

***DATURA STRAMONIUM* L. TOHUMLARINA AİT METANOL VE SU EKSTRAKTLARININ *DROSOPHILA MELANOGASTER*'DE *IN VIVO* TOKSİK VE GENOTOKSİK ETKİLERİ**

Şebnem LOKUMCU, Handan UYSAL¹

¹Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, hauysal@atauni.edu.tr

Özet

Halk arasında boru çiçeği olarak bilinen *Datura stramonium* L. tıbbi açıdan önemli bir bitkidir. Ancak bu bitkinin çiçek ve tohumlarının insanlar üzerinde toksik etkili olduğu da bilinmektedir. Sunulan bu çalışmada, *D. stramonium* L. tohumlarından hazırlanan su ve metanol ekstraktlarının toksik ve genotoksik etkileri araştırılmıştır. *D. stramonium* L.'nin toksik etkisi, *Drosophila melanogaster* Oregon-R yabancıl soyunda ömür uzunluğu testi ile belirlenmiştir. Kronik uygulamaya bağlı olarak hem dişi hem de erkek popülasyonunda ömür uzunluğu kısalmıştır. *Datura stramonium* L. ekstraktlarının genotoksik etkisi de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ile araştırılmıştır. Bu amaçla yine *D. melanogaster*'in mutant soyları kullanılmış ve her iki ekstraktın doz artışına bağlı olarak tüm uygulama gruplarında (10, 20, 30 ve 40 ppm) mutant klon frekanslarında artış gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Solanaceae familyası, tropan alkaloidleri, somatik mutasyon, ömür uzunluğu.

IN VIVO* TOXIC AND GENOTOXIC EFFECTS OF METHANOL AND WATER EXTRACTS OF *DATURA STRAMONIUM* L. SEEDS IN *DROSOPHILA MELANOGASTER

Abstract

Datura stramonium L., popularly known as tubular flower, is a medicinally important plant. However, it is known that the flowers and seeds of this plant are toxic to humans. In this presented study, toxic and genotoxic effects of water and methanol extracts prepared from *D. stramonium* L. seeds were investigated. The toxic effect of *D. stramonium* L. was determined in the wild strain *Drosophila melanogaster* Oregon-R by longevity test. Due to chronic application, life span has been shortened in both male and female populations. The genotoxic effect of *Datura stramonium* L. extracts was also investigated by somatic mutation and recombination test (SMART). This time, mutant strains of *D. melanogaster* were used and an increase in mutant clone frequencies was observed in all treatment groups (10, 20, 30 and 40 ppm) depending on the dose increase of both extracts.

Keyword: Solanaceae family, tropane alkaloids, somatic mutation, longevity.

1. GİRİŞ

Bitkilerin hem beslenme hem de çeşitli hastalıklara karşı sağlık sorunlarının giderilmesi amacıyla kullanımı, tarih öncesi döneme kadar gitmektedir (Göktaş ve Gıdık 2019). Ancak son 20 yılda insanların bitkisel doğal ürünlere daha fazla yönelmesi, bitkilerin kozmetik, tekstil, tarım, boya ve ilaç gibi birçok sektörde kullanılmasına neden olmuştur (Bayram vd 2011). Bitkilerin böylesine farklı alanlarda tercih edilmesi, biyo-kütlelerinde buldukları sekonder metabolitlerden kaynaklanmaktadır (Verpoorte *et al.* 1994). Sekonder metabolitler, bitkiler için elzem olmayan ancak onların tozlaşmalarında ya da UV, sıcaklık ve nem gibi çevresel faktörlere karşı korunmalarında rol oynamaktadır (Dixon 2001; Karataş vd 2016). Birçok bitki türü tarafından üretilen bu metabolitler, insan ve hayvanlar için tedavi edici özellik göstermelerinin yanında zehirleyici hatta öldürücü de olabilmektedir (Yılmaz 1990).

Özellikle Solanaceae (Patlıcangiller) familyasına dahil olan türlerde bu durum çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Bu familyaya ait bitkiler kök, gövde, yaprak gibi vejetatif ve tohum, meyve gibi generatif organlarında buldukları tropan alkaloidlerinden dolayı tıbbi ve zehirli bitki olarak sınıflandırılmaktadır. Halk arasında şeytan elması, tatula, cin otu ve boru otu gibi farklı isimlerle bilinen *Datura stramonium* L. Solanaceae familyasının bir üyesidir (Greene *et al.* 1996). Belayneh *et al.* (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, *D. stramonium* L.'nin köklerinden hazırlanan hidrometanolik ekstresi üç farklı konsantrasyonda (100, 200 ve 400 mg/kg) fareler üzerinde test edilmiş ve vücut ağırlığını düşürdüğü gözlenmiştir. Yine yapılan bir başka çalışmada, *D. stramonium* L. yapraklarından hazırlanan etanol ekstraktı, 50 ve 200 mg/kg olmak üzere beş hafta boyunca sıçanlara uygulanmıştır. Her iki dozda da serum kreatin düzeyinde gözlenen artış, *D. stramonium* L.'nin böbrek fonksiyonları üzerindeki toksik etkisini ifade etmektedir (Gidado *et al.* 2007). Bu bitkinin tohumlarından hazırlanan metanol ekstraktının, insan lenfosit hücrelerinin büyümesini engellediği, DNA hasarı ve kardeş kromatit değişimine (KKD) sebep olduğu da Ülker (2011) tarafından yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. *D. stramonium* L. yapraklarından hazırlanan hidroalkolik ekstraktına ait farklı dozlar (200, 300, 400 ve 500 mg/ml), insan lenfosit hücrelerine uygulandığında doz artışına bağlı olarak genomik DNA'da genotoksik hasarların meydana geldiği de gözlenmiştir (Fernandez and Caroy 2017). Şahin (2019)'in yaptığı bir çalışmada da yine yapraklardan hazırlanan su ve etanol ekstraktlarının kromozom kırıkları ile anafazda köprü oluşumuna yol açtığı belirlenmiştir. Bayam (2021)'a göre, bu bitkinin tohumlarına ait su ve metanol ekstraktları insan lenfosit hücrelerinde hem nükleer bölünmeyi inhibe etmekte hem de mikronükleus oluşumuna sebep olmaktadır.

Aynı bitkinin tohumlarını yüksek miktarda tüketen insanlarda huzursuzluk, konuşma bozukluğu, bulanık görme, halüsinasyon, kasılmalar, çarpıntı ve şuur kaybı gibi etkiler görülmektedir (Karakuş vd 2017). Eroğlu vd (2017)'ye göre, yaklaşık 100 adet tohum tüketimi yetişkin insanlarda ölümcül doz olarak kabul edilmektedir. *D. stramonium* L. üzerine yapılan bir olgu sunumunda, 30 yaşındaki erkek hastanın 1-2 avuç (50-60 adet) *D. stramonium* L. tohumundan tükettiği ve 1 saat içinde yüzde kızarma ile baş dönmesi şikayetiyle acil servisi başvurduğu ifade edilmiştir. Benzeri başka bir vakada, yanlışlıkla *D. stramonium* L. çiçeğini tüketen 8 yaşındaki kız çocuğu yaklaşık 5 saat sonra bilinç kaybı ile acil servise getirilmiş ve yapılan testler sonucunda *D. stramonium* L.'den kaynaklanan karaciğer yetmezliği ve rabdomiyoliz (çizgili kasın parçalanması) tanısı konulmuştur (Ertekin *et al.* 2005).

