

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN *DROSOPHILA MELANOGASTER*
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru ÇUHADAR

Biyoloji Anabilim Dalı

OCAK 2024

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN *DROSOPHILA MELANOGASTER*
GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru ÇUHADAR

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hüseyin AKSOY

OCAK 2024

Ebru Çuhadar tarafından hazırlanan “ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN *DROSOPHILA MELANOGASTER* GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ” adlı tez çalışması 30.01.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Unvan Adı SOYADI**
..... Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Unvan Adı SOYADI (Danışman)**
..... Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Unvan Adı SOYADI**
..... Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN *DROSOPHILA MELANOGASTER* GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİLERİ” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(20/12/2023).

Ebru ÇUHADAR





Aileme..



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilgi ve desteğini almaktan çekinmediğim, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, teşvik eden, aynı titizlikte beni yönlendiren değerli Danışman Hocam Prof. Dr. Hüseyin AKSOY'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmanın maddi açıdan desteklenmesine olanak sağlayan Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon (BAPK) Başkanlığına (PROJE NO:2022-7-24-104) teşekkür ederim.

Ebru ÇUHADAR



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
SİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxv
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Kapsamı	4
1.2. Tezin Amacı	5
1.3. Literatür Araştırması	5
1.4. Araştırma Sorusu	8
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Histamin	9
2.2. Histamin Reseptörleri	10
2.2.1. Histamin H1 reseptörleri	10
2.2.2. Histamin H2 reseptörleri	11
2.2.3. Histamin H3 reseptörleri	11
2.2.4. Histamin H4 reseptörleri	11
2.3. Antihistaminik İlaçlar	11
2.3.1. Antihistaminik ilaç grupları	11
2.3.2. Eski ve yeni kuşak antihistaminikler	12
2.3.2.1. Birinci kuşak (eski) antihistaminikler	12
2.3.2.2. İkinci kuşak (yeni) antihistaminikler	12
2.3.2.3. Üçüncü (Natürel metabolitler) kuşak antihistaminikler	13
2.4. Loratadin (LOR)	13
2.4.1. Loratadinin farmakodinamik özellikleri	14
2.4.2. Loratadinin farmakokinetik özellikleri	14
2.5. <i>Drosophila melanogaster</i>	14
2.5.1. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in sistematikteki yeri	15
2.5.2. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in yaşam döngüsü	15
2.5.3. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in yumurta özellikleri	16
2.5.4. <i>Drosophila melanogaster</i> larvası	17
2.5.5. <i>Drosophila melanogaster</i> pupası	18
2.5.6. <i>Drosophila melanogaster</i> ergini	18
2.5.7. <i>Drosophila melanogaster</i> abdomen şekli ve rengi	19
2.5.8. <i>Drosophila melanogaster</i> eşey tarağı	20
3. MATERYAL VE METOD	21
3.1. Materyal	21

3.1.1. Test materyali	21
3.1.2. <i>Drosophila melanogaster</i>	21
3.2. Metod.....	21
3.2.1. Deney koşulları	21
3.2.2. Besiyeri hazırlama	21
3.2.3. Bayıltma işlemi (Eterizasyon)	22
3.2.4. Ergin bireylerin toplanması	22
3.2.5. Loratadin için eşik değeri tespiti	23
3.2.6. Metamorfoz süresinin belirlenmesi	23
3.2.7. Larvalar üzerine yapılan uygulama	23
3.2.8. Ergin sineklerde anomalilerin belirlenmesi.....	24
3.2.9. Davranışsal toksisite testi	24
3.2.9.1. Larva hareketi.....	24
3.2.9.2. Negatif jeotaksis	24
3.2.9.3. Pupa pozisyon ölçümü	25
3.2.10. Eşey oranının belirlenmesi	25
3.2.11. İstatistiksel analizler	25
4. BULGULAR	27
4.1. Loratadinin <i>Drosophila melanogaster</i> Metamorfoz Süresi Üzerine Etkisi.....	27
4.2. Loratadinin <i>Drosophila melanogaster</i> Gelişimi Üzerine Etkisi.....	28
4.2.1. Loratadinin dişi bireyler üzerindeki morfolojik etkisi	29
4.2.2. Loratadinin erkek bireyler üzerindeki morfolojik etkisi	31
4.2.3. Loratadinin larvadan pupaya geçiş oranları üzerine etkisi.....	33
4.2.4. Loratadinin pupadan ergin bireye geçiş oranları üzerine etkisi	33
4.2.5. Loratadinin <i>D. melanogaster</i> eşey oranına etkisi.....	34
4.3. Loratadinin <i>Drosophila melanogaster</i> Davranışı Üzerine Etkisi.....	34
4.3.1. Loratadinin larva hareketi üzerine etkisi.....	34
4.3.2. Loratadinin negatif jeotaksis üzerine etkisi.....	35
4.3.3. Loratadinin pupa pozisyonu üzerine etkisi.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ	53

KISALTMALAR

AcH	: Asetaldehit
Ames Testi	: Salmonella/Mikrozom Mutajenite Testi
APC	: Profesyonel Antijen Sunucu Hücreler
ASA	: Asetil Salisilik Asit
ATP	: Adenozin Trifosfat
cAMP	: siklik Adenozin monofosfat
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
ECP	: Eozinofilik Katyonik Protein
GPCR	: G-protein-bağılantılı-reseptör
IgE	: Immunoglobulin E
IgM	: Immunoglobulin M
IL	: İnterlökin
KA	: Kromozom Anormallikleri (Kromozomal Aberasyonlar)
KKD	: Kardeş Kromatid Değişimi
LOR	: Loratadin
MgO	: Magnezyum Oksit
MI	: Mitotik İndeks
MN	: Mikronükleus
NBI	: Nükleus Bölünme İndeksi
NP	: Nanopartikül
PI	: Proliferasyon İndeksi
TNF-a	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
UDS	: Unscheduled DNA Synthesis (programlanmamış DNA sentezi)
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü



SİMGELER

%	: Yüzde
°C	: Derece Santigrat
µg	: Mikrogram
µm	: Mikrometre
cm	: Santimetre
g	: Gram
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Eski ve yeni nesil bazı antihistaminik ilaçlar.	13
Tablo 3.1. Besiyerinde kullanılan maddeler ve miktarları.	22
Tablo 4.1. F ₁ neslinde metamorfoz süreleri.	27
Tablo 4.2. F ₂ neslinde metamorfoz süresi.	28
Tablo 4.3. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in F ₁ ve F ₂ neslinde morfolojik olarak gözlenen toplam anormallik oranları.	29
Tablo 4.4. Dişi bireylerin F ₁ ve F ₂ neslinde gözlenen morfolojik anormallik oranları.	30
Tablo 4.5. Erkek bireylerin F ₁ ve F ₂ neslinde gözlene morfolojik anormallik oranları.	32
Tablo 4.6. F ₁ ve F ₂ neslinde eşeye göre morfolojik anormallik oranları.	33
Tablo 4.7. Larvadan pupaya geçiş oranları.	33
Tablo 4.8. Pupadan ergine geçiş oranları.	34
Tablo 4.9. Loratadinin eşey oranı üzerine etkisi.	34
Tablo 4.10. Larva hareket mesafesindeki oranları.	35
Tablo 4.11. Loratadin uygulanan sineklerden 10 cm yüksekliği geçen birey sayısı ve oranları.	35
Tablo 4.12. Pupa oluşum yüksekliği ve oranı.	36



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Alerjik rinitin patofizyolojisi .	2
Şekil 2.1. <i>Drosophila melanogaster</i> 'in yaşam döngüsü.	16
Şekil 2.2. <i>Drosophila melanogaster</i> yumurtaları.	17
Şekil 2.3. <i>Drosophila melanogaster</i> larvaları.	17
Şekil 2.4. <i>Drosophila melanogaster</i> pupa evresi.	18
Şekil 2.5. <i>Drosophila melanogaster</i> ergini .	19
Şekil 2.6. <i>Drosophila melanogaster</i> erkek ve dişi bireyleri.	19
Şekil 2.7. <i>Drosophila melanogaster</i> erkek bireylerinde eşey tırağı .	20
Şekil 4.1. F ₁ neslinde metamorfoz süresi.	27
Şekil 4.2. F ₂ neslinde metamorfoz süresi.	28
Şekil 4.3. Dişi bireyin F ₁ neslinde gözlenen mızrak kanat tipi kanat anormalliğı. ...	30
Şekil 4.4. Dişi bireyin F ₂ neslinde gözlenen yapışık kanat tipi kanat anormalliğı. ...	31
Şekil 4.5. Erkek bireyin F ₁ neslinde gözlenen kanat anormallikleri.	32



ANTİHİSTAMİNİK İLAÇLARIN *DROSOPHILA MELANOGASTER* GELİŞİMİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Antihistaminiklerin canlı gelişimi üzerine etkileri uzun zamandır mercek altına alınan bir konudur. Loratadin (Etil-4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta [1,2b] piridin-11-ylidene)-1-piperidinkarboksilat) 2. kuşak antihistaminik ilaç etken maddelerindendir ve günümüzde alerjik cilt hastalıkları, özellikle atopik ekzema, akut nezlesi, kurdeşen, göz alerjisi, saman nezlesi gibi alerjik hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır İnsan başta olmak üzere genel anlamda da canlıların maruz kaldığı etkenlerin canlılar üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının anlaşılmasında çeşitli araştırma yöntemleri kullanılır. Burada genel olarak maruziyet şekli dikkate alınarak bu yöntemler belirlenir. Ancak seçilen hücre hatları ya da model organizma türüne göre de farklı yöntemler kullanılabilir. Canlı vücuduna farklı şekilde nüfuz edebilen maddeler için, nüfuz etme şeklinden farklı olarak beslenme şeklinde de uygulamalar yapılabilir. Yapılan çalışmalarda, bu maddelerin organizmanın gelişim evrelerine etkisinin olup olmadığı da araştırma konularındandır. Aynı zamanda uzun süreli maruz kalınan etkenlerle çalışılırken kronik uygulamalar da yapılır. Diğer yandan, çalışmalarla bu maddelerin nesiller boyu etkilerinin olup olmadığı da araştırma konularındandır. Yapılan bu çalışmada da, kullanımı ile insan vücuduna nüfuz eden, kişiye bağlı olarak uzun süreli kullanımı söz konusu olan, antihistaminik ilaç etken maddesi loratadinin *Drosophila melanogaster*'in besin ortamı vasıtasıyla maruziyeti sağlanarak F₁ ve F₂ nesillerinde gelişim süreçleri ve davranışları üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılması amaçlanmıştır.

Drosophila melanogaster için 250 mL cam şişelerde besi yerleri hazırlandı. Ergin bireylerin toplanması için kültür şişelerinde çaprazlamalar yapıldı ve deney için kullanılacak olan stoklar oluşturuldu. Oluşturulan stok *Drosophila melanogaster*'ler ayrı kültür şişelerinde muhafaza edildi. Loratadin etken maddesinin eşik değerinin belirlenmesi için Dünya Sağlık Örgütü'nün sivrisinekler için önerdiği metod uygulanmıştır. Bunun için, 50 mL standart besiyeri içine farklı konsantrasyonlarda hazırlanan etken maddeden 1 mL ilave edilmiştir. 24 saat bekledikten sonra ölen ve canlı kalan birey sayıları not edilmiş ve ölüm yüzdeleri hesaplanmıştır. Bu işlemlerden sonra, deneyde kullanacak dozlar 25, 50 ve 100 µg/mL olarak belirlenmiştir. Deney düzenekleri, 4,5 gram kuru *Drosophila* hazır besiyerine, belirlenen konsantrasyonlar olacak şekilde hazırlanan 9 mL Loratadin (LOR) etken madde eklenerek oluşturulmuştur.

Etken maddenin metamorfoz süresine etkisini gözlemlemek için 20 dişi ve 20 erkek çaprazlanarak yumurta, larva, pupa ve ergin sineklerin ilk olarak ortaya çıktıkları gün kaydedilmiştir. F₁ nesline ait metamorfoz süreleri kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılmıştır. F₁ neslinden elde edilen ergin bireyler ise etken madde içermeyen besiyerlerine aktararak F₂ nesli elde edilmiş ve gözlemler F₂ neslinde de kaydedilmiştir. Diğer yandan larvalara madde uygulaması yapılması için erkek ve

dişi bireyler çaprazlanarak aynı yaşta larvalar elde edilmiştir. Gelişen aynı evredeki larvalara test maddesi uygulanarak pupalaşmayan larva, ergin hale geçemeyen pupa ve gelişimini tamamlamayan bireyler sayılıp not edilmiştir. Ergin bireylerin stereo mikroskop altında fenotipleri incelenerek not edilmiş ve şişeden uzaklaştırılmıştır. Larva hareketinin ölümü için %2'lik agarla kaplanmış petriler kullanılmıştır. Petrinin ortasına konulan bir adet larvanın bir dakika süresince kat ettiği mesafe milimetrik kağıt ile ölülmüştür. Her konsantrasyonda 30 larva hareketine bakılmıştır. Test maddesinin negatif jeotaksis üzerine etkisine bakmak için dikey boş bir cam şişeye 20 sinek aktarılmıştır. şişe, kağıt destesinin üzerine vurularak sineklerin şişenin tabanına inmesi sağlanmıştır. Daha sonra 10 saniyede 10 cm yüksekliği geçen bireyler kaydedilmiştir. Pupa pozisyon ölümü üzerine etkisi için ise larvaların besin yüzeyinden pupa bölgesine kadar kat ettiği mesafe ölülmüştür. Bunların yanında, ergin sineklerin, stereo mikroskop altında, morfolojileri incelenmiş ve gözlenen anomaliler F₁ ve F₂ nesli için not edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, loratadin etken maddesinin eşey oranına etkisi de incelenmiştir.

LOR içeren besiyerlerinde gelişen sineklerde çeşitli morfolojik anormallikler gözlenmiştir. Bunlar kıvrık kanatlılık, püskül kanatlılık, mızrak kanatlılık ile birlikte kanat körelmesi şeklindeki fenotipik bozukluklardır. F₁ ve F₂ nesli incelendiğinde 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozlarında normal birey sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma bulunmuştur. Larvadan pupaya geçiş oranları incelendiğinde kontrol grubu ve 25 µg/mL doz uygulanan larvaların %100'ünün pupa oluşturabildiği, 50 µg/mL uygulanan larvaların %94'ünün pupa oluşturabildiği, 100 µg/mL doz uygulanan larvaların ise %86'sının pupa oluşturabildiği gözlemlenmiştir. 50 µg/mL ve 100 µg/mL doz uygulanan larvaların diğer gruplara göre pupa başarisının azaldığı gözlemlense de, bu azalma anlamlı bulunmamıştır. Pupadan ergine geçiş oranları incelendiğinde, kontrol grubuna kıyasla deney gruplarının ergin sayılarında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Yine bu farklılık anlamlı bulunmamıştır. Larva hareketi ölümü incelendiğinde 25 µg/mL ve 50 µg/mL dozlarında LOR uygulaması kontrol grubuna kıyasla larva hareketinde yavaşlama olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmamıştır. 100 µg/mL doz LOR uygulaması ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Literatürde, farklı canlı gruplarında, antihistaminik ilaç etken maddelerinin davranış üzerine etkisinin olup olmadığının araştırıldığı birkaç davranışsal toksisite çalışması yer almaktadır. Bu çalışmalarda bizim araştırmamızdakilerden farklı sonuçlar elde edenler olduğu gibi benzer sonuçlar elde edenler de vardır. Yanai ve arkadaşları (1999), genç erkek gönüllülerde histamin H₁ reseptör doluluğu ve antihistaminik uygulamasından sonra doksepin (H₁ antagonisti) incelenmiştir. Aynı zamanda H₁ reseptörü nakavt edilmiş farelerin davranışları gözlemlenmiştir. Bu alışma sonucunda farelerde antihistaminiklerin ciddi bir etki göstermediği ancak insanlarda birincil nesil antihistaminiklerin önerilen dozlarda alınmasından sonra bilişsel performansın bozulduğunu açıklamışlardır. Bizim alışmamızda özellikle hareketlerdeki yavaşlama genotoksik etkinin yanında sedasyon etkiden dolayı da olabilir. Zhdanov ve arkadaşları (2023), birinci nesil antihistaminik ilaç olan kloropiramin ve ikinci nesil ilaç olan loratadin ve setirizinin yetişkin zebra balığı davranışı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Üç ilaç da zebra balığı lokomotor aktivitesini önemli ölüde değiştirmiş, kat edilen mesafeyi ve ortalama hızı arttığını belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda ise bu çalışmanın aksine LOR etken maddesi *Drosophila melanogaster*'in özellikle yüksek dozlarda kat edilen mesafeyi ve ortalama hızını azaltmıştır. MgO ile yapılan çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde magnezyum oksitin yüksek dozlarında (10 mM) larvaların daha çok besin

yüzeyine yakın yerlerde pupa oluşturdıklarını tespit etmişlerdir. Bu etkinin nedeni olarak magnezyum oksit'in *D. melanogaster* enerji metabolizmasına negatif etkisi olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da besin yüzeyine yakın yerlere pupa oluşturan larvaların enerji metabolizmasının yavaşlamasından dolayı olabilir. Loratadin etken maddesinin, uygulanan dozlar dikkate alındığında, belirli dozlarda (50 ve 100 µg/mL) *Drosophila melanogaster*'in gelişimini olumsuz yönde etkilediği gözlemlenmiştir. Sonuçlar incelendiğinde F₁ neslinde metamorfoz sürecindeki gecikme 50 ve 100 µg/mL'lik dozlarda 3. instar, 2. evreden itibaren gözlenmeye başlarken 25 µg/mL dozda sadece ergin forma geçiş sürecinde gözlenmiştir. F₂ neslinde ise sadece 50 ve 100 µg/mL'lik dozlarda ve ergin forma geçiş sürecinde değişiklik görülmektedir. Metamorfoz sürecindeki bu gecikmeler nedeniyle, LOR'in gelişimsel genler ya da bu genlerin işleyişi üzerindeki birtakım etkileri nedeni ile gelişimlerini olumsuz yönde etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. F₂ neslindeki etkinin F₁ nesline göre daha az olmasının nedeni, deney sürecinde, LOR etken maddesine ebeveynlerin maruz kalması ve bu nedenle F₁ neslinin bu etkene daha fazla maruz kalması, F₂ neslinin doğrudan etken madde ile maruziyet yaşamaması gösterilebilir. Benzer bir yöntemle yapılan çalışmada asetil salisilik asit ve asetaldehitin *Drosophila melanogaster*'in F₂ neslinde F₁'e göre metamorfoz sürecinde gecikmenin daha az olduğunu açıklamışlardır. Bunun nedeni olarak asetilsalisilik asit'in toksik etkisi F₂ neslinde devam etmediğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda sadece asetaldehit uygulanan bireylerin F₂ neslinde de metamorfoz süresinin geciktiğini tespit etmişlerdir. Bu gecikmenin nedeni olarak asetaldehitin genlerin işleyişi üzerinde olumsuz etkiye neden olduğunu açıklamışlardır. Antidepresan ilaçlarla yapılan bir başka çalışmada sadece belirli dozlarda etki gösteren sertralin, larvaların pupaya geçiş süresini uzattığını tespit etmişlerdir. Uygulanan maddenin larva gövdesi içinde yer alan imajinal diskleri olumsuz etkileyerek çeşitli morfolojik ve fizyolojik bozukluğa neden olmasından dolayı bu geçiş süresini uzattığını açıklamışlardır. Aynı zamanda çeşitli antidepresan etken madde uygulamaları *D. melanogaster*'de serotonin hormonu üretimini uyarmış olabileceğini, bunun sonucunda gelişimsel gecikmeye neden olabileceğini açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da gözlenen gecikme benzer nedenlerden dolayı olabilir. *Drosophila melanogaster* üzerinde yapılan başka bir çalışma sonucunda, nanopartikül olan magnezyum oksit (MgO)'in pupa oluşturma ve pupadan çıkış başarısında azalmaya yol açarak olumsuz etkilere neden olduğunu açıklamışlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da LOR etken maddesinin, 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozlarında pupa oluşturmada ve bütün dozlarda pupa çıkış başarısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle LOR etken maddesinin bu kriterler bakımından anlamlı bir etki yaptığı söylenemez. Aynı zamanda karsinojenite ve genotoksisite üzerine de yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak ilaç piyasaya sürülürken elde edilen raporlar incelendiğinde ratlarda, farelerde ve insan periferik lenfositlerinde negatif sonuç verdiği belirtilmiştir. İncelenen başka raporlarda fare ve ratlarda karaciğer tümörlerinde yapılan uzun dönem karsinojenite çalışmalarında ilaç etken maddesinin karsinojenik etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda da LOR'in belirli dozlarda, *Drosophila melanogaster* gelişimini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Diğer yandan, kanat yapılarında morfolojik anormalliklere neden olduğu için LOR'in *Drosophila melanogaster* üzerinde, aynı zamanda, genotoksik etkisinin olabileceği de değerlendirilmektedir. İki sülfonamid bileşiğinin *Drosophila melanogaster* üzerinde teratojenik değerlendirilmesi yapılmıştır. Yapılan bu çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde madde içeren

