini de ortaya çıkarmaktadır [58]. Resveratrolün kanser önleyici kimliği; apoptozisi başlatması, hücre döngüsünü durdurması, hücre sinyal yollarına yaptığı aracılık, metastazı inhibe etmesi, anjiyogenezi azaltması, adezyon ve inovasyonu da inhibe edici etkisi yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılmıştır [59].

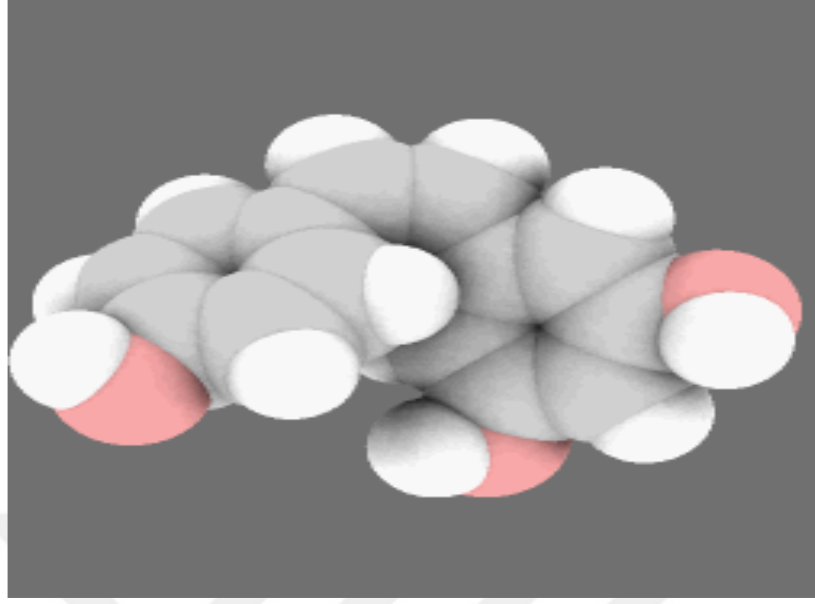
2.3.1. Resveratrolün yapısı ve türevleri

Resveratrol, stilben fitoaleksinler içerisinde yer alır. ‘Phytoalexin’ Yunanca bir kelimedir ve ‘phyton’ bitki anlamına gelir. ‘Alexin’ ise koruyucu anlamındadır [60]. Resveratrol fitoaleksinler grubunun en aktif bileşenidir. Cis ve trans formları şeklinde bulunur. Yüksek sıcaklık, pH, ışık gibi çevresel faktörlerle trans formuna dönüşebilir. Bitkiler içerisinde resveratrolün çoğunlukla trans izomeri formu bulunduğu için araştırmalar genellikle bu form üzerinden yapılmaktadır [61].



Şekil 2.2. Resveratrolün cis ve trans formları [5]

Resveratrolün kimyasal adı 3,4',5-trihydroxy-trans-stilbene olarak tanımlanmaktadır [60]. $C_{14}H_{12}O_3$ formülü ile gösterilir. 228,25 g/mol ağırlığındadır. Su, yağ, metanol ve aseton içerisinde çözünür [56].

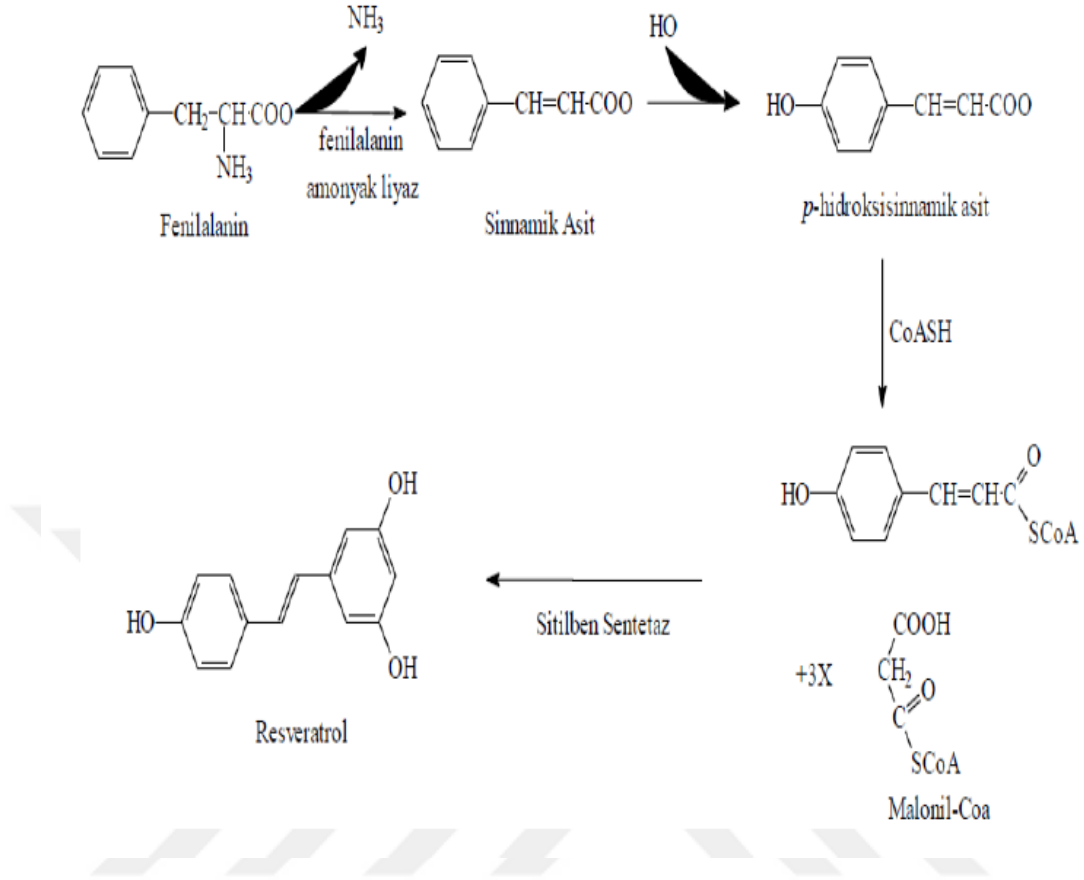


Şekil 2.3. Resveratrolün normal koşullardaki (25 °C, 100 kPa) üç boyutlu görünümü [63].

Yapılan araştırmalar çerçevesinde resveratrolün 72 farklı bitki türünün içeriğinde olduğu tespit edilmiştir. Asma, dut, yer fıstığı, antep fıstığı bunlar arasında en öncelikli bitkilerdir. Bunlar arasında ise asmalar çok çeşitli ürünleri (pekmez, kuru üzüm, şarap, sirke gibi.) nedeniyle ön plana çıkmaktadır [60].

2.3.2 Resveratrolün biyosentezi

Resveratrol az miktarda ve strese karşı üretilen bir maddedir. Resveratrolün biyosentezini stilben sentaz enzimi gerçekleştirir. [64] Resveratrolün biyosentezi fenilalanin ile başlar. Fenilalanin deamillasyona uğrar ve sinamik asit oluşur. Bu yapı da 4-kumarik asit ile yükseltgenince 4-kumaril KO-A ile ester yapısına dönüşür. Stilben sentaz enzimi son olarak resveratrolün oluşumunu sağlar [65].



Şekil 2.4. Resveratrolün biyosentezi [75].