Sunulan bu çalışmada, *D. stramonium*'a ait su (DS_{su}) ve metanol (DS_{met}) ekstraktlarının *Drosophila melanogaster* üzerindeki toksik etkileri *in vivo* ömür uzunluğu testi, genotoksik etkileri de somatik mutasyon ve rekombinasyon testi (SMART) ile belirlenmeye çalışılmıştır.

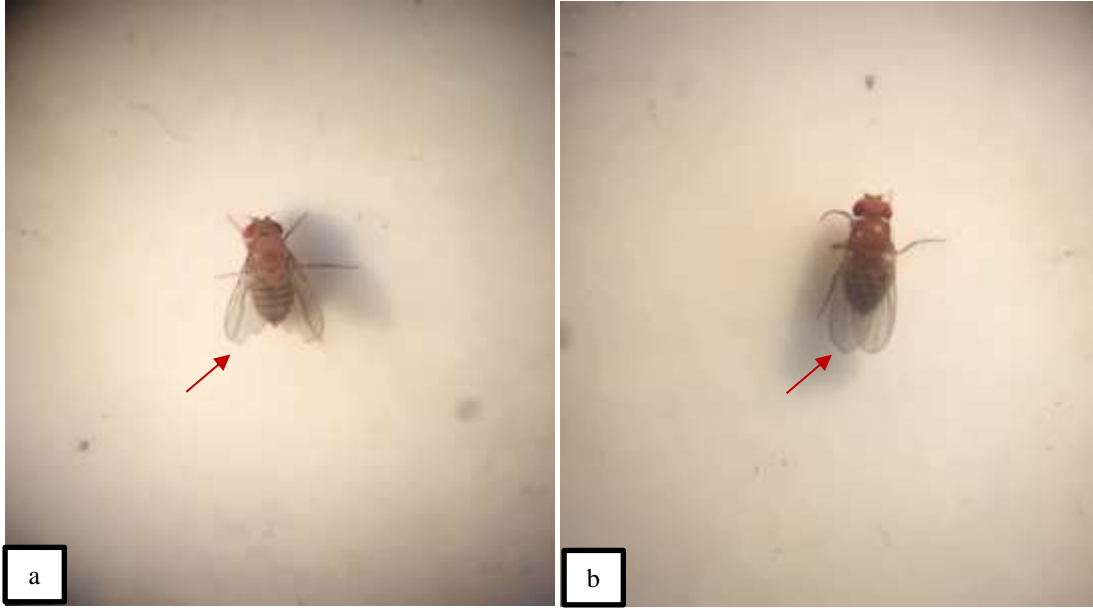
2. MATERYAL VE METOT

2.1. Kullanılan organizma

Canlıların biyolojik işleyişinin anlaşılması ve fiziksel, kimyasal veya biyolojik ajanların oluşturdukları etkileri gözlemlenmek için kullanılan canlılara model organizma denilmektedir. Insecta sınıfında yer alan ve halk arasında meyve sineği olarak bilinen *D. melanogaster*, genetik ve toksikoloji alanlarında yapılan çalışmalarda sıklıkla tercih edilen ökaryotik bir model organizmadır. Çalışmalarımızda DS_{su} ve DS_{met} ekstraktlarının ömür uzunluğu üzerindeki etkilerinin belirlenmesi için *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyu, bu ekstraktların genotoksik etkisinin belirlenmesi için de *multiple wing hair (mwh)* ve *flare (flr³)* mutant soyları kullanılmıştır. SMART'da kullanılan *flr³* belirleyici (marker) resesif geni, 3. kromozomun sentromerine (3-38,8) yakın bir lokusta bulunmaktadır. Bu gen homozigot resesif durumda letaliteye neden olduğu için ergin birey oluşamaz. Letal etkinin ortadan kalkması için *Bd⁸* (beaded-serrat) genini taşıyan TM3 dengeleyici kromozomu kullanılmaktadır (Graf *et al.* 1998). Bu soya ait bireylerde kanatların uç kısımları testere dişi şeklindedir (Şekil 1a).

Diğer bir belirleyici resesif gen olan *mwh* geni, yine 3. kromozom üzerinde telomere (3-0,3) yakın lokasyonda yer almakta ve kanatlarda tek hücreden üç veya daha fazla sayıda kanat kılının çıkmasına neden olmaktadır (Graf *et al.*

1998). Ancak bu soy, fenotipik olarak normal uzun kanatlıdır (Şekil 1b). Çalışmada kullanılan yabancı ve mutant soylar, Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarı'nda uzun yıllardan beri genetik açıdan homojen saf soylar olarak yetiştirilmektedir.



Şekil 1. a) *flr³* genini taşıyan bireylerin kanat fenotipi b) *mwh* genini taşıyan bireylerin normal kanat fenotipi

2.2. Çalışmada kullanılan bitki

Çalışma kapsamında kullanılan *D. stramonium* L. bitkisi (Şekil 2), Muğla iline bağlı Menteşe ilçesinden (37, 207348Kuzey, 28, 368521° Doğu) toplanmış ve bitkinin tohumları kurutma kağıtlarına sarılarak oda sıcaklığında (22-24°C), güneş ışığı görmeyen karanlık bir ortamda kurumaya bırakılmıştır. Bu süreçte bitkilerin çürümemesi için kurutma kağıtları belli aralıklarla değiştirilmiştir.



Şekil 2. Doğal ortamda *Datura stramonium* L. bitkisi

2.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Çalışma kapsamında yapılan ömür uzunluğu testinde propiyonik asit (Cas No: 79-09-4), agar-agar (Cas No: 9002-18-0) ve dietil eter (Cas No: 60-2-7), somatik mutasyon ve rekombinasyon testinde ise dimetil sülfoksit (DMSO: Cas No: 67-68-5), *Drosophila* Instant Medium (DIM), gliserol (Cas No: 56-81-5), arap zımkı (Cas No: 9000-01-5), kloral hidrat (Cas No: 302-17-0), etil metansülfonat (EMS: Cas No: 62-50-0), sodyum hidroksit (Cas No: 1310-73-2) ve entellan (Cas No: 97-88-1) gibi kimyasal maddeler kullanılmış ve tümü Sigma-Aldrich (St Louis, MO, USA) şirketinden temin edilmiştir.

2.4. *D. stramonium* L. metanol ekstraktının (DS_{met}) hazırlanması

Kurutulmuş *D. stramonium* L. tohumları 25 gr olacak şekilde hassas terazi ile tartılıp 200 ml metanol içerisine konulmuştur. 24 saat boyunca oda sıcaklığında bekletilen kuru tohumlar, süzgeç kağıdı ile süzölmüş ve bu işlem belirli aralıklarla üç kez tekrarlanmıştır. Daha sonra elde edilen tortuların metanolden ayrıştırılması için 50°C'de Soxhlet ekstraktörü kullanılarak *D. stramonium* L. metanol ekstraktı elde edilmiştir. Bu ekstrakt, kullanılmaya kadar steril cam şişelerde ve buzdolabında (+4°C) saklanmıştır.

2.5. *D. stramonium* L. su ekstraktının (DS_{su}) hazırlanması

Kurutulan *D. stramonium* L. tohumları 60-80°C saf su içine konulmuş ve sıcaklık 21-24°C'ye düşüncüye kadar burada bekletilmiştir. Elde edilen sulu bitki çözeltisi, liyofilizasyona tabi tutularak ortamdaki su uzaklaştırılmıştır. DS_{su} ekstraktı, kullanılmaya kadar -18°C'de buzdolabında bekletilmiştir.