besiyerinde gelişen bireylerde kıvrık kanatlılık, mızrak kanatlılık anormallikleri tespit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak öncelikle iki sülfonamid bileşiği içeren besiyerinde gelişimini tamamlayan bireylerin uygulanan doz azaldıkça birey sayısında azalma meydana geldiği ve bu bileşiğin birey gelişimine olumsuz etki ettiğini açıklamışlardır. Bu olumsuz etki kanat yapısında fenotipik anormallik oranına da yansımıştır. Bizim çalışmamızda da gözlenen anormallikler bireyin normal gelişimine olumsuz etki ettiği için kanat yapısında değişiklik meydana getirmesinden dolayı olabilir. Sonuç olarak; bu çalışmada kullanılan loratadin etken maddesinin, özellikle uygulamada kullanılan yüksek dozlarının, *Drosophila melanogaster* gelişimi ve davranışı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu söylenebilir. LOR etken maddesinin *Drosophila melanogaster* üzerine etkisinin olup olmadığına dair literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, loratadinin *Drosophila melanogaster* üzerine canlı gelişimi ve davranışları üzerine yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle, ileride yapılacak olan diğer çalışmalara kaynak oluşturma niteliğindedir. Ancak loratadin ve benzeri antihistaminik ilaç etken maddelerinin canlılar üzerine toksik ve davranışsal etkilerinin tam olarak ortaya çıkarılması için başka model organizmalar başta olmak üzere değişik hücre hatları ve canlı grupları ile ve de farklı metodlar ile daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.

THE EFFECTS OF ANTIHISTAMIC DRUGS ON *DROSOPHILA* *MELANOGASTER* DEVELOPMENT

SUMMARY

The effects of antihistamines on organismal development have long been under scrutiny.

Loratadine

(Ethyl-4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-

benzo[5,6]cyclohepta[1,2b]pyridin-11-ylidene)-1-piperidinecarboxylate) It is one of the 2nd generation antihistamine drug active ingredients and is frequently used in the treatment of allergic skin diseases, especially allergic diseases such as atopic eczema, acute rhinitis, hives, eye allergy, hay fever. Various research methods are used to understand whether the factors that living things, especially humans, are exposed to in general, have any effect on living things. Here, these methods are generally determined by considering the type of exposure. However, different methods can also be used depending on the type of cell lines or model organism selected. For substances that can penetrate the living body in different ways, applications can also be made in the form of nutrition, unlike the way of penetration. In the studies conducted, whether these substances have an effect on the developmental stages of the organism is also one of the research topics. At the same time, chronic applications are also made when working with long-term exposure factors. On the other hand, studies also investigate whether these substances have effects across generations. In this study, it was aimed to investigate whether the antihistamine drug active ingredient loratadine, which penetrates into the human body with its use and has long-term use depending on the person, has an effect on the developmental processes and behaviors of F₁ and F₂ generations of *Drosophila melanogaster* by providing exposure through the food environment.

Media were prepared for *Drosophila melanogaster* in 250 mL glass bottles. Crosses were made in the culture bottles to collect adult individuals and the stocks to be used for the experiment were created. The stock *Drosophila melanogaster* were kept in separate culture bottles. The method recommended by the World Health Organization for mosquitoes was applied to determine the threshold value of the active substance loratadine. For this, 1 mL of the active substance prepared at different concentrations was added to 50 mL of standard medium. After 24 hours, the number of individuals that died and survived was noted and the percentage of mortality was calculated. After these procedures, the doses to be used in the experiment were determined as 25, 50 and 100 µg/mL. The experimental setups were constructed by adding 9 mL of Loratadine (LOR) to 4,5 grams of dry *Drosophila* prepared medium.

In order to observe the effect of the active substance on metamorphosis time, 20 females and 20 males were crossed and the day of first emergence of eggs, larvae, pupae and adult flies was recorded. The metamorphosis times of the F₁ generation were compared between the control and experimental groups. The adult individuals obtained from the F₁ generation were transferred to medium without active substance and the F₂ generation was obtained and observations were recorded in the F₂

generation. On the other hand, male and female individuals were crossed and larvae of the same age were obtained for substance application to larvae. The test substance was applied to the larvae at the same stage of development and the larvae that did not pupate, pupae that did not become adults and individuals that did not complete their development were counted and noted. The phenotypes of adult individuals were examined and noted under a stereo microscope and removed from the vial. Petri dishes coated with 2% agar were used to measure larval movement. The distance traveled by one larva placed in the center of the petri dish for one minute was measured with millimeter paper. For each concentration, 30 larval movements were observed. To look at the effect of the test substance on negative geotaxis, 20 flies were transferred into a vertical empty glass bottle. The bottle was tapped on a stack of paper, causing the flies to land on the bottom of the bottle. Individuals crossing a height of 10 cm in 10 seconds were then recorded. For the effect on pupal position measurement, the distance traveled by the larvae from the food surface to the pupal area was measured. In addition, the morphology of adult flies was examined under a stereo microscope and the anomalies observed were noted for the F₁ and F₂ generations. In this study, the effect of the active ingredient loratadine on sex ratio was also examined.

Various morphological abnormalities were observed in flies growing on LOR-containing media. These phenotypic abnormalities were curled wingedness, tassel wingedness, spear wingedness and wing atrophy. When the F₁ and F₂ generations were examined, a statistically significant decrease in the number of normal individuals was found at doses of 50 µg/mL and 100 µg/mL. When the larval to pupal transition rates were examined, it was observed that 100% of the larvae in the control group and 25 µg/mL doses were able to pupate, 94% of the larvae in 50 µg/mL doses were able to pupate, and 86% of the larvae in 100 µg/mL doses were able to pupate. Although 50 µg/mL and 100 µg/mL doses decreased the pupation success of the larvae compared to the other groups, this decrease was not significant. When the pupal-to-adult transition rates were analyzed, it was observed that there was a decrease in the number of adults in the experimental groups compared to the control group. Again, this difference was not significant. When larval movement measurements were analyzed, LOR application at 25 µg/mL and 50 µg/mL doses caused a slowdown in larval movement compared to the control group, but did not cause a statistically significant decrease. The 100 µg/mL dose of LOR caused a significant decrease compared to the control group. In the literature, there are several behavioral toxicity studies investigating the effect of antihistamine active ingredients on behavior in different species. In these studies, there are those who obtained different results from our study as well as those who obtained similar results. Yanai et al. (1999) examined histamine H₁ receptor occupancy in young male volunteers and doxepin (H₁ antagonist) after antihistamine administration. At the same time, the behavior of H₁ receptor knockout mice was observed. As a result of this study, they explained that antihistamines did not show a serious effect in mice, but in humans, cognitive performance deteriorated after taking primary generation antihistamines at recommended doses. In our study, especially the slowing of movements may be due to sedation effect as well as genotoxic effect. Zhdanov et al. (2023) examined the effects of chlorpyramine, a first generation antihistamine drug, and loratadine and cetirizine, a second generation drug, on the behavior of adult zebrafish. All three drugs significantly changed the locomotor activity of zebrafish and increased the distance traveled and average speed. In our study, in contrast to this study, the active substance LOR decreased the distance traveled and average speed of *Drosophila*

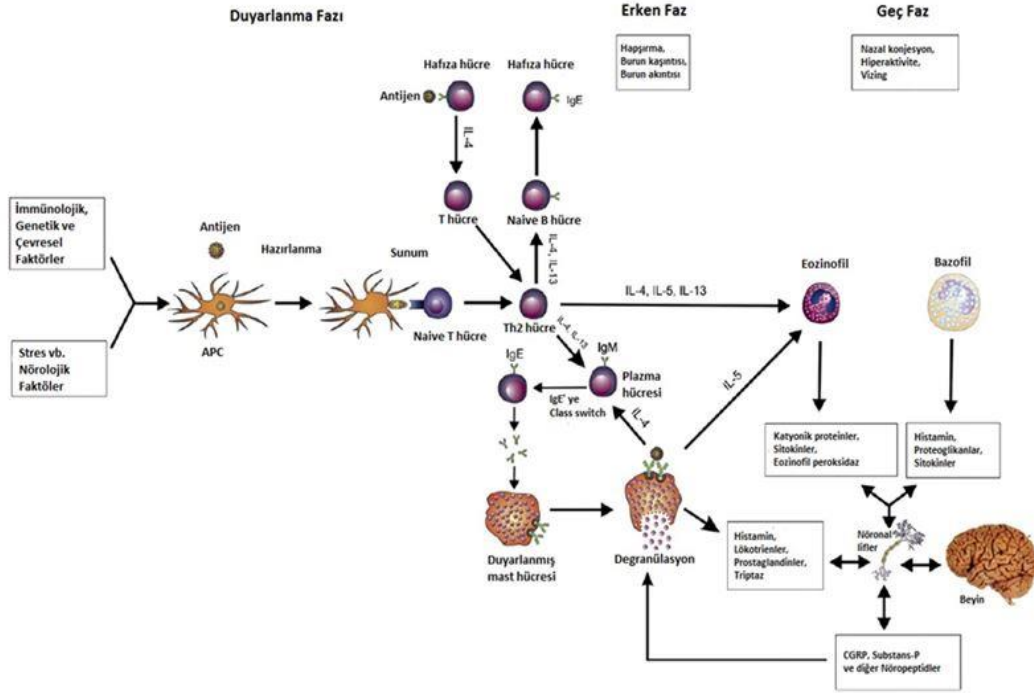
melanogaster, especially at high doses. In the study with MgO, similar to the results of our study, it was determined that at high doses of magnesium oxide (10 mM), larvae formed pupae closer to the food surface. They explained this effect as the negative effect of magnesium oxide on *D. melanogaster* energy metabolism. In our study, it may be due to the slowing down of the energy metabolism of the larvae pupating close to the food surface. Considering the doses applied, it was observed that the active substance loratadine negatively affected the development of *Drosophila melanogaster* at certain doses (50 and 100 µg/mL). When the results were examined, the delay in the metamorphosis process in the F₁ generation started to be observed from the 3rd instar, 2nd stage at doses of 50 and 100 µg/mL, while it was observed only during the transition to adult form at 25 µg/mL dose. In the F₂ generation, changes were observed only at doses of 50 and 100 µg/mL and during the transition to adult form. Due to these delays in the metamorphosis process, it is thought that LOR may have negatively affected their development due to some effects on developmental genes or the functioning of these genes. The reason why the effect in the F₂ generation was less than in the F₁ generation may be due to the fact that the parents were exposed to the LOR agent during the experimental process and therefore the F₁ generation was more exposed to this agent, while the F₂ generation was not directly exposed to the agent. In a study conducted with a similar method, they explained that acetylsalicylic acid and acetaldehyde delayed the metamorphosis process less in the F₂ generation of *Drosophila melanogaster* compared to F₁. They stated that the toxic effect of acetylsalicylic acid did not continue in the F₂ generation. At the same time, they determined that the metamorphosis period was delayed in the F₂ generation of individuals treated with acetaldehyde only. They explained that the reason for this delay was the negative effect of acetaldehyde on the functioning of genes. In another study with antidepressant drugs, they found that sertraline, which only acts at certain doses, prolonged the pupation time of the larvae. They explained that the administered substance prolonged this transition due to the fact that it caused various morphological and physiological disorders by negatively affecting the imaginal discs in the larval body. They also explained that the application of various antidepressant agents may have stimulated the production of serotonin hormone in *D. melanogaster*, which may cause developmental delay. The delay observed in our study may be due to similar reasons. As a result of another study on *Drosophila melanogaster*, they explained that magnesium oxide (MgO), a nanoparticle, caused negative effects by causing a decrease in pupation and pupal emergence success. Similar to this study, in our study, it was observed that the LOR active ingredient caused a decrease in pupal formation at doses of 50 µg/mL and 100 µg/mL and in pupal emergence success at all doses. However, this decrease was not statistically significant. Therefore, it cannot be said that the LOR active substance has a significant effect in terms of these criteria. There are also no studies on carcinogenicity and genotoxicity. However, when the reports obtained while the drug was on the market were examined, it was stated that it gave negative results in rats, mice and human peripheral lymphocytes. In other reports reviewed, it was concluded that the active ingredient of the drug had a carcinogenic effect in long-term carcinogenicity studies in liver tumors in mice and rats. In our study, it was concluded that LOR negatively affected the development of *Drosophila melanogaster* at certain doses. On the other hand, LOR may also have genotoxic effects on *Drosophila melanogaster* as it causes morphological abnormalities in wing structures. Teratogenic evaluation of two sulfonamide compounds on *Drosophila melanogaster*. In this study, similar to the results of our

study, curled wingedness and spear wingedness abnormalities were detected in individuals developing in the medium containing the substance. As the reason for this, they explained that the number of individuals that completed their development in the medium containing two sulfonamide compounds decreased as the dose applied decreased and this compound had a negative effect on the development of individuals. This negative effect was also reflected in the phenotypic abnormality rate in the wing structure. The abnormalities observed in our study may be due to the changes in the wing structure as it has a negative effect on the normal development of the individual. In conclusion, it can be said that the active substance loratadine used in this study, especially the high doses used in the application, has negative effects on *Drosophila melanogaster* development and behavior. There is no study in the literature on whether the active substance LOR has any effect on *Drosophila melanogaster*. Since this study is the first study on the effects of loratadine on the development and behavior of *Drosophila melanogaster*, it is a source for other studies to be conducted in the future. However, in order to fully reveal the toxic and behavioral effects of loratadine and similar antihistamine drug active ingredients on living organisms, further studies should be carried out with different cell lines and living groups, especially with other model organisms and with different methods.

1. GİRİŞ

Histamin 1911 yılında keşfedilmiş ve o zamandan beri alerjik hastalıklarda ve reaksiyonlarda çok önemli rol oynadığı bilinmektedir. Günümüzde bu hastalıkların tedavisinde antihistaminik ilaçlar çok fazla kullanılmaktadır (Bachert, 1998; İnal ve Altıntaş, 2005).

Üst solunum yolumuzda bulunan mukoza tabakasında antijen üreten çeşitli hücreler bulunmaktadır. Bunlar APC olarak adlandırılır ve monosit, makrofaj, dentritik, B hücreler gibi çeşitleri vardır. İmmünolojik cevabı oluşturan en önemli hücre dentritiktir. Solunum yolunda karşılaşılan antijenler APC hücreleri tarafından alınıp T lenfositlerine sunulurlar. Atopik kişilerde IL-4 bulunması durumunda, native T lenfositleri Th2 formuna dönüşmektedir. Görevi IL-4 ve IL-13 gibi sitokin çeşitlerini salgılamaktır. Sitokinler ise B lenfositlerinden IgE sentezi yapmaktadır. Aynı zamanda B lenfositte bulunan IgM'yi IgE'ye dönüşmesine zorlarlar. IgE mast hücrelerinin yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanır. Mast hücresi duyarlanır. Antijenle tekrar karşılaşıldığında mast hücrelerine degranülasyon sinyali verilir. Daha sonra bu hücrelerden histamin gibi inflamatuvar mediyatörler salgılanır ve kaşıntı, hapşıрма gibi alerjik reaksiyonlar oluşur. Bu reaksiyonun erken fazıdır. Geç fazda eozinofil, bazofil gibi hücreler ve bunların salgıladıkları çeşitli sitokinler görev almaktadır. Bunlar, IL-5, eozinofil katyonik protein (ECP) gibi maddelerdir. Erken fazda olduğu gibi mast hücresi duyarlanır. Daha sonra Th2 hücrelerinden sitokin salgılanır ve artan ekspresyon nedeniyle eozinofiller damar dışına çıkıp enflamasyon bölgesine göç ederler. IL-4'e cevap olarak TNF-a üretilir. Bu maddeler VCAM-1 molekülünün ekspresyonunu artırarak lökositlerin aksivasyonuna neden olur. Sonuç olarak nazal konjesyon, nazobranşiyal gibi geç faz reaksiyonunun semptomları oluşur (NIH, 2023). Şekil 1.1'de şematik olarak alerjik rinitin patofizyolojisi gösterilmektedir.



Şekil 1.1. Alerjik rinitin patofizyolojisi (NIH, 2023).

Alerji terimi, “herhangi bir zarara sebep olmayan ancak bazı maddelerin bireylerde neden olduğu olumsuz etkiler” şeklinde tanımlanır. Alerjinin sebep olduğu hastalıklar, İmmunoglobulin E aracılığıyla bağışıklığın oluşturduğu cevap ile özdeş alerjen ile karşılaşmaların tekrar etmesinden dolayı bazı organda veya organlarda meydana gelen hastalıklardır (Wahn ve ark., 1997; Arshad ve ark., 2003; Akyol, 2009).

