

Beyhan-Yılmaz, M., E. Seçginli, and F. Zemheri-Navruz, *Drosophila melanogaster*'de Antidepresan (Sitalopram) Kullanılarak Oluşturulan Strese Karşı E ve C Vitamininin Koruyucu Etkisi. International Journal of Life Sciences and Biotechnology, 2022. 5(2). p. 131-144. DOI: 10.38001/ijlsb.1037734

## *Drosophila melanogaster*'de Antidepresan (Sitalopram) Kullanılarak Oluşturulan Strese Karşı E ve C Vitamininin Koruyucu Etkisi

Melisa Beyhan-Yılmaz<sup>1,2\*</sup> , Ecem Seçginli<sup>2</sup> , Fahriye Zemheri-Navruz<sup>2</sup> 

### ÖZET

Bu çalışmada antidepresan etken maddesi olan Sitalopram'ın *D. melanogaster* ömür uzunluğuna ve eşey oranına olası etkileri ve buna karşı C ve E vitamininin koruyuculuğu araştırıldı. Sitalopram'ın 3 farklı dozu (0-1mM) ve C-E vitaminlerinden (25mg/L) oluşturulan gruplara beslenme yolu ile verildi. Döl sayısı deneyi 7 gün süreyle, ömür uzunluğu deneyi 39 gün süreyle uygulandı. Bu çalışmada yer verilen döl sayısı deneylerinde, uygulama gruplarında döl veriminin azalması beklenirken, erişkin sineklerin oluşturduğu döl sayısının kontrol grubu ile yakın sayılarda olduğu gözlemlendi. Ayrıca vitaminli gruplarda ise döl sayısı kontrole kıyasla düşüşe geçti. Bununla birlikte ömür uzunluğu deneyinde kontrol grubunda hayatta kalma yüzdesi %80'lere düşerken Sitalopram'lı gruplarda hayatta kalma yüzdesi %80'nin üzerinde kaldı. Ancak Sitalopram ve vitaminlerin birlikte uygulandığı grupların hayatta kalma oranları %60'lara inerek kontrol grubuna göre düşük seyretti. Sonuç olarak; Sitalopram'ın sineklerin döl sayısını değiştirmede, ömür uzunluğu deneylerinde ise vitamin ile birlikte alınan ilacın kontrol grubuna kıyasla ömrü olumsuz etkilediği belirlendi.

### MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

17 Aralık 2021

Kabul

25 Ocak 2022

### ANAHTAR KELİMELER

Sitalopram,  
E vitamini,  
C vitamini,  
yavru döl sayısı,  
ömür uzunluğu

## Protective Effect of Vitamins E and C Against Stress Generated Using Antidepressant (Citalopram) in *Drosophila melanogaster*

### ABSTRACT

In the study, the negative effects of Citalopram, which is an antidepressant active ingredient, on *D. melanogaster* lifespan and sex ratio, and the protection of vitamins C and E against this were investigated. Three different doses of Citalopram (0-1mM) and vitamins C and E (25mg/L) were given to the groups by diet. The number of progeny test was carried out for 7 days, and the longevity test was performed for 39 days. In the progeny number experiments included in this study, it was observed that while the fertility of the treatment groups was expected to decrease, the number of offspring formed by adult flies was close to the control group. In addition, the number of offspring in the vitamin group decreased compared to the control. However, in the longevity experiment, the survival rate in the control group decreased to 80%, while the survival rate in the Citalopram groups remained above 80%. However, the survival rate of the groups in which Citalopram and vitamins were administered together was lower than the control group, decreasing to 60%. As a result; It was determined that Citalopram did not change the number of offspring of the flies, and in the longevity experiments, the drug taken together with the vitamin affected the lifespan negatively compared to the control group.

### ARTICLE HISTORY

Received

17 December 2021

Accepted

25 January 2022

### KEY WORDS

Citalopram,  
vitamin E,  
vitamin C,  
number of offspring,  
longevity

<sup>1</sup> Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tümör Biyolojisi ve İmmünolojisi Bölümü, Tekirdağ/Turkey

<sup>2</sup>Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bartın/Turkey

\* Correspondence: Melisa Beyhan-Yılmaz; [mlsa.byhn@gmail.com](mailto:mlsa.byhn@gmail.com)

## Giriş

Stres insanların sürekli maruz kaldığı bir faktördür. Stresin sürekli olması durumunda bağışıklık sistemi, kardiyovasküler sistem fizyolojisi, merkezi sinir sistemi ve sinir iletimi yolları negatif etkilenebilir [1, 2, 3]. Bununla birlikte stres depresyona yol açabilmektedir ve bu durum insanları antidepresan kullanımına yöneltebilir [1, 3].

Marasine ve ark., (2020) [4] hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların neredeyse hepsinin kullandıkları antidepresanların yan etkilerinden olumsuz etkilendikleri ve hücresele düzeyde incelendiğinde ise hücrenin normal metabolizmasını bozduğu, hücreye anormal sinyallerin gelmesi ve bunları takiben hücrede oksidatif stres gözlemlendiğini ortaya koymuşlardır. Antidepresanlar büyük bir ilaç grubunu temsil etmektedir [1, 5]. Antidepresanlar Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI), Trisiklik Antidepresanlar (TSA), Seçici Noradrenerjik Gerilim İnhibitörleri (NRI), Noradrenalin ve Dopamin Gerilim İnhibitörleri (NDGI) ve Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) gibi gruplardan oluşmaktadır. Bunlardan SSRI grubu en az yan etkiye sahip olduğu için daha çok tercih edilmektedir [6].

