

D-(-)-Fruktoz'un Sitotoksik ve Genotoksik Potansiyelinin *Allium cepa* Kök Ucu Hücrelerinde İncelenmesi







*Makale Bilgisi / Article Info

Alındı/Received: 14.05.2025

Kabul/Accepted: 17.11.2025

Yayımlandı/Published: 08.04.2026

Investigation of the Cytotoxic and Genotoxic Potential of D-(-)-Fructose in *Allium cepa* Root Tip Cells

Rabia ÇINAR² , Cansel ŞAHAN¹ , Busenaz TUNCA² , Ayşen Yağmur BURGAZLI² , Deniz YÜZBAŞIOĞLU^{1*} 
Fatma ÜNAL¹ ¹ Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye² Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

© 2026 The Authors | Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY-NC) International License

Öz

Fruktoz; meyve, sebze ve balda doğal olarak bulunan bir monosakkarittir. D-(-)-Fruktoz ise; gıdalarda ve içeceklerde genellikle tatlandırıcı ve lezzet artırıcı olarak kullanılan bir gıda katkı maddesidir. Bu çalışmada, *Allium testi* ve *Allium KOMET* yöntemleri kullanılarak, D-(-)-Fruktoz'un *Allium cepa* kök ucu hücrelerindeki sitotoksik ve genotoksik potansiyeli incelenmiştir. Kök uzunluğu ölçümü ile konsantrasyonların EC₅₀ değeri 5000 µg/mL olarak belirlendikten sonra *A. cepa* kök uçları, D-(-)-Fruktoz'un dört farklı konsantrasyonu (500, 1000, 2000 ve 4000 µg/mL) ile 24 ve 48 saat muamele edilmiştir. D-(-)-Fruktoz'un 24 saatlik muamelesinde, mitotik indeks 500 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında kontrole göre anlamlı bir artış gösterirken en yüksek konsantrasyonda azalış tespit edilmiştir. 48 saatlik muamele sonucunda ise tüm konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gözlenmiştir. Mitotik anormallikler incelendiğinde 24 saatlik maruziyetin en yüksek konsantrasyonunda ve 48 saatlik maruziyetin üç konsantrasyonunda (500, 2000 ve 4000 µg/mL) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edilmiştir. *Allium KOMET* yöntemi sonucunda 24 saatlik maruziyetin en yüksek 3 konsantrasyonunda (1000, 2000 ve 4000 µg/mL), 48 saatlik maruziyette ise tüm çalışma konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı DNA hasarının indüklendiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, D-(-)-Fruktoz'un *A. cepa*'da genotoksik ve sitotoksik potansiyele sahip olabileceğini göstermektedir. *Allium testi* ve *Allium KOMET* yöntemlerinin, D-(-)-Fruktoz'un sitotoksik ve genotoksik etkilerini belirlemede hassas ve etkili yöntemler olduğu doğrulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Allium cepa*; *Allium KOMET*; D-(-) Fruktoz; Genotoksisite; Mitotik anormallik

Abstract

Fructose is a naturally occurring monosaccharide found in fruits, vegetables, and honey. D-(-)-Fructose is a food additive commonly used as a sweetener and flavor enhancer in foods and beverages. In this study, the cytotoxic and genotoxic potential of D-(-)-Fructose was investigated in *Allium cepa* root tip cells using the *Allium test* and *Allium COMET* methods. The EC₅₀ value was determined as 5000 µg/mL through root length measurements. Based on this value, *A. cepa* root tips were treated with four different concentrations of D-(-)-Fructose (500, 1000, 2000, and 4000 µg/mL) for 24 and 48 hours. After 24 hours of exposure, a significant increase in the mitotic index was observed at 500 and 1000 µg/mL, while a decrease occurred at the highest concentration. After 48 hours of treatment, a statistically significant reduction in the mitotic index was found at all concentrations. Regarding mitotic abnormalities, a significant increase was detected at the highest concentration after 24 hours, and at 500, 2000, and 4000 µg/mL after 48 hours treatments, compared to the control group. Statistical evaluation of the *Allium COMET* assay results revealed that significant DNA damage occurred at 1000, 2000, and 4000 µg/mL after 24 hours, and at all tested concentrations after 48 hours. These findings indicate that D-(-)-Fructose may have cytotoxic and genotoxic potential in *A. cepa*. The *Allium test* and *Allium COMET* methods were confirmed to be sensitive and effective methods to determine the cytotoxic and genotoxic effects of D-(-)-Fructose.

Keywords: *Allium cepa*; *Allium comet*; D-(-)-Fructose; Genotoxicity; Mitotic abnormality

1. Giriş

Doğada D formu baskın olarak bulunan fruktoz (FRU), meyvelerde, sebzelerde, balda ve sükrözün bağlı formunda doğal olarak bulunan bir monosakkarittir (Urrego Arredondo vd. 2025; Staltner vd. 2023; Balabanlı 2022). Glukoz ve fruktoz aynı moleküler formüle (C₆H₁₂O₆) sahip olmalarına rağmen, fruktozun karbon zincirinin 2. pozisyonunda bulunan keto grubu gibi yapısal farklılıkları

vardır (Ting 2024). Sakkaroz veya yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ) gibi şekerler, fruktoz alımında önemli ölçüde katkıda bulunan bileşiklerden bazılarıdır (Staltner vd. 2023).

FRU'nun alım miktarı, maruz kalma süresi ve tüketim kaynağına bağlı olarak, vücuda alınan miktarın büyük bir kısmı metabolize edilerek *de novo* lipit sentezi sürecine dâhil olabilmektedir. Ayrıca FRU, kandaki glukoz ve insülin

seviyelerini etkileyerek insülin direnci oluşumuna, non-alkolik karaciğer yağlanması neden olmasının böbrek hastalıkları riskini de oldukça arttırmaktadır. Fazla miktarda FRU tüketimi leptin hormonunun etkilerini engelleyerek tokluk hissiyatını bozmakta böylelikle yüksek yağlı gıdalara karşı tüketim isteğini de arttırmaktadır (Urrego Arredondo vd. 2025; Johnson vd. 2024; Yürük vd. 2019). Bazı araştırmalar, fazla FRU tüketiminin, serbest radikal üretimini arttırabileceğini ve antioksidan seviyelerini ise azaltabileceğini, dolayısıyla oksidatif hasar oluşumunun tetiklenmesiyle canlıda zararlı etkilere yol açabileceğini göstermiştir (Cioffi vd. 2017). Aşırı FRU tüketimi; obezite, diyabet, hipertansiyon, karaciğer hastalıkları ve obeziteyle ilişkili kanserler gibi hastalıklara sebebiyet verebilmektedir (Devall vd. 2025; Johnson vd. 2023).

FRU, iki stereoisomer formuna sahiptir ve bunlar D-(-)-Fruktoz ve L-Fruktoz olarak adlandırılmaktadır. Bu stereoisomerler, birbirlerinin aynı kimyasal formülüne sahip olmalarına rağmen, üç boyutlu yapıları birbirinden farklıdır (Arya vd. 2020). D-(-)-Fruktoz ise doğada en çok bulunan şeker formlarından biridir (Tatibouët vd. 2000). Endüstriyel olarak, D-(-)-Fruktoz şeker pancarından ve şeker kamışından elde edilmektedir (Chinyere vd. 2020). D-(-)-Fruktoz; en tatlı aromaya sahip monosakkaritlerden biri olduğundan gıdalarda ve içeceklerde genellikle tatlandırıcı ve lezzet arttırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca D-(-)-Fruktoz fırınlanmış ürünlerin daha iyi kızarabilmesini sağlamak için de kullanılan bir gıda katkı maddesidir (Balabanlı 2022; Chinyere vd. 2020). İnsan diyetinde önemli yer tutan bir bileşiktir. Memelilerde D-(-)-Fruktoz'un hücre içine alımı, bağırsaklarda ve böbreklerde bulunan, fruktoz taşıyan transport protein olan GLUT5 (Glukoz Transporteri 5) yardımı ile gerçekleşmektedir (Tatibouët vd. 2000). D-(-)-Fruktoz, insülin bağımsız glikojen sentezine katılabilme özelliği sebebiyle tıp alanında intravenöz yolla uygulanan, yeni nesil yüksek enerjili besin infüzyonları içerisinde kullanılabilir (Xue vd. 2021).