Arı zehiri, çeşitli tozlar, lateks kauçuğu, besinler, mantarlardan çıkan sporlar, bitki polenleri, ampisilin gibi çeşitli hastalıklarda kullanılan ilaçlar ve gıda maddeleri alerjiye neden olabilir. Alerjiye sahip olan bireyler çoğunlukla bazı maddelere karşı hassas olurlar (Topuz, 2001; Kadıköylü, 2007). Alerjinin sebep olduğu hastalıkların kaynağı çevresel etkenler ve genetik faktörlerdir. Bu hastalıklara bronşit, saman nezlesi, atopik ekzema örnek verilebilir (Akyol, 2009). Bu hastalıklar günümüzde çok yaygın olduğu için yaşantımızda önemli bir yere sahiptir. Bundan dolayı hastalığın oluşumuna neden olan alerjenlerin araştırılıp öğrenilmesi, tanı ve tedavi yöntemlerini de geliştirmektedir. Bu alerjenlerin klinik önemi, bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Alerjik test sonuçlarının profesyonel değerlendirilmesi için farklı bölgelerdeki alerjenlerin bilinmesi gereklidir. Bunun nedeni alerjen immünoterapisinde tedavinin başarısını etkilemesidir. Bundan dolayı alerjenler ve

bunların neden olduğu hastalıkların çok iyi bilinmesi gereklidir. Türkiye'de bitki çeşidi ve iklimsel farklılıklar çok fazla olduğu için alerjenlerin çeşitliliği ve yoğunluğu fazladır (Kokuludağ, 2002).

Son zamanlarda alerjinin neden olduğu hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde sıklıkla rastlandığı için bir toplum sağlığı sorunu halini oluşturmuştur (Beasley, 1998; Yıldız Zeyrek ve Zeyrek, 2006). Alerjinin neden olduğu hastalıklar ülkeler bazında karşılaştırıldığında zaman gelişmekte olan ülkelerin sanayileşmiş ülkelere oranla daha düşük olduğu görülmüştür. Aynı zamanda bu hastalıkların kentsel bölgelerde görülme oranı kırsal bölgelere göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (Yemaneberhan ve ark., 1997; Von Ehrenstein ve ark., 2000; Yıldız Zeyrek ve Zeyrek, 2006). Sanayileşmiş ülkelerde alerjik hastalıkların fazla olmasının nedeni sadece tanı olanaklarının artışı ve genetik etkenler olmayıp çevresel etkenler, aile yapısı, parazitlerin neden olduğu hastalıkların azalması, enfeksiyonların azalması, kişisel hijyenin artması da rol oynamaktadır. Bütün bunlar bağışıklık sistemine olumsuz etki ettiğı için alerjinin neden olduğu hastalıkların sıklığını artırmaktadır (Von Hertzen, 1998; Yıldız Zeyrek ve Zeyrek, 2006).

İlaç, insanları hastalıklardan koruyan, herhangi bir tedavinin düzeltilmesi için belirli dozlarda kullanılmakta olan, çoğunlukla bir ya da daha fazla madde ile karıştırılmış etken madde içeren ürün olarak tanımlanır (Özata ve ark., 2007; Yılmaz ve ark., 2008). İlacın kullanımı insanlar üzerinde çok büyük öneme sahiptir. Uygun dozlar kullanıldığında zaman tedaviye olumlu etki verirken, doz aşımında olumsuz yan etkilere neden olmaktadır (Canbolat, 2007; Yılmaz ve ark., 2008).

Yaşam kalitesini artırmak ve insan sağlığını korumak için içerisinde çeşitli etken madde bulunduran yeni ilaçlar piyasaya sürülmektedir. Çok fazla test yapılmasına rağmen ilaçların insanlarda kullanım güvenliği tam anlamıyla belirlenmemektedir. Bundan dolayı bazı ilaçların olumsuz yan etkilere ve çeşitli sağlık sorunlarına yol açtığı bilinmektedir. Aynı zamanda kalıtım materyalinde mutasyona neden olan çeşitli ilaçlar da vardır. Bu ilaçların genellikle fetüste yapısal bozulma yaratma ve kanser oluşturma potansiyeli vardır (Snyder ve Green, 2001; Saygı, 2003; Vural, 2005; Brambilla ve ark, 2009; Kasurka, 2010).

Yapılan pek çok çalışma, antihistaminik ilaçların da diğer birçok ilaç gibi olumsuz etkilerinin olabileceğini göstermiştir. Bunlar çoğunlukla kardiyotoksik ve nörolojik

etkilidir. (Krause, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994; Estelle ve Simons, 1999; Saygı, 2003).

Alerjik hastalıkların tedavisinde çoğunlukla antihistaminik ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar H1 reseptörlerine yarışmalı olarak bağlanırlar ve alerjik reaksiyonların engellenmesine yardımcı olurlar. Yaygın olarak kullanıldığı için, genotoksik etkileri mercek altına alınmıştır. Bu ilaçlarla yapılan çeşitli çalışmalar sitotoksik, genotoksik ve karsinojenik etkilere neden olabildiğini ortaya çıkarmıştır (Snyder ve Green, 2001; Brambilla ve ark, 2009; Kasurka, 2010; Brambilla ve ark., 2011).

1.1. Tezin Kapsamı

İnsanlar çevre şartlarına bağlı olarak ve özellikle beslenme kaynaklı olarak farklı alerjik reaksiyonlar gösterebilmektedirler. Bu alerjilere karşı da farklı antihistaminik ilaçlar kullanılmaktadır. Antihistaminik ilaçların kullanımı her geçen gün artmaktadır. Antihistaminiklerin canlı gelişimi üzerine etkileri uzun süredir araştırılan bir konudur. Bu çalışma loratadin'in (LOR) *Drosophila melanogaster* gelişimi üzerine etkilerini kapsamaktadır. Bu tez kapsamında;

- Besiyeri hazırlama
- *Drosophila melanogaster*'in çaprazlanması
- Larva sayımı
- Bayıltma işlemi
- Ergin sineklerin toplanması
- Etken maddenin eşik değeri tespiti
- Sineklerin mikroskopta incelenmesi
- Larvalara kimyasalların uygulanması
- Davranışsal toksisite testi
- Larva hareketi
- Negatif jeotaksis
- Pupa pozisyon ölçümü

yapılacaktır.

1.2. Tezin Amacı

Bu çalışmanın amacı, alerji tedavisinde sıklıkla kullanılan, loratadin etken maddesinin canlı gelişimi ve davranışı üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının model organizma olan *Drosophila melanogaster* üzerinde araştırmaktır. Ayrıca bu çalışma ile literatürde gözlenen veri açığına destek sağlamak ve bu alanda çalışma yapmak isteyen araştırmacılar için referans oluşturmak amaçlamıştır.

1.3. Literatür Araştırması

Farmosötik bileşikler ilaç ve etken maddelerin genel adıdır. Bu bileşikler birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda incelenen raporlarda kozmetik, farmasötik bileşikler gibi birçok maddenin organizma üzerinde perinatal ölüm, üreme sisteminde bozukluklar, çeşitli anormallikler meydana getirebileceğini ortaya koymaktadır (Balcı ve ark., 2010).

Loratadin etken maddesinin *Drosophila melanogaster* üzerine etkisi ile ilgili daha önce yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak loratadin ile aynı grupta olan antihistaminik ilaçlarla çalışmalar mevcuttur. Antihistaminik ilaç olan astemizol ve promethazine *Drosophila melanogaster* üzerinde cinsiyete bağlı resesif letal mutasyon testi yapılmıştır. Test sonucu incelendiğinde bu ilaçların *Drosophila melanogaster* üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (Gocke,1996). Aynı zamanda loratadin ile ilgili karsinojenite ve genotoksisite bilgilerini içeren fazla bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu çalışmalar çoğunlukla ilacın piyasaya sürülürken yapılan araştırmalarla sınırlı kalmış olup, literatürde yer almaktadır (NIH, 2023; FDA, 2023). Raporlar incelendiğinde LOR'in farelerde *in vivo* mikronukleus (MN) testleri, ratlarda planlanmamış DNA sentezi (UDS), Ames testi ve insan periferal lenfositlerinde *in vitro* kromozomal anormallik (KA) testi yapılmıştır ve herhangi bir olumsuz etki göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmalarda LOR'in dozlarıyla ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir. Çin hamster hücrelerinde yapılan gen mutasyonu testinde negatif sonuç verdiği, fare lenfoma testinde ise çalışmada 10 µM konsantrasyonunun pozitif sonuç verdiği belirtilmiştir. Fare ve ratlarda karaciğer tümörlerinde yapılan uzun dönem karsinojenite çalışmalarda ise kg başına 10, 25 ve 40 mg konsantrasyonları kullanılmış ve ilacın karsinojenik etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (NIH, 2023).

Brambilla ve arkadaşlarının (2011), yaptıkları derleme çalışmasında piyasada bulunan 70 antihistaminik ilacın genotoksisite ve karsinojenisite analizi yapılmıştır. Bu çalışmada yer alan ve loratadin grubundan olan bazı antihistaminik ilaçlar hakkında aşağıdaki sonuçlar verilmiştir.

Acrivastine; *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*) üzerinde yapılan ames testi, fare lenfoma hücresi olan L5178Y üzerinde yapılan gen mutasyon testi, rat kemik iliği hücrelerinde yapılan kromozomal anormallikleri testi, fare ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarında negatif sonuç verdiği belirtilmiştir. Ancak insan lenfosit hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozomal anormallikleri testinde pozitif sonuç verdiği belirtilmiştir (Physicians' Desk Reference, 2005).

Astezimole; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, dominant letal testi, fare ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarında negatif sonuç verdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda insan lenfosit hücrelerinde yapılan *in vitro* kardeş kromatit değişimi (KKD) testi ve ratlarda yapılan *in vivo* mikronükleus testi sonucu tam olarak belirtilmemiştir (Mavournin ve ark., 1990; Tucker ve ark., 1993; Benze ve ark., 1995; FDA, 2023; NIH, 2023).

Azelastine; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, ratlarda UDS testi, fare lenfoma hücrelerinde yapılan gen mutasyon testi, farelerde yapılan *in vivo* mikronükleus testi, ratlarda yapılan *in vivo* kromozomal anormallikleri testi, fare ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir (FDA, 2023).

Cetirizine; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, fare lenfoma hücrelerinde yapılan gen mutasyon testi, insan lenfosit hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozomal anormallikleri testi, ratlarda yapılan *in vivo* mikronükleus testi, ratlarda yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarına negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak erkek farelerde yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmalarında pozitif sonuç elde edilmiştir (Snyder, 1998; Physicians' Desk Reference, 2005).

Ebastine; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, çin hamster hücrelerinde yapılan gen mutasyon testi, insan lenfosit hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozomal anormallikleri testi, farelerde yapılan mikronükleus testi incelendiğinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda fare ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışmaları da negatif sonuç vermiştir (Snyder, 1998).

Loratadine; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, ratlarda yapılan UDS testi, insan lenfosit hücrelerinde yapılan *in vitro* kromozomal anormallikleri testi, farelerde yapılan *in vivo* mikronükleus testi, farelerde yapılan *in vivo* mikronükleus testi, dişi farelerde yapılan uzun dönem karsinogenesisite çalışmalarında negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak fare lenfoma hücrelerinde yapılan gen mutasyon testi, erkek farelerde ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinogenesisite çalışmalarında pozitif sonuçlar elde edilmiştir (NIH, 2023).

Mizolastine; *S. typhimurium* ve *Escherichia coli* (*E. Coli*) üzerinde ames testi yapılmıştır. Negatif sonuçlar elde edilmiştir (Iwase ve ark., 1998 ; NIH, 2023).

Terfenadine; *S. typhimurium* üzerinde yapılan ames testi, Çin hamster V79 hücrelerinde yapılan *in vitro* mikronükleus testi, farelerde yapılan *in vivo* mikronükleus testinde negatif sonuçlar elde edilmiştir. Ancak fare ve ratlarda yapılan uzun dönem karsinogenesisite çalışmalarında sonuçlar tam olarak elde edilememiştir (Snyder, 1998; NIH, 2023).

Beslenme çalışmalarında *Drosophila melanogaster* sıklıkla tercih edilen model organizmadır. Bunun nedeni etkisinin kolay gözlemlenebilen organizma olmasından kaynaklanmaktadır (Güneş, 2016). Beslenme üzerine yapılan çalışmalarda çoğunlukla gıda katkı maddeleri, toksik ya da nontoksik maddeler, bazı kirleticiler tercih edilmektedir. Bu maddelerin organizmanın gelişim evrelerine etkisi araştırılmaya çalışılır. Aynı zamandan uzun süren çalışmalarla bu maddelerin nesiller boyu etkileri de gözlemlenmeye çalışılmaktadır (Mair ve ark., 2005).

Antihistaminik ilaç etken maddeleriyle ilgili davranışsal toksisite çalışmalarını incelediğimizde; Zhdanov ve arkadaşları (2023), birinci nesil antihistaminik ilaç olan kloropiramin ve ikincil nesil ilaç olan loratadin ve setirizinin yetişkin zebra balığı davranışı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Üç ilaç da zebra balığı lokomotor aktivitesini önemli ölçüde değiştirmiş, kat edilen mesafeyi ve ortalama hızı artırdığını belirtmişlerdir. Berninger ve arkadaşları (2011), antihistaminik ilaç olan difenhidraminin su organizmaları üzerine etkilerini incelemişlerdir. Özellikle hem akut mortalite hem de subkronik üreme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, model sucuk omurgasız olan *Daphnia magna*'nın difenhidramine balık modelinden daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Mohammed ve arkadaşları (2012), difenhidraminin civcivler üzerinde nörodavranışsal belirtilerini incelemişlerdir.

Enjeksiyondan sonraki bir saat içinde civcivlerde zıplama, tüm vücut titremesi ve ataksi görüldüğünü, genel lokomotor davranışlarında azalma olduğunu, bazı dozlarda tonik hareketsizlik sürelerinin önemli ölçüde arttığını ve tüm beyin kolinesteraz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla azaldığını belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak da difenhidraminin civcivlerde merkezi sinir sistemini depresyona sokmasından kaynaklı olabileceğini açıklamışlardır. Loratadinin canlı davranışı üzerine etkilerinin araştırıldığı ve farklı canlılar üzerine yapılan başka çalışmalar da bulunmaktadır (Yanai ve arkadaşları (1999; Jonsson ve arkadaşları, 2014).

1.4. Araştırma Sorusu

Antihistaminik ilaç etken maddeleri ile yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, bu etken maddelerin sitotoksik, genotoksik ve karsinojenik etkilerinin olabileceğini sergilemektedir. Bu çalışmada da test edilen antihistaminik ilaç etken maddesi olan LOR, *Drosophila melanogaster*'in gelişimi üzerine olumsuz etkilere neden olabilir.

Bu bağlamda;

Araştırma sorusu: LOR'in *Drosophila melanogaster* gelişimi ve davranışı üzerine etkisi var mıdır?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Histamin

Histamin büyük biyolojik etkiler gösteren bir maddedir ve bir aminoasit çeşidi olan histidinin değişime uğramasıyla oluşmuştur. Histamin maddesi ilk defa 1907'de Vogt ve Windaus aracılığıyla keşfedilmiş, Laidlaw ve Dale ilk defa bu maddenin alerjik reaksiyonda etkili olduğunu göstermişlerdir. Canlı dokularda inaktif histamin fazla miktarda bulunur ve histidin dekarboksilasyonu sayesinde aktif hale geçer. Aktif hale geçen histamin hava yollarında daralma, ağrı, kaşıntı, atardamarlarda genişleme gibi çeşitli olumsuz etkilere neden olur (Kaleli, 2010).

Histamin, histidinin dekarboksilasyonu ile oluşan alerjik hastalıkların gelişiminde çok önemli bir kimyasal mediatördür ve etkisi spesifik histamin enzimleri tarafından ortadan kaldırılır. Histamin, birçok hayvan türünde, böcek salgısında, bakterilerde, zehirlerde ve bitkilerde olmak üzere hemen hemen her yerde bulunur. Çoğu doku ve organda, kandaki mast hücrelerinde veya bazofillerde histamin, heparin ve ATP'ye bağlı granüllerde depolanır. Histamin, hemen hemen tüm memeli dokularında bir miktar da olsa bulunmaktadır. Vücut sıvılarındaki konsantrasyonları çoğunlukla düşüktür. Özellikle ciltte, bağırsak sisteminde, mukoza zarlarında ve akciğerlerde konsantrasyonu diğer bölgelere göre yüksektir. Histamin sentezi hızlı doku büyümesi ve doku onarımı olan kısımlarda daha yüksektir (Hill, 1990; Ülker, 1991). Aynı zamanda histamin, merkezi sinir sisteminde, özellikle hipotalamus ve beyin omurilik sıvısında nöronal histamin formunda bol miktarda bulunmaktadır (Kayaalp, 1986; Garrison, 1990; Ülker, 1991; Dökmeci, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994).

Bağışıklık sistemi bir saldırgan tespit ettiğinde, IgE antikorlarını salgılayarak yanıt verir. Bu salgılanan kimyasallardan birisi de histamindir. Histamin, kırmızı gözler, burun akıntısı, kızarıklık ve hırıltı, boğaz ve ağızda yanma, anafilaktik şok, ishal ve mide bulantısı gibi birçok alerjik reaksiyona neden olmaktadır. Bu alerjik reaksiyonları azaltmak için temel olarak iki yol vardır. Bunlardan birincisi histamini nötralize eden antihistaminik ilaçlarla ortaya çıkan semptomları gidermeye çalışmak,

ikinci yol ise bağışıklık sistemini güçlendirerek aşırı histamin üretimini engellemektir (Kaleli, 2010).

Histamin salgılandıktan sonra reseptör bölgeleriyle etkileşime geçmekte ve genel etkiler oluşturmaktadır. Bunlar vücudumuzda sistemik ve alerjik reaksiyon oluşumu, dokuda bulunan hücrelerin çoğalması ve onarımı gibidir. Diğer yandan, histaminin merkezi sinir sistemine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genellikle uyku hali ve uyanıklık durumunun düzenlenmesi ve vücut sıcaklığını belirli sınırlar içinde tutma gibi olaylarda görev almaktadır (Kayaalp, 1990; Ülker, 1991). Histaminin temel görevi sıvısal duyarlılığa aracı olarak rol oynamaktır. Diğer bir görevi ise beyinde nörotransmitter etkiye sahip olmasıdır. Bu etki H1 ve H2 reseptörleri tarafından gerçekleştirilmektedir (Kayaalp, 1986; Dökmeci, 1992; Krause, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994).

2.2. Histamin Reseptörleri

Bu moleküllerde pozitif yüklü amin grubu bulunur. Amin grubu biyolojik aktivitede etkili olmaktadır. Yapı ve reseptörleri birbirine benzerlik gösterir. Bu reseptör G-protein-bağılantılı-reseptör [Gprotein-coupled-receptor (GPCR)]' dır. (Church, 2004; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). Literatüre göre H1, H1, H3 ve H4 olmak üzere dört çeşit histamin reseptörü vardır. Bunlar insanların farklı gen bölgelerinde kodlanmaktadır (Leurs ve ark., 2001; Church, 2004; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005).