Resveratrolün sentezi, üzümde en fazla kabuk bölgelerinde meydana gelmektedir. Kırmızı şarapta beyaz şaraba oranla daha fazla resveratrol içeriği bulunduğu bilinmektedir. Bunun nedeni presleme sonrasında beyaz şaraptaki kabukların hemen ayrılması olarak düşünülmektedir. Fermantasyon sırasında oluşan alkol üzüm kabuğunda bulunan polifenollerin çözülmesini sağlar. Kırmızı şaraptaki polifenol miktarının beyaz şaraba oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yüzden resveratrol açısından daha zengindir [66].

Tablo 2.2. Resveratrolün besin kaynakları ve içerdikleri besin miktarları [68].

Besin	Toplam Resveratrol Miktarı	1 porsiyondaki resveratrol miktarı
Kırmızı şarap	0.1-14.3 mg/L	0.015-2.15 mg/150 mL
Beyaz şarap	0.1-1.2 mg/L	0.015-0.18 mg/150 mL
Pinot nar üzümü	10.5 mg/L	1.58 mg/150 mL
Riesling üzümü	1.2 mg/L	0.18 mg/150 mL
Kırmızı üzüm suyu	0.5 mg/L	0.125 mg/250 mL
Beyaz üzüm suyu	0.05 mg/L	0.0125 mg/250 mL
Kuru üzüm	0.64 mg/100 g	1.6 mg/250 mL
Üzüm tohumu	100 mg/100 g	-
Üzüm kabuğu	500-700 mg/100 g	-
Üzüm pulpu	<10 mg/100 g	-
Çilek (donmuş)	0.375 mg/100 g	0.5625 mg/150 g
Yaban mersini (donmuş)	1.9 mg/100 g	2.4 mg/125 g
Çiğ yer fıstığı	0.15 mg/100 g	0.375 mg/250 g
Kavrulmuş yer fıstığı	0.006 mg/100 g	0.015 mg/250 g
Haşlanmış yer fıstığı	0.5138 mg/100 g	-
Yer fıstığı yağı	0.324 mg/100 g	-
Şam fıstığı	0.009-0.167 mg/100 g	-
Kakao	0.19 mg/100 g	0.019 mg/10 g
Bitter çikolata	0.124 mg/100 g	0.062 mg/50 g
Sütlü çikolata	0.001 mg/100 g	0.05/50 g

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Organizma

Bu çalışmada *Drosophila melanogaster*'in CS (Canton-S) soyunun larvaları, pupaları ve erginleri kullanılmıştır. Çalışmamızda *Drosophila melanogaster* kullanmamızın birçok nedeni vardır. Bu nedenler;

- Kolay yetiştirilebilir olması,
- Besiyerinin ve kültürü kolay hazırlanabilir olması,
- Yaşam döngüsünün kısa olması,
- Ekonomik olarak yetiştirilebilmesi,
- Tek seferde birçok yavru verebilmesi
- Kolay gözlenebilir olmasıdır.

3.2. Deney Koşulları

Deneyleerde kullanılan bütün kültürler ve stoklar %50-60 bağıl nem ve ortalama $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta inkübatör içerisinde tutulmuştur. İnkübatör 12 saat aydınlık 12 saat karanlık bir ritme ayarlıdır. Deney tüpleri sadece deney gözlemleri ve sayımlar için inkübatörden çıkarılmıştır.

3.2.2. Besiyeri Hazırlama

Drosophila melanogaster besi yeri hazırlamak için gerekli olan maddeler aşağıdaki gibidir.

- Mısır unu
- Toz şeker
- Bira mayası
- Agar
- Distile su
- Propionik asit

Besiyeri hazırlanırken asit hariç tüm maddeler homojen olarak karıştırıldıktan sonra kısık ateşte yavaş yavaş ve karıştırılarak pişirilir. Asit, besiyerine diğer maddeler kaynatıldıktan sonra ilave edilir ve iyice karıştırılır. Asit kullanmadaki amaç olası enfeksiyon oluşumlarının önüne geçebilmektir. Bunun için propionik asit kullanılabilir. Hazırlanan besiyeri deneyde kullanılacak şişelere ya da tüplere istenilen kalınlıkta dökülür. Şişelerin ya da tüplerin ağzları kauçuk tıpa ya da pamuk ile kapatılır ve soğumaya bırakılır [1,28].

Deneyimizde besiyeri aşağıda verilen miktarlar göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır

Tablo 3.1 Besiyerinde kullanılan maddeler ve bu maddelerin miktarları

Kullanılan madde	Miktar
Mısır unu	50 g
Şeker	50 g
Bira mayası	35 g
Agar	10 g
Distile su	1000 ml
Propionik asit	5 ml

3.2.3. Bayıltma işlemi

Drosophila melanogaster erginleri bayıltılırken 250 ml'lik şişelere aktarılır. Daha önceden dietil eter batırılmış mantar tıpa şişenin ağzına seri bir şekilde kapatılır. İki ya da üç dakika içinde *Drosophila melanogaster* erginleri hareketsiz kalmaya başlar. Bayılan sinekler incelenmek için şişeden çıkarılır. Sinekler eğer uzun süre eterli ortamda kalırsa ölebilir.

Deneyde bu bayıltma işlemi deneyin kurulması için ergin toplamada, kontrol ve uygulama gruplarının oluşturulması için ergin sinek seçiminde, yavru döl sayısının belirlenmesi için yapılan sayımlarda kullanılmıştır.

3.3. Larva Toplama

Deneyimizde larvaları elde edebilmek için *Drosophila melanogaster*'in Canton-S (CS) soyunun aynı yaşta virjin dişi ve erkekleri toplandı. Bireyler eşeyssel olgunluğa geldikten sonra her şişeye 50 dişi 100 erkek olacak şekilde koyuldu. Çaprazlaması yapılan ergin sinekler çiftleşme için kritik saat olan 8 saatin sonunda şişeden uzaklaştırıldı. Bu şişelerden yaklaşık 72 saatin sonunda L3 larvaları elde edildi. Larvaların şişelerden alınması için ise NaCl çözeltisi kullanıldı. %20 oranında NaCl içeren bir çözelti şişelerin içine aktarıldı. Yoğun tuz oranının etkisi ile larvalar üstte toplanmaya başladı. Bir huni yardımı ile tuzlu suyun fazlası alttan dökülerek uzaklaştırıldı. Bundan sonra yıkama amaçlı larvaların üzerine distile su eklendi. Altına bir süzgeç konularak huninin tabanı açıldı. Böylece larvalar yıkanmış bir şekilde süzgeç üzerinde toplanmış oldu. Daha önceden hazırlanmış olan küçük deney tüplerine kurutma kağıtları konulmuş ve beslenme amaçlı içine % 5'lik süzkroz çözeltisi ilave edilmiştir. Şişeler deney ve kontrol gruplarına göre ayrıldı ve emdirme kağıtlarının bazılarında uygulanacak madde belli oranlarda konuldu. Kontrol grubuna ise sadece besin maddesi konuldu. Her bir tüpe ortalama 80-100 larva olacak şekilde konuldu ve maddelere maruz kalması sağlandı.

3.4. Resveratrol Çözeltisinin Hazırlanışı

Çalışmamızda resveratrolün 50 µM, 100 µM ve 200 µM'lık dozları uygulanmıştır. Uygulama kapsamında resveratrol maddesi 0,5 ml etil alkol içerisinde çözdürülmüş ve %5 lik süzkroz çözeltisi ile 100 ml'ye tamamlanmıştır. Kontrol grubunda ise 0,5 ml etil alkol ve süzkroz çözeltisi kullanılmış, resveratrol eklenmemiştir. Kullanılan bu dozlar literatür tarama yoluyla daha önce uygulanan dozlar göz önünde bulundurularak saptanmıştır.