SSRI grubunda bulunan ilaçların başında Sitalopram gelmektedir. Bu antidepresanlar içinde bulunan Sitalopram'ın son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda serbest radikal oluşumu ve antioksidan savunma sistemini bozulması birbirleriyle bağlantılı olacağı için serbest radikal oluşturarak antioksidan savunma sistemini bozabileceği belirtilmiştir [7, 8, 9, 10, 11]. Sitalopram'ın uzun süreli kullanımı sonucu oluşabilecek olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinde (RNS) meydana gelen artışların hücredeki protein, lipit ve DNA'nın yapısını olumsuz etkileyebileceği ve bununla birlikte diyabet, kanser vb. hastalıklara yol açabileceği bildirilmiştir [12, 13].

ROS'un zararını azaltabilmek ya da tamamen ortadan kaldırmak için hücresele antioksidanlar kullanılmaktadır. Bu hücresele antioksidanlar ROS üretimini durduramadığı zamanlarda devreye diyet kaynaklı antioksidanlar girmektedir. Askorbik asit (C vitamini),  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini) gibi antioksidanlar serbest radikalleri inaktive etmektedir ve bu özellikleri ile organizmada strese bağlı yaşlanmayı geçiktirebileceğine dair bazı kanıtlar elde edilmiştir [14, 15, 16].

*D. melanogaster*; hastalıklar, gelişim fizyolojisi ve genetik gibi birçok alanda kullanılan model organizmadır [17, 18]. *D. melanogaster*'in model organizma olarak kullanılmasının en önemli sebebi genomu insan genomuna %60 homolog olmasıdır ve insan hastalıklarına neden olan genlerin %75'i ile benzerlik göstermesidir [19]. Aynı zamanda boyutunun 2-3 mm civarında olması, kısa yaşam döngüsü, laboratuvarda üretiminin kolay olması, yalnızca sekiz adet kromozomunun olması, araştırmalar için en uygun hayvan modellerinden biri olarak kullanılmasının önünü açmıştır [17]. Yapılan bu çalışmada da bu özellikleri dolayısıyla meyve sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* tercih edilmiştir.

Bu çalışmanın amacı doğrultusunda Sitalopram'ın olası olumsuz etkilerini azaltmak veya ortadan kaldırmak için C ve E vitamini birlikte kullanıldı. Çalışmamızda E vitamininin kullanılma sebebi, hücrede stres sonrası oluşan ROS'ların ve doymamış yağ asitlerinin ortadan kaldırılmasını sağlarken serbest radikallerin oluşumunu da engellemesidir [20, 21].

Bununla birlikte E vitamininin oksidatif hasara karşı koruyucu etkisi [19, 22, 23, 24, 25, 26] ve C vitamininin, sitoplazma ve hücre dışı sıvıda bulunan serbest radikallerle reaksiyona girebildiği yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [22, 27,28]. Bu da çalışmada C ve E vitamininin kullanılabilirliğinin düşünülmesini sağlamıştır.

Yapılan çalışmalarda C ve E vitamininin bir arada kullanılması antioksidan etkiyi artırarak strese bağlı hasarın tek kullanıldıklarında ki etkisi göre daha güçlü yanıt sağladığı gösterilmiştir [22]. Bu sebeple bu çalışmada E vitamininin etkisinin artırılabilmesi için C ve E vitamini kombinasyonunu kullanıldı. Çalışmada *D. melanogaster*'de Sitalopram'a bağlı stres oluşturup bu stresin fiziksel etkilerini tespit etmek ve bu etkileri E ve C vitaminleri kombinasyonu ile ortadan kaldırmak amaçlandı ve bu amaç doğrultusunda yavru döl sayısı ve ömür uzunluğundaki değişimi belirlemek üzere deneyleri yapıldı.

## **Materyal ve Yöntem**

### **Stok model organizma materyali**

Bu çalışmada Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Genetik Araştırma Laboratuvarı'nda uzun yıllardan beri kullanılan genetik olarak homozigot, mutant karakter taşımayan ve laboratuvar kültür stoğu olan *D. melanogaster*'in Oregon-R yabanıl soyu kullanıldı.

*D. melanogaster* kültürleri, 24°C sabit sıcaklığa ayarlı havalandırılmalı etüvde uygun laboratuvar koşullarında yetiştirildi [29]. *D. melanogaster*'lerin beslenme ortamı için klasik *Drosophila* besi yeri 300 ml olacak şekilde hazırlandı [29, 30].

Stok kültürden alınan *D. melanogaster*'ler, çalışmada gerekli olan F1 dölünün elde edilmesi için 10 dişi ve 10 erkek birey kullanılarak 200 ml'lik cam şişelerde standart *Drosophila* besiyerlerine konularak beslenmeleri sağlandı. Standart *Drosophila* besi yerine alınan sinekler uygun yaşam koşullarını sağlamak amacıyla 25°C'de gelişmeleri için etüve yerleştirildi [29]. Sineklerin dölleme sonucu oluşan larvalarından her deney setinde 20 adet olmak üzere yavru döl deneyleri için seçildi. Ömür uzunluğu deneylerinin uygulaması için ise oluşan larvalardan birkaçı başka bir besiyeri ortamına alındı ve bu larvalardan aynı gün erginliğe ulaşan sineklerden 10 tanesi seçildi [31].