2.2.1. Histamin H1 reseptörleri

Bu reseptör alerjik yanıtta histamin etkilerinin bir çoğundan sorumludur ve üçüncü kromozomun kısa kolunda kodlanır. Alerjik hastalıkların belirtilerinde çoğunlukla H1 reseptörü rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak H1 antihistaminik ilaçlar hapşırık, nezle ve kaşıntıyı azaltmaktadır. Aynı zamanda gözde kaşıntı, gözyaşı ve konjonktiva ödeme H1 reseptörü etki etmektedir. Hava yollarında ise mukus üretiminin artmasına ve bronş düz kaslarının uyarılmasına katkı sağlar. Ancak bu uyarıyı sağlayan temel etken lökotriendir. H1 antihistaminik ilaçlar astım belirtilerine çok az etki etmektedir. Aynı zamanda H1 reseptörü deride kaşıntı ve sertliğe neden olmaktadır (İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005).

2.2.2. Histamin H2 reseptörleri

Bu reseptör beşinci kromozomun uzun kolunda kodlanmaktadır. Görevi mide ve bağırsak sistemlerinde meydana gelen olayları kontrol etmektir. Özellikle mide asit üretiminde rol oynamaktadır (Del Valle ve Gantz, 1997; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). H2 antihistaminik ilaçlar ranitidin, burimamid ve simetidin içerikli ilaçlardır.. Bunlar midede meydana gelen hastalıklarda ve şizofreni gibi bazı nörolojik hastalıklarda kullanılır (İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005).

2.2.3. Histamin H3 reseptörleri

Bu reseptör 21. kromozomun kısa kolunda kodlanmaktadır. Birinci görevi sinir hücrelerinde presinaptik reseptör olarak etki etmesidir (Oda ve ark., 2000; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). Diğer bir görevi ise histamin maddesinin sentez ve salınımını kontrol etmektir (Schwartz ve ark., 1991; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). Aynı zamanda dopamin, noradrenalin gibi çeşitli nörotransmitter maddelerin salınımı ve sentezinde de görev almaktadır (Schlicker ve ark., 1994; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005).

2.2.4. Histamin H4 reseptörleri

Bu reseptör 18. kromozomun uzun kolu üzerinde kodlanmaktadır (Oda ve ark., 2000; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). Yapısal olarak H3 reseptörüne benzemektedir (Nguyen ve ark., 2001; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005). Ancak yapılan çalışmalar incelendiğinde sadece yapısal değil hücreye bağlanma şekillerinin de benzer olduğu ileri sürülmüştür (Oda ve ark., 2000; Liu ve ark., 2001; İnal ve Ufuk Altıntaş, 2005).

2.3. Antihistaminik İlaçlar

Antihistaminik ilaçlar ilk defa 1937 yılında Avrupa’da kullanılmaya başlanmıştır. 1945 yılından itibaren tıpta ve veteriner hekimlikte özellikle alerjik hastalıklar, anafilaksi gibi rahatsızlıklarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Aynı zamanda dermatolojide antibiyotiklerden sonra en yaygın kullanılan sistemik ilaçlardır (Braun-Falco ve ark., 2000; Simons, 2003; Kiremitçi, 2004; Kasurka, 2010).

2.3.1. Antihistaminik ilaç grupları

Antihistaminik ilaçlar kimyasal yapılarına göre altı gruba ayrılmaktadır (Özlüoğlu ve ark., 1994; Simons, 2003; Kiremitçi, 2004; Kasurka, 2010). Bunlardan etanolaminler H1 reseptör antagonistidir. Sedasyon ve antikolinerjik etkiye sahiptirler.

Difenhidramin, meclastin, bromoifenhidramib etanolaminlere örnek olarak verilebilir. Etilendiaminler çok güçlü etkiye sahiptir. Metapirilen, tripeleennamin etilendiaminlere örnek olarak verilebilir. Alkilaminler çok az yan etkiye sahip oldukları için yaygın olarak kullanılmaktadır. Brompheniremine, pheniramine, tripalidin alkilaminlere örnek olarak verilebilir. Piperidinler çoğunlukla egzama tedavisinde kullanılmaktadır. Loratadine, mizolastine, terfenadine piperidinlere örnek olarak verilebilir. Fenotiazinler antihistaminik etkileri güçlüdür. Aynı zaman kusma ve bulantılarda kullanılmaktadırlar. Promethazine, trimeprazine fenotiazinlere örnek olarak verilebilir. Piperazinler yan etkileri zayıftır. Kronik kurdeşen ve akaziti hastalıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılırlar (Özlüoğlu ve ark., 1994; Simons, 2003; Kiremitçi, 2004; Kasurka, 2010).

2.3.2. Eski ve yeni kuşak antihistaminikler

Antihistaminik ilaçlar klinik çıkış süresine göre üç gruba ayrılırlar ancak bu sınıflandırma günümüzde hala tartışma konusu olmaktadır (Handley ve ark., 1998; Kiremitçi, 2004).

2.3.2.1. Birinci kuşak (eski) antihistaminikler

Birinci grup antihistaminik ilaçlar hızlı etki gösterirler ancak etki süresi süreleri kısadır (Özlüoğlu ve ark., 1994). Yeni kuşak antihistaminiklere göre kan-beyin bariyerini daha kolay geçmektedirler. Yan etkileri oldukça güçlüdür (Greaves, 2001; Kiremitçi, 2004). Aynı zamanda antiparkinson, antidepresan gibi bazı ilaçlarla etkileşim göstermektedirler. Merkezi sinir sistemini baskılayan maddenin etkisini de artırmaktadır (Kayaalp, 1986; Özlüoğlu ve ark., 1994).

2.3.2.2. İkinci kuşak (yeni) antihistaminikler

İkinci grup antihistaminik ilaçların yan etkisi, diğer ilaçlarla olan etkileşimi ve parasempatolik etkisi oldukça azdır (Krause, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994). Kan-beyin bariyerini geçmekte zorlanırlar. Sedasyon etkileri oldukça azdır. Bununla birlikte, diğer antihistaminik ilaçlarla aktivitesi aynıdır. Nörotransmitter madde olan asetilkolin üretimini az da olsa bloke ederler. Aynı zamanda etki süreleri uzundur (Kaliner, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994). İkinci kuşak antihistaminik ilaç olan terfenadine ve astemizole kalbe olumsuz etki ettiği için FDA (Food and Drug Administration) (2006) tarafından onayları iptal edilmiş ve kullanımdan kaldırılmıştır (Kiremitçi, 2004).

2.3.2.3. Üçüncü (Natürel metabolitler) kuşak antihistaminikler

Üçüncü grup antihistaminik ilaçlar, İkinci kuşak antihistaminik ilaçlara benzerlik göstermelerinin yanında farklı olarak bu gruptaki ilaçlar, kan beyin bariyerini geçememektedir. Aynı zamanda asetilkolin salınımını bloke etmemektedirler (Greaves, 2001; Bernstein, 2002; Kiremitçi, 2004).

Eski ve yeni kuşak antihistaminik ilaçlardan bazıları Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Eski ve yeni nesil bazı antihistaminik ilaçlar.

Birinci Kuşak Antihistaminikler	Antazolin	Hidroksizin	Pyrilamin
	Azetadin	Karbinoksamin	Siklizin
	Dimetinden	Klemastin	Siproheptadin
	Diphenhidramin	Methdilazin	Trimeprazin
	Doksilamin	Methapirilen	Triprolidin
	Feniramin	Promethazine	
İkinci Kuşak Antihistaminikler	Acrivastine	Loratadine	
	Astemizole	Levocabastine	
	Azelastine	Mizolastine	
	Ebastine	Cetirizine	
	Ketotifen	Terferadine	
Üçüncü Kuşak Antihistaminikler	Desloratadin	Levosetirizin	
	Fexofenadin	Norastemizol	

2.4. Loratadin (LOR)

Loratadin (Etil-4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta [1,2b] piridin-11-ylidene)-1-piperidinkarboksilat) 2. kuşak antihistaminik ilaç etken maddelerindendir ve günümüzde alerjik cilt hastalıkları, özellikle atopik ekzema, akut nezlesi, kurdeşen, göz alerjisi, saman nezlesi gibi alerjik hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (Kay ve Harris, 1999; Kathiresan ve ark., 2010). Loratadinin türevi piperidindir. Claritin, Claritin RediTabs, Alavert, Triaminic, Claritin-D, Alarin, Histadin, Loradif, Lorantis, Loratine, Ritin isimleri altında ticari olarak satılmaktadır.

LOR etken maddesi, ilaç firması olan Schering Plough 1963 yılında 1. kuşak antihistaminik olan N-metilazetidin maddesinin etilkloroformat ile karışımından sağlanmıştır (Li ve ark., 2004; Kaleli, 2010).

2.4.1. Loratadinin farmakodinamik özellikleri

LOR etken maddesi histamin reseptör çeşidi olan H1'e zıt etki göstermektedir. Aynı zamanda uzun süreli ve güçlü antihistaminik türüdür. Özellikle 10 mg'lık doz kullanıldığında vücutta meydana gelen kabarıklıkları önlemekte ve etkisi yaklaşık 12-24 saat sürmektedir (Roman ve ark., 1986; Kassem ve ark., 1988; Kontou-Fili ve ark., 1989; Fadel ve ark., 1990; Simons ve ark., 1990; Grant ve ark., 1999; Simons, 2002).

LOR'in reseptörlere bağlanma şekliyle ilgili yapılan araştırmalarda, H1 reseptör çeşidini kullanarak bağlandığı ortaya çıkmıştır (Bousquet ve ark., 1990; Simons, 2002). Aynı zamanda LOR, kan beyin bariyerini çok az seviyede geçmektedir (Kaliner, 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994).

2.4.2. Loratadinin farmakokinetik özellikleri

LOR oral yoldan kullanılmaktadır. Mide ve bağırsak kanalından hızlı emilmektedir. Emilim sonrasında etki süresi çok hızlıdır. Bu süre yaklaşık 15 dakika sonra başlamaktadır. Etki süresi 18-20 saat arasında olmaktadır. 10 mg doz kullanımı genellikle yan etki yapmamaktadır. Metabolize edilme yeri karaciğerdir. Karaciğerde bulunan sitokrom P-450 CYP3A4 enzimi sayesinde parçalanır daha sonra böbreklerden atılmaktadır (Horak ve ark., 1992; Özlüoğlu ve ark., 1994; Pineyro-Lopez ve ark., 2006). LOR'in kullanım dozları oldukça önemlidir. Özellikle karaciğer yetmezliği olan kişiler çok düşük dozları tercih etmelidir. Bu doz günde 5 mg-10 mg arasındadır. Yapılan araştırmalarda 2 yaşından küçük çocuklarda LOR kullanımı ile ilgili bilgiler yer almadığı için kullanımı önerilmemektedir. Aynı zamanda hamile kadınlarda da yan etkisi tam olarak bilinmediğinden dolayı kullanımı önerilmemektedir (Kontaş, 2012).

2.5. *Drosophila melanogaster*

Halk arasında sirke sineği ya da meyve sineği olarak bilinmektedir. *D. melanogaster* 1900'lerin başından itibaren bilimsel çalışmalarda kullanılmaya başlasa da, bu alanın öncüsü olarak Thomas Morgan kabul edilir. *D. melanogaster* 1909 yılındaki Morgan'ın çalışmalarından bugüne genetik çalışmalarda model organizma olarak kullanılmaktadır (Graf ve ark., 1992; Prokop, 2016). *D. melanogaster*'in gen haritası 2000 yılında paylaşılmıştır. İnsan hastalık genlerinin ortalama %75'inden fazlasını içermesi, yaşam döngüsünün kısa olması, üçüncü instar larvalarında bulunan tükürük

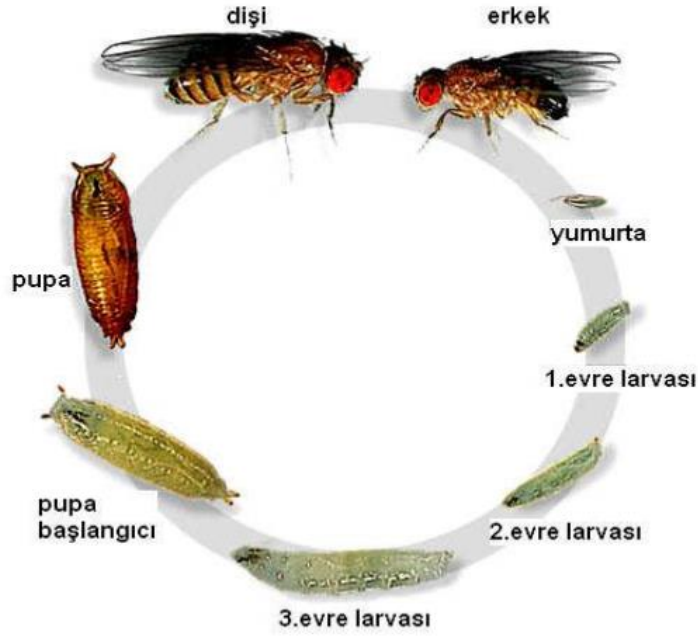
bezlerinin büyük kromozomlara sahip olması, memeli genlerine benzer olması, ekonomik ve laboratuvar ortamında deney yapmaya uygun olması *D. melanogaster*'in sıklıkla tercih edilen bir model organizma olmasını sağlamıştır (Valencia ve ark., 1984; Falakalı, 1990; Adams ve ark., 2000; Reiter ve ark., 2000; Tiburi ve ark.,2002).

2.5.1. *Drosophila melanogaster*'in sistematikteki yeri

- Alem: Animalia
- Şube: Arthropoda (Eklembacaklılar)
- Altşube: Mandibulata- Antennata
- Sınıf: Insecta- Hexapoda (Böcekler-Altıbacaklılar)
- Alt sınıf: Pterygota (Kanatlılar)
- Üst takım: Mecopteroidea (Uzun kanatlılar)
- Takım: Diptera (Çift kanatlılar)
- Alt takım: Brachycera (Kısa antenliler)
- Aile: Drosophilidae (Sirke sinekleri)
- Cins: *Drosophila*
- Tür: *Drosophila melanogaster*

2.5.2. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsü

D. melanogaster ökaryot hücre yapısına sahiptir. Optimum koşullara sahip olduğu zaman embriyonik gelişimini devam ettirmektedir. Bu koşullar 25°C sıcaklık, %40-60 bağıl nemdir. Tam metamorfoz (başkalaşım) geçiren böcek türüdür. Hayat döngüsü dört evreden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla yumurta, larva, pupa ve ergindir. *D. melanogaster*'in bu gelişim evreleri sıcaklığın fazla ya da az olması, besin, popülasyon yoğunluğu, radyasyona maruz kalması ve bağıl nem vb. faktörler nedeniyle etkilenebilmektedir (Keser, 2010). Hayat döngüsünün süresi 10-12 gün arasında değişkenlik göstermektedir. Çevre sıcaklığı bu süreye etki ettiği için *D. melanogaster* ektodermik (soğukkanlı) canlı olma özelliğini göstermektedir (Klug ve ark, 2019). *D. melanogaster*'in yaşam döngüsü Şekil 2.1' de gösterilmiştir.

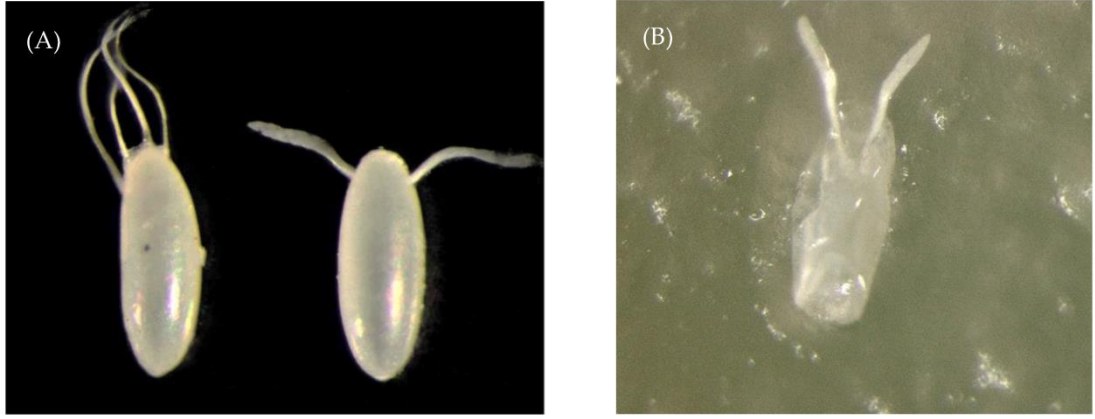


Şekil 2.1. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsü (Atlı, 2010).

2.5.3. *Drosophila melanogaster*'in yumurta özellikleri

D. melanogaster yumurtaları oval şekilli, yaklaşık 0,2 mm genişliğinde ve 0,5 mm uzunluğundadır. Yumurtalarında koryon zarı vardır. Bu zar yumurtayı korumaktadır (Lemos ve Van Gestel, 2009).

Yumurtada iki filament bulunmaktadır. Bunlar sırt bölgesinin ön ucunda yer alır. Görevi yumurtanın yumuşak besi ortamına batmasını engellemektir (Atlı, 2010). Ek olarak yumurtada mikropil adı verilen açıklık bulunmaktadır. Bu açıklık spermin yumurtaya ulaşmasını sağlamaktadır. *D. melanogaster* dişisi, tek seferde genellikle 5 adet yumurtalamaktadır. Bütün yaşamı boyunca ise genellikle 400 adet yumurta bırakabilmektedir (Ashburner, 1989). Dişi ve erkek *D. melanogaster* çiftleştikten hemen sonra besi yerine döllenmiş yumurtalar bırakılmaktadır. Bu yumurtalar optimum koşullarda 22-24 saat geçtikten sonra açılıp içinden larva çıkmaktadır (Graf ve van Schaik, 1992).

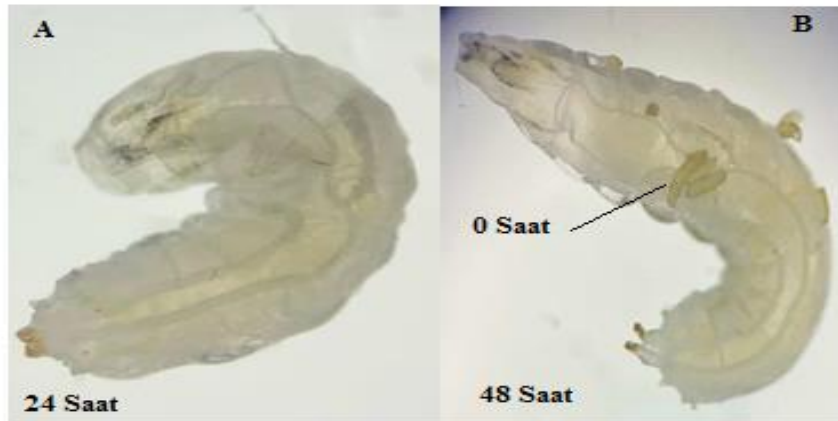


Şekil 2.2. *Drosophila melanogaster* yumurtaları (24 Saat) (Katarzyna, 2023).