3.5. Gelişim Dönemlerinin İzlenmesi

Deney uygulanması için 2.5-7.5 boyutlarında boş steril tüpler kullanıldı. Tüplerin tabanlarına tabanı kaplayacak şekilde yuvarlak kesilmiş emdirme kağıtlarından 9-10 kat konulmuş belirlenen konsantrasyonlardaki maddelerden 1'er ml emdirilmiştir. L3

evresindeki (72 ± 4 saatlik) larvalar bu ortamda yaklaşık 6 saat uygulamaya maruz bırakılmıştır. Kontrol grubu ise sadece etil alkol ve sükröz çözeltisi içinde aynı süre bekletilmiş böylece şartların eşit olması sağlanmıştır. Bu işlemin ardından standart besiyeri içeren tüplere her tüpe 10 larva olacak şekilde itina ile konulmuş ve tüplerin üzerine dozu ile beraber tarihi de not alınmıştır. Daha sonra tüm deneysel gruplar kültür ortamına alınmış 6 saatlik aralıklarla 10 gün boyunca gelişimleri takip edilmiştir. Larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş süreleri ve sayıları not edilmiştir. Çıkan erginlerden ise günlük ortalama yavru döl sayısının incelenmesi için virjin dişiler toplanmıştır.

3.6. Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısının ve Eşey Oranının Hesaplanması

Bir dişinin günlük ortalama yavru döl sayısının ve eşey oranının saptanabilmesi için resveratrol uygulanmış virjin dişiler toplanmış, aynı yaşta ve herhangi bir işlem görmemiş erkeklerle çaprazlanmıştır. Bunun için her şişeye 1 virjin dişi ve 3 erkek konulmuştur. İlk pupa görüldüğü andan itibaren ortamdaki 1 dişi ve üç erkek birey (ana-baba bireyler) ortamdaki uzaklaştırılmıştır. Erginler çıkmaya başladığından itibaren ise yavrular sayılmış, dişi ve erkek oranına göre kaydedilmiştir.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Yapılan deneyin istatistikleri SPSS programının 15.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Varyans analizi ile larvadan pupaya ve pupadan ergine geçiş yüzdelerinin, iki değişkenli t-testi ile ise larvadan pupaya, pupadan ergine geçiş sürelerinin karşılaştırılması yapıldı. Günlük ortalama yavru döl sayısının tespit edilmesinde ise ANOVA testi kullanıldı. Eşey oranları khi-kare testi ile belirlendi. Grafik ve tabloların çiziminde SPSS 15.0 programından faydalanıldı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

4.1. Resveratrolün *Drosophila melanogaster* Gelişimine Etkileri

4.1.1. Resveratrolün pupa oluşumuna etkisi

4.1.1.1. Larvadan pupaya geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in CS soyunun resveratrol uygulanan ve uygulanmayan larvalarından pupaya geçenler sayıldı ve oranları hesaplandı. Kontrol gruplarında larvaların % 97'sinin, 50 μ M resveratrol uygulanan gruplarda larvaların %93'ünün, 100 μ M resveratrol uygulanan gruplarda larvaların %100'ünün, 200 μ M resveratrol uygulanan gruplarda larvaların % 97'sinin pupalaştığı belirlendi (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Larvadan pupaya geçiş oranlarının resveratrol uygulama dozlarına göre değişimi.

Grup	Larva Sayısı	Pupa Sayısı	Oran \pm S.H.	S.S.
Kontrol	100	97	97 \pm 0.02	0.068
50 μ M resveratrol	100	93	93 \pm 0.03	0.095
100 μ M resveratrol	100	100	100 \pm 0.00	0.000
200 μ M resveratrol	100	97	97 \pm 0.02	0.021

S.H.: Standart Hata S.S.: Standart Sapma

Pupalaşan larva sayısı sadece 50 μ M resveratrol uygulama grubunda kontrol grubuna göre azalma göstermiş ancak bu azalma anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Larvadan Pupaya geçiş değerlerinin varyans analizine göre önem dereceleri (p >0.05)

	Kareler toplamı	sd	Ortalama kare	F	Önemlilik
Gruplar arası	0.025	3	0.08	1.822	0.161
Grup içi	0.163	36	0.05		
Toplam	0.188	39			

sd: Serbestlik derecesi

4.1.1.2. Larvadan pupaya geçiş süreleri

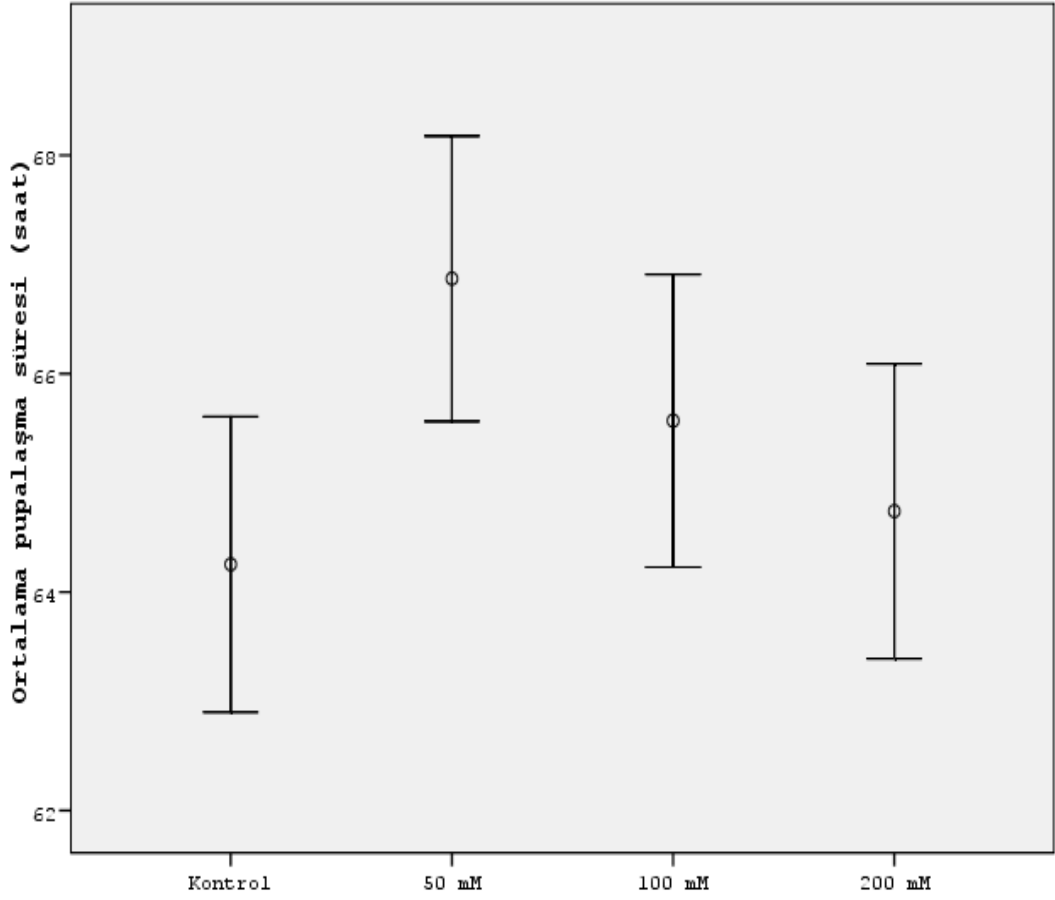
Drosophila melanogaster'in CS soyu kullanılarak 6 saatte bir yapılan gözlem sonucu resveratrolün larvadan pupaya geçiş sürelerine etkisi belirlendi. Sayımların sonuçları istatistiksel olarak araştırıldı (Tablo 4.3.). Larvadan pupaya geçiş süreleri grafik üzerinde gösterildi (Şekil 4.1.).