### **Yöntem**

Bu çalışmada üç farklı doz Sitalopram (0.01 mM, 0.1 mM, 1.0 mM) (Citalopramhydrobromide, Sigma-Aldrich, MO, USA; CAS Number 59729-32-7) Kasture ve ark., (2019)'dan [32] uyarlanarak yükselen dozlar şeklinde uygulandı. Üç farklı doz Sitalopram ile birlikte E (Sigma-Aldrich, MO, USA; CAS Number: 10191-41-0) ve C (Sigma-Aldrich, MO, USA; CAS Number: 50-81-7) vitamini (25 mg/L) uygulama grupları olarak belirlendi [33].

Her deney seti için 8 farklı grup olmak üzere 1. grup kontrol, 2. grup 0.01 mM Sitalopram, 3. grup 0.1 mM Sitalopram, 4. grup 1.0 Mm Sitalopram, 5. grup E + C (25 mg/L) vitamin, 6. grup 0.01 mM Sitalopram ile E + C (25 mg/L) vitamin, 7. grup 0.1 mM Sitalopram ile E + C (25 mg/L) vitamin ve 8. grup 1.0 mM Sitalopram ile E + C (25 mg/L) vitamin olarak oluşturuldu.

Ömür uzunluğu deneyleri için oluşturulan gruplara aynı zamanda erginliğe ulaşmış 10 adet erkek sinek bırakıldı. Yapılan deneylerde gruptaki dişi sineklerin yumurtlama sorunu olabileceğinden deney istenilen doğrultuda ilerletilebilmesi için erkek bireyler ile deney düzeneği kuruldu. Deneye dahil edilen sinekler karanlık ortamda her gün gözlemlendi ve bu gözlemler sonucunda gruptaki ölüm oranları ve sağkalım süreleri hesaplandı.

Yavru döl sayısı deneyleri için ise, stoklardan alınan larvalar her gruba 20 adet eklendi ve oluşan F1 dölünden 5'er adet erkek ve dişi sinekler seçilerek yeni deney setleri oluşturuldu. Daha sonra standart besi yerinde beslenmiş erkek sineklerle antidepresanlı

ve antidepresan + vitaminli besi yerlerinde (uygulama grupları) beslenmiş dişi sinekler taze besi yerine alınarak yeni bir deney seti oluşturuldu. Aynı zamanda standart besi yerinde beslenmiş dişi sinekler ile antidepresanlı ve antidepresan + vitaminli besi yerinde beslenmiş erkek sinekler taze besi yerine alınarak bir başka deney seti daha oluşturuldu. Bu yeni deney setlerindeki sineklerin çiftleşip larva oluşturması beklendi ve oluşan F2 dölündeki bireyler gözlemlendi. Deneyler iki tekrar sonrası sonlandırıldı.

### **İstatistiksel Analizi**

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 (20.0.1.0 (142)) programı kullanılarak yapıldı. Ömür uzunluğu deneyi ve yavru döl sayısı deneyinde kontrol ve uygulama gruplarına ait sonuçlar, oneway (tek yönlü varyans analizi) ANOVA (Scheffe, Duncan, Tukey HSD) ile analiz edilip  $p < 001$  anlamlı kabul edildi.

## **Bulgular ve Tartışma**

### **Bulgular**

#### ***Yavru döl sayısı deneyi için;***

Oluşturulan deney setinin 1. gününde dişi bireylerde kontrole göre sadece vitamin ve Sitalopram içeren grupların (5., 6., 7. ve 8. grup) yavru döl sayısı tablo 1’de gösterildiği gibi normal seyretti. En düşük doz olan 0.01 mM Sitalopram içeren grupta (2. grup) ise kontrole göre yavru döl sayısında azalma görüldü. Diğer gruplardaki döl sayısı ve erişkin birey oluşma sayıları tablo 1’de gösterildi.

Aynı zamanda sadece vitamin ve vitamin + Sitalopram içeren gruplarda (5., 6., 7. ve 8. grup) pupadan erişkine geçme süresi kontrole göre kısaldı, sadece Sitalopram (2., 3. ve 4. grup) içeren gruplarda erişkin birey görülmezken sadece vitamin içeren grupta (5. grup) 6 kat, vitamin + 0.1 mM (7. grup) Sitalopram içeren grupta 3 kat artış gözlenirken, vitamin + 1.00 mM Sitalopram içeren grupta (8. grup) kontrol grubuyla aynı sayıda erişkin gözlemlendi (Tablo 1).

Erkek bireylerde ise Sitalopram içeren gruplar (2., 3. ve 4. grup) kontrol grubuna göre normal seyretmekteyken sadece vitamin (5. grup) ve vitamin + 1 mM (8. grup) Sitalopram içeren gruplarda kontrol grubuna göre artış gözlemlendi fakat diğer vitamin + Sitalopram (6. ve 7. grup) gruplarında azalma görüldü (Tablo 1).