D. melanogaster yumurtaları Şekil 2.2’de gösterilmiştir.

2.5.4. *Drosophila melanogaster* larvası

D. melanogaster larvaları döllenmiş yumurtadan genellikle 1 gün sonra çıkmaktadır. Çıkan larvalar besiyerinin üzerinde bulunmaktadır. Larva evresinde temel besin kaynağı besiyerinde bulunan bira mayası hücreleridir. Besin almalarını çengel şeklindeki ağız parçaları sağlar. *D. melanogaster* larva evresinde bir takım değişikliklere uğrar. Bu değişim larvanın birinci instar döneminden ikinci instar dönemine geçişini içerir. İkinci instar larva, 1 gün daha sonra, ikinci değişimi ile üçüncü instar döneme geçer. Larva döneminde büyümesi çok hızlıdır. Bu sayede larvalar hem besiyerinin içinde hem de kültür şişelerinin etrafında görülebilirler. *D. melanogaster* larvaları Şekil 2.3’te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. *Drosophila melanogaster* larvaları (A:2. Evre Larvası,B: 3. Evre ve 1. Evre Larvası).

2.5.5. *Drosophila melanogaster* pupası

Larvalar, üçüncü larva döneminin sonunda besiyerinden ayrılırlar. Bir sonraki gelişim evrelerini gerçekleştirmek için kültür şişesinin etrafına tırmanır ve pupalaşmaya hazır hale gelirler. Pupa evresi hareketsizdir ve beslenme görülmez. Bu evre 25 °C’ de 4-4,5 gün sürebilir (Demirsoy, 2003). *D. melanogaster* pupa evresi Şekil 2.4’te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. *Drosophila melanogaster* pupa evresi (72. Saat) .

2.5.6. *Drosophila melanogaster* ergini

D. melanogaster pupa evresinde ergin bireye dönüşebilmek için bir takım metamorfoz gerçekleşir. Dönüşüm 25 °C’de ortalama 4 günde tamamlanırken 20 °C’de 6 günde tamamlanmaktadır (Ashburner, 1989).

D. melanogaster’in erkekleri pupa evresini tamamladıktan kısa bir süre sonra eşeysel olarak fertil hale gelirler. Ancak dişilerin olgunluğa erişmesi 5-6 saat arasında değişir (Graff ve ark., 1992; Coşkun, 2006). *D. melanogaster* ergini Şekil 2.5’te gösterilmiştir.

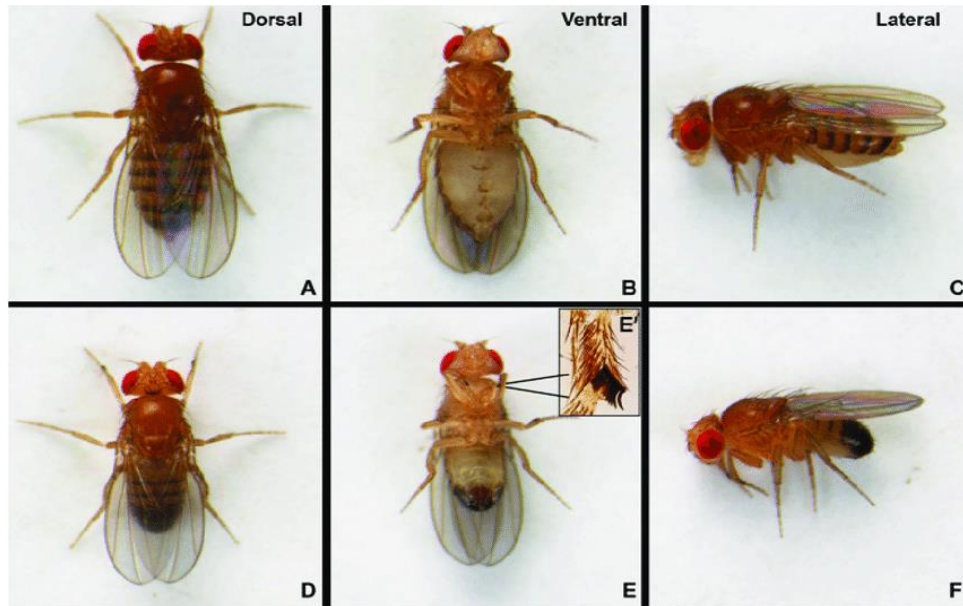


Şekil 2.5. *Drosophila melanogaster* ergini (10. Gün).

D. melanogaster erginlerinde erkek ve dişi ayrımı yapmak için farklı yöntemler kullanılır. Bunlar; eşey tarağı, abdomen şekli ve rengidir.

2.5.7. *Drosophila melanogaster* abdomen şekli ve rengi

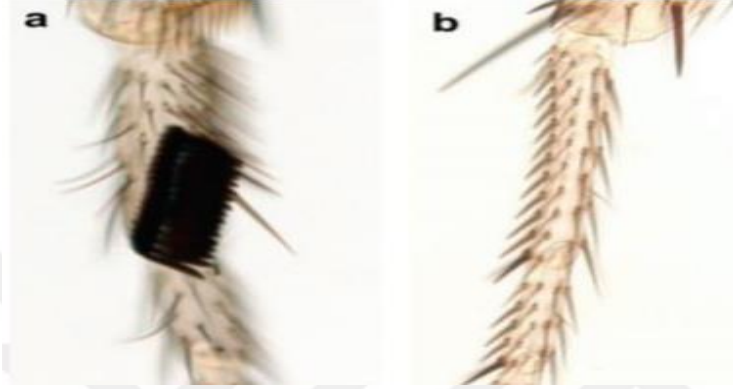
D. melanogaster dişilerinin karnında 7 adet abdomen bulunur. Erkeklerin karnında ise 5 adet abdomen bulunur. Aynı zamanda abdomenin son kısmı siyahtır. Dişiler abdomen segmenti açık ve koyu bantlaşma şeklindedir. Abdomen şekli ve rengine bakarak ayırma ergin bireyler için geçerli olan bir yöntemdir. Bunun nedeni pigmentasyonun ve abdomen şeklinin tam gelişme göstermemesidir. *D. melanogaster* abdomen şekli ve rengi Şekil 2.6’da gösterilmiştir



Şekil 2.6. *Drosophila melanogaster* erkek (D-E-F) ve dişi (A-B-C) bireyleri (Chaudhary ve ark., 2021).

2.5.8. *Drosophila melanogaster* eşey tarağı

Yetişkin *D. melanogaster* stereo mikroskop altında incelendiğinde; birinci çift yürüme bacaklarının Tarsus segmentinin bazal tarafında kalın ve siyah bir seri kıldan meydana gelmiş ‘‘eşey tarağı’’ (sex comb) adı verilen yapılara sahip olduğu gözlenmiştir. Dişi yetişkin sineklerde eşey tarağı bulunmaz. Deneysel çalışmalar için erkek ve dişi sinekleri ayırt ederken eşey tarağının kullanılması güvenilir olmaktadır (Beria,2002). *D. melanogaster* eşey tarağı Şekil 2.7’de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. *Drosophila melanogaster* erkek bireylerinde eşey tarağı (a:Erkek birey bacağı, b: Dişi birey bacağı) (Graze, 2007).

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Materyal

3.1.1. Test materyali

Bu çalışmada test maddesi olarak Loratadin etken maddesi kullanılmıştır. Loratadinin özellikleri aşağıda sunulmuştur.

Kimyasal Adı: Etil-4-(8-kloro-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]siklohepta[1,2b] piridin-11-ylidene)-1-piperidinkarboksilat.

Katalog no: 79794-75-5

Molekül Ağırlığı: 382,883 g/mol

Saflık düzeyi: >%98

Erime Sıcaklığı: 134-136 °C

Kaynama Sıcaklığı: 531.3 °C

Kapalı Formülü: C₂₂H₂₃ClN₂O₂

3.1.2. *Drosophila melanogaster*

Çalışmamızda LOR etken maddesi için model organizma olarak *D. melanogaster*'in yabanıl tipi (wild) kullanılmıştır. *D. melanogaster*'in yaşam döngüsü kısa ve dört evreden oluşmaktadır. Bunlar sırasıyla yumurta, larva, pupa ve ergindir. Tam metamorfoz geçiren böcek türüdür (Keser, 2010).

3.2. Metod

3.2.1. Deney koşulları

Deneylerde kullanılan kültürler, 50 ml besi yeri içeren kültür şişeleri içerisinde 25±1 °C sıcaklık ve %40-60 bağıl nem ve karanlık ortama sahip inkübatörde tutulmuştur. Çalışmalar sırasında yalnızca seçme, aktarma, larva toplama ve işlemleri aydınlık ortamda yapılmıştır.

3.2.2. Besiyeri hazırlama

Drosophila melanogaster besiyerinin içeriği ve miktarları Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Besiyerinde kullanılan maddeler ve miktarları.

Kullanılan madde	Miktar
Mısır unu	104 g
Şeker	94 g
Bira mayası	9 g
Agar agar	6 g
Distile su	1020 mL
Asit karışımı	6 mL (Ortofosforik asit 7,8 mL + Propiyonik asit 8,36 mL + 1081 mL Distiler su)

Mısır unu, toz şeker ve bira mayası belirtilen miktarlarda tartılarak üzerine 500 ml distile su ilave edilir ve iyice karıştırılarak pişirilir. Kalan 520 distile su içine agar konulur ve eriyinceye kadar kaynatılır. Daha sonra kaynamakta olan mısır unlu karışımın üzerine agarlı su yavaş yavaş dökülür. Homojen hale gelen karışım biraz soğutulduktan sonra ve üzerine asit karışımı ilave edilir. Hazırlanan besiyeri sıcakken steril kültür şişelerine 2-3 cm yükseklik olacak kadar dökülür ve şişelerin üzerine kurutma kağıdı konularak 1 gün bekletilir. Daha sonra şişelerin ağzı tıpa ile kapatılır. Kullanılincaya kadar serin ve temiz yerde saklanır.

3.2.3. Bayıltma işlemi (Eterizasyon)

Bayıltma işlemi için sinekler kültür şişesinden 250 ml steril boş şişeye aktarılır. Boş şişeye aktarma yaparken dikkatli ve hızlı olunmalıdır. Aynı zamanda bayıltma işlemi sırasında sinekler doğrudan etere maruz kalmamalıdır. Kültür şişenin ağzı, bayıltma şişesinin ağzı üzerine getirilir. Kültür şişesinde bulunan sineklerin boş şişeye aktarılması sağlanır. Daha sonra şişe birkaç damla eter damlatılmış pamuk tıpa ile kapatılır. Yaklaşık 1-2 dakika sonra sinekler bayılacaktır. Bu işlemler sırasında kültür tüpü hafifçe yere vurularak sineklerin tabana toplanması ve böylelikle sineklerin kaçması önlenir.

3.2.4. Ergin bireylerin toplanması

250 ml'lik kültür şişelerinde dişi ve erkek sinekler kullanılarak çaprazlamalar yapılarak ön stoklar oluşturulur. Bu işlem için, pupa evresinden çıkan aynı yaşta (1-3

günlük) çiftleşmemiş 100 adet dişi ve erkek sinek kullanılır. Çalışmamızda bulunan deney grubu ve kontrol grubu için beş saatte bir üç gün boyunca dişi ve erkek sinekler ayrı ayrı toplanmıştır. Daha sonra toplanan sinekler standart besi yeri içeren ayrı kültür şişelerinde muhafaza edilmiştir.

3.2.5. Loratadin için eşik değer tespiti

Bu amaçla Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün sivrisinekler için yapılan duyarlılık deneylerinde Busvine ve Nash (1953) tarafından geliştirilen metod deney şartları uygulanmıştır.

Öncelikle 10 mg loratadin etken maddesi 1 mL DMSO içerisinde çözdürülmüştür. Daha sonra 50 ml olan besiyerlerine 12,5 µg/mL, 25 µg/mL, 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozlarından 1 mL hacimde loratadin eklenmiştir. 24 saat bekledikten sonra ölen ve canlı kalan birey sayıları not edilmiş ve ölüm yüzdeleri hesaplanmıştır.

3.2.6. Metamorfoz süresinin belirlenmesi

Bu uygulamada, besiyerlerine belirlenen dozlarda (25 µg/mL, 50 µg/mL, 100 µg/mL) loratadin etken maddesi ilave edilmiştir. Kontrol grubu için DMSO kullanılmıştır. Deney ve kontrol grupları olarak belirlediğimiz kültür şişelerine 20 dişi ve 20 erkek sinek ilave edilmiştir. Bu şişeler her gün kontrol edilerek, yumurta, larva, pupa ve erginlerin ilk olarak ortaya çıktıkları gün kaydedilmiştir. F₁ nesline ait metamorfoz süreleri kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılmıştır. F₁ neslinden elde edilen ergin bireyler ise kimyasal madde içermeyen besiyerlerine aktarılarak F₂ nesli elde edilmiştir ve gözlemler F₂ neslinde de kaydedilmiştir.

3.2.7. Larvalar üzerine yapılan uygulama

Deneyin bu aşamasında ilk olarak aynı yaşta olan larvalar elde edilmiştir. Bunun için 20 erkek ve 20 dişi birey besiyerlerine aktararak çaprazlama yapılmıştır. Bu bireyler en az bir gün aynı ortamda bırakılarak döllenme ve embriyogenezin gerçekleşmesi sağlanmıştır. Daha sonra sinekler yeni bir besin ortamına alınarak sekiz saat boyunca yumurta bırakmaları sağlanmıştır. Bu yumurtalardan gelişen aynı larval evredeki bireylerden hem deney hem de kontrol grubu olmak üzere, 50'şer tane larva besiyerlerine aktarılmıştır. Şişeler günde iki defa kontrol edilerek, larvaların kaçının erginleşebildiği, pupalaşmayan larva, ergin hale geçemeyen pupa ve gelişimini tamamlayamayan sinekler sayılmıştır. Erginleşen sinekler ise stereo mikroskop

altında fenotipleri incelenerek not edilip şişeden uzaklaştırılmıştır. Larva gelişimi F₂ neslinde de gözlenmiştir. Bu işlemler 3 tekrarlı yapılmıştır.

3.2.8. Ergin sineklerde anomalilerin belirlenmesi

Bu çalışmada, deney gruları için 50 ml hazır besiyerinin üzerine 1 mL belirlenen konsantrasyonlardaki loratadin etken maddesi ilave edilir. Daha sonra deney ve kontrol grubu olarak belirlediğimiz şişelere 10'ar adet erkek ve dişi sinek konulur. Şişelerde pupa evresi görüldükten sonra konulan sinekler besi yerinden uzaklaştırılır. F₁ nesline ait yetişkin sinekler, ilk yetişkin bireyin gözlendiği andan itibaren 8 gün boyunca stereo mikroskobu kullanılarak, dişi ve erkek sinek olarak morfolojileri incelenir ve gözlenen anomaliler not edilir.

Deneyin diğer aşamasında, madde etkisinin gelecek kuşaklarda etki edip etmediğini gözlemlemek için F₂ nesline ait incelemeler yapılmıştır. F₁ neslinde loratadin etken maddesine maruz kalmış sinekler, F₁ neslindeki dozlara bağlı kalınarak, loratadin içermeyen standart besiyerine aktarılmıştır. Daha sonra şişeden rastgele 10 dişi ve 10 erkek sinek seçilerek çaprazlama işlemi yapılmıştır. Gözlem aşamasında F₁ neslinde yapılan işlemlerin aynısı tekrar edilmiştir.

3.2.9. Davranışsal toksisite testi

3.2.9.1. Larva hareketi

Bu test için üç günlük larvalar kullanılmıştır. *Drosophila melanogaster* hazır besiyeri (*Drosophila* instant medium)'nden 4,5 gram tartılarak kültür şişesine konulur ve üzerine loratadin etken maddesinin belirlenen dozlarından 9 mL ilave edilir. Larvalar besiyerine aktarılır. Larvalar 24 saat loratidine maruz bırakılır.

Larva hareketlerinin ölçümü için, besi yerinden alınan larvalar %2'lik agarla kaplanmış petrilere alınır. Petrinin ortasına konulan bir adet larvanın bir dakika süresince yol aldığı mesafe milimetrik kâğıt ile ölçülür. Her konsantrasyonda 30 larva hareketine bakılmıştır.

3.2.9.2. Negatif jeotaksis

Dikey boş bir cam şişeye 20 sinek aktarılır. Şişe hafifçe vurularak sinekler şişenin tabanına inmesi sağlanır. Tabana inen sineklerin 10 saniyede 10 cm yüksekliği geçen bireylerin sayısı kaydedilir.

3.2.9.3. Pupa pozisyon ölçümü

Larvaların pupa olarak yaşamaya devam etmesi için pupa bölgesi tercihi önemlidir. Bunun için larvaların besin yüzeyinden pupa bölgesine kadar kat ettiği mesafe ölçülmüştür. Daha sonra aynı mesafeye sahip olan pupalar sayılarak not edilmiştir.

3.2.10. Eşey oranının belirlenmesi

Araştırmanın son aşamasında loratadin etken maddesinin eşey oranına etkisini gözlemlemek için, sineklerin çaprazlanmasından sonra her iki nesilde elde edilen erkek ve dişiler ayı ayrı kaydedilmiştir. Veriler değerlendirilerek eşey oranında değişim olup olmadığı incelenmiştir.

3.2.11. İstatistiksel analizler

Larva hareketi, pupa oluşturma, pupadan çıkış başarısı, negatif jeotaksis, pupa pozisyon ölçümü SPSS programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Eşey oranları ve pupa pozisyon ölçümü khi-kare testi ile değerlendirilmiştir. Pupa oluşturma, pupadan çıkış başarısı ve negatif jeotaksis One Way ANOVA (Kruskal-Wallis) testi ile değerlendirilmiştir. Larva hareketi One-Way ANOVA (Dunnet) testi ile değerlendirilmiştir.



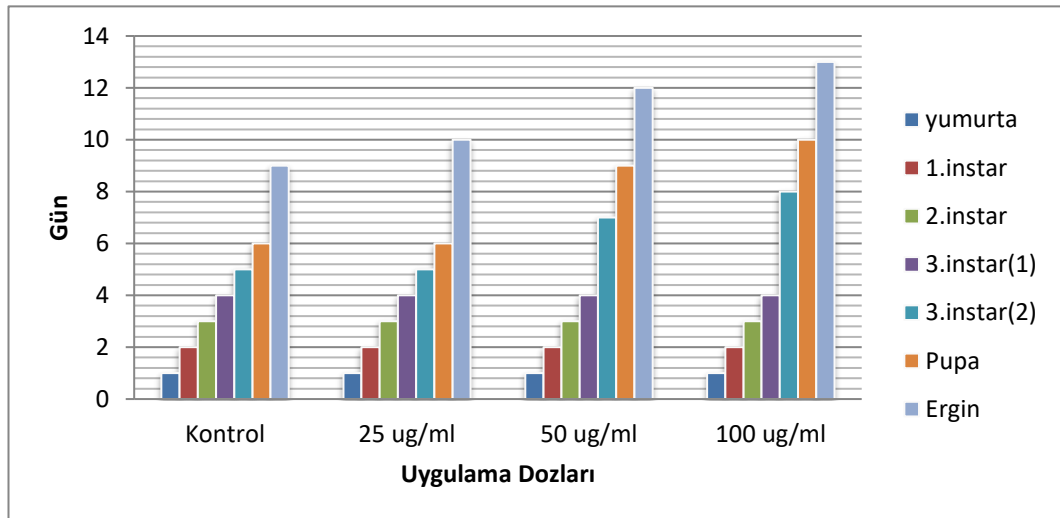
4. BULGULAR

4.1. Loratadinin *Drosophila melanogaster* Metamorfoz Süresi Üzerine Etkisi

Drosophila melanogaster'in hayat döngüsündeki tüm evreler gözlenmiştir. F₁ neslinin kontrol grubu ve 25 µg/mL doz uygulanan sineklerin normal yaşam döngülerine devam ettikleri görülmüştür. 50 µg/mL doz uygulanan sineklerin 3. instarın 2. evresine geçişi iki gün, pupaya geçişi bir gün geciktiği gözlenmiştir. 100 µg/mL doz uygulanan sineklerde ise 3. instarın 2. evresine geçiş üç gün, pupaya geçiş bir gün gecikmiştir (Tablo 4.1, Şekil 4.1).