Fiziksel, kimyasal ve biyolojik etmenler, kullanılan ilaçlar, çevresel kirlenmeler ve gıda katkı maddeleri gibi günlük yaşamda oldukça fazla maruz kalınan her türlü kimyasal maddenin genotoksik ve karsinogenik potansiyellerinin araştırılması ve kanser riskinin tahmin edilmesini sağlayan ölçütler genotoksikite testleridir. Genotoksikite testleri, bir etkenin (kimyasal madde, ışın vb.) mutasyonlara, kromozomal anormalliklere, genetik materyalde hasara sebep olup olmadığını tespit etmek ve bu maddenin etki mekanizmalarını anlamak amacıyla uygulanan testlerdir (İla ve Hüsnet 2022). Diğer model organizmaların yanı sıra, *A. cepa*, toksisite ve genotoksikite değerlendirilmesi

için uygun olan bir *in vivo* modeldir (Çakmak-Arslan ve Rasgele 2025; Jamil vd. 2025; Nicuta vd. 2025). *A. cepa*, büyük genom boyutu (>15.000 Mbp) ve düşük kromozom sayısına ($2n = 16$) sahip olması ile iyi bir deneysel ve biyoindikatör model olarak kabul edilir (Animasaun vd. 2024; Alias 2023). *A. cepa* kromozomları memeli hücrelerine morfolojik benzerlikler göstermektedir. Bu özellik sayesinde *Allium* testi, diğer biyolojik test sistemleri ile iyi bir korelasyon ortaya koymaktadır (Alias vd. 2023a; Alias vd. 2023b). *A. cepa*, toksik elementlere maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan genetik değişiklikleri kromozomal ölçekte değerlendirmek için oldukça elverişli olup mitotik indeks, çekirdek ve mitotik anormallikleri belirlemek için kullanılan kısa süreli, düşük maliyetli, alternatif bir toksisite test sistemidir (Alias vd. 2023; Cığerci ve Liman 2022). Mitotik indeks, mitotik anormallikler ve mikronükleus oluşumu gibi çeşitli hasarların tespiti ve değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır (Bonciu 2018). Son yıllarda giderek artan fruktoz tüketimine bağlı olarak, D-(-)-Fruktoz'un canlı hücrelerde potansiyel genotoksik etkilere neden olup olmadığının belirlenmesi önemlidir. Bu çalışma kapsamında *Allium* testi ve *Allium* KOMET testi kullanarak D-(-)-Fruktoz'un olası sitotoksik ve genotoksik potansiyelinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Metot / Materials and Methods

2.1 Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullanılan D-(-)-Fruktoz (CAS no: 57-48-7), etidyum bromür (EtBr) (CAS no:1239-45-8), etil alkol (CAS no: 64-17-5), entellan (CAS no: 107961), sodyum hidroksit (NaOH) (CAS no: 1310-73-2), Tris (CAS no: 77-86-1), etilendiamintetraasetik asit (EDTA) (CAS no: 6381-92-6), bazik fuksin (CAS no: 632-99-5), potasyum metabisülfid (CAS no: 16731-55-8) Sigma-Aldrich'ten temin edilmiştir. Hidrojen peroksit (H_2O_2) (CAS no: 77-22-84-1), normal erime ısısına sahip agar (NMA) (CAS no: 9012-36-6), düşük erime ısısına sahip agar (LMA) (CAS no: 9012-36-6) AppliChem'den temin edilmiştir. Glasiyal asetik asit (CAS no:64-19-7), sodyum klorür (NaCl) (CAS no: 7647-14-5) İsolabtan ve hidroklorik asit (HCl) (CAS no: 7647-01-0) Carlo Erba'dan temin edilmiştir.

2.2. Kullanılan Test ve Bitki Materyali

Çalışmamızda arpacık soğanlar *Allium cepa* L. varietesi kullanılarak (*A. cepa*, $2n=16$), yerel pazardan temin edilmiş ve eşit boyutlara (15-22 mm çapında, 2-4 gr ağırlığında) ve sağlıklı olmalarına dikkat edilmiştir.

2.3. Allium cepa'nın Kök Uzunluğunun Ölçülmesi ile Çalışma Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

A. cepa bitkisinde D-(-)-Fruktoz'un EC_{50} konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla kök uzunluğu parametresi

değerlendirilmiştir. D-(-)-Fruktoz maruziyeti sonrasında meydana gelen değişimlerin ölçümü ile EC₅₀ konsantrasyonu belirlenmiştir (Yüzbaşıoğlu vd. 2003). Çalışmada kullanılan D-(-)-Fruktoz için deneme konsantrasyonları; 31,25; 62,50; 125; 250; 500; 1000; 2000; 3000; 4000; 5000; 6000; 7000 ve 8000 µg/mL olarak belirlenmiştir. Negatif kontrol grubu olarak distile su kullanılmıştır (Güneş vd. 2024). Her bir konsantrasyon için 5 farklı arpacık soğan kullanılmıştır. *A. cepa* bitkisine D-(-)-Fruktoz uygulamaları 24 ve 48 saatlik sürelerle gerçekleştirilmiştir. Kullanılan her bir soğanın en uzun 10 kökü seçilerek uzunlukları ölçülmüştür. Toplamda test edilen her uygulama konsantrasyonu için 50 kök uzunluğu ölçülmüştür. Kök uzunluğu ölçüm yönteminin uygulanması sonucunda, kök büyümesini %50 ila 45 oranında azaltan konsantrasyondan daha düşük konsantrasyonlar (500, 1000, 2000 ve 4000 µg/mL) uygulama konsantrasyonları olarak seçilmiştir. Çalışma konsantrasyonları logaritmik artış dikkate alınarak belirlenmiştir.

2.4. *Allium Testi*

A. cepa kök ucu meristem hücrelerinde genotoksik etkilerin belirlenmesi için gerçekleştirilen *Allium* testi Yüzbaşıoğlu vd. (2003)'nin yönteminde bazı modifikasyonlarla uygulanmıştır (Ciğerci ve Liman 2022; Tuncay, 2021). Çalışma kapsamında negatif kontrol grubu olarak distile su (dH₂O) ve pozitif kontrol grubu olarak da hidrojen peroksit (H₂O₂) uygulaması gerçekleştirilmiştir. Kimyasal maruziyetleri 24 ve 48 saat olmak üzere 2 farklı şekilde uygulanmıştır. Uygulama esnasında kullanılan soğanların kurumuş dış kabukları, primer tabakaya zarar vermeyecek şekilde dikkatlice çıkarılmıştır (Abdullateef vd. 2023; Akwu vd. 2019). Her konsantrasyon için 5 adet soğan, kök uzunlukları 1-2 cm olana dek (ortalama 2-3 gün) oda sıcaklığında (22±2 °C) çimlendirilmiştir. Ardından ilgili konsantrasyonlara aktarılan soğanlar 24 ve 48 saat süresince D-(-)-Fruktoz ile muamele edilmiştir. Uygulama süreleri sonunda kökler, 3:1 absolu alkol:glasiyal asetik asit içeren fiksatif içerisine alınmıştır. Kök uçlarının daimi muhafaza edilmesi için 24 saat fiksatif içerisinde bekleyen kökler daha sonra %70'lik etil alkolde +4°C'de depolanmıştır.

Preparatların boyanması Feulgen yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Yüzbaşıoğlu vd. 2003, Liman vd. 2019). Feulgen boyası hücrelerin çekirdeğini ve kromozomlarını koyu pembe renge boyama özelliğine sahiptir. Bu yöntem ile mitoz bölünmenin en yoğun olduğu alanlar daha koyu bir şekilde boyanır (Coşan vd. 2015). Çalışma konsantrasyonlarında yer alan her uygulama grubu için 5 tekrarlı olmak üzere toplamda 5000

hücre Olympus CX 200 (Ankara, Türkiye) ışık mikroskopunda 40x'lik objektifte incelenmiştir.

Tüm konsantrasyonlar için Mitotik İndeks (MI) hesaplaması aşağıdaki formül kullanılarak yapılmıştır (Schreiner vd. 2024; Ciğerci ve Liman 2022):

$$(1) \text{ Mitotik İndeks (MI)} = \frac{\text{Bölünen Hücre Sayısı}}{\text{Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

Mitozun tüm evrelerindeki mitotik anomalilikler tespit edilmiştir. Mitotik anormallik ve mitotik faz hesaplamaları yapılmıştır. Hesaplamalar aşağıdaki formüllere göre yapılmıştır (Kızılkaya vd. 2023; Tuncay 2021). Ayrıca yaygın bir şekilde gözlemlenen anormalliklerin fotoğrafları çekilmiştir.

$$(2) \text{ Mitotik Faz} = \frac{\text{Her Bir Fazdaki Hücre Sayısı}}{\text{Profaz + Metafaz + Anafaz + Telofazdaki Hücre Sayısı}} \times 100$$

$$(3) \text{ Mitotik Anormallik} = \frac{\text{Anormallik Gösteren Hücre Sayısı}}{\text{Değerlendirilen Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