**Tablo 1** Yavru Döl Sayısı Deneyinin Birinci ve Yedinci Günlerinde Erişkin ve Pupa Sayıları**Table 1** Adult and Pupa Numbers on the First and Seventh Days of the Juvenile Progeny Experiment

Gözlem günleri		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	Grup 8
Dişi bireyler için deneyin 1. günü (uygulama grubu dişi ve normal erkek)		92 pupa + 1 erişkin dişi	45 pupa	110 pupa	90 pupa	99 pupa + 6 erişkin dişi	93 pupa	87 pupa + 3 erişkin dişi	96 pupa + 1 erişkin dişi
Dişi bireyler için deneyin 7. günü (uygulama grubu dişi ve normal erkek)		57 pupa + 68d. + 54e.	29 pupa + 15e. + 10d.	102 pupa + 44d. + 33e.	106 pupa + 61e. + 49d.	51 pupa + 49e. + 48d.	67 pupa + 23d. + 26e.	92 pupa + 66e. + 64d.	81 pupa + 64e. + 55d.
Toplam	pupa	149	74	212	196	150	160	179	177
	erişkin	122	25	77	110	97	49	150	119
Erkek bireyler için deneyin 1. günü (uygulama grubu erkek ve normal dişi)		92 pupa + 1 erişkin dişi	81 pupa	67 pupa	93 pupa	108 pupa	105 pupa	56 pupa	53 pupa
Erkek bireyler için deneyin 7. günü (uygulama grubu erkek ve normal dişi)		57 pupa + 68d. + 54e.	86 pupa + 60e. + 65d.	118 pupa + 57e. + 56 d.	87 pupa + 79e. + 64d.	101 pupa + 61d. + 60e.	75 pupa + 82e. + 60d.	90 pupa + 62d. + 61e.	105 pupa + 54e. + 60d.
Toplam	pupa	149	167	185	180	209	180	146	158
	erişkin	122	125	113	143	121	142	123	114
*e: Erkek sinek									
*d: Dişi sinek									

Gruplar karşılaştırıldığında ise, uygulama grubu dişi bireyler ve normal erkek bireylerin F2 döllerini içeren deney seti ile uygulama grubu erkek bireyler ile normal dişi

bireylerin F2 dölleri içeren gruplardaki oluşan yavru döl sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar belirlendi ( $p < 001$ 'e göre) (Tablo 2). Bu deney setlerinde oluşan yavruların pupaya dönüşmesi ve yeni ergin sineklerin oluşumuyla ilgili verilerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p < 001$ 'e göre)(Tablo 2).

**Tablo 2** Yavru döl sayısı deneylerinin ANOVA testine göre elde edilmiş sonuçları (\* $p < 001$ )

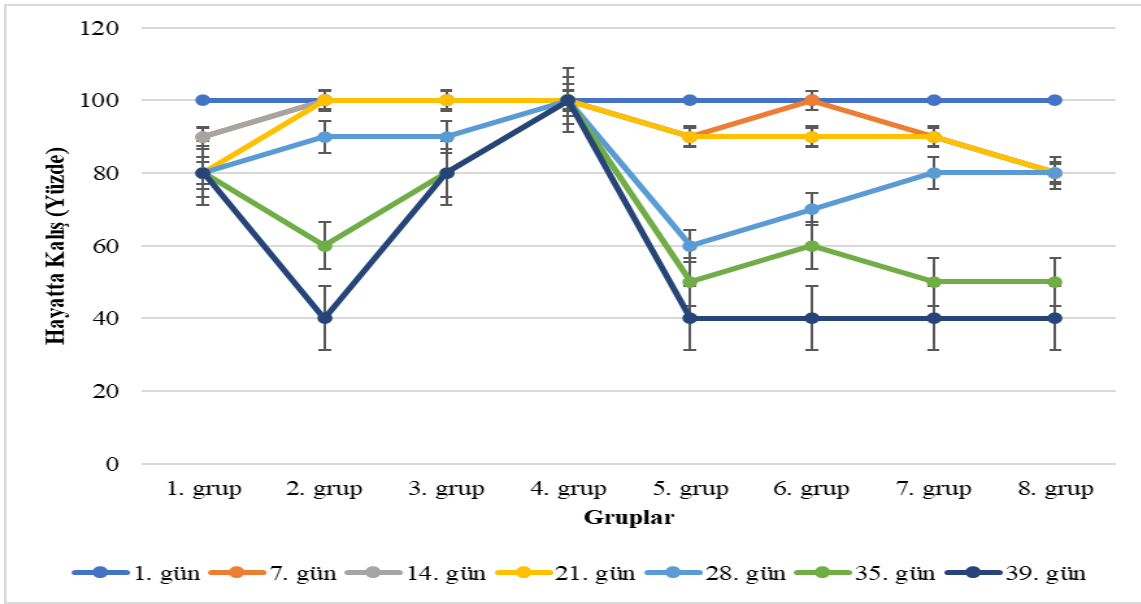
**Table 2** Results of offspring progeny experiments according to ANOVA test (\* $p < 001$ )

Varyansın Kaynağı		Karelerin Toplamı	Karelerin Ortalaması	Df (serbestlik derecesi)	F (frekans)	Sig. (önem derecesi)
<b>Dişi</b>	Gruplar arası	7656,250	7656,250	1	38,882*	<,001*
	Grup içi	2756,750	196,911	14		
	Toplam	10413,000	-	15		
<b>Erkek</b>	Gruplar arası	6123,063	6123,063	1	24,155*	<,001*
	Grup içi	3548,875	253,491	14		
	Toplam	9671,938	-	15		
<b>Pupa</b>	Gruplar arası	21389,063	21389,063	1	20,251	1,000