2.6. Ömür uzunluğu testinin yapılışı

Ömür uzunluğu testinde kullanılan *D. melanogaster* Oregon-R yabanıl soyuna ait ergin bireyler, agar-agar, toz şeker, bira mayası, mısır unu, propiyonik asit ve saf su içeren Standart *Drosophila* Besi yeri (SDB) içeren 250 ml'lik kültür şişelerinde yaşatılmaktadır (Uysal vd 2006). Kontrol ve uygulama gruplarının oluşturulabilmesi için farklı kültür ortamlarında ön çaprazlamalar (P: ♀ 15 X 15 ♂) yapılmıştır. Metamorfozunu tamamlayan aynı yaşlı ve özellikle virjin (çiftleşmemiş) dişi yavru bireyler, erkek-dişi eşey ayrımı yapılarak 4'er saatlik periyotlarla 3 gün boyunca ayrı ayrı olmak üzere kültür şişelerinde toplanmıştır.

DS_{su} ve DS_{met} ekstraktları ile yapılan ön denemeler sonucunda uygulama dozları 10, 20, 30 ve 40 ppm olarak belirlenmiştir. Çünkü her iki ekstraktın 10 ppm'den daha düşük uygulama dozları ömür uzunluğu üzerinde herhangi bir etki göstermemiş, 40 ppm'den daha yüksek dozlarda ise toplu ölümler gözlenmiştir. Tüm kontrol (yalnızca SDB içeren besi yeri) ve uygulama gruplarında (SDB+farklı dozlarda DS_{su} ve DS_{met}) 100 dişi ve 100 erkek birey, DS_{su} ve DS_{met} için kronik uygulamaya maruz bırakılmış ve başlangıç konsantrasyonlarına uygun şekilde haftada 2 kez taze besi yerine aktarılmıştır. Fakat ergin bireylerin taze besi yerlerine periyodik olarak aktarımları esnasında popülasyon yoğunluğundan kaynaklanabilecek sorunları engellemek amacıyla her bir uygulama grubu için 25'er bireylik 4 grup oluşturulmuştur. Her aktarımda popülasyona ait ölen ergin bireyler kaydedilerek besi yeri ortamından uzaklaştırılmış ve yapılan bu işlemlere son birey ölüncüye kadar devam edilmiştir.

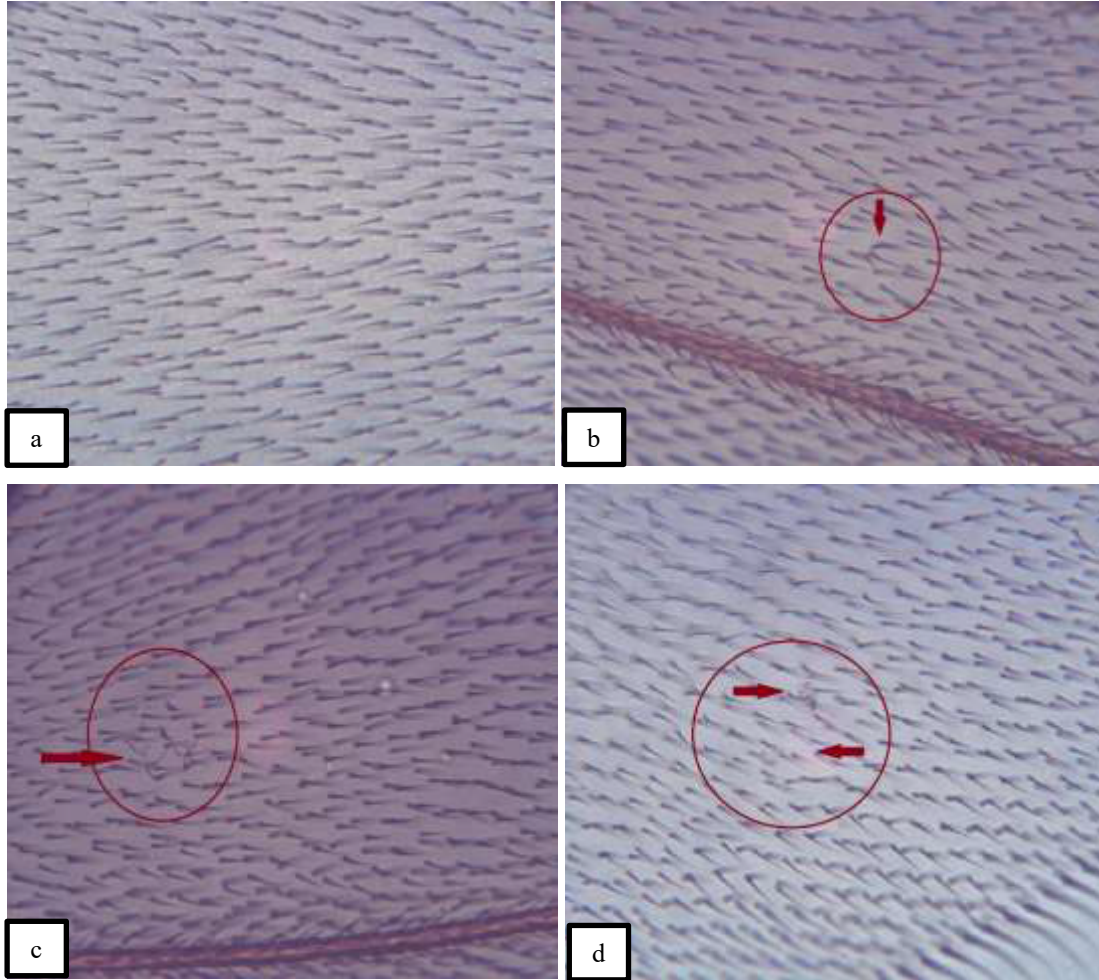
2.7. Somatik mutasyon ve rekombinasyon testinin (SMART) yapılışı

Bu testte de *D. melanogaster*'in *mwh* ve *flr*³ mutant soylarına ait ergin bireyler ayrı ayrı olmak üzere SDB içeren kültür şişelerinde çaprazlandıktan sonra her iki soya ait yavru bireyler elde edilmiştir. Yavru bireyler 4'er saatlik periyotlarla dişi ve erkek ayrımı yapılarak 3 gün boyunca toplanmış ve farklı şişelerde muhafaza edilmiştir. Her iki soya ait 40'er bireyden oluşan *flr*³ dişi ve *mwh* erkek çaprazlaması veya resiprokal *flr*³ erkek ve *mwh* dişi çaprazlaması yapılarak uygulama gruplarında kullanılacak trans-heterozigot larvalar elde edilmiştir.

SMART için distile su ve DS_{su} ile DS_{met} ekstraktlarının çözücüsü olan %1 DMSO negatif kontrol grupları, genotoksik etkisi bilinen etil metansülfonat (1 ppm EMS) ile de pozitif kontrol grubu oluşturulmuştur. Ömür uzunluğu testinde kullanılan dört farklı konsantrasyon (10, 20, 30 ve 40 ppm) SMART DS_{su} ve DS_{met} uygulama grupları için de kullanılmış ve bu ekstraktlar *Drosophila* Instant Medium (DIM) bulunan kültür şişelerine eklenmiştir. Kontrol ve uygulama gruplarına ait her besi yerine konulan yaklaşık 150 trans-heterozigot larva, hayat döngülerini tamamlayıncaya kadar ısıtılmalı-soğutmalı inkübatörde (25±1°C) tutulmuştur. Erginleşen bireyler günlük olarak toplanmış ve onlara ait kanat preparatları hazırlanıncaya kadar eppendorf tüplerinde bulunan %70'lik etil alkolde ve +4°C'de saklanmıştır.