2.5. *Allium Kök Ucu Meristematik Hücrelerinde KOMET*

Çalışmanın devamında DNA hasarının değerlendirilmesi amacıyla *A. cepa* bitkisine ait kök hücrelerinde tek hücre jel elektroforezi (KOMET testi) uygulanmıştır. KOMET testi, Ünal vd. (2022)'nin yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak (Kızılkaya vd. 2023) gerçekleştirilmiştir. D-(-)-Fruktozun farklı konsantrasyonlarına maruz bırakılan *A. cepa* köklerinin 24 ve 48 saatlik uygulama sürelerinin sonunda, kök ucu meristematik hücrelerinden hücre lizatı elde edilmiştir. Bu işlem için köklerin meristematik uç kısımları kesilerek, soğuk 400 µL 0.4 M Tris-HCl tamponu (pH: 7,5) içeren temiz bir petri kabına alınmış ve jilet yardımıyla mekanik olarak parçalanmıştır. Elde edilen lizat, %0,75'lik düşük erime noktalı agaroz (LMA) ile karıştırılarak, önceden %1'lik normal erime noktalı agaroz (NMA) ile kaplanmış lam üzerine yayılmıştır. Lamlar, bir lamel ile kapatıldıktan sonra buzla soğutulmuş bir tepsi üzerinde 5 dakika boyunca inkübe edilmiştir. Bu işlemin ardından lameller kaldırılmış ve her lam üzerine %0,75'lik LMA eklenmiştir. Lamlar yeniden bir lamel ile kapatılmış ve buz üstüne bekletilmiştir. Daha sonra lameller çıkarılmış, lamlar karanlık ortamda yatay jel elektroforez tankına yerleştirilmiş ve DNA'nın çözünmesi için pH >13 olan 30 mM NaOH ve 1 mM EDTA içeren elektroforetik tampon içerisinde 20 dakika boyunca bekletilmiştir. Sonrasında, elektroforez ünitesinde 27 V ve 280 mA uygulanarak 20 dakika süreyle elektroforez işlemi gerçekleştirilmiştir. Elektroforez sonrasında lamlar, nükleik asit yapısını stabilize etmek amacıyla üç kez nötralizasyon tamponu

(0,4 M Tris-HCl, pH: 7,5) ile yıkanmıştır. DNA'nın görüntülenebilmesi için lamalar, 80 µL etidyum bromür (20 µg/mL; 1:9 EtBr:dH₂O) çözeltisi ile boyanmış ve karanlık ortamda inkübasyona bırakılmıştır. Ortaya çıkan DNA hasarlarının ölçümü Comet Assay IV analiz programı

(Comet Assay IV, Perceptive Instruments Ltd., UK) kullanılarak Floresan ataşmanlı mikroskop (Olympus BX51 (Ankara, Türkiye) ile gerçekleştirilmiştir. Her uygulama grubu için 25 hücre değerlendirmeye alınarak analiz gerçekleştirilmiştir.

2.6. İstatistiksel Analiz

Kök uzunluğu verileri, SPSS 29.02 programı kullanılarak Tek yönlü ANOVA-Dunnett testi ile istatistiksel olarak değerlendirilmiş, ayrıca kök uzunlukları ile konsantrasyonlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yine SPSS 29.02 programı kullanılarak regresyon analizi gerçekleştirilmiştir. Mitotik indeks değerlerinin analizinde Tek yönlü ANOVA-Dunnett testi ve mitotik anormallik değerlerinin analiz edilmesinde ise ki kare (χ^2) testi kullanılmıştır. *Allium KOMET* testinde kuyruk uzunluğu, kuyruk yoğunluğu ve kuyruk momenti parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlandırılmasında Tek yönlü ANOVA-Dunnett testi uygulanmıştır (Ünal vd. 2022).

Çizelge 1. D-(-)-Fruktoz uygulamalarının kök uzunluğu testi sonuçları *Kontrolle göre p <0,01 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), ***Kontrolle göre p <0,001 düzeyinde anlamlı Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi)

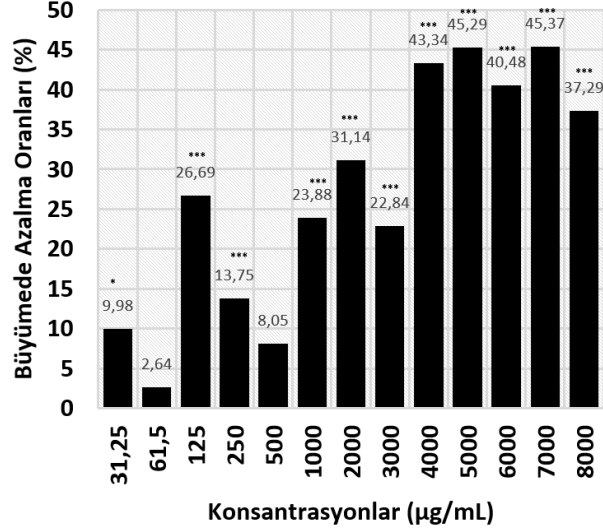
Ortalama Kök Uzunlukları	
Konsantrasyonlar (µg/mL)	Ortalama
Negatif Kontrol	46,24
31,25	41,64*
61,50	45,02
125	33,90***
250	39,88***
500	42,52
1000	35,28***
2000	31,84*
3000	35,68
4000	26,20***
5000	25,30***
6000	27,52***
7000	25,26***
8000	29,00***

3. Bulgular

3.1. *A. cepa* Kök Uzunluğu Ölçümü ile Çalışma Konsantrasyonlarının Belirlenmesi

D-(-)-Fruktoz'un EC₅₀ konsantrasyonunun belirlenmesi için gerçekleştirilen kök uzunluğu testinden elde edilen veriler Çizelge 1'de verilmiştir. Büyüme %50 oranına yakın bir şekilde azaltan konsantrasyon, 5000 µg/mL olarak belirlenmiştir. Daha düşük konsantrasyonlar olan 500,

1000, 2000 ve 4000 µg/mL konsantrasyonları logaritmik azalış temel alınarak seçilmiştir (Çizelge 1 ve Şekil 1). Ayrıca gerçekleştirilen regresyon analizi sonucunda konsantrasyon arttıkça kök uzunluğu parametresindeki azalmanın güçlü bir ilişki gösterdiği (r=-0,78) belirlenmiştir.



Şekil 1. D-(-)-Fruktoz Uygulaması ile Kök Büyümesinde Azalma Oranları, *Kontrolle göre p <0,01 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), ***Kontrolle göre p <0,001 düzeyinde anlamlı Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi)

3.2. D-(-)-Fruktoz Uygulamasının *A. cepa* Meristematik Hücrelerinde Mitotik İndeks ve Mitotik Faz Üzerine Etkileri

Farklı konsantrasyonlardaki (500, 1000, 2000 ve 4000 µg/mL) D-(-)-Fruktoz'un ile muamale edilmiş olan *A. cepa* kök meristematik hücrelerinin mitotik indeks (Mi) ve mitotik faz değerleri Çizelge 2'de verilmiştir. Mi, D-(-)-Fruktoz'un 24 saatlik muamelesinde 500 ve 1000 µg/mL konsantrasyonlarında kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. D-(-)-Fruktoz'un 24 saatlik uygulamasında 4000 µg/mL'lik konsantrasyon kontrole oranla mitotik indeksi düşürmüştür. 48 saatlik uygulamanın bütün konsantrasyonları ise mitotik indeksi kontrole göre anlamlı oranda düşürmüştür. D-(-)-Fruktoz'un 24 saatlik uygulamasının mitotik faz değerleri üzerinde kontrol grubuna göre herhangi bir anlamlı değişikliğe yol açmadığı gözlenmiştir. Ancak, 48 saatlik uygulama süresi sonunda, 1000 µg/mL'lik konsantrasyonun telofaz aşamasında kontrole göre anlamlı artışa neden olduğu belirlenmiştir. 4000 µg/mL konsantrasyonunun profaz safhasında anlamlı azalmaya diğer safhalarda ise anlamlı artışlara neden olduğu gözlenmiştir (Çizelge 2)

Çizelge 2. D-(-)-Fruktoz Uygulamasının *A. cepa* kök ucu hücrelerinde mitotik faz (%) ve mitotik bölünme (%) indeksi üzerindeki etkileri (Her konsantrasyon için farklı köklerden hazırlanan 5 preparat incelenmiş ve her preparatta 1000 hücre değerlendirilmeye alınmıştır (n=5000))

