$AlCl_3$'ÜN NEDEN OLDUĞU NÖRODEJENERASYONA KARŞI BERBERİN'İN NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN *in vivo* OLARAK ARAŞTIRILMASI

Zehra TEZGELEN

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

$AlCl_3$'ÜN NEDEN OLDUĞU NÖRODEJENERASYONA KARŞI BERBERİN'İN NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN *in vivo* OLARAK ARAŞTIRILMASI

Zehra TEZGELEN
0009-0009-6369-9916

Prof. Dr. Özgür VATAN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BURSA – 2025
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

Yüksek Lisans

$AlCl_3$'ÜN NEDEN OLDUĞU NÖRODEJENERASYONA KARŞI BERBERİN'İN NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN *in vivo* OLARAK ARAŞTIRILMASI

Zehra TEZGELEN

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Genel Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür VATAN

Alüminyum (Al), yerkabuğunda en bol bulunan üçüncü metal olup, yaygın kullanım alanı nedeniyle içinde bulunduğumuz dönem "alüminyum çağı" olarak adlandırılmaktadır. Alüminyumun kan-beyin bariyerini geçebilen bir nörotoksin olduğu ve beyin dokusunda yüksek düzeyde birikebildiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan araştırmalarda, Alzheimer hastalığı, otizm ve epilepsi tanılı bireylerin beyin dokularında artmış Al seviyeleri tespit edilmiştir.

Berberin (BBR*), Berberidaceae* familyasına ait *Berberis vulgaris* türünden elde edilen bir alkaloid olup, kan-beyin bariyerini geçebilme kapasitesine sahiptir. Berberin'in antienflamatuar, antioksidan, antitümör özellikleri gösterilmiş; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve Alzheimer hastalığı gibi çeşitli klinik durumlarda terapötik potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca asetilkolinesteraz inhibitörlüğü ve amiloid-β birikimi üzerine etkileri nedeniyle Alzheimer tedavisinde umut verici bir ajan olarak değerlendirilmektedir.

$AlCl_3$'ün nörodejeneratif etkinliğinin sineklerin lokomotor yeteneklerinde, öğrenme peformanslarında, koku alabilme yeteneklerinde ve yaşam sürelerinde olumsuz etkiler yaratabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle çalışmamızda, $AlCl_3$ ile oluşturulan nörodejeneratif modele karşı berberinin olası nöroprotektif etkileri *in vivo* (*Drosophila melanogaster*) olarak incelenmiştir. $AlCl_3$ uygulanan *D. melanogaster* bireylerin lokomotor aktivitelerini araştırmak için Negatif Jeotaksi Climbing testi, öğrenme performansını araştırmak için kaçınmacı fototaksi baskılaması (APS) Testi, koku alma kapasitelerini ölçmek için Y Labirent Testi ve yaşam sürelerini araştırmak için Ömür Uzunluğu Testi gerçekleştirilmiştir. $AlCl_3$'ün tüm bu parametreleri anlamlı bir şekilde düşürdüğü belirlenirken Berberin uygulamasının söz konusu parametrelerde iyileşme sağlayarak nöroprotektif etki gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: $AlCl_3$, Nörodejenerasyon, Berberin, *Drosophila melanogaster*, Nöroprotektif
2025, vii + 66 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

INVESTIGATION OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF BERBERINE AGAINST NEURODEGENERATION CAUSED BY $AlCl_3$ *in vivo*

Zehra TEZGELEN

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of General Biology

Supervisor: Prof. Dr. Özgür VATAN

Aluminum (Al) is the third most abundant metal in the Earth's crust and, due to its widespread use in daily life, the current era is often referred to as the "aluminum age." Aluminum is a known neurotoxin capable of crossing the blood-brain barrier (BBB) and accumulating in brain tissue at high concentrations. Recent studies have detected elevated aluminum levels in the brain tissues of patients with Alzheimer's disease, autism, and epilepsy.

Berberine (BBR), an isoquinoline alkaloid derived from *Berberis vulgaris* of the *Berberidaceae* family, is known for its ability to cross the BBB and has demonstrated therapeutic potential in neurological disorders. BBR exhibits anti-inflammatory, antioxidant, antitumor properties and has been reported to be effective in treating diabetes, cardiovascular diseases, infections, and Alzheimer's disease. Its ability to inhibit acetylcholinesterase and modulate amyloid-β aggregation further supports its potential use in the treatment of Alzheimer's disease. Additionally, it has shown efficacy in psychiatric disorders such as depression, anxiety, and schizophrenia.

It has been hypothesised that $AlCl_3$ may exert deleterious effects on the locomotor abilities, learning performance, olfactory abilities, and lifespan of flies, attributable to its neurodegenerative activity. The present study therefore investigates the potential neuroprotective effects of berberine against the neurodegenerative model induced by $AlCl_3$ in vivo (Drosophila melanogaster). In order to investigate the locomotor activity of D. melanogaster individuals treated with $AlCl_3$, the Negative Geotaxis Climbing test was performed; to investigate learning performance, the Aversive Phototaxis Suppression (APS) test was conducted; to measure olfactory capacity, the Y Maze test was performed; and to investigate lifespan, the Lifespan test was carried out. While $AlCl_3$ was found to significantly reduce all these parameters, administration of berberin was found to improve these parameters, thereby demonstrating a neuroprotective effect.

Key words: $AlCl_3$, Neurodegeneration, Berberine, *Drosophila melanogaster*, Neuroprotective
2025, vii + 66 pages.

ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca her konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman son derece sabırla yaklaşan, akademik bilgi ve laboratuvar deneyimi konusunda tecrübelerini aktaran, yüksek lisans öğrencisi olmaktan onur duyduğum saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Özgür VATAN'a

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Nilüfer CİNKILIÇ, Prof. Dr. Tolga ÇAVAŞ ve Prof. Dr. Gamze YILDIZ'a

Yüksek lisans eğitimime başlamam konusunda beni cesaretlendiren, yorulduğum ve umutsuzluğa düştüğüm anlarda her zaman cesaret verip bu yolda yürümemi sağlayan, sevgisini, maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ceyhun TEZGELEN'e

Hayatım boyunca aldığım her kararda arkamda olan, sevgilerini her zaman hissettiğim canım annem Emine BAŞ, canım babam Fikri BAŞ, canım ablam Nihal SAĞLAM ve canım abim Kadir BAŞ'a

Deneyler esnasında desteklerini esirgemeyen Dr. Huzeyfe HURİYET, Deniz UÇAROĞLU, PelinSu KÜPELİ, Yaren KIRMIZI, Araştırma Görevlisi Özden DERE, Seza Melisa CEBENAY ve Hilal SEÇKİN' e

Bu süreçte onunla vakit geçirmemi istese bile ders çalışmama müsaade eden, laboratuvara gelmek zorunda kaldığında beni hiç üzmeyen, annesi olmaktan gurur duyduğum hayat ışığım Gökhun Doru TEZGELEN'e

Sonsuz teşekkür ederim.

Zehra TEZGELEN
30/06/2025

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....viii
ABSTRACT.....ix
ÖNSÖZ ve/veya TEŞEKKÜR.....x
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....xii
1. GİRİŞ…….. 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI…….3
2.1. Nörodejenerasyon……..……..3
2.2. Alüminyum……4
2.2.1. Alüminyum'un Toksikokinetiği……...5
2.2.2. Alüminyum'un Sebep Olduğu Nörodejenerasyon……6
2.3. Berberin……..9
2.4. Drosophila melanogaster ve Yaşam Döngüsü……..11
2.4.1. Yumurta……12
2.4.2. Larva……..13
2.4.3. Pupa evresi……14
2.4.4. Ergin……..15
2.4.5. Drosophila melanogaster'de Erkek ve Dişi Birey Tayini……..16
2.4.6. Eşey Tarağı……16
2.4.7. Abdomen Şekil ve Rengi……...17
2.5.Drosophila melanogaster'in Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen Dış (çevresel)Faktörler…… 18
2.5.1. Sıcaklık……..18
2.5.2. Beslenme……19
2.5.3. Popülasyon Yoğunluğu……..20
2.5.4. Nem Oranı……..20
2.6. Drosophila melanogaster'in Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen İç Etkenler……...21
2.6.1. Genetik Yapı……..…21
2.6.2. Yaş……...……..21
2.7. Yaşlanma ve Yaşlanma Teorileri…….…….22
2.7.1. Serbest Radikaller Teorisi……..22
2.7.2. Somatik Mutasyon Birikimi Teorisi……...…22
2.7.3. Antagonistik Pleitropi Teorisi……..……23
2.7.4. İmmünolojik Teori……...……..23
2.7.5. Nöroendokrin Teori……...……23
2.7.6. Hücre Yaşlanması Teorisi……..24
2.7.7. Uzun Yaşam Genleri Teorisi……...……...24
2.7.8. Proteinlerin Değişikliğe Uğrama Teorisi…….……...24
2.8. Davranış Testleri……...25
2.8.1. Lokomotor Testi……25
2.8.2. Öğrenme ve Hafıza Testi……27
2.8.3. Koku Alma Testi……29

2.8.4. Ömür Uzunluğu Testi……30
3.MATERYAL ve YÖNTEM……..…...31
3.1. Çalışmada kullanılan Ekipmanlar ve Sarf Malzemeler……..…31
3.2. İn vivo Deneyler……....32
3.2.1. Kullanılan Model Organizma……32
3.2.2. Negatif Geotaksi Climbing Deneyi……....33
3.2.3. Aversive Fototaksi Baskılama Testi (APS Testi)……...34
3.2.4. Y Labirent Testi……..36
3.2.5. Ömür Uzunluğu Testi……39
4. BULGULAR.....41
4.1. Negatif Geotaksi Climbing Testi Bulguları……...41
4.2. Aps Testi Bulguları……...44
4.3. Y Labirent Testi Bulguları……45
4.4. Ömür Uzunluğu Testi Bulguları……46
5. TARTIŞMA ve SONUÇ……....…..48
KAYNAKLAR 56
ÖZGEÇMİŞ 65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	**Açıklama**
β	Beta
Da	Dalton
g	Gram
mol	Molarite
cm^3	Santimetreküp
pH	Potential of hydrogen
L	Litre
mg	Miligram
%	Yüzde
Fe^{+3}	Demir
Ca^{2+}	Kalsiyum
Aβ	Amiloid Beta
mm	Milimetre
ºC	Santigrat derece
ml	Mililitre
cm	Santimetre
µl	Mikrolitre
µg	Mikrogram
≥	Büyük eşit
nm	Nanometre
cm^2	Santimetre kare
mM	millimolar
mg	milligram
CO_2	Karbondioksit

Kısaltmalar	**Açıklama**
Al	Alüminyum
BBR	Berberin
AD	Alzheimer Hastalığı
$AlCl_3$	Alüminyum Klorür 3
ALS	Amyotrofik Skeroz
ROS	Reaktif Oksije Türleri
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
DCF-DA	2',7'-Dichlorofluorescein Diacetate
DCFH	2',7'- Dichlorodihydrofluorescin
LMA	Düşük Erime Sıcaklıklı Agaroz
L1	Larva 1. Evre
L2	Larva 2. Evre
L3	Larva 3. Evre
mPTP	Mitokondri Geçirgenlik Geçiş Poru
BC	Berberin Klorür

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1.	Nörodejenerasyona sebep olan faktörle	4
Şekil 2.2.	$AlCl_3$ ile indüklenen nörodejenerasyonun temel mekanizmaları	9
Şekil 2.3.	Berberinin kimyasal yapısı	10
Şekil 2.4.	*D. melanogaster* yaşam döngüsü	12
Şekil 2.5.	*Drosophila melanogaster* yumurta yapısı	13
Şekil 2.6.	*Drosophila melanogaster* larva evresi	14
Şekil 2.7.	Pupa evresi	15
Şekil 2.8.	*D. melanogaster*'in genel vücut yapısı	16
Şekil 2.9.	Eşey Tarağı	17
Şekil 2.10.	Dişi ve Erkeklerin abdomen şekil ve renk farklılıkları	18
Şekil 2.11.	Negatif Jeotaksi Climbing	27
Şekil 2.12.	APS Testi	28
Şekil.2.13.	Y Labirent	30
Şekil 3.1.	Negatif Jeotaksi Deney Düzeneği	34
Şekil 3.2.	APS Testi Düzeneği	35
Şekil 3.3.	APS Testi Düzeneği	36
Şekil 3.4.	Y Labirenti Test Malzemeleri	38
Şekil 3.5.	Y Labirent Testi Düzeneği	39
Şekil 3.6.	Ömür Uzunluğu Testi	40
Şekil 4.1.	Grupların Lokomotor Seviyeleri	41
Şekil 4.2.	Grupların ayrı cinsiyetlerinin Lokomor Seviyeleri	42
Şekil 4.3.	Grupların Öğrenme Seviyeleri.	44
Şekil 4.4.	Grupların Kinin ve Şeker Kokusunu Tercih Etme Seviyeleri	45
Şekil 4.5.	Yüzde Olfaktör İndeks Değerleri	46
Şekil 4.6.	Ömür Uzunluğu Grafiği	47

ÇİZELGELER DİZİNİ **Sayfa**

Çizelge3.1.	Çalışmada Kullanılan Cihazlar	31
Çizelge3.2.	Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeler	31
Çizelge4.1.	Deney Gruplarının Lokomotor Seviyelerini ve Karşılaştırmalarını Göstere Negatif Geotaksi Deney Sonuçları	42
Çizelge4.2.	Deney Gruplarının Ayrı Cinsiyetlerdeki Lokomotor Seviyeleri ve Karşılaştırmalarını Gösteren Geotaksi Deney Sonuçları	43
Çizelge4.3.	Ömür Uzunluğu Bulguları	46

1. GİRİŞ

Alüminyum (Al), dermal emilim, yutma, soluma ve intramüsküler enjeksiyon gibi yollarla organizmanın vücuduna kolayca girebilen yaygın bir elementtir. Bu metal, kan-beyin bariyerini aşabilme yeteneği sayesinde beyinde birikerek nörodejeneratif hastalıklara yol açabilen güçlü bir nörotoksik madde olarak tanımlanmaktadır. Alüminyum maruziyeti yaşayan hayvanlar, nörofibriler yumak oluşumu, akson terminal kaybı, hipokampusta amiloid- β – protein birikimi, apoptoz ve Alzheimer hastalığı (AD) ile ilişkili belirtiler gibi çeşitli nörolojik bozuklular sergilemektedir. Bu hastalıkların pek çoğu, Al maruziyetinin neden olduğu oksidatif stres ve serbest radikallerin etkisiyle tetiklenebilir. Ayrıca, Al uygulanan hayvanlarda bilişsel, motor ve bellek işlevlerinde azalma, öğrenme güçlükleri, anksiyete benzeri davranışlar, nörotransmitter seviyelerde düşüş ve hipokampüs ile beynin korteksinde iltihaplanma gözlemlenmiştir. Son dönemlerde gerçekleştirilen farmakolojik araştırmalarda, fenoller içeren doğal bileşikler veya bitkisel kaynaklar, Al'un neden olduğu nörodejeneratif etkileri azaltma potansiyeli nedeniyle önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir (Abu-Taweel ve Al-Mutary, 2021).

Berberin (BBR), *Phellodendron amurense*, *Hydrastis canadensis*, *Berberis vulgaris* ve *Coptis chinensis* gibi çeşitli bitkilerden elde edilen bir organik bileşiktir. Modern araştırmalar BBR'i aktif bir bileşen olarak tanımamıza ve sentezlememize olanak sağlamıştır. BBR yalnızca 371.8 Da moleküler ağırlığa sahip küçük bir molekül olduğu belirlenmiştir (Jiang ve ark., 2015). Mevcut klinik kullanımı genellikle hidroklorür formunda (yani, BBR hidroklorür) veya sülfat formunda (yani, BBR sülfat) olmaktadır. BBR'in antimikrobiyal, antioksidan, anti-inflamatuar, kalp yetmezliğine karşı, aritmiye karşı, kolesterolü düşürme, kanserle mücadele ve immünmodülatör aktiviteleri de dahil olmak üzere bir dizi farmakolojik etkiye sahip olduğu iyi bilinmektedir. Son araştırmalar, BBR'in kan-beyin bariyerini aşma yeteneğini ortaya koyarak beyin fonksiyonları üzerinde olumlu etkiler yarattığını göstermektedir. Çok sayıda *in vitro* ve hayvan çalışması, BBR'in ilaç ve toksin kaynaklı nörotoksisiteye, iskemi-reperfüzyon hasarına ve Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi kronik nörodejeneratif durumlara karşı nöro koruma sağlama kapasitesini sergilemiştir. BBR'in güçlü nöro koruyucu etkilerinin arkasındaki karmaşık moleküler mekanizmalar, antioksidan, anti-inflamatuar

ve antiapoptoz özellikleri de dahil olmak üzere çeşitli biyolojik işlevleri kapsamaktadır (Tian ve ark., 2023).

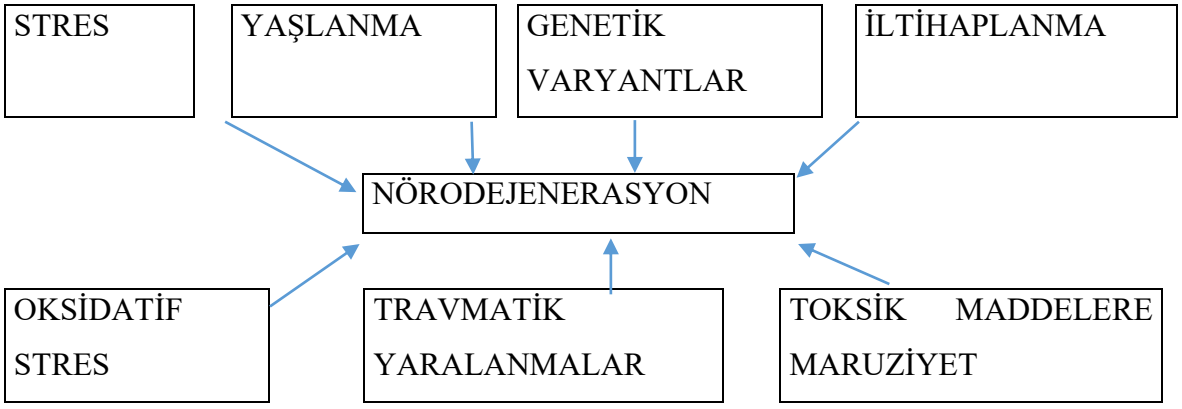
Bu çalışmada, $AlCl_3$'ün sebep olduğu nörodejenerasyona karşı berberinin nöroprotektif etkisi *in vivo* olarak araştırılmıştır. Yaptığımız çalışmada $AlCl_3$'ün *Drosophila melanogaster* türünde neden olduğu nörodejenerasyona karşın berberinin olası, koruyucu potansiyeli sineklerin lokomotor seviyeleri, öğrenme seviyeleri, doğru kokuyu tercih etme yetenekleri ve ömür uzunlukları değerlendirilerek araştırılmıştır. Sineklerin lokomotor aktiviteleri Negatif Jeotaksi Climbing testi, öğrenme performansları kaçınmacı fototaksi baskılaması (APS) Testi, doğru kokuyu tercih etme yetenekleri Y Labirent testi ve yaşam süreleri Ömür Uzunluğu Testleri ile değerlendirilmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Nörodejenerasyon

"Nörodejenerasyon" terimi, evrensel olarak anlaşıldığı düşünülen ve yaygın bir şekilde kullanılan bir kelimedir. Etimolojik olarak, bu kelime "nöro-" öneki ile sinir hücrelerini (nöronları) ifade ederken, "dejenerasyon" öneki ise dokuların veya organların yapı ve işlev kaybı sürecini belirtir (Przedborski vd., 2003).

"Nörodejenerasyon", nöron kaybının gerçekleştiği beyin bölgesine bağlı olarak bilişsel ve motor işlevlerde bozulmaların görüldüğü, ilerleyici nöronal hücre ölümü ile tanımlanan bir durumu ifade eder. Beyin, özellikle yaşlanmaya bağlı değişikliklerden etkilenerek nörodejenerasyon sürecine ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklara yol açabilir (Peña-Bautista vd., 2020). Nörodejeneratif hastalıklar, beyin ve omurilikte belirli bölgelerde sinir hücrelerinin kaybı ile ilişkilidir. Alzheimer, Parkinson ve amyotrofik skeroz (ALS) gibi hastalıklar bu grup içinde yer alır. Bu hastalıklar, dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir ve mevcut tedaviler hastalığın ilerlemesini yavaşlatmamaktadır. Nörodejenerasyon sırasında hücre ölümünü tetikleyen önemli moleküler sinyal yolları vardır. Apoptoz, nekroptoz ve diğer hücre ölüm yolları, sinir hücrelerinde gözlemlenen ölüm süreçlerini yönlendirmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların patolojisi, yanlış katlanmış proteinlerin toksik agregatlarının oluşumu ile ilişkilidir. Bu durum, sinaptik işlev bozukluklarına ve hücre ölümüne yol açar. Mitokondrial bozulma, nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır. Mitokondrial hasar, hücre ölümünü tetikleyen bir faktör olarak kabul edilmektedir. Nöroinflamasyon, mikroglia gibi bağışıklık hücrelerinin rolü ile ilişkilidir. Bu hücreler, sitotoksik iltihaplanma yanıtları üreterek nörodejenerasyonu tetikleyebilir. Nörodejeneratif hastalıklarda belirli beyin bölgeleri ve nöron alt grupları, hücresel toksik olaylara karşı daha hassas hale gelir. Bu durum, nörodejenerasyon ilerledikçe belirli hücrelerin kaybına yol açar (Andreone BJ vd., 2020). Genel olarak; stres (Nicholas J. Justice, 2018), yaşlanma (Hou vd., 2019), genetik varyantlar (Conway vd., 2018), travmatik yaralanmalar (Gavett vd., 2010), oksidatif stres (Kim vd., 2015), iltihaplanma (Chitnis T, Weiner HL.,2017) ve toksik maddelere maruziyet (Naha vd.,2018) gibi faktörler nörodejenerasyona sebep olurlar (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Nörodejenerasyona sebep olan faktörler

2.2. Alüminyum

Alüminyum, ilk kez keşfedildiği yer olan Alp Dağları'ndaki Baukslar'dan ismini almıştır (Kaçar, 2024).

Alüminyum (Al), atom numarası 13 olan, atom ağırlığı 26,98 g/mol olan +3 değerlikli bir metalik elementtir. Periyodik cetvelin 3A grubunda yer almakta olup, oda sıcaklığındaki yoğunluğu 2,7 g/cm³'tür (Şenel, 2015).