Kontrol ve uygulama gruplarına ait kanat preparatları, fenotipik olarak normal (*mwh/flr*³) ve serrat (*mwh/TM3, Bd*^S) olmak üzere ayrı ayrı hazırlanmıştır. Kanat preparatlarının hazırlanması için ergin bireyler, önce faure solüsyonu içeren çukur lam içerisine konulmuş ve binoküler mikroskop altında ince uçlu tweezler (pens) yardımıyla kanatlar

vücutlarına bağlandığı noktadan ayrılmıştır. Her uygulama grubu için 40 bireye ait olmak üzere 80 adet kanat, çiftler halinde lam üzerine yan yana dizilmiş ve kuruması için oda sıcaklığında 24 saat bekletilmiştir. Daha sonra entellan damlatılarak daimi preparatlar hazırlanmış ve kameralı trinoküler ışık mikroskobu (BOECO, BM-180/T/SP) altında incelenmiştir (10X40). Kanatların hem dorsal hem de ventral yüzeyleri incelenerek gözlenen mutant klonlar kaydedilmiştir. Mutant klonlar küçük tek tip (KTT) 1-2 hücre (Şekil 3b), büyük tek tip (BTT) >2 hücre (Şekil 3c) ve ikiz klonlar (Şekil 3d) olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 3. a) Normal kanat fenotipi b) Küçük tek tip klon (KTT) fenotipi c) Büyük tek tip klon (BTT) fenotipi d) İkiz klon fenotipi (10X40)

2.8. İstatiksel analizler

Ömür uzunluğu testinden elde edilen verilerin analizleri SPSS13.0 istatistik programı ile yapılmıştır. Hem kontrol hem de uygulama gruplarının maksimum ve ortalama ömür uzunluklarına ait grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Tukey ve Duncan testleri kullanılmıştır. Ayrıca Microsoft Windows Office Excel programı kullanılarak her iki popülasyona ait bireylerin hayatta kalış eğrileri çizilmiştir. Somatik mutasyon testinden elde edilen sayısal verilerin analizleri ise Microsta istatistik programı ile yapılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Ömür uzunluğu testine ait araştırma bulguları

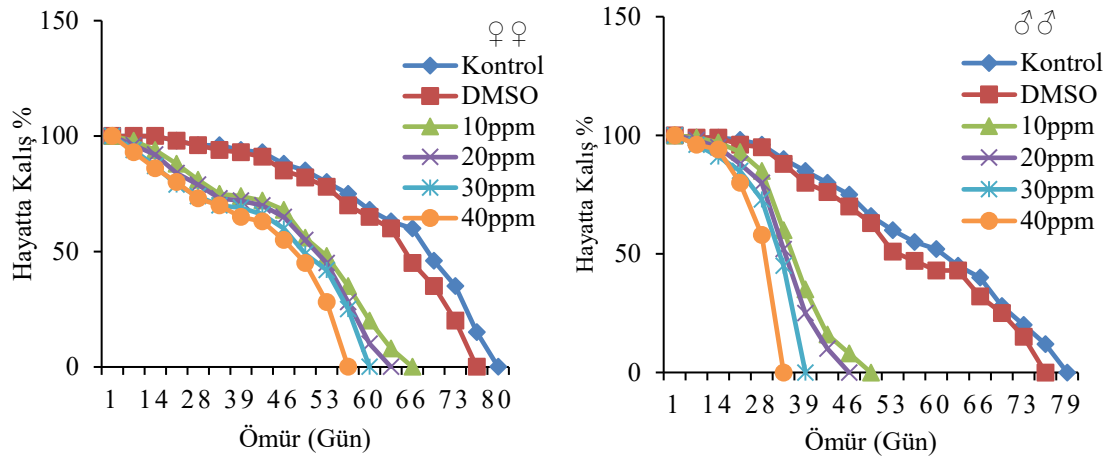
D. melanogaster'in kontrol (1) ve DMSO (2) kontrol gruplarında ♀ popülasyonuna ait maksimum ömür uzunluğu sırasıyla 80 ve 77 gün, ♂ popülasyonunun ise 79 ve 77 gün olarak bulunmuştur. Bu değerler dört farklı DS_{su} uygulamasında (10, 20, 30 ve 40 ppm) ♀ popülasyonu için en düşük konsantrasyonda (10 ppm) 66 gün, en yüksek konsantrasyonda (40 ppm) 56 gün; ♂ popülasyonunda ise en düşük ve en yüksek konsantrasyonlar için sırasıyla 49 ve 35 gün olarak belirlenmiştir (Tablo 1). Şekil 4'de de dişi ve erkek popülasyonlarına ait hayatta kalış eğrileri verilmiştir. Uygulama gruplarında artan DS_{su} konsantrasyonuna bağlı olarak maksimum ömür uzunluğunun kısalması kontrol grupları ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak $p < 0,05$ düzeyinde anlamlıdır.

♀ popülasyonunda ortalama ömür uzunluğu kontrol (1) ve DMSO (2) kontrol grupları için $65,87 \pm 1,43$, $63,02 \pm 1,38$ gün iken en düşük (10 ppm) ve en yüksek (40 ppm) DS_{su} uygulama gruplarında bu değerler sırasıyla $47,94 \pm 1,64$ ve $41,41 \pm 1,69$ gün olarak bulunmuştur. ♂ popülasyonunda da kontrol gruplarına ait ortalama ömür uzunluğu $58,95 \pm 1,63$ ve $56,34 \pm 1,64$ gün, en düşük (10 ppm) ve en yüksek (40 ppm) uygulama grupları için de sırasıyla $35,53 \pm 0,81$ ve $29,21 \pm 0,78$ gün olarak hesaplanmıştır (Tablo 1). Hem ♀ hem de ♂ popülasyonuna ait bu değerler kontrol grupları ile karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Ayrıca her iki popülasyon için regresyon katsayısı da hesaplanmış ve ♀ popülasyonu için $R = -0,476$, ♂ popülasyonu için de $R = -0,648$ olarak hesaplanmıştır.

Tablo 1. DS_{su} Ekstraktı Uygulanmış *D. melanogaster*'in ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğu Değerlerinin İstatistiki Olarak Karşılaştırılması

<i>Datura stramonium</i> L. (DS _{su})								
Deney Grupları	Birey Sayısı	♀♀			Önem Kontrolü*	♂♂		
		Maksimum Ömür Uzunluğu	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Regresyon düzeyi		Maksimum Ömür Uzunluğu	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Regresyon düzeyi
Kontrol (1)	100	80	$65,87 \pm 1,43$		100	79	$58,95 \pm 1,63$	
DMSO (2)	100	77	$63,02 \pm 1,38$		100	77	$56,34 \pm 1,64$	
10 ppm (3)	100	66	$47,94 \pm 1,64$	1-3,4,5,6* 2-3,4,5,6*	100	49	$35,53 \pm 0,81$	1-3,4,5,6* 2-3,4,5,6*
20 ppm (4)	100	63	$45,86 \pm 1,70$		100	46	$34,46 \pm 0,89$	3-6* 4-6*
30 ppm (5)	100	60	$43,40 \pm 1,82$		100	39	$32,66 \pm 0,90$	
40 ppm (6)	100	56	$41,41 \pm 1,69$		100	35	$29,21 \pm 0,78$	
Regresyon düzeyi			R= -0,476			R= -0,648		

SH: Standart hata, *: 0,05 düzeyinde fark önemlidir.