TM	Uygulama Süresi (s)	Konsantrasyon (µg/mL)	Bölünen Hücre Sayısı	Mitotik Faz (%)				Mİ (%) ±SH
				Profaz	Metafaz	Anafaz	Telofaz	
NK	24 s	0.00	641	79,10	11,54	5,30	4,05	12,82±0,01
PK		3% (H ₂ O ₂)	468	56,20	26,92 ^{a1}	10,04	6,84	9,36±0,01
D-(-)-Fruktoz	24 s	500	1087	84,18	6,81	6,99	2,02	21,74±0,01 ^{**}
		1000	1396	89,75	4,23	4,23	1,79	27,92±0,03 ^{***}
		2000	573	59,86	20,77	11,52	7,85	11,42±0,01
		4000	299	66,22	18,06	10,70	5,02	5,84±0,02 [*]
NK	48 s	0.00	866	79,91	10,05	6,81	3,23	17,32±0,02
PK		3% (H ₂ O ₂)	468	56,20	26,92	10,04	6,84	9,36±0,01
D-(-)-Fruktoz	48 s	500	392	63,27	13,27	14,80	8,66	7,84±0,01 ^{***}
		1000	491	63,95	14,05	11,81	10,18 ^{a1}	9,82±0,01 ^{***}
		2000	396	59,34	20,70	11,86	8,08	7,92±0,01 ^{***}
		4000	346	42,20 ^{a3}	28,90 ^{a2}	18,21 ^{a1}	10,69 ^{a1}	6,92±0,001 ^{***}

^{a1}Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (χ² testi), ^{a2}Kontrolle göre p<0,01 düzeyinde anlamlı (χ² testi), ^{a3}Kontrolle göre p<0,001 düzeyinde anlamlı (χ² testi), *Kontrolle göre p <0,05 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), **Kontrolle göre p <0,01 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), ***Kontrolle göre p <0,001 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), TM: Test Maddesi, Mİ: Mitotik İndeks, SH: Standart Hata, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol.

3.2. D-(-)-Fruktoz Uygulamasının *A. cepa* Meristematik Hücrelerinde Oluşturduğu Mitotik Anormallikler

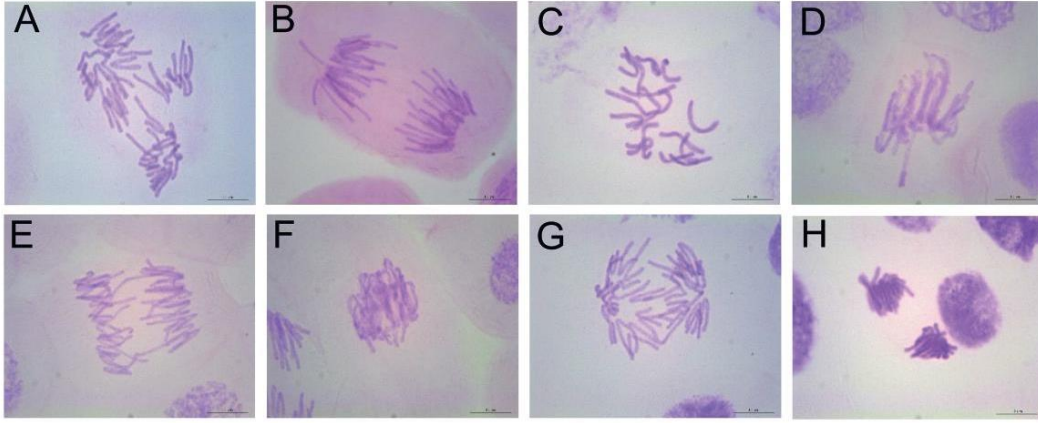
A. cepa kök meristematik hücrelerinde farklı konsantrasyonlardaki (500, 1000, 2000 ve 4000 µg/mL) D-(-)-Fruktoz'un meydana getirmiş olduğu mitotik anormallikler Çizelge 3'de verilmiştir. D-(-)-Fruktoz'un 24

saatlik uygulamasında 4000 µg/mL'lik konsantrasyonunda mitotik anormalliklerde istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldiği gözlenmiştir. 48 saatlik uygulamasında ise 1000 µg/mL'lik konsantrasyon hariç tüm konsantrasyonlarda mitotik anormalliklerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir.

Çizelge 3. D-(-)-Fruktoz Uygulaması ile gözlenen Mitotik Bölünme Anormallikleri (Her konsantrasyon için farklı köklerden hazırlanan 5 preparat incelenmiş ve her preparatta 1000 hücre değerlendirilmeye alınmıştır (n=5000))

Test Maddesi	Uygulama Süresi (s)	Konsantrasyon (µg/mL)	Bölünen Hücre Sayısı	Profaz- Metafaz				Anafaz-Telofaz				Anormallikler (%) ± SH	
				Yapısı Bozulmuş Profaz	C-mitoz	Düzensiz Metafaz	Yapışık Metafaz	Yapısı Bozulmuş Anafaz	Anafaz Köprü	Multipolarite	Kalın Kromozom		Yanlış kutup
NK	24 s	0,00	641	-	-	-	-	-	-	-	0,15	-	0,15 ± 0,39
PK		3 % (H ₂ O ₂)	468	2,77	1,06	2,56	-	0,21	1,92	-	0,42	-	8,97 ± 2,86
D-(-)-Fruktoz	24 s	500	1087	-	0,27	0,73	-	0,09	0,46	-	0,18	-	1,74 ± 1,31
		1000	1396	-	0,14	0,07	0,21	-	0,43	-	0,21	-	1,07 ± 1,03
		2000	573	-	1,04	1,39	1,22	0,17	0,52	-	0,87	-	0,52 ± 0,72
		4000	299	0,33	-	1,67	3,01	0,66	2,67	0,33	0,33	-	9,03 ± 2,87 ^{a2}
NK	48 s	0.00	866	0,11	0,11	-	-	0,11	-	0,34	-	0,69 ± 0,83	
PK		3 % (H ₂ O ₂)	468	2,77	1,06	2,56	-	0,21	1,92	-	0,42	-	8,97 ± 2,86
D-(-)-Fruktoz	48 s	500	392	0,51	1,53	0,51	-	0,25	1,27	-	1,78	-	5,86 ± 2,35 ^{a1}
		1000	491	0,20	0,61	0,61	-	1,01	0,20	1,22	0,20	-	4,07 ± 1,98
		2000	396	0,57	1,51	0,50	2,52	-	1,51	-	1,51	-	8,08 ± 2,73 ^{a1}
		4000	346	0,57	1,15	1,73	5,20	1,15	0,86	-	5,20	-	15,89 ± 3,66

a1Kontrolle göre p<0,05 düzeyinde anlamlı (χ² testi), a2Kontrolle göre p<0,01 düzeyinde anlamlı (χ² testi), a3Kontrolle göre p<0,001 düzeyinde anlamlı (χ² testi), SH: Standart Hata, NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol



Şekil 2. D-(-)-Fruktoz uygulamasından sonra *A. cepa* kök ucu hücrelerinde gözlemlenen bazı anormallikler; A) Multipolarite, B) Kalgın Kromozom C) C-mitoz, D) Düzensiz Metafaz, E) Anafazda Köprü, F) Yapışık Metafaz, G) Kalgın Kromozom, H) Yanlış Kutup (Bar= 10 µm)

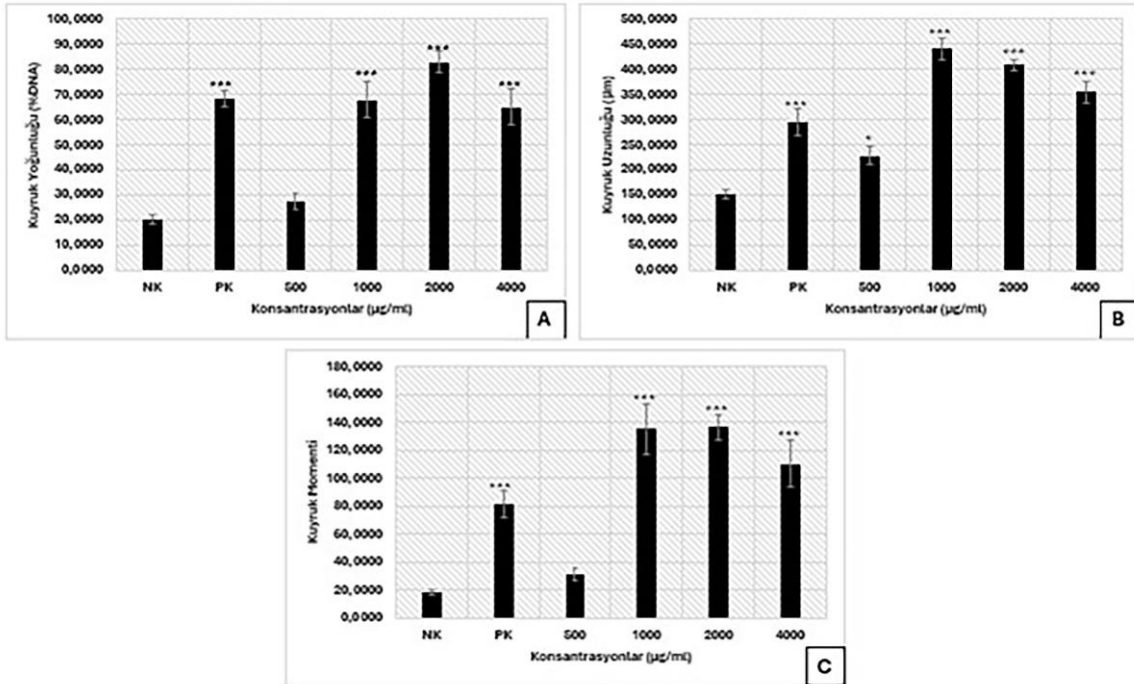
Çalışmada, yapısı bozulmuş profaz, C-mitoz, düzensiz metafaz, yapışık metafaz, yapısı bozulmuş anafaz, anafazda köprü, multipolarite, kalgın kromozom ve yanlış kutup anormallikleri gözlemlenmiştir. *A. cepa* kök meristematik hücrelerinde D-(-)-Fruktoz'un farklı tipte mitotik bölünme anormalliklerine neden olduğu görülmüştür. Bu anormalliklerden bazıları aşağıdaki gibidir (Şekil 2).