Tablo 4.3. Kontrol ve resveratrol uygulama gruplarında ortalama pupalaşma süreleri

Grup No	Grup İsmi	Ortalama Pupalama Süresi (Saat)	S.S.	Gruplar arası önem kontrolü (sadece anlamlı farklar) (p)
1	Kontrol	64.7	23.62	1-2* (0.004)
2	50 µM resveratrol	66.9	22.66	1-3* (0.004)
3	100 µM resveratrol	66.4	23.05	1-4* (0.027)
4	200 µM resveratrol	65.8	23.23	2-4* (0.024)

S.S.: Standart Sapma

*: p<0.05 seviyede anlamlıdır.



Şekil 4.1. Resveratrol uygulama gruplarında pupalaşma süresinin değişimi

Kontrol grubunda ortalama pupalaşma süresi 64.7 saattir. Ortalama pupalaşma süresi 50 μ M resveratrol uygulanan grupta 66.9 saat iken, 100 μ M uygulama grubunda bu süre 66.4 saat, 200 μ M resveratrol uygulama grubunda ise 65.8 saat olarak belirlenmiştir. Kontrol grubuna göre tüm resveratrol uygulama gruplarında ortalama pupalaşma süresi uzamıştır. Bu gecikmeler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Özellikle kontrol grubu ve uygulama grupları arasındaki değer oldukça anlamlıdır.

4.1.2. Resveratrolün Ergin Oluşumuna Etkisi

4.1.2.1. Pupadan ergine geçiş oranları

Drosophila melanogaster'in Canton-S soyunun kontrol grupları ve resveratrol uygulanan grupları arasında pupadan ergine geçiş süreleri bulundu ve istatistiksel olarak hesaplandı. Kontrol grubundaki pupaların % 98.96'sı erginleşmişken, 50 μ M resveratrol uygulama grubunda % 97.85'i, 100 μ M resveratrol uygulama grubunda

% 97'si, 200 µM resveratrol uygulama grubunda ise %96,91'i erginleşebilmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Pupadan ergine geçiş oranlarının resveratrol uygulama dozlarına göre değişimi

Grup	Pupa Sayısı	Ergin Sayısı	Oran±S.H.	S.S.
Kontrol	97	96	98.96±0.02	0.067
50 µM Resveratrol	93	91	97.85±0.01	0.046
100 µM resveratrol	100	97	97.00±0.02	0.068
200 µM resveratrol	97	94	96,91±0.02	0.049

S.H.: Standart Hata S.S.: Standart Sapma

Kontrol grubu ve diğer gruplar karşılaştırıldığında pupadan ergine geçiş oranlarında azalmalar söz konusudur. Ancak bu azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Pupadan ergine geçiş değerlerinin varyans analizine göre önem dereceleri ($p<0.05$)

	Kareler Toplamı	sd	Ortalama Kare	F	Önemlilik
Gruplar arası	0.001	3	0.000	0.051	0.984
Gruplar içi	0.124	36	0.003		
Toplam	0.124	39			

sd: Serbestlik derecesi

4.1.2.2. Pupadan ergine geçiş süreleri

Drosophila melanogaster'in yabanıl CS soyu pupadan ergine geçiş sürelerine resveratrolün etkisini araştırmak için 6'şar saatlik arayla gözlem yapıldı. Gözlem

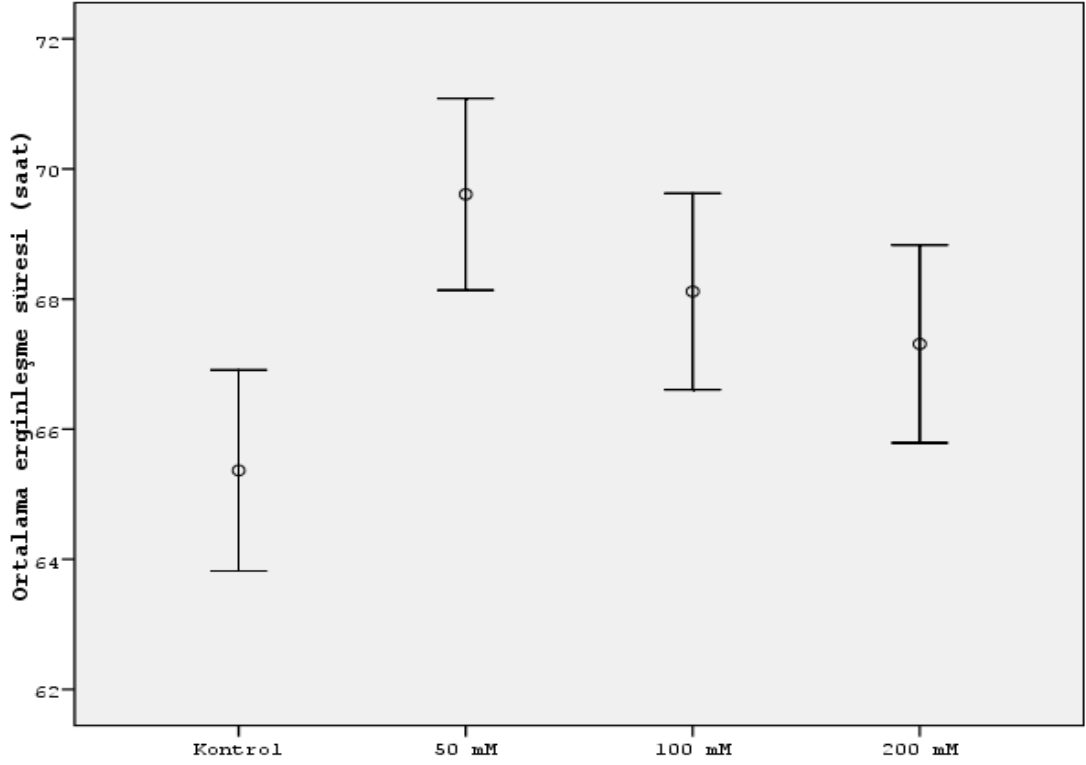
sonuçları istatistiksel olarak araştırıldı. Kontrol grubunda pupalar ortalama 66.2 saatte ergin olurken, 50 µM resveratrol uygulama grubunda pupalar 69.6 saatte, 100 µM resveratrol uygulama grubunda 68.8 saatte, 200 µM resveratrol uygulama grubunda ortalama 68.2 saatte erginleştiği görüldü. Tüm resveratrol uygulama gruplarında ortalama erginleşme süresinin uzadığı belirlenmiştir. Bu değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında tüm uygulama gruplarındaki bu gecikmelerin anlamlı olduğu görülmektedir. Özellikle kontrol grubu ile uygulama grupları arasındaki değerler oldukça anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4.6.). Ortalama erginleşme süresine ait grafik Şekil 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.6. Kontrol ve resveratrol uygulama gruplarında ortalama erginleşme süreleri

Grup No	Grup İsmi	Ortalama Erginleşme Süresi (saat)	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (Sadece anlamlı farklar) (p)
1	Kontrol	66.2	29.72	1-2* (0.000) 1-3* (0.000) 1-4* (0.001) 2-4* (0.042)
2	50 µM resveratrol	69.6	28.09	
3	100 µM resveratrol	68.8	28.53	
4	200 µM resveratrol	68.2	28.69	

S.S.: Standart Sapma

*: $p<0.05$ seviyede anlamlıdır.