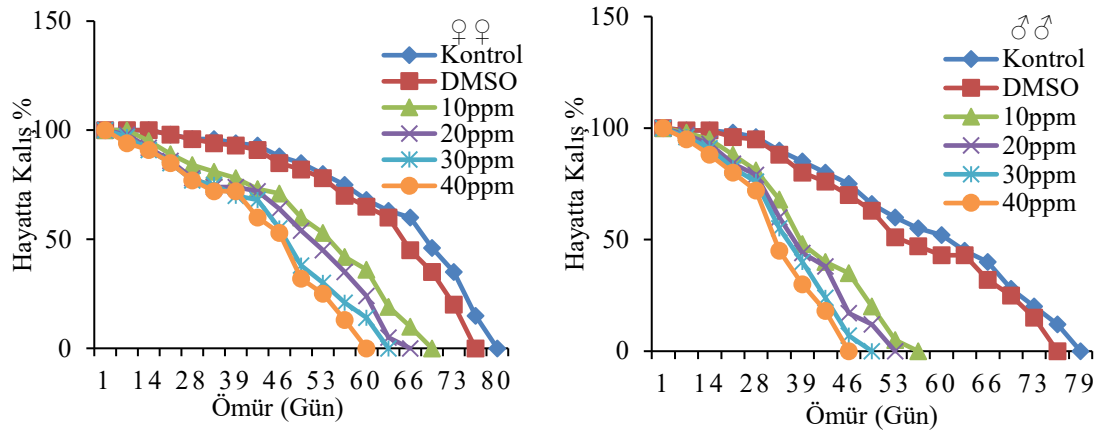
Şekil 4. DS_{su} ekstrektına maruz bırakılan *D. melanogaster*'in dişi ve erkek popülasyonlarının hayatta kalış eğrileri

DS_{su} gibi DS_{met} de 10, 20, 30 ve 40 ppm olmak üzere dört farklı konsantrasyonda *D. melanogaster*'in ♀ ve ♂ popülasyonlarına kronik olarak uygulanmış ve maksimum ömür uzunluğu ile ortalama ömür uzunluğu belirlenmiştir. ♀ popülasyonu için kontrol gruplarında sırasıyla 80 ve 77 gün olan maksimum ömür uzunluğu 10 ppm uygulama grubunda 70 gün, 40 ppm uygulama grubunda da 60 gün olarak belirlenmiştir. ♂ popülasyonunda ise kontrol grupları için 79 ve 77 gün olan maksimum ömür, uygulama grupları için sırasıyla 56 ve 46 gün olarak bulunmuştur (Tablo 2). Her iki popülasyona ait kontrol ve uygulama grupları arasındaki fark $p < 0,05$ düzeyinde önemli bulunmuştur.

Tablo 2. DS_{met} Ekstrektı Uygulanmış *D. melanogaster*'in ♀ ve ♂ Popülasyonlarında Maksimum ve Ortalama Ömür Uzunluğu Değerlerinin İstatistiki Olarak Karşılaştırılması

<i>Datura stramonium</i> L. (DS _{met})								
Deney Grupları	Birey Sayısı	♀♀			♂♂			
		Maksimum Ömür Uzunluğu	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Önem Kontrolü*	Birey Sayısı	Maksimum Ömür Uzunluğu	Ortalama Ömür Uzunluğu±SH	Önem Kontrolü*
Kontrol (1)	100	80	65,87±1,43		100	79	58,95±1,63	
DMSO (2)	100	77	63,02±1,38		100	77	56,34±1,64	
10 ppm (3)	100	70	50,79 ±1,65	1-3,4,5,6* 2-3,4,5,6* 3-5,6*	100	56	38,13±1,16	1-3,4,5,6* 2-3,4,5,6*
20 ppm (4)	100	66	45,55±1,61		100	53	37,08±1,22	
30 ppm (5)	100	63	43,81±1,63		100	49	35,15±1,14	
40 ppm (6)	100	60	42,39±1,87		100	46	33,88±1,15	
Regresyon düzeyi			R= -0,487				R= -0,549	

SH: Standart hata, *: 0,05 düzeyinde fark önemlidir.



Şekil 5. DS_{met} ekstraktına maruz bırakılan *D. melanogaster*'in dişi ve erkek popülasyonlarının hayatta kalış eğrileri

Sunulan bu çalışmada, DS_{met} 'in ♀ ve ♂ popülasyonlarında ortalama ömür uzunluğu üzerine etkileri de belirlenmiştir. ♀ popülasyonunda ortalama ömür uzunluğu distile su (1) ve DMSO (2) kontrol grupları için $65,87 \pm 1,43$ ve $63,02 \pm 1,38$ iken ♂ popülasyonunda $58,95 \pm 1,63$ ve $56,34 \pm 1,64$ gün olarak hesaplanmıştır (Tablo 2). Her iki popülasyona ait kontrol ve uygulama grupları arasındaki fark $p > 0,05$ önemsizdir. Ancak tıpkı DS_{su} uygulamasında olduğu gibi DS_{met} uygulama gruplarında da konsantrasyon artışına bağlı olarak ortalama ömür uzunluğunda kısalma görülmüştür. ♀ popülasyonunda 10 ppm için $50,79 \pm 1,65$ gün ve 40 ppm için $42,39 \pm 1,87$ gün olan ortalama ömür uzunluğu, ♂ popülasyonunda aynı uygulama grupları için $38,13 \pm 1,16$ ve $33,88 \pm 1,15$ gün olarak hesaplanmıştır. Her iki popülasyona ait kontrol ve uygulama grupları arasındaki fark istatistiki olarak $p < 0,05$ düzeyinde önemlidir. Regresyon katsayısı da ♀ popülasyonu için $R = -0,487$ ve ♂ popülasyonu için $R = -0,549$ olarak bulunmuştur (Tablo 2). DS_{met} 'e maruz bırakılan *D. melanogaster*'in dişi ve erkek popülasyonlarının hayatta kalış eğrileri Şekil 5'de verilmiştir.

3.2. SMART'a ait araştırma bulguları

Genotoksik etkisi araştırılan DS_{su} ekstraktı, tüm uygulama gruplarında KTT klon frekansını artırmıştır. Ancak bu artış 10 ve 20 ppm uygulama gruplarında önemsiz (i) etkili olarak değerlendirilirken 30 ve 40 ppm uygulama grupları için $p < 0,05$ düzeyinde pozitif (+) etkili bulunmuştur. Aynı şekilde BTT klon sayısında da artış görülmüştür. Ancak bu artış tüm uygulamalarda önemsiz (i) etkili olarak değerlendirilmiştir. Tablo 3'de Σmwh ve Σ klon frekansları ile Klon İndüksiyon Frekansına (KİF) ait değerlerin artmış olması da DS_{su} ekstraktının genotoksik etkili olduğunu göstermektedir.

DS_{su} ekstraktı, serrat kanat fenotipinde de konsantrasyon artışına bağlı olarak KTT, BTT, Σmwh ve Σ klon frekanslarını artırmış olsa da bu artışlar istatistiki olarak önemsiz (i) ya da negatif (-) etkili bulunmuştur.