3.3. D-(-)-Fruktoz Uygulamasının KOMET Testi Sonuçları

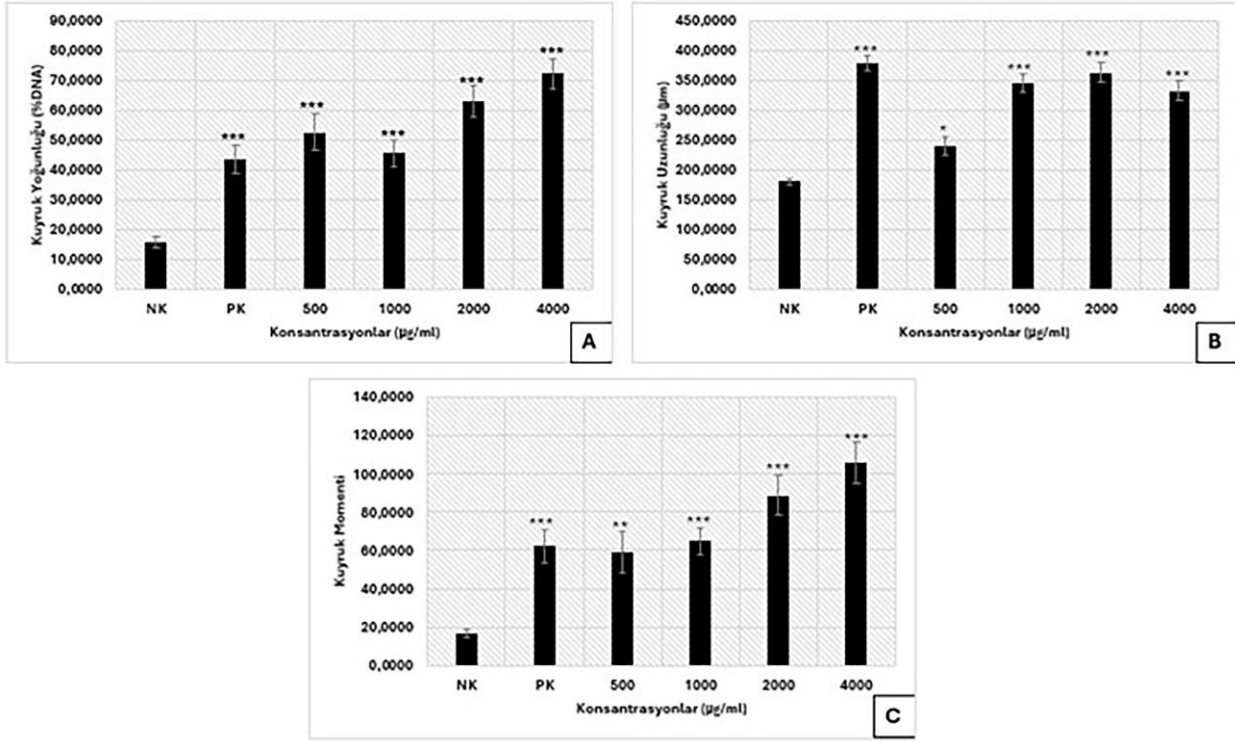
D-(-)-Fruktoz uygulamasının 24 ve 48 saatlik maruziyetinin *A. cepa* meristematik kök hücrelerinde DNA hasarı oluşturma potansiyeli *Allium* KOMET yöntemi kullanılarak; kuyruk uzunluğu, yoğunluğu ve momenti parametreleri açısından değerlendirilmiştir (Şekil 3 ve 4).

Allium KOMET yöntemi sonuçlarına göre, 24 saatlik D-(-)-Fruktoz uygulamasının konsantrasyonu arttıkça KOMET kuyruk uzunluğu (500 µg/mL hariç), yoğunluğu ve momenti bütün konsantrasyonlarda belirgin şekilde artmıştır. Bu durum fruktozun yüksek konsantrasyonlarının *A. cepa* meristematik kök ucu hücrelerinde genotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymaktadır (Şekil 3).

48 saatlik D-(-)-Fruktoz uygulaması sonrasında tüm konsantrasyonların *A. cepa* kök ucu hücrelerinde kuyruk yoğunluğu (%DNA), kuyruk uzunluğu ve kuyruk momenti değerlerinde anlamlı artışa neden olduğu gözlenmiştir. Bu artış, D-(-)-Fruktoz'un hüresel düzeyde DNA hasarına yol açabileceğini ve genetik stabiliteyi olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (Şekil 4 ve 5).

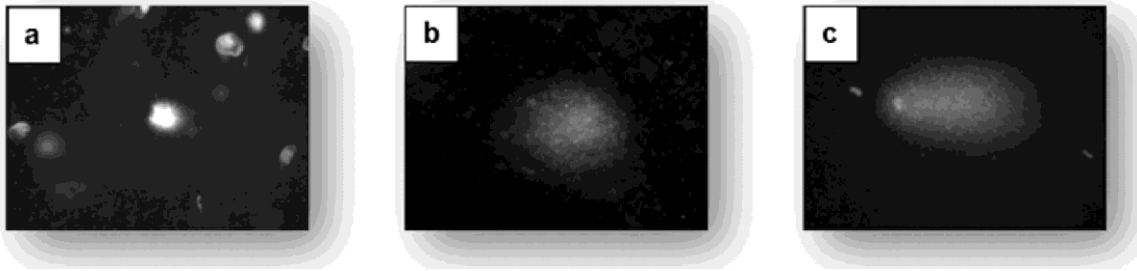


Şekil 3. *A. cepa* kök ucu hücrelerinde 24 saatlik D-(-)-Fruktoz uygulamasından sonra (a) Kuyruk Yoğunluğu (%DNA), (b) Kuyruk Uzunluğu (µm), (c) Kuyruk Momenti (NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol) *Kontrole göre p <0,05 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), ***Kontrole göre p <0,001 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi)



Şekil 4. *A. cepa* kök ucu hücrelerinde 48 saatlik D-(-)-Fruktoz uygulamasından sonra (a) Kuyruk Yoğunluğu (%DNA), (b) Kuyruk Uzunluğu (µm), (c) Kuyruk Momenti (NK: Negatif Kontrol, PK: Pozitif Kontrol)

*Kontrolle göre p < 0,05 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), **Kontrolle göre p < 0,01 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi), ***Kontrolle göre p < 0,001 düzeyinde anlamlı (Tek Yönlü ANOVA-Dunnett Testi)



Şekil 5. *A. cepa* kök ucu hücrelerinde D-(-)-Fruktoz tarafından indüklenen DNA hasarı: a) hafif hasarlı DNA; b) orta hasarlı DNA; c) çok hasarlı DNA.

4. Sonuçlar ve Tartışma

Biyolojik sistemler, biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonlarının devamlılığını sağlayabilmek için şeker moleküllerini kullanmaktadır. Şeker kamışı, pancar, bal, mısır ve diğer gıda ürünlerinde bulunan sükröz, laktoz, maltoz, glukoz ve fruktoz gibi şekerler günlük diyet aracılığıyla insan vücuduna girebilmektedir (Sigman-Grant vd. 2003). Neredeyse tüm işlenmiş ve işlenmemiş gıdalarda yer alan glukoz ve fruktoz monosakkaritleri, canlılar için temel fizyolojik karbon kaynaklarıdır. Ayrıca bu iki monosakkarit glisemik karbonhidratlar olarak sınıflandırılmalarının yanı sıra özellikle karaciğerde kolayca metabolize edilmektedir (Bray vd. 2004; Adeva-Andany vd. 2016; Muriel vd. 2021). Glukoz ve fruktoz monosakkaritlerinin farklı metabolik süreçlerden geçerek hücre içerisine girdikleri ve metabolize edildikleri

bilinmektedir. Glukoz insüline bağımlı bir taşıyıcı (Glut-4) ile hücreye alınırken, fruktoz insüline bağımlı olmayan bir taşıyıcı (Glut-5) ile alınır. Bu farklılık ise hücre içinde oluşan metabolitlerin türünü ve miktarını etkileyerek potansiyel DNA hasarı üzerinde etkili olabilmektedir (Bray vd. 2004; Thompson vd. 2016; Muriel vd. 2021).