Alüminyum (Al), Dünya'nın kabuğunda bulunan en yaygın üçüncü metaldir (Exley, 2013). Bu yüzyıl, alüminyumun günlük yaşamda yaygın olarak kullanılması nedeniyle sıkça "alüminyum çağı" olarak adlandırılmaktadır (Hindawy vd., 2024). Alüminyum, doğal olarak elementel formda bulunmaz; oksijen, flor, silisyum, kükürt ve diğer bileşenlerle birleşir. Doğada boksit taşı, silikatlar ve kriyolit gibi alüminyum tuzları şeklinde mevcuttur. Yüzyıllar boyunca, taşların aşınması ve volkanik aktivite, alüminyumun çevredeki dağılımında önemli bir rol oynamış ve bu süreçler sonucunda alüminyum doğal olarak aerosol formunda çevreye salınmıştır. Salınan alüminyum, yüzey sularında ve toprakta birikir. On dokuzuncu yüzyıldan itibaren alüminyum, taşlardan çıkarılmaya başlandı ve düşük yoğunluğu, şekil verilebilirliği, dövülebilirliği, korozyon direnci, yansıtıcılığı, kolay işlenebilirliği ve yüksek elektrik iletkenliği gibi mükemmel kimyasal ve fiziksel özellikleri sayesinde hızla çeşitli amaçlar için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, alüminyum hurdadan geri dönüştürülmektedir. Keşif, madencilik, eritme, imalat ve parlatma gibi insan kaynaklı alüminyum üretimi ve

kullanımı da çevreye büyük miktarda antropojenik alüminyum salınımına yol açmaktadır (Niu, 2018).

Alüminyum metalinin ve alaşımlarının en yaygın kullanım alanları arasında otomobiller, otobüsler, yüksek hızlı trenler ve uçaklar gibi ulaşım araçlarının üretimi, inşaat malzemeleri, ambalajlama ve elektrikli ekipmanlar yer almaktadır. Ulaşım araçlarındaki alüminyum kullanımı, özellikle Çin ve diğer gelişen ekonomilerden gelen artan talep nedeniyle hızlı bir şekilde büyüyen alanlardan biridir. Alüminyum tozları, pigmentler, boyalar, yakıt katkı maddeleri, patlayıcılar ve roket itici maddeleri gibi çeşitli endüstriyel alanlarda da kullanılmaktadır. Alüminyum oksitleri, sadece metal alüminyum üretimi için hammadde değil, aynı zamanda gıda katkı maddeleri, aşındırıcılar, refrakterler, seramikler, elektrik yalıtkanları, katalizörler, kâğıt, buji, ampuller, yapay elmaslar, alaşımlar, cam ve ısıya dayanıklı liflerin üretiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Alüminyum hidroksit, özellikle ilaç ve kişisel bakım ürünlerinde yaygın olarak kullanılır; örneğin, aşılar için yardımcı madde ve antasitlerin ana bileşeni olarak yer almaktadır. Gıda sanayilerinde alüminyum bileşenleri, koruyucular, dolgu maddeleri, renklendiriciler, topaklanmayı önleyici maddeler, emülsifiye ediciler ve kabartma tozları olarak kullanılmaktadır; bazı soya bazlı bebek mamalarında alüminyum bulunabilir. Ayrıca, doğal alüminyum mineralleri, özellikle bentonit ve zeolit, su arıtma, şeker rafinasyonu, bira üretimi ve kâğıt sanayilerinde de kullanılmaktadır (Niu, 2018).

2.2.1. Alüminyum'un Toksikokinetiği

Alüminyumun (Al) absorpsiyon oranı, kimyasal özellikleri, ortamın pH'ı, iyonik kuvvet, silikon gibi rekabet eden elementlerin varlığı ve sitrat gibi şelatlama maddelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Genel olarak, Al'ın gastrointestinal sistemden emilim oranı oldukça düşüktür ve yaklaşık %1-2 civarındadır (Niu, 2018). *İn vivo* çalışmalar, sitrat içeren bileşiklerin Al emilimini artırdığını ve bu durumun beyin ile kemik dokularında Al birikiminin artmasına yol açtığını göstermiştir (Hardisson vd., 2017). Ayrıca, silikon, fosfat ve polifenoller gibi elementler, emilemeyen çözünmeyen kompleksler oluşturarak Al emilimini azaltmaktadır (Niu, 2018).

Alüminyumun (Al) oral alımı, bu ağır metalin ana kan dolaşımındaki yükünü artırmaktadır. Ortalama serum Al konsantrasyonu yaklaşık 1-3 μg/L seviyesindedir (Nie, 2018). Al, kan demiri (Fe^{3+}) ile benzer bir oksidatif duruma sahip olan Al^{3+} nedeniyle transferrin tarafından taşınmaktadır (Liaquat vd., 2019). Vücuttaki Al yükünün yarısı kemiklerde birikir ve plasentadan fetüse, ayrıca anne sütünden bebeğe geçiş yapabilmektedir. Bunun yanı sıra, Al beyinde de birikmekte ve bu birikim oranı yaşla birlikte artış göstermektedir (Niu, 2018).

Alüminyumun temizlenme hızı, farklı bölgeler arasında değişiklik göstermektedir; örneğin, akciğerlerden atılması yaklaşık 100 gün alırken, beyinden temizlenmesi bu süreden daha uzun sürmektedir. Bu uzun klirens süreci, beyinde Al birikimine yol açarak nörotoksik etkiler oluşturur (Dey ve Singh, 2022). Emilen Al' un vücuttan atılmasında ana yol idrarla gerçekleşmektedir. İnsanlarda ortalama idrarla atılım oranı 12,2±8,5 mg/24 saat olarak belirlenmiştir (Sanajou vd., 2023). Al alımının artması, atılım yarı ömrünün 50 yılı aşmasına neden olmaktadır. Uzun atılım yarı ömrü, Al' un vücudun çeşitli bölgelerinde yoğun birikmesine katkıda bulunan bir faktör olarak değerlendirilebilir (Tietz vd., 2019). Dışkı, esas olarak emilmemiş Al' u vücuttan atmak için kullanılır (Bondy, 2016).

2.2.2. Alüminyum' un Sebep Olduğu Nörodejenerasyon

Alüminyum, Dünya'nın kabuğunda yaygın olarak bulunan bir elementtir ve bu yüzyılda günlük yaşamda sıkça kullanılması nedeniyle "alüminyum çağı" olarak adlandırılmaktadır. Aşı katkı maddeleri, antasitler, pişirme gereçleri, kozmetikler, gıda katkı maddeleri ve cilt bakım ürünlerinde yer almaktadır. Ancak, bebek mamaları, meyve suyu, süt ürünleri, deniz ürünleri, çay ve şarap gibi bazı gıda ürünlerinde kontaminan olarak da bulunabilmektedir. Alüminyuma maruz kalmanın kaynakları arasında içme suyu arıtma süreçleri, doğal kaya ve topraklar ile hava erozyonu veya asit yağmurları sayılabilir. Alüminyum, üstün fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olduğu için geniş bir endüstriyel yelpazede kullanılmaktadır. Ancak, bu elementin yaygın kullanımı, bireyleri alüminyum toksisitesine karşı risk altına sokmaktadır. Alüminyum, kan-beyin bariyerini geçebilen ve beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlarda birikim yapabilen bir

nörotoksin olarak bilinir ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Hindawy, 2024).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, Alzheimer hastalığı, otizm ve epilepsi hastalarının beyin dokusunda artmış alüminyum seviyeleri tespit etmiştir. 6 Temmuz 1988'de İngiltere'nin Camelford kasabasında, 20 ton alüminyum sülfatın içme suyu sistemine yanlışlıkla boşaltılması sonucu suyun alüminyum konsantrasyonu, Avrupa Birliği standartlarının 500 katından fazla artmıştır. Bu olay, 20,000 kişilik bir nüfusun yüksek alüminyum maruziyetine neden olmuştur. Takip eden yıllarda, yüksek alüminyum seviyelerine maruz kalan bireylerde zihinsel işlevde azalma gözlemlenmiştir. Rondeau ve arkadaşlarının (2009) çalışması, içme suyundaki alüminyum seviyesinin Alzheimer ve demans riskini artırdığını göstermiştir. Camelford kazasından altı yıl sonra, kirli suya maruz kalan bir adam hafıza kaybı yaşamış ve Alzheimer hastalığı belirtileri göstermiştir. Ayrıca, 1988'deki kazadan sonra benzer semptomlar yaşayan başka bireyler de olmuştur. Ancak, Birleşik Krallık hükümeti, bu olayla sağlık etkileri arasında doğrudan bir ilişki bulamamıştır. Mold ve arkadaşları (2020), otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde yüksek alüminyum seviyeleri bulmuş ve bu durumun epilepsi ile ilişkisini vurgulamıştır. Ek olarak, Exley ve Vickers (2014), alüminyuma maruz kalan bir bireyin Alzheimer hastalığına yakalandığını bildirmiştir. Mirza ve arkadaşları (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, ailesel Alzheimer tanısı konulan bireylerin beyin dokusunda yüksek alüminyum seviyeleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bu araştırmalar, alüminyumun hem sporadik hem de ailesel Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilebileceğini göstermektedir. Wang ve arkadaşlarının (2016) meta-analizi, alüminyum maruziyetinin Alzheimer hastalığı riskini artırdığını ortaya koymuştur (Alasfar ve Isaifan, 2021).

Alüminyum (Al), nörotoksisite ile ilişkili bazı biyomolekülleri etkileyerek çeşitli nörodejeneratif hastalıkların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Hamdan vd., 2022).

Alüminyum, oksidatif stres, iltihap ve nöronal hasar gibi durumlara yol açar. Özellikle $AlCl_3$'ün hücresel homeostazı etkilediği, antioksidan dengesini değiştirdiği ve pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini artırdığı bilinmektedir. $AlCl_3$ ile indüklenen nörodejenerasyonun temel mekanizmaları arasında, hücre içi kalsiyum seviyelerinin

korunmasında müdahale, iltihabi sinyal yollarının aktive olması, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, DNA hasarı ve epigenetik değişiklikler yer alır (Anyanwu vd., 2024).

Kalsiyum homeostazının bozulması, $AlCl_3$ ile indüklenen nörotoksisitedeki kritik olaylardan biridir. $AlCl_3$, kalsiyum dengesini etkileyerek nöronal aktiviteyi modüle edebilir. Kalsiyum (Ca^{2+}), nörotransmitter salgısı, gen ifadesi ve apoptozda önemli rol oynar. Alüminyum, kalsiyum bağlanma bölgelerine yüksek afiniteye sahip olduğundan, kalsiyum kanallarını ve taşıyıcılarını bloke edebilir. Araştırmalar, $AlCl_3$'ün voltaj kapılı kalsiyum kanallarını inhibe ettiğini ve hücre içi kalsiyum seviyelerini etkilediğini göstermektedir. Bu durum, nöronal eksitotoksisiteyi artıran kalsiyum akışını tetikler (Anyanwu vd., 2024).

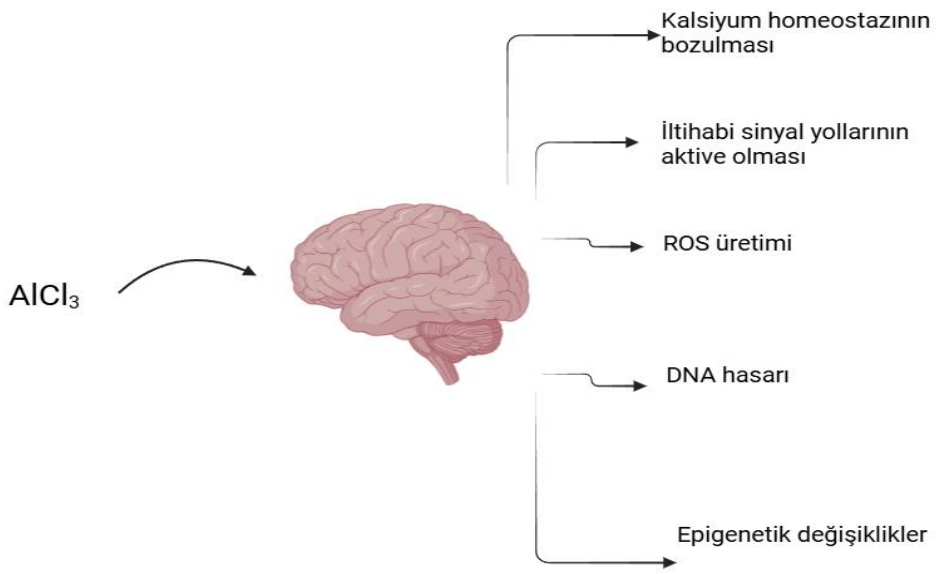
$AlCl_3$ ile indüklenen diğer bir süreç, endoplazmik retikulum ve mitokondri içindeki kalsiyum homeostazının bozulmasıdır. Artan kalsiyum, mitokondri geçirgenlik geçiş porunun (mPTP) açılmasına neden olarak apoptoza yol açar. Ayrıca, $AlCl_3$ yüksek seviyelerde Ca^{2+} üreterek glutamat reseptörlerini aşırı aktive eder, bu da nöronlara zarar veren eksitotoksisiteye neden olur. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı ve antioksidan sistemin sınırlı etkinliğinden kaynaklanır. $AlCl_3$, nöronlarda ROS üretimini artırarak oksidatif strese yol açar ve bu durum Aβ oligomer oluşumunu ve plak gelişimini artırır. Oksidatif stres ve iltihaplanma, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamaktadır (Anyanwu vd., 2024).

Alüminyum klorür ($AlCl_3$), oksidatif stres ve iltihaplanmayı indükleyen iyi belgelenmiş bir nörotoksin olup, hayvan modellerinde nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilidir. Alüminyum maruziyeti çevresel, mesleki ve tüketici kaynaklarından yaygındır. Doğal kaynakları arasında boksit, silikatlar ve kriyolit bulunur. İnsan faaliyetleri, alüminyumun litosferden biyosfere geçişinin ana nedenidir (Anyanwu vd., 2024).

Alüminyum (Al), beynin hipokampüs ve korteksinde bilişsel ve motor eksiklikler, hafıza sorunları, öğrenme güçlükleri, anksiyete benzeri davranışlar, azalmış nörotransmitter seviyeleri, değişen antioksidan stres belirteçleri ve iltihaplanma gibi belirtiler göstermektedir (Abu-Taweel ve Al-Mutary, 2021).

Son yapılan detaylı araştırmalar, beyinde alüminyum birikimi ile Alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve otizm spektrum bozukluğu gibi nörolojik rahatsızlıklar arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur (Exley ve Clarkson, 2020).

Aşırı alüminyum birikimi, Parkinson hastalığı, tauopatiler, Alzheimer hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilir. Bu durum, merkezi sinir sisteminin (MSS) işleyişini bozar ve genel işlevselliğini olumsuz etkiler (Saliu vd., 2024). $AlCl_3$ ile indüklenen nörodejenerasyonun temel mekanizmaları Şekil 2.2 'de özetlenmiştir.

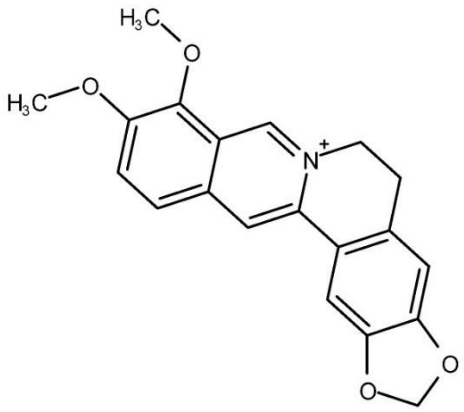


Şekil 2.2. $AlCl_3$ ile indüklenen nörodejenerasyonun temel mekanizmalar

2.3. Berberin

Geleneksel Çin tıbbı, modern batı tıbbının önemli bir tamamlayıcısı olarak görülmektedir (Zhang vd., 2020). Berberin, doğal bir alkaloid olup yaklaşık 200 farklı bitki türünden elde edilebilir (Şekil 2.3). Genellikle bu alkaloid, *Berberis vulga*ris bitkisinden ekstrakte edilmektedir (Erçetin, 2024). Bitki kaynaklı ilaçların 3/5'ini oluşturan alkaloitler, bitkilerde kimyasal savunma işlevi gören ve yararlı farmakolojik etkilere sahip ikincil metabolitler üretmektedir (Zhu vd., 2022).

Berberis vulgaris, tropikal bölgelerde yaygın olarak bulunan ve *Berberidaceae* familyasına ait bir türdür. Bu tür, Asya, Afrika, Kuzey Amerika ve Avrupa'da da bulunmaktadır (Batiha vd., 2020). Berberin (BBR), *Berberidaceae, Papaveraceae* ve *Ranunculaceae* familyalarına ait bitkilerin gövde kabuğu, kök ve rizomlarında yüksek oranda bulunur. BBR, sarı bir toz halindedir; su içinde çözünebilir ve sıcaklık arttıkça çözünme oranı da artmaktadır. Ancak kloroform ve benzeri düşük organik çözücülerde zor çözünmektedir. Hint tıbbında BBR, kulak enfeksiyonları, ağız ve göz rahatsızlıklarının iyileştirilmesinde, hemoroid tedavisi, dizanteri, vajinal sorunlar, yara iyileşmesi ve hazımsızlık gibi durumlarda kullanılmaktaydı (Xu vd., 2021). BBR, Çin tıbbında antidiyabetik, antihiperlipidemik, antibakteriyal ve antiinflamatuar etkileri nedeniyle günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir (Zhang vd., 2020). Kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçebildiği için BBR Nörolojik hastalıkların tedavisinde de önemli bir potansiyele sahiptir (Singh ve Sharma, 2018). BBR'nin diyabet, tümörler, inflamasyon, kalp hastalıkları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile Alzheimer hastalığı (AH) gibi durumlara karşı klinik uygulamaları bildirilmiştir. BBR, Asetilkolinesteraz gibi enzimleri inhibe etmesi ve amiloid-ß üzerindeki önemli etkileri nedeniyle, Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmektedir (Habtemariam, 2020). Mental depresyon, anksiyete ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (Durairajan vd., 2012). BBR, sunduğu pek çok fayda ve kullanımının yanı sıra yalnızca birkaç küçük yan etkisi bulunması nedeniyle, gelecekte tıbbi ilaçlar yerine tercih edilebilecek yüksek potansiyele sahip bir bitkisel bileşiktir (Erçetin, 2024).



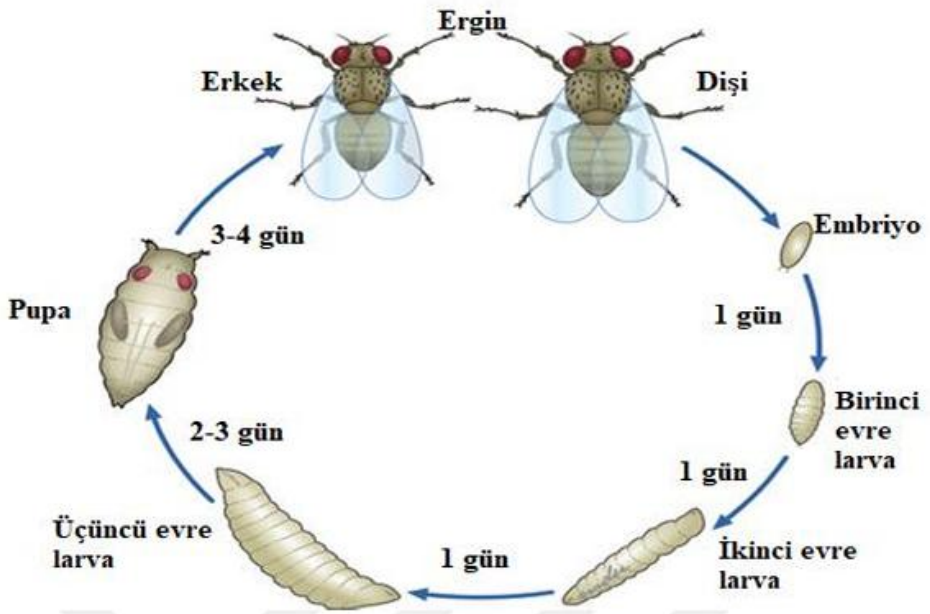
Şekil 2.3. Berberinin kimyasal yapısı (Xiong vd., 2022).

2.4. *Drosophila melanogaster* ve Yaşam Döngüsü

Drosophila melanogaster, Drosophilidae ailesine ait bir sinek türüdür. Bu tür, genetik, fizyoloji, mikrobiyal patogenez ve yaşam tarihi evrimi gibi alanlarda biyolojide en yaygın olarak kullanılan model organizmalardan biridir. Bunun nedeni, bakımlarının kolay olması, hızlı üremeleri ve çok sayıda yumurta bırakabilmeleridir (Spindler-Barth, 2012).

D. melanogaster, 100 yıldan uzun bir süredir biyolojik araştırmaların ön saflarında yer almaktadır. 1908 yılında Thomas Hunt Morgan, bu sineklerin stokları arasında beyaz gözlü bir erkek buldu. Bu keşif, Morgan'ın meslektaşları Sturte vant, Bridges ve Muller ile birlikte Mendel'in kalıtım teorisini ve genetik materyalin kromozomlar tarafından taşındığı fikrini daha da geliştirmesine yol açtı. 1950'lerde, Ed Lewis, gen yapısını aydınlatmak ve gen lokuslarını intronlar ile ekzonlar olarak tanımlamak amacıyla sineği model sistem olarak kullanan öncü çalışmalar gerçekleştirdi. 1970'lerde, Seymour Benzer, karmaşık davranışların genetik temelini incelemek için *Drosophila'*yı bir model olarak kullanarak yeni araştırma yolları açtı. 1980'lerin başında, Eric Weischaus ve Christiane Nusslein-Volhard, embriyonik sinek gelişiminin çeşitli yönlerinde önemli genleri tanımlayan çalışmaları tamamladılar. Bu genlerin çoğunun insanlarda işlevsel ortologları bulunması, memeli gelişim süreçleri hakkında önemli bilgiler sunmuştur. *Drosophila* üzerindeki bu öncü çalışmalar, Lewis'in homeotik gen kompleksleri üzerine yaptığı araştırmalarla birlikte, 1995 yılında Weishaus, Nusslein-Volhard ve Lewis'e Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülü'nün verilmesiyle ödüllendirilmiştir. Son zamanlarda ise sinek, nörofarmakolojiyi incelemek ve merkezi sinir sistemi terapötik keşfi için bir platform olarak kullanılmaya başlanmıştır. *D. melanogaster* gibi omurgasız modeller, sofistike genetik yapıları, hızlı üreme süreleri ve memeli tabanlı modellere göre kullanım kolaylıkları sayesinde gelişmiş bir keşif hızı sunmaktadır (Nichols, 2006).