Tablo 4.1. F₁ neslinde metamorfoz süreleri.

Gruplar (µg/mL)	Yumurta	1. İnstar	2. İnstar	3. İnstar (1. Evre)	3. İnstar (2. Evre)	Pupa	Ergin
Kontrol	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	9.gün
25	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	10.gün
50	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	7.gün	9.gün	12.gün
100	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	8.gün	10.gün	13.gün

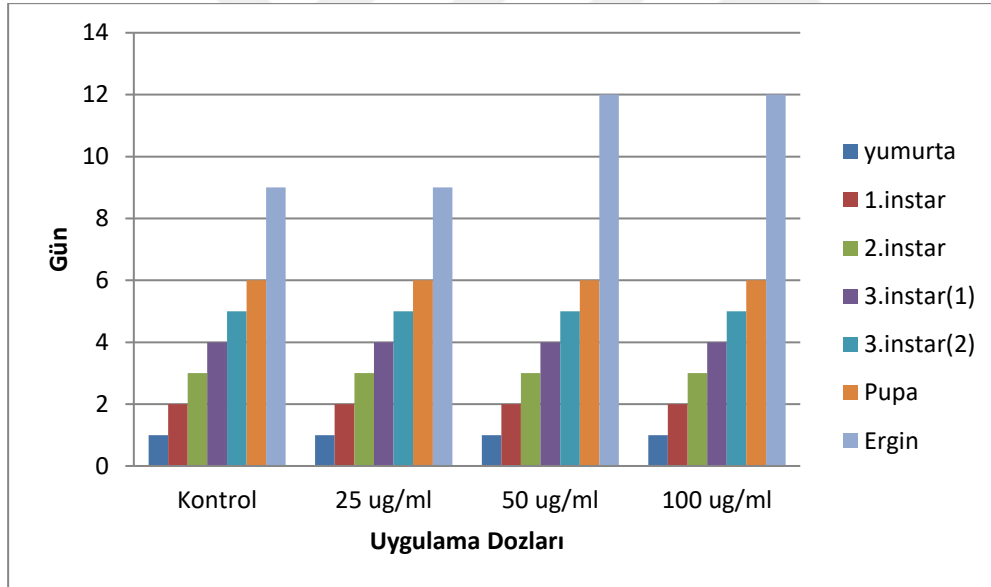


Şekil 4.1. F₁ neslinde metamorfoz süresi.

F₂ neslinin kontrol grubu ve 25 µg/mL doz uygulanan sineklerin F₁'de olduğu gibi normal yaşam döngülerine devam ettikleri görülmüştür. 50 µg/mL ve 100 µg/mL doz uygulanan sineklerin ergin evreye geçiş süresi üç gün gecikmiştir (Tablo 4.2, Şekil 4.2).

Tablo 4.2. F₂ neslinde metamorfoz süresi.

Gruplar (µg/mL)	Yumurta	1. İnstar	2. İnstar	3. İnstar (1.Evre)	3. İnstar (2. Evre)	Pupa	Ergin
Kontrol	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	9.gün
25	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	9.gün
50	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	12.gün
100	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün	6.gün	12.gün



Şekil 4.2. F₂ neslinde metamorfoz süresi.

4.2. Loratadinin *Drosophila melanogaster* Gelişimi Üzerine Etkisi

Loratadin etken maddesi içeren besiyerlerine bırakılan *Drosophila melanogaster*'in yumurtalarından çıkan larvalardan oluşan sineklere, loratadinin, toplam etkisine bakıldığında, F₁'de 25 µg/mL dozunda madde uygulanan sineklerin anormal birey sayısı kontrol grubuna göre artmış, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar

gözlenmiştir. F₂ neslinde ise sadece 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 4.3). Loratadinli ortamda gelişmeye bırakılan *Drosophila melanogaster* larvalarından gelişen sineklerde çeşitli morfolojik anormallikler gözlenmiştir. Bunlar kıvrık kanatlılık, püskül kanatlılık, mızrak kanatlılık ile birlikte kanat körelmesi şeklindeki fenotipik bozukluklardır.

Tablo 4.3. *Drosophila melanogaster*'in F₁ ve F₂ neslinde morfolojik olarak gözlenen toplam anormallik oranları.

Nesil	Doz (µg/mL)	Toplam birey sayısı	Normal birey sayısı	Anormal birey sayısı	Anormal birey yüzdesi
F ₁	Kontrol	501	501	0	0
	25	426	416	10	2,35
	50	455	421	34	7,47*
	100	491	466	25	5,09*
F ₂	Kontrol	414	414	0	0
	25	308	307	1	0,33
	50	303	298	5	1,65
	100	424	391	33	7,78*

* Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (P<0,05).

4.2.1. Loratadinin dişi bireyler üzerindeki morfolojik etkisi

Etken madde içeren besiyerlerine bırakılan *Drosophila melanogaster*'in yumurtalarından çıkan larvalardan gelişen sineklerde çeşitli morfolojik anormallikler gözlenmiştir. Bunlar kıvrık kanatlılık, püskül kanatlılık, mızrak kanatlılık ile birlikte kanat körelmesi şeklindeki fenotipik bozukluklardır. Genel olarak F₁ ve F₂ neslinde bütün deney gruplarının anormal birey yüzdesi artmıştır.

Dişilerin F₁ neslinde, kontrol grubunda herhangi bir anormal birey gelişimi gözlenmezken, 25 µg/mL dozunda madde uygulanan sineklerin anormal birey sayısı kontrol grubuna göre artmış olmasına karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 4.4).

F₂ neslinde de F₁ neslinde olduğu gibi kontrol grubunda herhangi bir anormal birey gelişimi gözlenmemiştir. 25 µg/mL ve 50 µg/mL dozlarında madde uygulanan

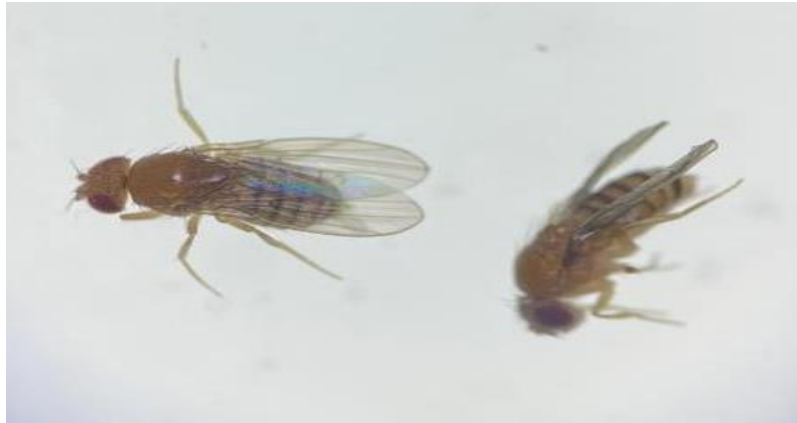
sineklerin anormal birey sayısı kontrol grubuna göre artsa da, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Dişi bireylerin F₁ ve F₂ neslinde gözlenen morfolojik anormallik oranları.

Nesil	Doz (µg/mL)	Toplam birey sayısı	Normal birey sayısı	Anormal birey sayısı	Anormal birey yüzdesi
F ₁	Kontrol	240	240	0	0
	25	218	213	5	2,29
	50	220	201	19	8,64*
	100	254	229	25	9,84*
F ₂	Kontrol	212	212	0	0
	25	187	186	1	0,54
	50	153	151	2	1,31
	100	236	218	18	7,63*

* Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (P<0,05).

Dişi bireylerin F₁ neslinde gözlenen mızrak kanat tipi morfolojik kanat anormalliği Şekil 4.3'te, F₂ neslinde gözlenen yapışık kanat tipi morfolojik kanat anormalliği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Dişi bireyin F₁ neslinde gözlenen mızrak kanat tipi kanat anormalliği.



Şekil 4.4. Dişi bireyin F₂ neslinde gözlenen yapışık kanat tipi kanat anormalliği.

4.2.2. Loratadinin erkek bireyler üzerindeki morfolojik etkisi

Etken madde içeren besiyerlerine bırakılan *Drosophila melanogaster*'in yumurtalarından çıkan larvalardan gelişen erkek sineklerde de dişilerle aynı tipte morfolojik anormallikler gözlenmiştir. Yine dişilerle benzer şekilde genel olarak F₁ ve F₂ neslinde bütün deney gruplarının anormal birey yüzdesi artmıştır.

Erkeklerin F₁ neslinde dişilerle benzer sonuçlar gözlenmiştir. Kontrol grubunda herhangi bir anormal birey gelişimi gözlenmezken, 25 µg/mL dozunda madde uygulanan sineklerin anormal birey sayısı kontrol grubuna göre artmış olmasına

karşın bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Erkek sineklerin F₂ neslinde de F₁ neslinden farklı olarak kontrol grubunun yanında 25 µg/mL uygulama dozunda da herhangi bir anormal birey gelişimi gözlenmemiştir. 50 µg/mL dozlarında madde uygulanan sineklerin anormal birey sayısı kontrol grubuna göre artsa da, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 100 µg/mL dozundaki ortamda gelişen sineklerin anormal birey sayısında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artışlar gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Erkek bireylerin F₁ ve F₂ neslinde gözlene morfolojik anormallik oranları.

Nesil	Doz (µg/mL)	Toplam birey sayısı	Normal birey sayısı	Anormal birey sayısı	Anormal birey yüzdesi
F ₁	Kontrol	261	261	0	0
	25	208	203	5	2,40
	50	235	220	15	6,38*
	100	255	226	29	11,37*
F ₂	Kontrol	202	202	0	0
	25	122	122	0	0
	50	155	152	3	1,94
	100	221	206	15	6,79*

* Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (P<0,05).

Erkek bireylerin F₁ neslinde gözlenen mızrak, kıvrık tipi morfolojik kanat anormalliği Şekil 4.5'te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Erkek bireyin F₁ neslinde gözlenen kanat anormallikleri A) Sağ kanat mızrak B) Sol kanat kıvrık

Farklı dozlarda loratadin bulunan ortama bırakılan *D. Melanogaster*'lerin yumurtalarından gelişen F₁ sinekleri ile yine bu sineklerden normal ortamlarda üretilen F₂ sineklerinde, her bir uygulama gruplarında morfolojik anormallik bakımından erkek ve dişi birey açısından herhangi bir anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Aynı şekilde, toplam uygulama dozlarında da eşey bakımından morfolojik anormallik bakımından herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. F₁ ve F₂ neslinde eşeye göre morfolojik anormallik oranları.

Nesil	Eşey durumu	Toplam birey sayısı	Anormal birey sayısı	Anormal birey yüzdesi
F ₁	Erkek	698	49	7,02
	Dişi	692	49	7,08
F ₂	Erkek	498	18	3,62
	Dişi	576	21	3,65

4.2.3. Loratadinin larvadan pupaya geçiş oranları üzerine etkisi

Larvadan pupaya geçiş oranları incelendiğinde kontrol grubu ve 25 µg/mL doz uygulanan larvaların yüzde %100'ünün pupa oluşturabildiği, 50 µg/mL uygulanan larvaların %94'ünün, 100 µg/mL doz uygulanan larvaların ise %86'sının pupa oluşturabildiği gözlemlenmiştir. 50 µg/mL ve 100 µg/mL doz uygulanan larvaların kontrol grubuna göre pupa oluşturma başarısı azalsada, bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Larvadan pupaya geçiş oranları.

Doz (µg/mL)	Larva sayısı	Pupa sayısı	Pupaya geçiş oranı (%)
Kontrol	50	50	100,00
25	50	50	100,00
50	50	47	94,00
100	50	43	86,00

4.2.4. Loratadinin pupadan ergin bireye geçiş oranları üzerine etkisi

Pupadan ergine geçiş oranları incelendiğinde kontrol grubuna kıyasla deney gruplarının hepsinde ergin sayılarında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ancak

azalışlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.8). Pupadan ergin bireye geçiş en fazla kontrol grubunda gözlenirken, en düşük oran 100 µg/mL doz uygulamasında gözlenmiştir.

Tablo 4.8. Pupadan ergine geçiş oranları.

Doz (µg/mL)	Pupa sayısı	Ergin sayısı	Ergin bireye geçiş oranı (%)
Kontrol	50	48	96,00
25	50	47	94,00
50	47	44	93,62
100	43	39	90,70

4.2.5. Loratadinin *D. melanogaster* eşey oranına etkisi

Loratadinin *D. melanogaster* eşey oranına etkisi incelendiğinde deney gruplarından sadece 25 µg/mL doz uygulamasında anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 4.9). Bu uygulama grubunda dişi bireylerin sayısı erkek bireylerin sayısına kıyasla daha fazladır. Diğer gruplarda ise herhangi bir farklılık yoktur.

Tablo 4.9. Loratadinin eşey oranı üzerine etkisi.

Doz (µg/mL)	Toplam birey sayısı	Eşey durumu			
		Dişi	%	Erkek	%
Kontrol	913	452	49,51	461	50,49
25	735	405	55,10*	330	44,90*
50	763	373	48,89	390	51,11
100	966	490	50,73	476	49,27

* Erkek ve dişi oranları arasında anlamlı fark vardır (P<0,05)

4.3. Loratadinin *Drosophila melanogaster* Davranışı Üzerine Etkisi

4.3.1. Loratadinin larva hareketi üzerine etkisi

Larva hareketi ölçümü incelendiğinde 25 µg/mL ve 50 µg/mL dozlarında loratadin uygulaması kontrol grubuna kıyasla larva hareketinde yavaşlamaya neden olsa da bu yavaşlama istatistiksel olarak anlamlı bir yavaşlama değildir. 100 µg/mL'lik uygulama dozu ise kontrol grubuna kıyasla larva hareketinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Larva hareket mesafesindeki oranları.

Doz ($\mu\text{g/mL}$)	Larva sayısı	Alınan mesafe (cm) $\pm$ SH
Kontrol	30	4,33 $\pm$ 1,72
25	30	3,23 $\pm$ 1,95
50	30	3,05 $\pm$ 0,86
100	30	2,36 $\pm$ 0,57*

* Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($P < 0,05$).

4.3.2. Loratadinin negatif jeotaksis üzerine etkisi

Negatif jeotaksis deneyi sonucunda 20 sinekten 10 sn'de 10 cm'lik yüksekliği aşan sineklerin sayısını incelenmiş ve LOR dozlarına maruz bırakılan larvaların erginlerinde kontrol grubuna kıyasla uçuş hareketleri bakımından bir azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Loratadin uygulanan sineklerden 10 cm yüksekliği geçen birey sayısı ve oranları.

Doz ($\mu\text{g/mL}$)	Toplam birey sayısı	10 cm yüksekliği geçen	
		Birey sayısı	Oranı (%)
Kontrol	20	15	75
25	20	14	70
50	20	12	60
100	20	10	50

4.3.3. Loratadinin pupa pozisyonu üzerine etkisi

Pupa pozisyon ölçümü sonuçlarına göre kontrol grubu ile 25 $\mu\text{g/mL}$ dozu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. 50 $\mu\text{g/mL}$ ve 100 $\mu\text{g/mL}$ dozları ile kontrol grubunu kıyasladığımızda ise en yüksek bölge olan D bölgesinde pupa oluşturmadıkları ve daha çok besin yüzeyine yakın yerlerde pupa oluşturdıkları gözlemlenmiştir. Bu iki doz ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Pupa oluşum yüksekliği ve oranı.

Doz (µg/mL)	Toplam birey sayısı	Pupa oluşum bölgesi+	Bölge Pupa	
			Sayısı	Oranı
Kontrol	534	A	200	37,45
		B	223	41,76
		C	106	19,85
		D	5	0,94
25	576	A	254	44,10
		B	236	40,97
		C	85	14,76
		D	1	0,17
50*	318	A	213	66,98
		B	91	28,62
		C	14	4,40
		D	0	0,00
100*	430	A	139	32,32
		B	237	55,12
		C	54	12,56
		D	0	0,00

* Kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($P<0,05$). + A bölgesi: 0,5-3,5 cm; B bölgesi: 4,0-7,5 cm; C bölgesi: 8,0-10,5 cm; D bölgesi: 11,0-12,0 cm

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, alerjik reaksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan loratadin (LOR) etken maddesinin *Drosophila melanogaster* gelişimi ve davranışı üzerine etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. LOR'in gelişim üzerine etkisini gözlemlemek için kontrol grubu ile deney grupları arasında metamorfoz süreleri ve stereo mikroskop altında morfolojileri incelenmiştir. Aynı zamanda larvalar LOR etken maddesine maruz bırakılarak larvaların pupalaşma oranları, pupaların ergin hale geçme oranları ve sineklerin gelişimini tamamlayıp tamamlayamadıklarına bakılmıştır. LOR'in davranış üzerine etkisini gözlemlemek için ise larva hareketi incelenmiştir. Aynı zamanda negatif jeotaksis ve pupa pozisyon ölçümü uygulamaları yapılarak parametlerin birbirleri ile olan ilişkileri değerlendirilmiştir.

Farmosötik bileşikler ilaç ve etken maddelerin genel adıdır. Bu bileşikler birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan raporlar kozmetik, farmasötik bileşikler gibi birçok maddenin organizma üzerinde perinatal ölüm, üreme sisteminde bozukluklar, çeşitli anormallikler meydana getirebileceğini ortaya koymaktadır (Balcı ve ark., 2010). Loratadin bu etken maddelerin arasında yer alır ve antihistaminik ilaç etken maddesi olarak da bilinmektedir.

Herhangi bir etkenin canlılar üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılmasında *Drosophila melanogaster* sıklıkla tercih edilen bir model organizmadır ve buradan elde edilen sonuçlar diğer canlılar üzerine uyarlanabilir. *Drosophila melanogaster*, üretimi kolay olan, çok fazla sayıda yavru veren, yaşam döngüsü kısa olan ve araştırılacak etkenin etkisinin olup olmadığının kolay gözlenebilmesini sağlayan bir canlıdır (Güneş, 2016). Bu nedenlerden dolayı bu araştırmada da *Drosophila melanogaster*'i tercih edilmiştir.