### **Ömür uzunluğu deneyleri için;**

Kontrol grubunda ilk sineğin ölümünden 23 gün sonra Sitalopram içeren gruplarda (2., 3. ve 4. grup) ilk ölümler gözlemlendi. Bununla birlikte vitamin grubunda (5. grup) kontrol ile orantılı sayıda sinek ölümü gözlemlendi. Sitalopram içeren vitamin gruplarında ölüm oranında hızlı bir artış gözlemlenmedi (Şekil 1). Kontrol ve uygulama gruplarında hayatta kalış oranları gözlemlendiğinde beklenenin tam tersi en yüksek doz olan 1.0 mM (4. grup) Sitalopram içeren grup deneyin yapıldığı 39 gün boyunca tüm bireyler hayatta kalmayı başardı. 0.1 mM (3. grup) Sitalopram içeren grup ise kontrol grubu ile eşit hayatta kalma yüzdesine sahip olduğu görüldü bunun aksine diğer tüm gruplar (2., 5., 6., 7. ve 8. grup) kontrole göre daha az hayatta kalış gösterdi. Bu da yüksek iki dozun hayatta kalış oranlarını olumlu etkilerken en düşük doz ve etken madde ile vitamin gruplarının hayatta kalış oranlarını olumsuz şekilde etkilediğini ortaya koymaktadır (Şekil 1). Aynı zamanda vitamin içeren gruplar kontrole daha yakın

hareketler sergiledi, vitamin + Sitalopram içeren gruplarda normal hareketlere ek olarak besi yeri yüzeyinde gezinmeler görüldü.



Şekil 1 Kontrol grubu ve uygulama gruplarının ömür uzunluğu deneylerinde hayatta kalış yüzdelerine göre karşılaştırılması

Fig 1 Comparison of control group and treatment groups according to survival percentages in longevity experiments

Yavru döl sayısı deneylerinde olduğu gibi ömür uzunluğu deneylerinde de istatistiksel olarak karşılaştırmalar yapıldı. Bu karşılaştırmalarda grupların kendi içinde ve gruplar arasındaki hayatta kalış yüzdelerine göre yapılan karşılaştırmalarda Sitalopram + vitamin içeren grupların (6-8) istatistiksel olarak anlamlı farklılık içerdiği gözlemlendi ( $p < 0.001$ 'e göre) (Tablo 3). Sadece Sitalopram içeren gruplar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p < 0.001$ 'e göre).



**Tablo 3** Ömür uzunluğu deneylerinin ANOVA testine göre elde edilmiş sonuçları (\* $p < 001$ )

**Table 3** Results of longevity experiments according to ANOVA test (\* $p < 001$ )

Varyansın Kaynağı		Karelerin Toplamı	Karelerin Ortalaması	Df (serbestlik derecesi)	F (frekans)	Sig. (önem değeri)
Kontrol	Gruplar arası	11,143	1,857	6	-	-
	Grup içi	,000	,000	14		
	Toplam	11,143	-	20		
Sitalopram	Gruplar arası	17,619	2,937	6	1,927	,146
	Grup içi	21,333	1,524	14		
	Toplam	38,952	-	20		
Vitamin	Gruplar arası	80,571	13,429	6	-	-
	Grup içi	,000	,000	14		
	Toplam	80,571	-	20		
Sitalopram + Vitamin	Gruplar arası	75,238	12,540	6	29,259*	<,001*
	Grup içi	6,000	,429	14		
	Toplam	81,238	-	20		

## Tartışma

Bu çalışma, antidepresanların yan etkilerinin hücrede meydana getirdiği değişikliklerin fenotipe olumsuzlukları ve bu olumsuzlukların vitamin takviyesiyle elimine edilip edilemeyeceğini tespit etmek için yapıldı ve model organizmalardan biri olan *D. melanogaster* kullanıldı. Antidepresanlı besi yerinde beslenmiş sinekler ve antidepresan ile birlikte vitamin eklenmiş besi yerinde beslenmiş sinekler karşılaştırıldı bu karşılaştırmalarda ise döl verimi ve yaşam süresine bakıldı.

Günümüzde en çok kullanılan antidepresanlardan Sertelin ve sitolapramın somatik mutasyon ve rekombinasyon testi ile *Drosophila* üzerinde genotoksik etkisi bilindiği için ve Sitalopram'ın da Sertelin'e göre daha genotoksik olduğunu otaya koyan çalışmalardan dolayı [34] bu çalışmada Sitalopram tercih edilmiştir. Sitalopram'ın neden olduğu stres antioksidanlarla önlenebildiği yapılan çalışmalarca gösterilmiştir [35]. Çalışmada antidepresan kullanımına bağlı olarak oluşabilecek strese karşı en çok

tercih edilen antioksidan vitaminler olan E ve C vitaminleri tercih edilerek *D. Melanogaster* sineklerinde denendi. Zemheri-Navruz (2018)'de [41] yaptığı çalışmada arsenik ile doyurulmuş besi yerinde beslenmiş *D. melanogaster*'lerde DNA hasarının oluştuğunu göstermiş ve bu DNA hasarını sineklerin besi yerin C ve E vitamini takviye edildikten sonra DNA hasarının azaldığını göstermiştir. Bu çalışmaya bakarak çalışmamızda Sitalopram'ın oluşturacağı strese karşı E vitamini ve E vitaminin antioksidan özelliğini artıracığı için C vitamini ile birlikte verilmesi uygun olacağı düşünüldü.

Çalışmalara başladıktan sonra besi yerine Sitalopram ilavesi yapılmış bireylerin fiziksel davranışlarının kontrole göre anormal olduğu gözlemlendi. Sitalopram içeren gruplardaki bireyler deney şişesi içerisinde hızlı uçuşlar sergiledi.