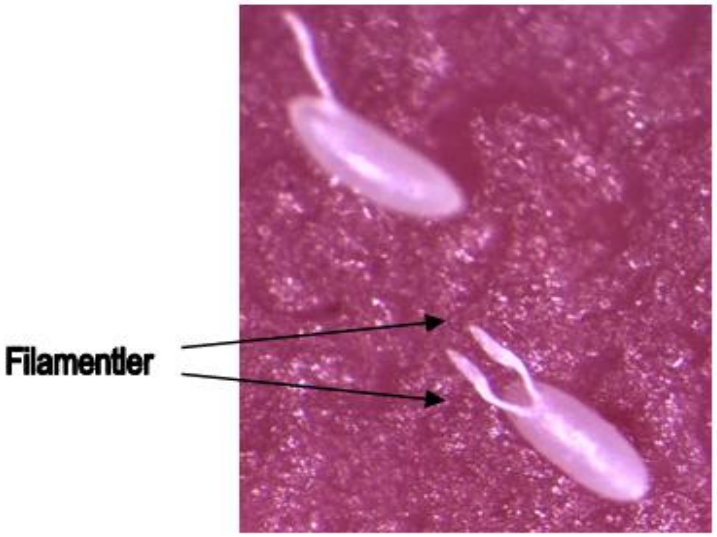
D. melanogaster'in gelişimi iki aşamadan oluşur. Birinci aşama, embriyonik dönemdir ve bu dönem yumurta döllendikten sonra başlayıp larvanın yumurtadan çıkacağı sürece kadar devam etmektedir. İkinci aşama post embriyonik dönemdir. Bu dönem ise birinci evre larvadan ergin bireyin gelişmesine kadar devam eden süreçtir. Genel anlamda, *D. melanogaster*'in yaşam döngüsü temelde dört ayrı evreden meydana gelmektedir. Bunlar; yumurta, larva, pupa ve ergin evreleridir (Şen, 2023) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. *D. Melanogaster* yaşam döngüsü (Ong vd., 2014)

2.4.1. Yumurta

Drosophila melanogaster yumurtaları, yaklaşık 0,2 mm genişliğinde ve yaklaşık 0,5 mm uzunluğunda, ventral yüzü yuvarlak ve dorsal yüzü daha düz olan oval bir şekle sahiptir. Yumurtaların dorsal bölümünün ön kısmında, ıslak besiyerine batmalarını önleyen ve yaşamsal öneme sahip oksijen alımını sağlayan iki filament bulunmaktadır (Şekil 2.5). Bu filamentler, yumurtayı saran koruyucu kabuk olan koryonun uzantılarıdır. Koryonun içinde, yumurtalara süt beyazı bir görünüm veren ve ışık yansımasına neden olan hava dolu süngerimsi bir tabaka mevcuttur. Döllenmiş yumurtalar, çiftleşme sonrası hemen bırakılır. *D. melanogaster* türünde, yumurtalar 25ºC'de 22 ila 24 saat içinde açılır ve larvalar ortaya çıkar (Atlı, 2010).



Şekil 2.5. *Drosophila melanogaster* yumurta yapısı (Atlı, 2010).

2.4.2. Larva

Larvalar (Şekil 2.6), yumurtadan yaklaşık 22-24 saat sonra çıkmaya başlar ve çıkan larvalar hemen beslenmeye başlar. Larva 1 baş segmenti, 3 toraks segmenti ve 8 karın segmenti olmak üzere 12 segmentten oluşur. Gövde duvarı çok esnek ve yumuşaktır. Baş segmentinin karakteristik yapısı ağız kancalarıdır. Koyu rengi ile ağız yapısı en belirgin bölümdür (Graf vd., 1992). Larval gelişim sürecinde, kütikül tabakası iki kez atılarak yenisiyle değiştirilir. Bu olaya gömlek değiştirme denir ve larval yaşamı üç evreye ayırır. İki gömlek değiştirme arasındaki dönem bir evre (instar) olarak adlandırılır. Larva gelişiminde L1 (1. evre), L2 (2. evre) ve L3 (3. evre) olmak üzere üç dönem bulunmaktadır. Birinci evre 1 gün, ikinci evre 1 gün ve üçüncü evre ise 2 gün sürer. İlk evredeki larva (L1), besiyeri yüzeyinde beslenir ve yalnızca L2 aşamasına geçtiklerinde besiyerinin içine girmeye başlarlar. Larvalar, besiyeri içinde tüneller açarak beslenirken, sadece posterior bölgeleri yüzeyde kalır. *D. melanogaster* larvaları, normal gelişimleri sırasında ağırlıklarının yaklaşık 3-5 katı kadar besin alırlar. Larvaların pupalaşabilmesi için belirli bir ağırlığa (eşik ağırlık) ulaşmaları gerekmektedir. Beslenmelerini tamamlayıp yaklaşık 0.3 mg'lık eşik ağırlığa ulaştıklarında larvalar, besiyerini terk ederler ve pupalaşma için kuru bir yere (kültür şişesinin duvarına) geçerler. *D. melanogaster*'de bu aşamadan 24 saat sonra (25ºC) pupalaşma süreci başlar (Atlı, 2010).



Şekil 2.6. *Drosophila melanogaster* Larva evresi (Nikon SMZ800)

2.4.3. Pupa evresi

3. larva evresinin sonunda larvalar ortamı terk eder ve daha fazla gelişim için kültür şişesinin duvarına tırmanır. Yüksek nem oranı (yaklaşık %65) kritik öneme sahiptir. Larva bir yer seçtikten sonra baş aşağı döner. Larva yavaşça kasılır ve sonunda bir pupanın tipik şekline ve oranlarına ulaşır. Kütikülün kas aktivitesi tarafından üretilen bu değişiklikler puparium oluşumuna yol açar. Bir iç deri değişiminden sonra larva kütikulası pupa kılıfına dönüşür (Şekil 2.7). Başlangıçta puparium beyazdır, ancak yaklaşık 2 saat içinde önce sarıya ve son olarak kahverengiye koyulaşır. Kahverengileşme evresi sırasında pupa kılıfı sertleşir. Buraya kadar gerçekleşen gelişim aşamaları pre pupa aşaması olarak adlandırılır. Bu aşama 4 saat kadar sürer ve içerideki deri değiştirme tamamlandığında sona erer. Metamorfoz artık pupa içinde gerçekleşir. Bazı larva organları ve dokuları histoliz yoluyla parçalanır. Tükürük bezleri, yağ dokusu, bağırsak ve kaslar tamamen ayrışır. Farklılaşmamış hücre gruplarından (histoblastlar) ve imajinal disklerden başlayarak yetişkin vücudunun yapıları inşa edilir. Malpighian tübülleri ve beyin yok olmaz ancak yapısal olarak değişime uğrar. Bacaklar, kanatlar, gözler, antenler ve ağız yapılarının yanı sıra genital organlar da ilgili imajinal disklerin farklılaşmasıyla oluşur. Baş, toraks ve abdomen vücut yüzeyleri kısmen imajinal disklerden kısmen de histoblastlardan oluşur (Graf vd., 1992).



Şekil 2.7. Pupa evresi (Nikon SMZ800)

2.4.4. Ergin

Pupadan ergin bireylerin çıkması genellikle 4-5 gün sürmektedir ve yeni çıkan erginlerin kanatları henüz açılmamış olup, ince, uzun ve kısmen pigment içermeyen vücut yapısına sahiptirler. Kanatların açılması, pupadan çıktıktan sonra bir saat içinde gerçekleşirken, pigmentasyon 2-3 saat içinde tamamlanır. *D. melanogaster* dişileri pupadan çıktıklarında henüz eşeysel olgunluğa ulaşmamıştır; bu durumu 5-6 saat sonra gerçekleşir ve böylece çiftleşme yeteneğini kazanmış olurlar (Ashburner, 1989; Graf vd., 1992). Erkek bireyler ise pupadan çıktıktan birkaç saat sonra çiftleşebilir (Şen, 2023).

Drosophila'nın vücudu diğer böceklerde olduğu gibi üç ana bölümden meydana gelmektedir. Bu bölümler; baş, toraks ve abdomendir (Şekil 2.8). Baş ve toraks, büyük sert kıllar (makroseta) ile küçük yumuşak (mikroseta) ile kaplıdır ve bu her iki kıl türü de duyu organı işlevi görmektedir ve bu kılların sayısı ve şekli kalıtsal olarak değişiklik göstermektedir. Başın tepe kısmında üç basit göz ve her iki yanında birer bileşik göz (petek göz) bulunmaktadır. Ayrıca, baş bölgesinde ağız parçaları ve bir çift anten yer almaktadır. Toraksın her segmentinden bir çift bacak çıkarken, ikinci segmentte bir çift kanat ve üçüncü segmentte bir çift halter organı bulunmaktadır (Ayar, 2008).



Şekil 2.8. *D. Melanogaster*'in genel vücut yapısı (Nikon SMZ800)

2.4.5. *Drosophila melanogaster*'de erkek ve dişi birey tayini

Dişi ve erkek sinekler abdomen şekli ve rengi, eşey tarağı dahil olmak üzere morfolojik olarak birbirlerinden farklıdırlar (Şen, 2023).

2.4.6. Eşey tarağı

Erkek sineklerin mikroskop altında gözlemlenen belirgin bir özelliği, birinci çift bacaklarının tarsus ekleminin bazal kısmında bulunan siyah ve kalın kıl serisidir. Bu yapıya "eşey tarağı" (sex comb) denir ve dişi bireylerde mevcut değildir (Şekil 2.9). Eşey tarağı, çiftleşme sırasında erkeğin dişiyi kavramasına yardımcı olur. Işık mikroskobu ile

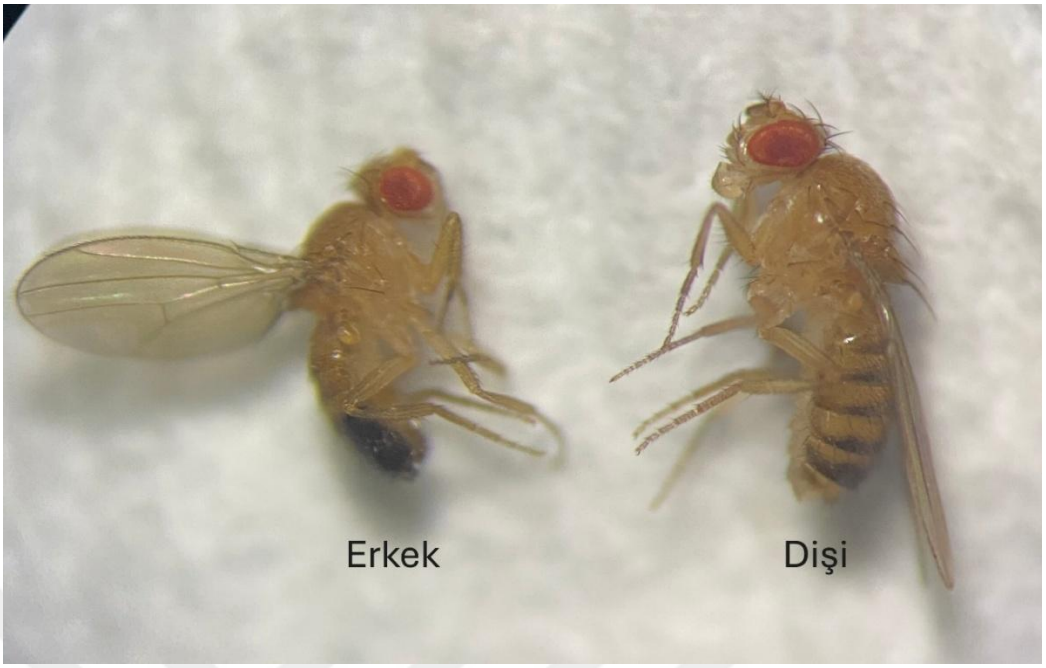
kolayca görülebilen bu yapı, cinsiyet ayrımını basit bir şekilde yapmayı sağlar (Beria, 2002).



Şekil 2.9. Eşey tarağı (Nikon Eclipse E100 40X)

2.4.7. Abdomen şekli ve rengi

Abdomen şekil ve rengi dişi ve erkek sinekler arasında farklılık göstermektedir. Dişi sineklerde abdomen ucu uzun ve sivri iken, erkek sineklerin abdomenleri daha kısa ve abdomen ucu yuvarlak bir yapıya sahiptir. Dişi sinekler yaşlandıkça abdomenleri yumurtalarla dolarak genişler. Birçok mutant sinek ve yabanıl sineklerde, abdomen segmentlerindeki koyu renkli çizgiler, erkek sinekleri ve dişi sinekleri ayırt etmek için önemli bir kriterdir. Dişi sineklerde açık ve koyu çizgiler abdomenin arka uç kısmına kadar uzanırken, erkek sineklerin abdomeninin arka segmenti siyahtır. Erkek sineklerin abdomeninde 5 segment bulurken, dişi sineklerin abdomeninde 7 segment bulunmaktadır (Şekil 2.10) (Ayar, 2008).



Şekil 2.10. Dişi ve Erkeklerin Abdomen Şekil ve Farklılıkları (Nikon SMZ800)

2.5. *Drosophila melanogaster*'in Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen Dış (çevresel) Etkenler

Drosophila'nın yaşam döngüsü, ömür uzunluğu ve yumurta verimi; nem oranı, sıcaklık, popülasyon yoğunluğu, beslenme gibi dış etkenlerin etkisindedir.

2.5.1.Sıcaklık

Böcekler soğukkanlı (poikilotermal) oldukları için metabolik hızları, çevresel sıcaklıklardan önemli ölçüde etkilenmektedir. Belirli sıcaklık aralıklarında yaşayabilen bu soğukkanlı hayvanların metabolik ısıları, çevresel sıcaklığın artmasıyla yükselirken, sıcaklığın düşmesiyle birlikte azalmaktadır (Şen, 2023).

Gelişim sıcaklığının ilk etkisi, gelişim süresi üzerindedir. *Drosophila melanogaster* türünde, 25°C'de zigotun ergine dönüşmesi 9-10 gün sürmektedir. Daha düşük sıcaklıklarda gelişi süresi uzarken, daha yüksek sıcaklık bu süreyi kısaltmaktadır (Atlı, 2010).

Düşük sıcaklıklarda embriyonik, larval ve pupal gelişim sürelerinin uzadığı bildirilmiştir. Bu durum, sıcaklığın gelişimle ilişkili çeşitli biyokimyasal aşamaların hızına etkisinin bir sonucudur (Al-Saffar vd., 1995; Al-Saffar vd., 1996). Sıcaklık düştüğünde, canlılardaki gelişim süreleri uzar ve biyosentez reaksiyonları yavaşlar. Ayrıca, düşük sıcaklıklarda larvaların beslenme süreleri de uzamaktadır. Bunun sebebi, besinin etkili bir şekilde kullanılamamasıdır (Atlı, 2010).

D. melanogaster'in yumurta veriminin sıcaklıktan nasıl etkilendiğini inceleyen araştırmacılar, 25°C'de tutulan sineklerin 18°C'de tutulanlara göre daha erken ve daha fazla yumurta bıraktığını gözlemlemişlerdir (Huey, 1995).

2.5.2.Beslenme

Böceklerin ömür uzunluğunu etkileyen en önemli unsurlardan biri beslenmedir. Uygun olmayan bir besin kaynağı, larvaların gelişim süresini uzatarak erginlerin vücut büyüklüğünün azalmasına yol açmaktadır (Layalle vd., 2008). Özellikle larvaların yoğun olduğu ortamlarda, nitrojenli atıkların ve özellikle amonyağın birikmesi, ortam koşullarında fizyolojik stres oluşturur ve beslenme imkanlarını azaltır. Bu durum, yeterince beslenemeyen larvaların pupalaşma için gerekli olan eşik ağırlığa ulaşmasını geciktirir ve gelişim sürelerinin uzamasına neden olur. Sonuç olarak, bu stres faktörleri larvaların gelişim süreçlerini olumsuz etkileyebilir. Bu durum, böceklerin genel sağlığı ve yaşam süreleri üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir (Foley ve Luckinbill, 2001). Yetişkin sineklerde yumurta verimliliği, besiyerindeki protein miktarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Şen, 2023). Ayrıca, galaktozun şeker kaynağı olarak kullanılması, *Drosophila* türünde ömür uzunluğunu kısaltan bir etkiye sahiptir. Bu durum, besin içeriğinin böceklerin yaşam süreleri ve üreme yetenekleri üzerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Jordens vd., 1999). Dişilerin fekunditesinin besin ortamından etkilenmektedir ve yumurtlama süreci boyunca dişilerin yeterince beslenmesi son derece önemlidir (Acosta ve Goñi, 2000). Şeker/maya diyetinde mayanın çıkarılması, *Drosophila*'nın yumurta bırakmasını engellemektedir (Good ve Tatar, 2001). Beslenme ortamındaki maya miktarı azaltıldığında, fekunditenin de düştüğü tespit edilmiştir (Gebhardt ve Stearns, 1992). Hiperoksi koşullarında veya Cu/Zn-süperoksit dismutaz eksikliği durumunda, besin ortamına kakao eklenmesinin *Drosophila*' ların ömür

uzunluğunu önemli ölçüde artırdığı belirlenmiştir (Bahadorani ve Hilliker, 2008). Güçlü bir antioksidan olan kurkuminin, *Drosophila*'nın ömür uzunluğunu artırdığı ve bu etkinin artmış süperoksit dismutaz aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Brianne K. Suckow ve Mark A. Suckow, 2006). Birçok meyve ve sebzede bulunan karotenoidlerden biri olan luteinin, *Drosophila*'nın ömür uzunluğunu artırdığı ve ayrıca hidrojen peroksit ile parakuat tarafından indüklenen ölüm oranını azalttığı kanıtlanmıştır (Zhang vd., 2013).

2.5.3.Popülasyon yoğunluğu

Popülasyon yoğunluğu, genellikle larva evresindeki bireyler üzerinde incelenen bir parametredir ve yoğunluğun artması, larvaların büyüme sürecinde gecikmelere yol açmaktadır. Bu durum, ergin bireylerin ömür uzunluğunun artmasına sebep olmaktadır (Miller ve Thomas, 1958). Artan popülasyon yoğunluğunun, ergin bireylerin geç gelişim göstermesine ve daha küçük bir vücut yapısına sahip olmasına yol açarak, bu erginlerin normal bireylere kıyasla daha uzun yaşadığı bildirilmiştir (Şen, 2023). Bunların tersine, popülasyon yoğunluğundaki artışın besin miktarını azaltacağı ve fiziksel çevrenin değişerek sineklerin ömür uzunluğunu kısaltacağı da belirtilmiştir (Graves Jr. Ve Mueller, 1993).

2.5.4.Nem oranı

Drosophila pupa ve larvalarının neme karşı duyarlılığı, soylar ve türler arasında farklılıklar gösterirken, birçok *Drosophila* türünün normal gelişebilmesi için yüksek nem seviyelerine ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir (Atlı, 2010). Pupaların normal bir gelişim süreci geçirebilmesi ve yaşayabilmesi için ortamın nem oranının %60-100 arasında olması ve bu oranın %55'in altına düşmemesi gerekmektedir (Al-Saffar vd., 1996). Nem oranının aşırı yüksek olmasının, pupaların hayatta kalma oranlarını düşürdüğü ve larval gelişimin hızlı bir şekilde tamamlanmasına yol açtığı belirtilmektedir (Hodge ve Simon, 2001).

2.6. *Drosophila melanogaster*'in Gelişim Dönemleri ve Yumurta Verimini Etkileyen İç Etkenler

Drosophila'nın yaşam döngüsü, ömür uzunluğu ve yumurta verimi; genetik yapı ve yaş gibi iç etkenlerin de etkisindedir.

2.6.1. Genetik yapı

Bir organizmanın yaşam süresi ve toplam yumurta verimi, sahip olduğu genetik özellikler ile çevresindeki çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda belirlenir. Çevre kontrol altına alındığında, organizmanın farklı soyları arasında gözlemlenen gelişim süreleri ve yumurta verimindeki belirgin farklılıklar genetik faktörlere atfedilir. Yapılan araştırmalarda, çeşitli *Drosophila* türlerinin gelişim aşamaları, yavru döl sayıları ve yumurta verimleri incelenmiş ve bu türler arasında ölçülen özellikler açısından farklılıklar tespit edilmiştir. Bu bulgular, türlerin farklı genetik özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Yeşilada, 1988). Gelişim hızı ve yumurta verimi üzerinde genetik özelliklerin etkisini inceleyen bir çalışmada, heterozigotluğun artmasıyla birlikte gelişimin hızlandığı ve yumurta veriminin yükseldiği gözlemlenmiştir (Keller ve Mitchell, 1963).

2.6.2. Yaş

Drosophila'nın günlük yumurta üretimi, yaşam süresi boyunca sabit bir düzeyde kalmaz. *D. melanogaster* türünde yumurta üretimi yaşla birlikte azalmaktadır ve bu azalmaların, yaşlanmaya bağlı olarak hücre bölünmesinin yavaşlamasından kaynaklandığı belirtilmektedir. (David vd., 1975).

Yapılan bir çalışmada, genç dişi sineklerin yavrularının, yaşlı dişilere göre daha yüksek bir yaşayabilirlik oranına sahip olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada, yaşlı dişilere ait yumurtaların %76.6'sının açıldığı, ancak genç dişilere ait yumurtalarda bu oranın %88.3 olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, yaşlı bireylerden oluşan larvaların gelişim hızının, genç bireylerden oluşanlara kıyasla daha yavaş olduğu da ifade edilmiştir (Mcintyre ve Gooding, 2000).

2.7. Yaşlanma ve Yaşlanma Teorileri

Yaşlanma, genetik bir program tarafından yönlendirilen ve çevresel faktörlerin de etkisiyle oluşan yapısal ve işlevsel değişikliklerin birikimi sonucu meydana gelen, nihayetinde ölüme yol açan bir süreçtir (Cankurtaran, 2005). Yaşlanma, son derece karmaşık bir süreçtir ve bu nedenle tek bir mekanizma ile açıklanması mümkün değildir. Bu bağlamda, yaşlanma ile ilgili birçok biyolojik mekanizmanın yalnızca teorik düzeyde olduğunu ve bu teorilerin hiçbirinin tek başına yaşlanmayı tam olarak açıklamakta yetersiz kaldığını belirtmek mümkündür (Nalbant, 2006).

2.7.1. Serbest radikaller teorisi

Serbest radikallerin, hayvanların yaşlanma süreci ve maksimum yaşam süresi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (Harman, 1994). Bu teori, çeşitli etkenler sonucunda serbest radikallere maruz kalmanın hücre hasarına yol açtığını ve bu hasarın hücre fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte kanser veya yaşam süresinin kısalmasına neden olarak ölüme yol açtığını açıklamaktadır (Ames vd., 1993). Yaş ilerledikçe, serbest radikallere verilen tepkinin yetersiz kalması nedeniyle vücutta biriken radikallerin yaşlanma ile doğrudan bağlantılı olduğu kabul edilmektedir (Sestini vd., 1991; Zou vd., 2000). Örneğin, fareler ve güvercinlerin aynı miktarda oksijen tükettikleri, ancak güvercinlerin mitokondrileri tarafından üretilen oksidan miktarının farelerdekinin %30 daha az olduğu belirlenmiştir. Bu durum, iki türün yaşam sürelerinin farklı olduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, yaşam süresinin oksijen kullanımına değil, oksidan üretim hızına bağlı olduğu vurgulanarak serbest radikal teorisi desteklenmiştir (Herrero ve Barja, 1997).

2.7.2. Somatik mutasyon birikimi teorisi

Somatik mutasyon teorisine göre, yaşlanma, ultraviyole ışınları, çeşitli kimyasallar ve serbest radikaller gibi faktörlerin etkisiyle somatik hücrelerde geri dönüşümsüz hasarların oluşması ve bu hasarların birikmesi olarak tanımlanabilir (Vijg, 2000). Bu teori, somatik hücrelerde biriken hasarların pek çok hastalığa yol açtığını öne sürmektedir. Kanser insidansının, yaş ilerledikçe somatik hücrelerde biriken onkojenik mutasyonların artışıyla

birlikte yükselmesi, bu teoriyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Şen, 2023).