Fruktoz, glukozun ara bir metaboliti olarak karaciğer tarafından kısmen detoksifiye edilmektedir. Bu sürecin ise lipogenez (yağ üretimi) sürecini teşvik edebileceği bilinmektedir (Tetri vd. 2008). Yapılan araştırmalar, FRU tüketiminin iki veya üç katına çıktığı bireylerde, benzer kontrollere kıyasla NAFLD (alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı) geliştirme riskini indüklediği gösterilmiştir (Softic vd. 2016). Yapılan diğer çalışmalar ise özellikle kilolu ve obez bireylerde, şekerle tatlandırılmış içeceklerin (sükröz veya fruktozlu mısır şurubu içeren) tüketimi ile

yağlı karaciğer hastalığı gelişimi arasında doza bağımlı bir ilişki varlığını ortaya koymuştur (Ma vd. 2015).

Bulbul vd. (2024)'nin gerçekleştirdiği bir çalışmada yüksek fruktozlu mısır şurubu (YFMŞ)(5%-30%) ve FRU (62,5-2000 µg/mL) kullanımının, insan Hepatoselüler Karsinoma (HepG2) hücrelerinde MTT testi ile sitotoksik etkileri ve insan lenfositlerinde Kromozom Aberasyonları (KA), Kardeş Kromatid Değişimleri (KKD), Mikronükleus (MN) ve KOMET testleri ile genotoksik etkileri araştırılmıştır. YFMŞ, HepG2 hücrelerinde %7,5 ile %30 arasındaki konsantrasyonlarda 24 ve 48 saatlik sürelerle hücre canlılığını anlamlı şekilde azaltırken, FRU tüm uygulama konsantrasyonlarında HepG2 hücrelerinde sitotoksik etki göstermiştir. YFMŞ (%10-%20) ve FRU (250-2000 µg/mL) yüksek konsantrasyonlarda mitotik indeksi düşürmüştür. YFMŞ, %15 ve %20'lik konsantrasyonlarda ve FRU, 48 saat boyunca 250, 1000 ve 2000 µg/mL konsantrasyonlarında KA sıklığını anlamlı şekilde artırmıştır. Her iki tatlandırıcının da tüm konsantrasyonlarda KKD sıklığını artırdığı tespit edilmiştir. YFMŞ (%15 ve %20) ve FRU (250, 1000 ve 2000 µg/mL) yüksek konsantrasyonlarda MN sıklığını indüklemiştir. YFMŞ, %10 ile %30 arasındaki konsantrasyonlarda KOMET testinde DNA hasarına neden olmuştur. FRU, 125-2000 µg/mL arasındaki konsantrasyonlarda kuyruk yoğunluğunu ve momentini artırırken, 62,5, 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarında kuyruk uzunluğunu artırmıştır. Çalışma sonuçlarına bakıldığında, YFMŞ ve FRU'nun *in vitro* koşullarda, özellikle yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik ve genotoksik etkiler gösterdiği açıkça görülmektedir. Bu bağlamda fruktoz ve YFMŞ tüketiminin insanlar açısından oldukça büyük riskler taşıyabileceği ve kontrolsüz bir şekilde tüketim sonucunda insan sağlığını olumsuz etkileyebileceği vurgulanmıştır (Bulbul vd. 2024). Bu çalışmada ise fruktozun *in vivo* bir model olan *A. cepa*'da genotoksik potansiyeli *Allium* testi ve KOMET yöntemi kullanılarak ilk kez değerlendirilmiştir.

FRU maruziyetinin sitotoksikite ve ömür uzunluğu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı *in vivo* ve *in vitro* koşullarda gerçekleştirilen bir çalışmada *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) model organizması ve fare spinal kord motor nöron hücre hattı (NSC-34) kullanılmıştır. Çalışma sonucunda FRU maruziyetinin hücre ölümünü indükleyebileceği ve FRU ile beslenmenin *C. elegans* model organizmasının yaşam süresinde yaklaşık olarak 3 günlük bir kısaltmaya neden olabileceği tespit edilmiştir (Lodha vd. 2022). Bu çalışma FRU maruziyetinin belki de hücre ölümü aracılı bir mekanizma ile canlılarda yaşam süresinde kısalma gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Bu tahmini ise kronik FRU maruziyetinin organizma sağlığı üzerinde olumsuz etkilere

sahip olabileceği bilgisi desteklemektedir (Stanhope vd. 2013). Hansen vd. (2008) tarafından sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, FRU maruziyetinin kolon dokusunun kimyasal yapısında değişikliklere yol açtığı ve bu değişimlerin DNA hasarını indükleyebileceği belirlenmiştir.

Mamur vd. (2022) gerçekleştirmiş oldukları çalışmada yapay bir tatlandırıcı olan asesülfam potasyumun sitotoksik potansiyelini HepG2 hücre hattında MTT analizi ile belirlemişler ve yüksek konsantrasyonlu tatlandırıcı maruziyetinin hücre ölümünü indükleyebileceği sonucuna ulaşmışlardır. İlgili çalışma ve literatür bilgileri aslında yapay tatlandırıcı ürünlerinin de doğal şekerlerin oluşturabilecekleri olumsuz etkilere benzer sonuçlar ortaya çıkarabileceğini göstermektedir (Khorshidian vd. 2021). Yapılan bir araştırmada YFMŞ'nin *Allium* testi kullanılarak 5 farklı konsantrasyonunun (0,125, 0,25, 0,5, 1, ve 2 mL/L) genotoksik potansiyeli araştırılmıştır. Çalışma sonucundan elde edilen verilere göre en yüksek iki YFMŞ konsantrasyon maruziyetinin yüksek oranda mitotik bölünmeyi indirirken tüm konsantrasyonların mitotik indeks üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacılar mitotik indekste gözlenen indirgenmenin doza bağlı bir şekilde gerçekleştiğini ve anafaz köprüsü, kalgın kromozomlar, anormal metafaz yapısı olmak üzere birçok anormallığın indüklenebileceğini ortaya koymuşlardır (Elseehy 2015). Özellikle, tatlandırıcıların bitki hücreleri üzerindeki genotoksik etkilerinin incelendiği araştırmalar, bu çalışmanın bulgularıyla örtüşmektedir. Çalışmamızda, yüksek konsantrasyonlarda kullanılan fruktozun mitotik indekste düşüşe neden olduğu, mitotik anormallikleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu bulgular literatür verilerini desteklemekle birlikte D-(-)-Fruktoz'un sitotoksik ve genotoksik potansiyelinin daha net bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlamaktadır. Elde edilen *Allium* test bulguları, özellikle yüksek D-(-)-Fruktoz konsantrasyonları başta olmak üzere çoğu konsantrasyonda mitotik indeksi azaltma kapasitesinin pozitif kontrol olarak kullanılan %3'lük H₂O₂'den dahi yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, D-(-)-Fruktoz'un sitotoksik potansiyeline işaret eden önemli bir göstergedir.

FRU'nun genotoksik potansiyelinin araştırıldığı literatür çalışmaları değerlendirildiğinde FRU maruziyetinin *in vivo* ve *in vitro* sistemler üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceği oldukça açıktır (Gür vd. 2024; Bulbul vd. 2023; Hansen vd. 2008). Gerçekleştirilen bir çalışmada, hamilelik sırasında maternal FRU alımının yavru beyin gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerini incelenmiş ve fiziksel egzersizin bu etkileri hafifletici rolünü

araştırmıştır. Çalışma kapsamında maternal hipokampüste meydana gelen biyokimyasal ve genotoksik değişiklikler, davranışsal değişiklikler ile yavru hipokampüsündeki biyokimyasal ve genotoksik değişiklikler incelenmiştir. FRU'ya maruz kalan yavrularda hafıza bozuklukları, oksidatif stres ve DNA hasarı artışı gözlemlenmiştir. Fiziksel egzersizin, bu etkileri hafifleterek, özellikle hipokampal biyokimyasal değişiklikleri düzelttiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, FRU'nun erkek yavrularda telomer kısalmasına yol açtığı bulunmuştur. Bu bulgular, hamilelikteki beslenme ve yaşam tarzı alışkanlıklarının yavru sağlığı üzerindeki uzun vadeli etkilerini vurgulamaktadır. Fiziksel egzersizin, genotoksik etkileri azaltmada koruyucu bir rol oynayabileceği görülmüştür (Magenis vd. 2025).