Gelegen ve ark. (2000) [36] yaptıkları çalışmalarda kadmiyum nitrat ile besledikleri larva ve sineklerde döl veriminin etkilenmediğini göstermişlerdir. Bu da *D. melanogaster* toksik bir maddeye maruz kalmış olsa bile döl veriminin etkilenmeyeceğini düşündürmektedir. Ancak bu çalışmada kullanılan en yüksek doz olan 1.0 mM Sitalopram (4. grup) içeren grupta yavru döl sayısı üzerine olumsuz sonuçlar alındı (tablo 1). Bu da Sitalopram'ın yüksek dozunun toksisite oranıyla ilgili literatürde yeterli kanıt ve yapılmış deney olmamakla birlikte *D. melanogaster*'de yavru oluşumunu engellediğini göstermektedir. Aynı deneylerde Sitalopram'ın tüm dozlarıyla birlikte vitamin E ve vitamin C verildiğinde döl sayısına olumlu yönde etkileri olurken; ömür uzunluğuna olumsuz yönde etki ettiği belirlenmiştir (Şekil 1). Driver ve Georgeou (2003)'te [40] yaptığı bir çalışmada E vitamininin *D. melanogaster*'lerde yaşam süresini uzattığı fakat aynı zamanda toksik etki de gösterebileceğini ortaya koymuştur. Bu çalışmaya dayanarak dişi sineklerde C vitaminin E vitamini ile kullanıldığında ömür uzunluğuna olumsuz yansıma sebebinin E vitaminin toksik etki gösterebileceğini düşündürmekle birlikte yavru döl sayısında ise olumlu sonuçların elde edilmesinde antioksidan özelliğinin arttığını düşündürmüştür. Erkek bireylerde ise ömür uzunluğu ve döl verimi üzerine vitaminli grupların pek bir etkisi olmadığı görülmüş bu da bireylerdeki cinsiyet farklılığına göre E ve C vitamini kombinasyonunun etkilerinin değişiklik gösterebileceği ortaya çıkmaktadır. Ries ve ark. (2017) [37] yaptıkları çalışmada sineklerde depresyon oluşturabilmek için yürüttükleri çalışmada öğrenilmiş çaresizlik deneyleri yapmışlardır. Bu deneyler sonucunda sineklerin bu stres karşısında

davranışlarının değiştiğini gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda ise stresi fiziksel bir eylem değil de bir ilaç hammaddesi oluşturdu. Sineklerin besi yeri üzerinde yavaş yürümleri ve çoğunlukla besi yeri üzerinde kalmaları bu hammaddenin sineklerde stres oluşturduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte Sitalopram'lı gruplarda hem dişi sineklerde hem de erkek sineklerde hacim artışı ve uçuşlarında anormallikler de gözlemlendi. Bu durum stres altında sineklerde fiziksel özelliklerin değiştiğini gösterir. Ancak bu stresin yanında hayatta kalma oranlarında bariz bir düşüş gözlemlenmemesiyle birlikte fiziksel olarak görülen sıkıntıların organizmada olumsuz bir etki gösterip göstermeyeceği belirsizdir.

Yapılan diğer çalışmalarda meyve sineklerine uygulanan antioksidanlı besin takviyesinin oksidatif stresten koruyabildiği ve yaşam sürelerinin artışı sağladığı gösterilmiştir [38]. Bahadorani ve ark (2008) 'de [35] yaptıkları çalışmada C vitamini takviyesinin normoxia şartları altında *Drosophila*'ların yaşam süresini artırdığını göstermiştir. Bununla birlikte Massie ve ark. (1991)'de [39] *Drosophila*'la ile yaptıkları bir çalışmada sinekler tarafından C vitamini emiliminin yaşa bağlı olarak azaldığını göstermiş, C vitamini emiliminin azalması yaşlılığın bir belirtisi olduğunu bildirmiştir. Yine Bahadorani ve ark. (2008)'de [35] yaptıkları çalışmada *D. melanogaster*'lerin diğer memelilere göre ortamdaki E vitamini tutma oranının az olduğunu ve bunun da sineklerin ömür uzunluğuna etki etmediğini göstermiştir. Ancak stres altındayken E vitamini takviyesinin ömrü önemli ölçüde uzattığını göstermiştir. Yine aynı çalışmada C vitaminine maruz bırakılan sineklerde antioksidan kapasitesi artmakta fakat ömür uzunluğu değişmemektedir. Bu çalışma hipoksi gibi stres altındayken sineklerin C vitamin takviyesinde ise ömür uzunluğunun azaldığını göstermiştir. Yaptığımız çalışmada ise, C ve E vitaminini ayrı ayrı denemeyip kombine şekilde denememiz ömür uzunluğunu etkilemedi. Bahadorani ve ark.'ların çalışmasına dayanarak sineklerin E vitaminini ortamdaki yeteri kadar alamadıklarını ve C vitamininin de stres altında ömür uzunluğuna bir etkisi olmadığını düşündürmüştür.