2.7.3. Antagonistik pleitropi teorisi

Antagonistik pleiotropi teorisi, genç yaşlarda faydalı etkileri belirgin olan bazı genlerin, zamanla zararlı etkiler ortaya koyabileceğini ve bu genlerin yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini öne sürmektedir (Giaimo ve Fagagna, 2012). Bu teoriye örnek olarak, vücutta tümör oluşumunu önlemek için görev yapan ve "genomun koruyucusu" olarak adlandırılan TP53 geni verilebilir. TP53 geninin genç yaşlarda olumlu etkiler sağladığı, ancak ilerleyen yaşlarda doku onarımında rol oynayan kök hücrelerin çoğalmasını engelleyerek yaşlanma sürecini hızlandırdığı belirtilmektedir (Ungewitter ve Scrable, 2009).

2.7.4. İmmünolojik teori

İmmünolojik teoriye göre, yaşlanma, T-lenfositlerinin etkili bir şekilde görev yapamaması ile ilişkilendirilmektedir. T-lenfositlerinin olgunlaştığı timus bezinin küçülmesi, fonksiyon bozuklukları ve hücresel farklılaşma ile birlikte yaşlanma sürecinde timus bezinin önemini ortaya koymaktadır. Yaş ilerledikçe vücudun kendisine ait olanı tanıma yeteneğinin azalması sonucunda meydana gelen yıkımlar, immünolojik teori ile açıklanmaktadır (Baştürk ve Boyacıoğlu, 2004). Örneğin, Alzheimer ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin immün sistemdeki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Jin, 2010).

2.7.5. Nöroendokrin teori

Bu teoriye göre, yaşlanma süreci, nöral ve endokrin işlevlerdeki bozulmaların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Zjačić-Rotkvić vd., 2010). Özellikle hipofiz bezindeki değişikliklerin, yaşlanma sürecinde önemli bir etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir (Şen, 2023). Bu teoriye göre, böbrek üstü bezinden salgılanan dehidroepiandrosteron hormonunun vücuttaki normal seviyesinin altında kalması, yaşlanma sürecinin ortaya çıkmasına bir örnek teşkil etmektedir (Arit, 2004).

2.7.6. Hücre yaşlanması teorisi

Telomerler, kodlanmamış özel DNA tekrar dizilerinden oluşan ve ökaryotik organizmalarda lineer kromozomların uçlarında bulunan heterokromatik alanlardır (Achi vd., 2007; Atlı ve Bozcuk, 2002). Telomerler, replikasyon sürecinde görev almanın yanı sıra, füzyon, rekombinasyon ve yıkım gibi anormal durumlarda kromozomların uç kısımlarını korumaktadır (Miroğlu vd., 2011). Somatik hücrelerde, hücre bölündükçe telomerler kısalmaktadır. Telomerler belirli bir uzunluğa ulaştığında, hücre artık daha fazla bölünemez hale gelir. Bu teoriye göre, telomerlerin ulaştığı en kısa uzunluk, yaşlanmaya sebep olmaktadır. Yaşlı bireylerde telomer uzunluğunun, gençlere kıyasla daha kısa olması durumu, bu teoriyi destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (Karan ve Tufan, 2010).

2.7.7. Uzun yaşam genleri teorisi

Hücre içinde iç veya dış etkenler tarafından oluşan hasarlara karşı çeşitli kontrol mekanizmalarında rol oynayan genler, uzun yaşam genleri olarak adlandırılmaktadır. Bu genler, oluşan hasarın onarımında önemli bir görev üstlenmektedir (Jazwinski, 1999; Murakami ve Johnson 1996). Bu teori, uzun yaşam genlerinin beklenen tepkileri verememesi durumunda hücrede biriken hasarların yaşlanmaya yol açtığını açıklamaktadır (Çelik, 2020).

2.7.8. Proteinlerin değişikliğe uğrama teorisi

Proteinlerdeki yapısal değişiklikler, onların işlevlerinde de değişikliklere yol açmaktadır. Bu teori, proteinlerdeki bu değişimlerin çeşitli reaksiyonlarda bozulmalara neden olarak yaşlanmayı tetiklediğini öne sürmektedir. Örneğin, hücre dışı matriks proteinlerindeki değişiklikler, protein-protein etkileşimlerinin artmasına neden olarak damar sertliği ve katarakt gibi sağlık sorunlarına yol açabilmektedir (Nalbant, 2006).

Bu teorilerin hiçbiri, yaşlanmayı tek başına açıklamak için yeterli değildir; bunun yanı sıra, yaşlanma sürecini ve ömür uzunluğunu etkileyen başka faktörler de mevcuttur (Ayar, 2008).

2.8. Davranış Testleri

Davranış testlerinden elde edilen veriler, kimyasal etkilerin belirlenmesinde hassas, spesifik ve güvenilir olmanın yanı sıra, temel araştırmalarda düzenleyici kararlar ve mekanik değerlendirmeler için de faydalı olabilmektedir. Ayrıca, davranışsal değişiklikler, kimyasal maruziyetin ilk ölçülebilir etkileri olduğundan, toksisite değerlendirmelerinde önemli bir araştırma alanı olarak öne çıkmaktadır. Çünkü maruziyet sonrası ortaya çıkan klinik belirtiler veya yapısal lezyonlar gözlemlenmeden önce, bu değişiklikler canlıda tespit edilebilmektedir. Özellikle davranışsal tepkiler, canlının genel vücut işleyişini yansıtması açısından büyük önem taşımakta ve daha iyi bir test yöntemi olmayı hedeflemekten ziyade, bu işleyişi doğru bir şekilde ifade etmektedir. *D. melanogaster* üzerinde yapılan davranışsal toksisite deneyleri, kimyasal ajanların toksik etkilerini değerlendirmek için sıkça kullanılmaktadır (Kurşun vd., 2021).

İnsanlar ve *Drosophila*'nın nörotoksik kimyasallara karşı benzer davranışsal tepkiler gösterdiği bilinmektedir (Janner vd., 2021). Erken gelişim dönemlerinde nörotoksik maddelere maruz kalmak, organizmaların ilerleyen gelişim aşamalarında davranışsal bozukluklara yol açabilmektedir (Grandjean ve Landrigan, 2014). Organizmalar, beslenme, yürüme, uçma ve çiftleşme gibi davranışları motor kontrol aracılığıyla gerçekleştirir. Uyarılar, merkezi sinir sisteminden çıkarak kaslara iletilir ve bu sayede motor fonksiyonlar yerine getirilir. Sinir hücrelerinden kas hücrelerine giden uyarı iletiminde bir aksama meydana gelmesi, organizmanın motor fonksiyonlarında bozulmalara neden olmaktadır (Manjila ve Hasan, 2018). Canlıların beyninde meydana gelen biyokimyasal bozukluklar ve yüksek seviyelerdeki oksidatif stres, nörodavranışsal toksisiteye yol açabilmektedir. İnsanlarla benzer genlerin bulunması ve karmaşık davranışsal yetenekler, *D. melanogaster*'i nörodavranışsal bozukluklar için ideal bir model haline getirmektedir (Sarkar vd., 2021).

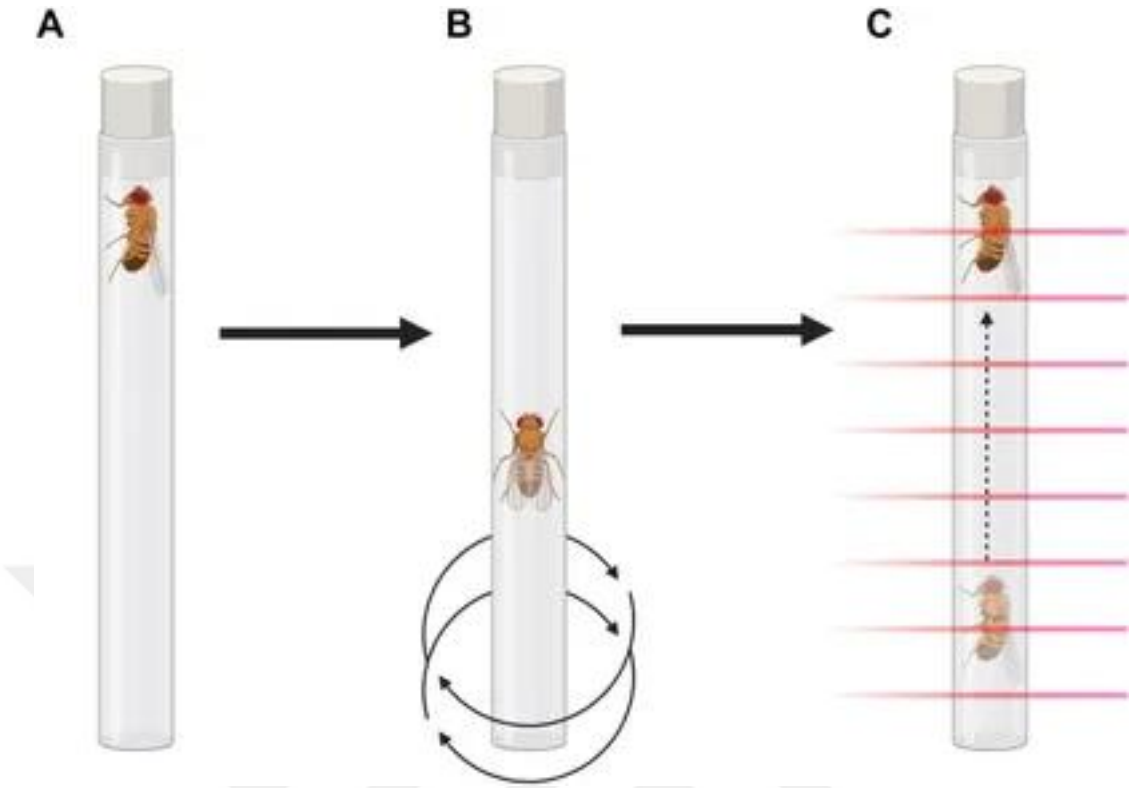
2.8.1 Lokomotor Testi

Lokomotor davranış, bir türün evrimsel süreçte geliştirdiği adaptasyonlar sayesinde farklı çevresel faktörlere karşı gösterdiği hareket tepkileri olarak tanımlanır. *D. melanogaster*'de lokomotor aktivite, çiftleşme, üreme, yayılma yetenekleri, strese yanıt,

besin bulma, alan savunması, avcılardan kaçma ve hayatta kalma gibi organizmanın evrimsel varlığı açısından kritik olan birçok hayvansal davranışı kapsamaktadır. Örneğin, *D. melanogaster* dişilerinde kanat sallama süresi, eşleşme uyarımında önemli bir rol oynar ve lokomotor aktivite varyasyonlarından biridir. Canlının varlığını sürdürebilmesi için lokomotor davranıştaki varyasyonlar büyük bir öneme sahiptir. Bireysel farklılıklar, lokomotor aktivite ve reaktivitede eşeysel seçilim sonuçları doğurur. Aktivitedeki bireysel farklılıklar genetik olarak kontrol edilmektedir. Lokomotor reaktivite, yapay seçilime güçlü bir yanıt olarak *D. melanogaster*'de belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Reaktivite, bireyin stabil bir çevreye transferi sonrasında ölçülen aktivite düzeyinin zaman içindeki değişimi olarak tanımlanabilir. Davranışsal özellikler açısından lokomotor reaktivitenin kalıtsallığı oldukça yüksektir. Lokomotor davranış, evrimsel önemi yanı sıra birçok hastalıkla ilişkilendirilmiş, sosyal etkileşimlerden ve çevresel faktörlerden etkilenen karmaşık bir karakterdir (Yiğit, 2024).

Negatif Jeotaksi Climbing Testi

Genetik mutasyon ve/veya çevresel koşulların *D. melanogaster* tırmanma davranışı üzerindeki etkilerini ölçmek için kullanılan çeşitli deneyler vardır. Testlerin çoğu, negatif jeotaksi veya tırmanma deneyi olarak bilinen sineklerin doğal tırmanma eğiliminden yararlanmaktadır. Benzer 1967 yılında fototaksis çalışması için kullanılan karşı akım aparatının gravitaksis çalışması için de kullanılabileceğini öne sürmüştür. O zamandan bu yana Ganetsky ve diğer birçok kişi ilk deney üzerine çalışmışlardır. Prensip, bir şişeye bilinen sayıda sinek yerleştirmek ve şişeyi sert bir yüzeye kuvvetlice vurarak sineklerin şişenin dibine düşmesini sağlamaktır. Bu doğuştan gelen bir davranış olduğundan, sinekler yerçekimine karşı koyarak şişenin tepesine tırmanmaya çalışacaktır. Bu test kantitatiftir ve ayrılan bir süre boyunca kaç sineğin flakon üzerindeki bir işaretleyiciyi geçtiğini ölçer (Şekil 2.11). Tırmanma testi, Parkinson hastalığı da dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif bozukluğun incelenmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Madabattula vd., 2015).



Şekil 2.11. Negatif Jeotaksi Climbing (Moulin vd., 2021)

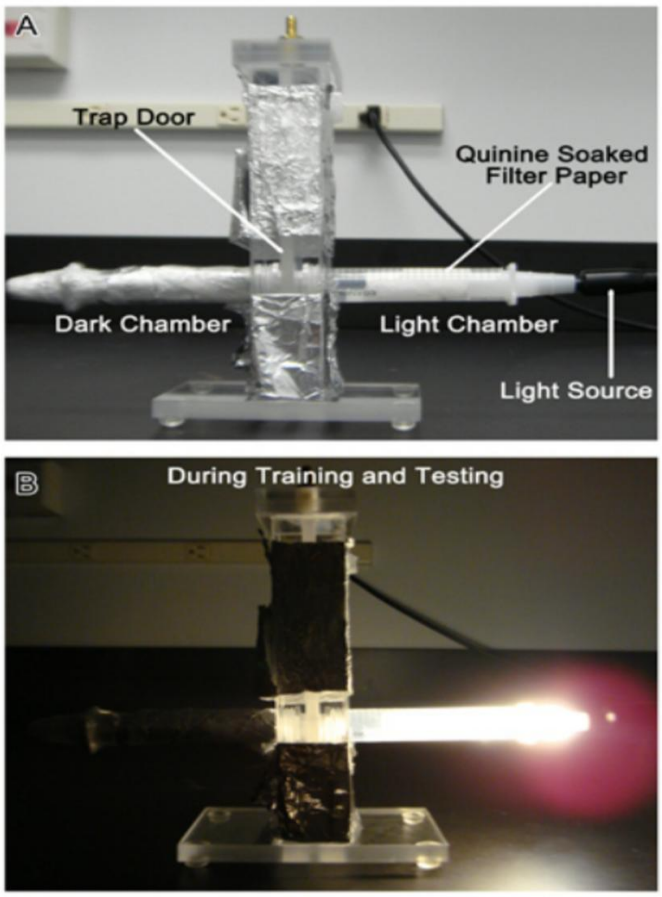
2.8.2. Öğrenme ve Hafıza Testi

Öğrenme ve hafıza, tüm hayvanların ortak özellikleridir. Tek hücreli organizmalardan nematodlar ve *D. melanogaster* gibi daha karmaşık canlılara kadar, bu yetenekler organizmaların değişen çevreye uyum sağlamasına yardımcı olur. Bireyler, genetik olarak evrimleşmek yerine, öğrenme ve bellek sayesinde kısa bir süre içinde çevreye uyum gösterebilir. Öğrenme ve bellek, deneyimlere dayalı davranış değişikliklerini sağlayan iki yönüyle birbirine benzer. Genellikle öğrenme, bilginin edinilmesi olarak düşünülürken, bellek bu bilginin korunması ve hatırlanması anlamına gelir (Gerlai, 2016). *D. melanogaster*, karmaşık bilişsel davranışları, özellikle öğrenme ve hafızayı test etmek için iyi bir organizmadır (Mariano vd., 2020).

Aversive Fototaksi Baskılama (APS) Testi,

2002 yılında Le Bourg, kaçınmacı fototaksi baskılaması (APS) adı verilen bir öğrenme deneyi geliştirdi. Sinekler, doğal olarak fototaksik davranış sergiler ve aydınlık ile karanlık bir bölme arasında seçim yapma fırsatı verildiğinde, genellikle aydınlık bölmeyi

tercih ederler. Öte yandan, kinin kaçınma davranışını tetikler ve sıkça olumsuz pekiştireç olarak kullanılır. Deneyde sinekler, tek tek bir T-labirentine yerleştirilir ve aydınlık ile karanlık bir oda arasında seçim yapmalarına izin verilir (Şekil 2.12). Kaçınmacı fototaksik baskılama, genetik manipülasyonlar veya çevresel değişikliklerin kısa süreli hafıza ve tepki inhibisyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için kullanılabilecek basit, maliyet etkin ve güvenilir bir testtir. 2 saat içinde 8-10 tekil sineğin davranışını değerlendirerek güvenilir bir öğrenme analizi yapılabilir. Ayrıca, bu protokol sineklere zarar vermez ve sinekler, ileride öğrenmeyi değerlendirmek gibi başka amaçlar için geri alınarak kullanılabilir (Seugnet vd., 2009).



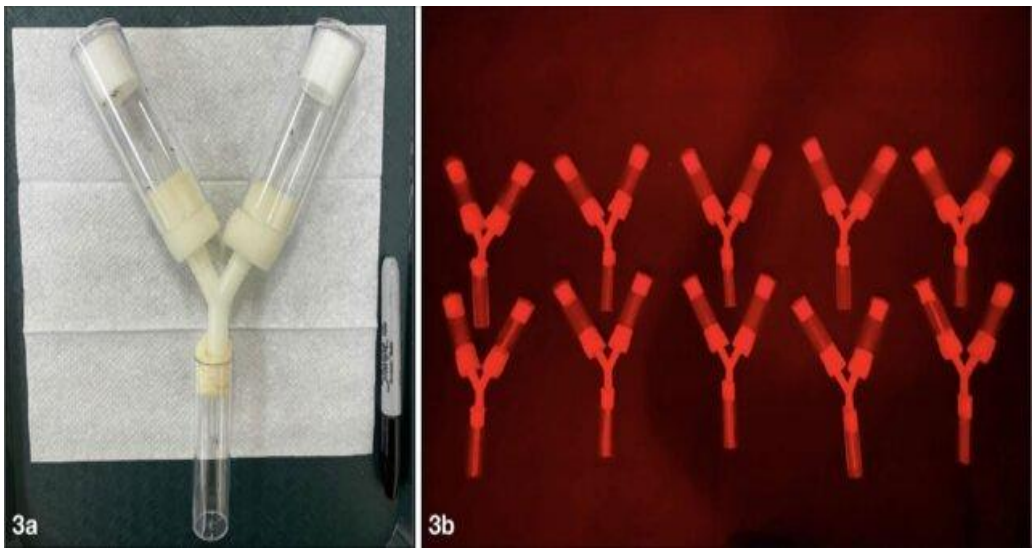
Şekil 2.12. APS Testi (Ali vd.,2011)

2.8.3. Koku Alma Testi

Hayvanların hayatta kalması için çevresel sinyalleri algılamak kritik bir öneme sahiptir. Bu amaçla, görme, mekanoreseptörler, işitme ve kimyasal algılama gibi çeşitli çevresel ipuçları kullanılır. Bu algılama, doğrudan temas yoluyla veya uzun mesafelerde hareket eden uçucu moleküllere yanıt olarak koku alma ile gerçekleşir. Uçucu kimyasal moleküller, hayvanlar için tehlikeleri, yiyecek kaynaklarını tespit etmek veya bireyler arasında iletişim kurmak açısından hayati sinyaller sunar. Ayrıca, hayvanların üremeleri için gerekli olan bir eş bulmalarına yardımcı olur. 2004 yılında Richard Axel ve Linda Buck'ın 'koku alıcıları ve koku sistemi organizasyonu' konusundaki keşifleri için Nobel ödülü kazandığı gibi, moleküler ve hücresel olfaksiyon temellerini ortaya çıkarmak üzere 20 yılı aşkın süredir yoğun araştırmalar yapılmaktadır (Simonnet vd., 2014).

Y Labirent Testi

Y-labirentleriyle elde edilen veriler, hayvanların sürekli değişen çevreleriyle nasıl başa çıktıklarını daha iyi anlamak için değerli bilgiler sağlar. Bilim insanları için koku algısını incelemek üzere en sevilen hayvan modellerinden biri *D. melanogaster*'dır. Bu böcek, memelilerle benzer bir hücresel ve moleküler koku kodlama stratejisi paylaşmaktadır. Bilim camiası, bu meyve sineğinde kokuların rolünü incelemek için çeşitli davranışsal paradigmalar kullanmaktadır. Bu testler arasında, erkeklerin kur yapmasını teşvik etmek için önemli olan koku dahil çeşitli duyusal modların yer aldığı kur yapma testleri gibi çok modlu testler bulunmaktadır. Kokuların rolünü daha spesifik bir şekilde ele almak için başka testler de geliştirilmiştir; bunlar arasında T-labirentleri, Y-labirentleri, tuzak testleri, dört alanlı arenalar ve rüzgâr tünelleri bulunmaktadır. Y-labirent testi, *Drosophila*'nın koku performansını test etmenin etkili ve hızlı bir yolunu temsil etmektedir (Simonnet vd., 2014). Bu yöntemde sinekler Y şeklinde bir labirentte Y şeklinin kök kısmına yerleştirilir labirentin sağ ve solundan birine sinekler için kötü bir koku diğerine ise cezbedici bir koku yerleştirilir (Şekil 2.13). Sinek tercihleri kayıt edilerek kantitatif veriler oluşturulur (Simonnet vd., 2014).



Şekil 2.13. Y Labirent (Fedirici, 2022)

2.8.4. Ömür Uzunluğu Testi

Yaşlanma, incelenen neredeyse tüm organizmalarda sürekli fizyolojik bozulmaya yol açan bir fenomen olup, bu durum fiziksel performansın azalmasına ve hastalık riskinin artmasına neden olur. Bireysel yaşlanma, popülasyon seviyesinde yaşa bağımlı mortalitede bir artış olarak kendini gösterir; bu genellikle yaşı eşleşmiş bireylerin büyük gruplarında yaşam süresinin gözlemlenmesiyle laboratuvar ortamında ölçülmektedir. Genetik veya çevresel manipülasyonların basit model organizmalarda yaşam süresini ne ölçüde etkilediğini nicel olarak belirlemeyi amaçlayan deneyler, taksonlar arasında korunan yaşlanma yönlerini anlamak ve memelilerde yaşam süresini uzatma ve yaşa bağlı hastalıkları önleme konusunda yeni stratejiler geliştirmek için dikkat çekici bir başarı göstermiştir. Sirke sineği*, Drosophila melanogaster*, göreceli olarak kısa yaşam süresi, kullanım kolaylığı ve pratik genetiği nedeniyle yaşlanma mekanizmalarını incelemek için cazip bir model organizmadır. Ancak, yaşa özgü hayatta kalma ve mortalite dahil olmak üzere yaşlanmanın demografik ölçümleri, deney tasarımı ve çevredeki en küçük değişikliklere bile son derece duyarlıdır ve yaşlanma deneyleri süresince katı laboratuvar uygulamalarının sürdürülmesi gereklidir (Linford vd., 2013).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Bu çalışmada, $AlCl_3$'ün neden olduğu nörodejenerasyona karşı BBR'Nin olası nöroprotektif etkisi *D. melanogaster*'de *in vivo* olarak incelenmiştir. $AlCl_3$'ün neden olduğu nörodejenerasyona dayalı olarak sineklerin lokomotor davranışlarındaki, öğrenme yeteneklerindeki, doğru kokuyu tercih edebilme yeteneklerindeki ve yaşam sürelerindeki azalmanın berberin tarafından iyileştirilip iyileştirilmediğinin araştırılması çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle sineklerin; lokomotor davranış düzeyleri, negatif jeotaksi climbing yöntemi ile, öğrenme kapasiteleri, APS testi ile, doğru koku tercih edebilme yetenekleri Y labiret testi ile, yaşam süreleri ise ömür uzunluğu testi ile araştırılmıştır.