Tablo 3. DS_{su} Uygulama Gruplarına ait SMART Bulguları ve İstatistiki Değerlendirmeler

Kontrol ve uygulama grupları (ppm)	KTT klon (m=2)			BTT klon (m=5)			İkiz klon (m=5)			Σ mwh klon (m = 2)			Σ klon (m = 2)			KİF
	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	
(mwh/flr³) Normal kanat																
Distile su	8	(0,10)		0	(0,00)		0	(0,00)		8	(0,10)		8	(0,10)		0,40
DMSO(%1)	9	(0,11)	i	2	(0,02)	i	0	(0,00)	-	11	(0,13)	i	11	(0,13)	i	0,56
EMS(1ppm)	27	(0,33)	+	11	(0,13)	+	8	(0,10)	+	38	(0,47)	+	46	(0,57)	+	1,94
10 ppm	16	(0,20)	i	1	(0,01)	i	0	(0,00)	-	17	(0,21)	i	17	(0,21)	i	0,87
20 ppm	18	(0,22)	i	1	(0,01)	i	0	(0,00)	-	19	(0,23)	+	19	(0,23)	+	0,97
30 ppm	19	(0,23)	+	4	(0,05)	i	0	(0,00)	-	23	(0,28)	+	23	(0,28)	+	1,17
40 ppm	22	(0,27)	+	2	(0,02)	i	0	(0,00)	-	24	(0,30)	+	24	(0,30)	+	1,22
(mwh/TM3) Serrat kanat																
Distile su	6	(0,07)		0	(0,00)					6	(0,07)		6	(0,07)		0,36
DMSO(%1)	8	(0,10)	i	1	(0,01)	i				9	(0,11)	i	9	(0,11)	i	0,46
EMS(1ppm)	20	(0,25)	+	6	(0,07)	+	Dengeleyici TM3 kromozomu varlığında flr ³ mutasyonu gözlenmez.			26	(0,32)	+	26	(0,32)	+	1,33
10 ppm	5	(0,06)	i	0	(0,00)	-				5	(0,06)	i	5	(0,06)	i	0,25
20 ppm	7	(0,08)	i	0	(0,00)	-				7	(0,08)	i	7	(0,08)	i	0,35
30 ppm	9	(0,11)	i	0	(0,00)	-				9	(0,11)	i	9	(0,11)	i	0,46
40 ppm	9	(0,11)	i	1	(0,01)	i				10	(0,12)	i	10	(0,12)	i	0,51

No: Mutasyon sayısı, Fr: Mutasyon frekansı, +: Pozitif, -: Negatif, i: Önemsiz, m: Tesir faktörü

Çalışma kapsamında DS_{met} de genotoksik etkili bulunmuştur (Tablo 4). Normal kanat fenotipinde, konsantrasyona bağlı olarak KTT klon sayısı 11 (10 ppm)'den 19 (40 ppm)'a çıkmış olmasına rağmen yalnızca 40 ppm uygulamasında pozitif (+) etki göstermiştir. BTT klon sayısındaki artış ise önemsiz (i) etkili olarak değerlendirilmiştir. Σ mwh ve Σ klon frekansları ise yalnızca 10 ppm uygulama grubunda önemsiz (i) etkili iken konsantrasyon artışı (20-40 ppm) ile pozitif (+) etki gözlenmiştir. KİF değerleri de her iki kontrol grubuna göre tüm uygulama gruplarında artmıştır (Tablo 4).

Serrat kanat fenotipinde ise DS_{met} uygulamasına bağlı olarak oluşan KTT, BTT, Σ mwh ve Σ klon frekanslarına ait sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki değerlendirme, negatif (-) ve önemsiz (i) etkili bulunmuştur.

Tablo 4. DS_{met} Uygulama Gruplarına ait SMART Bulguları ve İstatistiki Değerlendirmeler

Kontrol ve uygulama grupları (ppm)	KTT klon (m=2)			BTT klon (m=5)			İkiz klon (m=5)			Σ mwh klon (m = 2)			Σ klon (m = 2)		KİF	
	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.	D	No	Fr.		D
(mwh/flr³) Normal kanat																
Distile su	8	(0,10)		0	(0,00)		0	(0,00)		8	(0,1)		8	(0,1)		0,40
DMSO(%1)	9	(0,11)	i	2	(0,02)	i	0	(0,00)	-	11	(0,13)	i	11	(0,13)	i	0,56
EMS(1ppm)	27	(0,33)	+	11	(0,13)	+	8	(0,1)	+	38	(0,47)	+	46	(0,57)	+	1,94
10 ppm	11	(0,13)	i	4	(0,05)	i	0	(0,00)	-	15	(0,18)	i	15	(0,18)	i	0,76
20 ppm	15	(0,18)	i	1	(0,01)	i	0	(0,00)	-	16	(0,20)	+	16	(0,20)	+	0,81
30 ppm	17	(0,21)	i	4	(0,05)	i	0	(0,00)	-	21	(0,26)	+	21	(0,26)	+	1,07
40 ppm	19	(0,23)	+	3	(0,03)	i	1	(0,01)	i	22	(0,27)	+	23	(0,28)	+	1,17
(mwh/TM3) Serrat kanat																
Distile su	6	(0,07)		0	(0,00)					6	(0,07)		6	(0,07)		0,36
DMSO(%1)	8	(0,10)	i	1	(0,01)	i				9	(0,11)	i	9	(0,11)	i	0,46
EMS(1ppm)	20	(0,25)	+	6	(0,07)	+	Dengeleyici TM3 kromozomu varlığında flr ³ mutasyonu gözlenmez.			26	(0,32)	+	26	(0,32)	+	1,33
10 ppm	5	(0,06)	i	0	(0,00)	-				5	(0,06)	i	5	(0,06)	i	0,25
20 ppm	6	(0,07)	i	0	(0,00)	-				6	(0,07)	i	6	(0,07)	i	0,30
30 ppm	8	(0,10)	i	0	(0,00)	-				8	(0,10)	i	8	(0,10)	i	0,40
40 ppm	8	(0,10)	i	1	(0,01)	i				9	(0,11)	i	9	(0,11)	i	0,46

No: Mutasyon sayısı, Fr: Mutasyon frekansı, +: Pozitif, -: Negatif, i: Önemsiz, m: Tesir faktörü