## **Sonuç ve Öneriler**

Majör depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan antidepressanların kullanımı oksidatif strese neden olabilmektedir [42]. Bu stres DNA'da bozukluklara neden olabilmekle birlikte bu bozuklukları yatıştırmak için güçlü antioksidanlar işe yarayabilmektedir [41]. İnsanların antidepressanlar ile birlikte

alabileceği vitamin takviyeleri ile bu zararlardan kurtulabilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada da uygun model organizma *D. melanogaster*'de antidepresanlardan biri olan Sitalopram'ın oluşturduğu stres ve bu stresi ortadan kaldırmak için C ve E vitamini kombinasyonu kullanıldı. Genetik testlerin yapılmaması nedeni ile Sitalopram'ın DNA üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu çalışmanın sonucunda Sitalopram'ın sineklerde fiziksel değişikliklere yol açtığı gözlemlendi. Bu antidepresan hammaddesinin sineklerde oluşturduğu olumsuz etkileri yatıştırmak için C ve E vitaminli gruplar oluşturuldu fakat bu iki güçlü antioksidan vitaminin çalışmalarında pek bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. Bu da E vitamininin oluşturacağı etkiyi C vitamininin baskıladığı yönde bir düşünce oluşturdu (Tablo 1, Tablo 2). Bu sebeple yapılacak diğer çalışmalarda E ve C vitamininin kombinasyonu yerine bu vitaminler tek tek çalışılması gerektiği düşünülmektedir. Aynı zamanda *D. melanogaster* ile yapılacak çalışmalarda E vitamininin kullanılmasının bir faydası olmayacağı düşünülmektedir çünkü bu sinekler E vitaminini besiyerinden yeterli miktarda absorbe edememektedir. Yapılacak yeni çalışmalarda DNA hasarının belirlenmesi ve sitotoksikite testleriyle desteklenmesi önerilmektedir. Bu çalışmanın gelecek çalışmalara yol gösterebileceği düşünülmektedir.

#### **Acknowledgements / Teşekkürler**

Desteklerinden dolayı TÜBİTAK 2209-A birimine teşekkür ederiz. Aynı zamanda Bartın Üniversitesi Biyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencisi Özge ÇELİKTAŞ KÖSTEKÇİ'ye, istatistiksel verilerin elde edilmesinde yardımlarından dolayı Ramazan DALGIÇ ve Meral DALGIÇ'a teşekkürlerimizi sunarız.

#### **Funding / Destekleyen Kurum veya Kuruluş**

Bu çalışma TÜBİTAK 2209-A Üniversite Öğrencileri Araştırma Projeleri Destekleme Programı tarafından 1919B011803230 proje numarası ile desteklenmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Woo, H., Differentially expressed genes related to major depressive disorder and antidepressant response: genome-wide gene expression analysis. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018. 50(92): p. 50-92.
2. Güneş, E. Ankaferd Blood Stopper, *Drosophila melanogaster*'de Stres ve Yaşlanma Üzerindeki Davranışı Değiştiriyor mu?. *UCBAD.*, 2021; 4(2): p. 77-81.
3. Pizzino, G., et al., Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.*, 2017. 8416763.
4. Marasine, N. R., et al., Self-Reported Antidepressant Drug Side Effects, Medication Adherence, and Its Associated Factors among Patients Diagnosed with Depression at the Psychiatric Hospital of Nepal. *Depression Research and Treatment*, 2020. 7024275: p. 1-7.
5. Saraghi, M., Golden, L. and Hersh E., Anesthetic Considerations for Patients on Antidepressant Therapy. *Anesth Prog.* 2017. 64(4): p. 253-261.
6. Örsel, S., Depresyonda tedavi: Genel ilkeler ve kullanılan antidepresan ilaçlar. *J. Clin. Psychiatry*, 2004. 4: p. 17-24.