Bir diğer çalışmada, insan lenfositleri üzerinde FRU maruziyetinin genotoksik potansiyelini belirlemek amacıyla yapılan analizler sonucunda, Pasqualli vd. (2020), FRU maruziyetinin hücre ölümüne ve DNA hasarına yol açabileceğini göstermişlerdir. FRU'nun biyokimyasal süreçler sonucunda metabolize edilmesi sonucunda reaktif karbonil türleri (RKS) üretiminin indüklenebileceği, oluşan RKS'lerin ise DNA ve dNTP'ler ile etkileşime girerek DNA hasarını indüklemeye potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Barea vd. 2008).

Erkek sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, FRU açısından zengin diyetin karaciğer dokusunda mitokondriyal DNA hasarına neden olabileceği ve bu hasarın, fruktozun onarım mekanizmaları üzerinde de olumsuz etkiler yaratması nedeniyle tam olarak giderilemediği gösterilmiştir (Cioffi vd. 2017). Bahsi geçen iki çalışma FRU maruziyeti sonrasında gerçekleşen DNA hasarının aslında birkaç farklı mekanizma aracılığıyla indüklenebileceği ve oluşan hasarın tamirinin oldukça güç olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu durum FRU maruziyetinin olası genotoksik potansiyelinin anlaşılmasında yaşanan zorlukların üstesinden gelebilmek için farklı model organizmalar üzerinde farklı test yöntemlerinin çalışılmasının da gerekliliğini vurgulamaktadır. Elde edilen çalışma sonuçları yüksek konsantrasyonlarda fruktozun, DNA kuyruk uzunluğunu, kuyruk momentini ve kuyruk yoğunluğunu anlamlı şekilde artırdığını ve önceki çalışmalarda elde edilen bulgularla büyük ölçüde benzerliğe sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışma ile *Allium* testi ve *Allium* KOMET yöntemlerinin, D-(-)-Fruktoz'un sitotoksik ve genotoksik etkilerini belirlemede hassas ve etkili yöntemler olduğu doğrulanmıştır. *A. cepa*, potansiyel toksik maddelerin çevreye olan etkilerini anlamak için etkili ve ekonomik bir model sunmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ve literatürdeki diğer benzer çalışmalar, tatlandırıcıların genotoksik etkilerinin önemli bir endişe kaynağı olduğunu ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, farklı konsantrasyonlar ve uzun süreli maruziyetlerin genetik materyal üzerindeki etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek, bu bileşiklerin sağlığa ve çevreye olan potansiyel zararlarını daha iyi anlamamıza olanak sağlayacaktır.

Etik Standartlar Bildirgesi

Yazarlar tüm etik standartlara uyduklarını beyan ederler.

Yazarlık Katkı Beyanı

Yazar 1: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme

Yazar 2: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme

Yazar 3: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme

Yazar 4: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme

Yazar 5: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme, Fikir sahibi

Yazar 6: Kaynaklar, Araştırma, Deney, Yazma, Görselleştirme

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların bu makalenin içeriğiyle ilgili olarak beyan edecekleri hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Verilerin Kullanılabilirliği

Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dâhil edilmiştir.

5. Kaynaklar

- Abdullateef, R. A., ve Abdullahi, H. J. (2023). Herbal Mixture (Adimenu) Toxicological Evaluations Using the *Allium cepa* L Assay. *EAS Journal of Biotechnology and Genetics*, 5(4), 98-105. <https://doi.org/10.36349/easjbg.2023.v05i04.005>
- Adeva-Andany, M. M., Pérez-Felpete, N., Fernández-Fernández, C., Donapetry-García, C., ve Pazos-García, C. (2016). Liver glucose metabolism in humans. *Bioscience Reports*, 36(6), e00416. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>
- Akwu, N. A., Naidoo, Y., ve Singh, M. (2019). Cytogenotoxic and biological evaluation of the aqueous extracts of *Grewia lasiocarpa*: An *Allium cepa* assay. *South African Journal of Botany*, 125, 371-380. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.08.009>
- Alias, C., Feretti, D., Viola, G. V., Zerbini, I., Bisceglie, F., Pelosi, G., ... ve Degola, F. (2023). *Allium cepa* tests: A plant-based tool for the early evaluation of toxicity and genotoxicity of newly synthesized antifungal molecules. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 889, 503654. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2023.503654>
- Alias, C., Zerbini, I., ve Feretti, D. (2023). A scoping review of recent advances in the application of comet assay to *Allium cepa* roots. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 64(5), 264-281. <https://doi.org/10.1002/em.22553>

- Animasaun, D.A., Adedibu, P.A., Afolabi, S.O. et al. (2024). Hazard assessment and cytogenotoxic effect of different concentrations of mercury chloride sterilant using the *Allium cepa* assay. *Discov Toxicol* **1**, **2**.
<https://doi.org/10.1007/s44339-024-00002-w>
- Arya, A., ve Kumar, A. (2020). Teaching structural diversity of hexoses to graduate and postgraduate students: Methods to correlate stereochemistry. *Biochemistry and Molecular Biology Education*, **48(1)**, 8-20.
<https://doi.org/10.1002/bmb.21305>
- Balabanlı, Z. Y. (2022). *Investigating the Aqueous Behavior Of D-Glucose, D-Fructose And D-Allulose by Molecular Dynamics (MD) Simulations And Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Relaxometry*, Master's thesis, Middle East Technical University, Ankara, Turkey.
- Barea, F., ve Bonatto, D. (2008). Relationships among carbohydrate intermediate metabolites and DNA damage and repair in yeast from a systems biology perspective. *Mutation Research*, **642(1-2)**, 43–56.
<https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2008.04.003>
- Bonciu, E., Firbas, P., Fontanetti, C. S., Wusheng, J., Karaismailoğlu, M. C., Liu, D. ve Papini, A. (2018). An evaluation for the standardization of the *Allium cepa* test as cytotoxicity and genotoxicity assay. *Caryologia*, **71(3)**, 191–209.
<https://doi.org/10.1080/00087114.2018.1503496>
- Bray, G. A., Nielsen, S. J., ve Popkin, B. M. (2004). Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79(4)**, 537-543.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.537>
- Bulbul, S. N., Mamur, S., Yuzbasioglu, D., ve Unal, F. (2024). Safety assessment of high fructose corn syrup and fructose used as sweeteners in foods. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **34(5)**, 584-595.
<https://doi.org/10.1080/15376516.2024.2318570>
- Cakmak-Arslan, G., and Rasgele, P. G. (2025) Spectroscopic and genotoxic assessment of Imazamox herbicide-induced alterations in the *Allium cepa* model system, *Vibrational Spectroscopy*, **140**, 103843.
<https://doi.org/10.1016/j.vibspec.2025.103843>
- Chinyere, I., ve Julius, I. U. (2020). Spectroscopic determination of sugar components of *Vitex doniana* fruit syrup following derivatization. *Nat. Sci*, **18**, 67-76.
<https://doi.org/10.7537/marsnsj180720.10>
- Ciğerci, İ., H., Liman, R., 2022, Genetik Toksikoloji. Bölüm 12, Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., (Editörler), Nobel Yayıncılık, 299-311.
- Cioffi, F., Senese, R., Lasala, P., Ziello, A., Mazzoli, A., Crescenzo, R., ... ve Iossa, S. (2017). Fructose-rich diet affects mitochondrial DNA damage and repair in rats. *Nutrients*, **9(4)**, 323.
<https://doi.org/10.3390/nu9040323>
- Coşan, E. D., Tezcan, N., ve Coşan, D. T. (2015). The effects of chemical and biological plant fertilizer types for used to increase agricultural production on Chlorophyll A, Chlorophyll B, Vitamin C, the length of plants, mitosis and chromosomes of Onion (*Allium cepa*). *Biological Diversity and Conservation*, **8(2)**, 16-22.
- Devall, M. A., Eaton, S., Hu, G., Sun, X., Jakum, E., Venkatesh, S., ... ve Li, L. (2025). Association between dietary fructose and human colon DNA methylation: implication for racial disparities in colorectal cancer risk using a cross-sectional study. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
<https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.01.005>
- Elseehy, M. (2015). Evaluation Of High Fructose Corn Syrup (HFC) Genotoxic Effect On *Allium cepa* Genome. *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*, **6(5)**, 91-103.
<https://doi.org/10.21608/jacb.2015.44195>
- Güneş, M., Yalçın, B., Burgazlı, A.Y., Tagorti, G., Yavuz, E., Akarsu, E., Kaya, N. ve Kaya, B. (2024). The Effects of Rod and Round-Like Nanohydroxyapatites on *Allium cepa* Root Meristem Cells. *Gazi University Journal of Science*, **37(1)**, 16-28.
<https://doi.org/10.35378/gujs.1218829>
- Gür, H. E., Balcıoğlu, E., Patat, D., Uçar, S., Gür, F. M., Yalçın, B., ve Nisari, M. (2024). Investigation of the potential teratogenic effects of fructose on the embryo using the rat whole embryo culture model. *Food and Chemical Toxicology*, **193**, 114985.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.114985>
- Hansen, M., Baunsgaard, D., Autrup, H., Vogel, U. B., Møller, P., Lindecrona, R., ... ve Dragsted, L. O. (2008). Sucrose, glucose and fructose have similar genotoxicity in the rat colon and affect the metabolome. *Food and Chemical Toxicology*, **46(2)**, 752-760.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.110>
- İla, H., B., Hüsunet, M., T., 2022, Genetik Toksikoloji. Bölüm 7, Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., (Editörler), Nobel Yayıncılık, 153-184.
- Jamil, M.U., Ali, M.M., Firyal, S., Ijaz, M., Awan, F. Ve Ullah, A. (2025). Comparative Cytotoxic and Genotoxic Assessment of Methylparaben and Propylparaben on *Allium cepa* Root Tips by Comet and *Allium cepa* Assays. *Environmental Toxicology*, 1-10.
<https://doi.org/10.1002/tox.24553>
- Johnson, R. J., Lanaspá, M. A., Sanchez-Lozada, L. G., Tolan, D., Nakagawa, T., Ishimoto, T., ... ve Stenvinkel, P. (2023). The fructose survival