4. TARTIŞMA

D. stramonium L., Solanaceae familyasına ait yabancı bir bitki türü olup boş araziler ve yol kenarlarında yetişmektedir. Halk tarafından bu bitkinin yaprakları kurutulmuş sigara haline getirilmekte ve keyif verici olarak kullanılmaktadır (Arnett 1995). Ancak farklı oranlarda olmak üzere vejetatif ve generatif organlarda bulunan skopolamin, atropin ve hiyosiyamin gibi tropan alkaloidlerinden dolayı bu bitkinin bilinçsiz tüketilmesi zehirlenmelere de yol açmaktadır (Mishra 2018). Bu durumu destekleyen olgu sunumunda, 76 yaşındaki bir kadının hemoroid tedavisine iyi geldiği gerekçesiyle *D. stramonium* bitkisinin yaprak ve çiçeğini kaynatarak içtiği, yaklaşık 30 dakika sonra konuşma bozukluğu ve baş dönmesinin, 2. saatten sonra halüsinojenik etkilerin görüldüğü Eroğlu vd (2017) tarafından belirtilmiştir. Yine 48 yaşında bir kadının avuç dolusu *D. stramonium* L. tohumu tüketmesi sonucunda, önce sersemleme sonra yüzde kızarıklık ve görme bozukluğu gibi şikayetlerinin olduğu Deniz vd (2004) tarafından yapılan bir diğer olgu sunumunda ifade edilmiştir. Işıkkay (2011) tarafından hazırlanan sunumda ise 11 yaşındaki bir erkek çocukta sersemleme, baş dönmesi ve yüzde kızarıklık gibi benzeri semptomların *D. stramonium* L. tohumları gibi yapraklarının da kaynatılarak içilmesine bağlı olarak gelişebileceği bildirilmiştir. Eroğlu vd (2017)'ye göre, yaklaşık 100 adet *Datura* tohumu tüketen yetişkin insanlarda >2-4 mg skopolamin veya >10 mg atropin vücuda alınmakta ve bu miktarda alkaloidler ölümcül doz olarak ifade edilmektedir. Çeşitli vakalarda belirtilen ve yüksek miktarda tohum tüketimi sonucunda görülen bu semptomların, tropan alkaloidlerine bağlı olarak gelişebileceği Yavuz vd (2016) tarafından da bildirilmiştir.

Yorulmaz (2019)'a göre, bu bitki yalnızca insan ve hayvanlar üzerinde değil aynı zamanda bitkilerin farklı gelişim dönemlerinde de etkili olabilmektedir. Özellikle *D. stramonium* L.'nin çiçeklenme dönemindeki yapraklarından hazırlanan su ve metanol ekstraktları, *Amaranthus retroflexus* L. (kırmızı köklü horozibiği), *Chenopodium album* L. (sirken/yabancı ıspanak) ve *Beta vulgaris* L. (şeker pancarı) gibi bitkilerin tohumlarında çimlenmeyi, yine bu bitkinin yapraklarından hazırlanan su ekstraktı *Cenchrus ciliaris* (deve tüyü otu) ve *Neonotonia wightii* (soya fasulyesi)'de büyümeyi engellemiştir (Elisante et al. 2013). Benzeri etki, *D. stramonium* L. kök metanol ekstraktı uygulanan *Rhizoctonia solani* (topuzlu mantar)'de de gözlenmiştir (Iranbakhsh et al. 2010).

Ahmad *et al.* (2009), *D. stramonium* L. sulu yaprak ekstraktına 24-48 saat maruz bırakılan akciğer (A549), göğüs (MDA-MB231) ve boyun (FaDu) gibi farklı hücre hatlarında hücresel canlılığın yitirildiğini gözlemişlerdir. Meselhy (2012)'de, *D. stramonium* L. yaprak ekstraktının göğüs, karaciğer ve serviks hücre hatlarında sitotoksik aktiviteyi uyardığını bildirmiştir. Kumral *et al.* (2013)'ün yaptığı bir çalışmada, *Datura* yapraklarından hazırlanan etanol ekstraktı farklı konsantrasyonlarda ve farklı sürelerle (24-48 saat) *Panonychus ulmi* (Avrupa kırmızı örümceği) ve onun predatörü olan *Stethorus gilvifrons* (uğur böceği)'a uygulanmıştır. Artan doza ve süreye bağlı olarak ergin *P. ulmi* ve *S. gilvifrons* bireylerinde ölüm oranlarının arttığı görülmüştür. *D. stramonium* L.'nin toksisitesi Meselhy (2012) tarafından yapılan bir başka çalışmada, *Musca domestica* (kara sinek)'da da gözlenmiştir. Çeşitli araştırmacılara göre, letalitenin en önemli sebebi, bitkinin içeriğinde bulunan tropan alkaloidleridir (Pavela 2004; Berkov *et al.* 2006). Bu alkaloidlerden hiyosiyamin en fazla yapraklarda (Miraldi *et al.* 2001), atropin tohumlarda (Friedman 2004), skopolamin ise köklerde (Jaziri *et al.* 1988) bulunmaktadır. *D. stramonium* L.'nin tohum metanol ve su ekstraktlarında farklı oranlarda bulunan skopolamin ve atropin miktarları kantitatif olarak Bayam (2021) tarafından GC-MS (Gas chromatography–mass spectrometry) yöntemiyle de belirlenmiştir. Çeşitli araştırmacılara göre, Solanaceae familyasına ait türlerde bulunan alkaloidlere dayalı oksidatif stres, genotoksik etkiyi uyarak somatik mutasyonlara sebep olmaktadır (Hassine *et al.* 2013; Diaz 2015). Sunulan bu çalışmada, hem DS_{su} (Tablo 3) hem de DS_{met} (Tablo 5) uygulamasında doz artışına bağlı olarak KTT, Σ *mwh* klon ve Σ klon frekansları artış gösterirken KİF değerlerinde de kontrol grubuna göre anlamlı artış ($p<0,05$) meydana gelmiştir. *D. melanogaster*'de somatik mutasyonlarda gözlenen bu artışın, *D. stramonium* L.'nin her iki ekstraktında bulunan alkaloidlere dayalı olarak meydana gelmiş olması kuvvetle muhtemeldir ve elde ettiğimiz sonuçlar Bayam (2021)'in sonuçları ile paralellik göstermektedir. Öyle ki; bu alkaloidler insanlarda dahil olmak üzere memelilerde, farklı hayvansal ve bitkisel organizmalarda güçlü biyo-etkileşim gösterirler. Alınan alkaloid miktarına bağlı olarak ölüm bile gözlenebilmektedir (Yılmaz 1990; Eroğlu vd 2017). Çünkü sekonder metabolitlerin bir grubu olan alkaloidler, “Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) oluşumuna yol açarak membran lipidlerinin peroksidasyonuna, mitokondriyal membranlarda bozulmaya, enzim inaktivasyonuna, DNA ve protein hasarı gibi oldukça farklı hücresel deformasyonlara yol açarak oksidatif stres meydana getirebilmekte (Chowanski *et al.* 2016), bu biyo-dejeneratif etkiler de *D. melanogaster* Oregon-R yabanıl soyuna ait erkek ve dişi popülasyonlarında ömür uzunluğunu kontrol grubuna göre kısaltmakta ve somatik mutasyonları da uyarmaktadır” diyebiliriz.

KAYNAKLAR

- Ahmad, I.M., Abdalla, M.Y., Musafa, N.H., Qnais, E.Y. and Abdulla, F.A., 2009. *Datura* aqueous leaf extract enhances cytotoxicity via metabolic oxidative stress on different human cancer cells. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 2 (1), 9-14.
- Arnett, A.M., 1995. Jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning. *Clinical Toxicology Review*, 18 (3), 1-6.
- Bayam, H., 2021. Halk Arasında Keyif Verici Olarak Kullanılan Bazı Kozmopolit Bitki Türlerinin Uyuşturucu Özelliklerinin ve Genotoksitesinin Belirlenmesi Üzerine Araştırmalar. Atatürk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- Bayram, E., Kırıcı, S., Tansı, S., Yılmaz, G., Arabacı, O., Kızıl, S. ve Telci, İ., 2011. Tıbbi ve aromatik bitkilerin üretimini artırılması olanakları. *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 11 (1), 52-67.
- [Belayneh, Y.M.](#), [Birhanu, Z.](#), [Birru, E.M.](#) and [Getenet, G.](#), 2019. Evaluation of *in vivo* antidiabetic antidyslipidemic and *in vitro* antioxidant activities of hydromethanolic root extract of *Datura stramonium* L. (Solanaceae). *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 11, 29-38.
- Berkov, S, Zayed, R. and Doncheva, T. 2006. Alkaloid patterns in some varieties of *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 77 (3), 179–182.
- Chowanski, S., Adamski, Z., Marciniak, P., Rosinski, G., Büyükgüzel, E., Büyükgüzel, K., Falabella, P., Scrano, L., Ventrella, E., Lelario, F. and Bufo, S.A., 2006. A review of bioinsecticidal activity of Solanaceae alkaloids. *Toxins*, 8 (60), 1-28.
- Deniz, T., Nargis, C., Güven, H. ve Tanyeri, F., 2004. *Datura stramonium* zehirlenmesi: olgu sunumu. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 21 (1): 28-31.
- Diaz, G.J., 2015. Toxicosis by plant alkaloids in humans and animals in Colombia. *Toxins*, 7 (12), 5408-5416.
- Dixon, R.A., 2001. Natural products and plant disease resistance. *Nature*, 411, 843-847.