Şekil 4.2. Resveratrol uygulanan gruplarda erginleşme süresinin değişimi

4.1.3. Resveratrolün Günlük Yavru Döl Sayısı Ortalamasına ve Eşey Oranına Etkisi

Günlük yavru döl sayısı ortalamasının ve eşey oranının saptanması için kontrol ve resveratrol uygulama gruplarından virjin dişiler toplandı. Aynı soya ait (CS yabancı soyu) ve işlem görmemiş erkekler de toplanarak 1 dişi 3 erkek olacak şekilde çaprazlandı. İlk pupa görülür görülmez ergin dişi ve erkekler şişelerden uzaklaştırılarak atıldı. 10 gün boyunca 24 saatte bir yavru döl sayımı yapıldı. Sayım yapılırken erkek ve dişi bireyler ayrı ayrı not edildi. Resveratrol uygulanan gruplardaki yavru döl sayıları ve cinsiyet oranları kontrol grupları ile ve birbiri ile karşılaştırıldı.

Günlük ortalama yavru döl sayısı kontrol grubu için 9.96, 50 μ M resveratrol uygulama grubunda 8.63, 100 μ M resveratrol uygulama grubunda 5.72, 200 μ M resveratrol uygulama grubunda ise 6.28 olarak bulundu (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. *Drosophila melanogaster*'in günlük ortalama yavru döl sayısına resveratrolün etkisi

Grup No.	Grup İsmi	Dişi Sayısı	Yavru Döl Sayısı	Günlük Ortalama Yavru Döl Sayısı±S.H.	S.S.	Gruplar Arası Önem Kontrolü (sadece anlamlı farklar) (p)
1	Kontrol	270	2679	9.96±0.56	9.139	1-3* (0.000)
2	50 µM resveratrol	240	2109	8.63±0.64	9.938	1-4* (0.000) 2-3* (0.001)
3	100 µM resveratrol	260	1581	5.72±0.44	7.035	2-4* (0.025)
4	200 µM resveratrol	271	1686	6.28±0.53	8.661	

S.H.: Standart Hata S.S.: Standart Sapma

*: p<0.05 seviyede anlamlıdır.

Tablo 4.7 incelenirse kontrol grubuna göre tüm uygulama gruplarında yavru döl sayısında azalma olduğu göze çarpmaktadır. Ancak yalnızca kontrol grubu ile 100 µM ve 200 µM uygulama gruplarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Bununla beraber 50 µM ve 100 µM resveratrol uygulama grupları ile 50 µM ve 200 µM resveratrol uygulama grupları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (p<0.05).

Yavru döl sayımı sırasında erkek ve dişi bireyler ayrı ayrı not edilmiş ve resveratrolün cinsiyet üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan Khi kare analizi ile eşey oranı arasında anlamlı bir etki bulunmamıştır. Her bir gruba ait eşey oranlarını özetleyen betimleyici sonuçlar Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. *Drosophila melanogaster*'de resveratrolün eşey oranı üzerine etkisini gösteren betimleyici sonuçlar

Grup No	Grup İsmi	Dişi Yavru Döl Sayısı	Erkek Yavru Döl Sayısı	Toplam Yavru Döl Sayısı
1	Kontrol	1424	1255	2679
2	50 µM resveratrol	1073	1036	2109
3	100 µM resveratrol	809	772	1581
4	200 µM resveratrol	890	796	1686

TARTIŞMA

Resveratrol son zamanlarda etkisi en çok merak edilen fenolik bileşenlerden biridir. Resveratrol hakkındaki çalışmalar genellikle sağlık alanında yoğunlaşmaktadır. Özellikle kanser üzerindeki etkileri merak edilmektedir. İnsan kardiyovasküler sistemine etkisi; kan, böbrek, kalp, karaciğer gibi organlardaki birikme miktarları; resveratrolün bazı genler üzerine etkileri, DNA hasarına etkileri, antioksidan etkileri resveratrol hakkında en çok araştırılan konular olmuştur. Bazı çalışmalarda da resveratrolün insan ve deney hayvanlarında damar genişletici etkisi, anti-trombosit etkisi, kansere karşı olan etkisi (anti-kanserojen etki), anti-inflamatuar etkisi bulunmuştur [65].

Yapılan bir çalışma resveratrolün insan koroner endotel hücrelerinde hücre ölümünü azalttığını, hücre hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğunu göstermektedir [64]. Başka bir çalışmada da resveratrolün böceklerde oluşan oksidatif hasarı (lipid peroksidasyonu) azalttığı sonucuna ulaşılmıştır [30].

Resveratrol hakkındaki birçok çalışma bu maddenin canlılar üzerindeki olumlu etkileri üzerinedir. Bitkilerle ilgili bir çalışmada ultraviole (UV) ışınları, herhangi bir yaralanma veya patojen saldırıları sonucu bitkilerin resveratrol ürettiği bildirilmektedir. İnsanlar üzerindeki koruyucu etkileri de birçok çalışmada gösterilmiştir [7].

Bhullar ve Hubbard'ın yaptığı bir çalışmada resveratrolün *Drosophila melanogaster*'in ömür uzunluğunu arttırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada *Saccharomyces cerevisie*, *C.elegans*, *Apis mellifera*, *N. fuzeri*, *N. guenter*, *Mus musculus* gibi model organizmalarda da resveratrolün ömür uzunluğunu arttırdığı belirtilmiştir [78].

Bu çalışmaların aksine, Staats ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada resveratrolün *Drosophila melanogaster*'in vücut yapısı, yaşam süresi, strese karşı cevap ve yaşlanmaya neden olan protein genlerinin ifadesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Araştırmada kontrol grubu besi ortamında başka bir maddeye maruz kalmazken,

uygulama grubu 500 µM resveratrole maruz bırakılmıştır. Yapılan gözlemler sonucu resveratrolün 500 µM dozu ömür uzunluğuna, vücut yapısına, strese karşı cevaba, yaşlanmayı geciktirici proteinleri sentezleyen genlerin ifadesine anlamlı bir etkide bulunmamıştır [77].

Resveratrolün *Drosophila melanogaster* gelişimi üzerindeki etkisini araştırdığımız bu çalışmada ise yapılan çalışmaların aksine *Drosophila melanogaster*' in gelişimi üzerinde resveratrolün olumsuz etkileri gözlemlenmiştir.

5.1. Gelişim Biyolojisine Etkileri

Larvadan pupaya geçiş oranlarında ve pupadan ergine geçiş oranlarında kontrol gruplarına göre bir azalma gözlenmiş ancak bu azalma anlamlı bir azalma bulunmamıştır ($p>0.05$). Larvadan pupaya geçiş süresi ve pupadan ergine geçiş süresinde ise kontrol ile uygulama grupları arasında ve uygulama gruplarının kendi aralarında anlamlı gecikmeler yani gelişim sürelerinde artış bulunmuştur ($p<0.05$) (Çizelge 4.3, Çizelge 4.6).

Resveratrolün günlük ortalama yavru döl sayısına etkisi incelendiğinde ise kontrol ile uygulama grupları arasında ve uygulama gruplarının kendi arasında anlamlı azalmalar gözlemlendi ($p<0.05$). Ancak resveratrolün eşey oranı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Çizelge 4.7).

Resveratrolün doz oranları belirlenirken ise daha önce yapılmış çalışmalar göz önünde bulundurulmuştur. Resveratrolün en uygun dozları literatür taraması yapıldıktan sonra belirlenmiştir.

Bulunan sonuçlar değerlendirildiğinde hayat iksiri olarak anılan, bitkiler ve hayvanlar üzerinde birçok olumlu etkileri gözlenen resveratrolün *Drosophila melanogaster* yabanıl Canton S soyu üzerinde olumlu bir etki göstermediği sonucuna varılmıştır.