3.1. Çalışmada Kullanılan Ekipmanlar ve Sarf Malzemeler

Çalışmada kullanılan ekipmanlar Çizelge 3.1'de, sarf malzemelere ait bilgiler ise Çizelge 3.2' de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan Cihazlar

Cihazlar	**Marka/Model**
Hassas terazi	SHIMADZU-AUW220D
Terazi	RADWAG-WTB2000
İnvert mikroskop	SOIF invert mikroskop
Distile su cihazı	MP MINI PURE – DEST UP
Hava Nemlendirici	MEDİSANA
Pişirme ocağı	Kumtel

Çizelge 3.2 Çalışmada Kullanılan Sarf Malzemeler

Sarf Malzeme	**Firma/ Katalog No**
Steril 15 ml'lik tüpler	ISOLAB
$AlCl_3.H_2O$	CARLO ERBA REAGENTS/4169474
Berberin	Sigma-Aldrich/633658
Kinin	Sigma-Aldrich/1003695719
Cam şişe	Bursa Cam Şişe

3.2. *in vivo* deneyler

3.2.1. Kullanılan Model Organizma

Deneylerde *D. Melanogaster Oregon R* yabanıl tip ergin bireyleri kullanılmıştır. Bu soy, Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, *D. melanogaster* Laboratuvarında stoklanmaktadır. Çalışmada kullanılan tüm *D. melanogaster* kültürleri, yaklaşık %50-60 bağıl nem ve yaklaşık 25°C sıcaklıktaki ortamda 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngülerde kültüre edilmiştir. Stoklar, 10 günde bir yenilenmiştir.

Besiyeri olarak Standart *Drosophila* besiyeri kullanılmıştır. Standart *Drosophila* besiyeri için maya, şeker, agar, mısır unu, su ve asit karışımı kullanılmıştır. Besiyeri içeriği 104 g mısır unu, 94 g şeker, 5 g agar, 9 g maya, 6 ml asit karışımı ve 1020 ml sudan oluşmaktadır. Besiyerinde kullanılan asit karışımı ise 836 ml propiyonik asit, 83 ml ortofosforik asit, 1081 ml distile sudan oluşmaktadır.

Besiyeri Hazırlanması

Oregon R stok kültürleri, standart *Drosophila* besiyerinde tutulmaktadır. Besiyeri yapımında 104 g mısır ununa 800 mL su, 94 g şeker ve 9 g agara 220 mL su eklenerek ayrı kaplarda kaynatılmıştır. Kaynama başlayınca şeker ve agar karışımı, mısır ununun üzerine eklenmiştir ve karışmış haldeyken 5 dakika boyunca pişirilmeye devam etmiştir. 5 dakika sonunda besiyeri soğutulduktan sonra maya ilave edilip mayanın besiyerinin içinde homojen bir şekilde dağıtılması sağlanmıştır. Son olarak 6 mL asit karışımı ilave edilmiştir. Ardından besiyerleri eşit hacimlerde olacak şekilde kültür şişelerine paylaştırılmıştır. Deney grupları için, $AlCl_3$ ve berberin eklenmesi bu aşamada gerçekleştirilmiş ve homojenize edilen besiyerleri kültür şişelerine aktarılmıştır.

Deney gruplarının besiyerinin hazırlanmasında $AlCl_3$ konsantrasyonu Ogunsuyi vd. (2023) den modifiye edilerek belirlenirken, Berberin konsantrasyonu ise; Navrotskaya vd. (2015)'ye göre belirlenmiştir.

Buna göre deney gruplarımız aşağıda belirtilen şekilde 3 günlük ergin sineklerin 10'ar günlük muameleleri ile oluşturulmuştur.;

1. Kontrol grubu sadece standart besi yeri ile beslenen sineklerden oluşmaktadır.

2. $AlCl_3$ grubu: 25 mM $AlCl_3$ içeren standart besiyerinde beslenen sineklerden oluşmaktadır.

3. Berberin Grubu: 10 mM Berberin içeren standart besiyerinde beslenen sineklerden oluşmaktadır.

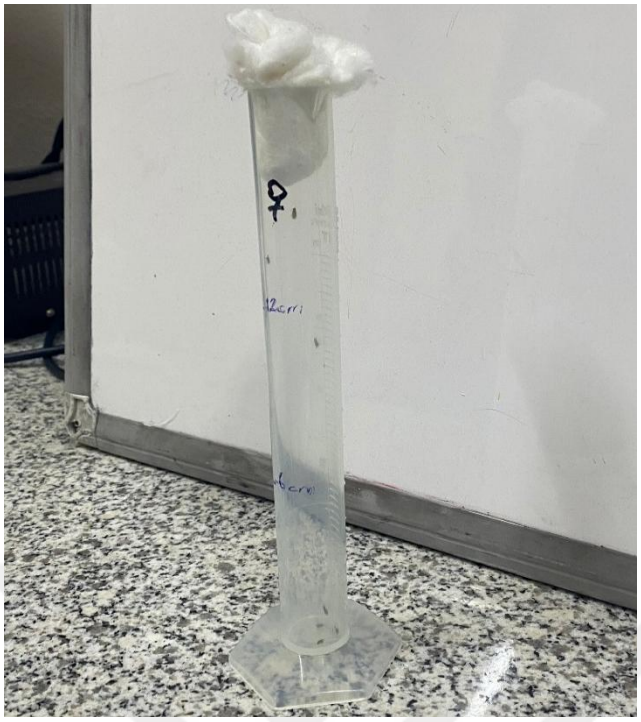
4. Berberin + $AlCl_3$ Grubu: 25 mM $AlCl_3$ ve 10 mM Berberin içeren standart besiyerinde beslenen sineklerden oluşmaktadır.

3.2.2. Negatif Jeotaksi Climbing Deneyi

Negatif jeotaksi climbing deneyi Ali O. Yousuf (2011) uygulama prosedürü baz alınarak minör modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir.

Negatif jeotaksi Climbing Deneyi protokolü;

10 gün boyunca kontrol, $AlCl_3$, berberin ve berberin + $AlCl_3$ grupları şeklinde beslenen sineklerin her grubunun 10. gününde deney gerçekleştirilmiştir. Sinekler 2,5 cm çapa sahip mezürlere alınmadan önce buz üzerinde hareketsiz hale getirilmiştir. Hareketsiz hale gelen sinekler gruplar halinde mezürlere aktarılmıştır. Sinekler ayıldıktan sonra 10 dakika mezüre alışmaları için beklenmiştir. 10. Dakikada tüm sineklerin tabana inmesini sağlamak için mezür birkaç defa zemine vurulmuştur ve tüm sinekler tabanda olduğunda sayaç başlatılmıştır (Şekil 3.1). Sinekler deneye 10'arlı gruplar halinde alınmıştır ve her deney grubu için 150 dişi 150 erkek sinek deneye tabi tutulmuştur. 6 saniyede 6 cm'yi geçen sinekler başarılı olarak kaydedilmiş ve her grup için başarı yüzdeleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 29.0 paket programı ile Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Negatif Jeotaksi Deney Düzeneği

3.2.3. Aversive Fototaksi Baskılama Testi (APS Testi)

Aversive fototaksi baskılama testi (APS Testi) Ali O. Yousuf (2011) uygulama prosedürü baz alınarak minör modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir.

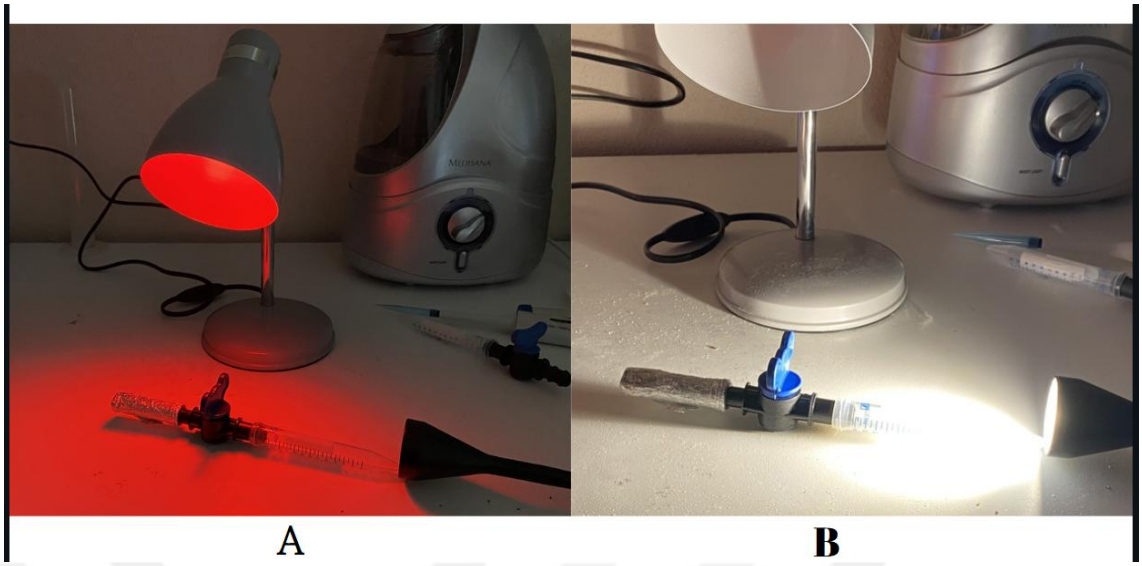
Aversive Fototaksi Baskıla Testi (APS Testi) Protokolü;

İlgili besiyerlerinde 10 gün boyunca beslenerek oluşturulan *in vivo* deney gruplarındaki sinekler 10. günün sonunda APS testine alınmışlardır. Sinekler buzda hareketsiz hale getirildikten sonra teker teker 15 mL'lik Falkon tüplere alınmış ve uyanmaları beklenmiştir. Uyandıktan sonra kendilerine gelmeleri için 10 dakika daha beklenmiştir. Tamamen kendilerine gelen sinekler tek tek deney düzeneğinin içine alınmıştır (Şekil 3.2 ve 3.3). Sinek önce düzeneğin karanlık odasına alınmıştır ve kapı kapalı tutulmuştur. Bu süreçte deneyin gerçekleştirildiği oda karanlık ve sineğin bulunduğu karanlık bölmenin üzerinde kırmızı ışık açık tutulmuştur. Bu bölmede 30 saniye boyunca sineğin ortama alışması beklenmiştir. 30 saniye sonunda ortadaki kapı açılmış, kırmızı ışık kapatılmış ve aydınlık bölümdeki beyaz ışık açılmıştır. 60 saniye boyunca sineğin aydınlık tarafa gelmesi yani pozitif fototaksi özelliği sergilemesi beklenmiştir. Pozitif fototaksi özelliği gösteren sinekler ile deneye devam edilmiştir. Pozitif fototaksi özelliği gösteren sinek

tekrardan karanlık bölüme alınmış ve tekrardan kırmızı ışık altında 30 saniye bekletilmiştir. Aydınlık bölümdeki tüp, içerisinde 180 µL 0,1M kinin çözeltisi bulunan filtre kağıtlı tüp ile değiştirilmiştir. 30 saniye sonunda aydınlık taraftaki ışık açılarak kırmızı ışık söndürülmüş ve kapı tekrardan açılmıştır. Bu şekilde sineğin aydınlık tarafa gelerek sinek için acı tat olan kinin ile ışığı bağdaştırması üzerine eğitim verilmiştir. Kinin ile yapılan bu eğitim 10 tur tekrar edilmiştir. 10. Turun sonunda kininli tüp çıkarılarak normal tüp takılmıştır. Normal tüp takıldıktan sonra 30 saniye karanlık ve 1 dakika aydınlık döngüsü 5 defa tekrar edilmiştir. Kinin ile yapılan eğitim sonucunda sineğin kinin ile aydınlığı bağdaştırıp normal tüp takıldığında kinin olmamasına rağmen aydınlık bölüme gelmemesi beklenmiştir. Bu beceriyi sergileyerek öğrenen sinekler geçti, öğrenememiş olan sinekler kaldı olarak kaydedilmiştir. APS deneyleri her bir grup için 10 ar sineklik 5 er grup olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 29.0 paket programı ile One Way ANOVA ve Tukey HSD testleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2. APS Test Malzemeleri



Şekil 3.3. APS testi Düzeneği

3.2.4. Y Labirent Testi

Y labiren testi Mégane M. Simonnet (2014) uygulama prosedürü baz alınarak minör modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir.

Y Labirent Testi Protokolü;

İlgili besiyerlerinde 10 gün boyunca beslenerek oluşturulan deney gruplarındaki sinekler 10. günün sonunda Y labirenti testine alınmışlardır Her bir deney grubunun sinekleri ayrı ayrı, içerisinde nemli bir peçete bulunan boş şişeye aktarılarak 6 saat boyunca aç bırakılmıştır. 6. Saatte Y labirent oluşturulmuştur. Bu labirentin 3 farklı bölümü bulunmaktadır ve bu üç bölüm birbirlerine Y şeklinde bir konektör ile birleştirilmiştir. Konektörün her bölümü cam silindirlerden oluşmaktadır (Şekil 3.4 ve 3.5). Sineklerin ilk olarak aktarıldığı bölüm diğer bölümlere göre daha dar bir alana sahiptir. Konektörün her ucuna 1 ml'lik pipet uçları kullanılarak bölümler arasında bağlantı kurulmuştur. 1 ml'lik pipet uçları yaklaşık 2 mm çapında kesilmiştir ve böylece sineğin geri dönmesi engellenmiştir. Cam silindirlerden ikisinin içerisine 6 mm çapında filtre kâğıdı yerleştirilmiştir. Bir filtre kağıdına 0.1M 400 µL kinin çözeltisi ve diğer filtre kağıdına 100 µL %100 (w/v)'lük şeker (sofra şekeri) (distile su içerisinde) çözeltisi eklenmiştir. Pipet uçları cam silindirlerin bulunduğu yere sünger yardımı ile sabitlenmiştir. Buz üzerinde hareketsiz hale getirilen sinekler her bir yükleme kabinine 10 sinek olacak şekilde aktarılmıştır. Karanlık alanda kırmızı ışık altında 24 saat boyunca tutularak seçim

yapmaları sağlanmış ve 24 saat sonunda şeker ve kinine geçen sineklerin sayısı kaydedilmiştir. Deney her bir grup için 30'ar sineklik 5 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlardan aşağıdaki formül yardımı ile olfaktör indeks değerleri hesaplanmıştır (Simonnet vd., 2014)

$$\% \text{ Olfaktör İndeks (\%Oİ)} = A\text{-}B/C \text{ X } 100$$

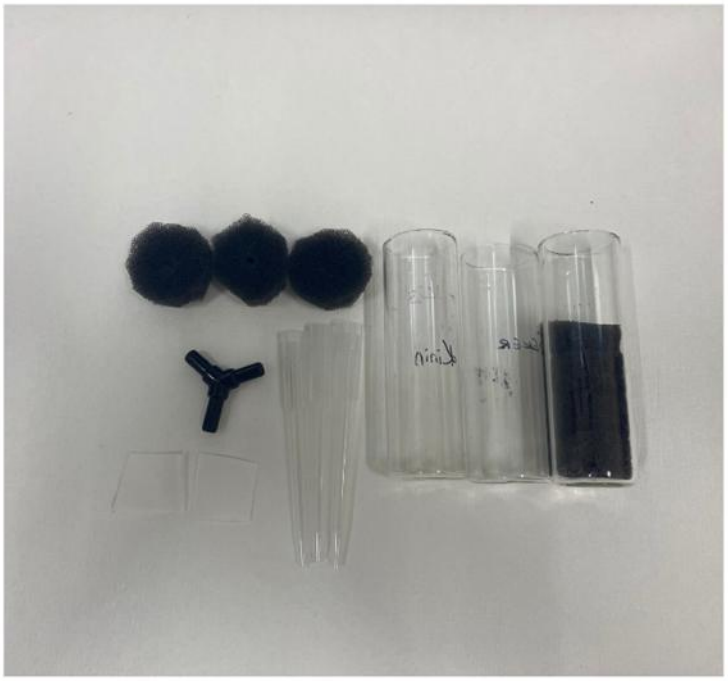
A: Kaçınılacak koku tüpündeki sinek sayısı

B: Çekici koku tüpündeki sinek sayısı

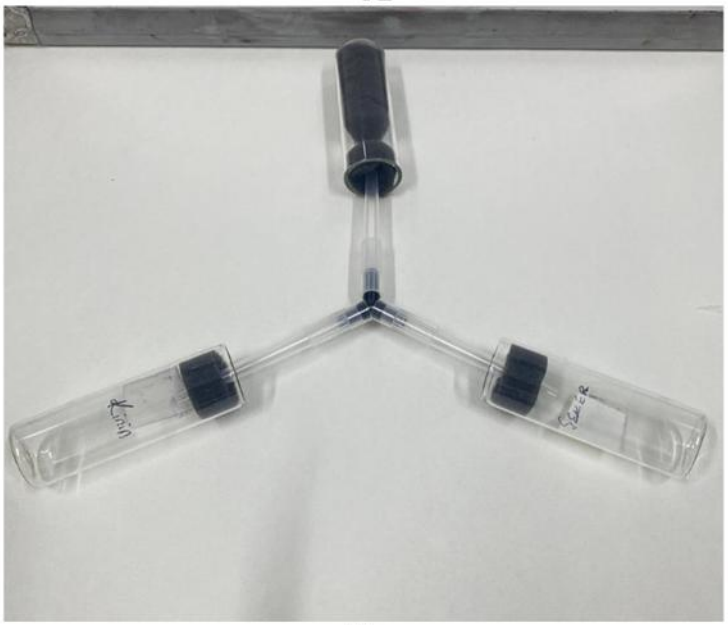
C: Toplam sinek sayısı

Negatif %Oİ değerleri sineklerin koku alma kabiliyetlerinin korunduğuna işaret edecektir.

Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 29.0 paket programı ile Mann-Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

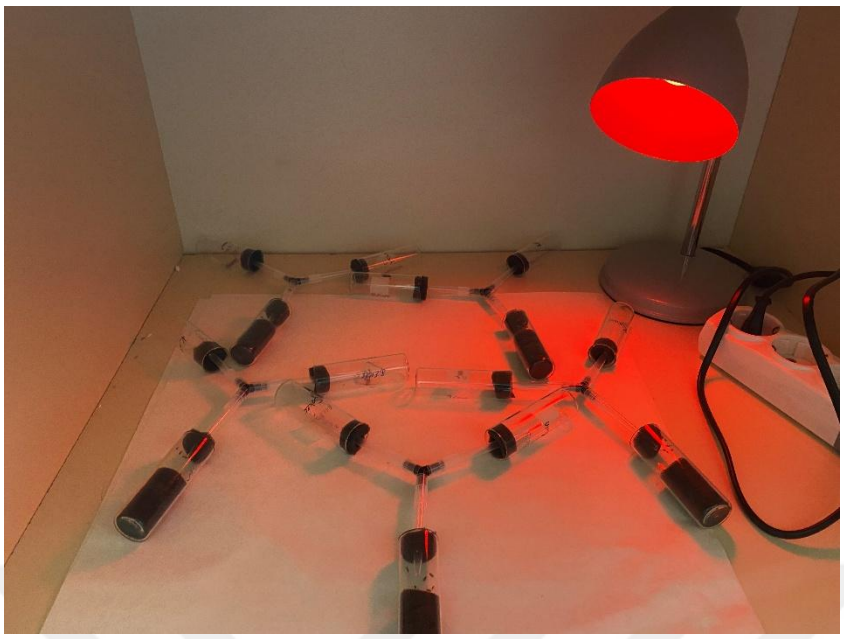


A



B

Şekil.3.4 Y Labiren Testi Malzemeleri (A: Deney düzeneği kurulmamış hali B: Deney düzeneği kurulmuş hali)



Şekil 3.5. Y labirent testi Düzeneği

3.2.5. Ömür Uzunluğu Testi

Ömür uzunluğu testi Nancy J. Linford (2013) uygulama prosedürü baz alınarak minör modifikasyonlarla gerçekleştirilmiştir.

Ömür Uzunluğu Protokolü;

3 günlük sinekler toplam 100'er sineklik popülasyonlar şeklinde deney gruplarının ilgili besiyerlerine aktarılarak deney başlatılmıştır (Şekil 3.6). Her gün şişelerdeki ölen sinek sayısı kaydedilmiştir. Her grup 5 günde bir yeni besiyerine aktarılmıştır. Son sinek ölene kadar deney devam ettirilmiştir. Elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS 29.0 paket programı ile Kaplan-Meier analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

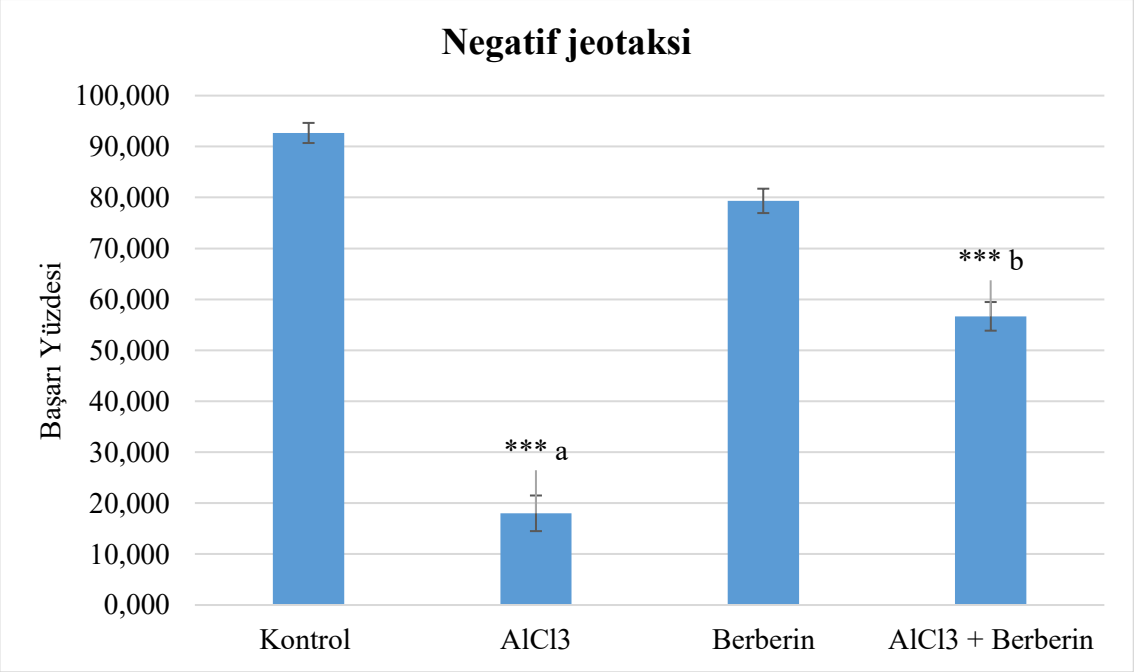


Şekil 3.6. Ömür uzunluğu Testi

4. BULGULAR

4.1. Negatif Jeotaksi Climbing Testi Bulguları

Gerçekleştirilen Negatif Jeotaksi Climbing deneyi soucunda elde edilen veriler Şekil 4.1 ve Çizelge 4.1'de gösterilmiştir. Deney sonucunda kontrol grubundaki başarı yüzdesi 92,667 ± 1,973 olarak belirlenirken aynı değer $AlCl_3$ grubunda 18,000 ± 3,496 olarak belirlenmiştir. $AlCl_3$ muamelesinin sineklerin negatif jeotaksi climbing başarı yüzdelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalttığı belirlenmiştir. Söz konusu değer BBR + $AlCl_3$ grubunda ise 56,667 ± 2,810 olarak belirlenmiştir. $AlCl_3$ ile birlikte uygulanan BBR $AlCl_3$ tarafından düşürülmüş olan negatif jeotaksi climbing başarı yüzdesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseltmiştir ($p<0,001$). Deney sonucunda $AlCl_3$'ün nörodejeneratif etki yaratarak lokomotor seviyesini anlamlı şekilde düşürdüğü ve bu etkiye karşı BBR nöroprotektif etki göstererek lokomotor seviyesini anlamlı şekilde arttırdığı belirlenmiştir.