7. Dean, L., Amitriptyline Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. Medical Genetics Summaries, 2017. p. 1-16.
8. Joginder, P., Neeru Bala, I and Veena Chatrathet al., Psychiatric patient and anaesthesia. Indian J Anaesth., 2012. 56(1): p. 8-13.
9. Erdemir, F., et al., The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. Int Braz J Urol., 2014. 1(40): p. 100-108.
10. Kaneko, F., et al., Long-Term Citalopram Treatment Alters the Stress Responses of the Cortical Dopamine and Noradrenaline Systems: the Role of Cortical 5-HT1A Receptor. International Journal of Neuropsychopharmacology, 2016. 19(8): p. 1-12.
11. Marcadenti, A. and Coelho, R. C. L. A., Dietary Antioxidant and Oxidative Stress: Interaction between Vitamins and Genetics. Journal of Nutritional Health & Food Science, 2015. 3;1: p. 1-7.
12. Birben, E., et al., Oxidative Stress and Antioxidant Defense. World Allergy Organ J., 2012. 5(1): p. 9-19.
13. Luisa, M., Monroy, L., and Mejía, C., Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and the Role of Vitamins with Antioxidant Actions. José A. Morales-González, Editor, IntechOpen Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants, 2012. Chapter 9: p. 209-232.
14. Brenneisen, P., Steinbrenner, H., Selenius, H., oxidative stress, and health aspects. Molecular Aspects of Medicine, 2005. 26(4-5): p. 256-267.
15. Palace, V. P., et al., Antioxidant potential of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. Free Rad. Biol. Med., 1999. 26: p. 746-761.
16. Williams, C. A., and Carlucci, S. A., Oral vitamin E supplementation on oxidative stress, vitamin and antioxidant status in intensely exercised horses. Equine Vet J Suppl., 2006. 36: p. 617-21.
17. Allocca, M., Zola, S. and Bellosta, P., The Fruit Fly, *Drosophila melanogaster*: The Making of a Model (Part I). Farzana Khan Perveen, Editor, IntechOpen, *Drosophila melanogaster* - Model for Recent Advances in Genetics and Therapeutics, 2018. Chapter 6: p. 119-130.
18. Güneş, E., Aydın, H. and Nizamlioğlu, H., Investigation of the protective effect of acetazolamide and SLC-0111 on carbon tetrachloride-induced toxicity in fruit fly. Toxicol Rep., 2021. 16(8): p. 1300-1304.
19. Cardenas, E. & Ghosh, R., Vitamin E: the darkhorse at the crux of cancer management. Biochem Pharmacol., 2013. 1;86(7): p. 845-852.
20. Niki, E., & Traber, M.G., Vitamin E Historical. Ann. Nutr. Metab., 2012. 61 : p. 207-212.
21. Mirzoyan, Z., et al., *Drosophila melanogaster*: A Model Organism to Study Cancer. Front Genet., 2019. 10(51): p. 1-16.
22. Santos, L.L.R., et al., Vitamin C and oxidative stress on cultured human keratinocytes. Can J Plast Surg., 2004. 1(12): p. 17-19.
23. Frei, B., Aragon I. and Lykkesfeldt, J., What Is The Optimum Intake Of Vitamin C In Humans? Critical Review in Food Science and Nutrition, 2012. 52(9): p. 815-829.
24. Michels, A. J., Hagen, T. M. and Frei, B., Human Genetic Variation Influences Vitamin C Homeostasis by Altering Vitamin C Transport and Antioxidant Enzyme Function. Annu Rev Nutr., 2013. 33: p. 45-70.
25. Alexander, J. M. and Balz, F., Vitamin C. American Society for Nutrition, 2014. 5(1): p. 16-18.
26. Carr, A. C. and Maggini, S., Vitamin C and Immune Function. Nutrients., 2017. 9(11): p. 1-25.
27. Rodríguez, M., García, A., and Lozano, M., The Role of Vitamin C in the Protection and Modulation of Genotoxic Damage Induced by Metals Associated with Oxidative Stress, Vitamin C, Amal H. Hamza, IntechOpen, 2017: p. 100-112.
28. Kawashima, A., et al., Vitamin C Induces the Reduction of Oxidative Stress and Paradoxically Stimulates the Apoptotic Gene Expression in Extravillous Trophoblasts Derived from First-Trimester Tissue. Reprod Sci. 2015. 22(7): p. 783-790.

29. Karakaş, A. and Bahçeci, Z., Cypermethrinin *Drosophila Melanogaster*'in Üçüncü İnar Larvalarının Tükruk Bezi Politen Kromozomları Üzerine Etkisi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi. 2009. 1(9): p. 97-106.
30. Çakır, Ş. and Sarıkaya, R., Bazı Organik Fosforlu İnektisitlerin *Drosophila Melanogaster*'in Yaşama Yüzdesi Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi, 2004. 3(24): p. 71-80.
31. Şahin, N. and Türkoğlu, Ş., Bazı Tekstil Boyalarının *Drosophila Melanogaster*'de Ömür Uzunluğu, Yaşama Yüzdesi ve Yavru Birey Sayısına Etkileri. Cumhuriyet Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi, 2014. 4(35): p. 73-93.
32. Kasture, A. S., et al., Distinct Contribution of Axonal and Somatodendritic Serotonin Transporters in *Drosophila* Olfaction. *Neuropharmacology*. 2019. 161(2019): p. 1-11.
33. Draper, H. H., Csallany, A. S. and Hadley, M., Urinary Aldehydes as Indicators of Lipid Peroxidation In Vivo. *Free Radical Biology & Medicine*, 2000. 29(11): p. 1071–1077.
34. Gürbüz, M., et al., Genotoxic Evaluation of Selective Serotonin-reuptake Inhibitors by use of the Somatic Mutation and Recombination Test in *Drosophila*. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2012. 748: p. 17-20.
35. Bahadorani, S., et al., The Effects of Vitamin Supplementation on *Drosophila* Life Span Under Normoxia and Under Oxidative Stress. *The Journals of Gerontology*, 2008. 1(63): p. 35-42.
36. Gelegen, L. and Yeşilada E., *Drosophila Melanogaster*'in Bazı Gelişimsel Özellikleri Üzerine Kadmiyum Nitratın Etkisi. *Turk J Biol.*, 2000. 24(2000): p. 585-591.
37. Ries, A. S., et al., Serotonin modulates a depression-like state in *Drosophila* responsive to lithium treatment. *Nature Communications*. 2017. 8(15738): p. 1-11.
38. Miquel, J., Can antioxidant diet supplementation protect against age-related mitochondrial damage? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002. 959(1): p. 508-516.
39. H.R. Massie, H. R., et al., Ascorbic Acid in *Drosophila* and Changes During Aging. *Exp. Gerontol.*, 1991. 26: p. 487-494.
40. Driver, C. and Georgeou, A., Variable Effects of Vitamin E on *Drosophila* Longevity. *Biogerontology*, 2003. 4(2): p. 91-95.
41. Navruz, F., Determination Of Genotoxic Effects Of Arsenic, Vitamin C and Vitamin E On *Drosophila Melanogaster*. Uluslararası Genomik ve Biyoinformatik Konferansı, 2018.
42. Black, C. N., et al., Oxidative Stress in Major Depressive and Anxiety Disorders, and the Association with Antidepressant Use; Results from A Large Adult Cohort. *Psychological Medicine*, 2017. 47(5): p. 936-948.