Bunun nedeni resveratrolün çevresel östrojenler gibi davranması olabilir. Çevresel östrojenler endokrin sistemde olumsuz etkiler yaratabilmektedir [70]. Böceklerde gelişimin düzenli olması, birçok enzim ve hormonun etkileşimleriyle oluşan kimyasal dengeler sayesinde gerçekleşmektedir. Böceklerin gelişimi ve üremesi

hormonların çeşitli işlevleri sayesinde meydana gelir. Larvadan pupaya geçiş için gerekli olan en önemli hormonlar ektisteroidler (ektizon ve 20-hidroksiectizon) ve juvenil hormonlarıdır. Larvadan pupaya geçişte juvenil hormon miktarı azalır. Buna karşılık ektisteroidlerin miktarı artar [71].

Ektizon hormonu böcekler için çok önemlidir. Gömlek değişirme ve başkalaşımı düzenleyen steroid bir hormondur. Yapılan çalışmalar *Drosophila melanogaster*'in ektisteroid reseptörü ile omurgalıların steroid hormon (Retinoid X) reseptörlerinin yapısal benzerlik gösterdiğini ortaya koymaktadır [72]. Buna ek olarak steroid hormon reseptörlerine bağlanan çevresel östrojenlerin omurgasızlarda bulunan ektisteroid hormon reseptörlerine de bağlanabileceği saptanmıştır [73]. *Drosophila melanogaster* üzerinde yapılan başka bir araştırmada çevresel östrojenlerin reseptör kompleksi ligand bağlanma bölgesinde ektisteroidlerle rekabet ederek ektisteroidlerin miktarını azalttığı sonucuna varılmıştır [74]. Östrojenik kimyasallar ektisteroid reseptörlerine bağlanır ve böylece endojen ektisteroidlerin reseptörlere bağlanmasını engeller. Bu durum da gelişimin bozulmasına neden olabilir [67]. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada ksenoöstrojenik bir bileşik olarak bilinen dietilstilbestrolün (DES) direk 20-E (20-Hidroksiectizon) reseptörlerine bağlanarak su piresi *Daphnia magna*'nın gömlek değişimini etkilediği bildirilmiştir [76].

Barry ve arkadaşları sentetik DES'e (dietilstilbestrol) yapısal benzerliğine dayanarak resveratrolün bir fitoöstrojen olup olmadığını incelemişler ve farklı test sistemlerinde değişik derecelerde östrojen reseptörlerini taklit ettiği, dolayısıyla bir fitoöstrojen olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Fitoöstrojenleri de içeren östrojenler, östrojen reseptörü aracılığıyla etki gösteren nükleer reseptör süperailisinin bir üyesidir. Östrojenin reseptöre bağlanması östrojene duyarlı hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Resveratrol östrojen reseptörüne bağlanarak biyolojik etkiler için östrojenle yarışır ve transkripsiyonu aktive eder. [69].

Bu bilgilerden yola çıkarak resveratrolün bir fitoöstrojen olması ve çevresel östrojenler gibi davranması *Drosophila melanogaster*'in gelişimini olumsuz etkilemesinin ana nedeni olabilir. *D. melanogaster* larvalarında ve ergin bireylerinde çevresel östrojen gibi davranan resveratrol, ektisteroid hormon reseptörlerine

bağlanmış ve ektizon hormonu miktarını azaltmış olabilir. Bu etki de pupalaşmayı geciktirmiş ve gelişim üzerinde olumsuz etkilere yol açmış olabilir.

Ayrıca yaptığımız çalışmada resveratrolün düşük dozlarının gelişimi daha olumsuz etkilediği, doz miktarının arttıkça gelişim üzerindeki olumsuz etkinin de azaldığı görülmektedir. Bu konudaki araştırmalar bazı kimyasalların düşük dozlarının canlılar üzerinde daha etkili olabileceği yönündeki “düşük doz hipotezi” olarak bilinen ve hala tartışılan bir düşüncede yoğunlaşmaktadır [22].

Ektisteroidlerin spermatogenez ve oogenezi üzerindeki etkisi bilinmektedir [12]. Ektisteroid hormonu miktarını etkileyen ve dolayısıyla ektisteroid metabolizmasında bozulmalara yol açan resveratrolün, spermatogenez ve oogenezi etkilemesi ve yavru döl oluşumunda olumsuz etkilere yol açması da olasıdır.

Bu bilgilerden yola çıkarak resveratrolün etkilerinin daha kapsamlı araştırılması gerektiği sonucuna ulaşabiliriz. Birçok araştırmada olumlu etkileri ile ön plana çıkan resveratrolün canlılar üzerinde olumsuz etkilerinin de olabileceği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır. Resveratrolün çevresel östrojenlerle bağlantısı, yapısal benzerliği ve biyolojik etkileri yapılacak ayrıntılı çalışmalarla daha net ortaya konulmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Klug, W. S., Cummings, M. R., Charlotte, A. S., “Concepts of genetics”, Çeviri Editörü, Prof. Dr. Cihan Öner, s. 517, Ankara, 2011.
- [2] Atlı, E., “Bazı Çevresel Östrojenlerin *Drosophila melanogaster*'de Gelişim Biyolojisi ve Ömür Uzunluğu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi*, s.1-12, Ankara, 2010.
- [3] Yılmaz, M., “*Drosophila melanogaster* ve *Drosophila simulans*'da (Diptera: *Drosophiladae*) vücut büyüklüğü ve stres direncinin yüksekliğe bağlı değişkenliği”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, doktora tezi*, s.1, Ankara, 2012.
- [4] Lints, F. A., Lints, C. V., “Influence of preimaginal environment on fecundity and aging in *Drosophila melanogaster* hybrids – II. Preimaginal temperature”, *Exp. Gerontol.*6, s.417-426, 1971.
- [5] Frémont L., “Biological Effects Of Resveratrol”, *Life Sciences*, 66(8), 663-673, 2000.
- [6] Özkal, N., “Yüksek bitkilerdeki antimikrobiyal etkiler I. Fitoaleksinler”, *Pharmacia-JTPA*, 28:61(2), 81-85, 1988.
- [7] Bay Karabulut, A., “Resveratrol ve Etkileri”, *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci*, 28, 166, 2008.
- [8] Yamaç,F., “*Drosophila melanogaster*'de Deltamethrin Ve Thiamethoxam'a Karşı Oluşturulan İnsektisit Direncinde P450, GST ve ABC Sinyal Yolaklarının Rolü”, *Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi*, S.5, Edirne, 2019.
- [9] Erdem, M., “Sodyum tetraboratın *Drosophila melanogaster*'in bazı biyolojik ve biyokimyasal özellikleri üzerine etkisi”, *Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*, s.25, Zonguldak, 2014.