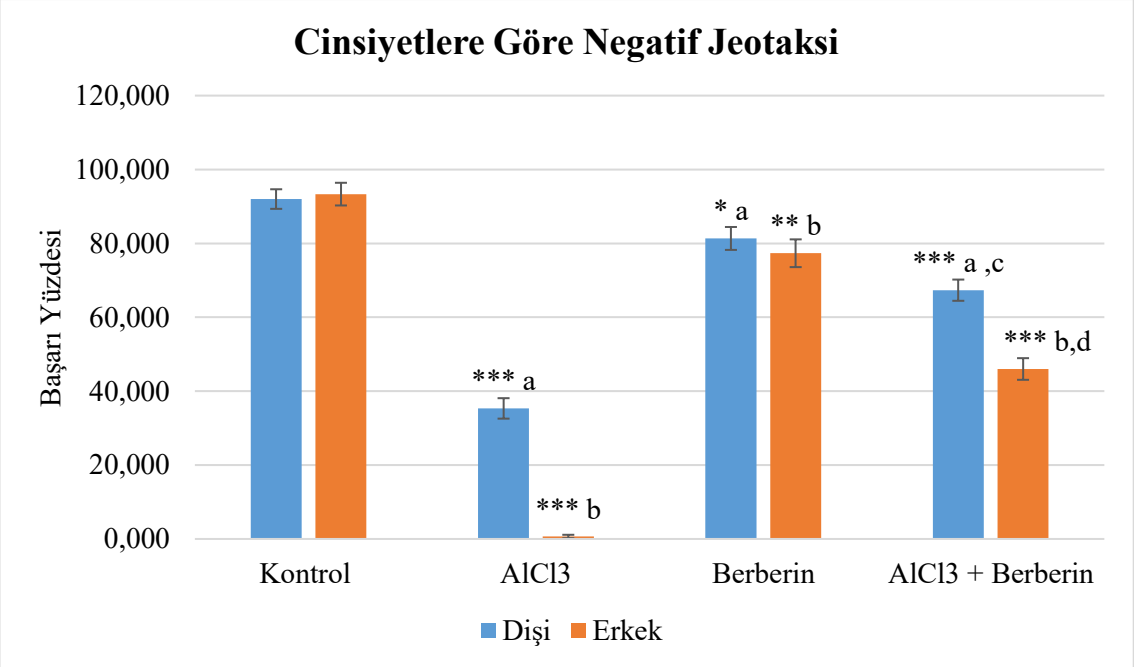


Şekil 4.1. Deney gruplarının lokomotor seviyelerini gösteren negatif jeotaksi climbing deney sonuçları (***: $p<0,001$; a: kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır, b; AlCl3 grubu ile karşılaştırılmıştır).

Çizelge 4.1. Deney gruplarının lokomotor seviyelerini ve karşılaştırmalarını gösteren negatif jeotaksi climbing deney sonuçları.

		Karşılaştırmaların p değerleri			
	Ortalama başarı yüzdesi ± SH	Kontrol	$AlCl_3$	Berberin	$AlCl_3$ + Berberin
Kontrol	92,667 ± 1,973		0,000	0,000	0,000
$AlCl_3$	18,000 ± 3,496	0,000		0,000	0,000
Berberin	79,333 ± 2,394	0,000	0,000		0,000
$AlCl_3$ + Berberin	56,667 ± 2,810	0,000	0,000	0,000	

Dişi ve erkek sinekler ayrı ayrı negatif jeotaksi climbing deneyine alındıkları için söz konusu deneylerin sonuçları Şekil 4.2. ve Çizelge 4.21.'de gösterilmiştir.



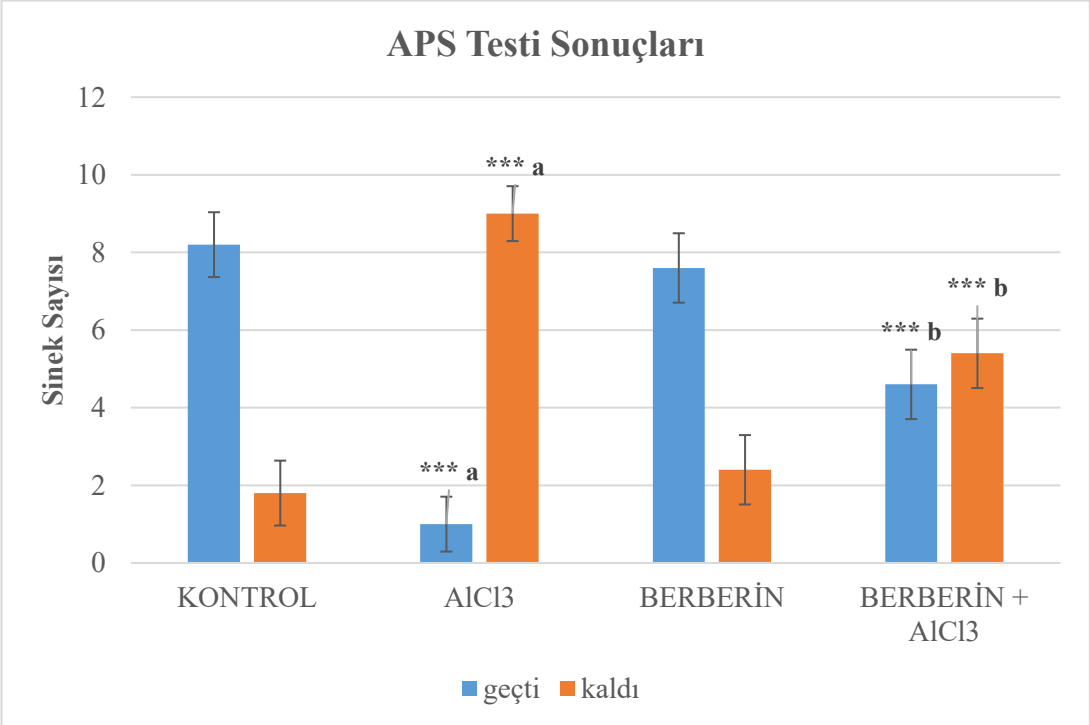
Şekil 4.2. Deney gruplarının ayrı cinsiyetlerinin lokomotor seviyelerini gösteren negatif jeotaksi climbing deney sonuçları (*: $p<0,05$; **: $p<0,01$; ***: $p<0,001$; a: kontrol grubunun dişileri ile karşılaştırılmıştır, b: kontrol grubunun erkekleri ile karşılaştırılmıştır, c: $AlCl_3$ grubunun dişileri ile karşılaştırılmıştır; d: $AlCl_3$ grubunun erkekleri ile karşılaştırılmıştır)

Çizelge 4.2. Deney gruplarının ayrı cinsiyetlerdeki lokomotor seviyelerini ve karşılaştırmalarını gösteren negatif jeotaksi climbing deney sonuçları.

		Karşılaştırmaların p değerleri							
		Kontrol		$AlCl_3$		Berberin		$AlCl_3$ + Berberin	
	Ortalama başarı yüzdesi ± SH	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek
Kontrol									
Dişi	92,000 ± 2,650		0,485	0,000		0,017		0,000	
Erkek	93,333 ± 3,071	0,485			0,000		0,002		0,000
$AlCl_3$									
Dişi	35,333 ± 2,770	0,000			0,000	0,000		0,000	
Erkek	0,667 ± 0,460		0,000	0,000			0,000		0,000
Berberin									
Dişi	81,333 ± 3,102	0,017					0,228	0,005	
Erkek	77,333 ± 3,756		0,002		0,000	0,228			0,000
$AlCl_3$ + Berberin									
Dişi	67,333 ± 2,874	0,000		0,000		0,005			0,000
Erkek	46,000 ± 2,930		0,000		0,000		0,000	0,000	

4.2. APS Testi Bulguları

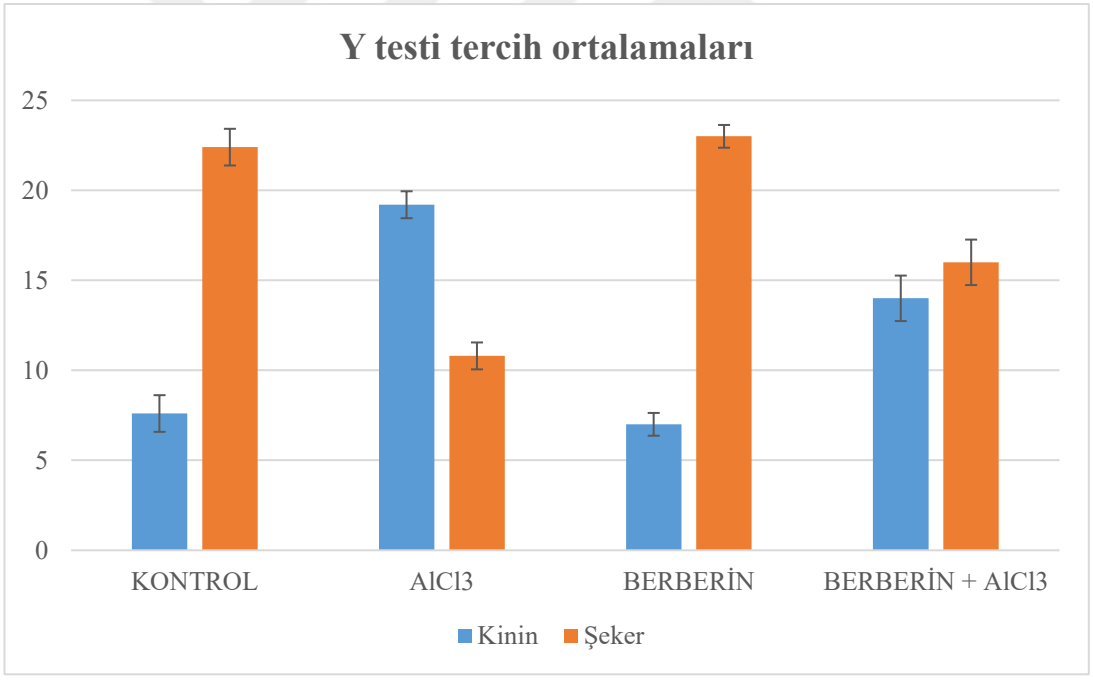
APS testi uygulanarak oluşturulan grupların kokudan kaçınarak öğrenme seviyeleri araştırılmıştır. Deney sonuçları Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Buna göre ilgili test sonucunda 10 ar sineklik gruplardaki testi geçen sineklerin ortalama değeri kontrol grubunda 8,200 ± 0,836 olarak belirlenirken aynı değer $AlCl_3$ grubunda ise 1,000 ± 0,707 olarak belirlenmiştir. $AlCl_3$ uygulama grubunda öğrenme seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir ($p<0,001$). BBR ve $AlCl_3$'ün birlikte uygulandığı grupta ise aynı parametre 4,6 ± 0,894 olarak belirlenmiştir. BBR ve $AlCl_3$'ün birlikte uygulandığı grubun öğrenme seviyeleri, tek başına $AlCl_3$ uygulanan grubun öğrenme seviyeleri ile karşılaştırıldığında BBR'nin öğrenme seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı belirlenmiştir ($p<0,001$).



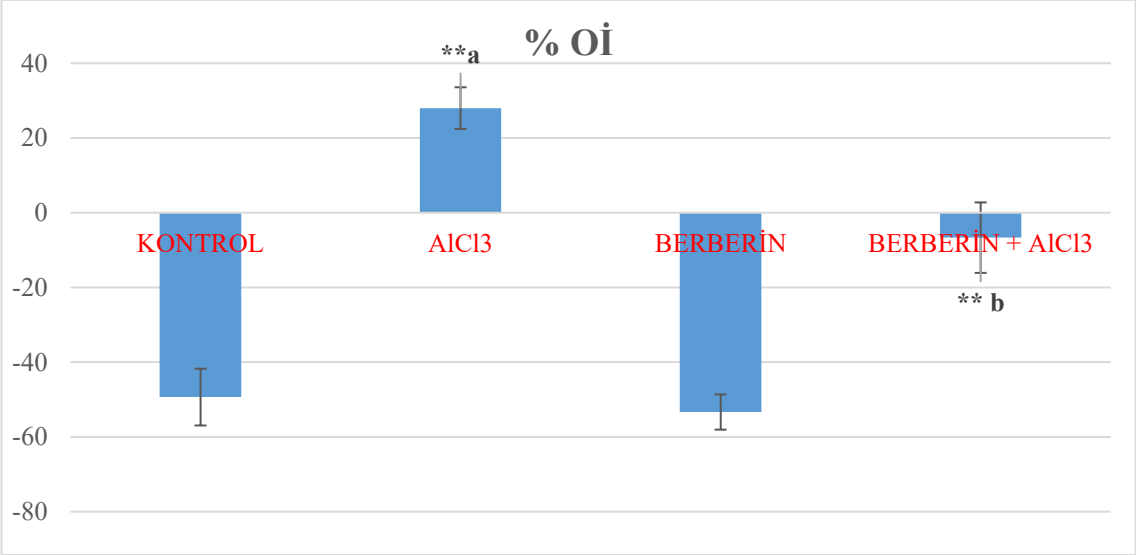
Şekil 4.3. Grupların öğrenme seviyeleri. (***: $p<0,001$; a: kontrol grubunun aynı parametreleri karşılaştırılmıştır, b: $AlCl_3$ grubunun aynı parametreleri ile karşılaştırılmıştır).

4.3. Y Labirent Testi Bulguları

Y labirent Testi ile sineklerin doğru kokuyu tercih etme seviyeleri araştırılmıştır. Sineklerin koku tercihlerinin ortalamalarını gösteren sonuçlar şekil 4.4'te verilmiştir. Ayrıca hesaplanan % olfaktör indeks (%Oİ) değerlerinin ortalamaları da şekil 4.5'te verilmiştir. %Oİ değerlerinde negatif sayılar sineklerin doğru koku tercihlerini göstermektedir. Buna göre kontrol grubunun ortalama %Oİ değeri -49,333 ± 7,601 olarak belirlenirken BBR ve BBR + $AlCl_3$ gruplarının da %Oİ değerleri negatif çıkmıştır. Bu değerler sırasıyla-53,333 ± 4,714 ve-6,666 ± 9,42 olarak belirlenmiştir. $AlCl_3$ uygulamasının sineklerin doğru koku tercih etme yeteneklerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde düşürdüğü belirlenmiştir ($p<0,01$). Ayrıca BBR'nin $AlCl_3$ ile birlikte uygulandığı grupta $AlCl_3$ tarafından düşürülmüş olan doğru koku tercih edebilme yeteneği BBR tarafından anlamlı bir şekilde yükseltilmiştir ($p<0,01$)



Şekil 4.4. Grupların Kinin ve Şeker kokusunu tercih etme seviyeleri



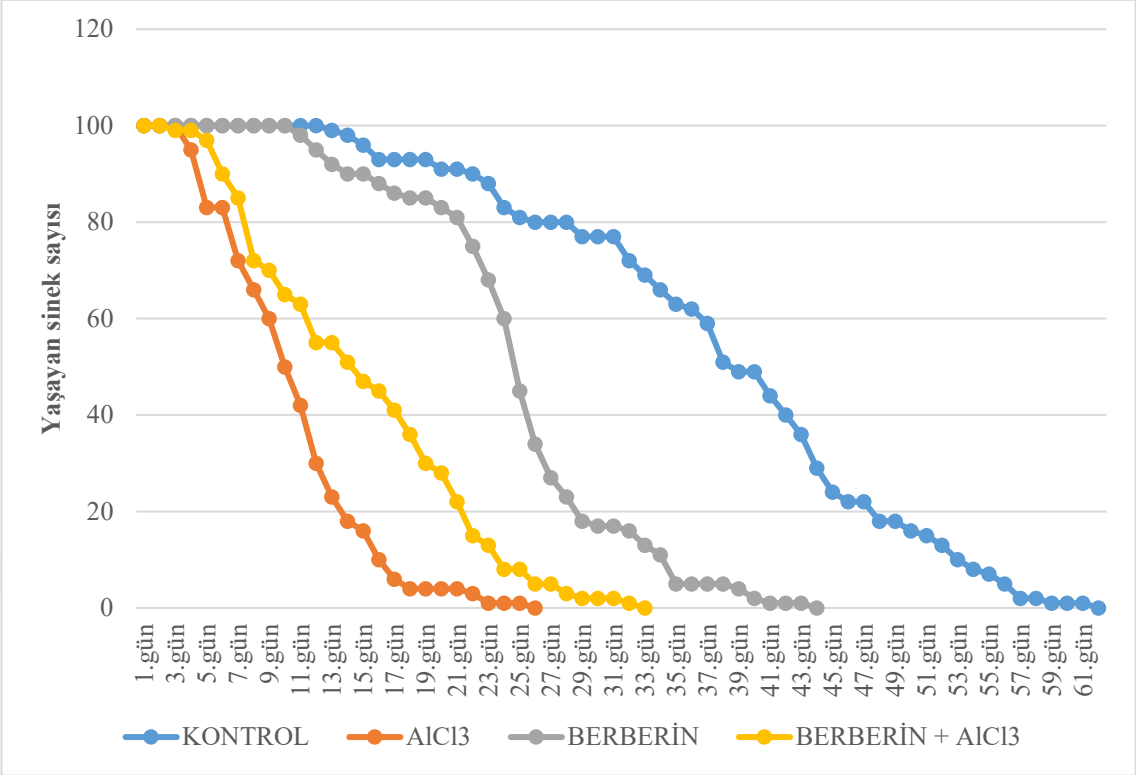
Şekil 4.5. Yüzde Olfaktör İndeks (%Oİ) Değerleri. (**: p<0,01; a: kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır, b: $AlCl_3$ grubu ile karşılaştırılmıştır).

4.4. Ömür Uzunluğu Testi Bulguları

Ömür uzunluğu testi sonucunda elde edilen günlük yaşayan sinek sayılarını içeren sonuçlar şekil 4.6'da verilmiştir. İstatistiksel analizler sonunda elde edilen ortalama ve medyan yaşam süreleri ise çizelge 4.3'te verilmiştir. Buna göre kontrol grubu sineklerimizin medyan değeri 51,000 ± 0,267 gün olarak belirlenmiştir. Aynı değer $AlCl_3$ grubunda 19,000 ± 0,202 gün olarak belirlenmiştir. $AlCl_3$'ün *D. melanogaster*'in yaşam süresini anlamlı bir şekilde düşürdüğü belirlenmiştir (p<0,0001). BBR + $AlCl_3$ grubunda ise bu değer 35,000± 0,227 gün olarak belirlenmiştir. BBR'nin $AlCl_3$ tarafından düşürülmüş olan yaşam süresini anlamlı bir şekilde artırdığı belirlenmiştir (p<0,001).

Çizelge 4.3. Ömür uzunluğu bulguları (***: p<0,001, a: kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır, b: AlCl3 grubu ile karşılaştırılmıştır).

	ORTALAMA ÖMÜR UZUNLUĞU (GÜN) ± STANDART HATA	MEDYAN ÖMÜR UZUNLUĞU (GÜN) ± STANDART HATA
KONTROL GRUBU	49,198 ± 0,178	51,000 ± 0,267
$AlCl_3$ GRUBU	18,134 ± 0,128	19,000 ± 0,202 *** a
BERBERİN GRUBU	34,199 ± 0,146	35,000 ± 0,227
BERBERİN + $AlCl_3$ GRUBU	23,567 ± 0,150	25,000 ± 0,218 *** b



Şekil 4 6. Ömür uzunluğu grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Alüminyum, dünyada en bol bulunan metal ve iyi bilinen çevresel bir nörotoksindir. Günümüzde birçok alanda kullanılmaktadır. İnsan vücuduna mutfak eşyaları, su, antasitler, ilaçlar, gıda katkı maddeleri, donanım, aletler, oyuncaklar ve deodorantlar aracılığıyla kolayca girebilir. Alüminyum kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve beyinde yüksek konsantrasyonda birikerek çeşitli nörodejeneratif hastalıklara yol açabilmektedir. Çoğu nörodejeneratif hastalığın belirgin bir genetik kökeni yoktur. Bunların sporadik olup, gelişimlerinin çevresel nedenlere sahip olduğu düşünülmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar, dünya genelinde yaşlanan nüfus nedeniyle büyük bir endişe kaynağıdır. 2018'de 53 milyon olan 65 yaş ve üzeri ABD nüfusunun 2050'de 88 milyona çıkması tahmin edilmektedir. Bu yaşlı nüfus arttıkça, yaşa bağlı sağlık bozukluklarının finansal yükü de artacaktır.bu nedenle etkili önleyici ve/veya terapötik yaklaşımlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Berberin 200 farklı bitkiden elde edilebilen ve kan-beyin bariyerini geçebilen doğal bir alkaloittir. Diyabet, tümörler, inflamasyon, kalp hastalıkları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile Alzheimer hastalığı gibi durumlara karşı klinik uygulamaları bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, $AlCl_3$' ün sebep olduğu nörodejenerasyona karşı BBR'nin nöroprotektif etkisinin araştırılmasıdır.