İnsan başta olmak üzere genel anlamda da canlıların maruz kaldığı etkenlerin canlılar üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının anlaşılmasında çeşitli araştırma yöntemleri kullanılır. Burada genel olarak maruziyet şekli dikkate alınarak bu yöntemler belirlenir. Ancak seçilen hücre hatları ya da model organizma türüne göre de farklı yöntemler kullanılabilir. Canlı vücuduna farklı şekilde nüfuz edebilen maddeler için, nüfuz etme şeklinden farklı olarak beslenme şeklinde de uygulamalar

yapılabilir. Yapılan çalışmalarda, bu maddelerin organizmanın gelişim evrelerine etkisinin olup olmadığı da araştırma konularındandır. Aynı zamanda uzun süreli maruz kalınan etkenlerle çalışılırken kronik uygulamalar da yapılır. Diğer yandan, çalışmalarla bu maddelerin nesiller boyu etkilerinin olup olmadığı da araştırma konularındandır. Yapılan bu çalışmada da, kullanımı ile insan vücuduna nüfuz eden, kişiye bağlı olarak uzun süreli kullanımı söz konusu olan, antihistaminik ilaç etken maddesi loratadinin *Drosophila melanogaster*'in besin ortamı vasıtasıyla maruziyeti sağlanarak F₁ ve F₂ nesillerinde gelişim süreçleri ve davranışları üzerine etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Literatürde loratadin etken maddesi ile *Drosophila melanogaster* üzerinde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Aynı zamanda karsinojenite ve genotoksisite bilgilerini içeren yeterli çalışma da bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar çoğunlukla ilaç piyasaya sürülürken yapılan araştırmalarla sınırlı kalmış çalışmalardır (NIH, 2023; FDA, 2023). Raporlar incelendiğinde, LOR'in ratlarda UDS ve Ames testi, farelerde *in vivo* MN testleri ve insan periferik lenfositlerinde *in vitro* kromozom anormallik (KA) testleri ile herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırıldığı görülmektedir. Araştırma sonucunda ise herhangi bir olumsuz etkinin olmadığı rapor edilmiştir (NIH, 2023; FDA, 2023). Bu çalışmalarda LOR'in dozlarıyla ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir. Fare lenfoma testi ile yapılan bir çalışmada 10 µM'lık konsantrasyonun pozitif sonuç verdiği, Çin hamster hücrelerinde yapılan gen mutasyonu testinde ise negatif sonuç verdiği belirtilmiştir. Fare ve ratlarda karaciğer tümörlerinde yapılan uzun dönem karsinojenite çalışmalarda ise günde kg başına 10, 25 ve 40 mg dozlar kullanılmış ve ilacın karsinojenik etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (NIH, 2023). Bizim çalışmamızda LOR'in özellikle 50 ve 100 µg/mL'lik dozlarında *Drosophila melanogaster* gelişimini olumsuz yönde etkilediği, kanat yapılarında morfolojik anormalliklere neden olduğu görülmüştür. Gözlenen bu anormalliklerde eşey bakımından ise herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu sonuçlar LOR'in *Drosophila melanogaster* üzerinde toksik/genotoksik etkisinin olabileceğini gösterirken, bu etki bakımından eşeyler arasında farklılığın olmadığını, erkek ya da dişi bireylerin aynı oranda etkilendiğini göstermektedir.

Organ veya hücre büyümeleri çeşitli sinyal transdüksiyonu ile gerçekleşirken genler, hormon, besin, metabolizma ve diğer birçok çevresel faktörler ile ilişki içerisindedir (Nijhout, 2003). Çalışmamızda LOR etken maddesi besin yolu ile *D. melanogaster*'e

verilmiştir. Sonuçları incelendiğinde F₁ neslinde metamorfoz sürecindeki gecikme 50 ve 100 µg/mL’lik dozlarda 3. instar, 2. evreden itibaren gözlenmeye başlarken 25 µg/mL dozda sadece ergin forma geçiş sürecinde gözlenmiştir. F₂ neslinde ise sadece 50 ve 100 µg/mL’lik dozlarda ve ergin forma geçiş sürecinde değişiklik görülmektedir. Metamorfoz sürecindeki bu gecikmeler nedeniyle, LOR’in gelişimsel genler ya da bu genlerin işleyişi üzerindeki birtakım etkileri nedeni ile gelişimlerini olumsuz yönde etkilemiş olabileceği düşünülmektedir. F₂ neslindeki etkinin F₁ nesline göre daha az olmasının nedeni, deney sürecinde, LOR etken maddesine ebeveynlerin maruz kalması ve bu nedenle F₁ neslinin bu etkene daha fazla maruz kalması, F₂ neslinin doğrudan etken madde ile maruziyet yaşamaması gösterilebilir. Keser (2010), benzer bir yöntemle yaptığı çalışmada asetil salisilik asit ve asetaldehitin *Drosophila melanogaster*’in F₂ neslinde F₁’e göre metamorfoz sürecinde gecikmenin daha az olduğunu açıklamışlardır. Bunun nedeni olarak, asetilsalisilik asitin toksik etkisi F₂ neslinde devam etmediğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda, sadece asetaldehit uygulanan bireylerin F₂ neslinde de metamorfoz süresinin geciktiğini tespit etmişlerdir. Bu gecikmenin nedeni olarak asetaldehitin genlerin işleyişi üzerinde olumsuz etkiye neden olduğunu açıklamışlardır. Benzer şekilde Tamtürk (2019), yapmış olduğu çalışma resveratrolün *D. melanogaster* gelişimi üzerine olumsuz etki ederek pupalaşmayı geciktirdiğini tespit etmiştir. Bunun nedeni olarak da etken maddenin çevresel östrojen gibi davranıp ekziton hormonu miktarını azaltmış olabileceğini açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da pupulaşmanın gecikmesi LOR’in ekzitol hormonu miktarını azaltıp, gelişim üzerine olumsuz etki etmesinden dolayı olabilir. Antidepresan ilaçlarla yapılan bir başka çalışmada sadece belirli dozlarda etki gösteren sertralin, larvaların pupaya geçiş süresini uzattığını tespit etmişlerdir (Orhan, 2013). Uygulanan maddenin larva gövdesi içinde yer alan imajinal diskleri olumsuz etkileyerek çeşitli morfolojik ve fizyolojik bozukluğa neden olmasından dolayı bu geçişi uzattığını açıklamışlardır. Aynı zamanda çeşitli antidepresan etken madde uygulamaları *D. melanogaster*’de serotonin hormonu üretimini uyarmış olabileceğini, bunun sonucunda gelişimsel gecikmeye neden olabileceğini açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da gözlenen gecikmenin hem LOR etken maddesinin imajinal disklere olumsuz etki etmesinden hem de serotonin seviyesini artırmasından dolayı olabilir.

Literatürde, farklı canlı gruplarında, antihistaminik ilaç etken maddelerinin davranış üzerine etkisinin olup olmadığının araştırıldığı birkaç davranışsal toksisite çalışması yer almaktadır. Bu çalışmalarda bizim araştırmamızdakilerden farklı sonuçlar elde edenler olduğu gibi benzer sonuçlar elde edenler de vardır. Yanai ve arkadaşları (1999), genç erkek gönüllülerde histamin H1 reseptör doluluğu ve antihistaminik uygulamasından sonra doksepin (H1 antagonisti) incelenmiştir. Aynı zamanda H1 reseptörü nakavt edilmiş farelerin davranışları gözlemlenmiştir. Bu çalışma sonucunda farelerde antihistaminiklerin ciddi bir etki göstermediği ancak insanlarda birincil nesil antihistaminiklerin önerilen dozlarda alınmasından sonra bilişsel performansın bozulduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda özellikle hareketlerdeki yavaşlama genotoksik etkinin yanında sedasyon etkiden dolayı da olabilir. Zhdanov ve arkadaşları (2023), birinci nesil antihistaminik ilaç olan kloropiramin ve ikinci nesil ilaç olan loratadin ve setirizinin yetişkin zebra balığı davranışı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Üç ilaç da zebra balığı lokomotor aktivitesini önemli ölçüde değiştirmiş, kat edilen mesafeyi ve ortalama hızı artırdığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın aksine LOR etken maddesi *Drosophila melanogaster*'in özellikle yüksek dozlarda kat edilen mesafeyi ve ortalama hızını azaltmıştır.

Berninger ve arkadaşları (2011), antihistaminik ilaç olan difenhidraminin su organizmaları üzerine etkilerini incelemişlerdir. Özellikle hem akut mortalite hem de subkronik üreme çalışmalarından elde edilen sonuçlar, model sucuk omurgasız olan *Daphnia magna*'nın difenhidramine balık modelinden daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak da ilacın *D. magna* üzerinde toksisite gösterebileceğini açıklamışlardır. Benzer şekilde mohammed ve arkadaşları (2012), difenhidraminin civcivler üzerinde nörodavranışsal belirtilerini incelemişlerdir. Enjeksiyondan sonraki bir saat içinde civcivlerde zıplama, tüm vücut titremesi ve ataksi görüldüğünü, genel lokomotor davranışlarında azalma olduğunu, bazı dozlarda tonik hareketsizlik sürelerinin önemli ölçüde arttığını ve tüm beyin kolinesteraz aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla azaldığını belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak da difenhidraminin civcivlerde merkezi sinir sistemini depresyona sokmasından kaynaklı olabileceğini açıklamışlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da LOR etken maddesinin *Drosophila melanogaster* hareketinde

azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bunun nedeni, etken maddenin merkezi sinir sistemini depresyona sokmasından ve sedasyon etki yapmasından dolayı olabilir.

Jonsson ve arkadaşları (2014), kızböceği larvaları üzerinde yapmış oldukları çalışma sonucunda, yaygın olarak kullanılan iki antihistaminin (hidroksizin ve feksofenadin) kızböceğinin davranışlarında önemli değişiklikler olduğunu gözlemlemişlerdir. Bunlar; ilaçlara maruz kaldıktan sonra larvaların daha az aktif olduğu ve daha az kaçma tepkisi göstermeleridir. Bunun nedeni olarak antihistaminiklerin suda yaşayan böcekler üzerinde ölümcül olmayan etkilere sahip olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da LOR etken maddesinin *Drosophila melanogaster* hareketinde azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Folwarczna ve arkadaşları (2019), loratadinin genç erkek sıçanların iskelet sistemi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yapmış oldukları çalışma sonucunda LOR etken maddesinin düşük dozlarda iskelet sistemini önemli ölçüde etkilemediğini ancak yüksek dozlarda femur uzunluğunu azalttığını, vertebra kemik mineralindeki kalsiyum ve fosfor içeriğini artırdığını ve tibial metafiziğin mekanik özelliklerini iyileştirme eğilimi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bunun nedeni olarak H1 reseptör blokajının değil toksisitenin de etkisi olabileceğini açıklamışlardır.

Diğer çalışmaları incelediğimizde, kaya ve arkadaşları (2021), *Drosophila melanogaster* üzerinde yapmış oldukları çalışma sonucunda, nanopartikül olan magnezyum oksit (MgO)'in pupa oluşturma ve pupadan çıkış başarısında azalmaya yol açarak olumsuz etkilere neden olduğunu açıklamışlardır. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da LOR etken maddesinin, 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozlarında pupa oluşturmada ve bütün dozlarda pupa çıkış başarısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu nedenle LOR etken maddesinin bu kriterler bakımından anlamlı bir etki yaptığı söylenemez.

Kontaş (2012), yapmış olduğu çalışmada LOR'in bazı dozlarda PI ile NBI üzerinde zayıf sistotoksik potansiyeli ve yüksek dozlarda Mİ'i istatistiksel açıdan anlamlı derecede düşürdüğünü açıklamışlardır. Bunun nedeni olarak da bu ilacın *in vivo* koşullarda sitotoksik etkisinin olabileceğini açıklamışlardır. Bizim çalışmamız sonucunda LOR etken maddesinin, 50 µg/mL ve 100 µg/mL dozlarında, *Drosophila melanogaster*'in kanat yapılarında morfolojik anormalliklere neden olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuç bize LOR etken maddesinin *Drosophila melanogaster* üzerinde sitotoksik etkinin yanında genotoksik etkili olabileceğini de göstermektedir.

Karataş ve arkadaşları (2021), iki sülfonamid bileşiğinin *Drosophila melanogaster* üzerinde teratojenik değerlendirilmesini yapmışlardır. Yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde madde içeren besiyerinde gelişen bireylerde kıvrık kanatlılık, mızrak kanatlılık anormallikleri tespit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak öncelikle iki sülfonamid bileşiği içeren besiyerinde gelişimini tamamlayan bireylerin uygulanan doz azaldıkça birey sayısında azalma meydana geldiği ve bu bileşiğin birey gelişimine olumsuz etki ettiğini açıklamışlardır. Bu olumsuz etki kanat yapısında fenotipik anormallik oranına da yansımıştır. Bizim çalışmamızda da gözlenen anormallikler bireyin normal gelişimine olumsuz etki ettiği için kanat yapısında değişiklik meydana getirmesinden dolayı olabilir. Keser (2010), benzer bir yöntemle yaptığı bir çalışmada ASA içeren besiyerlerinde gelişen bireylerin kanatlarında kıvrık ve mızrak kanatlı morfolojik anormallikleri tespit etmişlerdir. Bu tespitler sonucunda ASA'nın toksik etkiye neden olmasından kaynaklı olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da gözlenen anormallikler etken maddenin toksik etki etmesinden dolayı olabilir.

Bazı karbonik anhidraz inhibitörünün larva döneminde olan *Drosophila melanogaster*'in kasında ve sinirinde toksik etkiye neden olduğu ve bu nedenle larva hareketlerinde yavaşlama olduğunu belirtilmiştir (Francis ve ark., 2016). Ancak Karataş ve arkadaşları (2021), yapmış oldukları çalışmada tam tersi şekilde larva hareketlerinde artışların olduğunu açıklamışlardır. Bunun nedeni olarak da kullanılan sülfonamid bileşiğinin dozların farklı olmasından kaynaklı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda doza artışına bağlı olarak ($r=-0,94$) larva hareketlerinde yavaşlama görülürken bu yavaşlama sadece 100 µg/mL'lik uygulamada kontrole göre anlamlı bulunmuştur. LOR'in *Drosophila melanogaster*'in kas ve sinir dokusunda toksik etkiye neden olduğu bunun sonucunda larva hareketinde yavaşlama olduğu söylenebilir. Pupa oluşturma bölgeleri açısından ise, anlamlı bir şekilde, özellikle yüksek dozda loratadin maruziyetinde daha çok besin yüzeyine yakın yerlerde pupa oluşturdıkları gözlemlenmiştir. Kaya ve arkadaşlarının (2021), MgO ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde magnezyum oksitin yüksek dozlarında (10 mM) larvaların daha çok besin yüzeyine yakın yerlerde pupa oluşturdıklarını tespit etmişlerdir. Bu etkinin nedeni olarak magnezyum oksitin *D. melanogaster* enerji metabolizmasına negatif etkisi olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da besin yüzeyine yakın yerlere pupa oluşturan

larvaların enerji metabolizmasının yavaşlamasından dolayı olabilir. Negatif jeotaksiste doza bağı azalma güçlü bir korelasyon ($r=-0,99$) gösterse de bu azalmalar kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kaya ve arkadaşlarının (2021), MgO ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde *D. melanogaster* bireylerinin negatif jeotaksiste azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun nedeni olarak da MgO maruziyetinin uçuş yeteneğini azaltmasından dolayı olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da gözlenen azalmalar bireyleri uçuş yeteneğinin azalmasından dolayı olabilir. Hem larva hareketlerindeki yavaşlama ve hem de buna bağı olarak pupa yapma bölgesinin alt kısımlarda olması, loratadinin özellikle larva dönemlerinde daha etkili olduğu olduğunu göstermektedir.

Karataş ve Bahçeci (2010), sodyum arsenit ve krom (III) klorür ile yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde sodyum arsenit ve krom (III) klorürün *D. melanogaster* eşey oranında anlamlı farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Bu farklılık dişi sayısının erkek sayısına kıyasla fazla olmasıdır. Bunun nedeni olarak da dişi bireylerin erkeklere göre toksik etkiye daha toleranslı olduğu ve gelişimlerine devam etmelerinden dolayı olduğunu açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da 25 µg/mL'lik uygulama dozunda dişi birey sayısının daha yüksek çıkması bundan dolayı olabilir. Yapılan başka bir çalışmada ise *D. melanogaster*'e resvaratrol maruziyeti eşey oranında anlamlı farklılığa neden olmamıştır (Tamtürk, 2019).

Sonuç olarak; bu çalışmada kullanılan loratadin etken maddesinin, özellikle uygulamada kullanılan yüksek dozlarının, *Drosophila melanogaster* gelişimi ve davranışı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu söylenebilir. Bu çalışma, loratadinin canlı gelişimi ve davranışları üzerine yapılmış ilk çalışma olması nedeniyle, ileride yapılacak olan diğer çalışmalara kaynak oluşturma niteliğindedir. Ancak loratadin ve benzeri antihistaminik ilaç etken maddelerinin canlılar üzerine toksik ve davranışsal etkilerinin tam olarak ortaya çıkarılması için başka model organizmalar başta olmak üzere değişik hücre hatları ve canlı grupları ile ve de farklı metodlar ile daha fazla çalışmaların yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A., Evans, C.A., Gocayne, J.D., Amanatides, P.G. and George, R.A. (2000). The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science*, 287(5461), 2185-2195. <https://doi.org/10.1126/science.287.5461.2185>
- Arshad, S.H., Tariq, S.M., Matthews, S., Hakim, E., (2003). Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics*, 108(2), 1-8. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.e33>
- 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.
- Ayar, A., Uysal, H.and Altun, D. (2009). The effects of cold shock on the longevity in Oregon R wild and vestigial mutant of *Drosophila melanogaster* (Diptera: Drosophilidae).*Ekoloji*, 74, 38-44. <http://dx.doi.org/10.5053/ekoloji.2010.746>
- Bachert, C. (1998). Histamine-a major role in allergy. *Clinical & Experimental Allergy*, 28(6), 15-19. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s6015.x>
- Balcı B., Erkuş A., Erkuş F. Ş. (2010). Farmasötik Bileşiklerin Sucul Ortamda Bulunuşu ve Etkileri. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 3(2), 13-19. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.0280s6015.x>
- Beasley, R. (1998). The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *ISAAC The Lancet*, 351, 1225–1232.
- Beria F. M. (2002). *Drosophila Genetiği*. *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları* No: 134, 4.
- Bernstein, J.A. (2002). Antihistamines. *In: Patterson’s Allergic Diseases*, 65-79. <https://doi.org/10.1007%2Fs12325-021-01999-x>
- Berninger, J. P., Du, B., Connors, K. A., Eytcheson, S. (2011). Effects of the antihistamine diphenhydramine on selected aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 30(9): 2065-72. DOI:10.1002/etc.590
- Bousquet, J., Chanal, I., Skassa-Brociek, W., Lemonier, C., Michel, F.B. (1990). Lack of subsensitivity to loratadine during long-term dosing during 12 weeks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 86(2), 248-253. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(05\)80072-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(05)80072-7)