- Elisante, F., Tarimo, M.T. and Ndakidemi, P.A., 2013. Allelopathic effect of seed and leaf aqueous extracts of *Datura stramonium* on leaf chlorophyll content, shoot and root elongation of *Cenchrus ciliaris* and *Neonotonia wightii*. *American Journal of Plant Sciences*, 4 (12), 2332-2339.
- Eroğlu, O., Coşkun, T., Kaya, H.A., Vural, S. ve Coşkun F., 2017. Bir çaydanlık dolusu *Datura*: hemoroidim var ama umrumda değil. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19 (3), 228-233.
- Ertekin, V., Selimoğlu, M.A. and Altunkaynak, S., 2005. A combination of unusual presentations of *Datura stramonium* intoxication in a child: rhabdomyolysis and fulminant hepatitis. *The Journal of Emergency Medicine*, 28 (2), 227-228.
- Fernandez, M. and Caroy, J., 2017. Genotoxicidad *in vitro* de Hojas de *Datura stramonium* L. "Chamico". Tesis de Pregrado, Universidad Nacional De San Facultad De Ciencias De La Salud, Ayacucho.
- Friedman, M., 2004. Analysis of biologically active compounds in potatoes (*Solanum tuberosum*), tomatoes (*Lycopersicon esculentum*) and himson weed (*Datura stramonium*) seeds. *Journal of Chromatography A*, 1054, 153-155.
- Gidado, A., Zainab, A.A., Hadiza, M.U. and Serah, D.P., 2007. Toxicity studies of ethanol extract of the leaves of *Datura stramonium* in rats. *African Journal of Biotechnology*, 6 (8), 1012-1015.
- Göktaş, Ö. ve Gıdık, B., 2019. Tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanım alanları. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 2 (1), 145-151.
- Graf, U., Abraham, S.K., Guzmán-Rincón, J. and Würzler, F.E., 1998. Antigenotoxicity studies in *Drosophila melanogaster*. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 402 (1-2), 203-209.
- Greene, G.S., Patterson, S.G. and Warner, E., 1996. Ingestion of angel's trumpet: an increasingly common source of toxicity. *South Medical Journal*, 89 (4), 365-369.
- Hassine, T.B., Mansour, A.B. and Hammami, S., 2013. Case report of fatal poisoning by *Nicotina tabacum* in cattle in Tunisia. *Revue de Medecine Veterinaire*, 164 (3), 141-144.
- Iranbakhsh, A., Ebadi, M. and Bayat, M., 2010. The inhibitory effects of plant methanolic extract of *Datura stramoium* L. and leaf explant callus against bacteria and fungi. *Global Veterinaria*, 4 (2), 149-155.
- Işıkay, S., 2011. *Datura stramonium* zehirlenmesi: bir vaka sunumu. *Akademik Acil Tıp Olgu Sunumları Dergisi*, 2 (3), 26-28.
- Jaziri, M., Legros, M., Homes, J. And Vanhaelen, M., 1988. Tropine alkaloids production by hairy root cultures of *Datura stramonium* and *Hyoscyamus niger*. *Phytochemistry*, 27 (2), 419-420.
- Karakuş, A., Parlar, T. ve Bucak, A., 2017. Deliryum ayırıcı tanısı: *Datura stramonium* zehirlenmesi. *Genel Tıp Dergisi*, 27 (3), 112-114.
- Karataş, İ., Karataş, R. ve Elmastaş, M., 2016. Antosiyaninlerin kallus ve hücre süspansiyon kültürüyle üretimi. *Gaziosmanpaşa Bilimsel Araştırma Dergisi*, 12, 80-91.
- Kumral, N.A., Çobanoğlu, S. and Yalçın, C., 2013. Sub-lethal and lethal effects of *Datura stramonium* L. leaf extracts on the European red mite *Panonychus ulmi* (Koch) (Acari: Tetranychidae) and its predator, *Stethorus gilvifrons* (Muls.) (Col.: Coccinellidae). *International Journal of Acarology*, 39 (6), 494-501.
- Meselhy, K.M., 2012. Cytotoxic and insect-repellent activities of surface flavonoids from *Datura stramonium* L. grown in Egypt. *Life Science Journal*, 9 (4), 3154-3158.
- Miraldi, E., Masti, A., Ferri, S. and Comparini, I.B., 2001. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Fitoterapia*, 72 (6), 644-648.
- Mishra, S., 2018. *Datura stramonium* (common name: jimson weed) medicinal uses, side effects and benefits. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 7 (12), 1011-1019.
- Pavela, R., 2004. Insecticidal activity of certain medicinal plants. *Fitoterapia*, 75 (7-8), 745-749.

- Şahin, A., 2019. Çanakkale İli Doğal Yayılışlı *Datura stramonium* L. (Solanaceae) Taksonunun Morfolojik, Anatomik, Genotoksik Özellikleri Üzerine Çalışmalar. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale, Yüksek Lisans Tezi.
- Uysal, H., Şişman, T. ve Aşkın, H., 2006. *Drosophila* Biyolojisi ve Çaprazlama Yöntemleri. Atatürk Üniversitesi Yayınları, ISBN: 975-442-111-0, No: 941, 53 s, Erzurum, Türkiye.
- Ülker, Z., 2011. Cytotoxic and Genotoxic Effects of *Datura stramonium* Extracts on Cultured Human Lymphocytes. Fatih University Graduate Institute of Sciences and Engineering, Master Thesis.
- Verpoorte, R., Heijden, R., Hoge, J.H.C. and Hoopen H.J.G., 1994. Plant cell biotechnology for the production of secondary metabolites. *Pure and Applied Chemistry*, 66, 2307-2310.
- Yavuz, S., Ural, S.G., Çeltik, E. ve Yazıcıoğlu, D., 2016. *Datura stramonium* zehirlenmesi: olgu sunumu. *Kocaeli Medical Journal*, 5 (3), 49-52.
- Yılmaz, O., 1990. Bursa Yöresinde Yetişen Önemli Zehirli Bitkilerin Toksikolojik Özellikleri. Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- Yorulmaz, M., 2019. Şeytan Elması (*Datura stramonium* L.) Bitkisinin Kırmızı Köklü Horozibiği (*Amaranthus retroflexus* L.), Sirken (*Chenopodium album* L.) ve Şeker Pancarı (*Beta vulgaris* L.) Üzerine Allelopatik Etkisi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.