Inneh ve Bibiana (2023), yaptmış oldukları çalışmada 7 gün boyunca sinekleri standart besiyerine, 2,5 mg E vitaminine, 40 mM $AlCl_3$'e ve 2,5 mg E vitamini ve 40 mM $AlCl_3$' e maruz bırakarak lokomotor performanslarını ve ömür uzunluklarını değerlendirmiştir. Çalışmada, 40 mM $AlCl_3$ ve 2,5 mg E vitamininin sineklerin hayatta kalma oranı üzerindeki etkisini 15 günlük hayatta kalma çalışması yaparak değerlendirmiştir. 40 mM $AlCl_3$ konsantrasyonuna maruz kalan sineklerin hayatta kalma oranı (%68) kontrol grubuyla (%92) karşılaştırıldığında önemli oranda azalmıştır. 40 mM $AlCl_3$ ve 2,5 mg E vitamini ile birlikte muamele edilen sineklerde hayatta kalma oranında (%77) önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir. 2,5 mg E vitamini ile muamele edilen sineklerin hayatta kalma oranı (%87) kontrol grubu (92) ile karşılaştırıldığında önemli bir fark gözlemlenmemiştir. $AlCl_3$ ile muamele edilen sineklerin tırmanma aktiviteleri kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. 40 mM $AlCl_3$ ve 2,5 mg E vitamini ile muamele edilen sinekler 40 mM $AlCl_3$ ile muamele edilen sinekler ile karşılaştırıldığında tırmanma aktivitelerinde anlamlı

bir iyileşme gözlemlenmiştir. Sadece E vitamini ile muamele edilen ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir.

Ogunsuyi ve arkadaşları (2023), *Harwich* suşu sinekleri 40 sinekten oluşan 6 gruba ayırmışlardır. Deneysel gruplamayı, kontrol grubu, 40 mM $AlCl_3$ ile muamele edilen grup, 40 mM $AlCl_3$ ve 1 mg/g zerdeçal ile muamele edilen grup, 40 mM $AlCl_3$ ve 25 mg/g donepezil ile muamele edilen grup, 40 mM $AlCl_3$ + 1 mg/g zerdeçal + 52 mg/g donepezil ile muamele edilmiş grup ve 40 mM $AlCl_3$ + 1mg/g zerdeçal + 12,5 mg/g donepezil şeklinde yapmışlardır. Çalışmada sineklerin lokomotor seviyelerini ölçmek için negatif jeotaksi ve öğrenme seviyelerini ölçmek için APS testi gerçekleştirilmiştir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda Al'a maruz kalan sineklerin motor fonksiyonlarının ve hafıza indeksinin önemli ölçüde bozulduğunu göstermişlerdir. Ancak kurkumin, donepezil ve bunların kombinasyonlarının bozulmuş davranış modellerinde önemli derecede iyileştirici etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Özellikle, yalnızca donepezilin iyileştirici etkisinin, hem 25mg/g hemde 12,5 mg/g dozlarında kurkumin ile donepezilin kombinasyonları için gözlenen ile önemli ölçüde fark olmadığını göstermişlerdir.

Adedayo ve arkadaşları (2022), *Andrographis paniculata* ve *Phyllanthus amarus* yapraklarının alkoloid özlerinin, *Drosophila melanogaster* üzerindeki Al kaynaklı toksisite üzerine etkisini belirlemişlerdir. Sinekler 40 mM $AlCl_3$ içeren besiyerine ve alkoloid ekstrelerine (0,1 ve 1 mg/ml) maruz bırakılmıştır. Yaptıkları çalışmada öğrenme ve hafıza, lokomotor performansları ve ömür uzunluğu açısından gruplar arasındaki farkı değerlendirilmişlerdir. Al'a maruz kalan sineklerin hayatta kalma oranında belirgin bir azalma, motor performanslarında ve öğrenme ile hafıza yeteneklerinde bozulma olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak, alkaloid ekstresinin birlikte uygulanması hem hayatta kalma hem de davranışsal bozulmaları iyileştirmiştir.

Ogunsuyi ve arkadaşları (2022), *Solanum macrocarpon* L. (Afrika patlıcanı) ve *Solanum nigrum* L. (siyah gece gölgesi)'nin *Drosophila melanogaster*'deki alüminyumun sebep olduğu nörodejenerasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. Sineklere 7 gün boyunca 40 mM $AlCl_3$ ile veya her iki örneğin yapraklarıyla birlikte muamele edilmiştir. Daha sonra motor performanslarını ölçmek için negatif jeotaksi climbing testi, öğrenme ve hafızalarını ölçmek için APS testi ve ömür uzunluğu testi gerçekleştirmişlerdir. Bu

çalışmada, Al ile muamele edilmiş grubun kontrol grubuna, Afrika patlıcanı ile muamele edilmiş gruba, siyah gece gölgesi ile muamele edilmiş gruba, Al + Afrika patlıcanı grubuna ve Al + siyah gece gölgesi grubuna göre anlamlı derecede daha kısa yaşam süresine sahip olduğu saptanmıştır. Özellikle Al + Afrika patlıcanı ve Al+ siyah gece gölgesi grubu Al grubu ile karşılaştırıldığında Al grubuna göre daha uzun yaşam sürelerinin olması Afrika patlıcanı ve siyah gece gölgesinin Al'un sebep olduğu nörodejenerasyona karşı protektif özellik gösterdiğini göstermektedir. Yaptıkları çalışmada lokomotor seviyesini ve öğrenme ve hafıza seviyesinide Al'un düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Afrika patlıcanı ve siyah gece gölgesi ile muamele edilen grubun Al'un nörotoksisitesini engelleyip protektif etki gösterdiğini saptamışlardır.

İyiegbu ve Enogieru (2023), yaptıkları çalışmada rutin'in *D. melanogaster*'de $AlCl_3$'ün toksisitesini azaltmadaki etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada ömür uzunluğu ve lokomotor seviyelerini ölçmüşlerdir. Sinekleri her biri 50 sinekten oluşan 6 gruba ayırmışlardır. Bu gruplar kontrol grubu, 40 mM $AlCl_3$ ile muamele edilen grup, 40 mM $AlCl_3$ + 0,5 mg/kg rutin ile muamele edilen grup, 40 mM $AlCl_3$ + 1 mg/kg rutin ile muamele edilen grup, 0,5 mg/kg rutin ile muamele edilen grup ve 1 mg/kg rutin ile muamele edilen gruptur. Çalışmanın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında $AlCl_3$'e maruz kalan sineklerin ömür uzunlukları anlamlı bir şekilde azalmıştır. Ayrıca $AlCl_3$ + 0,5 mg/kg rutin ve $AlCl_3$ + 1 mg/kg rutin'e maruz kalan sineklerin ömür uzunluklarının sadece $AlCl_3$'e maruz kalan sineklerle kıyaslandığında anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında 0,5 mg/kg rutin'e maruz kalan ve 1 mg/kg rutin'e maruz kalan sineklerin ömür uzunluklarında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Yapılmış olan negatif jeotaksi climbing testinde kontrole kıyasla $AlCl_3$'lü grubun tırmanma aktivitesinde anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup ile kıyaslandığında $AlCl_3$ + 0,5 mg/kg rutin ve $AlCl_3$ + 1 mg/kg rutin ile muamele edilmiş grubun anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında sadece 0,5 mg/kg rutin ile muamele edilmiş grup ve 1 mg/kg rutin ile muamele edilmiş grubun tırmanma aktivitesinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak rutinin $AlCl_3$'e karşı koruyucu olduğunu ve dolayısıyla rutinin alüminyum toksisitesi ile ilgili bozukluklar üzerindeki olası terapötik etkiler gösterdiğini öne sürmektedirler.

İyiegbu ve Enogieru (2023), Ogunsuyi ve arkadaşları (2019), Adedayo ve arkadaşları (2022), Ogunsuyi ve arkadaşları (2023), Adedayo ve arkadaşları (2022), Ogunsuyi ve arkadaşları (2023) literatür verileri incelendiğinde, yaptıkları çalışmalarda tercih ettikleri $AlCl_3$'ün konsantrasyonu 40 mM'dır. Yapmış olduğumuz bu tez çalışmasında, yapılmış olan bu çalışmaları referans alarak bizde 40 mM'lık $AlCl_3$ konsantrasyonu kullanmayı amaçladık ancak 40 mM'lık konsantrasyonda kullandığımız sineklerin %80'inin 4. günde ölmesi sonucunda konsantrasyonumuzu düşürerek çalışmalarımızı 25 mM'lık konsantrasyonda 10 gün süre ile sinekleri maruz bırakarak gerçekleştirdik.

Inneh ve Bibiana (2023), çalışmaları incelendiğinde ömür uzunluğu testini 15 günlük verileri kaydederek gruplar arasında karşılaştırma yaptıkları görülmektedir. Onlardan farklı olarak bizim yaptığımız çalışmada son sinek ölünceye kadar çalışmamız devam etmiştir. Bunun çalışmamıza katkısı, toksik etkinin artarak hızlı ölümlerin gerçekleştiği günleri belirlememizi sağlamıştır.

Wu ve arkadaşları (2010), alüminyumun *D. melanogaster*'ler üzerindeki toksisitesini değerlendirmek için, alüminyum'un farklı dozları ile sineklere muamelede bulunmuşlardır. Çalışmalarında ömür uzunluğu, lokomotor seviyelerini ölçmek için negatif jeotaksi climbing, iki seçim tadım testi ve Pavlovian öğrenme testi gerçekleştirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada düşük konsantrasyonda (2mM) Al'a maruz kalanlar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında yaşam süresi ve tırmanma yetenekleri etkilenmezken, orta (5mM) ve yüksek konsantrasyondaki (10 mM) Al'a maruz kalan sineklerde ortalama yaşam süresi (5 mM Al için 34 gün, 10 Mm Al için 21 gün, kontrol grubu için 61 gün) ve tırmanma yetenekleri dramatik şekilde azalmasına neden olmuştur. Al'a maruz kalan sineklerde nörolojik işlevlere verilen zararın boyutunu incelemek için ayrıca iki seçim tadım testi ve Pavlovian Öğrenme yeteneği testi gerçekleştirilmiştir. Al'a maruz kalan sinekler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmış yetenek sergilemişlerdir. Tat testinde, 15 günlük sinekler su ile şekeri ayırt etme yeteneğinde kontrol grubu ve Al'a maruz kalmış gruplar arasında dramatik farklılıklar gözlenmiştir. Pavlovyan Öğrenme Yeteneği testinde, 10 günlük sineklerin öğrenme yeteneği, Al'a maruz kalan grup kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşüktür.

Wu ve arkadaşları (2010)'nın gerçekleştirmiş olduğu çalışmada ikili seçim tat testine benzer olarak *D. melanogaster*'lerin iki koku arasından seçim yaparak doğru kokuya yönelimlerini karşılaştırdığımız Y labirent testini gerçekleştirdik. Y labirent testini gerçekleştirirken Mégane M. Simonnet ve arkadaşları (2014)'nın yapmış oldukları test protokülünü uygularken gerçekleştirdikleri protokolden farklı olarak Scherer ve arkadaşları (2003)'nın larvalar üzerinde yaptıkları çalışmada koku maddesi olarak kinin kullanmaları üzerine bizde koku verici madde olarak şeker ve kinin çözeltisi kullandık. Çalışmamız sonucunda $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grubun kinin kokusunu tercih etme skoru şekeri tercih etme skorundan dramatik bir şekilde fazla olduğu tespit edildi.

Bir izokinolin alkoloidi olan BBR, ağırlıklı olarak Coptis chinensis ve birkaç Berberis türünden elde edilmektedir. BBR'nin antidepresan, antikanser, antioksidan, anti-inflamasyon, hepatoprotektif, serebroprotektif, kardiyoprotektif, nefroprotektif vb. dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkileri vardır. Son çalışmalar, BBR'nin birleşik antioksidan ve anti-apoptotik etkilerinin nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıkları olumlu yönde etkilediğini göstermiştir. (Uvarajan ve arkadaşları, 2025)

Yapılan literatür çalışmasında $AlCl_3$'ün sebep olduğu nörodejenerasyona karşı BBR'nin nöroprotektif etkisinin *D. melanogaster*'ler kullanılarak gösterildiği bir çalışma yoktur. Ancak Uvarajan ve arkadaşları (2025) yaptıkları çalışmada, $AlCl_3$ kullanarak zebra balığı larvalarında Alzheimer modeli oluşturarak, Alzheimer' a karşı berberin klorürün (BC) nöroprotektif etkilerini belirlemeyi amaçlamışlardır. Çalışmanın sonucunda zebra balığı larvalarında $AlCl_3$'ün neden olduğu biyokimyasal ve davranış değişiklikleri BC tedavisiyle önemli ölçüde hafifletilmiştir.

Bu tez çalışmasında $AlCl_3$ ile nörodejenerasyona uğratılmış *D. melanogaster*'lerde BBR'nin nöroprotektif etkisi araştırılmıştır. Lokomotor seviyelerini karşılaştırmak için negatif jeotaksi climbing testi, öğrenme seviyelerini karşılaştırmak için APS testi, koku hassasiyetlerini ve doğru kokuyu tercih etme yeteneklerini karşılaştırmak için Y testi ve $AlCl_3$' ün neden olduğu yaşam süresinin kısalmasına karşı BBnin etkisini araştırmak için ömür uzunluğu testi gerçekleştirilmiştir.

Yaptığımız tez çalışmanın sonuçları doğrultusunda $AlCl_3$'lü grubun kontrol grubuna göre anlamlı seviyede lokomotor seviyesini düşürdüğü saptanmıştır. Sadece BBR ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BBR ile muamele edilmiş grubun kontrol grubu ile lokomotor seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. BBR + $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup ile $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında ise BBR'nin lokomotor seviyesini arttırarak iyileşme sağladığı saptanmıştır.

Kokudan kaçınarak öğrenme seviyesini ölçtüğümüz APS testinde kontrol grubu ile $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında $AlCl_3$ muamelesinin öğrenme etkinliğini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşürdüğü belirlenmiştir. Aynı parametre için, sadece BBR ile muamele edilmiş grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. BBR + $AlCl_3$ muamele edilmiş grup ile $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında ise BBR'nin $AlCl_3$ tarafından düşürülmüş olan öğrenme seviyesini arttırarak iyileşme sağladığı saptanmıştır.

Doğru kokuyu tercih etme seviyelerini ölçtüğümüz Y testinde kontrol grubu ve $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark olduğu ve kontrol grubunun $AlCl_3$ ile muamele edilmiş gruba göre doğru kokuyu tercih etme seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. BBR ile muamele edilmiş grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup ile BBR + $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında, BBR'nin iyileştirici etki göstererek BBR + $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grubun doğru kokuyu tercih etme seviyesini yükselttiği saptanmıştır.

Ömür uzunluğu testinde $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grubun diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha kısa süre yaşadığı tespit edilmiştir. Bu testte en uzun ömür uzunluğa sahip olan grup kontrol grubu olmuştur ve BBR ile muamele edilmiş grup ile aralarında anlamlı bir fark yoktur. BBR + $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup ile $AlCl_3$ ile muamele edilmiş grup karşılaştırıldığında BBR'nin yaşam süresini arttırdığı tespit edilmiştir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışmada BBR'nin $AlCl_3$ tarafından indüklenen nörodejenerasyona karşın olası nöroprotektif etkinliği *D. melanogaster* 'de çeşitli davranış testleri ve ömür uzunluğu testi ile araştırılmıştır. Tüm test parametrelerinde $AlCl_3$ tarafından indüklenmiş olan nörodejenerasyon belirteçlerinin berberin uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde iyileştiği belirlenmiştir.

$AlCl_3$'ün nörodejenerasyon etkinliğinin farklı sebeplere dayanabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi $AlCl_3$ 'ün hücresel homeostazı bozarak hücre içi reaktif oksijen türlerindeki (ROS) artışı tetikliyor olmasıdır (Anyanwu vd., 2024). BBR'nin çeşitli biyokimyasal yolaklar aracılığı ile kuvvetli bir antioksidan etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir (Bashir ve Gilani,(2011), Neag Gilani, ((2018), Munoz vd. (2024)). Bu bağlamda $AlCl_3$ tarafından indüklenen oksidatif stresin neden olduğu nörodejenerasyona karşın BBR'nin sahip olduğu antioksidan kapasiteye bağlı olarak nöroprotektif etkinliğini gösterdiğini düşünmekteyiz. $AlCl_3$ inflamatuar etkinliği ile de nörodejenerasyona neden olabilmektedir (Anyanwu vd., 2024). BBRnin antiinflamatuar etkinliğe sahip olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Zhang vd., 2020, Khalili vd. 2023, Munoz vd. 2024). Bu nedenle $AlCl_3$ tarafından indüklenmiş, inflamasyon kaynaklı bir nörodejenerasyona karşın da BBR'nin sahip olduğu antiinflamatuar etkinlik ile nöroprotektif etki gösterebileceğini düşünmekteyiz. $AlCl_3$' ün nörodejenerasyon etkinliğinin bir diğer olası yolağı ise kalsiyum homeostazın bozulması aracılığı ile gerçekleşen yolaktır. Li vd. (2023) gerçekleştirdikleri çalışmada BBR'nin kalsiyum homeostazını düzenlediğini göstermişlerdir. Bunların dışında $AlCl_3$ Alzheimer gibi hastalıklarda da ön planda olan Aβ oligomer ve çeşitli Tau plaklarının birikimi yolu ile de nörodejenerasyona sebep olabilmektedir (Wang vd., 2021, Anyanwu vd., 2024). BBR'nin ise özellikle asetilkolinesteraz gibi enzimleri inhibe ederek amiloid beta plaklarının oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Habtemariam, 2020).

Sonuç olarak çalışmamızda $AlCl_3$ *D. melanogaster* de nörodejenerasyona sebep olduğu belirlenmiştir. BBR ise bu nörodejenerasyona karşın nöroprotektif etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. BBR'nin bu nöroprotektif etkinliği, sahip olduğu antioksidan, anti inflamatuar, kalsiyum homeostazını dengeleyici ve çeşitli enzimleri inhibe edici etkileri gibi etkileri nedeniyle gösterdiğini düşünmekteyiz. Ancak BBR'nin bu nöroprotektif

potansiyelinin ve bu etkinliğin temel mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Abu-Taweel, G. M., & Al-Mutary, M. G. (2021). Pomegranate juice reverses AlCl3-Induced neurotoxicity and improves learning and memory in female mice. Environmental Research, 199. https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111270

Achi, M. v, Ravindranath, N., & Dym, M. (2000). Telomere Length in Male Germ Cells Is Inversely Correlated with Telomerase Activity 1. In BIOLOGY OF REPRODUCTION (Vol. 63). http://www.biolreprod.org

Acosta,M. & Goñi, B. (2000). A technique for collecting and examining a large number of eggs. In Dros. Inf. Serv (Vol. 83).

Adedayo, B. C., Ogunsuyi, O. B., Akinniyi, S. T., & Oboh, G. (2022). Effect of Andrographis paniculata and Phyllanthus amarus leaf extracts on selected biochemical indices in Drosophila melanogaster model of neurotoxicity. Drug and Chemical Toxicology, 45(1), 407–416. https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1708377

Alasfar, R. H., & Isaifan, R. J. (n.d.). Aluminum environmental pollution: the silent killer. https://doi.org/10.1007/s11356-021-14700-0

Ali, Y. O., Escala, W., Ruan, K., & Zhai, R. G. (2011). Assaying locomotor, learning, and memory deficits in Drosophila models of neurodegeneration. Journal of Visualized Experiments, 49. https://doi.org/10.3791/2504

Al-Saffar, Z. Y., Grainger, J. N. R., & Aldrich, J. (1995). 03064565(94)ooo76x The Development Rates of The Egg and Pupal Stages of Drosophila melanogaster (Meigen) Under Changing Conditions of Temperature and Humidity. In J. therm. Bid (Vol. 20, Issue 5).

Al-Saffar, Z. Y., Grainger, J. N. R., & Aldrich, J. (1996). Temperature and Humidity Affecting Development, Survival and Weight Loss of The Pupal Stage of Drosophila melanogaster, and The Influence of Alternating Temperature on The Larvae. In J. therm. Biol (Vol. 21, Issue 5).

Ames, B. N., Shigenaga, M. K., & Hagen, T. M. (1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. In Proc. Natl. Acad. Sci. USA (Vol. 90).

Andreone, B. J., Larhammar, M., & Lewcock, J. W. (2020). Cell death and neurodegeneration. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 12(2). https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036434

Anyanwu G, E., Nwachukwu I, J., Oria S, R., Obasi K, K., Ekwueme E, P., Nto J, N., & Anyanwu N, C. (2024). Fisetin attenuates AlCl3-induced neurodegeneration by modulating oxidative stress and inflammatory cytokine release in adult albino wistar rats. Toxicology Reports, 13. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.101812

Arlt, W. (2004). Dehydroepiandrosterone and ageing. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, 18(3), 363–380. https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.02.006

Ashburner, M., 1989, Drosophila a Laboratory Handbook, Cold Spring Harbor Press, New York, 689s.

Atlı, E. (2010). Bazı Çevresel Östrojenlerin Drosophila melanogaster'de Gelişim Biyolojisi Ve Ömür Uzunluğu Üzerine Etkilerinin İncelenmesi (Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Hacettepe Üniversitesi.

Atlı, K., & Bozcuk, A. N. (2002). Telomer ve Hücresel Yaşlanma. Turkish Journal of Geriatrics. In Geriatri (Vol. 5, Issue 3).

Author, M., Miller, R. S., & Thomas, J. L. (1958). The Effects of Larval Crowding and Body Size on the Longevity of Adult Drosophila. In Source: Ecology (Vol. 39, Issue 1).

Ayar, A. (2008). Drosophila melanogaster'in Oregon R Yabanıl ve Vestigal Mutant Soylarında Ekstrem Sıcaklık Şartlarının Ömür uzunluğu Üzerine Etkilerinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Atatürk Üniversitesi.

Bahadorani, S., & Hilliker, A. J. (2008). Cocoa confers life span extension in Drosophila melanogaster. Nutrition Research, 28(6), 377–382. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2008.03.018

Bashir, S., & Gilani, A. H. (2011). Antiurolithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. European journal of pharmacology, 651(1-3), 168–175. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.076

Baştürk, B. & Boyacıoğlu, S. (2004). İmmün Yaşlanma. Türk Geriatri Dergisi 2004; 7 (3): 159-161.

Batiha, G. E. S., Beshbishy, A. M., Adeyemi, O. S., Nadwa, E. H., Rashwan, E. kadry M., Alkazmi, L. M., Elkelish, A. A., & Igarashi, I. (2020). Phytochemical Screening and Antiprotozoal Effects of the Methanolic Berberis vulgaris and Acetonic Rhus coriaria Extracts. Molecules, 25(3). https://doi.org/10.3390/molecules25030550

Beria F. M., ''Drosophila Genetiği'', Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları No: 134, s.4 , İzmir, 2002.

Bondy, S. C. (2016). Low levels of aluminum can lead to behavioral and morphological changes associated with Alzheimer's disease and age-related neurodegeneration. In NeuroToxicology (Vol. 52, pp. 222–229). Elsevier. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.12.002

Cankurtaran, M. (2005). 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi.