- [10] Bownes, M., “A photographic study of development in the living embryo of *Drosophila melanogaster*”, *J. Embryol. Exp. Morph.*, 33, 789-801.
- [11] Demirsoy, A., “Yaşamın Temel Kuralları Omurgasızlar, Cilt 2” Bölüm 2., *Ankara*, S.470-471, 2003.
- [12] Lemos, M. F. L., Van Gestel, C. A. M., Soares, A. M. V. M., “Endocrine disruption in a terrestrial isopod under exposure to bisphenol A and vinclozolin”, *J. Soils Sediments*, 9, 492 – 500, 2009.
- [13] Graff, U., Van Schaik, N., “Improved high bioactivation cross for the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*” . Volume 271, Issue 1, s. 59-67, 1992.
- [14] Browder, L. W., Erickson, C. A., Jeffery, W. R., “Developmental Biology, Saunders College Publishing, ISBN 0 – 03 – 013514 – 1”, *United States of America*, 754s., 1991.
- [15] Orhan, A., “*Drosophila melanogaster*'de Gelişim biyolojisi üzerine bazı antidepresanların etkilerinin araştırılması”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi*, S.4-14, Ankara, 2013.
- [16] Tyler, M. S., “Developmental Biology: A Guide for Experimental Study”, Sinauer Associates Inc., ISBN – 0 – 87893 – 843 – 5, *Massachusetts*, s. 127, 2000.
- [17] Graff, U., Van Schaik, N., Würgler, F.E., “*Drosophila* Genetics: A Practical Course, Springer-Verlag Press, ISBN0-387-54327-9”, *New York*, 239s., 1992.
- [18] Ashburner, M., “*Drosophila* a Laboratory Handbook” Cold Spring Harbor Press, *New York*, 689s., 1989.
- [19] Beria F. M., “*Drosophila* Genetiği”, Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları No: 134, s.4 , *İzmir*, 2002.
- [20] Coşkun, F., “Gıdalarda bulunan doğal koruyucular” *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2, 27-33, 2006.

- [21] Therese A. M., Patrick M. O., “*Drosophila* a guide to species identification and use” ,ISBN-13:978-0-12-473052-6,ISBN-10:0-12-473052-3, *Department of Ecology and Evolution Biology University of Arizona*,S.1-83, Tucson, 2006.
- [22] Vom Saal, F. S., Hughes, C., “An extensive new literature concerning lowdose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment”, *Environmental Health Perspectives*, 113(8), 926 – 933, 2005.
- [23] Graze, M., Barmina, O., Tufts, D., Naderi, E., Harmon, L., Persianinova, M., Nuzhdin, V., “New Candidate Genes for Sex-Comb Divergence Between *Drosophila mauritiana* and *Drosophila simulans*”, *Genetics Society of America*, DOI: 10.1534/genetics.106.067686,2007.
- [24] Ünlü, H., “*Drosophila melanogaster*’de ömür uzunluğunun genetik denetimi”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Genel Biyoloji bölümü*, S.1-19, Ankara, 1978.
- [25] Lee, R. E., Jr, Ring, R. A., Baust, J. G., “Low temperature tolerance in insect and other terrestrial arthropods : *Bibliography II*”, *Cryo. Lett.*, 7, 113-126, 1986.
- [26] Partridge, L., Barrie, B., Fowler, K., French, V., “Evolution and development of body size and cell size in *Drosophila melanogaster* in response to temperature”, *Evolution*, 48(4), 1269-1276, 1994.
- [27] Kosako, T., Ikeda, K., “Reversible blockage of membrane retrieval and endocytosis in the garland cell of the temperature-sensitive mutant of *Drosophila melanogaster shibire^{ts1}*”, *Journal of Cell Biology*, 97 (2), 499, 1983.
- [28] Suzuki, D., T., Grigliatti, T., Williamson, R., “Temperature-sensitive mutations on *Drosophila melanogaster*, a mutation (*para^{ts}*) causing reversible adult paralysis”, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 68 (5), 890-893, 1971.
- [29] Bağcı, G., “*Drosophila*’da ömür uzunluğu- sıcaklık etkileşiminin araştırılması.”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Doktora tezi*, S.1-20, Ankara, 1983.

- [30] Güneş, E., “Besinler ve Beslenme Çalışmalarında *Drosophila*”, *KSÜ Doğa Bil. Derg.*, 19(3), 236-243, *KSU J. Nat. Sci.*, 19(3), 236-243, 1-8, 2016.
- [31] Mair, W., Piper, M. D. W., Partridge, L. “Calories Do Not Explain Extension of Life Span by Dietary Restriction in *Drosophila*”. *PLoS Biology*, 3(7), 1305-1311, 2005.
- [32] Güler, P., “*Drosophila melanogaster*’de larval ve ergin dönem besin kısıtlamasının ömür uzunluğu üzerine etkisinin araştırılması.” *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek lisans tezi*, S.16, Ankara, 2014.
- [33] Rion, S. , Tadeusz J K., "Evolutionary Biology of Starvation Resistance: What We Have Learned from *Drosophila*." *Journal of evolutionary biology* 20, S.5, 1655-1664, 2007.
- [34] Wang, M.H., Lazebny,O., Harshman, L.G., Nuzhdin, S.V., “Environment Dependent Survival of *Drosophila melanogaster*: A Quantitative Genetic Analysis”, *Aging*, 133-140, 2004.
- [35] Nazlı, A., “*Drosophila melanogaster* izosoylarında besin kısıtlamasının gelişim süresi ve yumurta veriminin eklemeli genetik varyanslarına etkilerinin araştırılması”, *Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek lisans tezi*, S.25, 2013.
- [36] Driver, C. J., Cosopodiotis, G., “The Effect of Dietary Fat on Longevity of *Drosophila melanogaster*.”, *Journal of Experimental Gerontolog*, 14, 95-100, 1979.
- [37] De Moed, G. H., Kruitwagen, C. L. J. J., De Jong, G., Scharloo, W. “Critical Weight for the Induction of Pupariation in *Drosophila melanogaster*: Genetic and Environmental Variation. *Journal of Evolutionary Biology*”, *Population Genetics, Department of Plant Ecology and Evolutionary Biology, and Centre for Biostatistics, Utrecht University, Padualaan 14, NL-3584 CH Utrecht, the Netherlands*, S.852-858, 1999.

- [38] Hoffmann, A. A., Hallas, A., Sinclair, C., Mitrovski, P., “Levels of variation in stress resistance in *Drosophila* among strains, local populations, and geographic regions: Patterns for desiccation, starvation, cold resistance, and associated traits”, *Evolution* 55(8), 1621-1630, 2001.
- [39] 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, 171-193, 1993.
- [40] Toren, F., Holbrook, N. J., Oxidants, “Oxidative Stress and the Biology of Ageing”, *Nature Laboratory of Molecular Biology, National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Health*, 408 (6809), 239-247, 2000.
- [41] Partridge, L., Gems. D., Withers., D. J., “Sex and death: What is the connection?”, *Cell* , 120, 461-472, 2005.
- [42] Barker, J., Podger, R., “Interspecific competition between *Drosophila melanogaster* and *Drosophila simulans*: Effects of larval density on viability, developmental period and adult body weight.”, *Ecology*, 51-2, 1970.
- [43] Barker, J. S. F., “Adult population density, fecundity and productivity in *Drosophila melanogaster* and *Drosophila simulans*” *Oecologia (Berl.)* 11, 83-92, 1973.
- [44] Leips, J., Mackay, T. F. C., “Quantitative trait loci for life span in *Drosophila melanogaster*: Interactions with genetic background and larval density”, *Genetics Society of America, Department of Genetics, College of Agriculture and Life Sciences*, 27695, 1774-1786, 1999.
- [45] Joshi, A., “Laboratory studies of density-dependent selection: Adaptations to crowding in *Drosophila melanogaster*”, *Current Science*, 72(8), 555-562, 1997
- [46] Horváth, B., Kalinka, A. T., “Effects of larval crowding on quantitative variation for development time and viability in *Drosophila melanogaster*”, *Ecol Evol.*, 6(23), 8460–8473, 2016.