- hypothesis for obesity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, **378(1885)**, 20220230.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2022.0230>
- Johnson, R. J., Sánchez-Lozada, L. G., ve Lanaspá, M. A. (2024). The fructose survival hypothesis as a mechanism for unifying the various obesity hypotheses. *Obesity*, **32(1)**, 12-22.
<https://doi.org/10.1002/oby.23920>
- Khorshidian, N., Shadnouch, M., Zabihzadeh Khajavi, M., Sohrabvandi, S., Yousefi, M., ve Mortazavian, A. M. (2021). Fructose and high fructose corn syrup: are they a two-edged sword? *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **72(5)**, 592-614.
<https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1862068>
- Kizilkaya, D., Unal, F., Beyzi, E., Kulahci, M. B., Calis Ismetoglu, G., Yuzbasioglu, D., ve Suludere, Z. (2023). Comparative investigation of iron oxide nanoparticles and microparticles using the *in vitro* bacterial reverse mutation and *in vivo* *Allium* chromosome aberration and comet assays. *Journal of Nanoparticle Research*, **25(9)**, 173.
<https://doi.org/10.1007/s11051-023-05819-x>
- Lodha, D., Rajasekaran, S., Jayavelu, T., & Subramaniam, J. R. (2022). Detrimental effects of fructose on mitochondria in mouse motor neurons and on *C. elegans* healthspan. *Nutritional Neuroscience*, **25(6)**, 1277-1286.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1853413>
- Ma, J., Fox, C. S., Jacques, P. F., Speliotes, E. K., Hoffmann, U., Smith, C. E., ... & McKeown, N. M., 2015. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *Journal of hepatology*, **63(2)**, 462-469.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.032>
- Magenis, M. L., de Oliveira Monteiro, I., Damiani, A. P., Dagostin, L. S., Possamai, O. L., Medeiros, E. B., ... ve de Andrade, V. M. (2025). Maternal exercise before and during pregnancy protects against genotoxicity and promotes offspring hippocampal health in mice prenatally exposed to high fructose. *Mutagenesis*, geaf001.
<https://doi.org/10.1093/mutage/geaf001>
- Mamur, S., Yüzbaşıoğlu, D., Bülbül, S. N., ve Ünal, F. (2022). Investigation of cyto-genotoxic effects of a food sweetener Acesulfame potassium. *Food and Health*, **8(4)**, 273-283.
<https://doi.org/10.3153/FH22025>
- Muriel, P., López-Sánchez, P., ve Ramos-Tovar, E. (2021). Fructose and the Liver. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(13)**, 6969.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136969>
- Nicuta, D., Grosu, L., Patriciu, O., Voicu, R. ve Alexa, I. (2025). The *Allium cepa* Model: A Review of Its Application as a Cytogenetic Tool for Evaluating the Biosafety Potential of Plant Extracts. *Methods and Protocols*, 8(88).
<https://doi.org/10.3390/mps8040088>
- Özkan, S., & Liman, R. (2019). Cytotoxicity and genotoxicity in *Allium cepa* L. root meristem cells exposed to the herbicide penoxsulam. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, **15 (2)**: 221–226.
<https://doi.org/10.1111/jfbc.13496>
- Pasqualli, T., Chaves, P. E. E., da Veiga Pereira, L., Serpa, É. A., Flávio Souza de Oliveira, L., ve Mansur Machado, M. (2020). The use of fructose as a sweetener. Is it a safe alternative for our immune system? *Journal of Food Biochemistry*, **44(11)**, e13496.
<https://doi.org/10.1111/jfbc.13496>
- Schreiner, G. E., Eckert, G. L., Schuster, M. F., Baroni, S., de Pelegrin, C. M. G., ve Dartora, N. (2024). Cytotoxic and genotoxic effects of aqueous extracts of *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook.) Tronc. using *Allium cepa* L. assay. *Pharmacological Research-Natural Products*, **2**, 100011.
<https://doi.org/10.1016/j.prenap.2023.100011>
- Sigman-Grant, M., ve Morita, J. (2003). Defining and interpreting intakes of sugars. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **78(4)**, 815S-826S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/78.4.815S>
- Softic, S., Cohen, D. E., ve Kahn, C. R. (2016). Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 1282-1293.
<https://doi.org/10.1007/s10620-016-4054-0>
- Staltner, R., Burger, K., Baumann, A., ve Bergheim, I. (2023). Fructose: a modulator of intestinal barrier function and hepatic health? *European Journal of Nutrition*, **62(8)**, 3113-3124.
<https://doi.org/10.1007/s00394-023-03232-7>
- Stanhope, K. L., Schwarz, J. M., ve Havel, P. J. (2013). Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. *Current Opinion in Lipidology*, **24(3)**, 198-206.
<https://doi.org/10.1097/mol.0b013e3283613bca>
- Tatibouët, A., Yang, J., Morin, C., ve Holman, G. D. (2000). Synthesis and evaluation of fructose analogues as inhibitors of the D-fructose transporter GLUT5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **8(7)**, 1825–1833.
[https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(00\)00108-5](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(00)00108-5)
- Tetri, L. H., Basaranoglu, M., Brunt, E. M., Yerian, L. M., ve Neuschwander-Tetri, B. A. (2008). Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **295(5)**, G987-G995
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90272.2008>

- Thompson, G. A. M., Ursu, O., Babkin, P., Iancu, C. V., Whang, A., Oprea, T. I., ve Choe, J. Y. (2016). Discovery of a specific inhibitor of human GLUT5 by virtual screening and *in vitro* transport evaluation. *Scientific Reports*, **6(1)**, 24240. <https://doi.org/10.1038/srep24240>
- Ting, K. K. (2024). Fructose-induced metabolic reprogramming of cancer cells. *Frontiers in Immunology*, **15**, 1375461. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1375461>
- Tuncay, B., 2021. Vermikompostun genotoksik ve antigenotoksik etkilerinin bitki doku kültüründe allium testi ile incelenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- Ünal, F., Saygılı, Y., Akbaş, E., 2022, Genetik Toksikoloji. Bölüm 13, Ünal, F., Yüzbaşıoğlu, D., (Editörler), Nobel Yayıncılık, 313-340.
- Urrego Arredondo, A. L., Moreno Urrutia, C. D., Gonzalez Calderon, J. D. ve Gutiérrez Vargas, J. A., 2025. Effects of fructose consumption during pregnancy in murine models. *Biomedical Reports*, **22(5)**, 87. <https://doi.org/10.3892/br.2025.1965>
- Xue, P., Tan, F., Liu, H., ve Xue, B., 2021. Low-temperature heat capacity of D-glucose and D-fructose. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **145**, 3235-3242. <http://dx.doi.org/10.1007/s10973-020-09849-8>
- Yürük, A. A., ve Nergiz-Ünal, R., 2019. Diyetle Alınan Fruktozun Kronik Hastalıkların Gelişmesinde ve Prognozunda Etkisi Var mıdır? [Is There an Effect of Dietary Fructose on Development and Prognosis of Chronic Diseases?]. *Florence Nightingale hemşirelik dergisi*, **27(1)**, 63-78. <https://doi.org/10.26650/FNHN346677>
- Yüzbaşıoğlu, D., Ünal, F., Sancak, C., ve Kasap, R., 2003. Cytological effects of the herbicide racer "flurochloridone" on *Allium cepa*. *Caryologia*, **56(1)**, 97-105. <http://doi.org/10.1080/00087114.2003.10589312>