Chitnis, T., & Weiner, H. L. (2017). CNS inflammation and neurodegeneration. Journal of Clinical Investigation, 127(10), 3577–3587. https://doi.org/10.1172/JCI90609

Conway, O. J., Carrasquillo, M. M., Wang, X., Bredenberg, J. M., Reddy, J. S., Strickland, S. L., Younkin, C. S., Burgess, J. D., Allen, M., Lincoln, S. J., Nguyen, T., Malphrus, K. G., Soto, A. I., Walton, R. L., Boeve, B. F., Petersen, R. C., Lucas, J. A., Ferman, T. J., Cheshire, W. P., … Ertekin-Taner, N. (2018). ABI3 and PLCG2 missense variants as risk factors for neurodegenerative diseases in Caucasians and African Americans. Molecular Neurodegeneration, 13(1). https://doi.org/10.1186/s13024-018-0289-x

Çelik, H. (2020). Drosophila melanogaster'de Doz-Süre Etkileşimine Bağlı Olarak Terpenlerin in vivo Toksik ve Genotoksik Etkilerinin Belirlenmesi (Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Atatürk Üniversitesi.

David, J., Cohet, Y., & Fouillet, P. (1975). 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 (Vol. 10). Pergarnon Press 197S.

Dey, M., & Singh, R. K. (2022). Neurotoxic effects of aluminium exposure as a potential risk factor for Alzheimer's disease. In Pharmacological Reports (Vol. 74, Issue 3, pp. 439–450). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. https://doi.org/10.1007/s43440-022-00353-4

Durairajan, S. S. K., Liu, L. F., Lu, J. H., Chen, L. L., Yuan, Q., Chung, S. K., Huang, L., Li, X. S., Huang, J. D., & Li, M. (2012). Berberine ameliorates β-amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. Neurobiology of Aging, 33(12), 2903–2919. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.016

Erçetin, D. (2024). Letrozol İle Oluşturulmuş Polikistik Over Sendromlu Sıçanlarda Berberin'in Tedavi Edici Etkisinin Metformin İle Karşılaştırılması (Doktora Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü). Trakya Üniversitesi.

Eruslanov, E., & Kusmartsev, S. (2010). Identification of ROS using oxidized DCFDA and flow-cytometry. Methods in Molecular Biology, 594, 57–72. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-411-1_4

Exley, C. (2013). Human exposure to aluminium. In Environmental Sciences: Processes and Impacts (Vol. 15, Issue 10, pp. 1807–1816). https://doi.org/10.1039/c3em00374d

Exley, C., & Clarkson, E. (2020). Aluminium in human brain tissue from donors without neurodegenerative disease: A comparison with Alzheimer's disease, multiple sclerosis and autism. Scientific Reports, 10(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-64734-6

Federici, J., Joykutty, L. ve Caulkins, J. (2022). Drosophila melanogaster'da Alkol ve Nikotin Kaynaklı Davranışların Sinomenine ile Azaltılması. Öğrenci Araştırmaları Dergisi , 11 (3). https://doi.org/10.47611/jsrhs.v11i3.2912

Foley, P. A., & Luckinbill, L. S. (2001). The effects of selection for larval behavior on adult life-history features in Drosophila melanogaster. Evolution, 55(12), 2493–2502. https://doi.org/10.1111/j.0014-3820.2001.tb00764.x

García-Muñoz, A. M., Victoria-Montesinos, D., Ballester, P., Cerdá, B., & Zafrilla, P. (2024). A Descriptive Review of the Antioxidant Effects and Mechanisms of Action of Berberine and Silymarin. Molecules (Basel, Switzerland), 29(19), 4576. https://doi.org/10.3390/molecules29194576

Gavett, B. E., Stern, R. A., Cantu, R. C., Nowinski, C. J., & McKee, A. C. (2010). Mild traumatic brain injury: A risk factor for neurodegeneration. In Alzheimer's Research and Therapy (Vol. 2, Issue 3). https://doi.org/10.1186/alzrt42

Gebhardt, M. D., & Stearns, S. C. (1992). Phenotypic plasticity for life-history traits in Drosophila melanogaster. III. Effect of the environment on genetic parameters. Genetical Research, 60(2), 87–101. https://doi.org/10.1017/S0016672300030780

Gerlai R. (2016). Learning and memory in zebrafish (Danio rerio). Methods in cell biology, 134, 551–586. https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2016.02.005

Giaimo, S., & D'Adda di Fagagna, F. (2012). Is cellular senescence an example of antagonistic pleiotropy? In Aging Cell (Vol. 11, Issue 3, pp. 378–383). https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00807.x

Good, T. P., & Tatar, M. (2001). Age-specific mortality and reproduction respond to adult dietary restriction in Drosophila melanogaster. In Journal of Insect Physiology (Vol. 47). www.elsevier.com/locate/jinsphys

Graf, U., van Schaik, N., Wtirgler, F. E., New, B. H., London, Y., Tokyo, P., Kong, H., & Budapest, B. (1992). Drosophila Genetics A Practical Course Springer-Verlag.

Grandjean, P., & Landrigan, P. J. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. The Lancet. Neurology, 13(3), 330–338. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70278-3

Graves, J. L., & Mueller, L. D. (1993). Population density effects on longevity. In Genetica (Vol. 91, Issue 9). Kluwer Academic Publishers.

Habtemariam, S. (2020). Berberine pharmacology and the gut microbiota: A hidden therapeutic link. In Pharmacological Research (Vol. 155). Academic Press. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104722

Hamdan, A. M. E., Alharthi, F. H. J., Alanazi, A. H., El-Emam, S. Z., Zaghlool, S. S., Metwally, K., Albalawi, S. A., Abdu, Y. S., Mansour, R. E. S., Salem, H. A., Abd Elmageed, Z. Y., & Abu-Elfotuh, K. (2022). Neuroprotective Effects of Phytochemicals against Aluminum Chloride-Induced Alzheimer's Disease through ApoE4/LRP1, Wnt3/β-Catenin/GSK3β, and TLR4/NLRP3 Pathways with Physical and Mental Activities in a Rat Model. Pharmaceuticals, 15(8). https://doi.org/10.3390/ph15081008

Hardisson, A., & González-Weller, D. (2017). Aluminium Exposure Through the Diet. https://doi.org/10.24966/FSN-0176/100019

Harman, D. (1956). Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. http://geronj.oxfordjournals.org/

Herrero, A., & Barja, G. (1997). Sites and mechanisms responsible for the low rate of free radical production of heart mitochondria in the long-lived pigeon. In Mechanisms of Ageing and Development (Vol. 98).

Hindawy, R. F., Manawy, S. M., Nafea, O. E., Abdelhameed, A. A., & Hendawi, F. F. (2024). Moringa oleifera leaves ethanolic extract counteracts cortical neurodegeneration induced by aluminum chloride in rats. Toxicology Research, 13(2). https://doi.org/10.1093/toxres/tfae028

Hodge, S. (2001). The effect of pH and water content of natural resources on the development of Drosophila melanogaster larvae. Dros. Inf. Serv. 84: 38-43.

Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. In Nature Reviews Neurology (Vol. 15, Issue 10, pp. 565–581). Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7

Huey, R. B., Wakefieldt, T., Crill, W. D., & Gilchrist, G. W. (1995). The Genetical Society of Great Britain Within-and between-generation effects of temperature on early fecundity of Drosophila melanogaster. In Heredity (Vol. 74).

Inneh, C. A., & Eiya, B. O. (2023). Anticholinesterase activity and antioxidant effect of vitamin E in aluminium chloride induced toxicity in Drosophila melanogaster. Journal of African Association of Physiological Sciences, 11(1), 17–28. https://doi.org/10.4314/jaaps.v11i1.2

Iyiegbu, M. E., & Enogieru, A. B. (2024). Antioxidant and anticholinesterase activity of rutin in aluminum chloride-exposed Drosophila melanogaster. Comparative Clinical Pathology, 33(3), 445–452. https://doi.org/10.1007/s00580-024-03564-8

Janner, D. E., Gomes, N. S., Poetini, M. R., Poleto, K. H., Musachio, E. A. S., de Almeida, F. P., de Matos Amador, E. C., Reginaldo, J. C., Ramborger, B. P., Roehrs, R., Prigol, M., & Guerra, G. P. (2021). Oxidative stress and decreased dopamine levels induced by imidacloprid exposure cause behavioral changes in a neurodevelopmental disorder model in Drosophila melanogaster. Neurotoxicology, 85, 79–89. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.006

Jazwinski, S. M. (1999). LONGEVITY, GENES, AND AGING: A VIEW PROVIDED BY A GENETIC MODEL SYSTEM 1.

Jiang, W. X., Li, S. H., & Li, X. J. (2015). Therapeutic potential of berberine against neurodegenerative diseases. In Science China Life Sciences (Vol. 58, Issue 6, pp. 564–569). Science in China Press. https://doi.org/10.1007/s11427-015-4829-0

Jin, K. (2010). Modern Biological Theories of Aging. In Mordern Theroried of Aging Aging and Disease • (Vol. 1, Issue 2).

Jordens, R. G., Berry, M. D., Gillott, C., & Boulton1, A. A. (1999). Prolongation of Life in an Experimental Model of Aging in Drosophila Melanogaster*. In Neurochemical Research (Vol. 24, Issue 2).

Justice, N. J. (2018). The relationship between stress and Alzheimer's disease. In Neurobiology of Stress (Vol. 8, pp. 127–133). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.04.002

Karan, M.A & Tufan,F. (2010). Yaşlanma Mekanizmaları. Ege Journal of Medicine (Vol. 49, Issue 3).

Keller, E. C., & Mitchell, D. F. (1963). Interchromosomal Genotypic Interactions in Drosophila. 11. An Analysis of Viability Characters. The Journal Series of The Pennsylvania Agricultural Experiment Station (paper No. 2504).

Khalili, L., Centner, A. M., & Salazar, G. (2023). Effects of Berries, Phytochemicals, and Probiotics on Atherosclerosis through Gut Microbiota Modification: A Meta-Analysis of Animal Studies. International journal of molecular sciences, 24(4), 3084. https://doi.org/10.3390/ijms24043084

Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. In Experimental Neurobiology (Vol. 24, Issue 4, pp. 325–340). Korean Society for Neurodegenerative Disease. https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325

Kurşun, A. Y., Yalcin, B., Güneş, M., Tagorti, G., vd. (2021). MgO Nanopartiküllerinin Drosophila melanogaster Üzerindeki Davranışsal Toksisitesinin Değerlendirilmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 21(6), 1283-1294. https://doi.org/10.35414/akufemubid.931922

Layalle, S., Arquier, N., & Léopold, P. (2008). The TOR Pathway Couples Nutrition and Developmental Timing in Drosophila. Developmental Cell, 15(4), 568–577. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.08.003

Li, C., Wu, W., Xing, J., Yan, W., Zhang, J., Sun, J., Zhang, Z., Qiu, S., Xu, Y., & Wang, X. (2023). Berberine attenuates sunitinib-induced cardiac dysfunction by normalizing calcium regulation disorder via SGK1 activation. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 175, 113743. https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113743

Liaquat, L., Sadir, S., Batool, Z., Tabassum, S., Shahzad, S., Afzal, A., & Haider, S. (2019). Acute aluminum chloride toxicity revisited: Study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain. Life Sciences, 217, 202–211. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.009

Linford, N. J., Bilgir, C., Ro, J., & Pletcher, S. D. (2013). Measurement of lifespan in Drosophila melanogaster. Journal of Visualized Experiments, 71. https://doi.org/10.3791/50068

Madabattula, S. T., Strautman, J. C., Bysice, A. M., O'Sullivan, J. A., Androschuk, A., Rosenfelt, C., Doucet, K., Rouleau, G., & Bolduc, F. (2015). Quantitative Analysis of Climbing Defects in a Drosophila Model of Neurodegenerative Disorders.

Journal of visualized experiments : JoVE, (100), e52741. https://doi.org/10.3791/52741
Manjila, S. B., & Hasan, G. (2018). Flight and Climbing Assay for Assessing Motor Functions in Drosophila. Bio-protocol, 8(5), e2742. https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2742
McIntyre, G., Gooding, R. (2000). Effects of maternal age on larval competitiveness in house flies. Heredity 85, 480–489. https://doi.org/10.1046/j.1365-2540.2000.00787.x
Miroğlu.Y, Y. ,Dıraman, E. & Eren, Z. (2011). Telomer ve Telomeraz. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi 4 (2):41-48, 2011. www.nobel.gen.tr
Moulin, T. C., Ferro, F., Hoyer, A., Cheung, P., Williams, M. J., & Schiöth, H. B. (2021). The Drosophila melanogaster Levodopa-Induced Depression Model Exhibits Negative Geotaxis Deficits and Differential Gene Expression in Males and Females. Frontiers in neuroscience, 15, 653470. https://doi.org/10.3389/fnins.2021.653470
Murakami, S., & Johnson, T. E. (1996). A Genetic Pathway Conferring Life Extension and Resistance to W Stress in Caenorhabditis elegans. Institute for Behavioral Genetics, Box 447, University of Colorado, Boulder, CO 803094447.
Naha, N., Das, M., & Banerjee, A. (2018). Toxic Exposure and Life Style Factors on Ageing Brain Neurodegenerative Disease, Alzheimer's and Parkinson's: Role of Natural Antioxidants to Ameliorate the Condition. Journal of Alcoholism and Drug Dependence, 06(02). https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000309
Nalbant, S. (2006). Yaşlanmanın Biyolojisi. XXXVI. Geleneksel Çubukçu Günleri Konuşması, Türk Fiz T›p Rehab Derg 2006;52(Özel Ek A):A12-A17.
Navrotskaya, V., Oxenkrug, G., Vorobyova, L., & Summergrad, P. (2014). Berberine Attenuated Aging-Accelerating Effect of High Temperature in Drosophila Model. American journal of plant sciences, 5(3), 275–278. https://doi.org/10.4236/ajps.2014.53037
Neag, M. A., Mocan, A., Echeverría, J., Pop, R. M., Bocsan, C. I., Crişan, G., & Buzoianu, A. D. (2018). Berberine: Botanical Occurrence, Traditional Uses, Extraction Methods, and Relevance in Cardiovascular, Metabolic, Hepatic, and Renal Disorders. Frontiers in pharmacology, 9, 557. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00557
Nichols, C. D. (2006). Drosophila melanogaster neurobiology, neuropharmacology, and how the fly can inform central nervous system drug discovery. In Pharmacology and Therapeutics (Vol. 112, Issue 3, pp. 677–700). https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.05.012
Niu, Q. (2018). Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being. In: Niu, Q. (eds) Neurotoxicity of Aluminum. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1091. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1370-7_1
Ogunsuyi, O. B., Aro, O. P., Oboh, G., & Olagoke, O. C. (2023). Curcumin improves the ability of donepezil to ameliorate memory impairment in Drosophila melanogaster: involvement of cholinergic and cnc/Nrf2-redox systems. Drug and Chemical Toxicology, 46(5), 1035–1043. https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2119995

Ogunsuyi, O. B., Olagoke, O. C., Afolabi, B. A., Oboh, G., Ijomone, O. M., Barbosa, N. v., & da Rocha, J. B. T. (2022). Dietary inclusions of Solanum vegetables mitigate aluminum-induced redox and inflammation-related neurotoxicity in Drosophila melanogaster model. Nutritional Neuroscience, 25(10), 2077–2091. https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1933331

Ong, C., Yung, L. Y. L., Cai, Y., Bay, B. H., & Baeg, G. H. (2015). Drosophila melanogaster as a model organism to study nanotoxicity. In Nanotoxicology (Vol. 9, Issue 3, pp. 396–403). Informa Healthcare. https://doi.org/10.3109/17435390.2014.940405

Peña-Bautista, C., Casas-Fernández, E., Vento, M., Baquero, M., & Cháfer-Pericás, C. (2020). Stress and neurodegeneration. In Clinica Chimica Acta (Vol. 503, pp. 163–168). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.01.019

Przedborski, S., Vila, M., & Jackson-Lewis, V. (2003). Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? Journal of Clinical Investigation, 111(1), 3–10. https://doi.org/10.1172/jci17522

Saliu, J. A., Olajuyin, A. M., & Olowolayemo, S. F. (2024). Ameliorative role of diets fortified with Artocarpus altilis in a Drosophila melanogaster model of aluminum chloride-induced neurotoxicity. Clinical Phytoscience, 10(1). https://doi.org/10.1186/s40816-023-00363-6

Sanajou, S., Erkekoğlu, P., Şahin, G., & Baydar, T. (2023). Role of aluminum exposure on Alzheimer's disease and related glycogen synthase kinase pathway. In Drug and Chemical Toxicology (Vol. 46, Issue 3, pp. 510–522). Taylor and Francis Ltd. https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2065291

Sarkar, A., Mahendran, TS, Meenakshisundaram, A., Christopher, RV, Dan, P., Sundararajan, V., Jana, N., Venkatasubbu, D. ve Sheik Mohideen, S. (2021). Bisfenol a toksisitesi için in-vivo bir model olarak Drosophila melanogaster'de oksidatif stresi ve gelişimsel gecikmeleri iyileştirmede seryum oksit nanopartiküllerinin rolü. Chemosphere , 284 , 131363. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131363

Scherer, S., Stocker, R. F., & Gerber, B. (2003). Olfactory learning in individually assayed Drosophila larvae. Learning and Memory, 10(3), 217–225. https://doi.org/10.1101/lm.57903

Sestini, E. A., Carlson, J. C., & Allsopp, R. (1991). The effects of ambient temperature on life span, lipid peroxidation, superoxide dismutase, and phospholipase A2 activity in Drosophila melanogaster. Experimental gerontology, 26(4), 385–395. https://doi.org/10.1016/0531-5565(91)90050-v

Seugnet, L., Suzuki, Y., Stidd, R., & Shaw, P. J. (2009). Aversive phototaxic suppression: evaluation of a short-term memory assay in Drosophila melanogaster. Genes, brain, and behavior, 8(4), 377–389. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2009.00483.x

Simonnet, M. M., Berthelot-Grosjean, M., & Grosjean, Y. (2014). Testing Drosophila olfaction with a Y-maze assay. Journal of Visualized Experiments, 88. https://doi.org/10.3791/51241

Singh, N., & Sharma, B. (2018). Toxicological effects of berberine and sanguinarine. In Frontiers in Molecular Biosciences (Vol. 5, Issue MAR). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fmolb.2018.00021

Spindler-Barth, M. Drosophila Melanogaster : Life Cycle, Genetics and Development / M. Spindler-Barth, Editor. New York: Nova Biomedical Books, 2012. Print.

Suckow, B. K., & Suckow, M. A. (2006). Lifespan extension by the antioxidant curcumin in Drosophila melanogaster. International journal of biomedical science : IJBS, 2(4), 402–405.

Şen, G. (2023). Alcea rosea'nın Drosophila melanogaster'de Larval ve Ergin Toksisite Üzerine Etkilerinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi.

Şenel, M. C, Gürbüz, & Koç, E. (2015). Grafen Takviyeli Alüminyum Matrisli Yeni Nesil Kompozitler. " Mühendis ve Makina, cilt 56, sayı 669, s. 36-47.

Tamtürk, E. (2019). Resveratrolün Drosophila melanogaster'in Gelişimi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi). Resveratrolün Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi.

Tian, E., Sharma, G., & Dai, C. (2023). Neuroprotective Properties of Berberine: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. In Antioxidants (Vol. 12, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/antiox12101883

Tietz, T., Lenzner, A., Kolbaum, A. E., Zellmer, S., Riebeling, C., Gürtler, R., Jung, C., Kappenstein, O., Tentschert, J., Giulbudagian, M., Merkel, S., Pirow, R., Lindtner, O., Tralau, T., Schäfer, B., Laux, P., Greiner, M., Lampen, A., Luch, A., … Hensel, A. (2019). Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. In Archives of Toxicology (Vol. 93, Issue 12, pp. 3503–3521). Springer. https://doi.org/10.1007/s00204-019-02599-z

Ungewitter, E., & Scrable, H. (2009). Antagonistic pleiotropy and p53. Mechanisms of Ageing and Development, 130(1–2), 10–17. https://doi.org/10.1016/j.mad.2008.06.002

Uvarajan, D., Gnanarajan, R., Karuppusamy, P. A., Ravichandran, N., Govindasamy, C., Vellingiri, B., Narayanaswamy, A., & Wang, W. (2025). Neuroprotective Effects of Berberine Chloride Against the Aluminium Chloride-Induced Alzheimer's Disease in Zebra Fish Larvae. Molecular Biotechnology. https://doi.org/10.1007/s12033-025-01392-x

Vijg, J. (2000). Somatic mutations and aging: a re-evaluation. In Mutation Research (Vol. 447). www.elsevier.comrlocatermolmut

Wang, Y., Li, H., Zhang, J., Han, Y., Song, J., Wang, L., Hao, Y., He, C., Nie, J., Zhang, Q., Lu, X., & Niu, Q. (2021). Effect of aluminum combined with ApoEε4 on Tau phosphorylation and Aβ deposition. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 64. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126700

Wu, Z., Du, Y., Xue, H., Wu, Y., & Zhou, B. (2012). Aluminum induces neurodegeneration and its toxicity arises from increased iron accumulation and reactive oxygen species (ROS) production. Neurobiology of Aging, 33(1), 199.e1-199.e12. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.018

Xu, X., Yi, H., Wu, J., Kuang, T., Zhang, J., Li, Q., Du, H., Xu, T., Jiang, G., & Fan, G. (2021). Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. In Biomedicine and Pharmacotherapy (Vol. 133). Elsevier Masson s.r.l. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110984

Yeşilada, E. (1988). D. Melanogaster'in Malatya ve Oregon Soyu, D. Virilis ve D. Erecta'nın Gelişim Dönemlerinin ve Yumurta Verimlerinin Karşılaştırılması (Bilim Uzmanlığı Tezi, İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). İnönü Üniversitesi.

Yılmaz Kaçar, M. (2024). Farklı Arpa (Hordeum vulgare L.) Çeşitlerinde Alüminyum Toksisitesi Etkilerinin Fizyolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi (Yüksek lisans tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Sakarya Üniversitesi.

Yiğit,Z.(2024). Dapagliflozin'i Genotoksisitesinin *Drosophila melanogaster*'de Comet, Smart VE Davranış Testleriyle Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü). Afyon Kocatepe Üniversitesi.

Zhang, S., Tu, H., Zhu, J., Liang, A., Huo, P., Shan, K., He, J., Zhao, M., Chen, X., & Lei, X. (2020). Dendrobium nobile Lindl. polysaccharides improve follicular development in PCOS rats. International Journal of Biological Macromolecules, 149, 826–834. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.196

Zhang, Z., Han, S., Wang, H., & Wang, T. (2014). Lutein extends the lifespan of Drosophila melanogaster. Archives of Gerontology and Geriatrics, 58(1), 153–159. https://doi.org/10.1016/j.archger.2013.07.007

Zhu, C., Li, K., Peng, X. X., Yao, T. J., Wang, Z. Y., Hu, P., Cai, D., & Liu, H. Y. (2022). Berberine a traditional Chinese drug repurposing: Its actions in inflammation-associated ulcerative colitis and cancer therapy. In Frontiers in Immunology (Vol. 13). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1083788

Zjačić-Rotkvić, V., Kavur, L., & Cigrovski-Berković, M. (2009). HORMONES AND AGING. In Acta Clin Croat (Vol. 48, Issue 3).

Zou, S., Meadows, S., Sharp, L., Jan, L. Y., & Jan, Y. N. (2000). Genome-wide study of aging and oxidative stress response in Drosophila melanogaster. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97(25), 13726–13731. https://doi.org/10.1073/pnas.260496697