- [47] Aigaki,T., Seong,K., Matsuo,T., “Longevity determination genes in *Drosophila melanogaster*”, *Mechanisms of Ageing and Development*, 123(12), 1531-1541, 2002.
- [48] Gelegen, L., Yeşilada, E., “*Drosophila melanogaster*’in Bazı Gelişimsel Özellikleri Üzerine Kadmiyum Nitratın Etkisi”, *Turk. J. Biol.* 24, 585–591,1999.
- [49] 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*”, *Exp. Geront.*, 10(1), 17 – 25, 1975.
- [50] McIntyre, G. S., Gooding, R. H., “Effects of maternal age on larval competitiveness in house flies”, *Heredity* 85, 480-489, 2000.
- [51] Benli, S.,Yiğit, N., “Ülkemizde Yaygın Kullanımı Olan Kekik (*Thymus vulgaris*) Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivitesi”, *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3(8), 1-8, 2005.
- [52] Önenç, S., S., Açıkgoz, Z., “Aromatik Bitkilerin Hayvansal Ürünlerde Antioksidan Etkileri” , *Hayvansal Üretim* 46(1), 50-55, 2005.
- [53] El, S. N., “Türkiye’de Sıklıkla Tüketilen Bazı Gıdaların Toplam Fenolik Madde İçerikleri ve Antioksidan Aktiviteleri”, *Türkiye 10. Gıda Kongresi*, 45-48, Erzurum, 2008.
- [54] Cömertpay, G., “İnsan Amniyotik Hücre Kültürlerinde Nikotin ve Resveratrolün SOX2 ve SOX4 Genlerinin Ekspresyon Düzeyleri Üzerine Etkisinin Real Time PCR Yöntemi İle İncelenmesi”, *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü* ,Yüksek lisans tezi, S.16-18, Adana, 2013.
- [55] Vadi, M., “Resveratrolün metotreksat uygulanan ratlarda total oksidan-antioksidan durumuna ve DNA hasarına etkisi”, *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*, yüksek lisans tezi, S.3-5, Van, 2017.

- [56] Yurteri, B., “Streptozotosin İle Diyabet Oluşturulmuş Sıçan Pankreasında Resveratrol Kullanımına Bağlı Proinflamatuvar Gen İfadelenmelerinin Araştırılması” *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi*, S.22-26, Ankara, 2016.
- [57] Takaoka, M., “The Phenolic Substances of White Hellebore.” *Journal of Faculty Science*, 4(3), 146–158.
- [58] Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, W. W., Fong, H. H. S., Farnsworth, N. R., Kinghorn, D. A., Mehta, R. G., Moon, R. C., Pezzuto, J. M., “Cancer chemoprevention activity of resveratrol, a natural product derived from grapes.” *Science*, 275, 218-227, 1997.
- [59] Aggarwal, B. B., Bhadwaj, A., Aggarwal, R. S., Seeram, N. P., Shishodia, S., Takata, Y., “Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies.” *Anticancer Res*, 24, 2783-2840, 2004.
- [60] Keskin, N., Noyan, T., Kunter, B., “Resveratrol ile üzümden gelen sağlık”, *Türkiye Klinikleri*, 29(5), 1273-1276, 2009.
- [61] Yurdakul, Ö., “Resveratrolün İnsan Akciğer Kanseri Hücrelerinde (H1299) Antioksidan Etkisinin Araştırılması”, *Akdeniz Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi*, S.20-23, Antalya, 2017.
- [62] Göçmez, A., Seferoğlu, G. E., “Asmalarda Resveratrol İçeriğini Etkileyen Faktörler Ve İnsan Sağlığına Faydaları”, *Adnan Menderes Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 11(1) 31 – 38, 2004.
- [63] Lyons, M. M., Yu, C., Toma, R. B., “Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries” *J. Agric. Food. Chem.* 51(20), 5867-5870, 2003.
- [64] Sayın, O., “Resveratrolün *İn Vitro* Hidrojen Peroksit İle İndüklenen İnsan Koroner Arter Endotel Hücre Hasarına Olası Etkisinin İncelenmesi”, *Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*, s.21-22, İzmir, 2010.

- [65] Katırcıoğlu, F., E., “Uzun Süre Resveratrol İle Beslenen Sıçanların Karaciğer, Akciğer, Böbrek ve Kalp Dokularında Resveratrol Miktarının Belirlenmesi.”, *Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi*, s.8-9, Ankara, 2007.
- [66] Çaylak Adıgüzel, B., “Bazı Bölgelerde Üretilen Şarapların Resveratrol Düzeyleri ve Bölgelerin Ekolojik Koşullarının Resveratrol İçeriği Üzerine Etkileri.”, *Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi*, s.8, İzmir, 2007.
- [67] Zou, E., Fingerman, M., “Effects of estrogenic xenobiotics on molting of the water flea, *Daphnia magna*” *Ecotoxicol Environ. Saf.*, 38, 281 – 285, 1997.
- [68] Şahin, G., Keser, A., “Resveratrolün Adipozite Üzerine Etkileri” *Bes. Diy. Derg.* 45(3), 64-272, 2017.
- [69] Gehm, B. D., Mcandrews, J. M., Chien, P., Jameson, J. L., “Resveratrol a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor” *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 94, 14138-14143, 1997.
- [70] Planello, R., Martinez-Guitarte, J. L., Morcillo, G., “The endocrine disruptor bisphenol A increases the expression of HSP70 and ecdysone receptor genes in the aquatic larvae of *Chironomus riparius*” *Chemosphere*, 71,1870 – 1876., 2008.
- [71] Kalthoff, K., “*Analysis of Biological Development*”, McGraw – Hill Inc., USA, 738s., 1996.
- [72] Hall, B. L., Thummel, C. S., “The RXR homolog Ultraspiracle is an essential component of the *Drosophila* ecdysone receptor”, *Development*, 125, 4709– 4717, 1998.
- [73] Watts, M. M., Pascoe, D., Carroll, K., “Chronic exposure to 17-ethinylestradiol and bisphenol A effects on development and reproduction in the freshwater invertebrate *Chironomus riparius* (Diptera: Chironomidae)”, *Aquatic Toxicol.*, 55, 113 – 124, 2001.
- [74] Dinan, L., Bourne, P., Whiting, P., Dhadialla, T. S., Hutchinson, T. H., “Screening of environmental contaminants for ecdysteroid agonist and antagonist

activity using the *Drosophila melanogaster* BII cell in vitro assay”, *Environ. Toxicol. Chem.*, 20(9), 2038 – 2046, 2001.

[75] Celotti, E., Ferrarini, R., Zironi, R. and Conte, L .S., “Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes : Recioto and Amarone.” , *J. Chromatog.* 730, 47-52, 1996.

[76] Baldwin, W. S., Graham, S. E., Shea, D., LeBlanc, G. A., “Metabolic androgenization of female *Daphnia magna* by the xenoestrogen 4- nonylphenol.”, *Environ. Toxicol. Chem*, 16, 1905 – 1911, 1997.

[77] Staat,S., Wagner, A., Kowalewski,B., Rieck, F.,T., Soukup,S., Kulling, S. Rimbach, G., “Dietary Resveratrol Does Not Affect Life Span, Body Composition, Stress Response, and Longevity-Related Gene Expression in *Drosophila melanogaster*”,*International Journal Of Molecular Sciences*, 19,223,2018.

[78] Bhullar, S., Hubbard, P., “Lifespan and Healtspan extension by resveratrol”, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852, 1209-1218, 2015.

ÖZGEÇMİŞ

Erkut TAMTÜRK 1986 yılında Nevşehir Kozaklı'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Kozaklı'da tamamladı. 2005'de kazandığı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümünden 2009 yılında mezun oldu. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Ana Bilim Dalında Yüksek Lisansa başladı. Evli olup halen Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmenlik yapmaktadır.

Adres: Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
38039 - Nevşehir
Telefon: 0 384 437 25 01 - 2308
Belgegeçer: 0 384 437 25 84
e-posta : erkuttamturk@gmail.com