- Börçek Kasurka, C.(2010). *Antihistaminik ilaç olarak kullanılan feksofenadin etken maddesinin insan periferik lenfositleri üzerindeki genotoksik etkileri* [Yüksek Lisans Tezi], Ordu Üniversitesi.
- Brambilla, G., Mattioli, F., Martelli, A. (2009). Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, 261, 77–88. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.04.056>
- Brambilla, G., Mattioli, F., Robbiano, L., Martelli, A. (2011). Genotoxicity and carcinogenicity studies of antihistamines. *Archives of Toxicology*, 85(10), 1173-1187. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0659-4>
- Braun-Falco, O., Plewig, G., Wolff, H.H., Burgdorf, W.H.C., 2000. *Dermatology*. Springer (2. Basım, 1747-1766).
- Busvine, J. R., Nash, R. (1953). The potency and persistence of some new synthetic insecticides. *Bulletin of Entomological Research*, 44(2), 371-376. <https://doi.org/10.1017/S0007485300023178>
- Canbolat, F. (2007). *Birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda ilaç kullanım alışkanlıklarının ve reçete maliyetlerinin değerlendirilmesi* [Yüksek Lisans Tezi], Selçuk Üniversitesi.
- Chaudhary, G. R., Pandey, A., Singh, A., Yadav, V., Dwivedi, V., Arya, R., Lakhotia, S.C. (2021). Rearing and handling of *Drosophila*—a primer for laboratory experiments. *Experiments with Drosophila for biology courses. Indian Academy of Sciences, Bengaluru*, 1-31. https://www.researchgate.net/publication/350517743_Rearing_and_handling_of_Drosophila_-A_primer_for_laboratory_experiments
- Church, M.K. (2004). Histamine receptors, inverse agonism and allergy. *Journal of the World Allergy Organization*, 16(3), 112-116. *Clinical Experimental Allergy*, 30, 187-193. <http://dx.doi.org/10.1027/0838-1925.16.3.112>
- Demirsoy, A. (2003), Böcekler. Yaşamın Temel Kuralları Omurgasızlar (5.Baskı, 470-471) içinde, Seçkin yayınevi.
- Dökmeci, F. (1992). Farmakoloji (1.Baskı, 591-574) içinde, Nobel Tıp Kitabevi.
- Estelle, F., Simons, R., 1999. H1-receptor antagonists: safety issues. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 83(5), 481-488. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62855-4](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62855-4)
- Fadel, R., Herpin-Richard, N., Dufresne, F., Rihoux, J.P. (1990). Pharmacological modulation by cetirizine and loratadine of antigen and histamine-induced skin wheals and flares and late accumulation of eosinophils. *Journal of International Medical Research*, 18, 366-371. <https://doi.org/10.1177/030006059001800504>
- Falakalı, B. (1990) *Drosophila* genetiği (1. Baskı, 44) Ege Üniversitesi Basımevi.
- FDA (ABD Gıda ve ilaç İdaresi), 2023. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3737b_12_label-claritin.pdf, Erişim Tarihi: 10.02.2023

- Folwarczna, J., Konarek, N., Freier, K., Karbowniczek, D., Londzin, P., Janas, A. (2019). "Effects of loratadine, a histamine H₁ receptor antagonist, on the skeletal system of young male rats." *Drug design, development and therapy* vol. 13 3357-3367. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S215337>
- Francis S. A. M., Taylor-Wells J., Gross, A. D., Bloomquist R. B. (2016). Toxicity and physiological actions of carbonic anhydrase inhibitors to *Aedes aegypti* and *Drosophila melanogaster*. *Insects*, 8(1), 2. <https://doi.org/10.3390/insects8010002>
- Garrison, J.C. (1990). Histamin, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (8. Basım, 575- 599).
- Gocke, E. (1996). Review of the genotoxic properties of clorpromazine and related phenothiazine. *Reviews in Genetic Toxicology*, Volume 366, 1, 9-21. [https://doi.org/10.1016/S0165-1110\(96\)90004-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1110(96)90004-4)
- Graff, U., Van Schaik, N. (1992). Improved high bioactivation cross for the wing somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. Volume 271, 1, 59-67. [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(92\)90032-h](https://doi.org/10.1016/0165-1161(92)90032-h)
- Grant, J.A., Danielson, L., Rihoux, J.P., De Vos, C. (1999). A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, ebastine, fexofenadine, terfenadine and loratadine terfenadine, versus placebo: suppression of histamine-induced skin wheal and flare response for 24 hours in healthy male subjects. *Allergy*, 54(7), 700-707. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00032.x>
- Graze, M., Barmina, O., Tufts, D., Naderi, E., Harmon, L., Persianinova, M., Nuzhdin, V. (2007). New Candidate Genes for Sex-Comb Divergence Between *Drosophila mauritiana* and *Drosophila simulans*, *Genetics Society of America*, 10, 1534. <https://doi.org/10.1534/genetics.106.067686>
- Greaves, W.M. (2001). Antihistamines. *Dermatologic Clinics*, (19)1, 53-61. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70229-1](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70229-1)
- Güneş, E. (2016) Besinler ve Beslenme Çalışmalarında *Drosophila*, *KSÜ Doğa Bil. Dergisi*, 19(3), 236-243. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksudobil/issue/25008/264046>
- Handley, A.D., Magnetti, A., Higgins, A.J. (1998). Therapeutic advantages of third generation antihistamines. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 7, 1045-1054. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.7.1045>
- Hill, S.J. (1990). Distribution, properties and functional characteristics of three classes of histamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 42, 45-81. PMID: 2164693
- Horak, F., Jager, S., Berger, U. (1992). Onset and duration on effects of three antihistamines in current use. astemizole. loratadine and terfenadine forte studied during prolonged controlled allergen challenges in volunteers. *Journal of International Medical Research*, 20(5), 422-434. <https://doi.org/10.1177/030006059202000507>
- İnal, A., Ufuk Altıntaş, D. (2005). Histamin reseptörleri. *Astım Allerji İmmünoloji*, 3(3), 138-147. <https://www.researchgate.net/publication/322477747>

- Jonsson, M., Fick, J., Klaminder, J., Brodin, T. (2014). Antihistamines and aquatic insects: bioconcentration and impacts on behavior in damselfly larvae (Zygoptera). *The Science of the total environment* vol. 472 : 108-11. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.10.104
- Kadıköylü, S. (2007). *Alerjik rinitli hastalarda mevsimsel bronşial hiperreaktivite değişimi* [Uzmanlık Tezi], PamukÇkale Üniversitesi.
- Kaleli, E. (2010). *Loratadin'den desloratadin sentezi ve polimorfik yapılarının incelenmesi* [Yüksek Lisans Tezi], Gazi Üniversitesi.
- Kaliner, M.A. (1992). Nonsedatign antihistamines: pharmacology clinical efficacy and adverse effects. *American Family Physician*, 45(3), 1337-1342. PMID: 1347437
- Karataş, A., Bahçeci, Z. (2010). Sodyumarsenit ve krom(III) klorürün *Drosophila melanogaster*'in ergin bireylerinin morfolojisi üzerine etkileri. *CÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi*, 31(2), 104. <http://fbe.erciyes.edu.tr>
- Kassem, N., Roman, I., Gurel, R., Dyer, J.G., Robillard, N. (1988). Effects of loratadine (sch 29851) in suppression of histamine-induced skin wheals. *Annals of Allergy*, 60(6), 505-507. PMID: 2968060
- Katarzyna, M., Agnieszka, M., Marcin, S., Manoj, K. J. (2023). Feeding Behaviour of the Mite *Blattisocius mali* on Eggs of the Fruit Flies *Drosophila melanogaster* and *D. hydei*, *Section of Applied Entomology*, 15(5), 2. <https://doi.org/10.3390/d15050652>
- Kathiresan, K., Vijin, P., Moorthi, C., Manavalan, R. (2010). Formulation and evaluation of loratadine chewable tablets. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 1(4), 763-774. <https://www.researchgate.net/publication/286817170>
- Kay, G.G., Harris, A.G. (1999). Loratadine: a non-sedating antihistamine. Review of its effects on cognition, psychomotor performance, mood and sedation. *Clinical Experimental Allergy*, 3, 147-150. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3147.x>
- Kayaalp, O. (1986).Histamin ve Antihistaminikler. Tıbbi Farmakoloji (3. Baskı, 2260- 2291) içinde Ulucan Matbaası.
- Kayaalp, S.O. (1990). Histamin ve Antihistaminikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (7. Baskı, 2804-2843) içinde, Feryal Matbaacılık Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi.
- Keser D. (2010) *Aspirin ve asetaldehitin Drosophila melanogaster'in bazı gelişimsel özellikleri üzerine etkileri* [Yüksek Lisans Tezi], Kocaeli Üniversitesi.
- Kiremitçi, Ü. (2004). Antihistaminikler ve Dermatolojide Kullanımı. *İstanbul Tıp Dergisi*, 4, 25-28.
- Klug, W. S., Cummings M. R., Spencer C. A., Palladino M. A., (2018), Genetik Kavramlar (11. Baskı,500) , Palme Yayınevi
- Kokuludağ, A. (2002) . *Alerjik rinitli ve astımlı hastalarda zeytin alerjisinin önemi*. [Uzmanlık Tezi], Ege Üniversitesi,34 s.

- Kontou-Fili, K., Paleologos, G., Herakleous, M. (1989). Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine dihydrochloride. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 36(6), 617-619. <https://doi.org/10.1007/bf00637746>
- Krause, H. (1992). Antihistamines and decongestants. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 107(6), 835-840. <https://doi.org/10.1177/019459989210700604.2>
- Kurşun, A. Y., Yalçın, B., Güneş, M., Tagorti, G., Kaya, B. (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>
- Lemos, M. F. L., Van Gestel, C. A. M., Soares, A. M. V. M. (2009). Endocrine disruption in a terrestrial isopod under exposure to bisphenol A and vinclozolin. *J. Soils Sediments*, 9, 492 – 500. <http://dx.doi.org/10.1007/s11368-009-0104-y>
- Leurs, R., Watanabe, T., Timmerman, H. (2001). Histamine receptors are finally coming out. *Trends Pharmacological Science*, 22, 337-339. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01691-6](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01691-6)
- Li, J.J., Douglas, S.J., Sliskovic, D.R., Roth, B.D. (2004). *Wiley and Sons Inc. Contemporary Drug Synthesis* (1. Basım, 41-47).
- Liu, C., Ma, X.J., Jiang, X., Wilson S.J., Hofstra C.L., Blevitt J., Pyati J., Li X., Chai W., Carruthers N., Lovenberg T.W. (2001). Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor (H4) expressed in bone marrow. *Molecular Pharmacology*, 59, 420-426. <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.420>
- Mair, W., Piper, M. D. W., Partridge, L. (2005). Calories Do Not Explain Extension of Life Span by Dietary Restriction in *Drosophila*. *PLoS Biology*, 3(7), 1305-1311. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0030223>
- Mohammad, F. K., Yaareb J. M., Mohammad M. H. (2012). Acute toxicity and neurobehavioral effects of diphenhydramine in chicks. *The Journal of Poultry Science* 49.1: 51-56. doi:10.2141/jpsa.011050
- Nguyen, T., Shapiro, D.A., George, S.R., Setola V., Lee D.K., Cheng R., Rauser L., Lee S.P., Lynch K.R., Roth B.L., O'Dowd B.F. (2001). Discovery of a novel member of the histamine receptor (H4) expressed in bone marrow. *Molecular Pharmacology*, 59(3), 427-433. <https://doi.org/10.1124/mol.59.3.427>
- NIH (Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri), 2023. <http://www.toxnet.nlm.nih.gov>, URL adresinden 10.02.2023 tarihinde alınmıştır.
- Nijhout H.F. (2003). The control of growth. *Development*, 130: 5867, 2003. <https://doi.org/10.1242/dev.00902>
- Nijhout H.F. (2023). The control of body size in insects. *Development Biology*, 261:1-9. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(03\)00276-8](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(03)00276-8)

- Oda, T., Morikawa, N., Saito, Y., Masuho, Y., Matsumoto, S. (2000). Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 275, 36781-36786. <https://doi.org/10.1074/jbc.m006480200>
- Özata, L. (2006). *Bazı tekstil boyalarının Drosophila melanogaster üzerine toksik ve genotoksik etkilerinin araştırılması* [Doktora Tezi], İnönü Üniversitesi.
- Özata, M., Mete, M., Aslan, Ş., (2007). Rasyonel İlaç Kullanımının Hasta Güvenliğine Etkileri: Hekimlerin Rasyonel İlaç Kullanımına Yönelik Tutumlarının Sorgulanması. I.Uluslararası Hasta Güvenliği Kongresi, Antalya.
- Özbölük, B., Karataş, A. (2021) Yeni sentezlenen iki sülfonamid bileşiğinin *Drosophila melanogaster*'de teratojenik değerlendirilmesi. *Bartın University International Journal of Natural and Applied Sciences*, 4(2), 200-216. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jonas/issue/65865/1017926>
- Özlüoğlu, L.N., Saydam, L., Kızılay, A. (1994). Antihistaminikler. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 2(1), 71-74. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- Pineyro-Lopez, A., Pineyro-Garza, E., Torres-Alanis, O., Reyes-Araiza, R., Gomez Silva, M., Wacksman, N., Lujan Rangel, R., de Lago, A., Trejo, D., Gonzalez-dela Parra, M., Namur, S. (2006). Bioavailability of two oral formulations of loratadine 20 mg with concomitant ketoconazole: an open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy mexican adult volunteers. *Clinical Therapeutics*, 28(1), 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.01.012>
- Prokop, A. (2016). Fruit flies in biological research, *Biological Sciences Review*, 28(2), 2-5. https://www.researchgate.net/publication/295854585_Fruit_flies_in_biological_research
- Roman, I.J., Kassem, N., Gurel, R.P., Herron, J. (1986). Suppression of histamine-induced wheals response by loratadine (sch 29851) over 28 days in man. *Annals of Allergy*, 57(4), 253-256. PMID: 2945499
- Saygı, Ş. (2003). Deneysel toksikolojide toksisite testleri ve test sonuçlarının önemi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 45(3), 291-298.
- Schlicker, E., Malinowska, B., Kathmann, M., Gothert, M. (1994). Modulation of neurotransmitter release via histamine H3 heteroreceptors. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 8, 128-137. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1994.tb00789.x>
- Schwartz, J.C., Arrang, J.M., Garbarg, M., Pollard, H., Ruat, M. (1991). Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological Reviews*, 71(1), 1-51. <https://doi.org/10.1152/physrev.1991.71.1.1>
- Seval, K. (2012). *Loratadin'in İnsan Periferik Lenfositleri Üzerindeki Sitotoksik Ve Genotoksik Etkileri* [Yüksek Lisans Tezi], Ordu Üniversitesi.
- Simons, F.E.R. (1999). Mizolastine: antihistaminic activity from preclinical data to clinical evaluation. *Clinical Experimental Allergy*, 29, 3-8. PMID: 10209699

- Simons, F.E.R. (2002). Histamine and H1-Antihistamines in Allergic Disease. *Clinical Allergy and Immunology*, 2, 497. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
- Simons, F.E.R. (2003). Antihistamines. *Allergy Principles and Practice*, 26, 834-870.
- Simons, F.E.R., McMillan, J.C., Simons, K.C. (1990). A double-blind, single-dose, crossover comparison of cetirizine, terfenadine, loratadine, astemizole and chlorpheniramine versus placebo: suppressive effects on histamine-induced wheals and flares during 24 hours in normal subjects. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 86, 540-547. PMID: 1977781
- Snyder, R.D., Green, J.W. (2001). A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. *Mutation Research*, 488, 151-169. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(01\)00055-2](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(01)00055-2)
- Tiburi, M., Reguly, M.L., Schwartzmann, G., Cunha, K.S., Lehmann, M. and de Andrade, H.H.R. (2002). Comparative genotoxic effect of vincristine, vinblastine and vinorelbine in somatic cells of *Drosophila melanogaster*, *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 519(1-2), 141-149. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(02\)00136-5](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(02)00136-5)
- Topuz, B., (2001). Alerjenler. *Kulak Burun Bogaz Hastalıklarında Alerji*, 10, 20-25. www.KBB-Forum.net
- Turan Akyol, Ş. (2009). *Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan çocukların atopi ve alerjik hastalıklar yönünden incelenmesi* [Uzmanlık Tezi], Ondokuz Mayıs Üniversitesi.
- Ülker, S. (1991). *İzole insan lökositlerinden histamin salıverilmesi ve histamin reseptörlerinin rolü* [Uzmanlık Tezi], Ege Üniversitesi.
- Valencia, R.L., Abrahamson, S., Lee, W.R., Von H.E.S., Woodruff, R.C., Würigler, F. E. and Zimmering, S. (1984). Chromosomal mutation tests for mutagenesis in *Drosophila melanogaster*, *Mutation Research*; 134, 61-88. [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(83\)90025-8](https://doi.org/10.1016/0165-1110(83)90025-8)
- Von Ehrenstein, O.S., Von Mutius, E., Illi, S., Baumann, L., Bohm, O., Von Kries, R. (2000). *Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers*. 30(2), 187-93. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00801.x>
- Von Hertzen, L.C. (1998). The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma-still a matter of controversy, *Q J Med*, 91, 767-771. <https://doi.org/10.1093/qjmed/91.11.767>
- Vural, N. (2005). Toksikoloji (5. Baskı, 677) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- Wahn, U., Lau, S., Bergmann, R., Kulig, M., Forster, J., Bergmann, K., Bauer, C.P., Guggenmoos-Holzmann, I. (1997). Indoor allergen exposure is a risk factor during the first three years of life. *Journal Allergy of Clinical Immunology*, 99, 763-99. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(97\)80009-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(97)80009-7)

- Yanai, K., Okamura, N., Tagawa, M., Itoh, M., Watanabe, T. (1999) .New findings in pharmacological effects induced by antihistamines: from PET studies to knock-out mice. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* vol. 29 Suppl 3 , 29-36; discussion 37-8.
- Yemaneberhan, H., Bekele, Z., Venn, A., Lewis, S., Parry, E., Britton, J. (1997). Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *The Lancet*, 350, 85-90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)01151-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)01151-3)
- Yıldız Zeyrek, F., Zeyrek, D.C. (2006). Alerjik hastalıklar ve parazitoz. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 30(2), 135-140.
- Yılmaz, E., Yılmaz, E., Karaca, F., Uçar, S., Yüce, T. (2008). Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin ilaç kullanma durumlarının incelenmesi. *70 Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 3,15. <https://www.researchgate.net/publication/290482657>
- Zhdanov, A. V., Komelkova, M. V., Gorbunova, M. A., Khatsko, S. L., Sarapultsev, A. P., & Kalueff, A. V. (2023). Effects of Antihistamines on Behavioral Activity of Zebrafish *Danio rerio*. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 59(6), 2297-2303.
- <http://www.1ilac.com/ilacler/Biofarma/Alarin.Tablet.htm>
- <http://www.ilacbilgi.com/ac/AlarinTb.htm>
- <https://alerjiklinigi.com/alerjik-ve-non-alerjik/>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ebru ÇUHADAR

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2020, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi, Biyoloji Öğretmenliği

MESLEKİ DENEYİM:

- 2021-2022 yılları arasında Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmen olarak çalıştı.
- 2022-2023 yılları arasında SAÜ Vakfı Özel Okulları'nda öğretmen olarak çalıştı.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Ebru Ç., Hüseyin A. (2023 29-30, Nisan) The Effect Of Loratadine On The Development Of *Drosophila melanogaster*. *International Congress-* İstanbul, Turkey.